

ANGEWANDTE CHEMIE

94. Jahrgang 1982
Heft 1
Seite 1-86

Zur Chemie der Acylcyanide

Von Siegfried Hünig* und Rainer Schaller

Neue synthetische
Methoden (34)

Durch verbesserte und neue Synthesen sind Acylcyanide, vor allem auch aliphatische Acylcyanide, so gut zugänglich geworden, daß sie sich für zahlreiche Anwendungen anbieten. Diese Zusammenfassung berichtet über die Entwicklung der Chemie der Acylcyanide während der letzten 25 Jahre. In vier großen Formelschemata sind neben Synthesen für $R-CO-CN$ ihre wichtigsten Reaktionsmöglichkeiten zusammengestellt: Umsetzungen an der CO- und der CN-Gruppe – jeweils unter Erhaltung des Kohlenstoffgerüstes – sowie Acylierungen unter Abspaltung von Cyanid-Ionen.

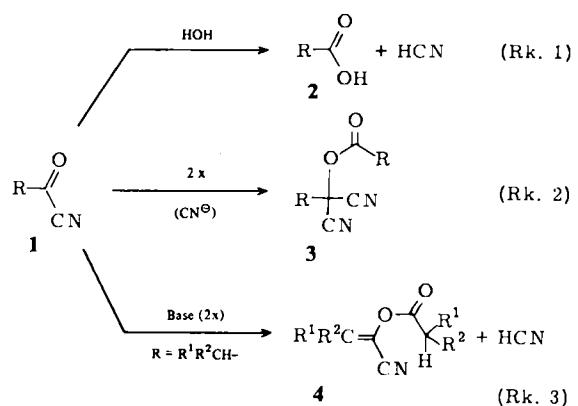
1. Einführung

1956 haben *Thesing* et al.^[1] zum ersten Male die Acylcyanide und ihre Chemie zusammenfassend beschrieben; das erste Acylcyanid ist bereits 1832 entdeckt worden^[2]. In den letzten Jahren hat diese Stoffklasse, vor allem infolge neuer Synthesemethoden und der Verwendungsmöglichkeit als Bausteine für Heterocyclen (Herbicide), erheblich an Bedeutung gewonnen, so daß sich erneut ein Überblick lohnt. Dieser knüpft bewußt an *Thesings* Darstellungen an, deren Inhalt weitgehend vorausgesetzt wird. – Ein späterer Überblick über Synthesemethoden berücksichtigt die Literatur bis 1974^[3].

2. Allgemeine Eigenschaften der Acylcyanide

Acylcyanide **1** sind meist farblose Feststoffe oder Flüssigkeiten. Im IR-Spektrum zeichnen sie sich durch eine intensive und scharfe CN-Bande bei $2210-2250\text{ cm}^{-1}$ und eine kräftige CO-Bande bei $1645-1720\text{ cm}^{-1}$ aus^[4], die gut

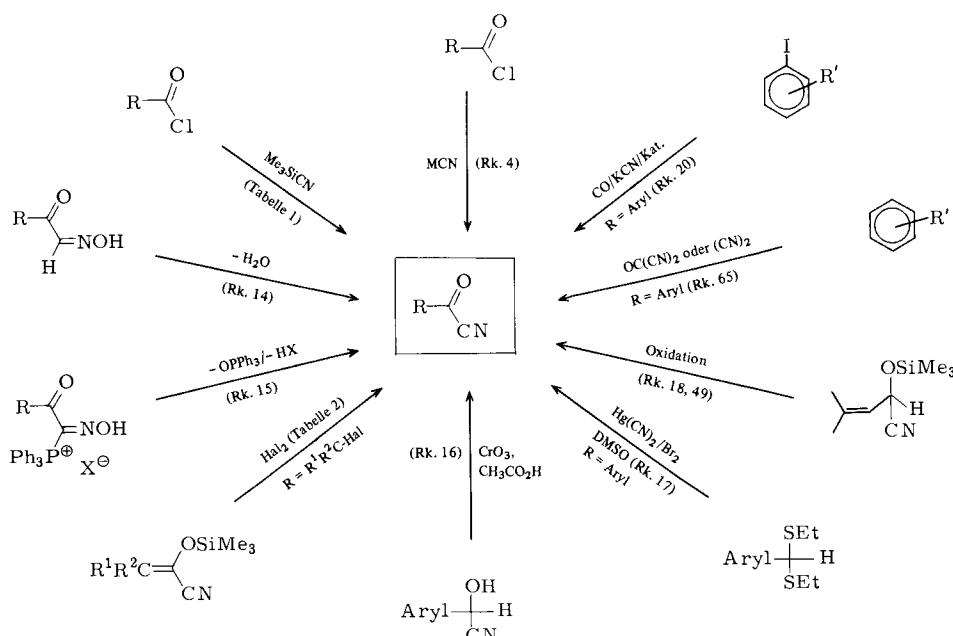
als Indikatoren zur Kontrolle von Reaktionsabläufen verwendet werden können. Da die Carbonylgruppen sehr aktiv sind – dies kann für milde Acylierungen ausgenutzt werden (Abschnitt 4.4) – sind Acylcyanide hydrolyseempfindlich (**1**→**2**) (Abschnitt 4.4.1). In Gegenwart von Cyanid-Ionen (Hydrolyse!) entstehen „dimere Acylcyanide“ **3** (Abschnitt 5). Schließlich können Basen enolisierbare Acylcyanide in acyierte Enole **4** umwandeln (Abschnitt 4.2.3).



[*] Prof. Dr. S. Hünig, Dr. R. Schaller
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Das chemische Verhalten (Reaktionen 1–3) muß sowohl bei der Synthese als auch bei der Anwendung von Acylcyaniden grundsätzlich berücksichtigt werden. Es ist insbesondere auf die Reaktionen zu **3** und **4** zurückzuführen, daß bis vor kurzem keine befriedigenden Synthesen für aliphatische Acylcyanide existierten. Aus dem gleichen Grunde gelang es erst in letzter Zeit, eine Reihe von Folgereaktionen zu präparativ nützlichen Syntheseschritten auszubauen.

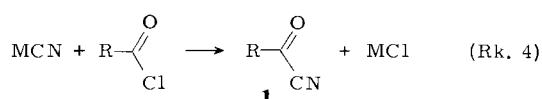
3. Synthese von Acylcyaniden



Schema 1

In Schema 1 sind die wichtigsten Synthesewege für Acylcyanide **1** zusammengestellt.

3.1. Acylcyanide aus Carbonsäurehalogeniden



Rk.	MCN	Bedingungen	R	Ausb. [%]
4a	CuCN	Acetonitril, 80°C, 15 min	Aryl, Alkyl	50–75 [5]
4b	CuCN	LiI, Ether, 30°C, 2 h	C ₆ H ₅	62 [6]
4c	TlCN	Ether, Essigester, 20°C, 1–3 h	Aryl	45–89 [4]
4d	NaCN (CuCN)	org. Solvens 50 bis 300°C	Aryl, Alkyl	50–95 [17]
4e	KCN	[18]Krone-6, CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	RO	62–94 [7]
4f	Et ₄ NCN	CH ₂ Cl ₂ , –40 bis +20°C	R ₂ N, C ₆ H ₅ O	≈ 90 [8]
4g	NaCN	TBABr [a], CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	Aryl	20–75 [9]
4h	Me ₃ SiCN	vgl. Tabelle 1 und 2	RO, (Aryl?) Alkyl	50–100 [10, 11]
4i	nBu ₄ SnCN	ohne Solvens, 75°C, 5 min	Aryl	80–95 [12]

[a] TBABr = Tetra-*n*-butylammoniumbromid.

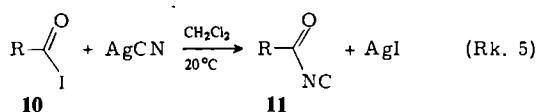
Die klassische Reaktion von Carbonsäurehalogeniden mit Schwermetallcyaniden (Cu¹, Hg¹, Ag¹; geringe Cyanidkonzentration!) erfordert stundenlanges Erhitzen auf 120–160°C und für aliphatische Derivate Anwendung von Säurebromiden^[1]. Im letzteren Fall erhöht Zusatz von P₄O₁₀ die Ausbeute^[5]. Komplexiert man CuCN durch das Solvens Acetonitril, so sind bereits nach 15 min bei 80°C – auch bei Anwendung aliphatischer Säurechloride – die Acylcyanide in 50–75% Ausbeute zu isolieren (Rk. 4a). Die Methode führt mit Säurechloriden vom Typ **5** (zu reaktionsträge) und **6** (exotherme Reaktion) nicht zum Ziel. **7** reagiert – wahrscheinlich unter radikalischer Decarbony-



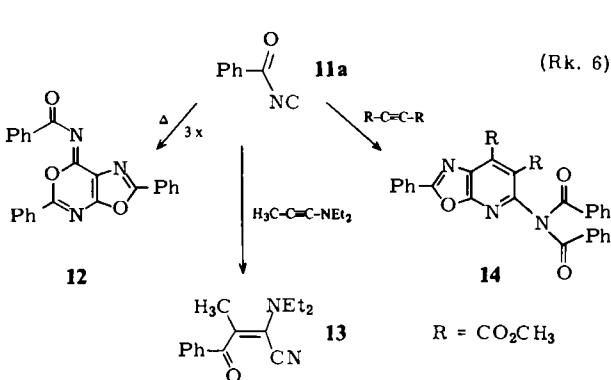
lierung^[13] – zu Benzoylcyanid. Bei der Umsetzung von **8** und **9** sind nur Folgeprodukte der Cyanierung zu erhalten^[6].

Bemerkenswert ist auch die Aktivierung von Kupfercyanid durch Lithiumiodid, die sich aber für die Synthese aliphatischer Acylcyanide nicht eignet^[6] (Rk. 4b). Thallium(I)-cyanid reagiert besonders glatt mit aromatischen Carbonsäurechloriden, auch wenn diese durch Elektronenacceptoren aktiviert sind^[4] (Rk. 4c). Ob die hohe Ausbeute an *p*-Nitrobenzoylcyanid von 85% (nach Rk. 4a 64%) die Herstellung des Reagens aus wasserfreiem Thallium(I)-phenolat und Blausäure lohnt, ist allerdings fraglich. Immerhin ist dieses Cyanid reaktiv genug, um auch **5** zu 90% in Cyanameisensäureester umzuwandeln, während aliphatische Säurechloride meist nur „dimere Acylcyanide“ **3** ergeben^[4].

Während Alkylisocyanide lange bekannt sind, konnte die Bildung von Acylisocyaniden **11** aus Schwermetallcyaniden und Acyliodiden **10** erst kürzlich nachgewiesen werden^[14]. Die Verbindungen **11** lagern sich leicht (besonders unter Katalyse von 4-Pyrrolidino-pyridin^[15]) in Acylcyanide um, weshalb sie wohl bisher übersehen wurden.



Das isolierbare Benzoylisocyanid **11a** trimerisiert beim Erhitzen über den Schmelzpunkt zu einer Verbindung, die bereits *Nef*^[16] in Händen hatte („trimeres Benzoylcyanid“) und deren bisher akzeptierte Struktur^[11] zugunsten von **12** verworfen wurde^[14]. Die Reaktion **11a**→**13** beweist das Acylierungspotential von **11a**, die Umsetzung zu **14** die Fähigkeit von **11a** zu Cycloadditionen.

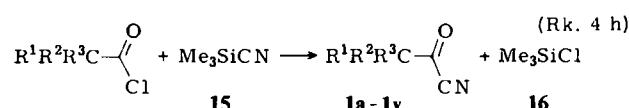


Auch die heterogene Reaktion im aprotischen organischen Solvens zwischen Natrium- oder Kaliumcyanid und Acylhalogeniden^[17a] oder Anhydriden^[17b] führt in hohen Ausbeuten zu 1, besonders in Gegenwart von Cu¹-Salzen^[17c] (Rk. 4d). Unter technischen Aspekten ist auch die Synthese von 1 aus wasserfreier Blausäure bearbeitet worden^[17c]. Durch Fest-Flüssig-Phasentransfer-Katalyse lassen sich die reaktionsträgen Chlorameisensäureester 5 glatt mit Kaliumcyanid zu Cyanameisensäureester umsetzen (Rk. 4e)^[7]. Das für eine allgemeine Nitrilsynthese^[8a] verwendete Tetraethylammoniumcyanid^[8b] benötigt wegen seiner großen Löslichkeit in Dichlormethan keinen Phasentransfer-Katalysator. Seine hohe Reaktivität führt aber bei Chlorameisensäure-alkylestern zur Decarboxylierung, so daß nur Chlorameisensäure-arylester und -dialkylamide nach Reaktion 4f umgesetzt werden können^[8a]. Während bei den Reaktionen 4e und 4f die Bildung von Dimeren unterbleibt, ist diese bei der fest-flüssig-phasentransfer-katalysierten Reaktion zwischen aromatischen Säurechloriden und Natriumcyanid (Rk. 4g) wegen der hohen Cyanidionen-Konzentration (vgl. Rk. 2) nicht zu vermeiden. Die Dimerenbildung wird bei Substitution der Arylgruppe mit starken Elektronenacceptoren zur Hauptreaktion^[9a] (vgl. Rk. 67). Ohne Phasentransfer-Katalysator, jedoch unter Zusatz von Blausäure und tertiärem Amin, bleibt die Reaktion mit Benzoylchlorid zu ≈90% bei 1 stehen^[9b]. (Zur Friedel-Crafts-Synthese von aromatischen Acylcyaniden vgl. Abschnitt 4.4.2, Rk. 65.)

Eine allgemeine Synthese, nach der die präparativ wichtigeren aliphatischen Acylcyanide bequem in hohen Ausbeuten zugänglich werden, gelang kürzlich unabhängig voneinander zwei Arbeitskreisen^[10, 11] durch Anwendung von Cyan(trimethyl)silan 15^[18] (Rk. 4h). Von diesem Reagens, das sich in hohen Ausbeuten an Carbonylgruppen addiert^[18a, d, 19, 20], war bereits die glatte Reaktion mit Chlorameisensäureester (70%) bekannt^[18d].

Tabelle 1 enthält die aliphatischen und benzylischen Acylcyanide **1a-1v**. Sie wurden durch lösungsmittelfreie Reaktion der Komponenten synthetisiert. Die autokatalytische^[10] Reaktion, IR-spektroskopisch leicht verfolgbar,

Tabelle 1. Synthese aliphatischer, α,β -ungesättigter und benzylischer Acylcyanoide 1a–1v. *Arbeitsvorschrift [11]:* Unter den angegebenen Bedingungen werden Carbonsäurehalogenid und 15 (Molverhältnis 1 : 1) ohne Lösungsmittel bei Feuchtigkeitsausschluß gerührt (gegebenenfalls Zusatz von $\approx 0.5\%$ ZnI₂). Der Fortgang der Reaktion wird IR-spektroskopisch anhand der Nitrilbanden verfolgt. Nach vollständigem Verbrauch von 15 wird 1 entweder durch Destillation isoliert oder direkt umgesetzt.



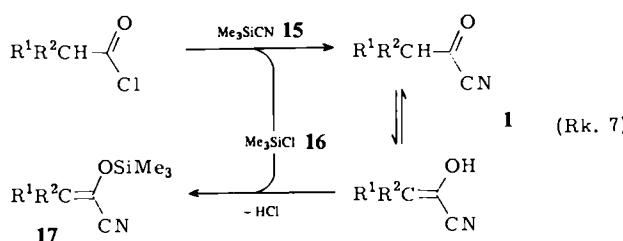
Nr.	R ¹ , R ² , R ³	<i>t</i> [h] / <i>T</i> [°C]	Ausb. [%]	Ausb. [%] anderer Methoden
1a	H, H, H	24/25 [a]	100 [b] [11b]	[1]
1b	CH ₃ , H, H	1.5/80 [a] 2/60	94 [11a] 40 [10]	60 [6, 21]
1c	C ₂ H ₅ , H, H	2/100 [a] 2.5/70	92 [11a] 33 [10]	51 [6]
1d	—(CH ₂) ₂ —, H	5/100 [a]	100 [b] [11d]	—
1e	CH ₃ —CH—, H	2.5/100	90 [11a]	50 [6, 22]
1f	CH ₃ —CH—CH ₂ , H, H	36/20	100 [b] [11b]	—
1g	C ₆ H ₅ , C ₆ H ₅ , H	192/20	100 [b] [11b]	—
1h	C ₆ H ₅ —CH(CH ₃), H, H	2.5/120	100 [b] [11b]	—
1i	CH ₃ O—CH ₂ , H, H	72/25	80 [b] [11b]	—
1j	CH ₃ , CH ₃ , H	0.5/100 [a]	92 [11a]	59 [21]
1k	C ₆ H ₅ , CH ₃ , H	7/100 [a]	100 [b] [11d]	—
1l	C ₆ H ₅ CH ₂ , CH ₃ , H	0.5/100 [a]	100 [b] [11d]	—
1m	—(CH ₂) ₂ —, H	1/100 [a]	100 [b] [11d]	—
1n	CH ₃ , CH ₃ , CH ₃	3/100 [a] 2.5/70	91 [11a] 65 [10]	87 [6]
1o	CH ₃ , Cl, H	1/50 2.5/60	90 [11a] 52 [10]	—
1p	CH ₃ , Br, H	1.5/70	81 [10]	—
1q	CH ₃ , I, H	5/20	100 [b] [11b]	—
1r	Cl, H, H	3/65	53 [10]	—
1s	Br, C ₂ H ₅ , H	1.5/65	64 [10]	—
1t	Br, i-C ₃ H ₇ , H	120/20	100 [b, c] [11b]	—
1u	Br, Br, H	4/60	69 [10]	—
1v	Cl ₂ C—CCl—CCl—, Cl	72/25	46 [23]	—

[a] Zusatz katalytischer Mengen Lewis-Säure. [b] Umsatz und Reinheit IR-spektroskopisch bestimmt. [c] Folgereaktion zum 2-(Trimethylsiloxy)-2-propenitril-Derivat (Rk. 7).

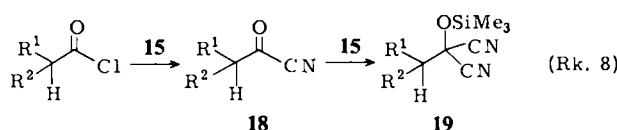
wird durch Brom(trimethyl)silan^[10], Zinkiodid^[11] oder Aluminiumchlorid^[11] stark beschleunigt.

Wichtig ist, daß auf diesem einfachen Wege auch α -halogen substituierte Acylcyanide zugänglich sind (vgl. auch Tabelle 2). Allerdings macht sich bei manchen Acylcyaniden mit α -Wasserstoffatom, besonders bei Katalysatorzusatz, eine Folgereaktion zu 2-(Trimethylsiloxy)-2-propen-nitrilen 17 bemerkbar, welche wahrscheinlich auf der leichten Enolisierbarkeit dieser Acylcyanide beruht. Die Enole werden dann vom entstandenen Chlor(trimethylsiloxy)-

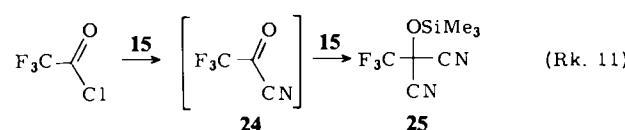
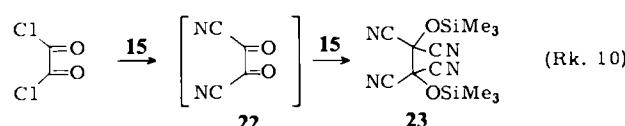
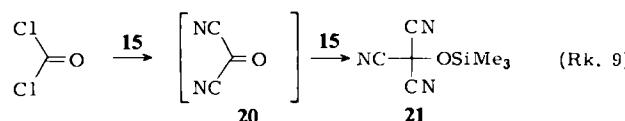
lan **16** zu **17** *O*-silyliert. Dem entspricht, daß bei der Umsetzung mit Phenylacetylchlorid statt des Acylcyanids nur **17**, $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$, isoliert wird – eine Reaktion, die durch Zusatz von Triethylamin zu einem allgemeinen Syntheseweg für **17** ausgebaut werden kann^[11c].



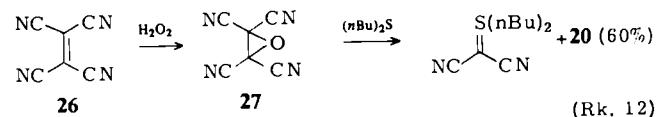
Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich bei Acylcyaniden, die zusätzliches **15** an die Carbonylgruppe addieren. Bei den schwer enolisierbaren Acylcyaniden vom Typ **18** (z. B. **1d** oder **1j**, vgl. Tabelle 1) bilden sich die Addukte **19** in einer langsameren Folgereaktion^[11b]. Bei Anwendung von genau einem Äquivalent **15** und ZnI_2 -Katalyse läßt sich jedoch diese unerwünschte Weiterreaktion völlig vermeiden^[11d]. Ersetzt man unter diesen Bedingungen ZnI_2 durch $(n-C_4H_9)_4N^+I^-$, entsteht ausschließlich **19** ($R^1 = R^2 = CH_3$, 50%), obwohl noch Säurechlorid (50%) vorliegt. Hier verläuft also der zweite Reaktionsschritt wesentlich rascher als der erste^[11d].



Bereits ohne Katalyse beobachtet man diese Reaktionsweise, wenn die intermediatelyen Acylcyanide wie **20**, **22** und **24** sehr reaktive Carbonylgruppen enthalten, so daß sofort die Addukte **21**, **23** bzw. **25** entstehen^[18a].



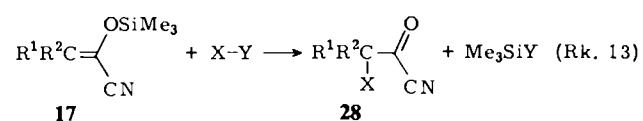
Carbonylcyanid **20** ist jedoch durch Pyrolyse von acetyliertem Bis(isonitroso)aceton zugänglich, wobei die Ausbeute von 25%^[11] auf 40% verbessert wurde^[24]. Noch zweckmäßiger scheint der Weg über Tetracyanethylen **26** und dessen Oxid **27**^[25] zu sein, das mit Dibutylsulfid 60% **20** ergibt^[26].



Mit Cyan(trimethylsilan **15** sollten sich auch aromatische Säurechloride glatt in Acylcyanide umwandeln lassen – eine Reaktion, für die kürzlich Tri-*n*-butyl(cyan)stannan als besonders geeignet beschrieben wurde (Rk. 4i). Mit aliphatischen Acylchloriden, deren Alkylgruppen primär oder sekundär sind, bildet dieses Reagens jedoch nur dimeres Acylcyanide^[12].

Die oben erwähnte Herstellung der 2-(Trimethylsiloxy)-2-propennitril-Derivate **17** läßt sich zu einer sehr glatten Synthese von α -Halogenacylcyaniden **28** ausnutzen. **17** reagiert mit Halogenen rasch und praktisch quantitativ^[11a]; die empfindlichen Acylcyanide **28** (Tabelle 2) brauchen daher für weitere Umsetzungen nicht destilliert zu werden.

Tabelle 2. α -Halogenacylcyanide **28** über desilylierende Halogenierung von **17** [11].

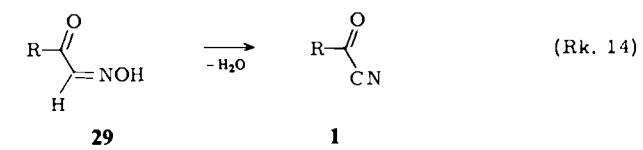


R^1	R^2	X	Y	t [min]/ T [°C]	Ausb. [%]	
					nach [11]	nach anderen Methoden
H	H	Cl	Cl	10/0	100 [a]	53 [10]
H	H	Br	Br	10/20	100 [a]	66 [10]
H	H	I	Cl	240/0	100 [a]	–
CH ₃	H	Cl	Cl	10/0	96	52 [10]
Cl	H	Cl	Cl	10/0	100 [a]	[27]
Cl	Cl	Cl	Cl	10/0	95	80 [28]

[a] Acylcyanid nicht isoliert, Umsatz und Reinheit IR-spektroskopisch bestimmt.

3.2. Acylcyanide aus Derivaten von Aldehyden und Ketonen

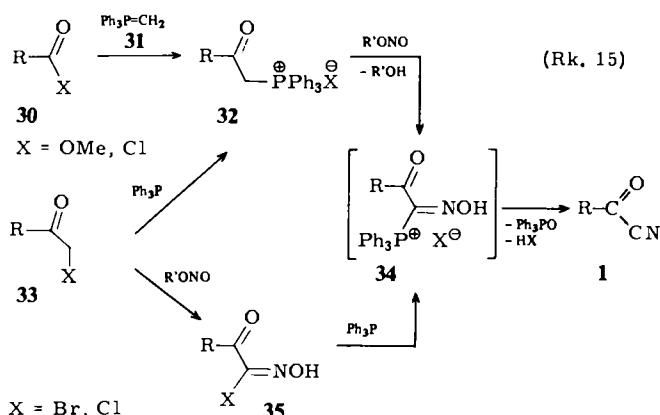
Die Dehydratisierung von Aldoximen zu Nitriten mit Acetylchlorid, Thionylchlorid und ähnlichen Reagentien ist auch auf α -Oxo-aldoxime **29** angewendet worden^[1, 24a]. Die entsprechenden Derivate aus α -Oxo-aldehyden und 1-Amino-4,6-diphenyl-2-pyridon eignen sich zur thermischen Erzeugung von aromatischen Acylcyaniden in 85–95% Ausbeute^[24b].



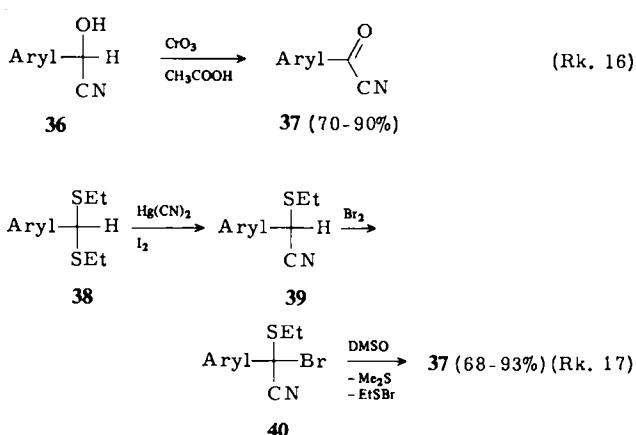
R = Aryl, Alkyl (40–75%) [1]

Eine verwandte Reaktion ist der spontane Zerfall der intermediately erzeugten Oxime **34** zu Acylcyaniden **1**. Die Oxime **34** entstehen sowohl bei der Nitrosierung von **32**^[22, 29] als auch aus **35** bei der Reaktion mit Triphenylphosphoran^[30]. Die Phosphoniumsalze **32** sind aus Carbon-

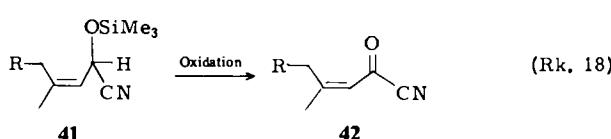
säure-Derivaten **30** und dem Wittig-Reagens **31**^[31] oder aus Halogenmethylketonen **33** und Triphenylphosphoran^[32] zugänglich; die Oxime **35** werden aus **33** durch Nitrosierung erzeugt^[30]. Der bei der Nitrosierung von **32** entstehende Alkohol wandelt aliphatische Acylcyanide sogleich in Ester um (vgl. Abschnitt 4.4.1).



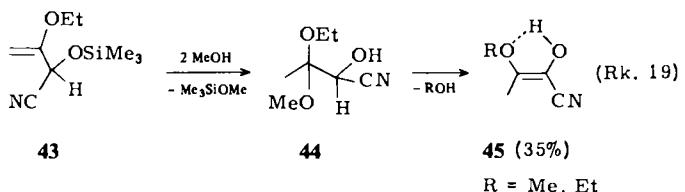
Die bekannte Oxidation aromatischer Cyanhydride **36** mit Chromsäure/Eisessig^[1] ist mehrfach variiert worden. So entstehen die aromatischen Acylcyanide **37** in einer Art Kornblum-Oxidation^[33] aus den empfindlichen α -Brom- α -(ethylthio)-Derivaten **40**, die über **38** und **39** aufgebaut werden^[34] (DMSO = Dimethylsulfoxid).



Wesentlich interessanter dürfte die Oxidation der Addukte von Cyan(trimethyl)silan an α,β -ungesättigte Aldehyde **41**^[35] sein. **42** ist zwar prinzipiell isolierbar, doch liegt die Bedeutung in den Folgeprodukten (siehe Reaktionen 18 und 49)^[36].

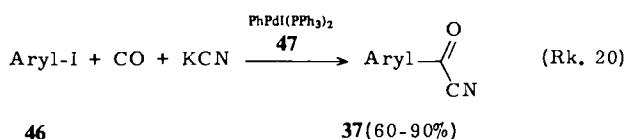


Als intramolekulare Disproportionierung lässt sich die Methanolysen des Cyan(trimethyl)silan-Adduktes **43** nach Reaktion 19 auffassen; die über **44** entstehenden α -Alkoxyacylcyanide lassen sich als Enole **45** beschreiben^[37a].



3.3. Acylcyanide durch Cyancarbonylierung

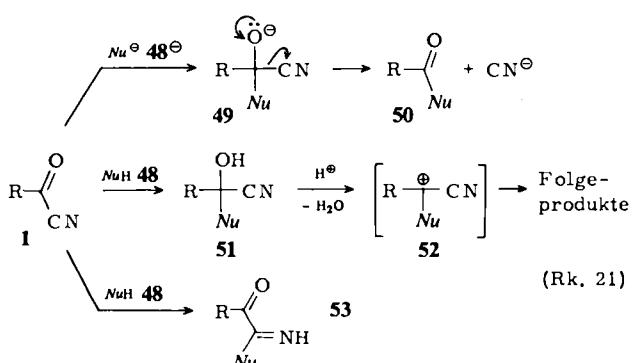
Einen neuartigen Zugang zu aromatischen Acylcyaniden eröffnet die Cyancarbonylierung von Arylioden **46** mit dem Palladiumkomplex **47**^[37b].



4. Reaktionen der Acylcyanide

4.1. Allgemeine Regeln

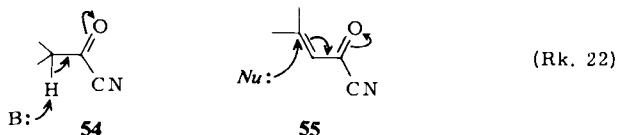
Durch die Nachbarschaft der CO- und CN-Gruppe steigt sich in Acylcyaniden die Elektrophilie beider Funktionen (siehe Rk. 21). Im allgemeinen greifen Nucleophile **48** bevorzugt an der CO-Gruppe an. Dabei wird die Cyangruppe als Pseudohalogenid unter Bildung von **50** verdrängt, wenn ihre Nucleofugie durch protische Solventien erhöht wird und die anionische Zwischenstufe **49** in ausreichender Konzentration vorliegt.



Unter CC-Spaltung wirkt **1** auf Wasser (Rk. 1!), Alkohole, Amine, CH-acide Verbindungen usw. als mildes Acylie rungsmittel (Abschnitt 4.4). In aprotischen Solventien oder in stark sauren Medien reicht offenbar die Lebensdauer des Adduktes **51** aus, um ohne CC-Spaltung über das Kation **52** die typischen Folgeprodukte der Reaktionen von Carbonylverbindungen mit Nucleophilen unter Wasserabspaltung zu erzeugen (Abschnitt 4.2).

Schließlich ist die Rückwirkung der CO-Gruppe in **1** auf das benachbarte C-Gerüst zu berücksichtigen: Deprotonierung wie in **54** oder Michael-Additionen wie in **55** angedeutet (vgl. Abschnitt 4.2.3 und 4.2.4).

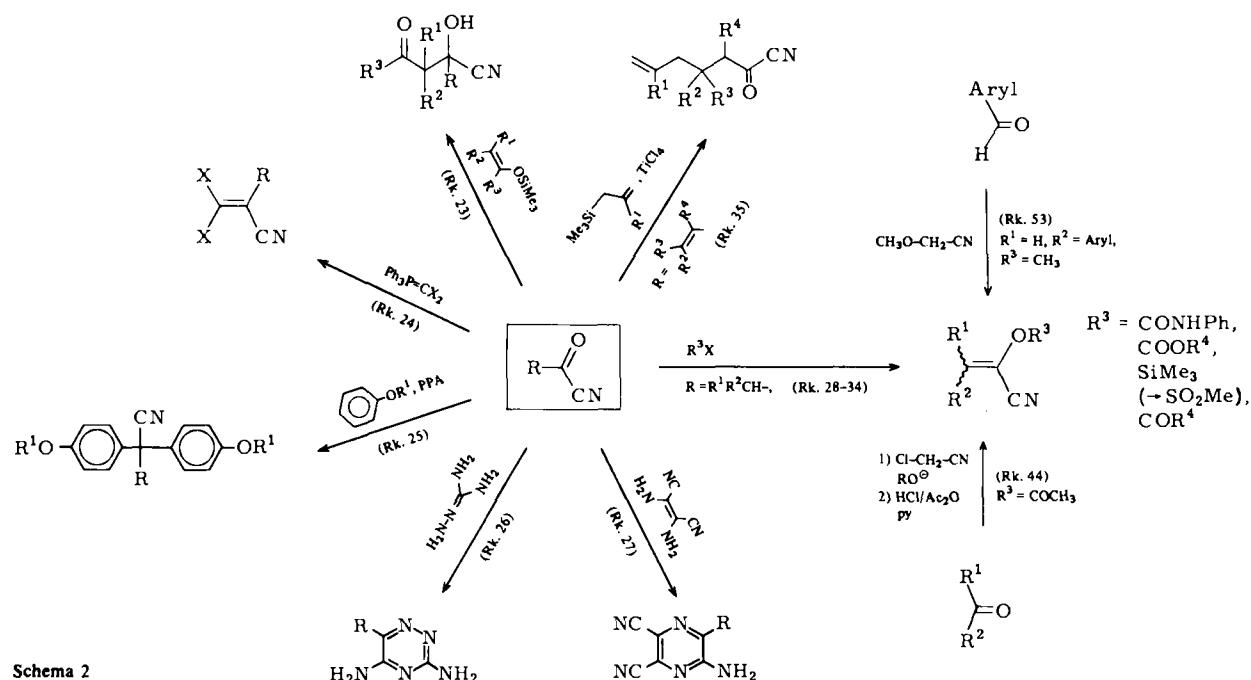
Additionen an die CN-Gruppe zu **53**, also unter Erhaltung der CO-Funktion, sind nur mit weichen Nucleophilen



(H₂S) oder in stark saurer Lösung zu erreichen, in der die Elektrophilie der Nitrilgruppe durch Protonierung (vgl. Reaktionen von Nitriliumsalzen^[38]) drastisch ansteigt (vgl. Rk. 42). Hierzu zählt z. B. die Verseifung von 1 zu α -Oxo-amiden oder α -Oxosäuren^[11].

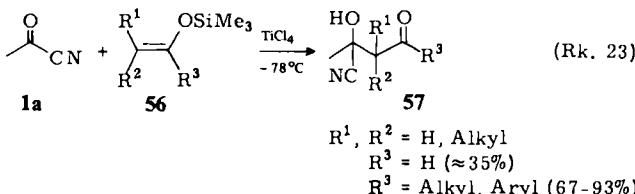
4.2. Reaktionen der CO-Gruppe unter Erhaltung des C-Gerüstes

Beispiele für Reaktionen der CO-Gruppe von 1, bei denen das Molekülgerüst intakt bleibt, sind in Schema 2 zu finden.



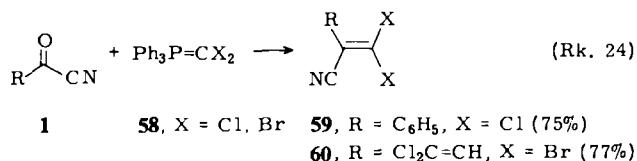
4.2.1. Reaktionen der CO-Gruppe mit C-Nucleophilen

Reaktionen von 1 mit anionischen C-Nucleophilen enden mit der Abspaltung von Cyanid (ältere Reaktionen siehe [1]). Diese unterbleibt, wie bereits erwähnt, bei der glatten Addition von Cyan(trimethyl)silan 15 an aktivierte Acylcyanide (Reaktionen 8-11). Während Acylcyanide Enolat-Ionen C-acylieren (Reaktionen 60, 61), bleibt die Reaktion bei Anwendung von Silylenolethern 56 und $TiCl_4$ auf der Stufe des Aldoladduktes 57 stehen. Allyl(trimethyl)silanol 58 reagiert mit 1 zu einem weiteren Aldoladdukt 59.

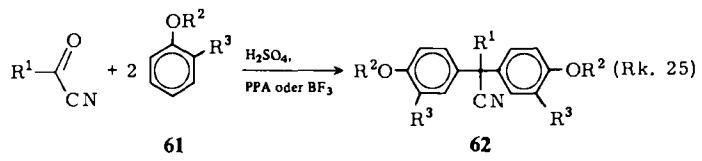
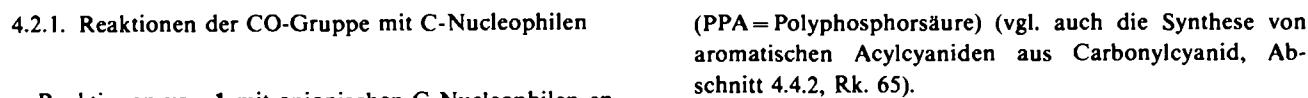


methyl)silan wird in gleicher Weise addiert^[39] (vgl. auch die 1,4-Addition an α,β -ungesättigte Acylcyanide; Rk. 35).

Mit den Dihalogenmethylene-Phosphor-Yliden **58** finden glatte Wittig-Reaktionen statt^[40].

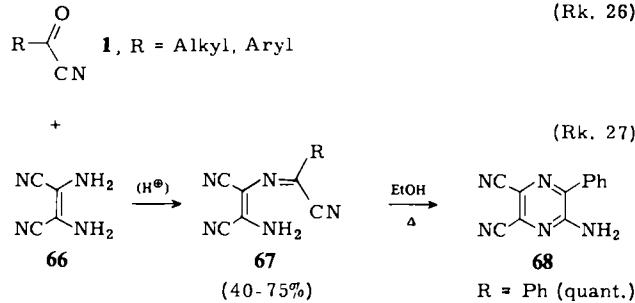
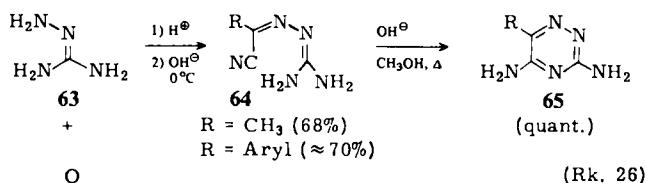


Die bisher nur für aromatische Acylcyanide für möglich gehaltene Kondensation mit Phenolen in starker Säure^[41] gelang auch mit Acetylcyanid und Carbonylcyanid (die Reaktion mit Dimethylanilin ist bekannt^[11]). Anstelle von Phenolen konnten sogar Phenolether 61 verwendet werden, wobei die Bisphenol-Derivate 62 entstehen^[42].



4.2.2. Reaktionen der CO-Gruppe mit N-Nucleophilen

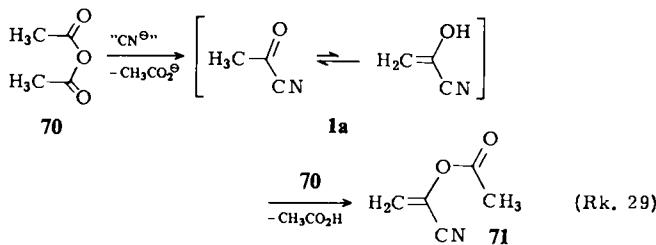
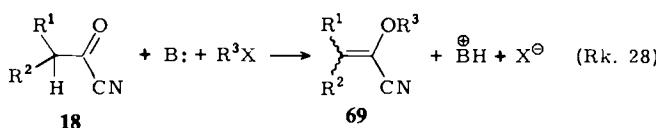
Die Kondensation von Acylcyaniden mit Phenylhydrazin oder Thiosemicarbazid im stark sauren Medium unter Wasserabspaltung^[1] lässt sich auch auf Aminoguanidin 63 übertragen^[43, 44]. Die Produkte 64 schließen beim Erwärmen mit methanolischer Natronlauge quantitativ den Ring zu 65^[44].



Diamino-maleinsäuredinitrile **66** wandelt **1** bereits mit katalytischen Mengen Säure in die Schiff-Basen **67** um, die zum Pyrazin **68** cyclisiert werden können^[45].

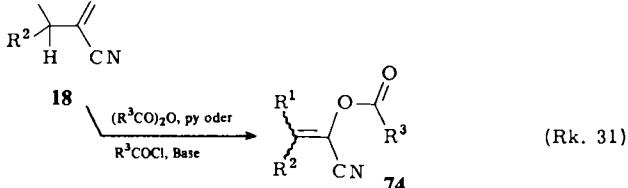
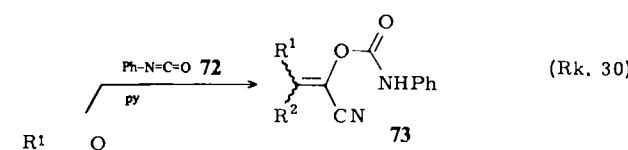
4.2.3. Herstellung von Enol-Derivaten

Acylcyanide vom Typ **18** sind grundsätzlich deprotonierbar, so daß nach Reaktion 28 Enol-Derivate **69** erzeugt werden können. So entsteht z. B. aus Acetanhydrid **70** und Kaliumcyanid in Gegenwart von [18]Krone-6 nicht Acetyl-cyanid **1a**, sondern der Enolester **71**^[46].



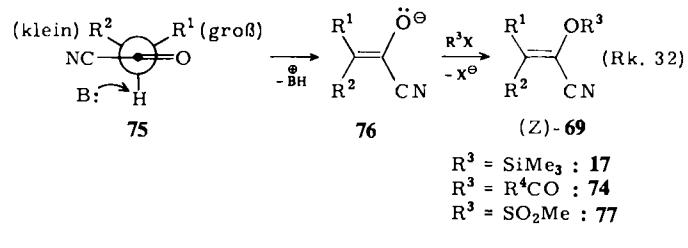
Daß dabei überschüssiges Acetanhydrid acylierend auf die Enolform des intermediär gebildeten Acetylcyanids **1a** einwirkt, läßt sich durch Experimente mit gemischten Anhydriden sowie durch Acylierung von **18** mit Phenylisocyanat **72** zu **73** nachweisen^[46].

74 entsteht durch Acylierung mit Säureanhydriden in Pyridin (Ausbeute 37–80%) oder mit Säurechloriden in Gegenwart von Diazabicyclo[2.2.2]octan (Ausbeute 35–



75%)^[46]. Die Geschwindigkeit dieser Acylierung hängt von der Konzentration des Acylcyanids und der Base, jedoch kaum von der des Säurechlorids ab. Somit dürfte die Ablösung des Protons aus **18** der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein^[46].

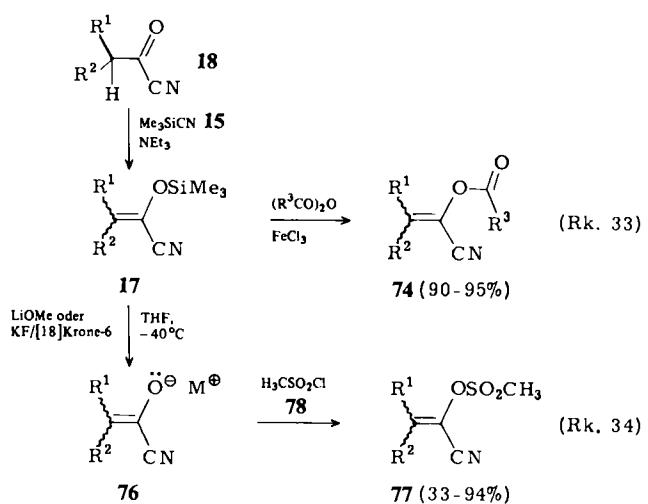
Zur Gewinnung maximaler π -Konjugation sollte sich der Übergangszustand vorwiegend aus der Konformation **75** entwickeln, bei der sich die große Gruppe R^1 auf der Seite des Sauerstoffs befindet, der wesentlich kleiner als die CN-Gruppe ist, so daß nach Reaktion 32 über die Z-Form des Enolats **76** die Produkte (**17**, **74**, **77**) vorwiegend in der Z-Form entstehen sollten. Tatsächlich liegt **74**, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=COC_2H_5$, als Z/E-Gemisch (80/20) vor^[47]. Entsprechendes gilt für **17**, das aus diesen Gründen



die „großen“ Reste R^1 und $(CH_3)_3SiO$ ausschließlich in cis-Anordnung (Z-Form) enthält ($R^2=H$, $R^1=tert$ -Butyl, Phenyl, Br, I)^[11c]. Ob die Bildung von (Z)-**69** außerdem durch die energetisch günstige trans-Anordnung^[48] von R^1 als σ_R -Donor^[49] und der Cyangruppe als Acceptor profitiert, sei dahingestellt.

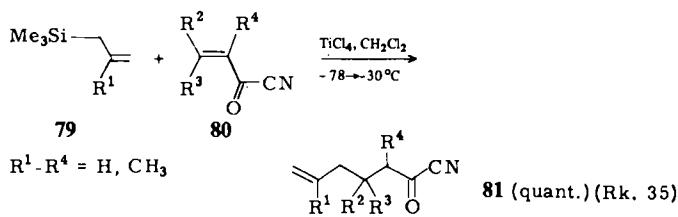
Auch die Silylierung von **18** zu **17** gehört hierher^[11c]. In Analogie zu anderen Silylthern^[50] bildet **17** mit Säureanhydriden unter $FeCl_3$ -Katalyse sehr glatt die Enolester **74**^[11c]. Vor allem aber ermöglicht **17** zum ersten Male die Erzeugung der konfigurationsstabilen Enolate **76** durch Desilylierung mit Lithiummethanolat oder besser Kaliumfluorid/[18]Krone-6^[11c]. Als wichtigste Reaktion von **76** mit Elektrophilen wurde bisher die Mesylierung mit **78** zu den Estern **77** durchgeführt^[11c], deren Synthesepotential teilweise über das des häufig verwendeten α -Chloracrylonitrils hinausreicht^[11b] (THF = Tetrahydrofuran).

Als Glieder von Synthesesequenzen sind auch die Acylcyanid-enol-Derivate **102** und **115** von Bedeutung, bei denen die C=C-Bindung neu aufgebaut wird (Rk. 44 bzw. 53).



4.2.4. Michael-Additionen an α,β -ungesättigte Acylcyanide

Die $TiCl_4$ -katalysierte Reaktion von Allylsilanen 79 mit α,β -Enonen^[51] lässt sich auf α,β -ungesättigte Acylcyanide



80 übertragen, die unter milden Bedingungen offenbar quantitativ reagieren^[52]. Dabei sind bei rascher Aufarbei-

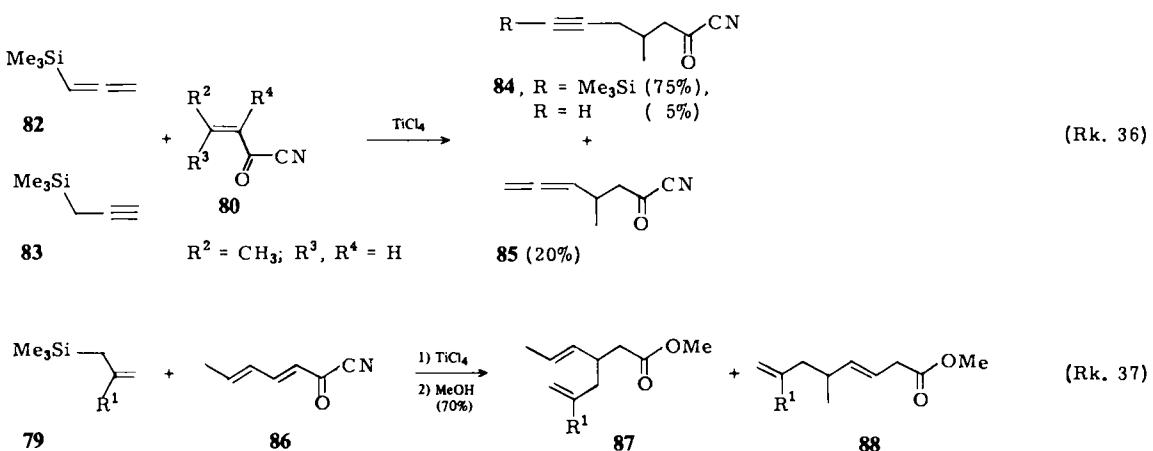
(+CH₃OH) bevorzugt. Entsprechend reagiert das Propadienylsilan **82**. Es enthält 20% **83** und führt zum Gemisch **84/85**.

An 86 addiert sich 79 sowohl in β - als auch in δ -Stellung zu 87 bzw. 88 (ca. 1:1).

Da α, β -ungesättigte Ester mit Allylsilanen nicht reagieren und in den entsprechenden Säurechloriden das Halogen ausgetauscht wird, dürfte den Reaktionen 35–37 größere präparative Bedeutung zukommen.

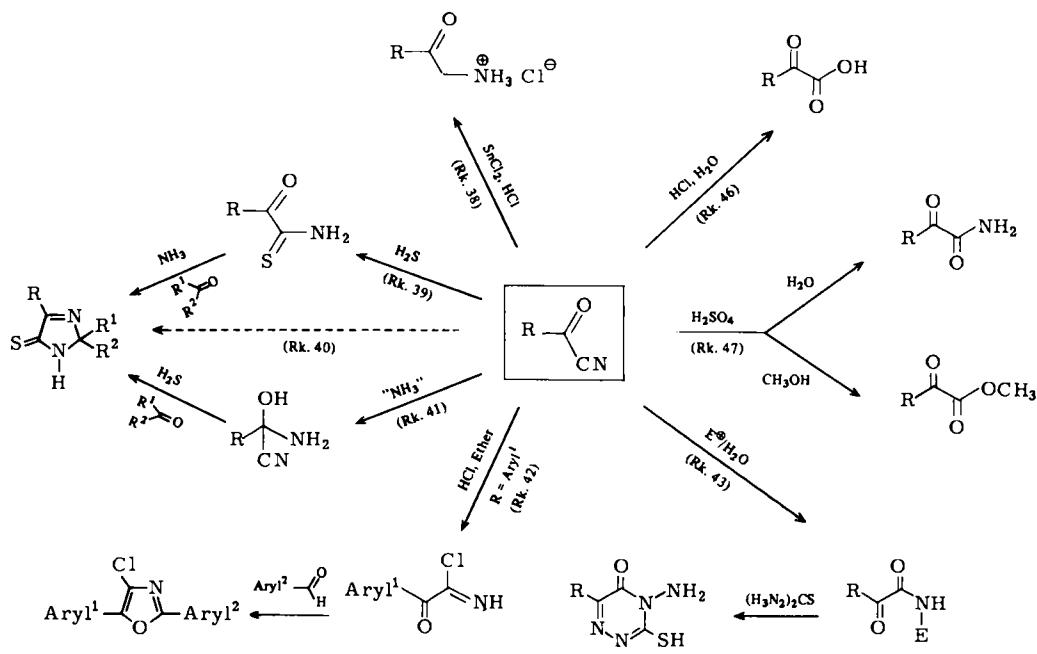
4.3. Reaktionen der CN-Gruppe unter Erhaltung des C-Gerüstes

Schema 3 gibt eine Übersicht über Reaktionen der CN-Gruppe von 1, bei denen das Molekülgerüst unverändert bleibt.



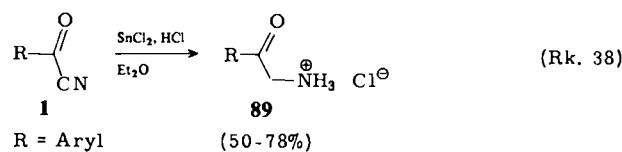
tung die Acylcyanide 81 zu isolieren, falls man nicht die Carbonsäuren (+ H₂O) oder deren Methylester

Während aromatische Acylcyanide 1 durch überschüssiges Lithiumtetrahydridoaluminat oder Wasserstoff/Palla-

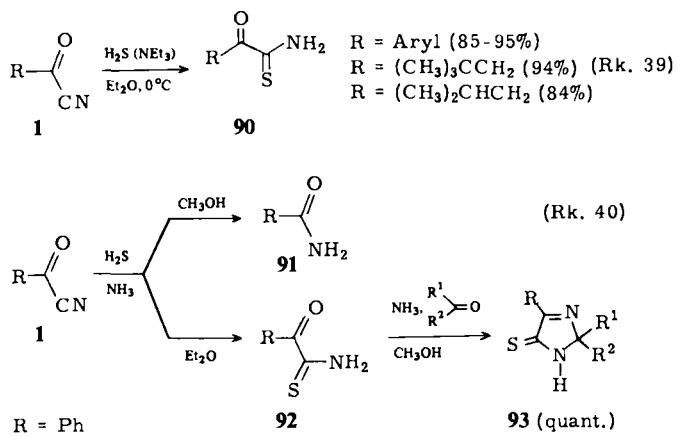


Schema 3

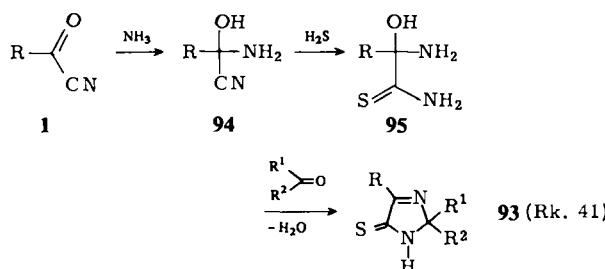
dium in Eisessig zu den pharmakologisch interessanten 2-Amino-1-arylethanolen reduziert werden^[11], greift das Stephens-Reagens SnCl_2/HCl /Ether nur die Nitrilgruppe an. Die empfindlichen Aminoketone **89** entstehen relativ glatt^[53a] (vgl. jedoch Reduktion mit TiCl_3 ^[53b]). Auch eine selektive katalytische Hydrierung soll möglich sein^[54].



Die bekannte basekatalysierte Addition von H_2S an Nitrile zu Thioamiden lässt sich nicht nur an desaktivierten Acylcyaniden **1** (R=RO, RNH, R₂N) verwirklichen^[11], vielmehr entstehen allgemein unter milden Bedingungen die α -Oxothioamide **90**^[5, 55].

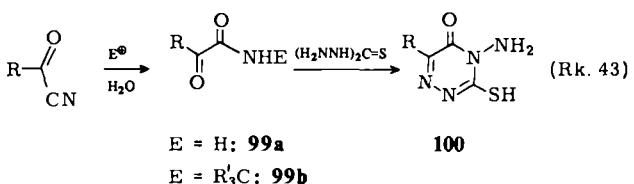
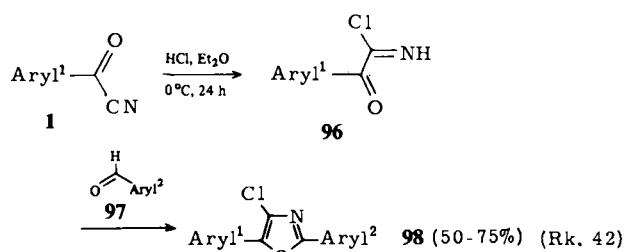


Wie entscheidend das Solvens den Reaktionsverlauf beeinflusst, demonstriert Reaktion 40: Während die Mischung $\text{H}_2\text{S}/\text{NH}_3$ mit Benzoylcyanid in Methanol unter acylierender Spaltung Benzamid **91** bildet, addiert sich in Ether H_2S an die Nitrilgruppe zum α -Oxo-thioamid **92** trotz Anwesenheit der gleichen Base^[56]. In Methanol setzt sich **92** mit Ammoniak und Aldehyden oder Ketonen sehr rasch und fast quantitativ zu 3-Imidazolin-5-thionen **93** um^[5]. **93** entsteht auch stufenweise über das Halbaminal **94** aus Acylcyaniden^[57].



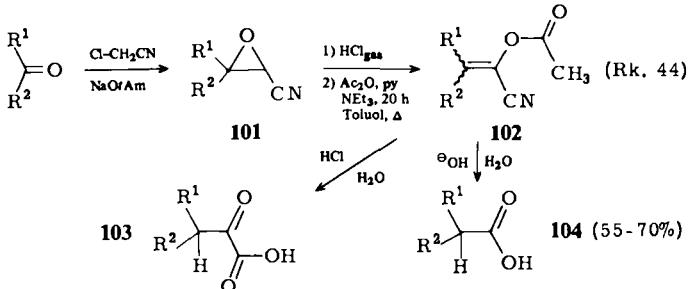
Daß sich die Nitrilgruppe von aromatischen Acylcyaniden in Imidsäurechloride **96** umwandeln lässt, ist bereits aus der Houben-Hoesch-Reaktion mit Phenolen zu α -Di-

ketonen bekannt^[11]. Nun gelang die Cyclisierung von **96** mit aromatischen Aldehyden **97** zu den Oxazolen **98**^[58].



HCl-Gas wandelt auch aliphatische Acylcyanide in Imidsäurechloride um, die sich glatt zu den Ketoamiden **99a** hydrolysern lassen^[59] (vgl. Rk. 47). Analog reagieren tertiäre Alkohole und entsprechende Alkene^[60a] oder Ether^[60b] mit Säure in einer Ritter-Reaktion zu den entsprechenden alkylierten Ketoamiden **99b**. Beide Derivate dienen als wichtige Vorstufen für Heterocyclen, z. B. für die Triazinone **100** (Herbicide)^[59b, 60b, 60c].

Intermediäres Acylcyanid tritt in einer Synthesefolge auf, mit der sich Ketone in homologe α -Oxocarbonsäuren **103** oder, unter Verlust der Cyangruppe, in Carbonsäuren **104** umwandeln lassen. Isolierbare Zwischenstufen sind **101** und **102**^[61] (Rk. 44).

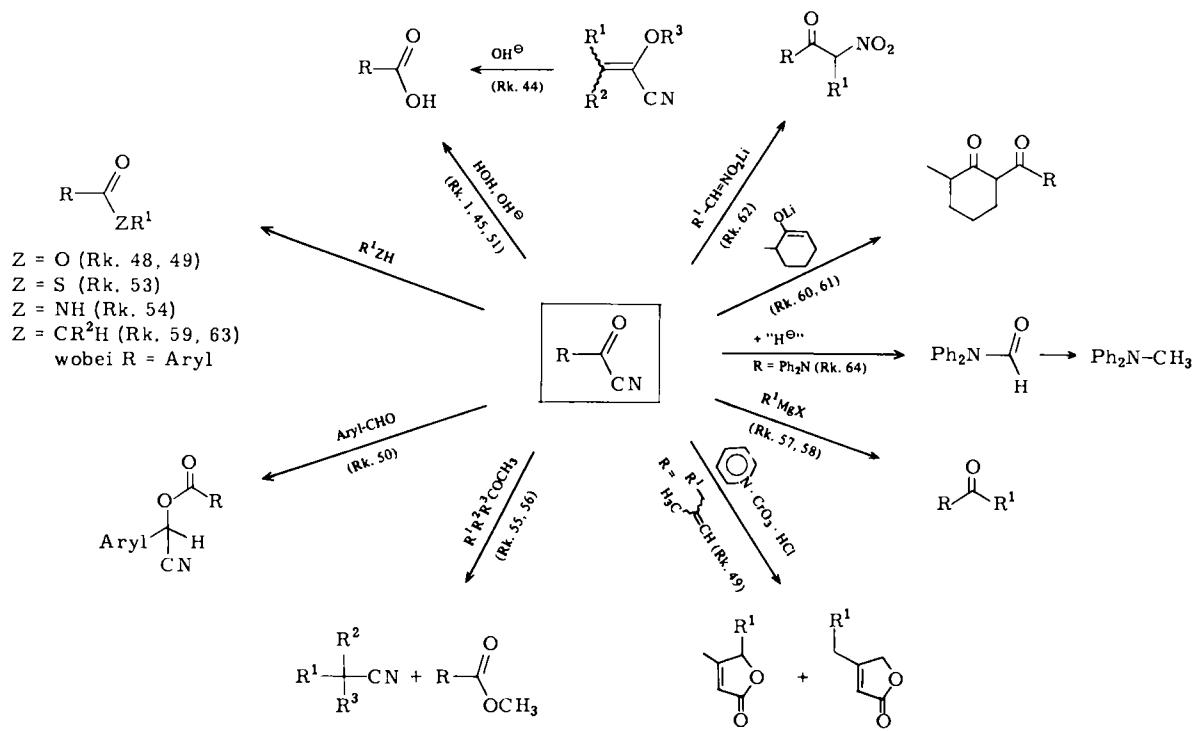


4.4. Reaktionen der CO-Gruppe unter Abspaltung von Cyanid-Ionen

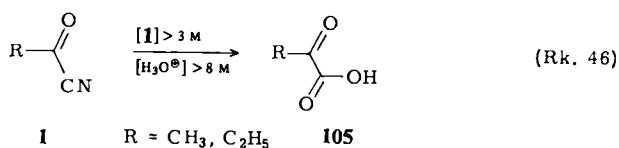
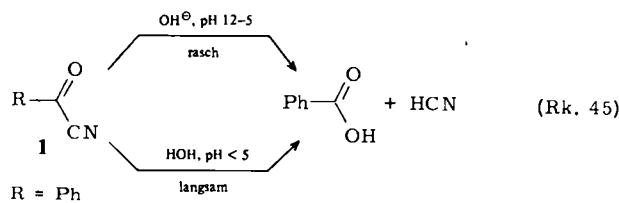
Wie schon in Reaktion 21 gezeigt, wirken bei dieser wichtigen Spaltungsreaktion Acylcyanide als milde Acylierungsmittel für Hetero- und C-Nucleophile (siehe Schema 4). Gegenüber Säurechloriden bieten sie den Vorteil, daß infolge der geringen Acidität der auftretenden Blausäure selbst mit Aminen als Nucleophil keine Hilfsbase benötigt wird. Ähnlich günstige Eigenschaften haben sonst nur die *N*-Acylimidazole^[62].

4.4.1. Reaktionen mit HOH, ROH, RNH₂ und RSH

Die Reaktion von Benzoylcyanid (**1**, R=Ph) mit Wasser unter Verdrängung der Cyangruppe ist ausgeprägt pH-abhängig. Im Bereich von pH 12-5 läuft eine rasche bimolekulare Reaktion mit Hydroxid-Ionen ab. Bei niedrigeren pH-Werten greift Wasser wesentlich langsamer an; diese

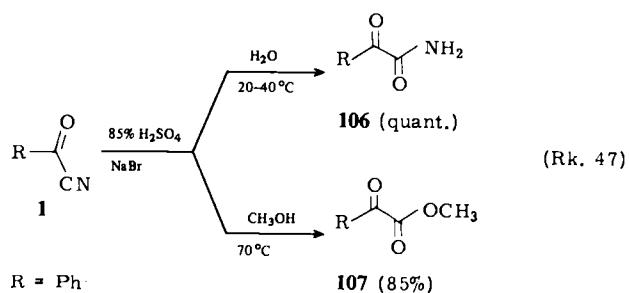


Spaltung ist allgemein basekatalysiert, so daß Säuren die Spaltung des Acylcyanids inhibieren. (Rk 45: wichtiger Befund für die Aufarbeitung von Reaktionslösungen z. B. nach Rk. 38 und für die elektrophile Substitution von Arenen durch Acylcyanide nach Rk. 25 und 65!)

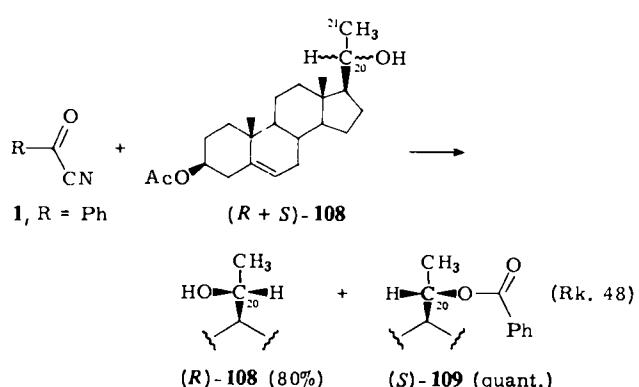


Bei aliphatischen Acylcyaniden verlangsamt sich die hydrolytische Spaltung mit zunehmender Konzentration an starker Säure (bis ca. 8 M). Erst dann setzt Säurekatalyse ein, die aber nun im Sinne von Reaktion 46 zur α -Oxosäure 105 führt, wenn zugleich die Konzentration an 1 > 3 M ist^[63]. Die Verseifung der Nitrilgruppe wird durch Bromid-Ionen stark katalysiert. So löst z. B. der Zusatz von Natriumbromid zu Benzoylcyanid in 85proz. Schwefelsäure eine stark exotherme Reaktion aus. Nach Zusatz von Wasser ist quantitativ Benzoylformamid 106 zu isolieren, während mit Methanol 85% Methyl-benzoylformiat 107 entsteht^[64].

Die lange bekannte Spaltung von 1 durch *Alkohole* hat sich bei Anwendung von Benzoylcyanid (1, R = Ph) als hochselektive Derivatisierungsreaktion für Hydroxyste-

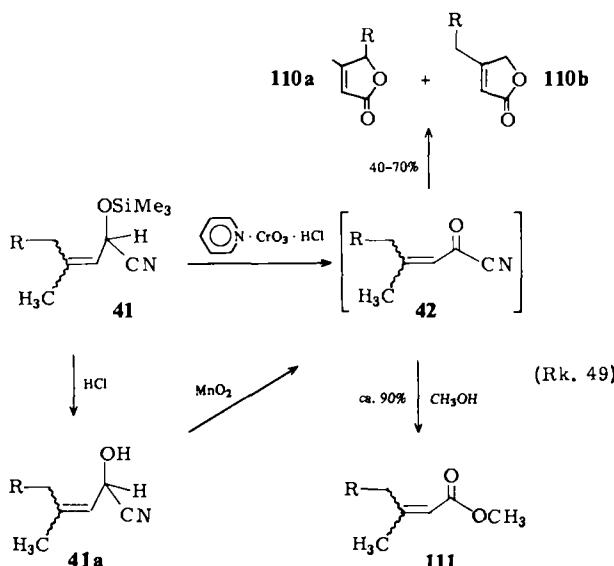


roide erwiesen, deren Epimere sich aufgrund unterschiedlicher Benzoylierungsgeschwindigkeiten trennen lassen. Wie das Gemisch von (20*R*)- und (20*S*)-3 β -Acetoxy-20-hydroxy-5-pregnene (*R* + *S*)-108 zeigt, gelingt diese Trennung

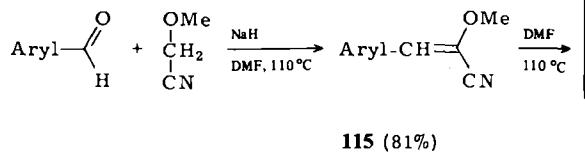


auch dann, wenn die Hydroxygruppe nicht am starren Steroidgerüst gebunden ist: Nur die S-Form wird zu (S)-109 benzoxyliert. Die Reaktivitätsreihe von 1, R=Ph, gegenüber Hydroxysteroiden lautet: 21 > 17 β > 3 β > 6 α , 3 α > 20 α > 20 β > 7 β > 7 α > 6 β > 2 β > 22a^[65a].

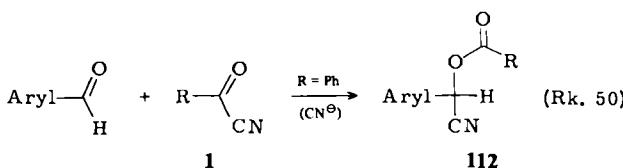
Die glatte Bildung von Estern aus Acylcyaniden lässt sich besonders vorteilhaft zur Umwandlung empfindlicher ungesättigter Aldehyde in Carbonsäure-methylester 111 ausnutzen. Mandehydriert die Cyanhydrine 41a oder ihre Trimethylsilylether 41 (+ H $^{\oplus}$) mit aktivem Mangandioxid in Methanol (Ausbeuten \approx 90%^[36a]). Die Oxidation von 41 mit Pyridiniumchlorochromat in Abwesenheit von Alkoholen ermöglicht eine ungewöhnliche intramolekulare Acylierung zu Butenoliden (z. B. 110a und 110b)^[36b].



Auch die „Dimerisierung“ der Acylcyanide (Rk. 2) sowie die Bildung der Enolester (Rk. 3) beruhen auf der acylierenden Wirkung der Acylcyanide (vgl. Abschnitt 5.1, Rk. 66). Das trifft auch für die „Cyanacylierungen“ von Alde-

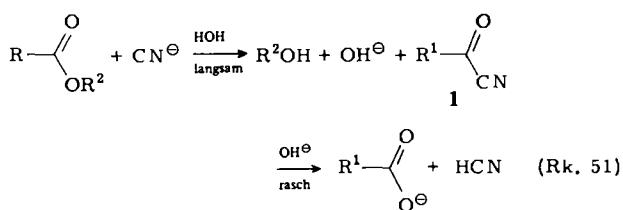


hyden zu, wobei letztlich die Cyangruppe im Molekülverband von 112 erscheint, wie Reaktion 50 demonstriert^[11].

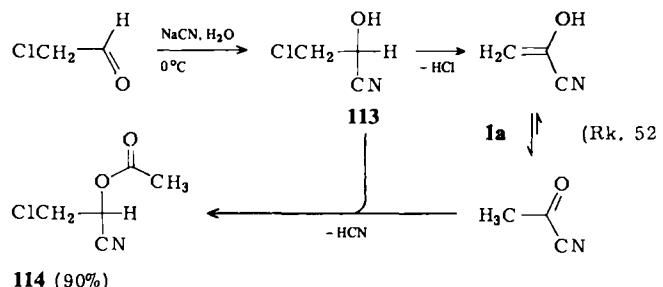


Zum gleichen Produkttyp 112, jedoch mit R=Aryl, führt die Reduktion von 1 mit BH $^{\cdot-}$. Auch hierbei wird ein intermediäres Cyanhydrin-Anion acyliert^[65b].

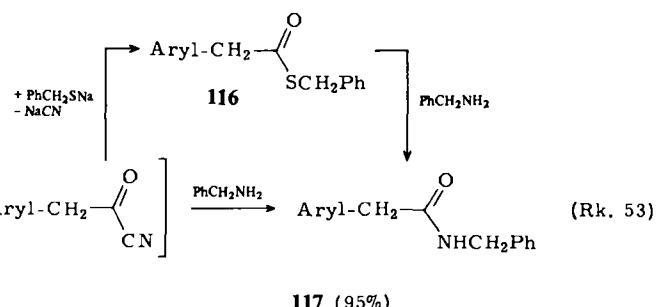
Die in Pufferlösungen untersuchte cyanid-katalysierte Esterhydrolyse durchläuft ebenfalls eine Acylcyanid-Zwischenstufe 1, die rasch hydrolysiert^[66b] (Rk. 51).



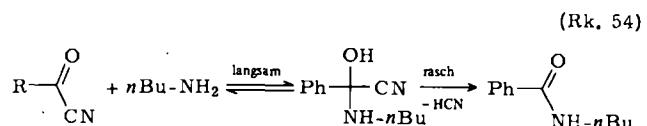
Auch die Hydrolyse von Ethylthiolacetat wird durch HCN katalysiert^[66b]. Bei der Cyanidkatalyse der enzymatischen Acylierung mit Acetylcoenzym A war bereits Acetyl-cyanid als wirksame Zwischenstufe angenommen worden^[68]. Wie groß dessen Acylierungspotential ist, zeigt die Reaktion von Chloracetaldehyd mit Natriumcyanid in Wasser, bei der über das Cyanhydrin 113 durch HCl-Elimination (vgl. Rk. 44) zunächst 1a entsteht, welches überschüssiges 113 acyliert, so daß schließlich 90% 114 isoliert werden können^[69].



Ein intermediäres Acylcyanid wird auch aus dem Enolether 115 mit Benzylthioalkoholat freigesetzt. Gleichzeitig anwesendes Benzylamin reagiert entweder direkt oder/ und über den Thioester 116 zum Endprodukt, dem Amid 117^[70] (DMF = Dimethylformamid).



Amine, z. B. n-Butylamin, spalten 1, R=Ph, in Ether nach einem komplexen kinetischen Gesetz. Der Hauptteil

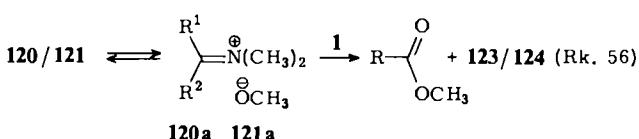
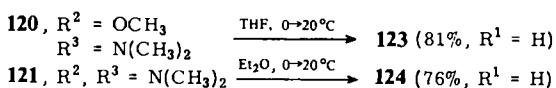
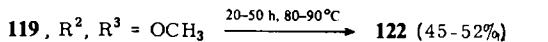
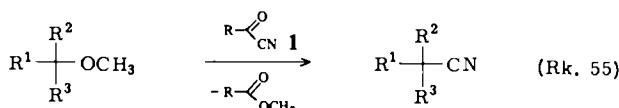


1, R = Ph

der Reaktion dürfte dabei über die Zwischenstufe 118 verlaufen^[66a].

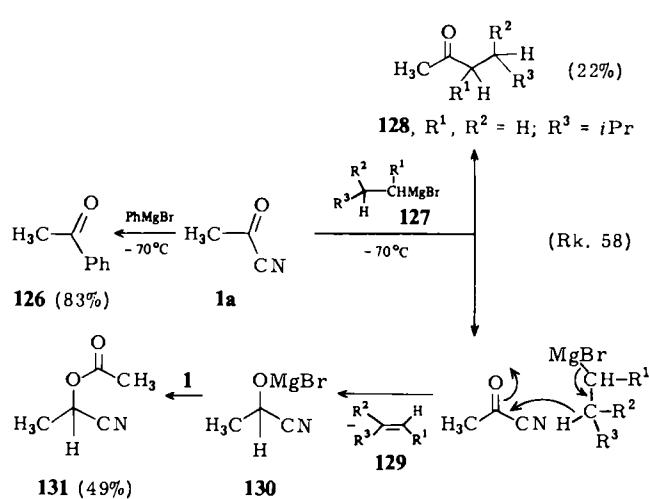
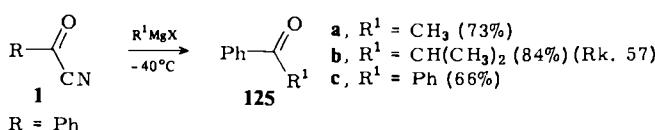
Da nunmehr Acylcyanide bequem zugänglich sind, sollte ihre vorgeschlagene Anwendung als mildes Acylierungsmittel bei der Peptidsynthese^[67] an Bedeutung gewinnen.

Die bisher besprochenen Spaltungsreaktionen der Acyl-cyanide nutzen fast ausnahmslos die Acylierungsprodukte. Reaktion 55 zeigt Beispiele, in denen Orthoester **119**^[71], Amidacetale **120**^[72] und Aminalester **121**^[72] eine Methoxygruppe gegen Cyanid austauschen; die Produkte **122–124** können als Derivate von Acylcyaniden angesehen werden. 1 ersetzt hier die sonst erforderliche wasserfreie Blausäure. Die stark exotherme Reaktion mit **120** und **121** dürfte wohl besser über das im Gleichgewicht befindliche Ionenpaar^[38] **120a** bzw. **121a** zu formulieren sein, als über intermediäre *N*-Acylierung^[72].

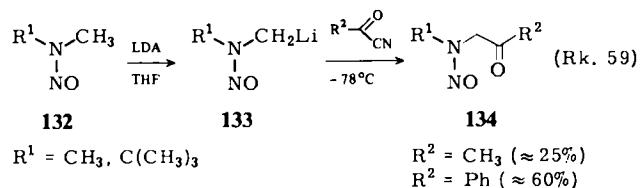


4.4.2. Reaktionen mit Organometall- und CH-aciden Verbindungen sowie Hydridreagentien

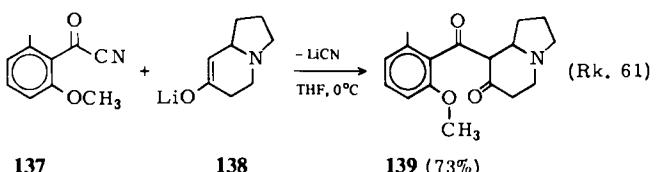
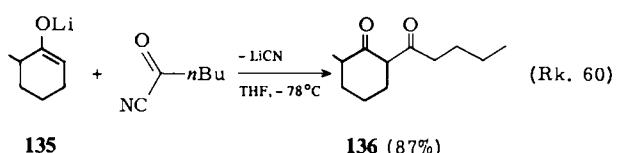
Die lange bekannte Reaktion von Benzoylcyanid 1, R=Ph, mit Phenylmagnesiumbromid zu Triphenylacetonitril oder Triphenylmethanol^[11] kann generell bei tiefen



Temperaturen bei einer 1:1-Stöchiometrie auf der Stufe der Ketone **125** unterbrochen werden^[73]. Im Falle von **125a** kann man sogar die Substituenten der Edukte vertauschen und Acetylcyanid **1a** zu Acetophenon **126** umsetzen. Dehydrierbare Grignard-Verbindungen^[74], z. B. **127**, ergeben mit **1a** neben wenig Keton **128** 1-Cyanethyl-acetat **131**. Das neben dem Olefin **129** entstehende Cyanhydrinsalz **130** wird offenbar äußerst rasch von noch vorhandenem **1a** zu **131** acyliert^[73]. Die Acylierung der aus Nitrosaminen **132** erzeugten Lithiumverbindungen **133** lässt sich bei Anwendung von Acylcyaniden besser auf der Stufe des Ketons **134** aufhalten als bei Verwendung von Säurechloriden oder -estern^[75] (LDA = Lithiumdiisopropylamid).

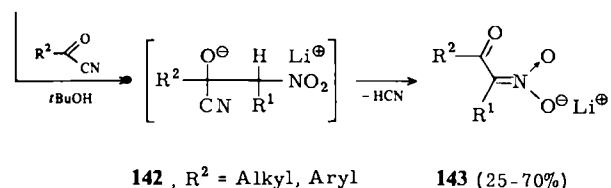
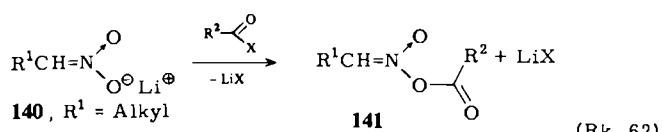


Die hohe Reaktivität der Acylcyanide bei -78°C ermöglicht auch die C-Acylierung von kinetisch erzeugten Enolaten, ohne daß O-Acylierung oder Diacylierung auftritt, wie das Beispiel 135 \rightarrow 136 zeigt^[76].



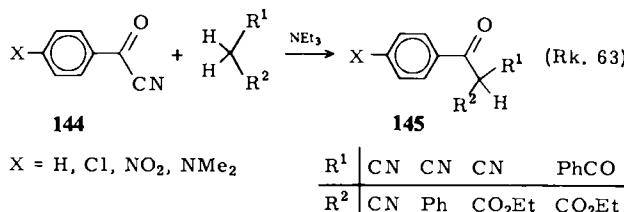
Selbst das Aminoensolat **138**, das mit anderen Acylierungsmitteln nicht im gewünschten Sinne reagiert, setzt sich mit dem Acylcyanid **137** glatt zu **139** um^[76].

Auch gegenüber Lithiumsalzen von Nitroverbindungen **140** erweisen sich Acylcyanide als C-Acylierungsmittel, während die üblichen Acylierungsreagentien nur Nitronat-ester **141** erzeugen. Es wird vermutet, daß sich auch das Acylcyanid kinetisch kontrolliert an die Nitronatgruppe

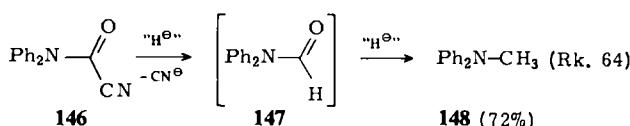


addiert, das Addukt sich aber mit den Edukten im Gleichgewicht befindet. Somit reagieren die Edukten schließlich über **142** unter HCN-Verlust zu **143**. Dieser Vorschlag macht plausibel, daß nur primäre Nitroalkane *C*-acyliert werden können^[77].

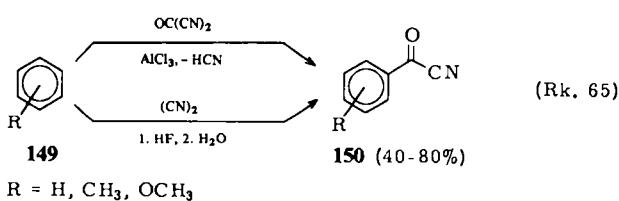
Auch relativ acide Methylenverbindungen werden von den aromatischen Acylcyaniden **144** – anders als von Benzoylchlorid – unter *C*-Acylierung glatt zu den Ketonen **145**^[78] umgesetzt (Rk. 63).



Während Acylcyanide von LiAlH_4 unter Erhaltung des Molekülgerüstes an beiden funktionellen Gruppen reduziert werden^[1], findet beim Carbamoylcyanid **146** reduktive Spaltung zu **148** statt. Dabei wird vermutlich – unter formaler Acylierung des Hydrid-Ions – die Stufe **147** durchlaufen^[79] (vgl. Bildung von **112** durch BH_4^- ^[65b]).



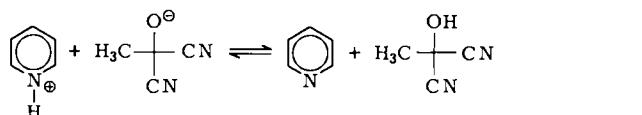
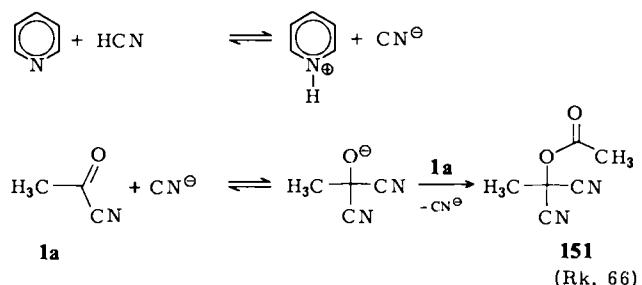
Als Sonderfall sei noch die Acylierung von Arenen **149** mit Carbonylcyanid^[80a] oder Dicyan^[80b] unter Friedel-Crafts-Bedingungen erwähnt. Die Reaktion bleibt hierbei auf der Stufe der aromatischen Acylcyanide **150** stehen (vgl. aber Abschnitt 4.2.1, Rk. 25!), die somit auf einem weiteren Wege zugänglich sind (vgl. Abschnitt 3).



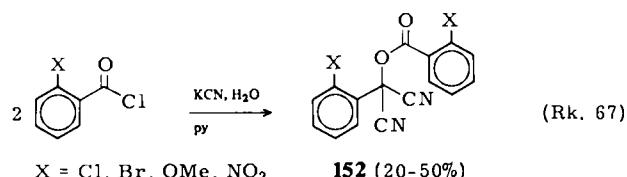
5. Dimere Acylcyanide

5.1. Bildung dimerer Acylcyanide

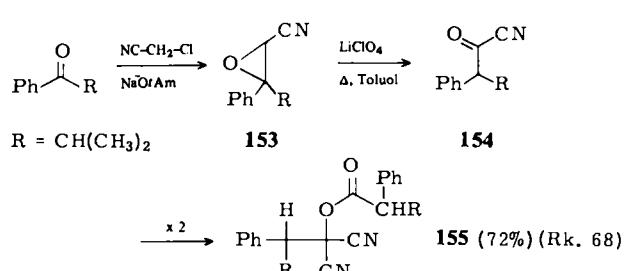
Wie in Abschnitt 2 erwähnt, „dimerisieren“ Acylcyanide außerordentlich leicht^[1]. An dem besonders empfindlichen Acetylcyanid **1a** wurde die Entstehung des Dimers **151** in Gegenwart von HCN/Pyridin kinetisch studiert^[81]. Infolge der starken Katalyse durch Cyanid-Ionen ist es verständlich, daß Dimere aus aromatischen Acylchloriden und Kaliumcyanid nicht nur unter Phasentransfer-Katalyse auftreten (vgl. Rk. 4g), sondern in Gegenwart von Wasser/Pyridin als einzige Produkte **152** zu isolieren sind^[82].



Offenbar reicht die bei der Isomerisierung von **153** in einer Nebenreaktion entstehende Blausäure aus, um das

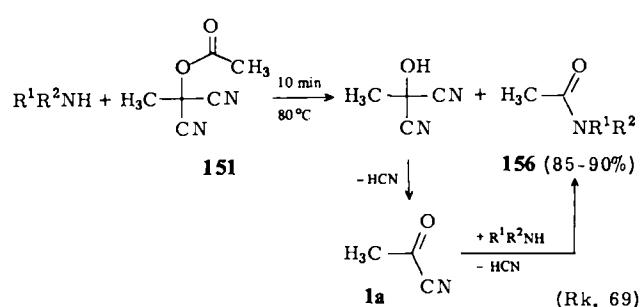


Acylcyanid **154** weitgehend in das Dimer **155** umzuwandeln^[61] (vgl. auch Rk. 44).

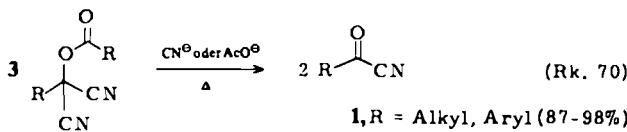


5.2. Reaktionen dimerer Acylcyanide

Wie schon lange bekannt, lassen sich sowohl bei der Hydrolyse mit verdünnten Säuren oder Basen als auch bei der Reaktion mit Ammoniak oder Phenylhydrazin beide Acylgruppen des Dimers ausnutzen^[1]. Somit eignet sich z. B. die Reaktionsfolge 68 mit anschließender Hydrolyse zur Umwandlung von Ketonen in homologe Carbonsäuren. Während mit Alkoholen keine Umsäuerung beobachtet wird, reagieren aliphatische (nicht aromatische) Amine spezifisch zu den Amiden **156**^[83].



Wie kürzlich gefunden, lassen sich dimere Acylcyanide 3 – unter Umkehrung ihrer Bildung im Sinne von Reaktion 66 – thermisch in Gegenwart von Base glatt in Monomere zerlegen^[84]. 3 dürfte Bedeutung als stabile Lagerform für empfindliche Acylcyanide gewinnen.



6. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Übersicht zeigt, daß das Reaktionspotential der Acylcyanide in den letzten 25 Jahren wesentlich besser bekannt wurde. Nachdem nunmehr auch empfindliche (aliphatische) Acylcyanide unter sehr milden Bedingungen bequem zugänglich sind (Schema 1 in Abschnitt 3), konnten die Anwendungsmöglichkeiten drastisch erweitert werden.

Acylcyanide empfehlen sich als (selektive) *O*-, *S*- und *N*-Acylierungsmittel unter nahezu neutralen Bedingungen, da sie keiner Hilfsbase bedürfen. Ambidente Enolat-Ionen werden offenbar weitgehend spezifisch *C*-acyliert (Schema 4 in Abschnitt 4.4).

Alle Reaktionen unter Erhaltung des *C*-Gerüstes bewirken zugleich eine *C*-Verlängerung der Acylgruppen. Dabei können Nucleophile gezielt eine der beiden funktionellen Gruppen angreifen: Bei der Reaktion mit der CO-Funktion entstehen substituierte Nitrile (Schema 2 in Abschnitt 4.2), während der Angriff auf die CN-Gruppe α -Oxocarbonsäure-Derivate erzeugt (Schema 3 in Abschnitt 4.3). Stufenweiser Ringschluß mit difunktionellen Nucleophilen wandelt die Acylcyanide in fünf- und sechsgliedrige Heterocyclen um.

Bisher noch nicht ausgeschöpft ist das synthetische Potential der aus 1 erhaltenen Cyan(trimethyl)silan-Addukte (Reaktionen 8–11) und besonders das der Derivate von Acylcyanid-Enolen (Reaktionen 28–34). Umsetzungen dieser Verbindungen werden zur Zeit in unserem Laboratorium untersucht.

Die in dieser Übersicht besprochenen Ergebnisse der Würzburger Gruppe entstammen den umfangreichen und kritischen Untersuchungen von U. Hertenstein, H. Reichelt und R. Schaller^[11]. Für die großzügige Förderung dieser Arbeiten danken wir dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie der BASF AG, Ludwigshafen.

Eingegangen am 6. April,
ergänzt am 30. September 1981 [A 392]

- [1] J. Thesing, D. Witzel, A. Brehm, *Angew. Chem.* 68 (1956) 425.
- [2] F. Wöhler, J. Liebig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 3 (1832) 267.
- [3] O. Bayer in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1977, Bd. 7/2c, S. 2487.
- [4] E. C. Taylor, J. G. Andrade, K. C. John, A. McKillop, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2280.
- [5] a) F. Asinger, A. Saus, H. Offermanns, H. Hahn, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 691 (1965) 92; b) H. Klenk, H. Offermanns, W. Schwarze, DOS 2708183 (25. Febr. 1977), DEGUSSA; *Chem. Abstr.* 89 (1978) P 179844 r; c) aus Acyliodiden: K. Haase, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 94 (1982); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) Nr. 1.
- [6] J. F. Normant, C. Piechucki, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 2402.
- [7] M. E. Childs, W. P. Weber, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 3486.

- [8] a) H. Kobler, R. Munz, G. AlGasser, G. Simchen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1937; b) H. Kobler, K. H. Schuster, G. Simchen, *ibid.* 1978, 1946.
- [9] a) K. E. Koenig, W. P. Weber, *Tetrahedron Lett.* 1974, 2275; b) H. Klenk, T. Lüssling, A. Maierhofer, H. Offermanns, H. Wagner, DOS 2717075 (18. Apr. 1977), DEGUSSA; *Chem. Abstr.* 90 (1979) P 38700 z.
- [10] K. Herrmann, G. Simchen, *Synthesis* 1979, 204.
- [11] a) U. Hertenstein, Dissertation, Universität Würzburg 1977; b) R. Schaller, Dissertation, Universität Würzburg 1980; c) U. Hertenstein, S. Hüning, H. Reichelt, R. Schaller, *Chem. Ber.* 115 (1982), 261; d) H. Reichelt, Diplomarbeit, Universität Würzburg 1981.
- [12] M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* 1980, 2959.
- [13] D. D. Tanner, N. C. Das, *J. Org. Chem.* 35 (1970) 3972.
- [14] G. Höfle, B. Lange, *Angew. Chem.* 89 (1977) 272; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 262.
- [15] G. Höfle, W. Steglich, *Synthesis* 1972, 619.
- [16] J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 287 (1895) 303.
- [17] a) H. Klenk, T. Lüssling, A. Maierhofer, H. Offermanns, H. Wagner, DOS 2642140 (20. Sept. 1976), DEGUSSA; b) H. Klenk, H. Offermanns, DOS 2642199 (20. Sept. 1976), DEGUSSA; c) H. Klenk, T. Lüssling, A. Maierhofer, H. Offermanns, H. Wagner, DOS 2624891 (3. Juni 1976), DEGUSSA; *Chem. Abstr.* 88 (1978) P 152273 w; H. Klenk, H. Offermanns, W. Schwarze, DOS 2708182 (25. Febr. 1977), DEGUSSA; *Chem. Abstr.* 89 (1978) P 179848 v; J. M. Photis, US-Pat. 4209462 (18. Dez. 1980), Stauffer Chemical Company; *Chem. Abstr.* 93 (1980) P 167980 b; d) LiCN, aus wasserfreier Blausäure und *n*-Butyllithium erzeugt, reagiert mit Benzoylchlorid in Benzol bei 20°C stark exotherm [5a]; e) K. Findeisen, W. Draber, H. Schwarz, DOS 2528211 (25. Juni 1975), Bayer AG; *Chem. Abstr.* 87 (1977) P 5666 c; k. Findeisen, DOS 2612240 (2. Apr. 1976), Bayer AG; *Chem. Abstr.* 88 (1978) P 22423 j; DOS 2614242 (2. Apr. 1976), Bayer AG; *Chem. Abstr.* 88 (1978) P 22421 g; k. Findeisen, H. Schwarz, DOS 2624242 (2. Apr. 1976), Bayer AG; *Chem. Abstr.* 88 (1978) P 22422 h.
- [18] Geeignete Synthesen: a) W. Lidy, W. Sundermeyer, *Chem. Ber.* 106 (1973) 587; b) J. K. Rasmussen, S. M. Heilmann, *Synthesis* 1979, 523; c) S. Hüning, G. Wehner, *ibid.* 1979, 522 (Verbesserung vgl. auch [11c]); d) W. Sundermeyer, W. Lidy, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1449.
- [19] D. A. Evans, L. K. Truesdale, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4929.
- [20] H. Neef, R. Müller, *J. Prakt. Chem.* 315 (1973) 367.
- [21] W. Tschenkell, W. Schmidt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 62 (1929) 2210.
- [22] E. Zbiral, L. Franz, *Monatsh. Chem.* 96 (1965) 1983.
- [23] A. Roedig, H. Göpfrichter, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1980, 403.
- [24] a) O. Achmatowicz, M. Leplawy, *Roczn. Chem.* 32 (1958) 1375; b) M. Alajarin, P. M. Fresnedo, P. Molina, *Synthesis* 1980, 844.
- [25] W. J. Linn, *Org. Synth.* 49 (1969) 103.
- [26] E. L. Martin, *Org. Synth.* 51 (1971) 70.
- [27] A. Kötz, *Chem. Zentralbl.* 1909 IIb, 2136.
- [28] L. Claisen, P. J. Antweiler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 13 (1880) 1935.
- [29] a) S. Yamada, Y. Takeuchi, *Chem. Pharm. Bull.* 22 (1974) 634; b) L. Gsell, P. Ackermann, R. Wehrli, J. Drabek, DOS 3047881 (18. Dez. 1980), CIBA-GEIGY AG.
- [30] M. I. Shevchuk, S. T. Shpak, A. V. Dombrovskii, *Zh. Org. Khim.* 7 (1971) 1004.
- [31] a) K. Sasse in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1963, Bd. 12/1, S. 118; b) A. Märcker, *Org. React.* 14 (1965) 270.
- [32] F. Ramirez, S. Dershowitz, *J. Org. Chem.* 22 (1957) 41.
- [33] N. Kornblum, W. J. Jones, G. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 4113.
- [34] F. Pochat, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3813.
- [35] Literaturzusammenstellung bei: U. Hertenstein, S. Hüning, M. Öller, *Chem. Ber.* 113 (1980) 3783.
- [36] a) B. S. Bal, W. E. Childers, Jr., H. W. Pinnick, *Tetrahedron* 37 (1981) 2091; b) E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* 1980, 731.
- [37] a) M. L. Voronkov, N. A. Keiko, T. A. Kusnezova, V. A. Pesmunkov, E. O. Zemlitz, V. V. Keiko, *Zh. Obshch. Khim.* 49 (11) (1979) 2490; b) M. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 54 (1981) 637.
- [38] H. Persl: *Oxonium Ions in Organic Chemistry*, Verlag Chemie, Weinheim 1971.
- [39] G. A. Kraus, M. Shimagaki, *Tetrahedron Lett.* 1981, 1171.
- [40] a)–59: L. Raulet, *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C* 276 (1973) 903; b)–60: R. Pochat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1974, 1373.
- [41] Br.-Pat. 861372 (22. Febr. 1961), Bayer AG; *Chem. Abstr.* 55 (1961) 19869 b.
- [42] E. G. Banucci, *Synthesis* 1973, 671.
- [43] R=CH₃: H. Beyer, T. Pyl, K. H. Wünsch, *Chem. Ber.* 93 (1960) 2209.
- [44] R=Alkyl, Aryl: J. A. Settepani, A. B. Borkovec, *J. Heterocycl. Chem.* 3 (1966) 188.
- [45] Y. Ohtsuka, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 629.
- [46] A. Oku, S. Arita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 52 (1979) 3337.
- [47] A. Oku, S. Nakaoji, T. Kadono, H. Imai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 52 (1979) 2966.
- [48] R. C. Bingham, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 535.
- [49] Vgl. J. Hine: *Structural Effects on Equilibria in Organic Chemistry*, Wiley, New York 1975.

- [50] B. Ganem, V. R. Small, Jr., *J. Org. Chem.* 39 (1974) 3728.
 [51] Übersicht: T. H. Chan, I. Fleming, *Synthesis* 1979, 761.
 [52] A. Jellal, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* 1980, 4487.
 [53] a) C. G. Stuckwisch, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 318; b) im Gegensatz dazu reduziert Ti^{3+} die Carbonylgruppe, wobei u. a. das intermediäre Radikal z. B. mit Aceton zu einem gemischten Pinakol kuppelt; A. Clerici, O. Porta, M. Riva, *Tetrahedron Lett.* 1981, 1043.
 [54] H. Brachwitz, K. H. Werner, DDR-Pat. 65929 (1967), VEB Berlin-Chemie; *Chem. Abstr.* 71 (1969) 123965 a; vgl. [3], S. 2516.
 [55] a) F. Asinger, F. Gentz, *Angew. Chem.* 75 (1963) 577; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 397; b) *Monatsh. Chem.* 96 (1965) 1480.
 [56] F. Asinger, H. Offermanns, A. Saus, *Monatsh. Chem.* 100 (1969) 724.
 [57] F. Asinger, W. Schäfer, F. Haaf, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 672 (1964) 734.
 [58] M. Davis, R. Lakan, B. Ternai, *J. Heterocycl. Chem.* 14 (1977) 317.
 [59] a) A. Kleemann, H. Klenk, W. Schwarze, DOS 2708184 und 2708185 (25. Febr. 1977), DEGUSSA; T. Schmidt, DOS 3003542 (31. Jan. 1980), Bayer AG; b) T. Schmidt, A. Wittig, H.-P. Sehnem, H. Krätzer, R.-J. Singer, DOS 3003541 (31. Jan. 1980), Bayer AG.
 [60] a) A. Kleemann, H. Klenk, H. Offermanns, P. Scherberich, W. Schwarze, DOS 2733181 (22. Juli 1977), DEGUSSA; b) G. Bonse, H. U. Blank, Eur.-Pat. 0034240 (7. Jan. 1981), Bayer AG; c) H. Klenk, W. Schwarze, W. Leuchtenberger, DOS 2733180 (22. Juli 1977), DEGUSSA; *Chem. Abstr.* 90 (1979) P 137872 p; G. Pissiotas, W. Schwarze, W. Leuchtenberger, DOS 2726016 (8. Juni 1977), CIBA-GEIGY AG, DEGUSSA; *Chem. Abstr.* 90 (1979) P 137871 n.
 [61] D. R. White, D. K. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 988.
 [62] a) H. A. Staab, *Angew. Chem.* 74 (1962) 407; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1 (1962) 351. b) H. A. Staab, M. Lüking, H. Dürr, *Chem. Ber.* 95 (1962) 1275.
 [63] F. Hibbert, D. P. N. Satchell, *J. Chem. Soc. B* 1967, 653, 755.
 [64] J. M. Photis, *Tetrahedron Lett.* 1980, 3539.
 [65] a) M. Havel, J. Velek, J. Pospíšek, M. Souček, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 44 (1979) 2443; b) J. M. Photis, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 182.
 [66] a) F. Hibbert, D. P. N. Satchell, *J. Chem. Soc. B* 1968, 568; b) *ibid. B* 1968, 565.
 [67] D. S. Jones, G. W. Kerner, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc.* 1965, 4393.
 [68] E. R. Stadtmann, H. Eggerer, J. M. Paston, *Arch. Biochem. Biophys.* 98 (1962) 432.
 [69] R. M. Nowak, *J. Org. Chem.* 28 (1963) 1182.
 [70] D. H. R. Barton, R. D. Bracho, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 781.
 [71] H. Böhme, R. Neidlein, *Chem. Ber.* 95 (1962) 1859.
 [72] H. Bredereck, G. Simchen, W. Kantlehner, *Chem. Ber.* 104 (1971) 924.
 [73] R. F. Borch, S. R. Levitt, F. A. Van-Catledge, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 726.
 [74] Vgl. z. B. K. Nützel in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der Organischen Chemie*. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1973, Bd. 13/2a, S. 297 ff.
 [75] B. Renger, H. Hügel, W. Wykypiel, D. Seebach, *Chem. Ber.* 111 (1978) 2630.
 [76] A. S. Howard, C. A. Meerholz, J. P. Michael, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1339.
 [77] a) G. B. Backmann, T. Hokama, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 4882; b) vgl. hierzu auch Y. Hamada, K. Ando, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* 29 (1981) 259.
 [78] A. Dornow, H. Grabhöfer, *Chem. Ber.* 91 (1958) 1824.
 [79] A. Oku, J. Inoue, H. Ueda, F. Mashio, *Bull. Soc. Chem. Jpn.* 50 (1977) 549.
 [80] a) O. Achmatowicz, O. Achmatowicz, Jr., *Roczn. Chem.* 35 (1961) 813; b) D. Bose, R. Neunteufel, DOS 2806634 (16. Febr. 1978), Hoechst AG; *Chem. Abstr.* 92 (1980) P 41607 w.
 [81] B. E. Tate, P. D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* 78 (1956) 5575.
 [82] a) O. Diels, A. Pillow, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 41 (1908) 1893; b) D. Westwood, R. K. Smalley, *Chem. Ind. (London)* 1970, 1408.
 [83] T.-L. Ho, *Synth. Commun.* 4 (1974) 351.
 [84] K. Findeisen, K.-H. Linker, Eur.-Pat. 0005484 B1 (4. Mai 1979), Bayer AG; *Chem. Abstr.* 92 (1980) P 94089 k.

Das bakterielle Ribosom: ein programmierbares Enzym

Von Hans Günter Gassen*

Die Ribosomen-abhängige Proteinbiosynthese in Bakterien ist ein komplexer Vorgang, an dem über 150 Komponenten beteiligt sind. Das Ribosom, das aus 53 Proteinen und drei Nucleinsäuren aufgebaut ist, katalysiert als Enzym die Bildung der Peptidbindung. Anders jedoch als konventionelle Enzyme ist das Ribosom durch die mRNA – das Transkript der DNA – „programmierbar“. Es entzifert die Nucleotidsequenz der mRNA und setzt sie in die Aminosäuresequenz eines Proteins um. Ähnlich wie bei der Muskelkontraktion wird hierbei chemische Bindungsenergie benutzt, um eine mechanische Bewegung zu ermöglichen. Das hier vorgestellte Modell der Proteinbiosynthese an programmierbaren Ribosomen gibt Antworten auf folgende Fragen: Wie wird die mRNA in Informationseinheiten gerastert, wie wird die Substratspezifität des Ribosoms durch das Codon moduliert und wie bewegt sich die mRNA am Ribosom um ein Trinucleotid pro gebildete Peptidbindung vorwärts?

1. Einleitung**

Proteine, deren Aminosäuresequenz in der Desoxyribonucleinsäure (DNA) codiert ist, werden in allen Zellen an cytoplasmatischen Partikeln, den Ribosomen, synthetisiert; dazu wird zuerst die DNA in eine einzelsträngige Ribonucleinsäure (RNA), die Boten-RNA oder mRNA, ko-

piert. Die mRNA ist das Programm, das von den Ribosomen entzifert und in die Aminosäuresequenz eines Proteins übersetzt wird. Je drei Nucleotide bilden die Informationseinheit – das Codon – für eine Aminosäure, wobei für alle Lebewesen ein nahezu universeller genetischer Code gilt¹¹.

Ribosomen, komplexe Strukturen mit einem Molekulargewicht (MG) von ca. $2.8 \cdot 10^6$, setzen sich aus drei Ribonucleinsäuren (rRNAs) und 53 diskreten Proteinen zusammen; Ribosomen haben die Funktion eines Enzyms, das eine einfache chemische Reaktion, die Umwandlung einer Ester- in eine Peptidbindung, katalysiert. Andere zelluläre Peptid-Synthetasen, z. B. das Alanin-addierende Enzym der Mureinsynthese, haben nur ein MG von ca. 50000, können aber ähnliche Reaktionen wie das Ribosom kataly-

[*] Prof. Dr. H. G. Gassen
Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Technischen Hochschule
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

[**] Abkürzungen: GMPPCP = Guanosin-5'-(β , γ -methylene)-triphosphat (die „Triphosphateinheit“ ist zwischen P⁰ und P^γ durch eine CH₂-Gruppe verbrückt), AcPhe-tRNA = N^α-Acetyl-phenylalanyl-tRNA, GTPase = eine mit der 50S-Untereinheit assoziierte Phosphatase, die GTP zu GDP+P_i hydrolysiert (EC 3.6.1.), N = nicht definiertes Nucleotid.