

Asymmetrische Synthesen, VII<sup>1)</sup>**Herstellung optisch aktiver Aminonitrile***Klaus Weinges* \* und *Heinz Blackholm*Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,  
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

Eingegangen am 10. März 1980

**Asymmetric Syntheses, VII<sup>1)</sup>****Synthesis of Optically Active Aminonitriles**

The optically active crystalline aminonitriles **3a–n** and **4o** are obtained from ketones **1a–o**, (4*S*,5*S*)-(+)-5-amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxane (**2**), and hydrocyanic acid. The absolute configuration of the newly formed centers of chirality (\* in **3** and **4**), and the epimer equilibria (table 1) in solution are determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

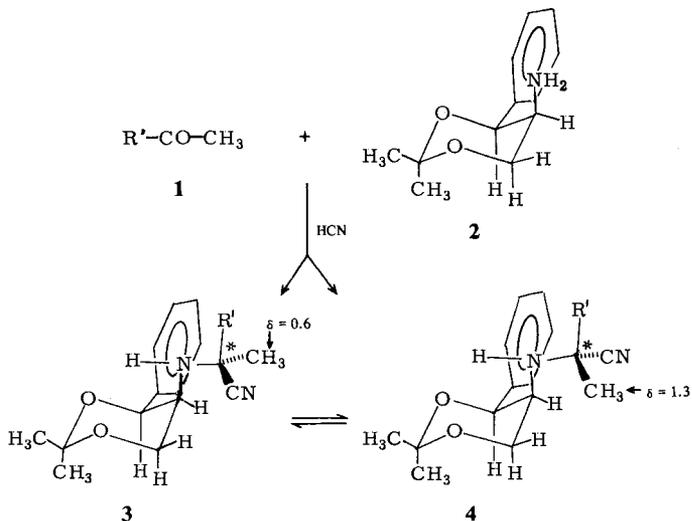
Bei der Herstellung der Aminonitrile **3a–n** und **4o** aus den Ketonen **1a–o**, (4*S*,5*S*)-(+)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan (**2**) als chiraalem Hilfsamin und Blausäure entsteht ein neues Chiralitätszentrum (\* in **3** und **4**), dessen absolute Konfiguration <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch

Tab. 1. Absolute Konfiguration und Epimerengleichgewichte nach 24 h der Aminonitrile **3a–n** und **4o**

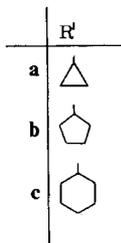
Verb.	absol. Konfig. am neuen Chira- litätszentrum (* in <b>3</b> und <b>4</b> )	Epimerengleich- gewicht nach 24 h in % L : D (**)
<b>3a</b>	L ( <i>S</i> )	61 : 39
<b>3b</b>	L ( <i>S</i> )	82 : 18
<b>3c</b>	L ( <i>S</i> )	80 : 20
<b>3d</b>	L ( <i>S</i> )	84 : 16
<b>3e</b>	L ( <i>S</i> )	74 : 26
<b>3f</b>	L ( <i>S</i> )	73 : 27
<b>3g</b>	L ( <i>S</i> )	76 : 24
<b>3h</b>	L ( <i>S</i> )	66 : 34
<b>3i</b>	L ( <i>S</i> )	66 : 34
<b>3j</b>	L ( <i>R</i> )	63 : 37
<b>3k</b>	L ( <i>R</i> )	84 : 16
<b>3l</b>	L ( <i>R</i> )	100 : –
<b>3m</b>	L ( <i>R</i> )	63 : 37
<b>3n</b>	L ( <i>R</i> )	85 : 15
<b>4o</b>	D ( <i>S</i> )	– : 100

\*\*\*) Die Symbole für die absolute Konfiguration der Hilfschiralitätszentren sind weggelassen.

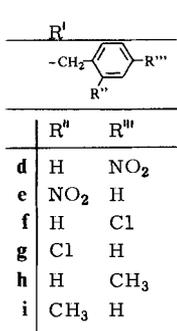
bestimmt werden kann<sup>2-4</sup>). Da bei der Verwendung der *R,S*-Notation die neu gebildeten Chiralitätszentren der Aminonitrile **3j-n** wegen der Sequenzregel ( $R' > C \equiv N$ ) gegenüber denen von **3a-i** ( $C \equiv N > R'$ ) die umgekehrten Symbole (s. Tab. 1) erhalten würden, obwohl alle die gleiche Konfiguration besitzen, ziehen wir für das neue asymmetrische Kohlenstoffatom die *D,L*-Notation vor. Die Konfigurationsbezeichnung der Hilfschiralitätszentren in **3** und **4**, die durch die *S,S*-Konfiguration von **2** festgelegt ist, wird im theoretischen Teil dieser Arbeit (s. Tab. 1\*\*) weggelassen. Dadurch werden die stereochemischen Betrachtungen für den Leser einfacher. Die *L*-Konfiguration **3** liegt dann vor, wenn die chemische Verschiebung der Methylprotonen bei  $\delta = 0.6$ , und die *D*-Konfiguration **4**, wenn sie bei  $\delta = 1.3$  liegt.



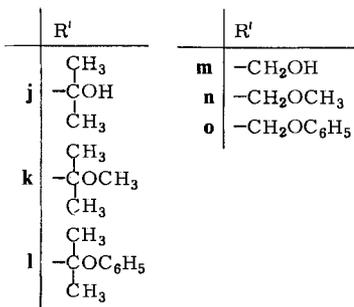
**3a-c** aus  
Acetylcyclo-  
alkanen **1a-c**



**3d-i** aus  
substituierten  
Phenylacetonen **1d-i**



**3j-n** und **4o** aus  
O-haltigen Methylketonen **1j-o**



In Chloroformlösung stellt sich gewöhnlich nach 24 h ein Epimerengleichgewicht ein, das durch Integration der Signale bei  $\delta = 0.6$  und  $1.3$  bestimmt wird<sup>4</sup>). Die prozentuale Zusammensetzung (Tab. 1) der Gleichgewichte, die stets ein Überwiegen des *L*-Epimeren ergibt, verdeutlicht die Richtigkeit unseres früheren Postulats<sup>2</sup>) über die stereoselektive Anlagerung des Cyanid-Ions an

das protonisierte Ketimin. Beim Eindampfen der äquilibrierten Lösungen und Rekrystallisation des Rückstandes erhält man durch asymmetrische Umlagerung zweiter Art das optisch aktive Aminonitril mit der ursprünglichen Konfiguration (Tab. 1) wieder zurück.

Auffallend ist, daß die Aminonitrile **3i** und **4o**, die einen Phenoxyrest besitzen, nicht epimerisieren, während sich bei den entsprechenden Aminonitrilen mit Hydroxy- (**3j**, **m**) und Methoxygruppe (**3k**, **n**) ein Epimerengleichgewicht einstellt. Das Sauerstoffatom kann also hierfür nicht verantwortlich sein. Eine ähnliche Beobachtung machten *Kuhn* und *Jochims*<sup>5)</sup>, die feststellten, daß der Ersatz von einer *N*-Benzyl- durch eine *N*-Phenylgruppe die Aminonitrile sterisch stabil macht. Außerdem ist es von Interesse, warum **4o** als einzige Verbindung in *D*-Konfiguration kristallisiert. Diese Effekte werden von uns weiter untersucht und aus den Aminonitrilen **3a** – **n** und **4o** die entsprechenden nichtproteinogenen Aminosäuren<sup>6)</sup> hergestellt.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Bruker HFX-90-Gerät. – Spezif. Drehwerte: Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer, „Uvasol“-Lösungsmittel der Fa. Merck, Darmstadt.

*Allgemeine Vorschrift:* Ein Gemisch aus 0.20 mol **1a** – **o**, 41.4 g (0.20 mol) (4*S*,5*S*)-(+)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan (**2**)<sup>4)</sup>, 10.8 g Natriumcyanid und 110 ml Methanol wird auf 60°C erwärmt. Man läßt unter Rühren 18 ml Eisessig zutropfen, rührt 30 min bei oben angegebener Temp., läßt auf Raumtemp. abkühlen und kühlt die Reaktionsmischung 2 h mit einer Eis/Kochsalz-Mischung.

*Verfahren A:* Kristallisiert während obigem Verfahren das Aminonitril aus, dann wird es abgesaugt und der Rückstand zur Entfernung anorganischer Salze mit Eiswasser ausgerührt. Nach gutem Absaugen wird der Rückstand über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

*Verfahren B:* Erhält man nach obiger Vorschrift eine klare Lösung oder ein Öl, so wird die Reaktionsmischung unter gutem Rühren auf Eis gegossen. Nach 1 h Stehenlassen bei Raumtemp. wird das Eiswasser dekantiert und verworfen. Das erhaltene Öl wird mit frischem Eis gut durchgerührt und in den Kühlschrank gestellt, bis es fest ist. Dies kann mehrere Tage in Anspruch nehmen. Nach Absaugen und Trocknen wird der Rückstand aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

(*αS*)-(+)-*α*-[(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]-*α*-methylcyclopropanacetonitril (**3a**): Verfahren B. Ausb. 53%, Schmp. 88 – 89°C (Petrolether 60 – 70°C), [α]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +58.7° (*c* = 1.0 g/100 ml CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300.4) Ber. C 71.97 H 8.05 N 9.33 Gef. C 71.96 H 8.28 N 9.12

(*αS*)-(+)-*α*-[(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]-*α*-methylcyclopentanacetonitril (**3b**): Verfahren A. Ausb. 72%, Schmp. 101.5°C (Methanol), [α]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +74.5° (*c* = 6.0 g/100 ml CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (328.5) Ber. C 73.14 H 8.59 N 8.53 Gef. C 73.20 H 8.85 N 8.40

(*αS*)-(+)-*α*-[(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]-*α*-methylcyclohexanacetonitril (**3c**): Verfahren A. Ausb. 70%, Schmp. 97°C (Methanol), [α]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +72.5° (*c* = 3.0 g/100 ml CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (342.5) Ber. C 73.65 H 8.83 N 8.18 Gef. C 73.81 H 8.85 N 7.99

( $\alpha S$ )-(+) - $\alpha$ -[(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]- $\alpha$ -methyl-4-nitrobenzolpropionitril (**3d**): Verfahren B. Ausb. 61%, Schmp. 117–119 °C (Methanol),  $[\alpha]_{589}^{20} = +113.5^\circ$  ( $c = 3.0$  g/100 ml  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$  (395.5) Ber. C 66.82 H 6.37 N 10.63

**3d**: Gef. C 66.74 H 6.54 N 10.39

**3e**: Gef. C 66.61 H 6.50 N 10.47

( $\alpha S$ )-(+) - $\alpha$ -[(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]- $\alpha$ -methyl-2-nitrobenzolpropionitril (**3e**): Verfahren A. Ausb. 63%, Schmp. 125–127 °C (Methanol),  $[\alpha]_{589}^{20} = +80.9^\circ$  ( $c = 3.0$  g/100 ml  $\text{CHCl}_3$ ).

( $\alpha S$ )-(+) -4-Chlor- $\alpha$ -[(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]- $\alpha$ -methylbenzolpropionitril (**3f**): Verfahren A. Ausb. 68%, Schmp. 108–109 °C (Methanol),  $[\alpha]_{589}^{20} = +98.0^\circ$  ( $c = 5.0$  g/100 ml  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$  (384.9) Ber. C 68.65 H 6.55 Cl 9.21 N 7.28

**3f**: Gef. C 68.63 H 6.80 Cl 9.49 N 7.09

**3g**: Gef. C 68.90 H 6.61 Cl 8.95 N 7.24

( $\alpha S$ )-(+) -2-Chlor- $\alpha$ -[(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]- $\alpha$ -methylbenzolpropionitril (**3g**): Verfahren A. Ausb. 62%, Schmp. 128 °C (Methanol),  $[\alpha]_{589}^{20} = +30.5^\circ$  ( $c = 6.0$  g/100 ml  $\text{CHCl}_3$ ).

( $\alpha S$ )-(+) - $\alpha$ -[(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]- $\alpha$ ,4-dimethylbenzolpropionitril (**3h**): Verfahren A. Ausb. 82%, Schmp. 123 °C (Methanol),  $[\alpha]_{589}^{20} = +45.4^\circ$  ( $c = 3.0$  g/100 ml  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$  (364.5) Ber. C 75.79 H 7.74 N 7.69

**3h**: Gef. C 75.96 H 7.98 N 7.58

**3i**: Gef. C 75.60 H 7.92 N 7.63

( $\alpha S$ )-(+) - $\alpha$ -[(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]- $\alpha$ ,2-dimethylbenzolpropionitril (**3i**): Verfahren B. Ausb. 83%, Schmp. 104–105 °C (Methanol),  $[\alpha]_{589}^{20} = +91.7^\circ$  ( $c = 3.0$  g/100 ml  $\text{CHCl}_3$ ).

(2*R*)-(+) -2-[(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]-3-hydroxy-2,3-dimethylbutyronitril (**3j**): Verfahren B. Ausb. 64%, Schmp. 113–115 °C (Petrolether 90–100 °C),  $[\alpha]_{589}^{20} = +57.8^\circ$  ( $c = 3.0$  g/100 ml  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  (318.4) Ber. C 67.90 H 8.23 N 8.80 Gef. C 67.82 H 8.45 N 8.56

(2*R*)-(+) -2-[(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]-3-methoxy-2,3-dimethylbutyronitril (**3k**): Verfahren B. Ausb. 60%, Schmp. 92.5 °C (Methanol),  $[\alpha]_{589}^{20} = +62.5^\circ$  ( $c = 3.0$  g/100 ml  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$  (332.4) Ber. C 68.65 H 8.49 N 8.43 Gef. C 68.78 H 8.80 N 8.41

(2*R*)-(+) -2-[(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]-2,3-dimethyl-3-phenoxybutyronitril (**3l**): Verfahren B. Ausb. 69%, Schmp. 110 °C (Ethanol),  $[\alpha]_{589}^{20} = +111.1^\circ$  ( $c = 2.0$  g/100 ml  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$  (394.5) Ber. C 73.07 H 7.67 N 7.10 Gef. C 73.01 H 7.91 N 7.02

(2*R*)-(+) -2-[(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]-3-hydroxy-2-methylpropionitril (**3m**): Verfahren A. Ausb. 66%, Schmp. 112–113 °C (Methanol),  $[\alpha]_{589}^{20} = +50.8^\circ$  ( $c = 3.0$  g/100 ml  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  (290.4) Ber. C 66.19 H 7.64 N 9.65 Gef. C 66.14 H 7.84 N 9.46

(2R)-(+)-2-[(4S,5S)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]-3-methoxy-2-methylpropionitril (**3n**): Verfahren B. Ausb. 50%, Schmp. 87.5°C (Petrolether 60–70°C),  $[\alpha]_{589}^{20} = +54.3^\circ$  ( $c = 2.0$  g/100 ml  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  (304.4) Ber. C 67.08 H 7.95 N 9.20 Gef. C 67.14 H 8.14 N 8.96

(2S)-(–)-2-[(4S,5S)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-ylamino]-2-methyl-3-phenoxypropionitril (**4o**): Verfahren A. Ausb. 38%, Schmp. 151°C (Methanol),  $[\alpha]_{589}^{20} = -11.7^\circ$  ( $c = 2.0$  g/100 ml  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  (366.4) Ber. C 72.11 H 7.15 N 7.64 Gef. C 71.85 H 7.11 N 7.62

## Literatur

- 1) VI. Mittell.: K. Weinges und G. Brune, Chem. Ber. **113**, 722 (1980).
- 2) K. Weinges, G. Graab, D. Nagel und B. Stemmler, Chem. Ber. **104**, 3594 (1971).
- 3) K. Weinges und B. Stemmler, Chem. Ber. **106**, 2291 (1973).
- 4) K. Weinges, K.-P. Klotz und H. Droste, Chem. Ber. **113**, 710 (1980).
- 5) R. Kuhn und J. Jochims, Liebigs Ann. Chem. **628**, 172 (1959).
- 6) K. Weinges, G. Brune und H. Droste, Liebigs Ann. Chem. **1980**, 212.

[78/80]

© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1980 – Printed in West Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Hans Musso, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Hermann Zahn, München.

Anzeigenleitung: H. Both, verantwortlich für den Anzeigenteil: R. J. Roth, Weinheim.

Verlag Chemie, GmbH (Geschäftsführer Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), Pappelallee 3, Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – by photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benutzte Kopie dient gewerblichen Zwecken gem. § 54(2) UrhG und verpflichtet zur Gebührenzahlung an die VG WORT, Abteilung Wissenschaft, Goethestr. 49, 8000 München 2, von der die einzelnen Zahlungsmodalitäten zu erfragen sind. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung.

**Valid for users in the USA:** The appearance of the code at the bottom of the first page of an article in this journal (serial) indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition, however, that the copier pay the stated percopy fee through the Copyright Clearance Center, Inc., for copying beyond that permitted by Sections 107 or 108 of the U.S. Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective work, or for resale. For copying from back volumes of this journal see »Permissions to Photo-Copy: Publisher's Fee List« of the CCC.

In der Zeitschrift werden keine Rezensionen veröffentlicht; zur Besprechung eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt. Druck: Werk- und Feindruckerei Dr. Alexander Krebs, Hemsbach/Bergstr.