

Trimethylsilylcyanid als Umpolungsreagens, II¹⁾

Nucleophile Acylierung von Aldehyden und Ketonen unter anionischer 1,4-O,O-Silylgruppenwanderung

Siegfried Hünig* und Gregor Wehner²⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 4. August 1978

Das Anion **9** des *O*-(Trimethylsilyl)benzaldehyd-cyanhydrins (**8**) addiert sich quantitativ an Aldehyde und Ketone. Das Primäraddukt **11**, nach kurzer Reaktionszeit als **12** faßbar, lagert sich unter 1,4-*O,O*-Silylgruppenwanderung und Cyanidabspaltung zu den Acyloin-trimethylsilylthern **14** um, aus denen durch Hydrolyse die Acyloine **15** mit 80–90% Ausbeute entstehen.

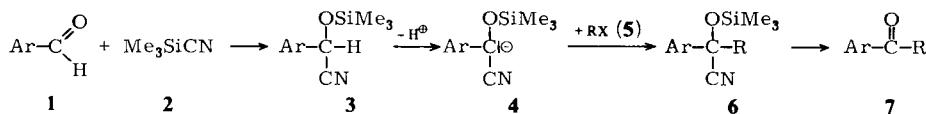
Trimethylsilyl Cyanide – A Reagent for Umpolung, II¹⁾

Nucleophilic Acylation of Aldehydes and Ketones with Anionic 1,4-*O,O*-Silyl Shift

The anion **9**, derived from *O*-(trimethylsilyl)benzaldehyde-cyanhydrin (**8**), adds quantitatively to aldehydes and ketones. The primary adduct **11**, which can be trapped as **12** after short reaction times, rearranges with 1,4-*O,O*-silyl shift. By subsequent cyanide elimination acyloin silyl ethers **14** are formed. Hydrolysis of **14** yields 80–90% of acyloins **15**.

A. Einführung und Zielsetzung

In der voranstehenden Mitteilung¹⁾ wurde gezeigt, daß sich (hetero)aromatische Aldehyde **1** in Form ihrer Addukte **3** an Trimethylsilylcyanid (**2**) glatt zum Anion **4** deprotonieren lassen. **4** reagiert mit zahlreichen Alkylierungsmitteln **5** zu **6**, das unter besonders milden Bedingungen die gewünschten Ketone **7** freisetzt. Da diese breit anwendbare

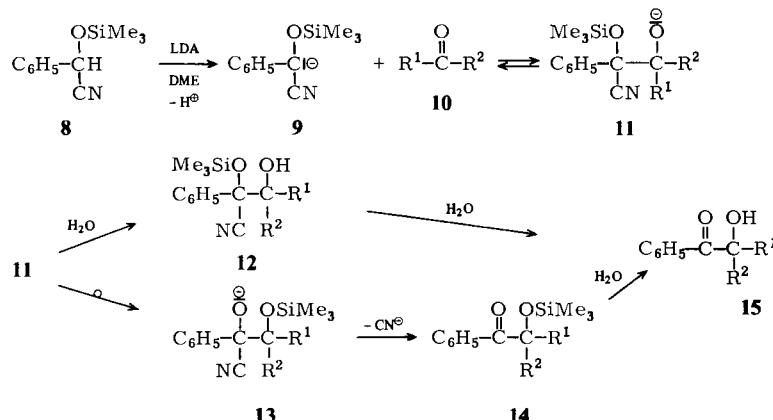


Reaktionsfolge anderen Methoden der nucleophilen Acylierung³⁾ mindestens gleichwertig ist, sollte geprüft werden, ob sich der unter Substitution verlaufende Schritt **4** → **6** auch mit Elektrophilen verwirklichen läßt, die eine Addition verlangen. Die vorliegende Mitteilung⁴⁾ beschreibt die unter Einsatz von Aldehyden und Ketonen erzielten Ergebnisse.

B. Reaktion von Phenyl(trimethylsiloxy)acetonitril (**8**) mit Aldehyden und Ketonen

Als umgepolter Aldehyd wurde stets Benzaldehyd in Form von **8**¹⁾ eingesetzt. **8** wurde in Dimethoxyethan (DME) mit Lithium-diisopropylamid (LDA) in das gelbe Anion **9**

übergeführt und bei -78°C die Carbonylkomponente zugesetzt. Wie die Entfärbung anzeigt, setzt die Addition schon bei tiefer Temperatur ein. Arbeitet man nach Aufwärmen auf 0°C (4–6 h) unter Wasserzusatz auf, so isoliert man nicht das erwartete Addukt **12**. Die isolierte Substanz enthält weder CN- noch OH-Gruppen (IR). Sie lässt sich leicht als der durch Silylgruppenwanderung entstandene Acyloin-silylether **14** identifizieren.



Tab. 1. Nucleophile Acylierung der Ketone $\text{R}^1-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}^2$ (**10a–i**) mit dem Acyliumionäquivalent **9** zu den Acyloin-ethern **14** und deren Hydrolyse zu den Acyloinen **15**

	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	CH ₃	C ₆ H ₅			CH ₃	H	H	H	H
R ²	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-[CH ₂] ₅ -	-[CH ₂] ₄ -	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	t-C ₄ H ₉
% 14 ^{a)}	100	98	98	100	98	98	91	100	96
% 15 ^{b)}	85	89	78	84	78	84	82	96	80

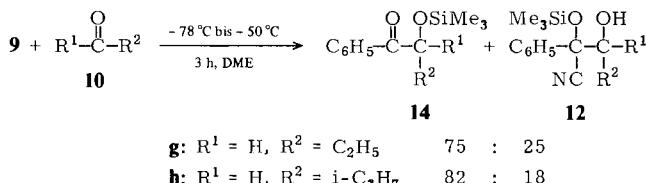
^{a)} ¹H-NMR-spektroskopisch reines Rohprodukt.

^{b)} Destilliertes oder umkristallisiertes Reinprodukt.

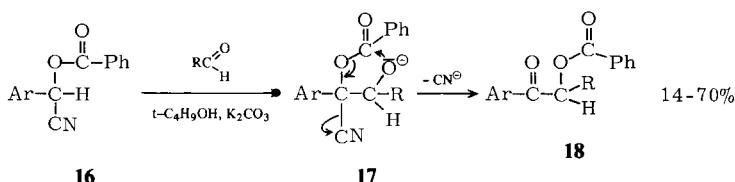
Wie bei anderen nucleophilen Acylierungen³⁾ von Carbonylverbindungen verläuft die Addition **9** + **10** \rightleftharpoons **11** sehr wahrscheinlich reversibel. Erst die Umlagerung **11** \rightarrow **13** mit der nachfolgenden Cyanidabspaltung zu **14** erzwingt den quantitativen Umsatz.

Die Neigung von Trialkylsilylgruppen zu Umlagerungen in ionischen und ungeladenen Systemen ist durch zahlreiche Beispiele dokumentiert⁵⁾. 1,4-O,O-Silylgruppenwanderungen wurden bei der Einwirkung von Ozon oder Persäuren auf Silyl-enoether beobachtet⁶⁾. Dagegen scheinen anionische 1,4-O,O-Silylgruppenwanderungen bisher unbekannt zu sein.

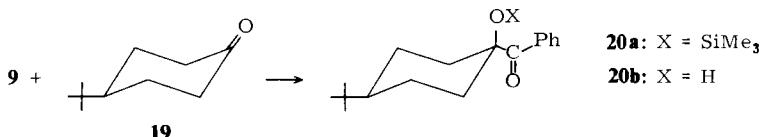
Die Umlagerung tritt schon bei -50°C ein, wie die bei dieser Temperatur abgebrochenen Versuche zeigen. Nach 3 Stunden sind neben dem Umlagerungsprodukt **14** noch etwa 20% des Primäradduktes **12** nachweisbar.



Die Reaktionsfolge findet – einschließlich der Umlagerung – ihre Parallele in dem Syntheseweg **16** → **18**⁷⁾.



Der Additionsschritt **9 + 10** kann stereoselektiv erfolgen, wie die Reaktion mit dem konformativ fixierten 4-*tert*-Butyl-1-cyclohexanon (**19**) zeigt. Es resultiert ausschließlich das bekannte *trans*-Keton **20b**⁸⁾, d. h. **9** greift **19** aus der pseudo-äquatorialen Stellung an.



Da Silylether durch verdünnte Säuren oder Fluorid-Ionen (vgl. Lit.¹⁹) leicht zu spalten sind, lassen sich die Silylether **14** (aber auch **12**) glatt in die Acyloine **15** überführen, wie Tab. 1 zeigt.

Damit liegt eine bequeme und ergiebige Synthese für Acyloine mit einer aromatischen Acylfunktion vor, die den bekannten nucleophilen Acylierungen^{3, 9)} zweifellos vorziehen ist. Einer Übertragung der Reaktionsfolge auf heteroaromatische Aldehyde¹⁾ dürfte nichts im Wege stehen.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen, für die Förderung dieses Projektes.

Experimenteller Teil

Geräte, Solventien und allgemeine Arbeitsbedingungen vgl. Lit.¹¹⁾.

Darstellung der α -(Trimethylsiloxy)ketone **14** aus Phenyl(trimethylsiloxy)acetonitril (**8**) und Carbonylverbindungen: 10.0 mmol **8** werden nach der allgemeinen Vorschrift 2¹⁾ mit Lithium-diisopropylamid in Dimethoxyethan (DME) in das Anion **9** verwandelt und bei -78°C mit 10.0 mmol Carbonylverbindung **10a-i** (siehe Tab. 1) in 2 ml DME versetzt. Man lässt während 4-6 h auf 0°C erwärmen und arbeitet nach der allgemeinen Vorschrift 4¹⁾ auf. Die isolierten Rohprodukte **14a-i** (Ausbeuten Tab. 1) sind meist ¹H-NMR-spektroskopisch rein (vgl. Tab. 2). Sie werden direkt zu den Acyloinen **15a-i** hydrolysiert.

Tab. 2. Spektroskopische Daten der (Trimethylsiloxy)ketone **14a–i** und **20a**

Nr.	Name	IR (Film) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ -Werte
14a	1,2-Diphenyl-2-(trimethylsiloxy)-1-propanon ^{b)}	1690, 1595, 1575, 1250 ^{a)}	7.90–7.72 (m; 2 H), 7.50–7.15 (m; 8 H), 1.70 (s; 3 H), 0.05 (s; 9 H)
14b	1,2,2-Triphenyl-2-(trimethylsiloxy)-1-ethanon	1675, 1590, 1575, 1250	8.15–7.80 (m; 2 H), 7.65–7.15 (m; 13 H), –0.20 (s; 9 H)
14c	1-Benzoyl-1-(trimethylsiloxy)cyclohexan ^{c)}	1675, 1595, 1575, 1250	8.25–8.05 (m; 2 H), 7.65–7.10 (m; 3 H), 2.60–1.55 (m; 8 H), 0.05 (s; 9 H)
14d	1-Benzoyl-1-(trimethylsiloxy)cyclopentan	1675, 1595, 1595, 1575, 1250	8.20–8.05 (m; 2 H), 7.50–7.20 (m; 3 H), 2.30–1.30 (m; 10 H), 0.02 (s; 9 H)
14e	2-Methyl-1-phenyl-2-(trimethylsiloxy)-1-propanon	1690, 1595, 1575, 1250	8.25–8.05 (m; 2 H), 7.55–7.20 (m; 3 H), 1.55 (s; 3 H), 0.05 (s; 9 H)
14f	1-Phenyl-2-(trimethylsiloxy)-1-propanon	1680, 1595, 1575, 1250	8.20–7.90 (m; 2 H), 7.72–7.35 (m; 3 H), 5.10 (q; 1 H), 1.55 (d; 3 H), 0.20 (s; 9 H)
14g	1-Phenyl-2-(trimethylsiloxy)-1-butanon	1680, 1595, 1575, 1250	8.05–7.80 (m; H), 7.50–7.15 (m; 3 H), 4.65 (dd; 1 H), 1.85–1.45 (m; 2 H), 1.10–0.75 (m; 3 H), 0.02 (s; 9 H)
14h	3-Methyl-1-phenyl-2-(trimethylsiloxy)-1-butanon	1675, 1595, 1575, 1250	8.15–7.95 (m; 2 H), 7.65–7.25 (m; 3 H), 4.47 (d; 1 H), 2.40–1.95 (m; 1 H), 1.10–0.85 (m; 6 H), 0.10 (s; 9 H)
14i	3,3-Dimethyl-1-phenyl-2-(trimethylsiloxy)-1-butanon	1685, 1595, 1575, 1250	8.20–8.02 (m; 2 H), 7.60–7.28 (m; 3 H), 4.60 (s; 1 H), 0.98 (s; 9 H), 0.10 (s; 9 H)
20a	1 <i>r</i> -Benzoyl-4- <i>t</i> - <i>tert</i> -butyl-1-(trimethylsiloxy)cyclohexan	1680, 1595, 1575, 1250	8.24–8.05 (m; 2 H), 7.55–7.20 (m; 3 H), 2.55–1.02 (m; 9 H), 0.90 (s; 9 H), 0.03 (s; 9 H)

^{a)} In KBr. — ^{b)} Schmp. 51–52 °C. — ^{c)} Schmp. 47–48 °C.

Darstellung der Acyloine **15 durch Hydrolyse der Trimethylsilylether **14**:** Die rohen Trimethylsilylether **14a–i** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 oder 6¹⁾ hydrolysiert und die erhaltenen Produkte **15a–i** durch Kugelrohrdestillation oder Umkristallisation gereinigt (Ausbeuten vgl. Tab. 1). Die Acyloine zeigen im IR-Spektrum charakteristische Banden bei 3450, 1660–1680, 1590, 1570 cm⁻¹.

Versuche zur Silylgruppenwanderung: Wie oben beschrieben, werden **8** und die Aldehyde **10g** bzw. **10h** bei –78 °C umgesetzt. Nach 3 h bei –78 bis –50 °C wird nach der allgemeinen Vorschrift 4¹⁾ aufgearbeitet. Das isolierte Rohprodukt zeigt im ¹H-NMR-Spektrum zwei Signale für Trimethylsilylgruppen mit 0.5–1 ppm Abstand. Von diesen kommt das bei niedrigerem Feld liegende **14** zu, das andere Signal, das bei längerer Reaktionsdauer verschwindet, wird dem Primärprodukt **12** zugeschrieben (IR: 3400 (OH); 2240 cm⁻¹ (CN, schwach)). Das Verhältnis **12g**:**14g** = 25:75 und **12h**:**14h** = 18:82 ist der Integration der beiden Trimethylsilylsignale entnommen.

Tab. 3. Durch Hydrolyse von **14a – i** und **20a** gewonnene Acyloine **15a – i** und **20b**

Nr.	Name	a) Sdp. °C/Torr ^{a)} b) Schmp. °C	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ-Werte
15a	2-Hydroxy-1,2-diphenyl-1-propanon	b) 66 – 67 ^{b)} Lit. ¹⁰⁾ 67	7.90 – 7.32 (m; 10 H), 4.80 (OH), 1.95 (s; 3 H)
15b	2-Hydroxy-1,2,2-triphenyl-1-ethanon	b) 84 ^{b)} Lit. ¹¹⁾ 85	8.00 – 7.22 (m; 15 H), 4.81 (OH)
15c	1-Benzoyl-1-cyclohexanol	a) 140/0.01 ^{c)}	8.05 – 7.8 (m; 2 H), 7.55 – 7.20 (m; 3 H), 3.75 (OH), 2.40 – 1.55 (m; 10 H)
15d	1-Benzoyl-1-cyclopentanol	b) 48 ^{b)} Lit. ¹²⁾ 48	8.15 – 7.90 (m; 2 H), 7.65 – 7.25 (m; 3 H), 3.15 (OH), 2.50 – 1.45 (m; 8 H)
15e	2-Hydroxy-2-methyl-1-phenyl-1-propanon	a) 120/3 Lit. ¹⁰⁾ 124/1	8.15 – 7.95 (m; 2 H), 7.65 – 7.30 (m; 3 H), 4.15 (OH), 1.65 (s; 6 H)
15f	2-Hydroxy-1-phenyl-1-propanon	a) 110/3 Lit. ¹³⁾ 132/20	8.05 – 7.80 (m; 2 H), 7.65 – 7.25 (m; 3 H), 5.22 (q; 1 H), 4.20 (OH), 1.45 (d; 3 H)
15g	2-Hydroxy-1-phenyl-1-butanon	a) 100/3 Lit. ¹⁴⁾ 146/22	8.15 – 7.80 (m; 2 H), 7.70 – 7.25 (m; 3 H), 5.10 (dd; 1 H), 3.75 (OH), 2.30 – 1.40 (m; 2 H), 1.10 – 0.80 (t; 3 H)
15h	2-Hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1-butanon	a) 120/0.01 ^{d)}	8.00 – 7.75 (m; 2 H), 7.65 – 7.30 (m; 3 H), 4.95 (dd; 1 H), 3.62 (d; OH), 2.40 – 1.80 (m; 1 H), 1.17 (d; 3 H), 0.65 (d; 3 H)
15i	2-Hydroxy-3,3-dimethyl-1-phenyl-1-butanon	a) 130/0.1 b) 29 ^{b)} Lit. ¹⁵⁾ 30	7.95 – 7.70 (m; 2 H), 7.60 – 7.25 (m; 3 H), 4.80 (s; 1 H), 3.80 (OH), 0.82 (s; 9 H)
20b	1-r-Benzoyl-4-t-tert-butyl-1-cyclohexanol	b) 119 ^{b)} Lit. ⁸⁾ 120	8.22 – 7.25 (m; 5 H), 3.51 (OH), 2.25 – 1.05 (m; 9 H), 0.90 (s; 9 H)

^{a)} Temperatur des Kugelrohrfens.^{b)} Aus Petrolether.^{c)} C₁₃H₁₆O₂ (204.3) Ber. C 76.44 H 7.89 Gef. C 76.51 H 7.72.^{d)} C₁₁H₁₄O₂ (178.2) Ber. C 74.13 H 7.92 Gef. C 74.41 H 7.80.

Literatur

- I. Mitteil.: K. Deuchert, U. Hertenstein, S. Hünig und G. Wehner, Chem. Ber. **112**, 2045 (1979), vorstehend.
- Aus der Dissertation G. Wehner, Univ. Würzburg 1978.
- Übersicht: D. Seebach, Angew. Chem. **81**, 690 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 639 (1969); O. W. Lever jr., Tetrahedron **32**, 1943 (1976).
- Vorläufige Mitteil.: S. Hünig und G. Wehner, Synthesis **1975**, 391.
- A. Wright und R. West, J. Am. Chem. Soc. **96**, 3214 (1974); Übersicht: A. G. Brook, Acc. Chem. Res. **7**, 77 (1974); R. West, Pure Appl. Chem. **19**, 291 (1969).
- A. G. Brook und D. M. Macrae, J. Organomet. Chem. **77**, C 19 (1974); G. M. Rubottom, M. A. Vazquez und D. R. Pelegrina, Tetrahedron Lett. **1974**, 4319; W. Tagaki und H. Hara, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1973**, 891.
- M. Hamana, T. Endo und S. Saeki, Tetrahedron Lett. **1975**, 903.
- D. Bandry, J. P. Begue und M. Charpentier-Morize, Bull. Soc. Chim. Fr. **1971**, 1416.

- ⁹⁾ K. Ogura und G. Tsuchihashi, J. Am. Chem. Soc. **96**, 1960 (1974); K. Ogura und G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **1972**, 1383; J. L. Herrman, J. E. Richman, P. J. Wepplo und R. H. Schlesinger, ebenda **1973**, 4707.
- ¹⁰⁾ P. Colard, I. Elphimoff-Felkin und M. Verrier, Bull. Soc. Chim. Fr. **1961**, 516.
- ¹¹⁾ J. J. Greene und H. D. Zook, J. Am. Chem. Soc. **80**, 3629 (1958).
- ¹²⁾ I. Elphimoff-Felkin, Bull. Soc. Chim. Fr. **1952**, 551.
- ¹³⁾ I. Elphimoff-Felkin und M. Verrier, Bull. Soc. Chim. Fr. **1967**, 1047.
- ¹⁴⁾ G. Guillot, J. Sadet und P. Rumpf, Bull. Soc. Chim. Fr. **1972**, 2393.
- ¹⁵⁾ T. G. Roberts und P. C. Tegue, J. Am. Chem. Soc. **77**, 6258 (1958).

[286/78]