

# Synthese von $\alpha$ -Aminonitrilen durch Oxidation tertiärer Amine

Michael North\*

## Stichwörter:

Amine · Cyanide · Homogene Katalyse · Oxidationen · Ruthenium

Verbindungen, die vielseitige funktionelle Gruppen in enger Nachbarschaft enthalten, sind äußerst nützliche Zwischenstufen in der chemischen Synthese – ein Beispiel sind  $\alpha$ -Aminonitrile. Diese lassen sich durch einfache Hydrolyse der Nitrilgruppe in  $\alpha$ -Aminosäuren überführen, und durch nucleophile Additionen an die Nitrilgruppe erhält man  $\alpha$ -Aminoaldehyde, -ketone, -alkohole und 1,2-Diamine. Zur Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen wird fast ausschließlich die Strecker-Reaktion angewendet, eine Dreikomponentenkondensation einer Carbonylverbindung mit einem Amin und Cyanid.<sup>[1]</sup> Sie kann entweder als Eintopfreaktion durchgeführt werden oder stufenweise durch Synthese des Imins und anschließende Umsetzung mit Cyanid. Die Strecker-Synthese ist normalerweise eine sehr gute Methode zur Umsetzung von Aldehyden zu  $\alpha$ -Aminonitrilen unter milden Bedingungen und mit hohen Ausbeuten. Mit Ketonen werden in der klassischen symmetrischen Strecker-Synthese allerdings häufig nur geringe Ausbeute an  $\alpha$ -Aminonitrilen erhalten, insbesondere bei sterisch anspruchsvollen Aminen. Asymmetrische Varianten der Strecker-Synthese, die ein chirales Auxiliar am Amin verwenden, sind gut untersucht,<sup>[1–3]</sup> und kürzlich wurden katalytische asymmetrische Strecker-Synthesen entwickelt.<sup>[3–5]</sup>

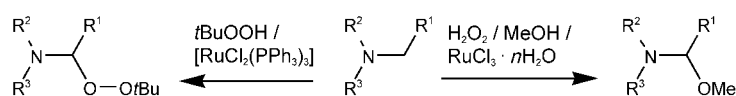
Eine alternative Methode zur Herstellung von  $\alpha$ -Aminonitrilen ist die Oxidation eines sekundären Amins zum Imin oder eines tertiären Amins zum Iminiumion und Abfangen dieser Zwischenstufen mit Cyanid. Sekundäre Amine können mit Benzolseleninsäureanhydrid als Oxidationsmittel in ein isolierbares Imin überführt werden, das unter wasserfreien Bedingungen mit Cyanid umgesetzt wird.<sup>[6]</sup> Eine weitere Möglichkeit besteht in der N-Chlorierung sekundärer Amine mit anschließender Dehydrochlorierung zum Imin und Addition von Cyanwasserstoff.<sup>[7]</sup>

Tertiäre Amine können durch Oxidation mit Chlordioxid in Gegenwart von Natriumcyanid in die  $\alpha$ -Aminonitrile überführt werden.<sup>[8]</sup> Alternativ sind  $\alpha$ -Aminonitrile durch Oxidation tertiärer Amine mit Wasserstoffperoxid oder *meta*-Chlorperbenzoesäure zu den N-Oxiden, anschließende Überführung in die Iminiumionen mit Trifluoressigsäureanhydrid und Abfangen der gebildeten Iminiumionen mit Kaliumcyanid zugänglich.<sup>[9]</sup> Mit Quecksilber(II)-acetat werden tertiäre Amine zu den Enaminen oxidiert, die sich durch nachfolgende Reaktion mit Cyanwasserstoff in das  $\alpha$ -Aminonitril überführen lassen.<sup>[10]</sup> Es wurde ferner berichtet, dass die Elektrolyse tertiärer Amine in Methanol in Gegenwart von Natriumcyanid zu  $\alpha$ -Aminonitrilen führt, wobei wahrscheinlich intermediär ebenfalls ein Iminiumion entsteht.<sup>[11]</sup> *N,N*-Dimethylarylamine reagieren mit 1-Cyan-3-(1*H*)-benzo-1,2-

iodoxolen,<sup>[12]</sup> Benzoylcyanid und Sauerstoff in Gegenwart von Eisen(III)-chlorid,<sup>[13]</sup> oder aber mit Tetracyanethylen unter Einfluss von Hitze und Licht<sup>[14]</sup> oder Rattenlebermikrosomen<sup>[15]</sup> zu *N*-Cyanmethyl-*N*-methylarylaminen.

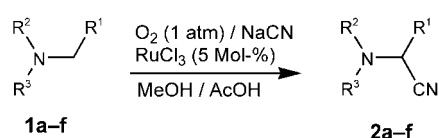
Murahashi et al. berichteten 1988, dass Rutheniumverbindungen die  $\alpha$ -Oxidation von tertiären Aminen durch *tert*-Butylhydroperoxid zu  $\alpha$ -Aminoperoxyethern katalysieren (Schema 1), wobei die besten Ergebnisse mit 3 Mol-%  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  als Katalysator erzielt wurden.<sup>[16,17]</sup> Die Autoren konnten anschließend zeigen, dass bei Verwendung von wässriger Wasserstoffperoxidlösung und Methanol anstelle von *tert*-Butylhydroperoxid  $\alpha$ -Aminoalkylmethylether erhalten werden. In diesem Fall erwies sich hydratisiertes Ruthenium(III)-chlorid (5 Mol-%) als wirkungsvollster Katalysator (Schema 1).<sup>[18]</sup> Die Zielsetzung dieser Studien war die Herstellung eines synthetischen Analogons von Cytochrom P450.<sup>[19]</sup>

Aufbauend auf diesen Arbeiten entwickelten Murahashi und Mitarbeiter kürzlich eine neue Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen aus tertiären Aminen.<sup>[20]</sup> Hierbei werden bei der Umsetzung von tertiären Aminen mit Natriumcyanid in Gegenwart von Sauerstoff und katalytischen Mengen Ruthenium(III)-chlorid  $\alpha$ -Aminonitrile erhalten (Schema 2). Das Lösungsmittel für diese Synthese wurde gezielt gewählt, und ein Zusatz von Essigsäure erwies sich als notwendig. Die besten Resultate wurden mit



Schema 1.  $\alpha$ -Oxidation tertiärer Amine.

[\*] Prof. M. North  
Department of Chemistry  
King's College London  
Strand, London, WC2R2LS  
(Großbritannien)  
Fax: (+44) 870-1313-783  
E-mail: michael.north@kcl.ac.uk



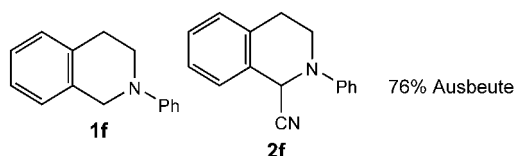
**1a,2a:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Ph; 88% Ausbeute

**1b,2b:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 94% Ausbeute

**1c,2c:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 84% Ausbeute

**1d,2d:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = 4-PhOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 81% Ausbeute

**1e,2e:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 88% Ausbeute



**Schema 2.** Ruthenium-katalysierte Aminonitril-Synthese.

5 Mol-% des Katalysators in Methanol/Essigsäure bei 60 °C erhalten. Unter diesen Bedingungen konnte für die Umwandlung von *N,N*-Dimethylanilin in *N*-Cyanmethyl-*N*-methylanilin eine Ausbeute von über 80% erzielt werden. Die Reaktion von Tetrahydroisochinolin **1f** zum Aminonitril **2f** verlief mit einer Ausbeute von 76%. Herauszuheben ist, dass anstelle der in früheren Arbeiten von Murahashi verwendeten Peroxide<sup>[16,18]</sup> hier molekularer Sauerstoff als Oxidationsmittel verwendet wurde.

Der Mechanismus der in Schema 2 gezeigten Reaktion wurde durch Mura-

hashi et al. anhand eines Hammett-Diagramms analysiert. Demnach korrelieren die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten *para*-substituierter *N,N*-Dimethylaniline mit den Hammett- $\sigma$ -Parametern. Der hierbei erhaltene  $\rho$ -Wert von  $-3.35$  deutet darauf hin, dass das Amin im oder vor dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt oxidiert wird. Die Autoren untersuchten weiter den Deuterium-Isotopeneffekt bei *para*-substituierten *N*-Methyl-*N*-trideuteromethylanilinen. Der beobachtete Isotopeneffekt ( $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ ) hing

vom Wert des Hammett- $\sigma$ -Parameters ab, wobei bei elektronenschiebenden Substituenten die größten und bei elektronenziehenden die kleinsten Isotopeneffekte beobachtet wurden. Des Weiteren konnten die Autoren zeigen, dass für jedes in der Reaktion verbrauchte Sauerstoffmolekül zwei Amine in das jeweilige  $\alpha$ -Aminonitril überführt wurden.

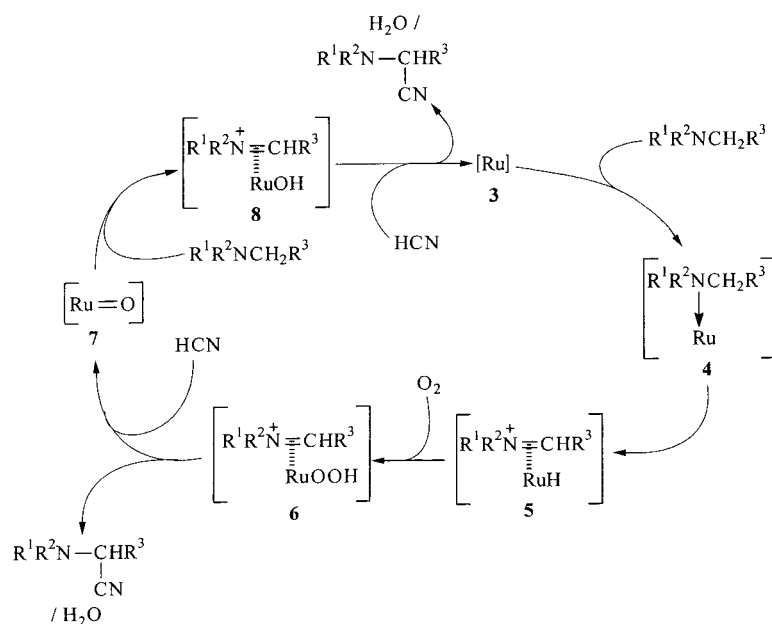
Diese Beobachtungen können mit dem in Schema 3 gezeigten Reaktionsmechanismus erklärt werden, der auch mit früheren Arbeiten zur katalytischen Oxidation tertiärer Amine in Einklang ist.<sup>[19]</sup> Die Koordination des freien Elek-

tronenpaares des tertiärenamins an den Rutheniumkomplex **3** führt zum Komplex **4**. Wasserstofftransfer vom koordinierten Amin zum Ruthenium ergibt den Rutheniumhydrid-Iminium-Komplex **5**, aus dem durch Insertion eines Sauerstoffmoleküls in die Ru-H-Bindung der Rutheniumperoxokomplex **6** entsteht. Die folgende Reaktion von **6** mit Cyanwasserstoff, der in situ durch Protonierung von Natriumcyanid durch Essigsäure gebildet wird, ergibt ein Äquivalent des Aminonitrils zusammen mit Wasser und der Rutheniumoxyverbindung **7**. Der Komplex **7** kann ein weiteres Amin koordinieren, wobei durch anschließenden Wasserstofftransfer vom koordinierten Amin zur Ru=O-Einheit der Komplex **8** gebildet wird. Mit einer weiteren Addition von Cyanwasserstoff an das koordinierte Iminiumion in Komplex **8** vervollständigt sich der Katalysezyklus unter Bildung eines zweiten Äquivalents des Aminonitrils und Wasser sowie des Ausgangskomplexes **3**.

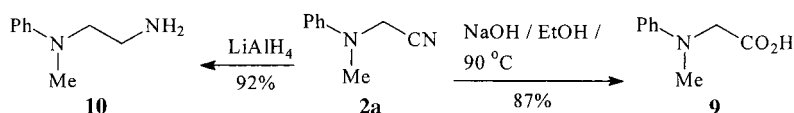
Das Chiralitätszentrum des Aminonitrils wird in diesem Katalysezyklus durch die Cyanidaddition an den Iminium-Liganden in den Komplexen **6** und **8** erzeugt. Folglich sollte, aufbauend auf der hier vorgestellten Reaktion, die Verwendung chiraler Liganden am Ruthenium die Entwicklung einer katalytischen asymmetrischen Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen ermöglichen, insbesondere da über die Katalyse vergleichbarer Reaktionen durch [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] berichtet wurde.<sup>[16]</sup> Eine solche Entwicklung wäre äußerst wertvoll, da bisher nur wenige katalytische asymmetrische Strecker-Synthesen bekannt sind.<sup>[3,4]</sup>

Als Beispiel für die vielseitige Verwendbarkeit der auf diese Weise zugänglichen  $\alpha$ -Aminonitrile wurde **2a** zum einen mit Natriumhydroxid zum Glycinderivat **9** hydrolysiert, zum anderen mit Lithiumaluminiumhydrid zum unsymmetrischen Diamin **10** reduziert (Schema 4).

Die in Schema 2 gezeigte Ruthenium-katalysierte Reaktion ist ein biomimetisches System, mit dem tertiäre Amine mit molekularem Sauerstoff als Oxidationsmittel in die entsprechenden  $\alpha$ -Aminonitrile überführt werden. Die Ru=O-Spezies im Katalysezyklus entspricht hierbei dem Fe=O-Porphyrin-



**Schema 3.** Vorgeschlagener Mechanismus der Ruthenium-katalysierten Aminonitril-Synthese.



**Schema 4.** Beispiele für Umsetzungen von  $\alpha$ -Aminonitrilen.

komplex in Cytochrom P450. Es scheint wahrscheinlich, dass die hier vorgestellten Arbeiten die Entwicklung eines asymmetrischen Katalysators ermöglichen, der in der Lage ist, tertiäre Amine in nichtracemische  $\alpha$ -Aminonitrile und letztendlich in  $\alpha$ -Aminosäuren zu überführen.

Online veröffentlicht am 15. Juli 2004

- [1] Eine Übersicht hierzu: M. North in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Vol. 3 (Hrsg.: A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 611–617.
- [2] Übersichtsartikel zu diesem Thema: a) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645–732; b) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517–3599.
- [3] Übersichtsartikel zu diesem Thema: a) H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795–2828; b) D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359–373; c) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094.

- [4] Neuere Arbeiten auf diesem Gebiet: a) S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634; b) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014; c) B. Liu, X. Feng, F. Chen, G. Zhang, X. Cui, Y. Jiang, *Synlett* **2001**, 1551–1554; d) H. Nogami, S. Matsunaga, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 279–283; e) M. Chavarot, J. J. Byrne, P. Y. Chavanc, Y. Vallée, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1147–1150.
- [5] Eine kürzlich publizierte Arbeit behandelt die verwandte asymmetrische Addition von Cyanwasserstoff an Hydrazon: J. M. Keith, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153–155.
- [6] D. H. R. Barton, A. Billion, J. Boivin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1229–1232, zit. Lit.
- [7] G. Stork, R. M. Jacobsen, R. Levitz, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 771–774.
- [8] C.-K. Chen, A. G. Hortmann, M. R. Marzabadi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4829–4831.
- [9] a) W. C. Groutas, M. Essawi, P. S. Portoghese, *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 495–502; b) M. Lounasmaa, A. Koskinen, *Heterocycles* **1982**, *19*, 2115–2117.
- [10] N. J. Leonard, A. S. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1984–1987.

- [11] a) S. Andreades, E. W. Zahnow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4181–4190; b) T. Chiba, Y. Takata, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2973–2977; c) E. Le Gall, J.-P. Hurvois, T. Renaud, C. Moinet, A. Tallec, P. Uriac, S. Sinbandhit, L. Toupet, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 2089–2101.
- [12] V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. P. Kratsutsky, J. T. Bolz, B. Mismash, J. K. Woodward, A. J. Simonsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7975–7978.
- [13] S. Murata, K. Teramoto, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1297–1298.
- [14] M. Ohashi, S. Suwa, Y. Osawa, K. Tsujimoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 2219–2223.
- [15] J. Iley, R. Tolando, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 2328–2336.
- [16] S.-i. Murahashi, T. Naota, K. Yonemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8256–8258.
- [17] Verwandte Studien zur Ruthenium-katalysierten Oxidation primärer und sekundärer Amine: K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1518–1521; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1480–1483, zit. Lit.
- [18] S.-i. Murahashi, T. Naota, N. Miyaguchi, T. Nakato, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6991–6994.
- [19] Eine Übersicht hierzu: S.-i. Murahashi, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2670–2693; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2443–2465.
- [20] S.-i. Murahashi, N. Komiya, H. Terai, T. Nakae, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15312–15313.