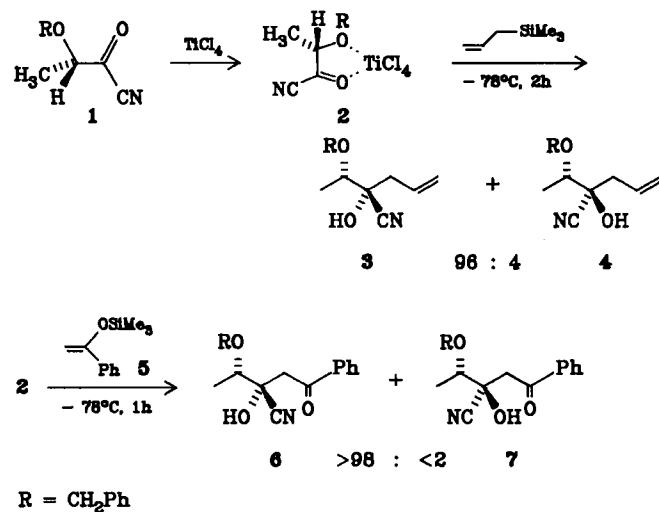


Chelat-kontrollierte stereoselektive Synthese von Cyanhydrinen**

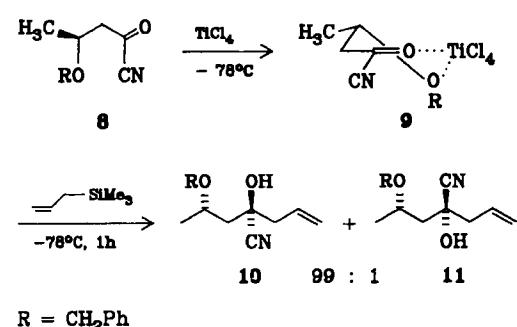
Von Manfred T. Reetz*, Kurt Kesseler und Alfred Jung
Professor Karl Dimroth zum 75. Geburtstag gewidmet

Wirksame Chelat-Kontrolle bei nucleophilen Additionen an chirale Alkoxy carbonylverbindungen ist erst in jüngster Zeit durch Organometall-Verbindungen möglich geworden^[1]. Häufig sind Lewis-saure Titanverbindungen des Typs RTiCl_3 die Agentien der Wahl, ferner TiCl_4 in Kombination mit weichen C-Nucleophilen wie Allylsilanen oder Silylenolethern. Im Falle von α - und β -Alkoxyaldehyden bilden sich intermediär Fünf- bzw. Sechsringchelate, die von der sterisch weniger gehinderten Seite stereoselektiv angegriffen werden. Wir berichten nun über eine präparativ nützliche Erweiterung dieses Konzepts, nämlich den diastereoselektiven Aufbau von sekundären und tertiären Cyanhydrinen.

Behandelt man das chirale Acylcyanid 1^[2] bei tiefen Temperaturen in CH_2Cl_2 mit TiCl_4 , so wird vermutlich das Chelat 2 gebildet, denn die anschließende Addition von Allyltrimethylsilan führt praktisch nur zum Addukt 3 (Umsatz > 98%)^[3]. SnCl_4 ist nicht ganz so wirksam (3 : 4 = 85 : 15). Die Aldol-Addition des Silylenolethers 5 an 2 vollzieht sich mit noch höherer 1,2-asymmetrischer Induktion (Umsatz > 98%). Die tertiären Cyanhydrine 3, 4, 6 und 7 sind konfigurativ stabil^[4].



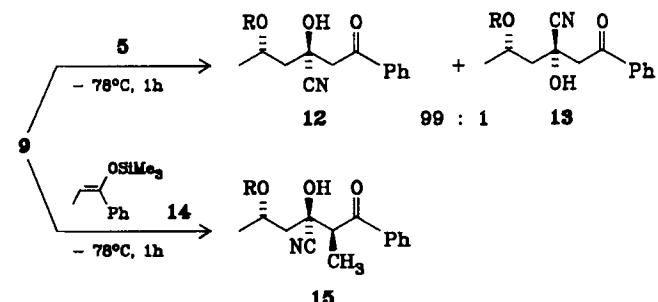
Bemerkenswert ist auch die vollständige 1,3-asymmetrische Induktion bei der Allylsilan-Addition an das β -chirale Acylcyanid 8^[2] (Umsatz > 90%)^[3].



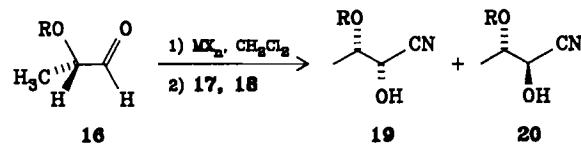
[*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. K. Kesseler, Dipl.-Chem. A. Jung
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Wir fanden ferner, daß Aldol-Additionen an 9 unter strenger Chelat-Kontrolle quantitativ ablaufen, z. B. zu 12^[3]. Mit dem E-konfigurierten prochiralen Silylenolether 14 aus Propiophenon entsteht nur eines (15) von vier möglichen Diastereomeren (Verhältnis 99 : 1)^[3]. Dieser ungewöhnliche Effekt wurde schon bei Reaktionen von α - und β -Alkoxyaldehyden beobachtet und läßt sich mit einem offenkettigen Übergangszustand erklären^[1, 5].



Zur Synthese von sekundären Cyanhydrinen ist eine andere Strategie erforderlich. Die Verbindungen können durch Addition der Cyansilane 17^[6] oder 18^[7] an komplexe Aldehyde stereoselektiv erhalten werden; allerdings ist die 1,2- und 1,3-asymmetrische Induktion nicht vollständig (Tabelle 1). In einigen Fällen entstehen auch *O*-silylierte Derivate, die jedoch bei der sauren Aufarbeitung (2 N HCl, Tetrahydrofuran, 22°C, 2 h) in die freien Cyanhydrine überführt werden. Zur Zuordnung wurden 19/20 in die Acetonide umgewandelt und ^{13}C -NMR-spektroskopisch untersucht.



$\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}; \text{Me}_3\text{SiCN } 17; \text{tBuMe}_2\text{SiCN } 18$

Tabelle 1. Diastereoselektive Bildung der Cyanhydrine 19/20.

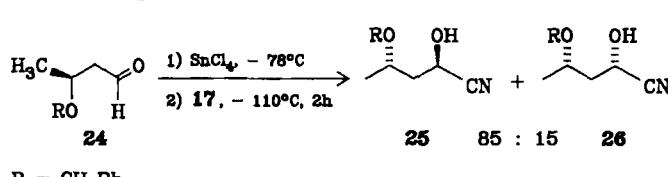
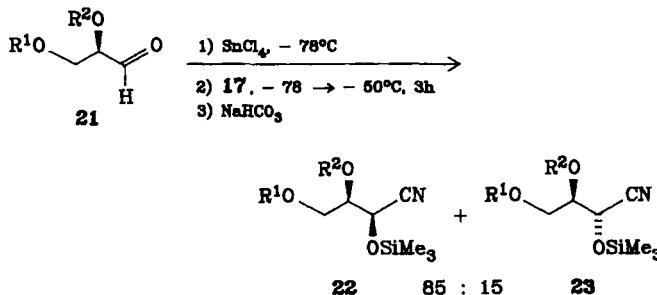
Cyanierungs-agens[a]	Lewis-Säure [a]	T [°C]	t [h]	Umsatz [%] [b]	19 : 20
17	TiCl_4	-78 → +30	3	63	74 : 26
17 [c]	TiCl_4	-78 → +30	3	91	77 : 23
18	TiCl_4	-78	1	> 98	80 : 20
17	SnCl_4	-78	1.5	> 98	78 : 22
17	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	-78	2	86	57 : 43
18	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	-78	3	0	—
17	ZnI_2 [d]	0	3	> 98	60 : 40
17	ZnI_2 [d]	-30	24	> 98	59 : 41
17	MgBr_2	-30	24	87	80 : 20

[a] In der Regel ein Äquivalent. [b] Bei einem Umsatz von >90% ließen sich etwa 75% 19/20 isolieren. [c] Zwei Äquivalente. [d] 0.05 Äquivalente.

Die Methode läßt sich in der Kohlenhydrat-Chemie anwenden, wie die Umsetzung des aus Mannit gewonnenen Aldehyds 21^[8] zu 22/23 dokumentiert (Umsatz 95%; nicht optimierte Ausbeute: 62%). Neben 22/23 entstehen ≈ 10% der freien Cyanhydrine im gleichen Diastereomerenverhältnis.

Schließlich haben wir die 1,3-asymmetrische Induktion bei der Synthese von Cyanhydrinen aus dem β -Alkoxyaldehyd 24 untersucht (Umsatz > 90%)^[9].

Da Cyanhydrine nützliche Bausteine sind, ist die Bedeutung einer allgemeinen stereoselektiven Synthese offen-



kundig. Die von *Kilian* und *Fischer* vor fast 100 Jahren beschriebene HCN-Addition an L-Arabinose war eines der ersten Beispiele für 1,2-asymmetrische Induktionen in der Organischen Chemie^[10].

Eingegangen am 11. Juli 1985 [1381]

- [1] Übersicht: M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 556.
- [2] Dargestellt durch Cyanierung des entsprechenden Acylchlorids mit Me₂SiCN. Übersicht über Synthese und Reaktionen von Acylcyaniden: S. Hüning, R. Schaller, *Angew. Chem.* 94 (1982) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 36. Normale Acylcyanide gehen TiCl₄-bedingte Additionen mit Allylsilanen und Silylenolethern ein: G. A. Kraus, M. Shimagaki, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1171.
- [3] Zur Aufarbeitung wurde das kalte Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben (saurer Bedingungen). Die chromatographische Reinigung von 3/4 (Kieselgel/Petrolether 40–60/Ether (1:3)) ergab 69% analysenreines Produkt. Die Zuordnung ging von der Analogie zur TiCl₄-bedingten Allylsilan-Addition an Aldehyde aus [1] und wurde durch Überführung von 3/4 in die Acetonide gestützt, deren ¹³C-NMR-Spektren die Zuordnung bestätigten. Die Annahme von Chelat-Kontrolle [1] bei den anderen Reaktionen ist aus Plausibilitätsgründen gerechtfertigt; Röntgenstrukturanalysen sind in Arbeit.
- [4] Basische Bedingungen sollten gemieden werden, da die Cyanhydrine zerfallen oder sich ein Konfigurationsgleichgewicht einstellt. 6 spaltet bei 22°C langsam HCN ab.
- [5] M. T. Reetz, K. Kesseler, A. Jung, *Tetrahedron* 40 (1984) 4327.
- [6] 17 addiert sich ZnI₂-bedingt an Aldehyde; siehe z. B.: S. Hüning, M. Öller, *Chem. Ber.* 114 (1981) 959, zit. Lit.; Übersicht über die Chemie von 17: W. C. Groutas, D. Felker, *Synthesis* 1980, 861.
- [7] J. R. Hwu, J. G. Lazar, P. F. Corless, *Synthesis* 1984, 1020, zit. Lit.
- [8] 21 ist eine präparativ nützliche Alternative zum Glycerinaldehyd-acetonid [1]: K. Kesseler, *Dissertation*, Universität Marburg 1985; M. T. Reetz, K. Kesseler, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [9] Saure Aufarbeitung mit H₂O [3] (25/26 wurden in 76% Ausbeute isoliert).
- [10] H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 19 (1886) 3029; E. Fischer, *ibid.* 23 (1890) 2611.

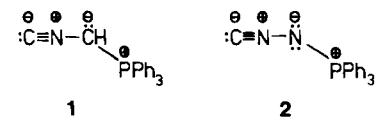
Isocyanmethylenetriphenylphosphorane**

Von *Gerhard Zinner* und *Wolf Peter Fehlhammer**
Professor Max Schmidt zum 60. Geburtstag gewidmet

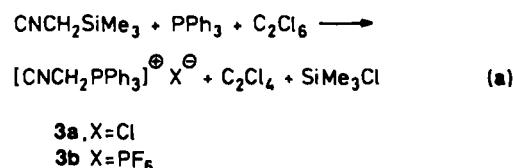
Zu den vielfältigen Reaktionsweisen α -metallierter Isocyanide zählt auch die Carbynylolefinition, die der Wit-

- [*] Prof. Dr. W. P. Fehlhammer, Dipl.-Chem. G. Zinner
Institut für Anorganische und Analytische Chemie der
Freien Universität
Fabeckstraße 34–36, D-1000 Berlin 33
- [**] Metallkomplexe funktioneller Isocyanide, 12. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 11. Mitteilung: [14].

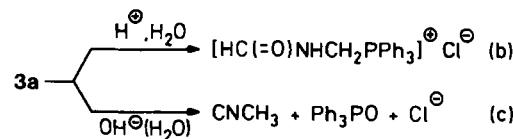
tig-Reaktion an die Seite zu stellen ist, ohne freilich mit ihr ernsthaft konkurrieren zu können^[11]. Wir interessierten uns für Isocyanmethylenetriphenylphosphoran 1, das die Strukturelemente (und damit die Reaktionsmöglichkeiten) von α -metallierten Isocyaniden und Wittig-Reagentien in sich vereinigt. Sein *N*-Analogon 2 ist bekannt und eine wichtige Substanz für die *N*-Isocyanidchemie^[2].



Infolge des Fehlens geeigneter α -Halogenisocyanide^[3] war der nächstliegende Syntheseweg zu 1, eine nucleophile Substitution, versperrt. Überraschend führte jedoch die Umsetzung von Trimethylsilylmethyliisocyanid^[4] mit Ph₃PCl₂ oder PPh₃ und C₂Cl₆^[5] in Tetrahydrofuran (THF) unter sehr milden Bedingungen zum Erfolg [Reaktion (a)]: Bereits nach 1 h beginnt das Phosphoniumsalz 3a auszukristallisieren^[6]. Seine Überführung ins Hexafluorophosphat 3b gelingt aus neutraler wäßriger Lösung durch Umsetzung mit NH₄PF₆^[6]. Im sauren Milieu erfolgt dagegen



Wasseranlagerung zum entsprechenden Formamid [Reaktion (b)], im basischen rasche Spaltung der P-C-Bindung unter Bildung von Triphenylphosphanoxid und Methylisocyanid [Reaktion (c)].



Mit Natriumamid wird 3a in THF zur gelben Neutralverbindung 1 deprotoniert^[6], die selbst komplexgebunden extrem feuchtigkeitsempfindlich ist und sich in Analogie zu Reaktion (c) zerstetzt. Die α -Isocyancarbanion-Natur von 1 wird besonders beim Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen von 3a deutlich^[7].

1 und seine „Lagerform“ 3 sind ungewöhnlich reaktiv. So isomerisiert 1 beim Erwärmen in Toluol auf 70°C quantitativ zum entsprechenden Cyanid, das sich durch eine um 80 cm⁻¹ nach höheren Wellenzahlen verschobene $\nu(\text{CN})$ -Bande zu erkennen gibt. Das Kation von 3 zeigt trotz seiner positiven Ladung eine ausgeprägte Koordinationstendenz (Bildung von 4 und 5), selbst gegenüber kationischen Metallkomplexfragmenten (Bildung von 6)^[8].

Auch das komplexgebundene Kation von 3 lässt sich deprotonieren; aus 4a,b entstehen dabei die Ylide 7a,b, die über das Ylid-Kohlenstoffatom an ein zweites Lewis-saures Metallzentrum koordinieren können (Bildung von 8)^[8,9]. Mit Carbonylverbindungen wie Fluorenon oder 2,3-Butandion setzen sich 1 und 3 sowie dessen Metallkomplexe (z. B. 4a oder 6) zu freien und koordinierten Vinylisocyaniden (z. B. 9)^[10] bzw. Bis(vinylisocyaniden) (z. B.