

Full Paper

Untersuchungen zur stereoselektiven elektrophilen Cyanierung

Klaus Buttke

Berlin, Max Born Institut

Hans-Joachim Niclas

Piesteritz, SKW Stickstoffwerke GmbH

Studies on Stereoselective Electrophilic Cyanation

Received June 9th, 1998, respectively August 6th, 1998

Abstract. The enantioselective, electrophilic cyanation of the enolates of 2-substituted 1-tetralones **3** is described. Enantiomerically pure 2-cyanato-1,1'-binaphthyl derivatives **2**, **6a** and **b** are used as cyanating agents. The influence of solvent, temperature, additives and the method of enolate formation are

investigated. Best results are obtained with 48% *ee* in the case of compound **2** and 60% *ee* in the case of compound **6b** if the enolate is prepared from the corresponding silyl enol ether **7** and Toluene is used as solvent.

Die stereoselektive Übertragung einer Cyangruppe ist nach verschiedenen Methoden untersucht worden bzw. ist Schlüsselschritt in einigen stereoselektiven Synthesen. Das der asymmetrischen Variante der Strecker-Synthese zugrundeliegende Konzept besteht in der Kondensation eines optisch aktiven Amins mit einem Aldehyd unter Bildung einer chiralen Schiff Base. Anschließend Addition von Blausäure liefert ein α -Aminonitril, das dann zur α -Aminosäure hydrolysiert wird [1]. In neueren Arbeiten wird mit Trimethylsilylcyanid und einer Lewis-Säure wie Zinkchlorid [2] oder Ytterbiumtriflat [3] gearbeitet, wobei sehr milde Reaktionsbedingungen möglich sind. Die Herstellung optisch aktiver Cyanhydrine gelingt durch diastereoselektive Addition von Trimethylsilylcyanid [4], Tributylzinncyanid [5] oder Diethylaluminiumcyanid [6] an chirale Aldehyde bzw. deren Äquivalente [7]. Die enantioselective Addition von Cyanid an Aldehyde wird durch chirale Titan- oder Aluminium-Komplexe [8] katalysiert. Auch chirale Rhenium-Komplexe sind beschrieben worden [9]. Als Liganden werden β -Aminoalkohole [10, 11], Diisopropyltartrat [12], mehrwertige Alkohole [13] und

Dipeptide [8, 14, 15] verwendet. Ebenso ist die Beteiligung chiraler Cyanid-Donor-Verbindungen diskutiert worden [16]. Die umfangreiche Literatur zu Enzym-katalysierten Verfahren, bei denen Blausäure an Aldehyde in Gegenwart von Oxynitrilasen addiert wird, ist ausführlich referiert worden [17, 18].

Während bei all diesen Methoden ein Cyanid-Ion nucleophil übertragen wird, sind stereoselektive, elektrophile Cyanierungen unseres Wissens nur in einem Falle bearbeitet worden. So untersuchten Fleming und Lewis die diastereoselektive Cyanierung von Allylsilanen mit Chlorsulfonylisocyanat. Dabei befindet sich ein stereogenes Zentrum unmittelbar neben dem nucleophilen Kohlenstoff der Doppelbindung. Bei allgemein guten Ausbeuten erhielten sie ausgezeichnete Diastereoselektivitäten [19].

Auf der Grundlage der SAMP/RAMP-Hydrazon-Methode gelang Enders *et al.* die enantioselective Synthese von Alkylnitrilen [20] und von 2-Cyanketonen [21]. Dabei findet jedoch kein Cyanierungsschritt statt.

Enantioselective Cyanierungen, bei denen ein chirales Cyanierungsreagenz $Z^*-\text{CN}$ zwischen den enantio-

topen Seiten eines Carbanions in diastereomeren Übergangszuständen differenziert, sind bisher nicht beschrieben worden.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, daß aktivierte Arylcyanate befähigt sind, eine Vielzahl von nucleophilen Verbindungen wie elektronenreiche Aromaten, Grignard-Verbindungen, Diketone und Enamine zu cyanieren [22]. Kürzlich berichteten wir, daß lithiierte Bislactimether mit Phenylcyanat in 90%iger Ausbeute diastereoselektiv (*de* > 95%) cyaniert werden [23].

Unter allen bekannten elektrophilen Cyanierungsmitteln sind lediglich die Arylcyanate in der Lage, in einfacher Weise der Forderung nach einem stereogenen Zentrum zu genügen. Neben der Möglichkeit das Chiralitätszentrum in einer *ortho*-Funktionalität eines Phenoles zu plazieren, bietet sich 1,1'-Binaphthol **1** aufgrund seiner leichten Zugänglichkeit als chiraler Baustein *Z** für diese Zwecke an. Daß das C₂-achsensymmetrische Binaphthylgerüst hervorragend in der Lage ist, die Stereochemie einer Reaktion nahezu vollständig zu kontrollieren, ist an vielen Beispielen gezeigt worden [24]. Insbesondere als chiraler Ligand in metallkatalysierten asymmetrischen Reduktionen [25] und bei der stereoselektiven C-C-Bindungsknüpfung [26] haben Binaphthyle breite Anwendung gefunden. Andere Einsatzmöglichkeiten wie die diastereoselektive Alkylierung von Binaphthylestern [27] und die enantioselektive Protonierung [28, 29, 30] sind beschrieben worden.

Kürzlich ist über die Anwendung chiraler Rhodium(I)-Komplexe bei der asymmetrischen Michael-Reaktion von α -Cyanestern berichtet worden [31], wobei ähnliche Zielstrukturen erhalten werden, wie in unseren Versuchen. Der optisch aktive Bisphosphin-Ligand enthält eine 2,2'-Dioxy-1,1'-binaphthyl-Struktureinheit und ergibt dialkylierte 2-Cyanester mit einem Enantiomerenüberschuß bis zu 73% *ee*.

Geeignete prostereogene Modellsubstanzen für die Cyanierung sind 2-substituierte 1-Tetralone. Unterschiedlich substituierte Tetralone sind präparativ einfach zugänglich, die Enolate sind konfigurationsstabil, und es sind keine Regioisomere möglich. Darüber hinaus liegen umfangreiche Untersuchungen zur Stereoinduktion an der 2-Position von 1-Tetralonen wie der enantioselektiven Oxidation [32] und Protonierung vor [33, 34].

Ergebnisse und Diskussion

Die durch Einwirkung von Lithiumdiisopropylamid gebildeten Enolate von Cyclopentanon, Cyclohexanon und **3a** lassen sich mit Phenylcyanat oder (*rac*)-**2** nur in geringer Ausbeute in die entsprechenden Nitrile überführen [35]. Die gaschromatographische Untersuchung der Reaktionsprodukte zeigt, daß hauptsächlich Diisopropylcyanamid gebildet wird. Dagegen liefert eine aminfreie Lithiumenolatlösung, die durch Behandlung von

Tab. 1 Stereoselektive Cyanierung von 2-Methyltetralon (**3a**) mit 2,2'-Dicyanato-1,1'-binaphthyl (**2**) zu **4a**

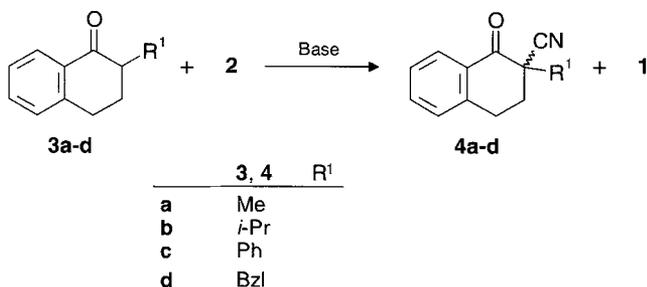
Nr.	Verb. 2	Konfig.	Base	Lösungsm.	Temp. (°C)	Zusatz	Umsatz ^{a)} (%)	<i>ee</i> (%)
1	<i>R</i>	HMDS/ <i>n</i> -BuLi	THF	-70	-	93	10	+ ^{b)}
2	<i>S</i>	"	Ether	-70	-	67	5	+
3	<i>R</i>	"	DME	-70	-	56	19	-
4	<i>S</i>	"	THF : DMPU = 75 : 25	-70	-	84	0	-
5	<i>R</i>	"	THF	-70	2 LiCl	92	25	-
6	<i>R</i>	"	Toluol : THF = 80 : 20	-70	2 LiCl	57	12	-
7	<i>S</i>	"	THF	-70	4 LiCl	97	29	+
8	<i>S</i>	"	THF	-100	4 LiCl	99	34	+
9	<i>S</i>	"	THF	-190	4 LiCl	99	34	+
10	<i>R</i>	"	THF	-110	4 LiCl	73	42	-
11	<i>S</i>	"	THF	-70	6 LiCl	78	26	+
12	<i>S</i>	"	THF	-70	2 CuI	35	11	+
13	<i>S</i>	"	THF	-70	2 LiBr	96	17	+
14	<i>S</i>	"	THF	-70	4 LiBr	93	14	+
15	<i>S</i>	"	THF	-70	4 LiBr	59 ^{c)}	12	+
16	<i>S</i>	MeMgI/HMDS	THF	-70	-	12	3	-
17	<i>S</i>	MeMgI/HMDS	Toluol	-70	-	40	2	+
18	<i>S</i>	NaHMDS	THF	-70	-	95	5	-
19	<i>S</i>	NaHMDS	Toluol	-70	-	96	10	-
20	<i>S</i>	NaHMDS	THF : Pentan = 60 : 40	-110	-	96	3	-
21	<i>R</i>	MeLi LiBr ^{d)}	THF	-70	-	83	17	-
22	<i>R</i>	MeLi LiBr ^{d)}	Toluol	-70	-	98	48	-
23	<i>R</i>	MeLi LiBr ^{d)}	THF	-70	4 LiBr	77	9	-

^{a)} Aus den Destillaten der Kugelrohrdestillation gaschromatographisch ermittelt (Flächenprozent). ^{b)} Das Pluszeichen gibt an, daß das Stereoisomere von **4a** mit der kürzeren Retentionszeit im Überschuß gebildet wird, bei Minuszeichen dasjenige mit der längeren Retentionszeit. ^{c)} ½ Moläquivalent **2** verwendet. ^{d)} Anstelle von **3a** wird der Silylenolether **7** verwendet.



1-(Trimethylsilyloxy)-cyclopenten mit Methyllithium erhalten wird, mit Phenylcyanat oder 1-Naphthylcyanat das gewünschte Nitril. Die gaschromatographische Untersuchung belegt eine quantitative Umsetzung zu 2-Cyan-cyclopentanon und dem entsprechenden Phenol.

Überraschenderweise zeigt Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid ein gänzlich anderes Reaktionsverhalten als LDA. Die Cyanierung von **3a** nach Deprotonierung mit Hexamethyldisilazan/Butyllithium führt zur Bildung von **4a**, wobei Umsätze über 90% erreicht werden (Tab. 1). Bei Verwendung von **2** als Cyanierungsreagenz läßt sich **4a** durch einfache Kugelrohrdestillation sauber isolieren. Aus dem verbleibenden Destillationsrückstand kann man **1** in einfacher Weise zurückgewinnen, was bei der Verwendung nichtracemischer Reagenzien nicht unwesentlich ist. Die Cyanierung von **3a** mit enantio-



merenreinem **2** führt zu Enantiomerenüberschüssen, die stark vom verwendeten Lösungsmittel abhängen (Tab. 1, Nr. 1–4). In Dimethoxyethan (DME) wird der höchste *ee*-Wert von 19% erhalten, allerdings bei einem nur mäßigen Umsatz. Eine deutliche Erhöhung des Enantio-

merenüberschusses wird durch Zusatz von LiCl bewirkt (Nr. 5). Der höchste *ee*-Wert wird bei 4 Moläquivalenten LiCl erhalten (Nr. 7). Weiterer Zusatz bewirkt keine Verbesserung (Nr. 11). Gleichzeitige Temperaturerniedrigung führt zu einer weiteren Erhöhung des Enantiomerenüberschusses auf 34–42% *ee* (Nr. 8–10). Auch bei –190 °C wird in THF noch ein nahezu vollständiger Umsatz von **3a** erhalten. Andere Salze (CuI, LiBr) beeinflussen den *ee*-Wert in geringerem Maße als LiCl (Nr. 12–15). Bei Verwendung eines halben Moläquivalents **2** geht die Ausbeute deutlich zurück, liegt jedoch immer noch über 50% (Nr. 15). Die zweite Cyangruppe trägt also ebenso, wenn auch in geringerem Maße, zur Cyanierung bei. Die Bildung eines Dianions erscheint unwahrscheinlich. Vielmehr ist eine vorherige Silylierung des gebildeten Monocyanato-monoanions zu vermuten. Gaschromatographische Untersuchung der Umsetzungsprodukte zeigt, daß neben dem Binaphthol **1** auch Monotrimethylsilyl- und Ditrimehtylsilyl-binaphthyl entstehen. Versuche, das entsprechende Magnesiumenolat von **3a** zu cyanieren, ergeben fast keine Stereoinduktion. Mit Bis-(trimethylsilyl)-natriumamid werden bei ausgezeichneten Ausbeuten ähnliche Enantiomerenüberschüsse erhalten wie mit der entsprechenden Lithiumbase (Nr. 18–20). Bemerkenswert ist, daß ohne Lithiumchloridzusatz häufig das entgegengesetzte Enantiomer bevorzugt gebildet wird (Nr. 1, 18–20) [36]. Die Cyanierung des entsprechenden Silylenolethers **7** führt in Abhängigkeit vom Reaktionsmedium zu sehr unterschiedlichen Enantiomerenüberschüssen. Während in Tetrahydrofuran nur ein geringer Enantiomerenüberschuß erhalten wird, beträgt dieser in Toluol 48% *ee*.

Der Einfluß des Substituenten R¹ im Enolat von **3** auf den stereochemischen Verlauf der Cyanierung wurde untersucht (Tab. 2). Entgegen unserer Erwartung bewirken stärker raumerfüllende Substituenten wie der Isopropyl- oder Phenylrest keine Verstärkung der Stereoselektivität. Vielmehr wird im Vergleich zur Methylgruppe eine deutliche Verringerung beobachtet.

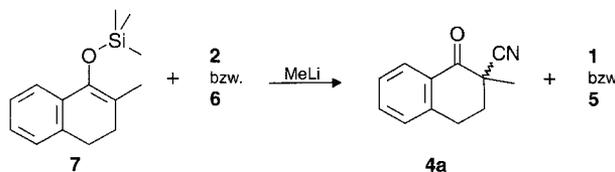
Da die zweite Cyanatgruppe in **2** keinen wesentlichen Beitrag bei der Cyangruppenübertragung leistet, besteht eine einfache Möglichkeit die Struktur des chiralen Reagenzes durch Substitution an einer OH-Gruppe zu modifizieren, ohne Ausbeuteeinbußen hinnehmen

Tab. 2 Stereoselektive Cyanierung der 2-substituierten Tetralone **3b,c,d** mit 2,2'-Dicyano-1,1'-binaphthyl (**2**) zu **4b,c,d**

Nr.	3	Verb. 2 Konfig.	Base	Lösungsm.	Temp. (°C)	Zusatz	Umsatz ^{a)} (%)	<i>ee</i> (%)
1	b	<i>S</i>	HMDS/ <i>n</i> -BuLi	THF	–70	4 LiCl	90	14 + ^{b)}
2	b	<i>S</i>	"	THF : Pentan = 60 : 40	–110	4 LiCl	96	12 +
3	c	<i>R</i>	"	THF	–70	–	63	13 –
4	d	<i>R</i>	"	THF	–70	–	67	18 –
5	c	<i>S</i>	MeMgI/HMDS	THF	–50	–	4	nicht best.

^{a)} Aus den Destillaten der Kugelrohrdestillation gaschromatographisch ermittelt (Flächenprozent). ^{b)} Pluszeichen bedeutet, daß das Stereoisomere von **4** mit der kürzeren Retentionszeit im Überschuß gebildet wird, bei Minuszeichen dasjenige mit der längeren Retentionszeit.

zu müssen. Die Acetyl- und Pivaloyl-monoester **5** sind durch äquimolare Umsetzung von **1** mit dem entsprechenden Säurechlorid und anschließender Flash-Chromatographie leicht zugänglich und in üblicher Weise in die Monocyanate **6** überführbar. Vorversuche mit racemischem **6a** und **b** ergaben bei der Cyanierung von Methyltetralon nach vorheriger Deprotonierung mit *n*-BuLi/HMDS Umsätze von 88 bzw. 82% (Tab. 3). Die Verwendung der enantiomerenreinen Monocyanate erbrachte jedoch keine Verbesserung des *ee*-Wertes für das gebildete Nitril **4a**. Stellt man jedoch das Enolat aus dem entsprechenden Silylenolether **7** durch Behandlung mit Methylolithium dar, wird bei der anschließenden Cyanierung mit **6b** ein Enantiomerenüberschuß von 60% *ee* erreicht. Wie schon bei den Versuchen mit dem Cyanat **2** (Tab. 1, Nr. 22) führt auch hier das Arbeiten in aminfreien Toluol-Lösungen zum besten Ergebnis. Bemerkenswert ist, daß bei Verwendung von (*R*)-**6b** und

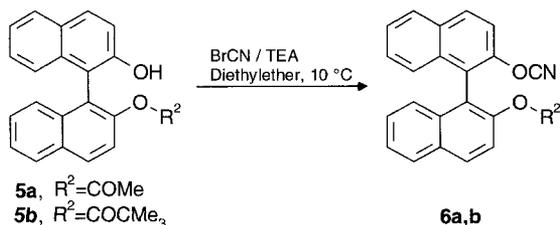


Schema 5

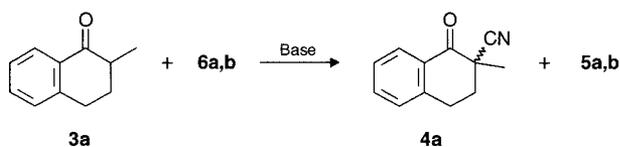
an der vakanten 2'-Hydroxygruppe könnte auch die Variation der Position der Cyanat- bzw. Hydroxygruppe am 1,1'-Binaphthylgerüst zu Verbesserungen führen. Versuche zur enantioselektiven Protonierung mit Binaphtholen als chiraler Protonenquelle zeigten, daß sich mit dem Wechsel vom 2,2'-Diol [29] zu entsprechenden 8,8'-Diol-Derivaten [30] deutliche Effekte erzielen lassen.

Beschreibung der Versuche

(*R*)-**1** und (*S*)-**1** wurden aus dem racemischen 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl durch enzymatische Esterspaltung gewonnen [37]. **3a** ist Handelsprodukt (Aldrich). Phenylcyanat und 1-Naphthylcyanat sind nach bekannten Vorschriften hergestellt worden [38]. Alle Cyanierungsversuche wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre unter Verwendung absoluter Lösungsmittel durchgeführt. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mikroheiztisch nach Boëtius bestimmt und sind korrigiert. Die Elementaranalysen wurden mit einem Carlo Erba Autoanalyzer 1106 durchgeführt. ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem Varian Gemini 300 Spektrometer bei 300 bzw. 75 MHz aufgenommen. TMS diente als interner Standard. Für die gaschromatographische Untersuchung der Reaktionsprodukte wurde ein MD 800 (Fisons Instruments) verwendet. Alle Versuche, mit chiralen Verschiebungsreagenzien eine Signalaufspaltung im ¹H-NMR-Spektrum von racemischem **4a** zu erhalten, lieferten lediglich Signalverbreiterungen. Die Enantiomerenüberschüsse wurden daher chromatographisch bestimmt. Hierzu diente ein Merck/Hitachi-System mit Dioden-Array-Detektor (L-6200/L-7450), chirale Säule: Chiralpak AD. Als mobile Phase wurde für die Trennung der Binaphthyle **1**, **5a,b** Heptan/Isopropanol = 80/20 und für die Tetralone **4a-d** Heptan/Ethanol/Methanol = 90/5/5 verwendet. Die Wellenlänge der UV-Detektion betrug



Schema 3



Schema 4

(*S*)-**2** das gleiche Enantiomer von **4a** (dasjenige mit der kürzeren Retentionszeit) bevorzugt gebildet wird.

Da **6b** zu einer deutlich höheren asymmetrischen Induktion führt als **2**, sollte in weiteren Untersuchungen die Struktur des Cyanierungsreagenzes optimiert werden. Neben der Möglichkeit der Ether- und Esterbil-

Tab. 3 Stereoselektive Cyanierung von 2-Methyltetralon (**3a**) bzw. **7** mit 2-Cyano-2'-acyloxy-1,1'-binaphthyl **6a,b** zu **4a**

Nr.	Cyanierungsreagenz	Base	Lösungsm.	Temp. (°C)	Zusatz	Umsatz ^{a)} (%)	<i>ee</i> (%)
1	(<i>rac</i>)- 6a	HMDS/ <i>n</i> -BuLi	THF	-70	-	88	0
2	(<i>rac</i>)- 6b	"	THF	-70	-	82	0
3	(<i>R</i>)- 6a	"	THF	-70	4 LiCl	55	13 - ^{b)}
4	(<i>R</i>)- 6b	"	THF	-70	4 LiCl	92	13 +
5	(<i>R</i>)- 6b	MeLi/LiBr ^{c)}	Toluol	-70	-	96	60 +

^{a)} Aus den Destillaten der Kugelrohrdestillation gaschromatographisch ermittelt (Flächenprozent). ^{b)} Pluszeichen bedeutet, daß das Stereoisomere von **4a** mit der kürzeren Retentionszeit im Überschuß gebildet wird, bei Minuszeichen dasjenige mit der längeren Retentionszeit.

^{c)} Anstelle von **3a** wird der Silylenolether **7** verwendet.

254 nm. Für die Aufnahme der Massenspektren diene ein Fisons Sektorfeldgerät Autospec (LSIMS) bzw. ein Hewlett Packard Quadrupol HP 5985 B (EI, 70 eV). Die IR-Spektren wurden mit einem Specord 75 IR-Spektrometer (Carl Zeiss Jena) aufgezeichnet.

2,2'-Dicyanato-1,1'-binaphthyl (2)

Zu einer Lösung von 5,3 g (0,05 mol) Bromcyan in 250 ml Ether wird eine Lösung von 5,73 g (0,02 mol) **1** und 4,05 g (0,04 mol) Triethylamin in 350 ml Ether bei 5–10 °C langsam unter kräftigem Rühren getropft. Es wird 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt, Calciumchlorid-Pulver zugesetzt, abgesaugt und der Rückstand mit Ether nachgewaschen. Das Filtrat wird auf ca. 40 ml eingeeengt, der ausfallende Niederschlag abgesaugt, mit Petrolether nachgewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Ausb. 79%, *Fp.* 125–145 °C. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 148,30 (CO_{aryl}); 133,03; 132,00; 117,31 (C_{aryl}); 132,57; 128,91; 128,89; 127,18; 125,49; 113,89 (CH_{aryl}); 108,60 (OCN). IR (KBr) (CN) ν/cm⁻¹ = 2220 (s), 2260 (ss).

2-Substituierte 1-Tetralone

2-Isopropyl-1-tetralon (3b)

16,8 g (0,15 mol) Kalium-*tert*-butylat werden in 40 ml abs. THF suspendiert. Bei Raumtemperatur werden 14,6 g (0,1 mol) 1-Tetralon in 50 ml THF zugetropft und 8 h unter Rückfluß erhitzt. Bei 0 °C werden 34,0 g (0,2 mol) Isopropyljodid in 10 ml THF zugetropft. Es wird 2 h bei Raumtemperatur und 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen, mit 2N HCl angesäuert und mit 2 × 100 ml Ether ausgeschüttelt. Nach Flash-Chromatographie des Rohproduktes (Kieselgel 60/Toluol) wurde das Eluat im Vakuum destilliert, *Kp.* 131 °C, 2 mbar, Ausbeute: 74%. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 200,10; 144,03; 133,06; 128,66; 127,48; 126,58; 53,67; 28,43; 26,05; 23,35; 20,56; 18,36.

2-Phenyl-1-tetralon (3c)

Durch Umsetzung von Tetralon mit Tricarbonyl(η⁶-fluorbenzol)chrom(0) [39] wurde **3c** erhalten [40]. *Fp.* 75–77 °C (Hexan), Lit. [40] 78–79 °C, Ausb. 68%. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 198,16; 144,04; 139,73; 133,42; 132,88; 128,76; 128,52; 128,42; 127,81; 126,92; 126,77; 54,39; 31,18; 28,76.

2-Benzyl-1-tetralon (3d)

22,4 g (0,2 mol) Kalium-*tert*-butylat werden in 50 ml abs. THF suspendiert. Bei Raumtemperatur werden 14,6 g (0,1 mol) 1-Tetralon in 15 ml THF zugetropft und 8 h unter Rückfluß erhitzt. Bei 0 °C werden 17,1 g (0,1 mol) Benzylbromid in 15 ml THF zugetropft. Es wird 2 h bei Raumtemperatur und 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen, mit 2N HCl angesäuert und mit 2 × 100 ml Ether ausgeschüttelt. Es wird im Vakuum destilliert, *Kp.* 170–185 °C, 5·10⁻¹ mbar, und anschließend aus Ether/Hexan umkristallisiert. *Fp.* 53–55 °C, Lit. [41] 53–54 °C, Ausb. 18%. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 199,36; 144,02; 140,06; 133,26; 132,50; 129,27; 128,70; 128,41; 127,56; 126,63; 126,14; 49,47; 35,69; 28,64; 27,69.

2-Acyloxy-2-hydroxy-1,1-binaphthyle (5a,b) (Allgemeine Arbeitsvorschrift)

Zu 14,3 g (0,05 mol) enantiomerenreinem **1** in 500 ml Diethylether werden 5,5 g (0,055 mol) Triethylamin gegeben. Unter Eiskühlung werden 0,055 mol des entsprechenden Acylchlorides in 100 ml Ether zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch (CH₂Cl₂) verfolgt. Nach ca. 4 h (**5a**) bzw. 12 h (**5b**) wird die erhaltene Suspension mit 2M NaHCO₃-Lösung und Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Öl wird durch Flash-Chromatographie (CH₂Cl₂) gereinigt.

2-Acetoxy-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl (5a)

Öl, Ausb. 90%, (Lit. [42] *Fp.* 107–113 °C). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 170,72 (C=O); 152,00; 148,30 (CO_{aryl}); 133,73; 133,67; 132,47; 129,20; 123,29; 114,19 (C_{aryl}); 131,06; 130,62; 128,61; 128,22; 127,69; 126,94; 126,53; 125,96; 124,76; 123,76; 121,97 (CH_{aryl}); 20,44 (CH₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 8,1–7,8 (m, 4H); 7,5–7,0 (m, 8H); 1,8 (s, 3H).

2-Pivaloyloxy-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl (5b)

Fp. 125–129 °C, Ausb. 55%. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 178,14 (C=O); 152,01; 148,56 (CO_{aryl}); 133,83; 133,70; 132,40; 129,22; 123,18; 114,42 (C_{aryl}); 130,93; 130,49; 128,53; 128,10; 127,65; 126,86; 126,40; 125,83; 124,76; 123,71; 122,01; 118,42 (CH_{aryl}); 38,79 (C_{quart}); 26,48 (CH₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 8,1–7,8 (m, 4H); 7,5–7,0 (m, 8H); 0,8 (s, 9H). – MS (FAB): *m/z* (%) = 328 (100) [M]⁺, 286 (96).

2-Acyloxy-2-cyanato-1,1-binaphthyle (6a,b) (Allgemeine Arbeitsvorschrift)

Zu einer Lösung von 2,6 g (0,024 mol) Bromcyan in 150 ml Ether wird eine Lösung von 0,02 mol **5** und 2,0 g (0,02 mol) Triethylamin in 100 ml Ether bei 10 °C langsam unter kräftigem Rühren getropft. Es wird 2 h bei Raumtemperatur nachgerührt, Calciumchlorid-Pulver zugesetzt, abgesaugt und der Rückstand mit Ether nachgewaschen. Das Filtrat wird auf ca. 20 ml eingeeengt, der ausfallende Niederschlag abgesaugt, mit Petrolether nachgewaschen und über Calciumchlorid getrocknet.

2-Acetoxy-2'-cyanato-1,1'-binaphthyl (6a)

Fp. 163–168 °C, Ausb. 45%. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 169,12 (C=O); 148,24; 147,28 (CO_{aryl}); 133,34; 133,14; 131,94; 131,90; 121,37; 120,16 (C_{aryl}); 131,59; 130,87; 128,67; 128,47; 128,33; 127,59; 126,95; 126,57; 126,30; 125,43; 122,00; 113,94 (CH_{aryl}); 109,25 (CN); 20,46 (CH₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 8,2–7,1 (12H, m, CH_{aryl}); 1,8 (3H, s, CH₃). – MS (FAB): *m/z* (%) = 371(58) [M+18]⁺, 354(41) [M+1]⁺, 312(100). – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 2270 ss, 2230 s (CN), 1760 ss (CO).

2-Pivaloyloxy-2'-cyanato-1,1'-binaphthyl (6b)

Öl, Ausb. 89%. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 176,51 (C=O); 148,25; 147,49 (CO_{aryl}); 133,47; 133,15; 131,89; 131,85; 121,35; 120,33 (C_{aryl}); 131,42; 130,74; 128,66; 128,32; 128,29; 127,53; 126,91; 126,58; 126,18; 125,27; 122,13; 113,81 (CH_{aryl}); 109,20 (CN); 38,71 (C_{quart}); 26,45 (CH₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 8,1–7,1 (12H, m, CH_{aryl}); 0,74 (9H, s,

CH₃). – MS (FAB): *m/z* (%) = 396 (73) [M+1]⁺, 370 (58), 312 (100). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 2270 ss, 2230 s (CN), 1740 ss (CO).

2-Methyl-1-trimethylsilyloxy-3,4-dihydronaphthalin (7)

Zu 9,2 g (0,06 mol) Trimethylsilylbromid in 30 ml abs. Dichlorethan werden in der Kälte 8,1 g (0,08 mol) Triethylamin in 10 ml Dichlorethan getropft. Anschließend werden 8,0 g (0,05 mol) **3a** in 10 ml Dichlorethan zugegeben und 12 h unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgt wie in Lit. [43] beschrieben. *Kp.* 69–74 °C, $1,5 \cdot 10^{-1}$ mbar, Ausb. 78%. Gehaltsbestimmung: > 97% (GC).

Cyanierungsversuche unter Verwendung von LDA zur Deprotonierung

0,01 mol Cyclohexanon (0,98 g) oder Cyclopentanon (0,89 g) werden in 20 ml THF bei –78 °C mit 18,7 ml (0,012 mol) LDA (10%ig in Hexan) unter Rühren versetzt. Nach einer Stunde werden 11,9 g (0,01 mol) Phenylcyanat oder 3,4 g (0,01 mol) (*rac*)-**2** in 30 ml THF zugetropft. Nach 8 h wird mit Eisessig neutralisiert, durch Ausschütteln in Ether/Wasser aufgearbeitet und am Kugelrohr destilliert. GC/MS-Untersuchung der Destillate (Flächen-%): Umsetzung von Cyclohexanon mit (*rac*)-**2**: Cyclohexanon (29), 2-Cyancyclohexanon (12), Diisopropyl-cyanamid (59). Umsetzung von Cyclohexanon mit Phenylcyanat: Cyclohexanon (35), 2-Cyancyclohexanon (27), Diisopropyl-cyanamid (38). Umsetzung von Cyclopentanon mit (*rac*)-**2**: Cyclopentanon (70), 2-Cyancyclopentanon (0), Diisopropyl-cyanamid (30).

Cyanierungsversuche mit aminfreien Ketonenolat-Lösungen

7,8 g (0,05 mol) Trimethylsilyloxy-cyclopenten in 10 ml Ether werden bei 0 °C mit 0,052 mol Methyllithium in Ether (33 ml 1,6m Lösung) versetzt. Es wird mit 30 ml DME versetzt und bei –70 °C 0,055 mol 1-Naphthylcyanat oder Phenylcyanat in 25 ml DME zugetropft. Nach 8 h wird mit 2N HCl neutralisiert, durch Ausschütteln in Ether/Wasser aufgearbeitet und am Kugelrohr destilliert. GC/MS-Untersuchung der Destillate (Flächen-%): Umsetzung mit 1-Naphthylcyanat: Cyclopentanon (<5), 2-Cyancyclopentanon (>95). Umsetzung mit Phenylcyanat: Phenol (10), Cyclopentanon (5), 2-Cyancyclopentanon (85).

Cyanierung der 2-substituierten 1-Tetralone (3a–d) (Allgemeine Arbeitsvorschrift)

Zu 1,05 g (6,5 mmol) HMDS in 5 ml THF werden bei –5 °C 6,5 mmol *n*-BuLi in *n*-Hexan (1,6 ml, 4,2 ml) gegeben. Nach 15 min wird auf –70 °C abgekühlt, die jeweilige Menge Lithiumhalogenid zugegeben und 20 min nachgerührt. Eine Lösung von 6,5 mmol des entsprechenden Tetralons **3** in 7,5 ml THF wird zugetropft und 3 h bei –50 °C gerührt. 6,5 mmol des jeweiligen Cyanierungsreagenzes **2**, **6a**, **6b** in 20 ml THF werden bei –70 °C innerhalb von 30 min zugetropft. Es wird über Nacht gerührt, mit 2N Salzsäure (7 mmol, 3,5 ml) neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ether/Wasser extrahiert, die organische Phase getrocknet und im Kugelrohr destilliert.

2-Cyan-2-methyl-1-tetralon (4a)

Kp. 100–110 °C / $1,4 \cdot 10^{-1}$ mbar (Kugelrohr). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 190,45 (CO); 142,64; 129,48 (C_{aryl}); 134,43; 128,83; 128,56; 127,16 (CH_{aryl}); 119,59 (CN); 43,12 (C-2); 34,12; 25,52 (CH₂); 20,94 (CH₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 8,0 (m, 1H, CH_{aryl}); 7,5 (m, 1H, CH_{aryl}); 7,3 (m, 2H, CH_{aryl}); 3,3 (m, 1H, CH₂); 3,0 (m, 1H, CH₂); 2,5 (m, 1H, CH₂); 2,2 (m, 1H, CH₂); 1,6 (s, 3H, CH₃). – MS (EI): *m/z* (%) = 185 (26) [M]⁺, 118 (100).

2-Cyan-2-isopropyl-1-tetralon (4b)

Kp. 120–140 °C / $2,7 \cdot 10^{-1}$ mbar (Kugelrohr). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 190,95 (CO); 141,23; 129,76 (C_{aryl}); 134,06; 128,62; 128,09; 126,91 (CH_{aryl}); 118,28 (CN); 53,74 (C-2); 28,95; 28,44; 24,19; 17,84; 17,61 (C_{aliph.}). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 8,1 (m, 1H, CH_{aryl}); 7,6 (m, 1H, CH_{aryl}); 7,4 (m, 2H, CH_{aryl}); 3,2 (m, 2H, CH₂); 2,6 (m, 3H, CH₂, CH); 1,24 (d, 3H, CH₃); 1,17 (d, 3H, CH₃). – MS (EI): *m/z* (%) = 213 (2) [M]⁺, 171 (49), 118 (100).

2-Cyan-2-phenyl-1-tetralon (4c)

Kp. 120–150 °C / $2,9 \cdot 10^{-1}$ mbar (Kugelrohr). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 189,65 (CO); 142,72; 134,28; 131,05 (C_{aryl}); 134,66; 129,00; 128,88; 128,67; 127,34; 126,88 (2 Signale) (CH_{aryl}); 118,88 (CN); 53,39 (C-2); 35,21; 25,34 (CH₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 8,2 (m, 1H, CH_{aryl}); 7,5 (m, 1H, CH_{aryl}); 7,3 (m, 7H, CH_{aryl}); 3,2–2,7 (m, 4H, CH₂). – MS (EI): *m/z* (%) = 247 (20) [M]⁺, 118 (100), 90 (95).

2-Cyan-2-benzyl-1-tetralon (4d)

Kp. 160–180 °C / $2,8 \cdot 10^{-1}$ mbar (Kugelrohr). *Fp.* 85–87 °C. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 189,95 (CO); 142,76; 134,24; 129,98 (C_{aryl}); 134,68; 130,39; 128,94; 128,91; 128,61; 127,67; 127,41 (CH_{aryl}); 118,65 (CN); 48,84 (C-2); 39,30; 30,89; 25,57 (CH₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 8,1 (m, 1H, CH_{aryl}); 7,5 (m, 1H, CH_{aryl}); 7,3 (m, 7H, CH_{aryl}); 3,5 (m, 1H, CH₂); 3,1 (m, 3H, CH₂); 2,3 (m, 1H, CH₂); 2,1 (m, 1H, CH₂). – MS (EI): *m/z* (%) = 261 (23) [M]⁺, 118 (66), 91 (100).

Cyanierung von 7 zu 4a (Allgemeine Arbeitsvorschrift)

Zu 1,51 g (6,5 mmol) **7** werden 4,8 ml (7 mmol) 1,5molare MeLi/LiBr-Lösung in Diethylether und 20 ml THF gegeben. Es wird 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt, auf –70 °C abgekühlt und 6,5 mmol des Cyanierungsreagenzes **2** bzw. **6b** in 20 ml THF zugetropft. Es wird über Nacht nachgerührt, mit 3,5 ml 2N Salzsäure (7 mmol) neutralisiert und wie oben aufgearbeitet. Ergebnisse s. Tab. 1 Nr. 21–23 und Tab. 3 Nr. 5.

Literatur

- [1] R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*. (Organic chemistry series; v. 7), Pergamon Press, Oxford, New York 1989, 208ff
- [2] H. Kunz, W. Sager, W. Pfrenge, D. Schanzenbach, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4397
- [3] S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *Synlett* **1997**, 115
- [4] M. T. Reetz, M. W. Drewes, K. Harms, W. Reif, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3295
- [5] R. Herranz, J. Castro-Pichel, T. García-López, *Synthesis* **1989**, 703

- [6] J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3195
- [7] C. Andrés, M. Delgado, R. Pedrosa, R. Rodríguez, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8325
- [8] A. Mori, H. Ohno, H. Nitta, K. Tanaka, S. Inoue, *Synlett* **1991**, 563
- [9] D. M. Dalton, C. M. Garner, J. M. Fernández, J. A. Gladysz, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6823
- [10] M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1515
- [11] J. Yaozhong, Z. Xiangge, H. Wenhao, L. Zhi, M. Aiqiao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2915
- [12] M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3135
- [13] D. Callant, D. Stanssens, J. G. de Vries, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 185
- [14] K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181
- [15] H. Nitta, D. Yu, M. Kudo, A. Mori, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7969
- [16] E. J. Corey, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4001
- [17] F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1609
- [18] F. Effenberger, in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Bd. E21b, Georg Thieme Verlag: Stuttgart 1995, S. 1817
- [19] I. Fleming, J. J. Lewis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3267
- [20] D. Enders, A. Plant, *Synlett* **1994**, 1054
- [21] D. Enders, A. Zamponi, G. Raabe, J. Runsink, *Synthesis* **1993**, 725
- [22] a) K. Buttke, H.-J. Niclas, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 3241; b) K. Buttke, H.-J. Niclas, *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 681
- [23] K. Buttke, H.-J. Niclas, Poster, GDCh-Hauptjahrestagung, Hamburg 1993
- [24] C. Rosini, L. Franzini, A. Raffaelli, P. Salvadori, *Synthesis* **1992**, 503
- [25] O. Reiser, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1996**, 44, 380
- [26] R. Zimmer, J. Suhrbier, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 758
- [27] a) K. Fuji, M. Node, F. Tanaka, S. Hosoi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2825; b) K. Fuji, F. Tanaka, M. Node, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7281
- [28] K. Matsumoto, H. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4729
- [29] K. Fuji, T. Kawabata, A. Kuroda, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1914
- [30] A. Yanagisawa, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Synlett* **1997**, 411
- [31] K. Inagaki, K. Nozaki, H. Takaya, *Synlett* **1997**, 119
- [32] F. A. Davis, B.-C. Chen, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 919
- [33] T. Yasukata, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 35
- [34] K. Fuji, K. Tanaka, H. Miyamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 247
- [35] Ähnlich erfolglose Versuche, Ketonenolate mit Phenylcyanat oder Bromcyan zu cyanieren, sind beschrieben bei: D. Kahne, D. B. Collum, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5011
- [36] Ein Wechsel der Induktionsrichtung bei der intramolekularen Alkylierung von Ester Enolaten durch Lithiumchlorid wird beschrieben bei: T. Fujisawa, Y. Okumura, T. Sato, *Chem. Lett.* **1990**, 593
- [37] R. J. Kazlauskas, *Org. Synth.* **1992**, 70, 60
- [38] a) D. Martin, M. Bauer, *Org. Synth.* **1983**, 61, 35; b) E. Vowinkel, H.-J. Baese, *Chem. Ber.* **1974**, 107, 1213
- [39] C. A. L. Mahaffy, P. L. Pauson, *Inorg. Synth.* **1990**, 28, 136
- [40] R. McCague, R. Kuroda, G. Leclercq, S. Stoessel, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2053
- [41] E. A. Evans, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2790
- [42] R. J. Kazlauskas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4953
- [43] H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2324

Korrespondenzanschrift:

Dr. Klaus Buttke
Max-Born-Institut
Rudower Chaussee 6
PF 1107
D-12474 Berlin
FAX (030) 6392 1209
e-Mail: buttke@mbi-berlin.de