

- [3] A. Sekiguchi, W. Ando, *Organometallics* **1987**, *6*, 1857–1860.  
 [4] NMR-Spektren von 1,2-Siloxetanen: a) N. Wiberg, G. Preiner, O. Schieda, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3518–3532; b) W. L. Leigh, G. W. Slugett, *Organometallics* **1994**, *13*, 269–281.  
 [5] Kristallstruktur eines 1,2-Siloxetans: A. G. Brook, W. J. Chatterton, D. W. Hughes, K. Vorspohl, *Organometallics* **1987**, *6*, 1246–1256.  
 [6] S. M. Bachrach, A. J. Streitwieser, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1186–1190.  
 [7] W. J. Leigh, C. J. Bradaric, G. W. Slugett, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5332–5333.  
 [8] M. Trommer, W. Sander, A. Patyk, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11775–11783.  
 [9] Die Photolysen wurden mit einer 500-W-Hg-Hochdrucklampe in Kombination mit Kanten- und Interferenzfiltern durchgeführt. Die IR-Spektren wurden mit einem Bruker-IFS-66-FT-IR-Spektrometer im Bereich 4000–400 cm<sup>-1</sup> mit einer Auflösung von 1 cm<sup>-1</sup> aufgenommen. Beschreibung der Matrixapparaturen: W. Sander, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 333–339.  
 [10] T. J. Drahnak, J. Michl, R. West, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1845–1846.  
 [11] O. M. Nefedov, A. K. Maltsev, V. N. Khabashesku, V. A. Korolev, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *201*, 123–136.  
 [12] O. L. Chapman, C. C. Chang, J. Kolc, M. E. Jung, J. A. Lowe, T. J. Barton, M. L. Tumey, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7844–7846.  
 [13] M. R. Chedekel, M. Skoglund, R. L. Kreger, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7846–7848.  
 [14] 8: IR (Ar, 10 K):  $\tilde{\nu}$  = 2974.6 (14, C-H str.), 2912.5 (4, C-H str.), 2752.4 (9, C-H str.), 2624.2 (32, Aldehyd C-H str.), 1661.4 (51, C=O str.), 1370.2 (14), 1252.1 (64), 880.8 (58), 864.7 (100), 850.6 (63), 765.5 (14), 711.8 (15), 702.5 (7), 585.3 (9 cm<sup>-1</sup> (rel. Intensität, Zuordnung)).  
 [15] 7: IR (Ar, 10 K):  $\tilde{\nu}$  = 2791 (13, C-H str.), 2706.4 (8, C-H str.), 2604.7 (25, C-H str. Carben), 1393.2 (25, OCH bend), 1306.6 (67), 1254.9 (97), 862.6 (73), 850.5 (100), 759.7 (35), 680.8 (30), 522.1 (7) cm<sup>-1</sup> (rel. Intensität, Zuordnung).  
 [16] a) J. M. Duff, A. G. Brook, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2869–2883; b) R. A. Bourque, P. D. Davis, J. C. Dalton, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 697–699.  
 [17] H. M. Perrin, W. R. White, M. S. Platz, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4443–4446.  
 [18] a) W. Kirmse, S. Steenken, M. Guth, unveröffentlicht; b) M. Guth, Dissertation, Universität Bochum, **1993**.  
 [19] Eine Serie von Oxy-carbenen wurde von Sheridan et al. untersucht: a) M. A. Kesselmayer, R. S. Sheridan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 99–107; b) *ibid.* **1986**, *108*, 844–845; c) R. S. Sheridan, R. A. Moss, B. K. Wilk, S. Shen, M. Wlostowski, M. A. Kesselmayer, R. Subramanian, G. Kmicik-Lawryniewicz, K. Krogh-Jespersen, *ibid.* **1988**, *110*, 7563–7564.  
 [20] Ein stabiler Komplex zwischen einem Silen und THF mit sehr kurzem Si-O-Abstand: N. Wiberg, G. Wagner, G. Müller, J. Riede, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *271*, 381–391.  
 [21] Die genaue Beschreibung der stark zwitterionischen Verbindungen **17** erfordert aufwendige MR-Cl-Rechnungen (zehn Elektronen, zehn aktive MOs), die über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinausgehen.  
 [22] Die konzertierte [2+2]-Cycloaddition von Siläthylen und Formaldehyd hat nach den Ergebnissen von CCSD(T)-Rechnungen eine Energiebarriere von 18 kcal mol<sup>-1</sup> (relativ zu **13**).

## Ein chirales Cyanhydrinphosphat als umgepolte Carbonylverbindung – stereoselektive Synthese von tertiären Cyanhydrinen\*\*

Thomas Schrader\*

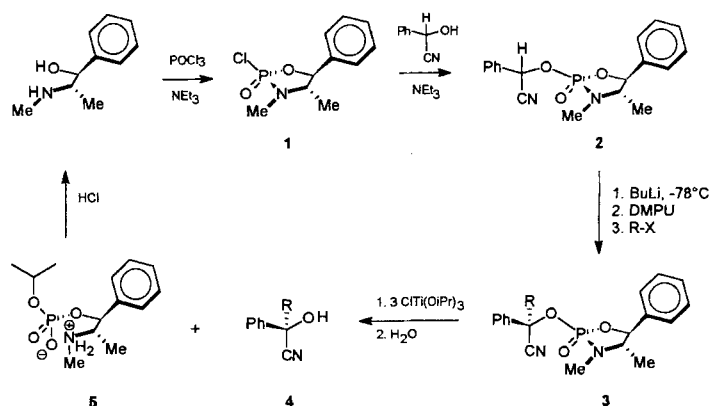
Cyanhydrine werden seit langem als umgepolte Carbonylverbindungen eingesetzt<sup>[1a]</sup>. Ihre Bedeutung in der organischen Synthese als nucleophile Acylanionenäquivalente stieg in den siebziger Jahren sprunghaft an, als Stork et al. die *O*-Alkoxyalkylcyanhydrine<sup>[1b]</sup> und wenig später Hünig et al. die *O*-Silylcyanhydrine<sup>[1c]</sup> einführten. Mit diesen Derivaten lassen sich aus Aldehyden unter anderem Ketone<sup>[2a]</sup>,  $\alpha$ -Hydroxyketone<sup>[2b]</sup>,  $\gamma$ -Oxoester<sup>[2c]</sup> und 1,4-Diketone<sup>[2d]</sup> herstellen. Erstaunlicherweise gibt es bis heute keine enantio- und diastereoselektiven Synthesen mit Cyanhydrinen als umgepolten Carbonylverbindungen.

[\*] Dr. T. Schrader  
 Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Universität  
 Universitätsstraße 1, D-40225 Düsseldorf  
 Telefax: Int. + 211/311-4788

[\*\*] Ich danke Prof. Mootz, Düsseldorf, für die Röntgenstrukturanalyse.

Auch auf dem verwandten Gebiet der Aminonitrilchemie sind leistungsfähige asymmetrische Verfahren äußerst selten; einen Meilenstein stellt die von Enders et al. entwickelte Michael-Addition mit chiralen Aminonitrilen dar<sup>[3]</sup>.

In den letzten Jahren wurde mehrfach über enantioselektive Synthesen berichtet, in deren Mittelpunkt die Verwendung eines cyclischen Phosphonsäureesters oder -amids mit stereogenem Phosphoratom steht<sup>[4]</sup>. Diese meist mit hohen Induktionen verlaufenden Reaktionen bleiben jedoch fast ausnahmslos wegen der schwer spaltbaren P-C-Bindung auf Phosphonsäurederivate als Endprodukte beschränkt<sup>[5]</sup>. In dieser Arbeit wird dagegen ein neues chirales Cyanhydrinphosphat, **2**, vorgestellt, in dem die OH-Gruppen von racemischem Benzaldehyd-Cyanhydrin mit einem chiralen Phosphat verknüpft ist. Dieses kann nach Metallierung und diastereoselektiver Alkylierung von **2** hydrolytisch wieder entfernt werden (Schema 1).



Schema 1.

In dem aus (+)-Pseudoephedrin und Phosphorylchlorid leicht erhältlichen **1** gelingt die exocyclische Substitution des Chlorids durch das freie racemische Cyanhydrin in guten Ausbeuten unter vollständiger Retention der Konfiguration am Phosphor<sup>[6]</sup>. Das im folgenden verwendete diastereomerenreine Cyanhydrinphosphat **2** entsteht aus den Edukten im Eintopfverfahren in 45% Gesamtausbeute (Schema 1). Deprotonierung mit *n*-Butyllithium und Zugabe eines Elektrophils führen mit hohen Diastereomerenüberschüssen (*de* = 82–94%) zu den Alkylierungsprodukten **3** (Tabelle 1).

Die relative Konfiguration der Cyanhydrinphosphate **3** konnte am Beispiel des Benzylprodukts **3e** über eine Röntgenstrukturanalyse<sup>[7]</sup> bestimmt werden. Danach ergibt (1*S*,2*S*)-(+)-Pseudoephedrin ein Cyanhydrinphosphat **3e** mit *R*-Konfiguration

Tabelle 1. Diastereoselektiv alkylierte Cyanhydrinphosphate (*R*)-**3** und daraus gewonnene tertiäre Cyanhydrine (*R*)-**4**.

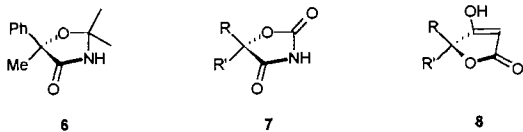
<b>3</b>	R	Ausb. [%]	<i>de</i> [%]	<b>4</b>	R	Ausb. [%]	<i>ee</i> [a] [%]
<b>a</b>	Allyl	47	90	<b>a</b>	Allyl	79	
<b>b</b>	Methyl	69	83	<b>b</b>	Methyl	66	> 96
<b>c</b>	<i>n</i> -Propyl	58	82	<b>c</b>	<i>n</i> -Propyl	92	
<b>d</b>	Propargyl	65	82	<b>d</b>	Propargyl	72	
<b>e</b>	Benzyl	58	82	<b>e</b>	Benzyl	85	> 96
<b>f</b>	3,3-Dimethylallyl	40	94				
<b>g</b>	Cinnamyl	45	90				

[a] Durch Spaltung von umkristallisierten, enantiomerenreinen Cyanhydrinphosphaten **3**, am Beispiel von **4b** und **4e** nachgewiesen durch NMR-Verschiebungsexperimente.

am  $\alpha$ -C-Atom, wobei das metallierte Cyanhydrinphosphat **2** bevorzugt von der *Si*-Seite angegriffen wird. Für die Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe haben wir ein mildes Lewis-Säure-vermittels Verfahren entwickelt: Reaktion von **3** mit Titan(chlorid)triisopropoxid und anschließende Hydrolyse ergibt reines freies Cyanhydrin in der organischen Phase. Aus der wäßrigen Phase läßt sich (+)-Pseudoephedrin durch Hydrolyse des Primärprodukts **5** in 68 % Ausbeute zurückgewinnen.

Die Abspaltung des Phosphats verläuft unter Retention am Cyanhydrin, so daß (*R*)-konfigurierte tertiäre Cyanhydrine **4** entstehen. Dies konnte am Beispiel des Methylprodukts **3b** gezeigt werden: Hydrolyse zu Atrolactinsäureamid und anschließende Cyclisierung mit Aceton zum Oxazolidinon **6** ergab nach Umkristallisation des Rohprodukts einen Drehwert, der mit dem Literaturwert für die (*R*)-Verbindung übereinstimmt<sup>[8]</sup>.

Die Enantiomerenreinheit der freien tertiären Cyanhydrine **4** wurde darüber hinaus durch NMR-spektroskopische Analyse ihrer TADDOL-Anlagerungskomplexe [Molverhältnis 1:1 für TADDOL:Cyanhydrin; TADDOL = (4*R*,5*R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetra-phenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol] nachgewiesen<sup>[9]</sup>. Die Hydrolyse von diastereomerenreinem **3b** und **3e** führt in beiden Fällen zu optisch reinen Cyanhydrinen mit einem Signalverhältnis von >98:2.



Die Endprodukte sind wichtige Schlüsselverbindungen bei der Synthese von Wirkstoffen wie 2,4-Oxazolidindione **7** (Antikonvulsiva, Behandlung von *Diabetes mellitus*)<sup>[10a]</sup> und Tetronsäuren **8** (Antibiotika, Antitumormittel)<sup>[10b]</sup>.

Während für sekundäre Cyanhydrine zahlreiche asymmetrische Synthesen<sup>[11]</sup> sowie enzymatische Verfahren<sup>[11]</sup> entwickelt wurden, gibt es für optisch reine tertiäre Cyanhydrine bislang keinen allgemeinen Zugang<sup>[12]</sup>. Versuche mit aliphatischen Cyanhydrinen sowie Experimente zur Umsetzung des neuen chiralen Acylanionenäquivalents mit anderen Elektrophilen wie Michael-Acceptoren, Säurechloriden etc. zeigen vielversprechende Ergebnisse.

#### Arbeitsvorschrift

5 g (14.6 mmol) **2** werden in 100 mL wasserfreiem THF gelöst. Nach Abkühlen auf  $-78^{\circ}\text{C}$  tropft man langsam 11 mL *n*-Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan, 17 mmol, 1.2 Äquiv.) zu, rührt 20 min, gibt anschließend 0.9 mL (15 mmol, 1 Äquiv.) DMPU (*N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-propylenharnstoff) [13] zu und rührt weitere 20 min bei  $-78^{\circ}\text{C}$ . Nun tropft man das Elektrophil (1.3 Äquiv.) zu und rührt noch 3–6 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$ . Nach Hydrolyse mit 50 mL wäßriger Ammoniumchloridlösung trennt man die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase mit 50 mL THF, und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird zur weiteren Reinigung entweder aus Toluol/Aceton (10:1) umkristallisiert oder im gleichen Laufmittel über Kieselgel (0.04–0.063 mm) chromatographiert. Zur Lösung von 10 mmol des Cyanhydrinphosphats **3** in 100 mL wasserfreiem THF spritzt man bei Raumtemperatur 40 mL  $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$  (1.0 M Lösung in Hexan, 4 Äquiv.), rührt 3 h bei Raumtemperatur, versetzt anschließend mit 100 mL Wasser und rührt das Zweiphasensystem kräftig weitere 3 h. Nach Phasentrennung und Trocknung gewinnt man durch Abdampfen des organischen Lösungsmittels im Vakuum das freie Cyanhydrin, welches über Kieselgel filtriert wird (Toluol/Aceton 10:1) [14]. Die wäßrige Phase wird nach Fällung der Titansalze 8 h bei  $80^{\circ}\text{C}$  mit 5 N HCl hydrolysiert und liefert nach Neutralisation und Extraktion mit Dichlormethan freies (+)-Pseudoephedrin, welches 3 h mit der vierfachen Menge Wasser zur Entfernung von geringen Mengen an (–)-Ephedrin extrahiert wird (68 %, ausgehend von **3**).

Eingegangen am 31. Oktober 1994 [Z 7442]

**Stichworte:** Asymmetrische Synthesen · Cyanhydrine · Umpolung · Wirkstoffsynthesen

- [1] a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239; J. D. Albright, *Tetrahedron* **1983**, 39, 3207; b) G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5286; c) K. Deichert, U. Hertenstein, S. Hünig, *Synthesis* **1973**, 777.
- [2] a) K. Deichert, V. Hertenstein, S. Hünig, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2045; b) S. Hünig, G. Wehner, *Synthesis* **1975**, 391; c) J. J. Gajewski, N. D. Conrad, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6693; d) G. Stork, L. Maldonado, *ibid.* **1974**, 96, 5272.
- [3] D. Enders, P. Gerdes, H. Kipphardt, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 226; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 179.
- [4] a) S. Denmark, J. E. Marlin, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5742; b) P. A. Bartlett, K. L. McLaren, *Phosphorus Sulfur* **1987**, 33, 1; c) D. H. Hua, R. Chan-Yu-King, J. A. McKie, L. Myer, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5026; d) M. Sting, W. Steglich, *Synthesis* **1990**, 132; e) S. Hanessian, Y. L. Bennani, D. Delorme, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6461, 6465.
- [5] Ausnahme: G. Boche, W. Schrott, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5403.
- [6] Über die Reaktion von **1** mit einfachen Alkoholen siehe: D. B. Cooper, C. R. Hall, J. M. Morrison, T. D. Inch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1969.
- [7] D. Mootz, H. Rütter, W. Poll, T. Schrader; weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-401365 angefordert werden.
- [8] K. Freudenberg, J. Todd, R. Seidler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 501, 199.
- [9] D. Seebach, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. K. Beck, U. Lengweiler, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 438.
- [10] a) A. C. Veronese, R. Callegari, A. Bertazzo, *Heterocycles* **1991**, 32, 2205; b) M. V. Garcia, J. C. Menendez, M. Villacampa, M. M. Söllhuber, *Synthesis* **1991**, 697.
- [11] F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1555.
- [12] a) F. Effenberger, B. Hörsch, F. Weingart, T. Ziegler, S. Kühner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 2605, zit. Lit.; D. M. Dalton, C. M. Garner, J. M. Fernandez, J. A. Gladysz, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6823; b) zur Darstellung von  $\alpha$ -verzweigten  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäurederivaten siehe auch: D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1313; T. Sugai, H. Kakeya, H. Ohta, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4643.
- [13] T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 385; D. Seebach, R. Hennig, T. Mukhopadhyay, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 1705.
- [14] Dabei tritt oft in geringen Mengen ( $\sim 5\%$ ) eine Rückspaltung des labilen tertiären Cyanhydrins zum Keton auf, nie jedoch eine Racemisierung des Cyanhydrins.

### Intermediate bei der $\alpha$ -Lithiierung und $\alpha$ -Substitution cyclischer Amine in Gegenwart von $\text{CO}_2$ \*\*

Sarah C. Ball, Ian Cragg-Hine\*,  
Matthew G. Davidson, Robert P. Davies,  
Andrew J. Edwards, Isabel Lopez-Solera,  
Paul R. Raithby und Ronald Snaith

Alkylolithiumverbindungen und Lithiumamide werden vielfach als Deprotonierungsreagentien in organischen Synthesen eingesetzt<sup>[1]</sup>. Dabei wirken sie oft sehr spezifisch, und somit gelingen gezielte Derivatisierungen durch anschließende elektrophile Substitution des  $\text{Li}^+$ -Ions, das das Proton ersetzt. Die Strukturen dieser Lithiumverbindungen sind vielfach bekannt<sup>[2]</sup>, über die Reaktionsmechanismen, die Gründe für die Selektivität und

[\*] I. Cragg-Hine, S. C. Ball, Dr. M. G. Davidson, R. P. Davies, Dr. A. J. Edwards, Dr. I. Lopez-Solera, Dr. P. R. Raithby, Dr. R. Snaith  
University Chemical Laboratory  
Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW (Großbritannien)  
Telefax: Int. + 223/336-362

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC) (R. P. D.), der Associated Ocel Company Ltd. (CASE Studentships für S. C. B. und I. C.-H.), dem St. John's College, Cambridge (Research Fellowship für M. G. D.), der Royal Society (Tiefentemperatur-Röntgendiffraktometer, P. R. R.) und Dirección General de Investigación Científica y Técnica (I. L.-S.) gefördert. Wir danken Dr. D. Reed (University of Edinburgh), Dr. J. Barker und Dr. D. Barr (Associated Ocel Co. Ltd.) für ihre Hilfe bei den NMR-spektroskopischen Studien und bei der Durchführung der Synthesen.