

Die katalytische asymmetrische Strecker-Reaktion: Fortschritte bei Ketiminen

Stephen J. Connolly*

Asymmetrische Synthese · Cyanide · Homogene
Katalyse · Ketimine · Strecker-Reaktion

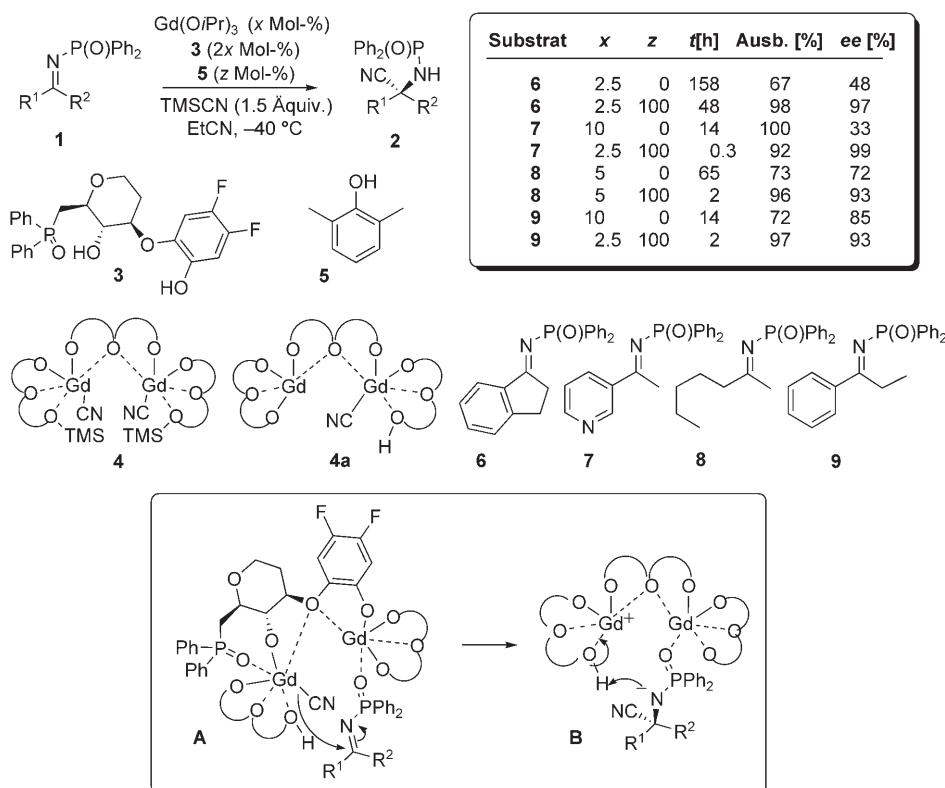
Prof. John (Seán) Corish zum
65. Geburtstag gewidmet

Vor über 150 Jahren beschrieb Adolf Strecker die Synthese von Alanin durch Hydrolyse des aus der Addition von Ammoniak und Cyanwasserstoff an Acetaldehyd gebildeten Addukts.^[1] Bis heute ist die Strecker-Synthese eine wichtige Methode zur Herstellung von natürlichen und nichtnatürlichen α -Aminosäuren geblieben, dank der einfachen und atomökonomischen Versuchsführung und der guten Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen (die Addition von HCN an ein vorab gebildetes Imin wird oft als Strecker-Reaktion bezeichnet). Bis zur ersten asymmetrischen Strecker-Synthese mit einem *in situ* gebildeten chiralen Imin vergingen über 100 Jahre,^[2] und es dauerte noch bis Mitte der 1990er Jahre, bevor allgemeine enantioselektive Strecker-Katalysen entwickelt worden sind.^[3] Mittlerweile sind nun hocheffiziente katalytische Systeme zur Bildung chiraler α -Aminonitrile aus Aldimininen in breiter Auswahl verfügbar.^[3,4] Die entsprechenden Umwandlungen von Ketiminien, deren erste effektive asymmetrische Katalyse im Jahr 2000 beschrieben wurde,^[5] haben sich allerdings als problematischer und von geringerer Bandbreite erwiesen. Zum einen sind Ketimine weniger elektrophil als Aldimine, im Kontext der asymmetrischen Katalyse ist jedoch ein anderer Aspekt von größerer Wichtigkeit: Katalysatoren haben größere Schwierigkeiten, zwischen den enantiotopen Molekülfächern eines Ketimins zu unterscheiden, was auf das Vorliegen eines sterisch relativ anspruchsvollen Restes anstelle des kleinen Wasserstoffsubstituenten am Aldimin zurückzuführen ist. Es ist daher wenig überraschend, dass die enantioselektive Hydrocyanierung aliphatischer Ketimine eine wesentliche Herausforderung ist. Ungeachtet dieser Schwierigkeiten hat die medizinische und biologische Bedeutung der α,α -disubstituierten Aminosäuren – die nicht direkt aus dem chiralen Pool zugänglich sind – zu einer intensiven Suche nach Katalysatorsystemen geführt, die diese Umsetzungen ausführen können.^[6,7] Ein 2004 erschienenes Highlight zu diesem Thema beschreibt die ersten Erfolge in diese Richtung.^[8] Ziel des vorliegenden Beitrags ist es nun, einen kurzen Überblick über die seitherigen Entwicklungen zu geben.

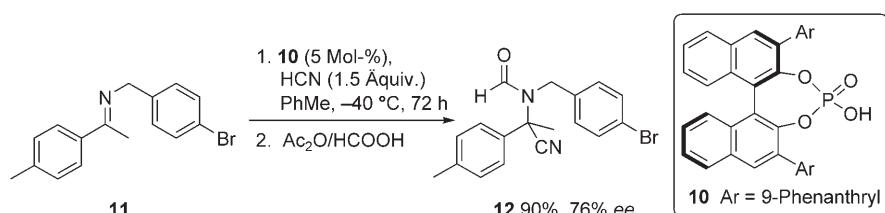
Im Jahr 2003 beschrieben Shibasaki und Mitarbeiter einen zweikernigen Gadoliniumkomplex zur Katalyse enantioselektiver Strecker-Reaktionen der *N*-Diphenylphosphanylketimine **1** mit moderaten bis guten Enantioselektivitäten (Schema 1).^[9a] Der Katalysator wurde *in situ* durch Mischen von Gd(O*i*Pr)₃ und dem von D-Glucose abgeleiteten Liganden **3** im Verhältnis 1:2 gebildet, wenngleich die katalytisch aktive Spezies als 2:3-Komplex postuliert wurde (siehe die Struktur **4**). Bei Versuchen, den Substratbereich dieser Reaktionen auf heterocyclisch substituierte und von Cycloalkanonen abgeleitete Ketimine zu erweitern, wurde beobachtet, dass die anfänglich sehr geringe Enantioselektivität der Addition mit erhöhten Katalysatorbeladungen drastisch anstieg. Ausgehend von der Vermutung, dass die Verbesserung durch den Überschuss von Ligand **3** erzielt wurde, der als Brønsted-Säure zur Protodesilylierung geführt haben musste, fanden die Autoren, dass die Zugabe stöchiometrischer Mengen von 2,6-Dimethylphenol (**5**) Reaktivität und Enantioselektivität (Schema 1) bei -40°C erheblich erhöhte. Folglich war es nun möglich, auch „schwierige“ α -Aminonitrile, die aus den anspruchsvollen Ketiminsubstraten **6–9** hervorgingen, in exzellenten Ausbeuten und Enantioselektivitäten bei geringer Katalysatorbeladung zu isolieren. Es wurde vorgeschlagen, dass es sich bei der katalytisch aktiven Spezies, die in Gegenwart von **5** entsteht, um den desilylierten Komplex **4a** handelt (Massenspektrometrie), der dann als difunktioneller Katalysator das Imin-Elektrophil koordiniert, einen Cyanid-Liganden selektiv an eine Seite des Imins überträgt (**A**) und das resultierende tetraedrische Intermediat protoniert (**B**).^[9b,10] Der mögliche Nutzen dieser Reaktion wurde durch die enantioselektive Synthese von (+)-Lactacystin^[11] und von chiralen Vorstufen von Antimykotika aufgezeigt.^[12] Es wurde nachgewiesen, dass sowohl Reaktivität als auch Selektivität stark von der dreidimensionalen Orientierung der Liganden abhängen. So erhielt man beispielsweise beim Versuch, die katalytisch aktive Spezies zu kristallisieren, einen Komplex, der das andere Produktenantiomer lieferte als der *in situ* erzeugte Katalysator mit dem gleichen Liganden.^[13]

Vor kurzem berichteten Rueping et al., dass axial-chirale Phosphorsäuredervative wie **10**, die durch einfache N-Alkylschutzgruppen substituierte Imine aktivieren können, hoch enantioselektive Strecker-Reaktionen von Aldimidinen ermöglichen.^[4g] Mit den entsprechenden Ketiminien wurden geringere, aber durchaus nennenswerte Enantiomerenüberschüsse erzielt (Schema 2).^[14] Der Katalysator ist nicht so

[*] Dr. S. J. Connolly
Centre for Synthesis and Chemical Biology
School of Chemistry, University of Dublin
Trinity College, Dublin 2 (Irland)
Fax: (+353) 1671-2826
E-Mail: connons@tcd.ie



Schema 1. Dimetall-Katalysatoren für die Strecker-Reaktion und der Einfluss des Phenoladditivs **5**. R¹ und R² sind in den Substraten **6–9** gezeigt. Die Koordination des Liganden **3** im Komplex **4** ist schematisch dargestellt. TMS = Trimethylsilyl.



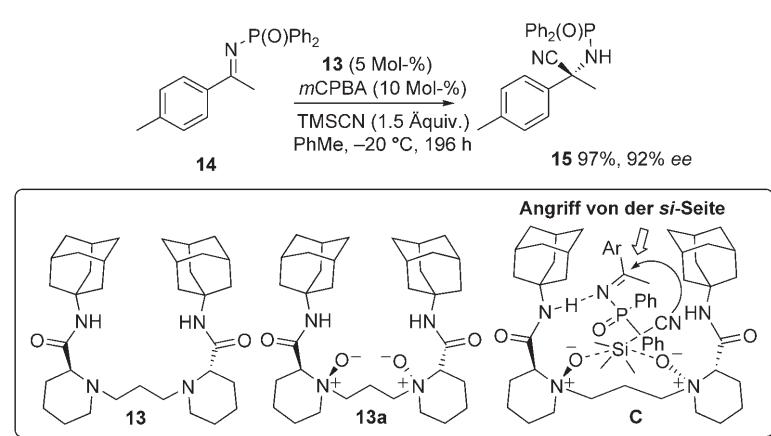
Schema 2. Durch eine chirale Phosphorsäure katalysierte Hydrocyanierung eines Ketimins.

selektiv und effizient wie das von Jacobsen und Vachal^[15] entwickelte Thioharnstoff-System (das in einem früheren Highlight besprochen wurde),^[8] es sei aber darauf verwiesen, dass die Phosphorsäure-katalysierten Reaktionen bei einer höheren Temperatur ausgeführt wurden (-40 °C gegenüber -75 °C).

Feng et al. beschrieben vor kurzem chirale N,N'-Dioxide als Katalysatoren für die asymmetrische Hydrocyanierung von Ketiminien wie **14** (Schema 3).^[16,17] Der Katalysator **13a** wurde in situ durch Oxidation des Diamins **13** gebildet und katalysierte die formale^[18] Addition von HCN an eine Reihe von Ketiminien cyclisch, heterocyclisch und aliphatisch substituierter Ketone. Die Produkte wurden in guten bis ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen isoliert, allerdings können die Katalysatoreffizienz und

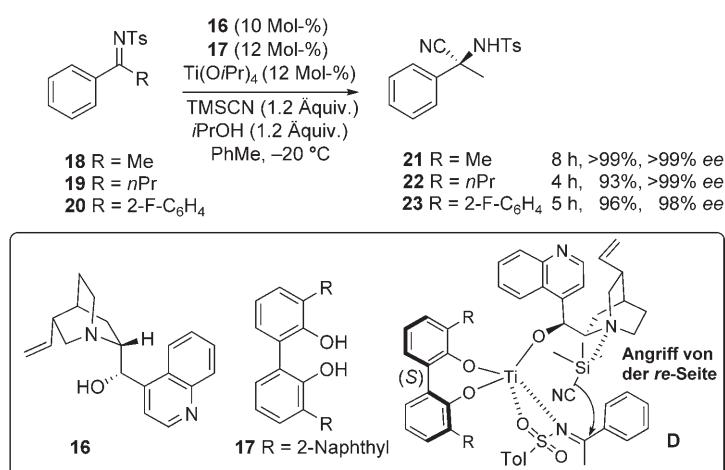
die Enantioselektivität nicht mit dem von Shibasaki beschriebenen Gadolinium-System (siehe Schema 1) konkurrieren. Erwähnenswert ist jedoch, dass **13a** bei milderen Temperaturen zum Einsatz kam und nach chromatographischer Aufreinigung mit unveränderter Aktivität und Enantioselektivität bis zu fünfmal wiederverwendet werden konnte. Zur Erklärung der Selektivität wurde ein Modell vorgeschlagen, demzufolge die Bindung des Imin-Elektrophils zum Amidsubstituenten durch Wasserstoffbrücken vermittelt wird und in der Art erfolgt, dass die sterische Wechselwirkung zwischen der sperrigen Diphenylphosphanylgruppe und dem Adamantylrest am Katalysator minimiert wird. Dadurch kann das als Nucleophil eingesetzte TMSCN, das durch das N,N'-Dioxid aktiviert wurde, selektiv an die *si*-Seite des Elektrophils addieren (**C**, Schema 3).

Ebenfalls Feng et al. berichteten vor kurzem über die Entdeckung eines hochselektiven und allgemein einsetzbaren Katalysatorsystems, das bei -20 °C sowohl Aldimine als auch Ketimine umsetzen kann.^[19] Ein Gemisch aus Cinchonin (**16**), dem Bis(phenol) **17** und Ti(O*i*Pr)₄ im Verhältnis 5:6:6 katalysierte die enantioselektive Hydrocyanierung von *N*-Tosyl-



Schema 3. Strecker-Reaktion mit einem zurückgewinnbaren N,N'-Dioxid als Katalysator. *m*CPBA = *meta*-Chlorperoxybenzoësäure.

ketiminen durch TMSCN in Isopropylalkohol (Schema 4). Das System zeigte einen beachtlichen Substratbereich: So- wohl Aldimine als auch Ketimine konnten unter fast identischen Reaktionsbedingungen umgesetzt werden, wobei



Schema 4. Strecker-Synthese durch einen in situ gebildeten Titankatalysator. Zur Synthese von **21** wurden **16** (5 Mol-%), **17** (6 Mol-%) und Ti(OiPr)_4 (6 Mol-%) verwendet. Ts = 4-Toluolsulfonyl.

Enantioselektivität und Ausbeute gleichermaßen hervorragend waren. Der Katalysator kann eine Vielzahl von Substraten umsetzen: unter anderem Methyl- (z. B. **18**), heterocyclisch und aliphatisch substituierte Ketimine (z. B. **19**) sowie (erstmals) Diarylketimine (z. B. **20**). Eine modifizierte Synthese, bei der **17** durch (*R*)- oder (*S*)-Binol ersetzt wurde, ergab niedrigere Produktausbeuten und Selektivitäten im Fall des (*R*)-Binols (25%, 71% ee, *S*-konfiguriertes Produkt), während mit (*S*)-Binol in etwa gleiche Ergebnisse wie mit dem Liganden **17** erzielt wurden. Ohne den Bis(phenol)-Liganden fand keine Reaktion statt. Während somit das Alkaloid die enantiofaciale Erkennung durch den in situ erzeugten Katalysator vermittelt, muss der Bis(phenol)-Ligand eine andere Schlüsselrolle spielen. Feng et al. schlugen für den Übergangszustand der Reaktion die Modellstruktur **D** vor (Schema 4), in der das Substrat, das Cinchona-Alkaloid und der Bis(phenol)-Ligand (hier in *S*-Konfiguration gezeigt) um das Titanion koordinieren. Das so aktivierte Imin kann durch TMSCN^[20] (aktiviert durch eine Lewis-Base) angegriffen werden. Die asymmetrische Koordinationsumgebung der Imingruppe kann dabei gezielt eingestellt werden. Die sehr einfache In-situ-Synthese des Katalysators aus leicht zugänglichen Verbindungen, das breite Substratspektrum und die hohen Ausbeuten und Enantiomerenreinheiten machen diese Methode zu einem wichtigen Fortschritt im Bereich der katalytischen asymmetrischen Synthese von α-substituierten α-Aminonitrilen.

In einem relativ kurzen Zeitraum wurden bedeutende Schritte hin zu einem allgemeinen Katalysatorsystem für die asymmetrische Hydrocyanierung von Ketiminen getan. Die meisten in jüngerer Zeit beschriebenen Katalysatoren wurden für den Einsatz mit aktivierten *N*-Phosphanyl- oder *N*-Tosylketiminen entwickelt und komplementieren somit die

von Jacobsen und Vachal beschriebenen Systeme, die für die Umsetzung von *N*-Alkyl-geschützten Substraten entworfen wurden.^[15] Trotz aller Fortschritte bleibt wie immer Raum für weitere Entwicklungen. Von besonderem Interesse für die nähre Zukunft wären Katalysatorsysteme zur Umsetzung von *N*-geschützten Ketiminen. Diese sollten mit Lewis-basischen und/oder protischen Substratgruppen (z. B. sekundären Amiden, Carbamaten) kompatibel sein, wie sie in vielen Mehrstufensynthesen anzutreffen sind. Ebenfalls nützlich wären Katalysatoren für die enantioselektive Strecker-Reaktion von Iminen, die in situ aus achiralen Ketonsubstraten gebildet werden.^[21]

Online veröffentlicht am 3. Januar 2008

[1] A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, 75, 27.

[2] K. Harada, *Nature* **1963**, 200, 1201.

[3] Neuere Übersichten: a) H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795; b) T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, Y. Sritana-Anant, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1315.

[4] Beispiele nach 2003: a) Z. G. Jiao, X. M. Feng, B. Liu, F. X. Chen, G. L. Zhang, Y. Z. Jiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3818; b) W. Mansawat, W. Bhanthumnavin, T. Vilaivan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3805; c) S. Nakamura, N. Sato, M. Sugimoto, T. Toru, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1513; d) V. Banphavichit, W. Mansawat, W. Bhanthumnavin, T. Vilaivan, *Tetrahedron* **2004**, 60, 10559; e) J. Huang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2004**, 6, 5027; f) T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2548; g) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2679; h) S. C. Pan, J. Zhou, B. List, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 618; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 612; i) S. C. Pan, B. List, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1149.

[5] a) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 867; b) J. J. Byrne, M. Chavarot, P.-Y. Chavant, Y. Vallée, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 873.

[6] Neuere Übersichten zur Synthese von α,α-disubstituierten Aminosäuren: a) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 569; b) H. Vogt, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 406.

[7] Neuere Übersichten über asymmetrische Additionen an Ketimine: O. Riant, J. Hannedouche, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 873.

[8] C. Spino, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1796; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1764.

[9] a) N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3147; b) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 2047.

[10] Shibasaki und Mitarbeiter zeigten auch, dass die Verwendung von HCN in stöchiometrischen Mengen in Verbindung mit der katalytischen Verwendung von TMSCN eine hochwirksame Katalyse ermöglicht: N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3153.

[11] N. Fukuda, K. Sasaki, T. V. R. S. Sastry, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1220.

[12] Reaktion ohne Zugabe von **5**: M. Suzuki, N. Kato, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2527.

[13] N. Kato, T. Mita, M. Kanai, B. Therrien, M. Kawano, K. Yamaguchi, H. Danjo, Y. Sei, A. Sato, S. Furusho, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6768.

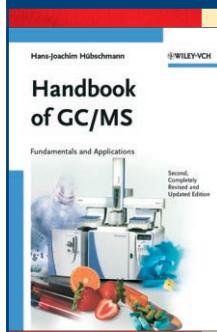
[14] M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 759.

- [15] a) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867; b) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.
- [16] J. Huang, X. Liu, Y. Wen, B. Qin, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 204.
- [17] X. Huang, J. Huang, Y. Wen, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2579.
- [18] HCN selbst wurde in Gegenwart von **13a** nicht addiert.
- [19] J. Wang, X. Hu, J. Jiang, S. Gou, X. Huang, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8468.
- [20] Nach Anmerkung eines Gutachters kann in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Isopropylalkohols ein analoger Kataly-

semechanismus auf Basis einer HCN-Aktivierung durch das Stickstoffatom des Chinuclidinrings in Betracht gezogen werden. Bezuglich einer Diskussion zum Einfluss protischer Zusätze: M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1650.

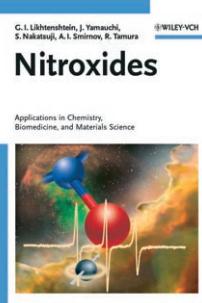
- [21] Eine nicht-enantioselektive Variante eines solchen Prozesses mit einem achiralen $Gd(OTf)_3$ -Katalysator wurde kürzlich beschrieben: G. K. S. Prakash, T. Matthew, C. Panja, S. Alconel, H. Vaghoo, C. Do, G. A. Olah, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 3703.

Wiley-VCH BOOK SHOP



H.-J. Hübschmann **Handbook of GC/MS** Fundamentals and Applications

This is the first comprehensive reference work for GC/MS now in its second edition. The new edition features an extended glossary as well as new sections on topics such as 'Automated Solvent Extraction (ASE)', 'Hyphenation with Isotope Ratio MS' and the 'TOF-technique'.
approx. 660 pp, cl, approx. € 189.00
ISBN: 978-3-527-31427-0



G. I. Likhtenshtein et al. **Nitroxides** Applications in Chemistry, Biomedicine, and Materials Science

Covering all recent developments in the field, including distance measurement at the molecular level and redox probes, this monograph is essential reading for all biochemists, materials scientists, and chemists involved in analytics and spectroscopy.

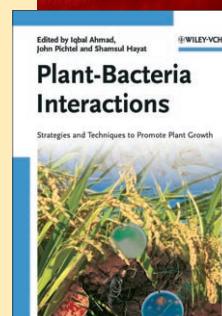
approx. 460 pp, cl, € 149.00
ISBN: 978-3-527-31889-6

You can order online via <http://www.wiley-vch.de>
Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA · POB 10 11 61 · D-69451 Weinheim, Germany
Phone: 49 (0) 6201/606-400 · Fax: 49 (0) 6201/606-184 · E-Mail: service@wiley-vch.de

I. Ahmad / J. Pichtel / S. Hayat (eds.) **Plant-Bacteria Interactions** Strategies and Techniques to Promote Plant Growth

New ideas on how to grow better, more successful crops, in an environmentally sound way. Experts in the field come together to provide a timely review of progress in the use and exploitation of soil bacteria to improve crop and plant growth.

approx. 400 pp, cl, € 125.00
ISBN: 978-3-527-31901-5



G. Subramanian (ed.) **Bioseparation and Bioprocessing** A Handbook

The only resource to cover all post-production issues for biopharmaceuticals and other „biologicals“, from crude separation to processing and quality control, has now been completely rewritten and expanded to keep pace with the rapidly evolving technology in the field.

798 pp, cl, Prepublication price € 399.00
valid until 31 December 2007 thereafter € 449.00
ISBN: 978-3-527-31585-7

