

Enantioselektive Strecker-Reaktion mit einem Organokatalysator ohne Wasserstoffbrückendonor-Funktion**

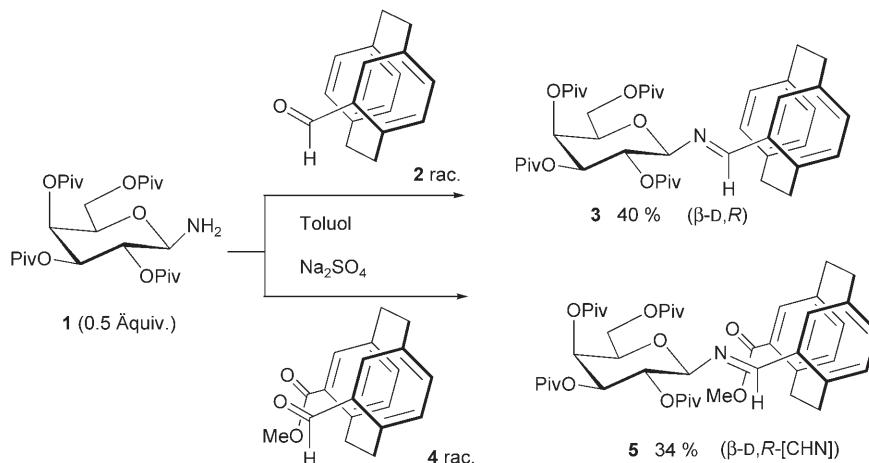
Mihaela Negru, Dieter Schollmeyer und Horst Kunz*

Professor Dieter Seebach zum 70. Geburtstag gewidmet

Die Strecker-Reaktion^[1] ist von großem Interesse für die Natur- und Wirkstoffsynthese. Ihre Produkte, die α -Aminonitrile, lassen sich einfach in α -Aminosäuren, 1,2-Diamine oder 2-Aminoalkohole überführen, die alleamt wichtige Bausteine für die Synthese von biologisch wirksamen Verbindungen verkörpern. Die stereoselektive Führing der Strecker-Reaktionen^[2,3] zu möglichst enantiomerenreinen α -Aminonitriilen findet daher besondere Beachtung. Chirale Metallkomplex-Katalysatoren^[4] wurden dafür entwickelt, ebenso wie effiziente Organokatalysatoren, die in der Regel potente Wasserstoffbrückendonoren^[5] oder Brønsted-Säuren sind.^[6] Als Promotoren wurden axial-chirale Aryldi-*N*-oxide in äquimolaren Mengen verwendet.^[7]

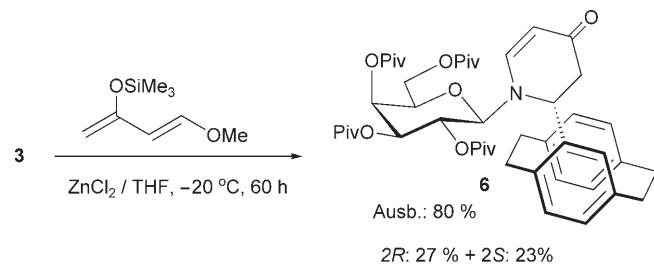
Wir beschreiben hier einen neuen Typ von Organokatalysatoren für die enantioselektive Strecker-Reaktion, dessen Bauelemente Glycosylamine^[8] und planar-chirale [2.2]Paracyclophane^[9] sind. Chirale [2.2]Paracyclophane wurden bereits in der enantioselektiven Synthese verwendet, wie etwa Titan-Komplexe von salenartigen Derivaten des [2.2]Paracycophans^[10] in der enantioselektiven Cyanhydrin-Bildung aus aromatischen Aldehyden^[11] oder in enantioselektiven Additionen von Zinkdiethyl an Aldehyde.^[12] Der Versuch, [2.2]Paracyclophan-4-carbaldehyd (**2**)^[13] (Schema 1) durch Iminbildung mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosylamin **1**^[8a,b] einer kinetischen Racematspaltung zu unterwerfen, war nicht erfolgreich. Die diastereomeren Imine ließen sich aber trennen, sodass das Imin **3** als reines (β -D,R)-Stereoisomer erhalten wurde.

In analoger Weise wurde aus racemischem 15-Formyl-[2.2]paracyclophan-4-carbonsäuremethylester (**4**)^[13] das Aldimin **5** nach HPLC-chromatographischer Abtrennung rein gewonnen.



Schema 1. Synthese der *N*-Galactosyl[2.2]paracyclophancarbaldimine.

Die Aldimine **3** und **5** zeichnen sich dadurch aus, dass die C=N-Doppelbindung sowohl auf der *Re*-Seite als auch auf der *Si*-Seite (Hinterseite) räumlich abgeschirmt ist. Entsprechend läuft jeder nucleophile Angriff auf das Imin langsam ab. Die von Zinkchlorid katalysierte Domino-Mannich-Michael-Reaktion mit dem Danishefsky-Dien, die an einfacheren *N*-Galactosyl-Aryl- und -Alkylaldiminen mit hoher Diastereoselektivität unter Angriff an der *Si*-Seite stattfindet,^[14] verlief an **3** langsam und mit geringer Diastereoselektivität (55:45), wobei sogar das *R*-Diastereomer **6** etwas bevorzugt gebildet wurde (Schema 2).



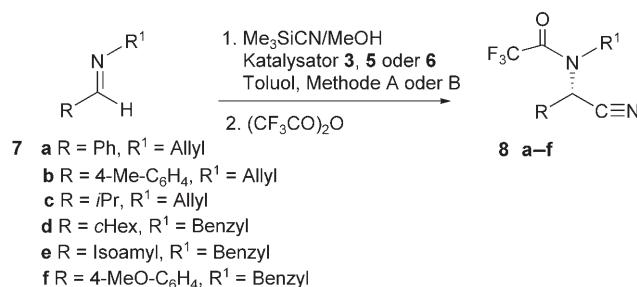
Schema 2. Domino-Mannich-Michael-Reaktion von Imin **3** mit dem Danishefsky-Dien.

Dieser überraschende, wenn auch schwach bevorzugte *Re*-Angriff zeigt an, dass an der Imin-Doppelbindung der Stickstoff eher auf der *Re*-Seite, der Iminkohlenstoff dagegen stärker auf der Rückseite, d.h. der *Si*-Seite, abgeschirmt ist, weshalb das C-Nucleophil überwiegend von der Vorderseite in das π^* -Orbital gelenkt wird.

[*] Dr. M. Negru, Dr. D. Schollmeyer, Prof. Dr. H. Kunz
Institut für Organische Chemie, Universität Mainz
Duisbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)
Fax (+49) 6131-392-4786
E-Mail: hokunz@mail.uni-mainz.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Die *N*-Galactosyl[2.2]paracyclophancarbaldimine erwiesen sich in unerwarteter Weise als wirksame enantioselektive Katalysatoren der Strecker-Reaktion von *N*-Alkylcarbaldiminen **7** mit Trimethylsilylcyanid und Methanol in Toluol bei -50 bis -20°C (Schema 3, Tabelle 1).



Schema 3. Enantioselektive katalysierte Strecker-Reaktion mit den Katalysatoren **3**, **5** und **6**.

Tabelle 1: Enantioselektive Strecker-Reaktion nach Schema 3.

Ansatz (Methode) ^[a]	Imin 7	Kat. (Mol-%)	Reaktion ^[15] t [h]	T [$^{\circ}\text{C}$]	Ausb. 8 [%]	ee ^[b] [%]
1 (A)	7a	5 (2)	20	$-50 \rightarrow -20$	8a 55	71
2 (A)	7a	6 (10)	19	$-50 \rightarrow -20$	8a 15	34
3 (A)	7b	3 (10)	20	$-50 \rightarrow -20$	8b 68	67
4 (A)	7c	5 (5)	30	$-50 \rightarrow -20$	8c 20 ^[c]	96
5 (A)	7d	5 (5)	30	$-50 \rightarrow -20$	8d 88	65
6 (B)	7c	5 (10)	24	-50	8c 89	96
7 (B)	7d	5 (10)	24	-50	8d 87	88
8 (B)	7e	5 (10)	24	-50	8e 84	99
9 (B)	7f	5 (10)	24	-50	8f 87	82

[a] Methode A: Imin und Katalysator in Toluol bei -78°C , dazu Me₃SiCN/MeOH (2 Äquiv.) in Toluol bei -50°C . Methode B: Katalysator und Me₃SiCN/MeOH (1.2 Äquiv.) in Toluol, dazu Imin **7** bei -50°C . [b] HPLC an chiraler Phase, Chiralpak AS. [c] Unvollständige Reaktion mit (CF₃CO)₂O.

Das *N*-Galactosylalldimin **5** mit der Methoxycarbonylgruppe im nachbarständigen Cyclophanphenylenring ist der wirksamste enantioselektive Organokatalysator (Tabelle 1, Ansätze 6–9), was besonders dann gilt, wenn **5** und HCN (aus Me₃SiCN und Methanol) in Toluol vorgelegt werden und das Imin **7**^[15] bei -50°C zugegeben wird (Methode B). Gibt man umgekehrt zuerst den Katalysator und das Imin **7** in Toluol zusammen, versetzt dann mit Me₃SiCN/Methanol (2 Äquiv.) bei -50°C und lässt auf -20°C erwärmen (Methode A), liegen Ausbeute und Enantioselektivität niedriger. Katalysator **3** (Tabelle 1, Ansatz 3) ist etwas weniger wirksam als **5**.^[16] Das Piperidinon **6** ist nur ein schwach enantiodifferenzierender Katalysator. Imine aliphatischer Aldehyde reagieren unter Katalyse mit **5** mit hoher Enantioselektivität zu den (*S*)-Aminonitrilen (**8c**, **8e**), insbesondere wenn nach Methode B gearbeitet wird. Anders als bei den meisten beschriebenen enantioselektiv katalysierten Strecker-Reaktionen^[4–6] verläuft die Reaktion mit aromatischen Aldiminen (**8f**) mit etwas geringerer Enantioselektivität als mit aliphatischen Aldiminen.

Die katalytische Wirkung der *N*-Galactosyl[2.2]paracyclophancarbaldimine **3** und **5** ist überraschend, weil beide

Verbindungen weder über ein Lewis-saures Metallion^[4] noch über Wasserstoffbrückendonor-^[5] oder Brønsted-Säureeigenschaften^[6] verfügen. Ihr auffälligstes Merkmal neben der asymmetrischen (quasi-*C*₂-symmetrischen) sterischen Abschirmung ist ein Lewis-basisches Zentrum, das durch Kooperation von Imin-Stickstoff und Carbonyl-Sauerstoff der 2-O-Pivaloyl-Gruppe gebildet wird (Abbildung 1a). Die ge-

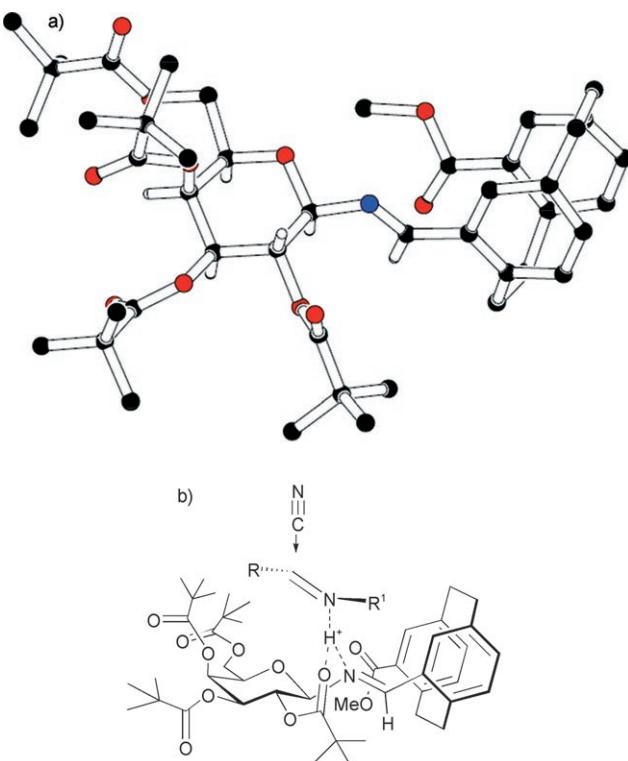


Abbildung 1. a) Kristallstrukturanalyse von **5** (rot O, blau N, schwarz C, weiß H). b) Hypothese über das katalytisch enantioselektiv wirkende Reaktionszentrum von Katalysator **5**.

zeigte Konformation (Abbildung 1) wird bei Glycosyliminen durch den *exo*-anomeren Effekt stark begünstigt.^[8] Bei **5**^[17] könnte das basische Zentrum durch Mitwirkung des Carbonyl-Sauerstoffs der pseudo-geminalen Estergruppe noch verstärkt werden (Abbildung 1b).

Von diesem basischen Zentrum könnte das Proton der schwachen Säure HCN eingefangen werden. Die Bildung der protonierten Form von Katalysator **5** ist bei Methode B begünstigt. In den Reaktionskanal könnte das Imin **7** elektrophil „von oben“ so hineingezogen werden, dass die großen Reste R und R¹ hinten links und vorn rechts positioniert sind (wie in Abbildung 1b gezeigt oder in der Fläche des σ-Gerüsts um 180° gedreht). Diese Interpretation der enantioselektiven Katalyse der Strecker-Reaktion durch **5** über einen S-förmigen Reaktionskanal erklärt die selektive Bildung der (*S*)-Aminonitrile.^[18] Sie ähnelt noch am ehesten der Hypothese von Corey,^[6a] der eine U-förmige Bindungstasche für den von ihm entwickelten Brønsted-sauren Katalysator mit Chinchona-Alkaloid-Struktur postulierte. Als besondere Eigenschaft der planar-chiralen *N*-Galactosyl[2.2]paracyclophan-

carbaldimine **3** und **5** als enantioselektive Katalysatoren ist festzuhalten, dass sie weder elektrophile Metallionen noch Wasserstoffbrückendoron-Strukturen enthalten oder Brønsted-Säuren sind, sich aber durch Protonenabstraktion vom Reagens HCN selbst aktivieren. Sie bewirken auch bei Iminen aliphatischer Aldehyde **7** eine hoch enantioselektive Bildung der entsprechenden α -Aminonitrile **8**.

Eingegangen am 16. Juli 2007,
veränderte Fassung am 23. August 2007
Online veröffentlicht am 29. Oktober 2007

Stichwörter: Glycosylimine · Organokatalyse · Paracyclophane · Planarchiralität · Strecker-Reaktion

- [1] A. Strecker, *Am. Chem. Pharm.* **1850**, 75, 27.
- [2] Übersichten über diastereoselektive Strecker-Reaktionen:
a) R. M. Williams, J. A. Hendrix, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 889;
b) R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1539; c) ein neueres Beispiel: J.-C. Rossi, M. Marull, L. Boiteau, J. Taillades, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 662.
- [3] Übersichtsartikel über enantioselektive Strecker-Reaktionen:
a) L. Yet, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 900; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 875; b) H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795; c) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289; d) C. Spino, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1796; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1764; e) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520.
- [4] a) H. Ishitani, S. Koniymaya, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3186; b) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5315; c) N. S. Josephsohn, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11594; d) M. Chavarot, J. J. Byme, P. Y. Chavaut, Y. Vallee, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1147; B. Therriau, M. Kawano, K. Yamaguchi, H. Danjo, Y. Sei, A. Sato, S. Furusho, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6768, zit. Lit.
- [5] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901; b) E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 157; c) A. G. Wenzel, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Synlett* **2003**, 1919; d) Z. Jiao, X. Feng, B. Liu, F. Chen, G. Zhang, Y. Jiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3818; e) A. Berkessel, S. Mukherjee, J. Lex, *Synlett* **2006**, 41; f) T. Ooi, Y. Uematsu, J. Fujimoto, K. Fujimoto, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1337; g) C. Becker, C. Hoben, H. Kunz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 417; h) S. C. Pan, J. Zhou, B. List, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 618; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 612.
- [6] a) J. Huang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2004**, 6, 5027; M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2617; M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 759.
- [7] B. Liu, X. Feng, F. Chen, G. Zhan, X. Cui, Y. Jiang, *Synlett* **2001**, 1551.
- [8] a) H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 595; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 557; b) H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649; c) H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5487; d) Übersicht: S. Knauer, B. Kranke, L. Krause, H. Kunz, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1739.
- [9] T. I. Danilova, V. I. Rozenberg, E. V. Vorontsov, Z. A. Starikova, H. Hopf, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1375.
- [10] a) S. El-Tamany, F. W. Raulfs, H. Hopf, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 633; b) S. El-Tamany, Dissertation, Universität Braunschweig, **1983**.
- [11] Y. Belokon, M. Moskalenko, N. Ikonikov, L. Yashikina, D. Antonov, E. Vorontsov, V. Rozenberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3245.
- [12] T. Danilova, V. Rozenberg, Z. A. Starikova, S. Bräse, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 223.
- [13] H. Hopf, H. Zitt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2298.
- [14] a) H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1067; b) M. Weymann, W. Pfrenge, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Synthesis* **1997**, 1151.
- [15] Die ^1H -NMR-Signale der Aldimingroupen liegen bei den aliphatischen Aldiminien **7c–e** bei $\delta = 7.82\text{--}7.45$ ppm und bei den aromatischen Aldiminien **7a,b,f** bei $\delta = 8.32\text{--}8.22$ ppm.
- [16] Ebenso wie **3** wirkt eine zu **5** analoge Verbindung, die anstelle der Estergruppe einen Brom-Substituenten im zweiten Cyclophanphenylring trägt, etwas weniger enantioselektiv.
- [17] Schmp. 125–127°C, $[\alpha] = -139.2$ ($c = 1$, CH_3CN); FD-MS (positiv): $m/z = 794$ [$M+\text{H}^+$]; Elementaranalyse ($\text{C}_{45}\text{H}_{61}\text{O}_{11}\text{N}$, 791.97): gef.: C 66.53, H 7.68, N 1.67; ber.: C 66.58, H 7.69, N 1.76. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY): $\delta = 8.38$ (s, 1H, -NH-), 7.14 (d, $^4J_{5,\text{H}-7,\text{H}}$ oder $^4J_{16,\text{H}-12,\text{H}}$ = 1.86 Hz, 1H, Phan-5 oder Phan-16), 6.71 (dd, $^4J_{7,\text{H}-5,\text{H}}$ = 1.83, $^3J_{7,\text{H}-8,\text{H}}$ = 5.88 Hz, 1H, Phan-7), 6.60 (d, $^3J_{12,\text{H}-13,\text{H}}$ = 7.71 Hz, 1H, Phan-12), 6.54 (dd, $^3J_{8,\text{H}-7,\text{H}}$ = 6.24, $^4J_{12,\text{H}-16,\text{H}}$ = 1.83 Hz, 2H, Phan-8, Phan-16), 6.47 (d, $^3J_{13,\text{H}-12,\text{H}}$ = 7.71 Hz, 1H, Phan-13), 5.51 (d, $^3J = 1.47$ Hz, 1H, Gal-4), 5.21 (m, 2H, Gal-2, Gal-3), 4.75 (dd, $^4J = 1.83$, $^3J_{1,\text{H}}$ = 7.35 Hz, 1H, Gal-1), 4.26–4.13 (m, 3H, Gal-5, Gal-6a,b), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.72–3.69 (m, 1H, Phan-2s), 3.11–2.91 (m, 7H, Phan-2a, Phan-1a,s, Phan-9a,s, Phan-10a,s), 1.25, 1.18, 1.07, 0.89 ppm (4s, 36H, PivCH_3); ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , HMQC): $\delta = 177.9$, 177.7, 177.3, 175.9 (PivC=O), 166.7 (Phan-17), 160.5 (-C=N-), 142.4 (qC^{Ar}), 141.7 (qC^{Ar}), 139.9 (qC^{Ar}), 136.3 (qC^{Ar}), 138.1, 136.0 (Phan-7, Phan-12), 134.9, 134.7, 134.4, 133.7 (Phan-8, Phan-13, Phan-5, Phan-16), 130.4 (qC^{Ar}), 129.5 (qC^{Ar}), 85.4 (Gal-1), 72.6, 71.2, 69.8, 67.1 (Gal-2, Gal-3, Gal-4, Gal-5), 61.2 (Gal-6), 51.5 (Phan-18), 39.0, 38.7, 38.6, 38.5 (PivCMe₃), 35.0, 34.9 (Phan-2, Phan-10), 34.4, 30.8 (Phan-9, Phan-1), 27.14, 27.11, 27.02 ppm (PivCH₃). Kristallstrukturanalyse: $M_r = 791.95 \text{ g mol}^{-1}$, Absorption: $\mu = 0.64 \text{ mm}^{-1}$; Kristallgröße: 0.128 × 0.192 × 0.8 mm³, farblose Nadel, Raumgruppe: $P\bar{2}_1$ (monoklin), Gitterkonstanten: $a = 15.472(2)$, $b = 10.061(1)$, $c = 30.791(4)$ Å, $\beta = 95.649(6)$ °, $V = 4770(1)$ Å³, $Z = 4$; Temperatur: –80°C; Dichte: $d = 1.103 \text{ g cm}^{-3}$; Strahlung: $\text{CuK}\alpha$ -Graphitmonochromator, $\lambda = 1.54178$ Å; $2\theta_{\max} = 140^\circ$; Reflexzahl: gemessen 19513, unabhängige 9894 ($R_{\text{int}} = 0.0902$); Diskrepanzfaktor: $wR_2 = 0.1262$ ($R_1 = 0.0480$ für beobachtete Reflexe, 0.0606 für alle Reflexe); diff. Fourier-Synthese: 0.21, –0.23 e Å^{–3}; CCDC 619295 (**5**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [18] **8a**: HPLC (Chiralpak AS, *n*-Hexan/Isopropylalkohol 95:5): t_r (Hauptkomp.) 7.8 min, (Nebenkomp.) 5.5 min; $[\alpha] = 53.1$ ($c = 1$, CH_2Cl_2) [Lit. [4b]: $[\alpha] = 57.7$ ($c = 1$, CH_2Cl_2)]; **8b**: HPLC (Chiralpak AS, *n*-Hexan/Isopropylalkohol 95:5): t_r (Hauptkomp.) 7.7 min, (Nebenkomp.) 5.65 min; $[\alpha] = 45.1$ ($c = 1$, CH_2Cl_2) [Lit. [4b]: $[\alpha] = 42.4$ ($c = 1$, CH_2Cl_2)]; **8c**: HPLC (Chiralpak AS, *n*-Hexan/Isopropylalkohol 98:2): t_r (Hauptkomp.) 9.5 min, (Nebenkomp.) 12.5 min; $[\alpha] = 5.5$ ($c = 1$, CH_2Cl_2); **8d**: HPLC (Chiralpak AS, *n*-Hexan/Isopropylalkohol 70:30): t_r (Hauptkomp.) 3.6 min, (Nebenkomp.) 5.3 min; $[\alpha] = -10.5$ ($c = 1$, CH_2Cl_2) [Lit. [4b]: $[\alpha] = -10.4$ ($c = 1$, CH_2Cl_2)]; **8e**: HPLC (Chiralpak AS, *n*-Hexan/Isopropylalkohol 70:30): t_r (Hauptkomp.) 6.5 min, (Nebenkomp.) 7.7 min (aus racemischem Gemisch); $[\alpha] = -19.7$ ($c = 1$, CHCl_3); **8f**: HPLC (Chiralpak AS, *n*-Hexan/Isopropylalkohol 60:40): t_r (Hauptkomp.) 3.2 min, (Nebenkomp.) 5.4 min; $[\alpha] = -2.12$ ($c = 0.67$, CHCl_3).