

Darstellung *O*-geschützter (*R*)-2-Hydroxyaldehyde und ihre Hydrocyanierung¹⁾

Franz Effenberger*, Martin Hopf^{2a)}, Thomas Ziegler und Jochen Hudelmayer^{2b)}

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, W-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 8. Januar 1991

Key Words: (*R*)-2-Hydroxy aldehydes, *O*-protected / Hydrocyanation

Synthesis of *O*-Protected (*R*)-2-Hydroxy Aldehydes and Their Hydrocyanation¹⁾

The synthesis of *O*-silyl- and *O*-benzyl-protected (*R*)-2-hydroxy aldehydes (*R*)-**6** from (*R*)-2-hydroxy carboxylic acids (*R*)-**1** is described. While attempts for their diastereoselective hydrocyanation with hydrocyanic acid and (*R*)-oxynitrilase as

catalyst have not been successful, the cyano silylation with trimethylsilyl cyanide occurred diastereoselectively with a ratio of 81:19 preferring the *threo* form without racemization at C-2 of the 2-hydroxy aldehyde.

Die mit Oxynitrilasen katalysierte Addition von Cyanwasserstoffsäure an Aldehyde eröffnet einen einfachen Zugang zu (*R*)- und (*S*)-Cyanhydrinen^{3,4)}.

Wir berichten in der vorliegenden Arbeit über unsere Untersuchungen, ausgehend von optisch reinen (*R*)-Cyanhydrinen *O*-geschützte (*R*)-2-Hydroxyaldehyde darzustellen und diese dann im Sinne einer Kiliani-Fischer-Kohlenhydrat-Synthese erneut mit Cyanwasserstoffsäure unter Cyanhydrinbildung umzusetzen, wobei die Stereoselektivität dieser Addition in besonderem Maße interessierte.

O-geschützte (*R*)-2-Hydroxyaldehyde aus (*R*)-Cyanhydrinen

Tinapp et al.⁵⁾ haben die Hydrierung von Cyanhydrinen mit Raney-Nickel in schwefelsaurer Lösung beschrieben, wobei die gebildeten α -Hydroxyaldehyde zur Vermeidung von Isomerisierungen als Hydrogensulfit-Addukte abgefangen wurden. Kürzlich⁶⁾ konnte indirekt – aus der Konfiguration der Folgeprodukte – gezeigt werden, daß diese Hydrierung bei optisch aktiven Cyanhydrinen racemisierungsfrei verläuft.

Freie 2-Hydroxyaldehyde mit wenig raumerfüllenden Resten liegen weitgehend als stabile Dimere vor^{5,7,8)}. Damit ist ihre Weiterreaktion mit Cyanwasserstoffsäure bzw. deren Derivaten erschwert, wenn nicht unmöglich. Wir haben deshalb zunächst die racemisierungsfreie Darstellung *O*-geschützter (*R*)-2-Hydroxyaldehyde aus *O*-geschützten (*R*)-Cyanhydrinen untersucht.

Nachdem sowohl die Cyanhydrin-Bildung als auch ihre Rückreaktion in Aldehyd und Cyanwasserstoffsäure basenkatalysiert sind^{4b)}, kamen nur Schutzgruppen in Betracht, die im schwach basischen Medium eingeführt werden können. Als besonders geeignet erwies sich die (Dimethylthexylsilyl)-Schutzgruppe^{9–13)} (Thexyl = 1,1,2-Trimethylpropyl). Die anschließende Hydrierung mit Diisobutylaluminiumhydrid (**5**), das zur Überführung aromatischer und aliphatischer Nitrile^{14–17)} sowie ungesättigter Nitrile¹⁸⁾ in Aldehyde mit Erfolg angewendet worden war, ließ sich auf die Hydrierung *O*-geschützter (*R*)-Cyanhydrine nur unter teilweiser Racemisierung übertragen. Wir haben deshalb diese direkte Hydrierung nicht weiter untersucht, sondern haben

den schon bekannten Weg der Darstellung von α -Hydroxyaldehyden über optisch aktive 2-Hydroxycarbonsäuren gewählt, bei dem nach Veresterung, Schutz der Hydroxy-Gruppe und nachfolgender Reduktion die chiralen *O*-geschützten (*S*)- bzw. (*R*)-2-Hydroxyaldehyde racemisierungsfrei erhalten werden^{19–24)}.

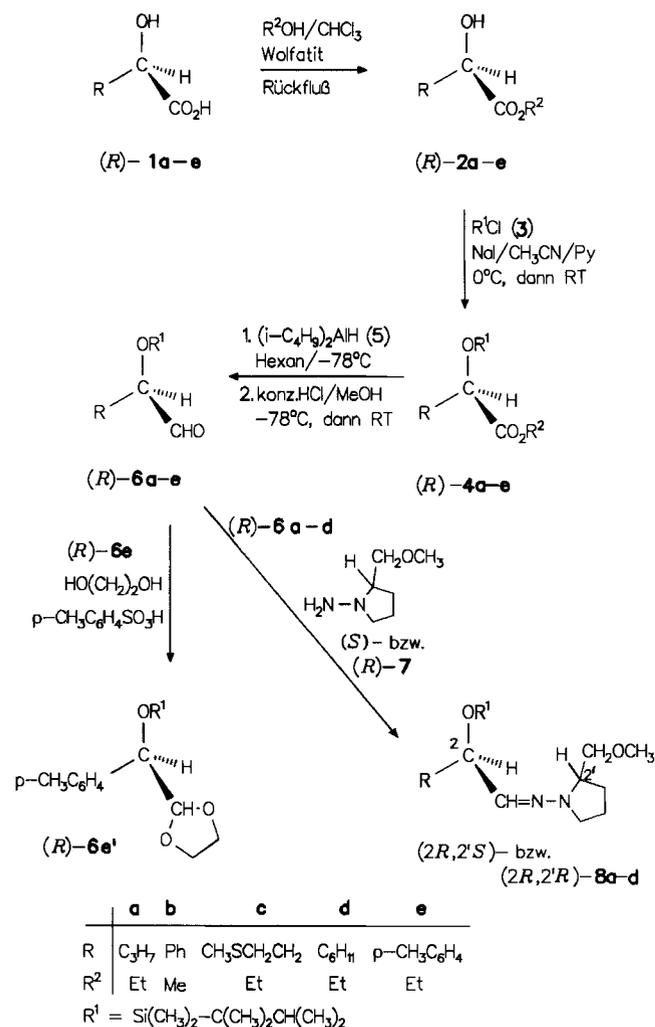
Dieses Syntheseprinzip wurde bisher hauptsächlich für die Darstellung chiraler 2-Hydroxypropanale ausgehend von (*S*)- bzw. (*R*)-Milchsäure eingesetzt. Ausgehend von anderen α -Hydroxycarbonsäuren sind uns nur drei weitere Beispiele bekannt: Larcheveque et al.²⁵⁾ synthetisierten ausgehend von (*S*)- und (*R*)-Serin, nach deren Desaminierung über die Glycidester, die entsprechenden α -Hydroxycarbonsäureester und deren *O*-geschützte Derivate, die sie zu den entsprechenden *O*-geschützten (*S*)- und (*R*)-2-Hydroxyaldehyden reduzierten. Der von Salaun et al.²⁶⁾ beschriebene 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylcyclopropanaldehyd besitzt kein α -ständiges Wasserstoff-Atom, so daß keine Racemisierungsprobleme auftreten können. Kobayashi et al.²⁷⁾ beschreiben ausgehend von käuflichem (*R*)-Mandelsäure-methylester nach Einführung einer *O*-Schutzgruppe und anschließender Reduktion die *O*-geschützten (*R*)-2-Hydroxymandelaldehyde lediglich als Zwischenprodukte, die sie ohne Angabe von physikalischen Daten weiter umsetzten.

Wir haben vor kurzem eine einfache Darstellung der 2-Hydroxycarbonsäuren (*R*)-**1** aus (*R*)-Cyanhydrinen in hohen chemischen und optischen Ausbeuten beschrieben^{4b)}. Versuche, sowohl die Hydroxy- als auch die Carboxy-Gruppe der Säuren (*R*)-**1** gleichzeitig durch die (Dimethylthexylsilyl)-Gruppe zu schützen, erforderten lange Reaktionszeiten und ergaben nur schlechte Ausbeuten. Wir versuchten daher über ihre Veresterung zu (*R*)-**2** und deren anschließende Silylierung zu den 2-Siloxycarbonsäureestern (*R*)-**4** zu gelangen und diese zu den gewünschten *O*-geschützten chiralen 2-Hydroxyaldehyden (*R*)-**6** zu reduzieren.

Die Veresterung der enantiomerenreinen 2-Hydroxycarbonsäuren (*R*)-**1** führten wir mit Ethanol, bei (*R*)-**1b** mit Methanol, in Chloroform in Gegenwart eines Ionenaustauschers durch, wobei die 2-Hydroxycarbonsäureester (*R*)-**2** ohne Racemisierung mit befriedigenden Ausbeuten entstanden (Tab. 1). Auch die nachfolgende Silylierung mit Dimethylthexylsilylchlorid (**3**) zu den (*R*)-2-Siloxycarbonsäure-

estern (*R*)-**4** erfolgte ebenso wie deren Reduktion mit **5** ohne Schwierigkeiten praktisch racemisierungsfrei.

Schema 1



RT = Raumtemperatur.

Die optische Reinheit der 2-Hydroxycarbonsäureester (*R*)-**2** wurde aus den anfallenden Rohprodukten nach Derivatisierung mit [(*R*)-(+)-MTPA-Chlorid] nach Lit.^{4b)} ermittelt, während die der 2-Siloxycarbonsäureester (*R*)-**4** nicht bestimmt werden konnte, da bei ihnen keine Derivatisierungsmöglichkeit mehr vorhanden ist und eine Trennung der Enantiomeren über eine chirale Säule nicht möglich war. Jedoch zeigt der Vergleich der ee-Werte der 2-Hydroxycarbonsäureester (*R*)-**2** mit denen der daraus gebildeten 2-Siloxyaldehyde (*R*)-**6**, daß bei dieser Reaktionsfolge auch die *O*-Silylierung racemisierungsfrei ablaufen muß.

Die optische Reinheit der 2-Siloxyaldehyde (*R*)-**6** wurde ebenfalls aus den Rohprodukten nach Derivatisierung mit RAMP oder SAMP [(*R*)- bzw. (*S*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin, (*R*)- bzw. (*S*)-**7**] zu den diastereomeren Hydrazonen (*2R,2'R*)- bzw. (*2R,2'S*)-**8** (Schema 1, Tab. 5) nach Lit.^{28,29)} bestimmt. Der Diastereomerenüberschuß (de)

Tab. 1. (*R*)-2-(Dimethylthexylsilyloxy)aldehyde (*R*)-**6** aus (*R*)-2-Hydroxycarbonsäuren (*R*)-**1** über deren Ester (*R*)-**2** und die 2-(Dimethylthexylsilyloxy)carbonsäureester (*R*)-**4** (ee-Werte) [Ausbeuten, %]

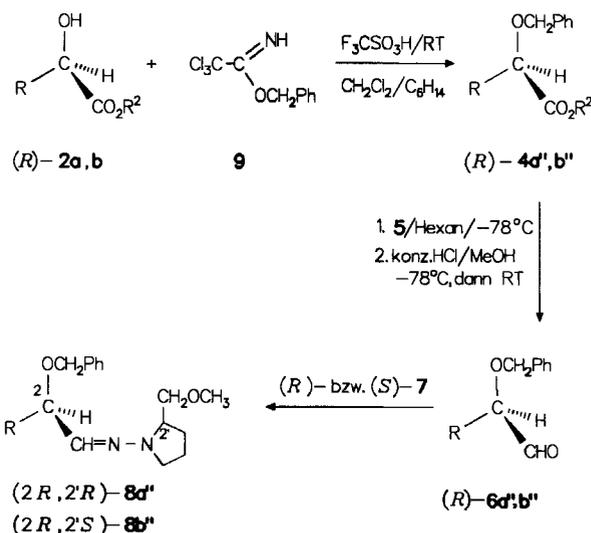
	1a	2a	4a	6a
C ₃ H ₇	(95)	(95)[60]	[74]	(>90)[94]
Ph	1b (>99)	2b (>99)[86]	4b [83]	6b (>98)[54]
CH ₃ SCH ₂ CH ₂	1c (95)	2c (95)[72]	4c [83]	6c (93)[68] ^{a)}
c-C ₆ H ₁₁	1d (>99)	2d (>99)[92]	4d [90]	6d (>99)[87]
p-CH ₃ C ₆ H ₄	1e (93)	2e (93)[84]	4e [59]	6e (87)[65] ^{b)}

^{a)} Als (*R*)-**6c** (30%) zusammen mit dessen Diethylacetal (*R*)-**6c'** (38%) isoliert. — ^{b)} Als (*R*)-2-[(Dimethylthexylsilyloxy)-*p*-tolylmethyl]-1,3-dioxolan [(*R*)-**6e'**] isoliert.

dieser Hydrazone wurde dann ¹H-NMR-spektroskopisch oder mittels Kapillar-GC ermittelt.

Daß anstelle des Dimethylthexylsilyl-Restes auch die Benzyl-Schutzgruppe verwendet werden kann, konnten wir an den Beispielen ausgehend von (*R*)-**2a,b** zeigen. Bei deren Umsetzung mit dem Benzyliminoester **9** isolierten wir die entsprechenden 2-(Benzylsilyloxy)carbonsäureester (*R*)-**4a'',b''**, die sich mit (*i*-C₄H₉)₂AlH wie vorstehend beschrieben zu den 2-(Benzylsilyloxy)aldehyden (*R*)-**6a'',b''** reduzieren ließen, im Vergleich zu den Umsetzungen mit den Aldehyden (*R*)-**6a,b** (Tab. 1) jedoch in schlechteren chemischen Ausbeuten. Die optischen Ausbeuten (ee) von (*R*)-**6a'',b''** wurden über die de-Werte ihrer Hydrazone (*2R,2'R*)-**8a''** bzw. (*2R,2'S*)-**8b''**

Schema 2



(<i>R</i>)-	4d'	4b''	6d'	6b''	(<i>R</i>)-	2a	6d'	2b	6b''
R	C ₃ H ₇	Ph	C ₃ H ₇	Ph	ee (%)	95	>88	>99	>95
R ²	Et	Me	Et	Me					
Ausb. (%)	70	88	36	48					

RT = Raumtemperatur.

(Tab. 5) $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nach Chromatographie an Kieselgel ermittelt.

Hydrocyanierung O-geschützter 2-Hydroxyaldehyde

Die Umsetzung von 2-Hydroxyaldehyden mit Cyanwasserstoffsäure führt unter Addition von HCN zu diastereomeren 2,3-Dihydroxyalkannitrilen; sie kann somit zum Aufbau von Kohlenhydraten dienen (Kiliani-Fischer-Synthese)³⁰.

Bei unseren Versuchen, die racemischen 2-(Dimethylhexylsilyloxy)- bzw. 2-(Benzoyloxy)aldehyde **6a, b, b'** in Gegenwart von (R)-Oxynitrilase mit Cyanwasserstoffsäure umzusetzen, beobachteten wir keinerlei Reaktion; wir haben diesen Weg daher nicht weiter verfolgt.

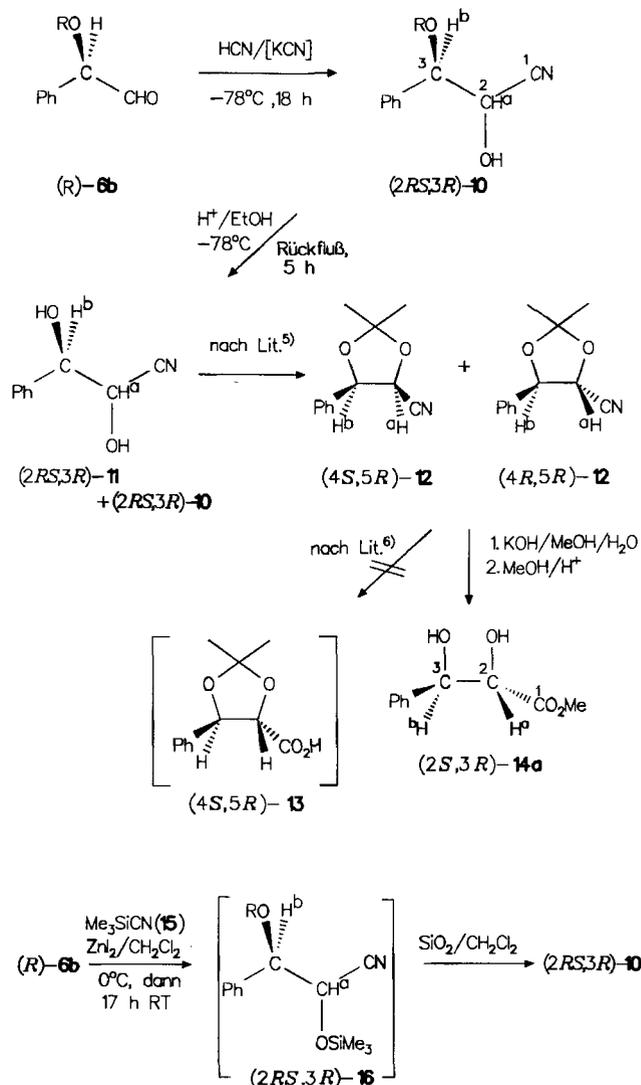
Die chemische Hydrocyanierung von (R)-**6b** mit Cyanwasserstoffsäure in Gegenwart von Kaliumcyanid (bei -78°C) führt zu den diastereomeren 3-(Dimethylhexylsilyloxy)-2-hydroxy-3-phenylpropanitrilen (2RS,3R)-**10**, deren *threo/erythro*-Diastereomerenverhältnisse nach Derivatisierung mit (R)-(+)-MTPA mittels Kapillar-GC zu 68:32 bestimmt wurden. Bei der Desilylierung der Diastereomeren (2RS,3R)-**10** mittels konz. HCl/Ethanol erhielten wir auch nach Erhitzen unter Rückfluß (5 h) lediglich einen 40proz. Umsatz zu den diastereomeren 2,3-Dihydroxy-3-phenylpropanitrilen (2RS,3R)-**11**, die im Gemisch mit dem Edukt (2RS,3R)-**10** vorlagen und weder destillativ noch chromatographisch abgetrennt werden konnten. Das *threo/erythro*-Verhältnis von (2RS,3R)-**11** wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch zu 78:22 anhand der Kopplungskonstanten der beiden vicinalen CH^a - und CH^b -Protonen bestimmt. Es ist bekannt, daß die Kopplungskonstanten der *erythro*-Verbindungen kleiner sind als die der *threo*-Verbindungen⁵. Das Gemisch **10/11** konnte nach Lit.⁵ zu den dort beschriebenen diastereomeren *cis/trans*-Dioxolanen (4RS,5R)-**12** umgesetzt und nach chromatographischer Reinigung in einem *trans/cis*-Verhältnis von ca. 80:20 [nach Kap.-GC = 83:17, nach $^1\text{H-NMR}$ = 78:22] isoliert werden.

Tinapp et al.⁵ beschrieben die Hydrocyanierung von Hydrogensulfid-Addukten racemischer aromatischer und aliphatischer α -Hydroxyaldehyde mit wäßriger Alkalicyanid-Lösung bei 5°C , machten jedoch keine Angaben über die *threo/erythro*-Verhältnisse der dabei resultierenden diastereomeren β -substituierten Glycerinsäurenitrile. Bei der analogen Umsetzung des Natriumhydrogensulfid-Addukts des (Silyloxy)phenylacetaldehyd **6b** konnten wir jetzt das *threo/erythro*-Verhältnis der entstehenden diastereomeren 2,3-Dihydroxy-3-phenylpropanitrile **11** mit 55:45 bestimmen.

Da auch bei sehr milden Reaktionsbedingungen (-78°C) die Diastereoselektivität der Addition von Cyanwasserstoffsäure an (R)-**6b** unbefriedigend verlief – wie die voranstehend beschriebenen Versuche zeigen – haben wir Silylcyanide anstelle von Cyanwasserstoffsäure für die Addition an **6b** bzw. (R)-**6b** eingesetzt.

Cyanosilylierungen von Aldehyden wurden schon mehrfach beschrieben: zum einen mit Chlorsilanen/Cyaniden^{31–36} und zum anderen mit Silylcyaniden in Gegenwart von Friedel-Crafts(FC)-Katalysatoren^{37–41}. Reetz et al.^{40,41} fanden bei Umsetzungen von (S)-2-(Benzoyloxy)propanal mit Silylcyaniden die höchste Diastereoselektivität (*threo/erythro* = 80:20) bei den erhaltenen Additions-

Schema 3



produkten in Gegenwart von Titan-tetrachlorid oder Magnesiumbromid als FC-Katalysatoren.

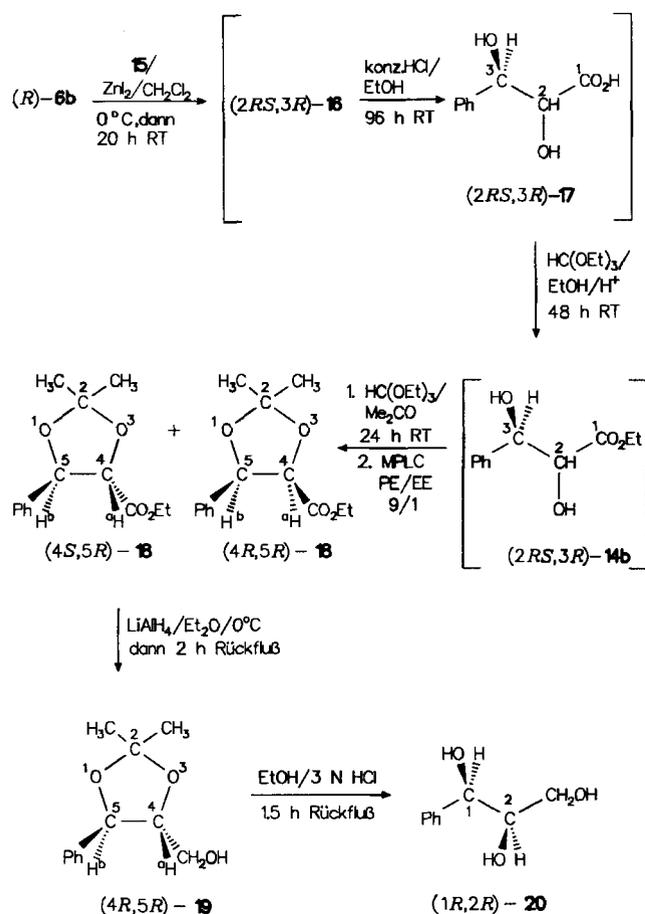
Wir erhielten unter den von Reetz et al.^{40,41} angegebenen Bedingungen bei der Cyanosilylierung von racemischem (Dimethylhexylsilyloxy)phenylacetaldehyd (**6b**) sowohl mit Trimethylsilylcyanid (**15**) als auch mit dem sterisch anspruchsvolleren Dimethylhexylsilylcyanid in Gegenwart von Titan-tetrachlorid entweder nur Eliminierung oder Additionsprodukte in schlechten Ausbeuten (36%) bei geringer Diastereoselektivität (*threo/erythro* = maximal 53:47). In Gegenwart von Zinkhalogeniden als FC-Katalysatoren erzielten wir dagegen deutlich bessere Ergebnisse: mit Zinkchlorid resultierten die diastereomeren 3-(Dimethylhexylsilyloxy)-3-phenyl-2-(trimethylsilyloxy)propanitrile (2RS,3RS)-**16** bei 77proz. Umsatz mit einem Diastereomerenverhältnis von 81:19 und mit Zinkiodid bei quantitativem Umsatz mit einem Verhältnis von 62:38; bei dem Versuch einer chromatographischen Trennung der Diastereomeren (2RS,3RS)-**16** erfolgte jedoch teilweise Zersetzung.

Für die Cyanosilylierung des enantiomerenreinen (R)-**6b** wählten wir Zinkiodid als Katalysator und Trimethylsilyl-

cyanid (**15**) als Cyanosilylierungsmittel, um beide Diastereomere in vergleichbarer Ausbeute zu erhalten. Zum Beweis dafür, daß auch bei dieser Reaktion keine Racemisierung an dem zur Phenyl-Gruppe benachbarten C-Atom erfolgt, haben wir das primär entstehende Diastereomergemisch **16** schrittweise über **10** zu dem Diastereomergemisch **11** desilyliert. Auch hier erhielten wir (*2RS,3R*)-**11** nur im Gemisch mit (*2RS,3R*)-**10** (Schema 3), der Umsatz betrug jedoch nach 10stdg. Erhitzen unter Rückfluß 70%. Wie bereits voranstehend beschrieben ergab die Umsetzung dieses Gemisches nach Lit.⁵⁾ mit Aceton die *cis/trans*-Dioxolane (*4RS,5R*)-**12** mit einem *trans/cis*-Verhältnis von 80:20 nach chromatographischer Reinigung; die anschließende Isomerisierung entsprechend Matthews et al.⁶⁾ zur *trans*-Dioxolancarbonsäure (*4S,5R*)-**13** konnten wir nicht nachvollziehen. Dagegen führte das Erhitzen von (*4RS,5R*)-**12** mit einem Gemisch aus 1 M KOH in Methanol/Wasser unter Rückfluß und anschließender Säure-katalysierter Umsetzung mit Methanol zu *trans*-3-Phenylglycerinsäure-methylester [(*2S,3R*)-**14a**].

Nach diesen Ergebnissen haben wir den enantiomerenreinen Aldehyd (*R*)-**6b** in einem Eintopfverfahren wie voranstehend beschrieben zunächst zum 2-Trimethylsiloxy-Derivat (*2RS,3R*)-**16** cyanosilyliert, dieses dann ohne Reinigung zur 2,3-Dihydroxycarbonsäure (*2RS,3R*)-**17** hydrolysiert und weiter zum 3-Phenylglycerinsäure-ethylester (*2RS,3R*)-**14b** verestert. Dieser Ester wurde ebenfalls ohne Isolierung

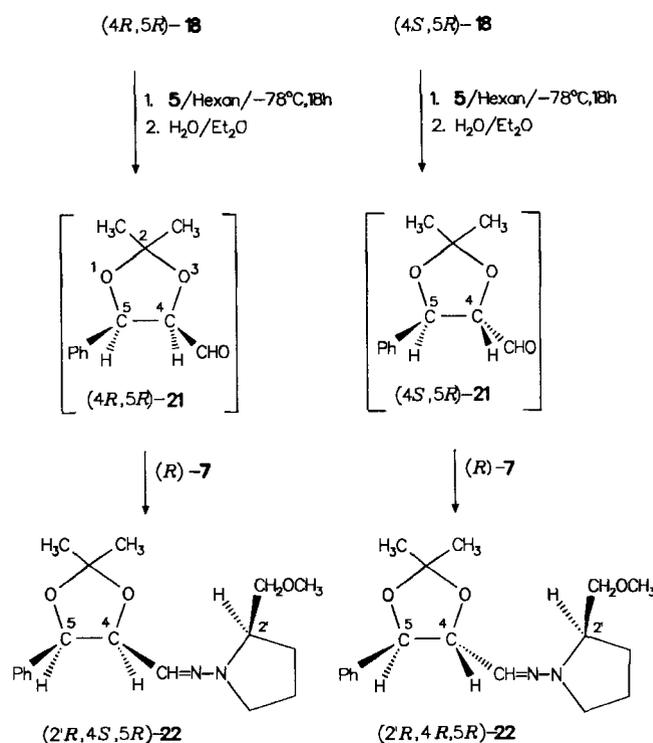
Schema 4



mit Aceton zum Dioxolancarbonsäure-ethylester (*4RS,5R*)-**18** derivatisiert und **18** nach chromatographischer Reinigung in 30proz. Ausbeute [bezogen auf (*R*)-**6b**] isoliert. Mittels MPLC konnten wir **18** in die beiden Diastereomere (*4S,5R*)-**18** (15.4% Ausb.) und (*4R,5R*)-**18** (12.5% Ausb.) trennen, von denen bekannt ist, daß die Methylenprotonen der Ethylester-Gruppe des *erythro*-Diastereomeren ¹H-NMR-spektroskopisch bei $\delta = 3.65$ und die des *threo*-Diastereomeren bei $\delta = 4.30$ erscheinen^{42,43}. Zum Strukturbeis haben wir (*4S,5R*)-**18** mit LiAlH₄ in Ether zu dem Alkohol (*4R,5R*)-**19** reduziert und anschließend durch Erhitzen mit 3 N HCl in Ethanol die Schutzgruppe unter Bildung des bekannten (*1R,2R*)-1-Phenylglycerins [(*1R,2R*)-**20**] abgespalten.

Die Reduktion der getrennten Dioxolancarbonsäureester (*4S,5R*)-**18** und (*4R,5R*)-**18** mit Diisobutylaluminiumhydrid (**5**) führte zu den Aldehyden **21**, die sich jedoch nicht chromatographisch reinigen ließen und daher wie voranstehend beschrieben mit (*R*)-**7** zu den Hydrazonen **22** derivatisiert wurden; dabei kehrt sich die Bezeichnung am C-4-Atom infolge der niedrigeren Priorität der CH=N-Gruppe um. Nachdem ¹H-NMR-spektroskopische und gaschromatographische Untersuchungen der Hydrazone **22** das Vorliegen von jeweils nur einer stereochemisch reinen Verbindung anzeigten, haben wir den Aldehyden **21** die Konfigurationen (*4S,5R*)-**21** und (*4R,5R*)-**21** zugeordnet.

Schema 5



Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß zwar eine allgemeine Darstellungsmethode *O*-geschützter (*R*)-2-Hydroxyaldehyde aus entsprechenden (*R*)-Cyanhydrinen in guten chemischen und optischen Ausbeuten entwickelt wer-

den konnte, daß jedoch die Hydrocyanierung der chiralen Aldehyde nicht ausreichend diastereoselektiv verläuft, um darauf eine attraktive stereoselektive Kiliani-Fischer-Synthese aufzubauen.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Gaschromatographie: a) 5710 A der Fa. Hewlett-Packard, mit FID; Integrator: Spectra-Physics Minigrator; 30 ml/min Rein-Stickstoff; Glaskapillare: 2.3 m × 2 mm OV 17 und 101 auf Chromosorb W. b) Carlo-Erba Fractovap CE 4160 mit FID; Integrator: Spectra-Physics Minigrator; 0.7 bar Helium; Glaskapillare: 20 m × 2 mm, Phasen: SE 54 und PS 086. — Präparative Säulenchromatographie: Säulen verschiedener Größe gepackt mit Kieselgel A 60, Korngröße 0.032–0.063 mm (Fa. Riedel-de-Haen). — Präparative Mitteldruck-Säulenchromatographie (MPLC): Nach Glatz⁴⁶⁾ entwickeltes System mit Kieselgelsäule Typ C (40 × 4 cm), gefüllt

mit Kieselgel (Fa. Merck) 0.015–0.025 mm. Detektor: UV-Spektrochrom (Fa. Gilson). — ¹H-NMR: Varian T 60 (60 MHz) und Bruker CXP 300 (300 MHz); δ bezogen auf TMS als int. Standard. — Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 241. — EE = Ethylether, PE = Petrolether.

2-Hydroxycarbonsäureester (R)-2

Allgemeines: Die Lösung der 2-Hydroxycarbonsäuren (R)-1⁴⁾ in Ethanol oder Methanol (jeweils 100 ml) und 100 ml Chloroform wurde mit 5.0 g saurem Ionenaustauscher (Wolfatit KPS 200) versetzt und unter Rückfluß erhitzt, bis im aufgesetzten Wasserabscheider kein Wasser mehr zurückblieb. Das Reaktionsgemisch wurde nach Absaugen des Ionenaustauschers i. Vak. eingengt und destillativ oder säulenchromatographisch gereinigt. Bedingungen und Ergebnisse in Tab. 2.

2-(Dimethylthexylsilyloxy)carbonsäureester (R)-4

Allgemeines: Zu der Lösung von NaI in Acetonitril (1 ml/mmole NaI) wurde der 2-Hydroxycarbonsäureester (R)-2 und Dimethylthexylsilylchlorid (3) gegeben, bei 0°C Pyridin zugetropft [jeweils 1.2 molare Mengen NaI, 3 und Pyridin bezogen auf (R)-2] und das Reaktionsgemisch bis zur Beendigung der Reaktion (mittels GC

Tab. 2. (R)-2-Hydroxycarbonsäureester (R)-2

(R)-1 ^{a)} [ee %] ^{b)} g (mmol)	(R)-2 [ee %] ^{b)} g (%)	Sdp (°C/Torr) mp (°C) [Lit.]	Summen- formel (Molmasse)	Analyse Ber. Gef. C H	
1a [95] 2.85 (24.1)	2a [95] 2.11 (60)	86–88/15 [81/20] ⁴⁴⁾	C ₇ H ₁₄ O ₃ (146.2)	57.51 57.23	9.65 9.74
1b [>99] 40.0 (263)	2b ^{c)} [>99] 37.7 (86)	58 [55–56] ⁴⁴⁾	C ₉ H ₁₀ O ₃ (166.2)	65.05 65.12	6.07 6.12
1c [95] 1.25 (8.32)	2c [95] 1.06 (72)	Ö1 ^{d)}	C ₇ H ₁₄ O ₃ S (178.3)	47.17 47.17	7.92 7.66
1d [>99] 3.01 (19.0)	2d [>99] 3.27 (92)	45–46 ^{e)}	C ₁₀ H ₁₈ O ₃ (186.3)	64.49 64.71	9.74 9.93
1e [93] 3.37 (20.3)	2e [93] 3.32 (84)	Ö1 ^{f)}	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ (194.2)	68.02 68.00	7.27 7.43

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ

(R)-2a	0.73–1.09 (m, 3H, CH ₃), 1.09–1.84 (m, t, 7H, (CH ₂) ₂ , OCH ₂ CH ₃), 2.84 (d, 1H, OH), 4.03–4.47 (m, q, 3H, CH, OCH ₂ CH ₃)
(R)-2b	3.55 (s, 1H, OH), 3.73 (s, 3H, OCH ₃), 5.17 (s, 1H, CH), 7.20–7.50 (m, 5H, Ph)
(R)-2c	1.30 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃), 1.79–2.22 und 2.51–2.86 (2m, 4H, (CH ₂) ₂), 2.11 (s, 3H, CH ₃ S), 3.10 (d, 1H, OH), 4.06–4.49 (m, q, 3H, CH, OCH ₂ CH ₃)
(R)-2d	1.03–1.93 (m, t, 14H, c-C ₆ H ₁₁ , OCH ₂ CH ₃), 2.83 (d, 1H, OH), 3.91–4.49 (q, dd, 3H, OCH ₂ CH ₃ , CH)
(R)-2e	1.20 (dt, 3H, OCH ₂ CH ₃), 2.43 (s, 3H, C ₆ H ₄ CH ₃), 3.90–4.48 (m, 3H, OH, OCH ₂ CH ₃), 5.31 (d, 1H, CH), 7.13–7.57 (m, 4H, Harom.)

^{a)} Dargestellt nach Lit.⁴⁾. — ^{b)} Mittels Kap.-GC bestimmt nach Lit.⁴⁾. — ^{c)} Nach Rühren mit 750 ml Methanol und 100.0 g konz. H₂SO₄ (3 d bei Raumtemp. und 4 h unter Rückfluß), Einengen i. Vak. auf 1/3 des Volumens und anschließendem portionsweisem Zugeben unter Rühren und Eiskühlung in 1 l einer 1 N NaHCO₃-Lösung wurde dreimal mit je 300 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert. — ^{d-e)} Nach Säulenchromatographie über SiO₂ mit ^{d)} PE/EE (6:4). — ^{e)} PE/EE (1:1). — ^{f)} PE/EE (7:1).

Tab. 3. (R)-2-(Dimethylthexylsilyloxy)carbonsäureester (R)-4

(R)-2 g (mmol)	(R)-4 Ausb. g (%)	[α] _D ²⁰ (c in CH ₂ Cl ₂)	Summen- formel (Molmasse)	Analyse Ber. Gef. C H	
2a 0.42 (2.9)	4a ^{a)} 0.61 (74)	+30.4 (1.254)	C ₁₅ H ₃₂ O ₃ Si (288.5)	62.45 62.52	11.18 11.09
2b 16.62 (100.0)	4b ^{a), b)} 23.17 (83)	-42.5 (1.004, CHCl ₃)	C ₁₇ H ₂₈ O ₃ Si (308.5)	66.19 66.30	9.15 9.18
2c 1.03 (5.8)	4c ^{c)} 1.54 (83)	+34.4 (1.138)	C ₁₅ H ₃₂ O ₃ SiS (320.6)	56.20 56.35	10.06 10.08
2d 3.00 (16.1)	4d ^{d)} 4.78 (90)	+30.5 (1.076)	C ₁₈ H ₃₆ O ₃ Si (328.6)	65.80 65.95	11.04 10.95
2e 3.30 (17.0)	4e ^{e)} 3.37 (59)	-33.7 (0.988)	C ₁₈ H ₃₂ O ₃ Si (336.6)	67.81 67.70	9.58 9.58

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ

(R)-4a	0.08 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂), 0.73–1.10 (m, 15H, 5CH ₃), 1.13–1.93 (m, 8H, (CH ₂) ₂ , CHCH ₃ , OCH ₂ CH ₃), 4.02–4.39 (m, 3H, OCH ₂ CH ₃ , CH)
(R)-4b	0.03 und 0.15 (2s, 6H, Si(CH ₃) ₂), 0.74–1.01 (m, 12H, C(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.30–1.90 (m, 1H, CH(CH ₃) ₂), 3.65 (s, 3H, OCH ₃), 5.22 (s, 1H, CH), 7.28–7.65 (m, 5H, Ph)
(R)-4c	0.13 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂), 0.83–1.01 (m, 12H, C(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.29 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃), 1.43–2.18 (m, 6H, CH ₃ S, CH ₂ , CH(CH ₃) ₂), 2.46–2.77 (m, 2H, CH ₂), 4.01–4.46 (m, 3H, OCH ₂ CH ₃ , CH)
(R)-4d	0.07 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂), 0.82–1.03 (m, 12H, C(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.03–1.97 (m, 15H, CH(CH ₃) ₂ , OCH ₂ CH ₃ , c-C ₆ H ₁₁), 4.03 (d, 1H, CH), 4.27 (q, 2H, CH ₂ CH ₃)
(R)-4e	0.06 und 0.17 (2s, 6H, Si(CH ₃) ₂), 0.83–1.06 (m, 12H, C(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.23 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃), 1.50–2.02 (m, 1H, CH(CH ₃) ₂), 2.43 (s, 3H, C ₆ H ₄ CH ₃), 4.50 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃), 5.38 (m, 1H, CH), 7.26–7.75 (m, 4H, Harom.)

^{a), c-e)} Nach säulenchromatographischer Reinigung über SiO₂ mit ^{a)} PE/EE (95:5). — ^{c)} PE/EE (6:4). — ^{d)} PE/EE (39:1). — ^{e)} PE/EE (79:1). — ^{b)} Sdp. 90–92°C/10⁻³ Torr.

bestimmt) bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen. Nach Absaugen der ausgefallenen Salze wurde das Filtrat mit wäßriger Natriumthiosulfat-Lösung Iod-frei gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und destillativ oder säulenchromatographisch gereinigt (Tab. 3).

(R)-2-(Dimethylhexylsiloxy)aldehyde (R)-6

Allgemeines: Zu der Lösung von (R)-4 in Toluol oder Hexan wurde bei -78°C eine 1 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (5) in Hexan oder Heptan getropft und 20 h bei Raumtemp. die angegebene Zeit (Tab. 4) gerührt. Nach langsamem Zutropfen eines Gemisches aus jeweils 5 ml Methanol und konz. HCl bei -78°C ließ man das Reaktionsgemisch noch 15 min stehen und anschließend auf Raumtemp. erwärmen. Dann tropfte man 20 ml 5proz. HCl zu, schüttelte zwei- bis dreimal mit Dichlormethan aus, trocknete die vereinigten organischen Extrakte mit Magnesiumsulfat, engte sie i. Vak. ein und reinigte die zurückbleibenden Rohprodukte wie jeweils angegeben.

Reduktion von (R)-2-(Dimethylhexylsiloxy)-2-(methylthio)butansäure-ethylester [(R)-4c] mit 5: Wie bei der Darstellung von (R)-6 beschrieben, jedoch erfolgte die Hydrolyse mit Ethanol/konz. HCl (1:1) anstelle von Methanol/HCl. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit PE/EE (95:5) chromatographiert. Ausb. 0.20 g (30%) (R)-2-(Dimethylhexylsiloxy)-4-(methylthio)butanal [(R)-6c] und 0.32 g (38%) des entsprechenden Diethylacetals (R)-6c' (Daten Tab. 4).

Reinigung von (R)-(Dimethylhexylsiloxy)phenylacetaldehyd [(R)-6b] (s. Tab. 4) über das Hydrogensulfid-Addukt: Das Rohprodukt wurde mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogensulfid-Lösung und 20 ml Hexan 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das ausgefallene Addukt wurde abgesaugt, zweimal mit 30 ml Hexan gewaschen, dann mit 20 ml einer 1 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml Hexan 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die wäßrige Phase wurde mit 20 ml Hexan ausgeschüttelt, der Extrakt mit der organischen Phase vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. (R)-6b blieb als farbloses Öl zurück (Daten Tab. 4).

2-[(Dimethylhexylsiloxy)-p-tolylmethyl]-1,3-dioxolan [(R)-6e']: Das Rohprodukt (R)-6e wurde mit 3 ml Ethylenglycol, 0.15 g p-Toluolsulfonsäure und 50 ml Chloroform 3 h unter Rückfluß unter Entfernen des Wassers über einen Wasserabscheider erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C abgekühlt und in 30 ml einer auf 0°C abgekühlten 1 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, mit 50 ml Chloroform ausgeschüttelt, der Extrakt mit der organischen Phase vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand an (R)-6e' wurde an Kieselgel mit PE/EE (9:1) chromatographiert (Daten s. Tab. 4).

Bestimmung des Diastereomerenüberschusses (de) der Hydrazone 8 und 8''

Allgemeines: 50 mg des rohen Aldehyds (R)-6 bzw. (R)-6'' (nächstehend) wurden mit 500 µl einer 1 N Lösung von (R)- bzw. (S)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin [(R)-7 bzw. (S)-7] in Dichlormethan versetzt und 18 h bei Raumtemp. bis zur Vollständigkeit der Reaktion (GC-bestimmt) stehengelassen. Der de der Hydrazone 8, 8'' wurde – wenn möglich – mittels Kap.-GC (Glaskapillare 20 m, belegt mit SE 54, Temperaturprogramm 50–300°C, 5°/min) bestimmt. Nicht GC-gängige Hydrazone wurden an Kieselgel (Glassäule 4 × 0.5 cm) mit PE/EE chromatographiert, im Eluat wurde der de der Hydrazone $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt (Tab. 5).

Tab. 4. (R)-2-(Dimethylhexylsiloxy)aldehyde (R)-6

(R)-4 g [in ml Hexan]	5 ml in LM	(R)-6 [ee %] nach (h) Ausb. g (%)	Summen- formel (Molmasse)	Analyse Ber. Gef. C	H
4a 0.59 (2.04) [10]	5 To- luol	6a [>90] ^{a)} (4.5) 0.47 ^{b)} (94)	$\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ (244.5)	63.87 63.73	11.55 11.41
4b 1.54 (5.0) [20] ^{c)}	10 He- xan	6b [>98] ^{d)} (20) 0.75 ^{e)} (54)	$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ (278.5)	69.01 68.89	9.41 9.44
4c 0.78 (2.43) [10]	5 He- xan	6c [93] ^{d)} (5) 0.2 ^{f)} (30)	$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{SiS}$ (276.5)	56.47 56.36	10.21 10.13
				S: 11.60 (11.41)	
4d 0.99 (3.0) [10]	5 Hep- tan	6d [>99] ^{d)} (20) 0.74 ^{e)} (87)	$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ (284.5)	67.54 67.50	11.34 11.51
4e 1.68 (5.0) [5]	6.5 Hep- tan	6e [87] ^{d)} (18) 1.09 ^{h)} (65)	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ (336.5)	67.81 67.80	9.58 9.46
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) 5					
(R)-6a	0.11 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.81–1.03 (m, 15H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.12–1.92 (m, 5H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_2$), 3.79–4.11 (m, 1H, CH), 9.54 (d, 1H, CHO)				
(R)-6b	0.14 und 0.16 (2s, 6H, $(\text{Si}(\text{CH}_3)_2)$), 0.87–0.94 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.60–1.80 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.00 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, CH), 7.29–7.41 (m, 5H, Ph), 9.51 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, CHO)				
(R)-6c	0.14 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.80–1.01 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.43–2.17 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2), 2.02 (s, 3H, CH_3S), 2.43–2.73 (m, 2H, CH_2), 4.02–4.27 (m, 1H, CHCHO), 9.38 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H, CHO)				
(R)-6d	0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.81–1.03 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.03–1.97 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C-C}_6\text{H}_4$), 3.82 (dd, 1H, CH), 9.46 (d, 1H, CHO)				
(R)-6e'	-0.10 und 0.09 (2s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.74–0.93 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.22–1.87 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.30 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.73–3.83 (m, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 4.57 (d, 1H, CH), 7.10 und 7.30 (2d, $J=8\text{Hz}$, 4H, H_{arom})				

^{a)} Über de des entsprechenden (2R,2'R)-8 $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt. – ^{b)} Nach säulenchromatographischer Reinigung über SiO_2 mit PE/EE (95:5), ^{c)} PE/EE (39:1). – ^{d)} In Toluol. – ^{e)} Über de des entsprechenden (2R,2'R)-8 mittels Kap.-GC bestimmt. – ^{f)} Nach Reinigung über das Hydrogensulfid-Addukt. – ^{g)} Nach Hydrolyse mit Ethanol/konz. HCl und Säulenchromatographie über SiO_2 mit PE/EE (95:5), außerdem 0.32 g (38%) 2-(Dimethylhexylsiloxy)-4-(methylthio)butanal-diethylacetal [(R)-6c'], $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 0.13$ [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.81–0.97 [m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.22 (t, 6H, 2 OCH_2CH_3), 1.43–2.11 [m, 6H, CH_2 , SCH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.47–2.76 (m, 2H, CH_2), 3.38–3.94 (m, 5H, 2 OCH_2CH_3 , CH), 4.29 [d, $J = 6\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SSi}$ (350.6) Ber. (Gef.) C 58.23 (58.42), H 10.92 (11.05), S 9.14 (9.12). – ^{h)} 2-[(Dimethylhexylsiloxy)-p-tolylmethyl]-1,3-dioxolan [(R)-6e']; die angegebenen Analysenwerte beziehen sich auf (R)-6e'.
LM = Lösungsmittel.

2-(Benzylsiloxy)carbonsäureester (R)-4''

Allgemeines: Zu der Lösung von (R)-2 und Trifluormethansulfonsäure in Dichlormethan und Hexan wurde bei Raumtemp. langsam die Lösung von Trichloracetimidobenzylester (9) in Hexan getropft. Es wurde noch 2 h bei Raumtemp. gerührt, dann wurden 50 ml 1 N NaHCO_3 zugegeben, und es wurde dreimal mit

Tab. 5. Charakteristische ¹H-NMR-Daten (CDCl₃, 300 MHz) der Hydrazone **8**, **8''** (δ)

Verbindung	OCH ₃		CH=N	
	R	S	R	S
(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 8a	3.36	3.37	6.39	6.46
(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 8b	3.37	3.37	6.46	6.41
(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 8c	3.36	3.37	6.38	6.44
(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 8d	3.36	3.37	6.41	6.48
(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 8a''	3.39	3.37	6.40	6.39
(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 8b''	3.36	3.39	6.49	6.52

100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt, der Rückstand wurde mit PE/EE (4:1) versetzt, ausgefallenes Trichloracetamid abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingengt und wie angegeben gereinigt.

2-(Benzyloxy)pentansäure-ethylester [(*R*)-**4a''**]: Aus 1.02 g (7.0 mmol) (*R*)-**2a** (ee = 95%), 50 µl Trifluormethansulfonsäure, 15.0 ml Dichlormethan, 20.0 ml Hexan und 2.53 g (10.0 mmol) **9**; Ausb. nach Chromatographie an Kieselgel mit PE/EE (95:5) 1.16 g (70%), $[\alpha]_D^{20} = +70.4$ ($c = 0.972$, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 0.70–1.13 (m, 3H, CH₃), 1.16–2.17 [m, 7H, (CH₂)₂, OCH₂CH₃], 3.80–4.93 (m, 5H, OCH₂CH₃, CH₂Ph, CH), 7.10–7.55 (m, 5H, Ph).

C₁₄H₂₀O₃ (236.3) Ber. C 71.16 H 8.53 Gef. C 70.91 H 8.40

(Benzyloxy)phenyllessigsäure-methylester [(*R*)-**4b''**]: Aus 3.32 g (20.0 mmol) (*R*)-**2b** (ee = >99%), 50 µl Trifluormethansulfonsäure, 5.0 ml Dichlormethan, 20.0 ml Hexan und 8.14 g (32.2 mmol) **9**; Ausb. nach Vakuum-Destillation 4.43 g (88%), Sdp. 108–110 °C/10⁻³ Torr. $[\alpha]_D^{20} = -95.9$ ($c = 1.082$, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 3.67 (s, 3H, CH₃), 4.60 (s, 2H, CH₂), 4.97 (s, 1H, CH), 7.33–7.60 (m, 10H, 2 Ph).

C₁₆H₁₆O₃ (256.3) Ber. C 74.98 H 6.29 Gef. C 75.06 H 6.30

2-(Benzyloxy)aldehyde (*R*)-**6''** analog (*R*)-**6**

2-(Benzyloxy)pentanal [(*R*)-**6a''**]: Aus 0.48 g (2.03 mmol) (*R*)-**4a''**, 5.0 ml Toluol und 2.5 ml (2.5 mmol) 1 N **5** in Toluol, nach zweimaliger Chromatographie an Kieselgel mit PE/EE (9:1) und Chloroform Ausb. 0.14 g (36%) $[\alpha]_D^{20} = +64.3$ ($c = 0.74$, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 0.67–1.06 (m, 3H, CH₃), 1.23–1.83 [m, 4H, (CH₂)₂], 3.63–3.97 (m, 1H, CH), 4.61 (mz, 2H, CH₂Ph), 7.18–7.40 (m, 5H, Ph), 9.57 (d, 1H, CHO). – ee = >88% [¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt aus dem de des Hydrazons (2*R*,2'*R*)-**8a''** nach Chromatographie an Kieselgel mit PE/EE (8:2), Darstellung des Hydrazons s. voranstehend, ¹H-NMR s. Tab. 5].

C₁₂H₁₆O₂ (192.3) Ber. C 74.97 H 8.39 Gef. C 74.72 H 8.51

(Benzyloxy)phenylacetaldehyd [(*R*)-**6b''**]: Aus 0.31 g (1.20 mmol) (*R*)-**4b''**, 10.0 ml Toluol und 3.0 ml (3.0 mmol) einer 1 N Lösung von **5** in Hexan nach 18stdg. Reaktionsdauer und Reinigung über das Hydrogensulfit-Addukt wie unter (*R*)-**6b** beschrieben; Ausb. 0.13 g (48%), $[\alpha]_D^{20} = -28.1$ ($c = 0.366$, Ethylacetat). – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.43, 4.47 (2 d, $J = 11.8$ Hz, 2H, CH₂Ph), 4.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, CH), 6.92–7.31 (m, 10H, 2 Ph), 9.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, CHO). – ee = >95% [¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt aus dem de des Hydrazons (2*R*,2'*S*)-**8b''** nach Chromatographie an Kieselgel mit PE/EE (7:3), Darstellung des Hydrazons s. voranstehend, ¹H-NMR s. Tab. 5].

C₁₅H₁₄O₂ (226.3) Ber. C 79.62 H 6.24 Gef. C 79.59 H 6.23

Chemische Hydrocyanierung von (*R*)-**6b** mit KCN/HCN: 1.0 g (3.59 mmol) (*R*)-**6b** (ee = 97%) in jeweils 5 ml Dichlormethan und Acetonitril wurden mit 1 ml (0.69 g, 25.5 mmol) HCN und 23.0 mg (0.36 mmol) KCN 17 h bei –78 °C gerührt. Nach Zugeben von

1.0 ml 3.3 N HCl in Ethanol bei –78 °C wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. erwärmt, im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Glassäule 5 × 0.5 cm) mit Dichlormethan chromatographiert. Ausb. 0.92 g (84%) 3-(Dimethylthexylsiloxy)-2-hydroxy-3-phenylpropanitril [(2*RS*,3*R*)-**10**], (¹H-NMR-Daten s. Tab. 6); *threo*/*erythro*-Diastereomerenverhältnis = 68:32 [nach Derivatisierung mit (*R*)-(+)-MTPA-Chlorid], de = 95% (mittels Kap.-GC bestimmt).

0.92 g (2*RS*,3*R*)-**10** wurden mit 0.3 ml konz. HCl in 30 ml Ethanol 96 h bei Raumtemp. und 5 h unter Rückfluß erhitzt, dann wurde das Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand mit 10 ml Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Ausb. 0.43 g eines Gemisches aus 2,3-Dihydroxy-3-phenylpropanitril [(2*RS*,3*R*)-**11**] und nicht umgesetztem (2*RS*,3*R*)-**10** (40:60), das weder destillativ noch chromatographisch getrennt werden konnte (¹H-NMR-Daten s. Tab. 6); *threo*/*erythro*-Diastereomerenverhältnis von (2*RS*,3*R*)-**11** = 78:22 (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt).

Tab. 6. Charakteristische ¹H-NMR-Daten (CDCl₃, 300 MHz) der dargestellten 3-Phenylglycerinsäure-Derivate (δ)

Verb.	<i>threo</i> (<i>trans</i>)			<i>erythro</i> (<i>cis</i>)		
	CH ^a	CH ^b	J (Hz)	CH ^a	CH ^b	J (Hz)
10a (2 <i>RS</i> ,3 <i>R</i>)	4.42 (dd)	4.86 (d)	4.7 (d)	4.39 (dd)	4.84 (d)	4.5 (d)
11b (2 <i>RS</i> ,3 <i>R</i>)	4.46 (d)	4.85 (d)	6.4 (d)	4.50 (d)	4.93 (d)	3.9 (d)
12c (4 <i>RS</i> ,5 <i>R</i>)	4.38 (d)	5.32 (d)	7.4 (d)	4.97 (d)	5.29 (d)	5.5 (d)
14a^d (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	4.38 (d)	5.02 (s)	2.2 (s)			
16 (2 <i>RS</i> ,3 <i>R</i>)	4.61 (d)	5.40 (d)	6.5 (d)	4.7 (d)	5.40 (d)	5.9 (d)
18e (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	4.33 (d)	5.16 (d)	7.6 (d)			
18f (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)				4.83 (d)	5.44 (d)	7.5 (d)

^a) δ = 2.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, OH_{*threo*}), 2.72 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, OH_{*erythro*}). – ^b) Aus 40:60-Gemisch mit (2*RS*,3*R*)-**10** (s. exp. Teil), δ = 3.55 (br s, OH). – ^c) δ = 1.61 (2 s, 6H, 2 CH_{3-*trans*}), 1.51, 1.73 (2 s, 6H, 2 CH_{3-*cis*}). – ^d) δ = 2.77, 3.13 (2 s, 2H, 2 OH), 3.82 (s, 3H, OCH₃). – ^e) δ = 1.56 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H, CH_{3-*trans*}), 1.62 (d, $J = 0.4$ Hz, 3H, CH_{3-*trans*}), 4.25 (m, 2H, $J = 4$ Hz, OCH₂CH_{3-*trans*}). – ^f) 1.51 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H, CH_{3-*cis*}), 1.79 (d, $J = 0.4$ Hz, 3H, CH_{3-*cis*}), 3.55, 3.74 (2 dq, $J = 7.1$ bzw. 10.7 Hz, 2H, OCH₂CH_{3-*cis*}).

2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-carbonitril [(4*RS*,5*R*)-**12**]: 0.43 g des voranstehenden Gemisches (2*RS*,3*R*)-**11**/(2*RS*,3*R*)-**10** wurden mit 3 ml Aceton, 50 µl 3.3 N HCl in Ethanol und 0.77 g (5.2 mmol) Orthoameisensäure-triethylester 96 h bei Raumtemp. gerührt, dann wurde das Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Glassäule 5 × 0.5 cm) mit Dichlormethan chromatographiert. Ausb. 0.26 g (49%) (¹H-NMR s. Tab. 6); *threo*/*erythro*-Diastereomerenverhältnis = 78:22 (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt) bzw. = 83:17 (aus Rohprodukt mittels Kap.-GC bestimmt).

Chemische Hydrocyanierung des Natriumhydrogensulfit-Adduktes von (Dimethylthexylsiloxy)phenylacetaldehyd (**6b**) nach Lit.⁵: 2.18 g (10.0 mmol) des Natriumhydrogensulfit-Adduktes von **6b**, 0.70 g (10.75 mmol) KCN, jeweils 10.0 ml Wasser und Diethylether wur-

den nach Lit.⁵⁾ 20 h bei Raumtemp. gerührt und aufgearbeitet. Rohausb. 1.01 g (62%) 2,3-Dihydroxy-3-phenylpropanitril (**11**), (¹H-NMR-Daten s. Tab. 6); *threo/erythro*-Verhältnis = 55:45.

Cyanosilylierung von 6b mit Trimethylsilylcyaniid (15) in Gegenwart von ZnCl₂ oder ZnI₂

Allgemeines: **6b**, Zinkhalogenid und **15** wurden in Dichlormethan 8 h bei 0°C, dann bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 10 ml 5proz. HCl wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt und dann das Reaktionsgemisch zweimal mit je 20 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

a) **Mit ZnCl₂:** Aus 0.84 g (3.0 mmol) **6b**, 0.6 g (6.0 mmol) **15** und 40.8 mg (0.3 mmol) ZnCl₂ nach 21stdg. Rühren bei Raumtemp. und Aufarbeitung wurde ein Gemisch aus nicht umgesetztem **6b** und 3-(Dimethylhexylsiloxy)-3-phenyl-2-(trimethylsiloxy)propannitril (2*RS*,3*RS*)-**16** (23:77, ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt) isoliert, das weder destillativ noch chromatographisch getrennt werden konnte. *threo/erythro*-Verhältnis = 81:19 (mittels Kap.-GC bestimmt).

b) **Mit ZnI₂:** Aus 0.10 g (0.36 mmol) **6b**, 0.08 g (0.08 mmol) **15** und 11.5 g (0.036 mmol) ZnI₂ in 2.0 ml Dichlormethan nach 18.5stdg. Rühren bei Raumtemp. und Aufarbeitung wurde der Umsatz zu (2*RS*,3*RS*)-**16** mittels GC zu 100% bestimmt (¹H-NMR s. Tab. 6); *threo/erythro*-Verhältnis = 62:38 (mittels Kap.-GC bestimmt).

Cyanosilylierung von (R)-6b mit 15: Zu 9.5 g (34.1 mmol) (R)-**6b** und 0.54 g (1.7 mmol) ZnI₂ in 80.0 ml Dichlormethan wurden bei 0°C 6.77 g (68.2 mmol) **15** gegeben. Dann wurde 17 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand [(2*RS*,3*R*)-**16**] an Kieselgel (Glassäule 5 × 0.5 cm) mit Dichlormethan chromatographiert. Ausb. nach Einengen des Eluats 9.35 g (90%) (2*RS*,3*R*)-**10** (¹H-NMR-Daten s. Tab. 6); *threo/erythro*-Verhältnis = 53:47, *de* = 96% (mittels Kap.-GC nach Derivatisierung mit (R)-(+)-MTPA-Chlorid bestimmt).

9.35 g (2*RS*,3*R*)-**10** wurden mit 1 ml konz. HCl und 100 ml Ethanol 90 h bei Raumtemp. und 10 h unter Rückfluß erhitzt, dann wurde das Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand mit Hexan versetzt, die obere Hexan-Schicht abgetrennt und verworfen und die untere Schicht i. Vak. zur Trockne eingeeengt; Ausb. 6.76 g eines Gemisches aus nicht umgesetztem (2*RS*,3*R*)-**10** und (2*RS*,3*R*)-**11** (30:70), das weder destillativ noch chromatographisch getrennt werden konnte (¹H-NMR-Daten s. Tab. 6); *threo/erythro*-Diastereomerenverhältnis von (2*RS*,3*R*)-**11** = 59:41 (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt).

1.63 g des voranstehenden Gemisches wurden mit 10 ml Aceton, 0.1 ml 3.3 N HCl in Ethanol und 2.96 g (20 mmol) Orthoameisensäure-triethylester 96 h bei Raumtemp. gerührt, dann wurde das Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand (*trans/cis*-Verhältnis 64:36, mittels Kap.-GC bestimmt) an Kieselgel (Glassäule 5 × 0.5 cm) mit Dichlormethan chromatographiert. Ausb. 1.28 g (63%) (4*RS*,5*R*)-**12** (¹H-NMR-Daten s. Tab. 6); *trans/cis*-Verhältnis: 75:25 (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt) bzw. 80:20 (mittels Kap.-GC bestimmt).

3-Phenylglycerinsäure-methylester [(2*S*,3*R*)-14a]: 0.31 g (1.8 mmol) (4*RS*,5*R*)-**12** und 15 ml eines Gemisches aus 1 M KOH in Ethanol und Wasser (2:1) wurden 15 h unter Rückfluß erhitzt, dann wurde im Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mit 20 ml absol. Methanol aufgenommen. Nach Zutropfen von 1 ml konz. H₂SO₄ wurde das Gemisch in 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und nach Einengen im Rotationsverdampfer der Rückstand dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit PE/EE (1:1) chromatographiert, Ausb. 0.21 g (71%), [α]_D²⁰ = -16.2 (c = 0.692, CH₂Cl₂). ¹H-NMR-Daten s. Tab. 6.

C₁₀H₁₂O₄ (196.2) Ber. C 61.22 H 6.17 Gef. C 61.17 H 6.19
threo-[(4*S*,5*R*)-**18**] und *erythro*-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-ethylester [(4*R*,5*R*)-**18**]

Eintopfverfahren: Zu 16.19 g (58.0 mmol) (R)-**6b** und 1.0 g (3.2 mmol) ZnI₂ in 50.0 ml Dichlormethan wurden bei 0°C 7.94 g (80.0 mmol) **15** gegeben. Nach 20stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand [(2*RS*,3*R*)-**16**] mit 80 ml Ethanol und 120 ml konz. HCl 96 h bei Raumtemp. hydrolysiert. Dann wurde i. Vak. eingeeengt und nach Zugabe von Chloroform das ausgefallene Ammoniumchlorid abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand [(2*RS*,3*R*)-**17**] mit 250 ml Ethanol, 2 ml konz. H₂SO₄ und 20 ml Orthoameisensäure-triethylester 48 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand [(2*RS*,3*R*)-**14b**] mit 40 ml Aceton und 30 ml Orthoameisensäure-triethylester 24 h bei Raumtemp. gerührt, das Reaktionsgemisch in gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung eingegossen, 1 h gerührt und zweimal mit 300 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeeengt und an Kieselgel mit PE/EE (9:1) chromatographiert, Ausb. 4.35 g (30%) Ester (4*RS*,5*R*)-**18**, der mittels MPLC mit PE/EE (9:1) getrennt wurde in 2.24 g (15.4%) (4*S*,5*R*)-**18** und 1.81 g (12.5%) (4*R*,5*R*)-**18**.

(4*S*,5*R*)-**18**: [α]_D²⁰ = +16.0 (c = 1.428, CH₂Cl₂), *de* = >99.5% (mittels Kap.-GC bestimmt). ¹H-NMR-Daten s. Tab. 6.

(4*R*,5*R*)-**18**: [α]_D²⁰ = -67.3 (c = 0.934, CH₂Cl₂), *de* = 95% (mittels Kap.-GC bestimmt). ¹H-NMR-Daten s. Tab. 6.

C₁₄H₁₈O₄ (250.3) Ber. C 67.18 H 7.25 Gef. C 67.18 H 7.23

(4*R*,5*R*)-**18**: [α]_D²⁰ = -67.3 (c = 0.934, CH₂Cl₂), *de* = 95% (mittels Kap.-GC bestimmt). ¹H-NMR-Daten s. Tab. 6.

C₁₄H₁₈O₄ (250.3) Ber. C 67.18 H 7.25 Gef. C 67.24 H 7.25
threo-4-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan [(4*S*,5*R*)-**19**]: Zu 19.0 mg (0.5 mmol) LiAlH₄ in absol. Ether tropfte man unter Eiskühlung die Lösung von 43.0 mg (0.17 mmol) (4*S*,5*R*)-**18** in 10 ml absol. Ether, ließ dann auf Raumtemp. erwärmen und erhitzte 2 h unter Rückfluß. Das Gemisch wurde unter Eiskühlung mit Wasser, dann mit einer ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, die Etherphase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit jeweils 50 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand (42 mg) wurde über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (8:2) gereinigt, Ausb. 29.0 mg (82%), [α]_D²⁰ = 19.5 (c = 2.9, CH₂Cl₂). - MS (70 eV): C₁₂H₁₆O₃ Ber. 208.1099, Gef. 208.1098. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃), 3.57 (dd, 1H, CH^aH^bOH, *J*_{a,b} = 12.9, *J*_{a,4} = 4.2), 3.80 (dd, 1H, CH^aH^bOH, *J*_{b,4} = 2.8), 3.83-3.77 (m, 1H, 4-H), 4.84 (d, 1H, 5-H, *J*_{4,5} = 8.4), 7.38-7.24 (m, 5H, Ph).

C₁₄H₁₈O₄ (250.3) Ber. C 67.18 H 7.25 Gef. C 67.24 H 7.25

threo-1-Phenylglycerin [(1*R*,2*R*)-**20**]: 14.1 mg (4*S*,5*R*)-**19** wurden in 3 ml absol. Ethanol und 0.1 ml 3 N HCl 1.5 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend mit Silbercarbonat neutralisiert. Nach Abfiltrieren der Feststoffe wurde das Filtrat i. Vak. eingeeengt, Ausb. 11.2 mg (99%), [α]_D²⁰ = -26.0 (c = 1.0, Ethanol) (Lit.⁴⁷⁾ [α]_D²⁰ = -26.6, c = 2.0, Ethanol). ¹H-NMR-Daten übereinstimmend mit Lit.⁴⁸⁾

2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyde (4*R*,5*R*)- und (4*S*,5*R*)-21** bzw. deren Hydrazone (2'*R*,4*R*,5*R*)- und (2'*R*,4*S*,5*R*)-**22****

(2'*R*,4*R*,5*R*)-**22**: Analog der Darstellung von (R)-**6** (s. weiter oben) aus 0.50 g (2.0 mmol) (4*S*,5*R*)-**18**, 4.0 ml Toluol und 3.5 ml (3.5 mmol) einer 1 N Lösung von **5** in Heptan. Nach 18 h bei -78°C wurde das Reaktionsgemisch in 400 ml Wasser/Diethylether (1:3)

gegossen, 30 min bei Raumtemp. gerührt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit 200 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt, der Rückstand [(4S,5R)-21] (0.6 g) konnte durch Chromatographie an Kieselgel nicht gereinigt werden und wurde mit 6.0 ml einer 1 N Lösung von (R)-7 in Dichlormethan 18 h bei Raumtemp. stehengelassen. Mittels Kap.-GC (Glaskapillare, 20 m, belegt mit OV 1701, Temperaturprogramm 40–300°C, 5°/min und Glaskapillare, 20 m, belegt mit PS 086, Temperaturprogramm 50–300°C, 5°/min) wurde die stereochemische Einheitlichkeit des gebildeten Hydrazons (2'R,4R,5R)-22 nachgewiesen, de = >99%. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch an Kieselgel (Glassäule 4 × 0.5 cm) mit Hexan/EE (9:1) chromatographiert. Ausb. 0.38 g (60%), $[\alpha]_D^{20} = +160$ (c = 0.85, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): charakteristische Protonensignale δ = 1.55, 1.56 [2 s, 6H, C(CH₃)₂], 3.28 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (dd, J = 6.4 bzw. 8.5 Hz, 1H, CH–CH=N), 4.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH–Ph), 6.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H, CH–CH=N).

C₁₈H₂₆N₂O₃ (318.4) Ber. C 67.90 H 8.23 N 8.80
Gef. C 68.10 H 8.27 N 8.54

(2'R,4S,5R)-22: Analog (2'R,4R,5R)-22 aus 0.25 g (1.0 mmol) (4R,5R)-18, 3.0 ml Hexan und 1.8 ml (1.8 mmol) einer 1 N Lösung von 5 in Hexan nach 22 h bei –78°C, dann wurde das Reaktionsgemisch in 250 ml Wasser/Diethylether/Ethanol (2:2:1) gegossen und 2.5 h bei Raumtemp. gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit 150 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt, der Rückstand [(4R,5R)-21] wurde mit 4.0 ml einer Lösung von (R)-7 in Dichlormethan 18 h bei Raumtemp. stehengelassen und wie voranstehend weiter behandelt; Ausb. 0.15 g (47%), $[\alpha]_D^{20} = +23.0$ (c = 0.976, CH₂Cl₂), de = 95% (mittels Kap.-GC bestimmt). – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): charakteristische Protonensignale δ = 1.51, 1.68 [2 s, 6H, C(CH₃)₂], 3.29 (s, 3H, OCH₃), 4.95 (dd, J = 7.4 und 7.5 Hz, 1H, CH–CH=N), 5.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H, CH–Ph), 5.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH=N).

C₁₈H₂₆N₂O₃ (318.4) Ber. C 67.90 H 8.23 N 8.80
Gef. C 67.99 H 8.26 N 8.74

CAS-Registry-Nummern

(R)-2a: 115626-59-0 / (R)-2b: 20698-91-3 / (R)-2c: 126873-66-3 / (R)-2d: 106975-25-1 / (R)-2e: 133420-77-6 / 3: 67373-56-2 / (R)-4a: 133420-78-7 / (R)-4a'': 133420-96-9 / (R)-4b: 133420-79-8 / (R)-4b'': 133420-97-0 / (R)-4c: 133420-80-1 / (R)-4d: 133420-81-2 / (R)-4e: 133420-82-3 / (R)-6a: 133420-83-4 / (R)-6a'': 133420-98-1 / (R)-6b: 133420-84-5 / (R)-6b'': 87604-57-7 / (R)-6c: 133420-85-6 / (R)-6c': 133420-89-0 / (R)-6d: 133420-86-7 / (R)-6e: 133420-87-8 / (R)-6e': 133420-88-9 / (R)-7: 72748-99-3 / (S)-7: 59983-39-0 / (2R,2'R)-8a: 133420-90-3 / (2R,2'R)-8a'': 133420-94-7 / (2R,2'S)-8b: 133420-91-4 / (2R,2'S)-8b'': 133420-95-8 / (2R,2'S)-8c: 133420-92-5 / (2R,2'R)-8d: 133420-93-6 / 9: 81927-55-1 / (2R,3R)-10: 133420-99-2 / (2S,3R)-10: 133420-00-8 / (2R,3R)-11: 133520-53-3 / (2S,3R)-11: 133520-54-4 / (4S,5R)-12: 133520-55-5 / (4R,5R)-12: 133520-56-6 / (2S,3R)-14a: 122743-18-4 / (2R,3R)-14b: 108741-13-5 / (2S,3R)-14b: 108741-14-6 / 15: 7677-24-9 / (2R,3R)-16: 133421-01-9 / (2S,3R)-16: 133445-42-8 / (2R,3R)-17: 70094-91-6 / (2S,3R)-17: 56816-81-0 / (4S,5R)-18: 133521-66-1 / (4R,5R)-18: 133421-02-0 / (4R,5R)-19: 133520-57-7 / (1R,2R)-20: 16354-93-1 / (4R,5R)-21: 130718-77-3 / (4S,5R)-21: 130796-32-6 / (2'R,4R,5R)-22: 133421-03-1 / (2'R,4S,5R)-22: 133520-58-8 / ZnCl₂: 7646-85-7 / ZnI₂: 10139-47-6

¹⁾ Enzym-katalysierte Reaktionen, 10. Mitteilung. – 9. Mitteilung: F. Effenberger, B. Hörsch, F. Weingart, T. Ziegler, S. Kühner, Publikation in Vorbereitung.

²⁾ ^{2a)} M. Hopf, *Dissertation*, Universität Stuttgart, 1990. – ^{2b)} Forschungspraktikum Universität Stuttgart 1990.

- ³⁾ F. Effenberger, T. Ziegler, S. Förster, *Angew. Chem.* **99** (1987) 491; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 458.
⁴⁾ ^{4a)} F. Effenberger, B. Hörsch, S. Förster, T. Ziegler, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1249. – ^{4b)} T. Ziegler, B. Hörsch, F. Effenberger, *Synthesis* **1990**, 575.
⁵⁾ W. Althoff, R. Karsdorf, P. Tinapp, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **314** (1981) 518.
⁶⁾ B. R. Matthews, H. Gountzos, W. R. Jackson, K. G. Watson, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 5157.
⁷⁾ G. A. Russell, L. A. Ochrymowycz, *J. Org. Chem.* **34** (1969), 3618.
⁸⁾ A. Kirrmann, F. Druesne, *C. R. Acad. Sci.* **259** (1964) 3285.
⁹⁾ G. van Look, *Silylating Agents*, S. 78, Fluka Chemika A. G., Buchs 1988.
¹⁰⁾ H. Wetter, K. Oertle, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 5515.
¹¹⁾ R. D. Walkup, R. T. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 4019.
¹²⁾ J. Kalvoda, I. Ernest, M. Biollaz, E. Hungerbühler, Eur. Pat. 181 831 (26. Mai 1986) [*Chem. Abstr.* **106** (1987) 4751 a].
¹³⁾ V. Kersch, W. Kreiser, *Tetrahedron Lett.* **26** (1987) 531.
¹⁴⁾ K. D. Gundermann, L. Schwandt in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), Bd. E3, 4. Aufl., S. 476, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1983.
¹⁵⁾ M. Rabinowitz in *The Chemistry of the Cyano Group* (Z. Rapoport, Ed.), S. 307, Interscience Publishers, New York 1970.
¹⁶⁾ L. I. Zakharkin, I. M. Khorlina, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **116** (1957) 422 [*Chem. Abstr.* **52** (1958) 8040 f].
¹⁷⁾ A. E. G. Miller, J. W. Biss, L. H. Schwartzman, *J. Org. Chem.* **24** (1959) 627.
¹⁸⁾ J. A. Marshall, N. H. Anderson, J. W. Schlicher, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 858.
¹⁹⁾ S. K. Massad, L. D. Hawkins, D. C. Baker, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 5180.
²⁰⁾ D. M. Harrison, P. Quinn, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 831.
²¹⁾ M. Hiarama, H. Hioki, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 3125.
²²⁾ D. Hoppe, G. Tarara, M. Wilckens, *Synthesis* **1989**, 83.
²³⁾ J.-R. Schwark, D. Hoppe, *Synthesis* **1990**, 291.
²⁴⁾ Y. Kobayashi, M. Takase, Y. Ito, S. Terashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **62** (S) (1989) 3038.
²⁵⁾ M. Larcheveque, Y. Petit, *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1989**, 130.
²⁶⁾ J. Salaun, B. Karkour, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 4669.
²⁷⁾ Y. Kobayashi, Y. Takemoto, Y. Ito, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 3031.
²⁸⁾ ^{28a)} D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **112** (1979) 2933. – ^{28b)} D. Enders in *Alkylation of Chiral Hydrazones in Asymmetric Synthesis* (J. D. Morrison, Ed.), Bd. 3, S. 275–339, Academic Press, New York 1984.
²⁹⁾ D. Dominguez, R. J. Ardecky, M. P. Cava, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 1608.
³⁰⁾ ^{30a)} E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **22** (1889) 2204. – ^{30b)} H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **18** (1885) 3066. – ^{30c)} H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **20** (1887) 339.
³¹⁾ J. K. Rasmussen, S. M. Heilmann, *Organic Synthesis* **62** (1984) 196.
³²⁾ J. K. Rasmussen, S. M. Heilmann, *Synthesis* **1978**, 219.
³³⁾ V. K. Rawal, J. A. Rao, M. P. Cava, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 4275.
³⁴⁾ R. Yoneda, K. Santo, S. Harusawa, T. Kurihara, *Synthesis* **1986**, 1054.
³⁵⁾ R. Yoneda, H. Hisakawa, S. Harusawa, T. Kurihara, *Chem. Pharm. Bull.* **35** (1987) 3850.
³⁶⁾ K. Sukata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60** (1987) 3820.
³⁷⁾ A. E. Vougioukas, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 5513.
³⁸⁾ W. C. Groutas, D. Felker, *Synthesis* **1980**, 861.
³⁹⁾ D. A. Evans, L. K. Truesdale, G. L. Carroll, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 55.
⁴⁰⁾ M. T. Reetz, K. Kessler, A. Jung, *Angew. Chem.* **97** (1985) 989; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 989.
⁴¹⁾ M. T. Reetz, M. W. Drewes, K. Harms, W. Reif, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 3295.
⁴²⁾ A. M. Touzin, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1477.
⁴³⁾ W. H. Pearson, M. C. Cheng, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 3176.
⁴⁴⁾ P. A. Levene, H. L. Haller, *J. Biol. Chem.* **77** (1928) 558.
⁴⁵⁾ J. D. Morrison, J. E. Tomaszewski, H. S. Mosher, J. Dale, D. Miller, R. L. Eisenbaumer, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 3167.
⁴⁶⁾ B. Glatz, *Dissertation*, Univ. Stuttgart, 1977.
⁴⁷⁾ R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, S. Stefanelli, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 3139.
⁴⁸⁾ M. H. Delton, G. U. Yuen, *J. Org. Chem.* **33** (1968) 2473.