

Katalytisch-asymmetrische Acylycyanierung von Iminen**

Subhas Chandra Pan, Jian Zhou und Benjamin List*

Die Strecker-Reaktion zwischen vorab gebildeten oder in situ erzeugten Iminen und Blausäure ist die wahrscheinlich wichtigste Methode zur Synthese von α -Aminosäuren.^[1] Obwohl es bereits eine Reihe praktischer und breit anwendbarer asymmetrischer Varianten gibt,^[2,3] ist diese Transformation immer noch eine Herausforderung für die moderne Methodenentwicklung, und es werden regelmäßig neue Syntheseverfahren publiziert. Die Verwendung der hochgiftigen und flüchtigen Blausäure wird als problematisch betrachtet, weshalb besser handhabbare Alternativen wünschenswert sind. Hier beschreiben wir die Entwicklung einer neuen Variante der asymmetrischen Strecker-Reaktion, der Brønsted-Säure-katalysierten Acylycyanierung von Iminen mit dem gut handhabbaren und kommerziell erhältlichen Acetylcyanid (**1**). Interessanterweise erwies sich insbesondere der chirale Thioharnstoff **13** (siehe Schema 1) als ausgezeichneter und hohenantioselektiver Katalysator dieser neuen Reaktion mit perfekter Atomökonomie.

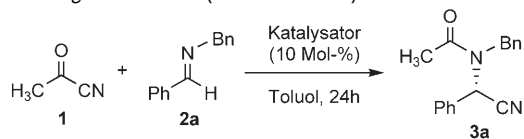
Ein Reihe von Cyanidquellen wurde bereits in katalytisch-asymmetrischen Strecker-Reaktionen verwendet. So kommt neben der Blausäure selbst auch das Trimethylsilylcyanid (TMSCN) in Betracht, das in Gegenwart eines Alkohols Blausäure freisetzt. Insbesondere brachten Arbeiten von Jacobsen et al.^[2] die wohl leistungsfähigsten und breitest anwendbaren Katalysatoren für die asymmetrische Strecker-Reaktion von Iminen mit Blausäure oder Trimethylsilylcyanid hervor. Vor kurzem wurde darüber hinaus das gut handhabbare und nicht flüchtige Kaliumcyanid von Maruoka et al. in hohenantioselektiven phasentransferkatalysierten asymmetrischen Strecker-Reaktionen von vorab gebildeten N-sulfonylierten Iminen eingesetzt.^[4]

Bemerkenswerterweise wurde das Acetylcyanid (**1**) bisher noch nicht in der asymmetrischen Strecker-Reaktion verwendet. Dieses Reagens und analoge α -Oxonitrile wurden zwar häufiger in der Synthese von Cyanhydrinestern aus Carbonylverbindungen eingesetzt,^[5] deren Reaktion mit Iminen wurde aber deutlich seltener untersucht. So konnten Dornow et al. 1958 zeigen, dass α -Oxonitrile sowohl unkata-

lysiert als auch in Gegenwart katalytischer Mengen an Triethylamin bereitwillig mit Iminen zu den α -Acyloaminonitrilen reagieren.^[6] Diese sind mögliche Ausgangsverbindungen für die Synthese von α -Aminosäuren und ihrer Derivate. Ziel unserer Untersuchungen war es, eine asymmetrische Variante dieser äußerst selten angewendeten Reaktion zu entwickeln.^[7]

In Analogie zu den Arbeiten von Dornow et al. untersuchten wir zunächst die Katalyse der Reaktion zwischen dem Imin **2a** (das von Benzaldehyd abgeleitet ist) und Acetylcyanid unter Verwendung chiraler Basen (Schema 1, Tabelle 1). Während Triethylamin (**4**) nur eine sehr geringe Aktivität aufweist, katalysieren Cinchona-Alkaloide wie Chinin (**5**) die Reaktion sehr effektiv bei 0°C, liefern allerdings nur racemisches Produkt **3a** (Eintrag 2). Im Unterschied zur Basekatalyse fanden wir, dass Brønsted-Säuren die Reaktion signifikant beschleunigen (Eintrag 3). Deshalb untersuchten wir zunächst eine Reihe chiraler Phosphorsäure-Katalysatoren (Einträge 4–6), wie sie in letzter Zeit in mehreren Transformationen^[8] – unter anderem in der Strecker-Reaktion^[9] – eingesetzt wurden. Zwar fanden wir, dass sich die Reaktion von Imin **2a** mit Acetylcyanid (**1**) effizient mit derartigen Brønsted-Säure-Katalysatoren durchführen lässt (Tabelle 1), die höchsten hierbei erzielten Enantioselektivitäten (76:24 e.r.) blieben jedoch enttäuschend. Im Zuge dieser Untersuchungen stellten wir fest, dass sich die Reaktion nicht nur durch stärkere („spezifische“) Brønsted-Säuren, sondern auch durch Wasserstoffbrückendonoren („allgemeine Brønsted-Säuren“) katalysieren lässt.^[10] Hierbei identifizierten wir insbesondere den Schreiner-Thioharnstoff **10** als ausgezeichneten Katalysator (Tabelle 1, Eintrag 7).^[11] Daraufhin unter-

Tabelle 1: Identifizierung eines asymmetrischen Katalysators für die Acylycyanierung von Imin **2a** (siehe Schema 1).



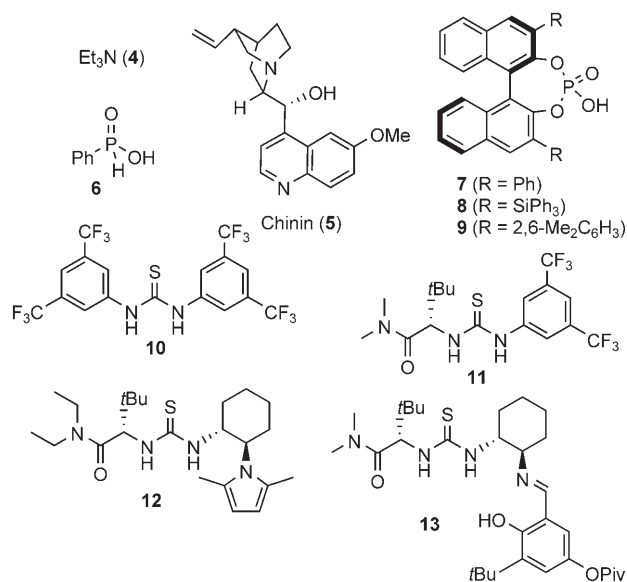
Eintrag	Kat.	T [°C]	Ausb. [%] ^[a]	e.r. ^[b]
1	4	0	4	–
2	5	0	70	52:48
3	6	0	88	–
4 ^[c]	7	–40	95	61:39
5 ^[c]	8	–40	90	52:48
6 ^[c]	9	–40	95	76:24
7	10	0	98	–
8	11	–40	99	60:40
9	12	–40	99	97:3
10	13	–40	98	> 99:1

[a] Bestimmt mit GC. [b] Enantiomerenverhältnis bestimmt mit HPLC. [c] Reaktionszeit 48 h.

[*] S. C. Pan, Dr. J. Zhou, Prof. Dr. B. List
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2999
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Wir bedanken uns bei Simone Marcus für die technische Unterstützung. Wir danken der DFG (Schwerpunktprogramm „Organokatalyse“ SPP1179) für ihren Beitrag zur Finanzierung dieser Arbeit, der Max-Planck-Gesellschaft und Novartis für ihre großzügige Unterstützung sowie den Firmen BASF, Degussa, Merck, Saltigo und Wacker für Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 1. Übersicht über Brønsted-Basen und -Säuren, die als chirale Katalysatoren für die Acylycyanierung von Imin **2a** untersucht wurden (siehe Tabelle 1). Piv = Pivaloyl.

suchten wir auch chirale Harnstoffe **11–13** (Einträge 8–10), wie sie von Jacobsen et al.^[2] in die asymmetrische Katalyse eingeführt wurden. Insbesondere Katalysator **13** erwies sich als hoehenantioselektiv und lieferte das gewünschte Produkt in enantiomerenreiner Form (Eintrag 10). Nach weiterer Optimierung stellte sich heraus, dass dieser Katalysator breit anwendbar ist und die Reaktion von Acetylcyanid mit verschiedenen Iminen in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten katalysiert (Tabelle 2).

Wie gezeigt, können sowohl aromatische und heteroaromatische als auch aliphatische, verzweigte, unverzweigte und ungesättigte Imine mithilfe dieser Reaktion in sehr hohen Enantioselektivitäten umgesetzt werden. Interessanterweise hängt die Stereoselektivität unter anderem von der Menge des Katalysators ab. So ergab die Reaktion des aliphatischen Imins **2i** in Gegenwart von nur 1 Mol-% des Katalysators das gewünschte Produkt in nur 78:22 e.r. Bei der Verwendung von 2 Mol-% stieg das Enantiomerenverhältnis auf 96:4 und stabilisierte sich dann ab der Verwendung von 5 Mol-% auf 98:2 e.r. (Tabelle 2, Eintrag 9). Eine weitere Erhöhung der Katalysatormenge brachte keine Verbesserung des Enantiomerenverhältnisses mit sich. Vermutlich spielen bei niedrigeren Katalysatormengen unkatalysierte oder substratkatalysierte Hintergrundreaktionen eine bedeutendere Rolle.

Gegenwärtig nehmen wir an, dass die Reaktion über ein *N*-Acyyliminiumion als Intermediat verläuft.^[12] Dessen Reaktion mit Cyanid könnte durch den Wasserstoffbrückenkatalysator ermöglicht werden, der entweder das Cyanid oder das intermediäre *N*-Acyyliminiumion oder beide aktivieren könnte. Alternativ könnte möglicherweise eine kleine Menge HCN aus dem Reagens entstehen, sodass das gewöhnliche *N*-Benzyl-Produkt der Strecker-Reaktion entsteht. Dieses wiederum kann mit Acetylcyanid zum Produkt **3** unter Regeneration von HCN reagieren. Da die von uns und die von Jacobsen vorgestellte Reaktion das gleiche Enantiomer lie-

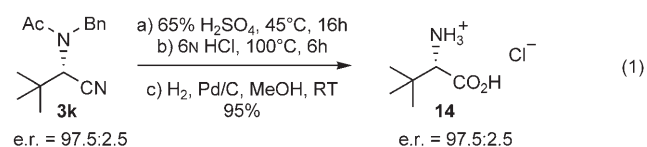
Tabelle 2: Substratspektrum der katalytisch-asymmetrischen Acylycyanierungen von Iminen.

Eintrag ^[a]	R	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	e.r. ^[c]
1	Ph	3a	94	98:2
2	4-MeOC ₆ H ₄	3b	95	98:2
3	4-ClC ₆ H ₄	3c	87	99:1
4 ^[d]	2-ClC ₆ H ₄	3d	86	99:1
5	2-Naph	3e	92	98:2
6 ^[d]	2-Furyl	3f	94	94.5:5.5
7	Ph-CH=CH ₂	3g	83	97:3
8 ^[d]	Ph-CH=CH ₂	3h	82	99:1
9 ^[d]	<i>i</i> Pr	3i	87	97.5:2.5
10	<i>c</i> -Hex	3j	88	96:4
11 ^[d]	<i>t</i> Bu	3k	62	98:2
12 ^[d]	<i>n</i> Bu	3l	76	97:3
13 ^[d]	<i>t</i> BuCH ₂	3m	87	98:2

[a] Falls nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen mit 1 Mol-% Katalysator durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Chromatographie an Kieselgel. [c] Bestimmt mit HPLC. [d] 5 Mol-% Katalysator.

fern, lassen sich ähnliche Mechanismen und Übergangszustände postulieren.

Das *N*-acylierte Produkt der Reaktion (z.B. **3k**) kann leicht und in hohen Ausbeuten in die entsprechende Aminosäure und ihre Salze durch säurekatalysierte Hydrolyse und anschließende Hydrierung (z.B. **14**) überführt werden, ohne dass Racemisierung eintritt [Gl. (1)].



Zusammenfassend haben wir eine neue, effiziente und potenziell nützliche Variante der asymmetrischen Strecker-Reaktion, die Brønsted-Säure-katalysierte Acylycyanierung von Iminen mit Acetylcyanid als neuer Cyanidquelle, entwickelt. Die gewünschten Produkte **3** werden in exzellenten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten, wenn Imine **2** mit Acetylcyanid (**1**) in Gegenwart des Katalysators **13** umgesetzt werden. Acetylcyanid ist kommerziell erhältlich und als Flüssigkeit leicht handhabbar. Die Bandbreite der Acylycyanierung ist bemerkenswert, so können aliphatische wie auch aromatische Imine eingesetzt werden. Über die offensichtliche Anwendung zur Herstellung von Aminosäuren und ihrer Derivate hinaus kann eine nützliche Verwendung zur asymmetrischen Synthese von α -Amidonitrilen aus drei Komponenten – nämlich Aldehyden, Aminen und Alkanoylcyaniden – vorhergesagt werden. Deshalb könnte die Reaktion sowohl beim Aufbau von Verbindungsbibliotheken als auch in der medizinischen Chemie Anwendung finden.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift: Imin **2** (0.5 mmol) wurde mit chiralem Thioharnstoffkatalysator **13** (1–5 Mol-%) versetzt, in Toluol (1 mL) gelöst und unter Argon auf -40°C gekühlt. Nach zehn Minuten wurde Acetylcyanid (50 μL , 0.75 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben und die Mischung bei -40°C für 20–50 h gerührt. Das Produkt wurde ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat) isoliert und das Enantiomerenverhältnis mit HPLC bestimmt.

Eingegangen am 5. September 2006

Online veröffentlicht am 12. Dezember 2006

Stichwörter: Acylcyanierung · Asymmetrische Katalyse · Organokatalyse · Strecker-Reaktionen · Thioharnstoffe

- [1] Übersichten: a) H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795–2827; b) L. Yet, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 900–902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 875–877; c) C. Spino, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1796–1798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1764–1766.
- [2] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902; b) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315–5316; c) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336–1338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279–1281; d) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867–870; e) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014; f) A. G. Wenzel, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Synlett* **2003**, 1919–1922.
- [3] a) H. Ishitani, S. Komiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3369–3371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3186–3188; b) E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157–160; c) C. A. Krueger, K. W. Kuntz, C. D. Dzierba, W. G. Wirschun, J. D. Gleason, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284–4285; d) M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1716–1718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1650–1652; e) S. Nakamura, N. Sato, M. Sugimoto, T. Toru, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1513–1516; f) V. Banphavichit, W. Mansawat, W. Bhanthumnavin, T. Vilaivan, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10559–10568; g) A. Berkessel, S. Mukherjee, J. Lex, *Synlett* **2006**, 41–44.
- [4] T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2548–2549.
- [5] a) J. Tian, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3788–3790; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636–3638; b) J. Tian, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3021–3024; c) N. Yamagiwa, J. Tian, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3413–3422; d) S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6295–6296; e) J. Casas, A. Baeza, J. M. Sansano, C. Nájera, J. M. Saá, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197–200; f) Y. N. Belokon, A. J. Blacker, L. A. Clutterbuck, M. North, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4505–4507; g) S. Lundgren, E. Wingstrand, M. Penhoat, C. Moberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11592–11593; h) Y. N. Belokon, E. Ishibashi, H. Nombra, M. North, *Chem. Commun.* **2006**, *16*, 1775–1777.
- [6] a) A. Dornow, S. Lüpfer, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2718–2722; b) A. Dornow, S. Lüpfer, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 1780–1786; c) A. Dornow, S. Lüpfer, US-Patent 2849477, **1958**.
- [7] a) M. J. Gardent, M. M. Delépine, *C. R. Acad. Sci.* **1958**, *247*, 2153–2156; b) M. Rai, K. Krishan, A. Singh, *Indian J. Chem. Sect. B* **1978**, *16*, 834–835; c) M. Sakamoto, Y. Akiyama, N. Furumi, K. Ishii, Y. Tomimatsu, T. Date, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2623–2631.
- [8] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568; b) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583–2585; c) T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523–1526; d) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141–143; e) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914–4916; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796–4798; f) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357; g) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804–11805; h) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360–9361; i) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312–2315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254–2257; j) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783; k) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765–3768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683–3686; l) S. Hoffmann, A. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590–7593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427; m) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086–1087; n) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696–15697; o) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86.
- [9] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679–2681; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617–2619.
- [10] a) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; c) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427.
- [11] a) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217–220; b) A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407–414.
- [12] Andere durch Harnstoffe katalysierte Reaktionen, die über *N*-Acyliminiumionen verlaufen: a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558–10559; b) M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6858–6862; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700–6704.