

Enzym-katalysierte Reaktionen, 15<sup>[1]</sup>

## Darstellung von (*R*)-2-(Sulfonyloxy)nitrilen und ihre Reaktionen mit Acetaten – Konfigurationsumkehr optisch aktiver Cyanhydrine<sup>[2]</sup>

Franz Effenberger\* und Uwe Stelzer<sup>[3]</sup>Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart,  
Pfaffenwaldring 55, W-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 18. September 1992

**Key Words:** (*R*)-2-(Sulfonyloxy)nitriles, synthesis of, reaction with alkali acetates / (*S*)-Cyanohydrin acetates, synthesis of / Nitriles

### Enzyme-Catalyzed Reactions, 15<sup>[1]</sup>. – Preparation of (*R*)-2-(Sulfonyloxy)nitriles and Their Reactions with Acetates – Inversion of the Configuration of Optically Active Cyanohydrins

2-(Sulfonyloxy)nitriles (*R*)-**6,7,8** are obtained in high optical purity from the respective cyanohydrins (*R*)-**2** by sulfonylation with methanesulfonyl chloride (**3**), toluenesulfonyl chloride (**4**), and trifluoromethanesulfonic anhydride (**5**), respectively. In contrast to the aliphatic (sulfonyloxy)nitriles (*R*)-**6,7,8a–e**, the benzylic-type mandelic acid derivatives (*R*)-**7,8f** are unstable at higher temperature. The 2-(sulfonyloxy)nitriles (*R*)-

**6,7,8a–e** react at room temperature with alkali acetates in a typical  $S_N2$  manner to give the cyanohydrin acetates (*S*)-**9** in high optical purity. Under these reaction conditions, however, the mandelic-type compounds (*R*)-**7,8f** partly racemize and decompose. By hydrolysis of the acetates (*S*)-**9**, (*S*)-cyanohydrins (*S*)-**2** of aliphatic aldehydes are easily available.

Optisch aktive Cyanhydrine sind, insbesondere durch die mit Oxynitrilasen katalysierte Addition von Blausäure an Aldehyde<sup>[4,5]</sup>, aber auch über die enantioselektive Veresterung racemischer Cyanhydrine und die enantioselektive Hydrolyse bzw. Umesterung racemischer Cyanhydrinester mit Lipasen und Esterasen<sup>[6]</sup>, einfach und in hoher optischer Reinheit zugänglich geworden. Von dem großen Synthesepotential, das chirale Cyanhydrine besitzen, wurden bisher im wesentlichen Folgereaktionen an der Cyangruppe untersucht, während die OH-Funktion – sieht man von der Einführung von *O*-Schutzgruppen ab – für Anwendungen in der Synthese bisher nicht genutzt wurde. So konnten bisher z. B. (*R*)- und (*S*)-Cyanhydrine racemisierungsfrei in die entsprechenden 2-Hydroxycarbonsäuren<sup>[4b,5b,7]</sup>, 2-Hydroxyaldehyde<sup>[8]</sup> oder 2-Aminoalkohole<sup>[7,9]</sup> übergeführt werden.

In einer vorläufigen Mitteilung<sup>[2]</sup> haben wir über die Aktivierung der Hydroxygruppe bei (*R*)-Cyanhydrinen durch Sulfonylierung und über einige interessante Folgereaktionen der hergestellten (*R*)-2-(Sulfonyloxy)nitrile berichtet. In der vorliegenden Publikation wird die nicht unproblematische Darstellung der sulfonylierten (*R*)-Cyanhydrine und deren Umsetzungen mit Acetaten unter dem Gesichtspunkt der Konfigurationsumkehr von (*R*)- zu (*S*)-Cyanhydrinen detailliert beschrieben. Letzteres ist deshalb von besonderem Interesse, weil (*S*)-Cyanhydrine aliphatischer Aldehyde nicht über eine durch (*S*)-Oxynitrilase-katalysierte Addition von HCN an Aldehyde zugänglich sind<sup>[5b]</sup>.

#### Darstellung von (*R*)-2-(Sulfonyloxy)nitrilen

Optisch aktive 2-(Sulfonyloxy)nitrile sind noch nicht beschrieben worden. Die Darstellung der Racemate erfolgte entweder durch Umsetzung entsprechender Aldehyde mit Alkalicyanid und einem Sulfonylchlorid in einer „Eintopf-

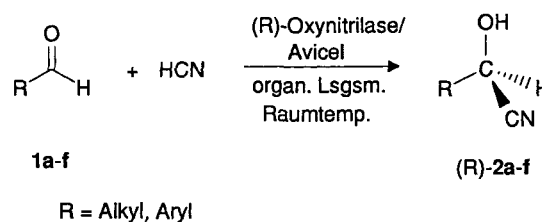
reaktion“<sup>[10]</sup> oder ausgehend von racemischen Cyanhydrinen mit einem Sulfonylierungsagens in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base, z. B. Pyridin<sup>[11]</sup>.

Bezüglich ihrer Stabilität unterscheiden sich die aliphatischen 2-(Sulfonyloxy)nitrile von den Verbindungen, die sich von Cyanhydrinen mit aromatischen Aldehyden ableiten, sehr stark. Während sich die aliphatischen Vertreter unzersetzt destillieren lassen<sup>[12]</sup>, zersetzen sich *O*-sulfonylierte Cyanhydrine aromatischer Aldehyde schon oberhalb 0°C<sup>[10]</sup>. Sie werden deshalb meist in situ ohne vorherige Isolierung weiter umgesetzt.

Ausgehend von diesen Befunden sollten für die Darstellung optisch aktiver 2-(Sulfonyloxy)nitrile, die sich von aromatischen Cyanhydrinen ableiten, besondere Schwierigkeiten bezüglich ihrer Konfigurationsstabilität zu erwarten sein, was eine getrennte Behandlung der sulfonylierten Cyanhydrine aliphatischer und aromatischer Cyanhydrine rechtfertigt.

Die in der vorliegenden Arbeit eingesetzten (*R*)-Cyanhydrine (*R*)-**2** wurden aus den entsprechenden Aldehyden **1** mit Blausäure in einem organischen Lösungsmittel und (*R*)-

Schema 1. (Lsgsm. = Lösungsmittel)



Tab. 1. (*R*)-Oxynitrilase-katalysierte Darstellung der optisch aktiven (*R*)-Cyanhydrine (*R*)-**2a–f** in Diisopropylether (**1a–e**) bzw. Ethylacetat (**1f**) bei Raumtemperatur (Reaktionszeit: 16 h)

| Eingesetzte Aldehyde<br><b>1</b> | R   | Produkte               |                         |                       |
|----------------------------------|---|------------------------|-------------------------|-----------------------|
|                                  |   | ( <i>R</i> )- <b>2</b> | Ausb. [%] <sup>a)</sup> | ee [%]                |
| <b>a</b>                         | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>   | <b>a</b>               | 96.5                    | 95–97.6 <sup>b)</sup> |
| <b>b</b>                         | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | <b>b</b>               | 98.5                    | 96.1                  |
| <b>c</b>                         | CH <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>  | <b>c</b>               | 98.6                    | 95.7 <sup>c),d)</sup> |
| <b>d</b>                         | cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>              | <b>d</b>               | 95.4                    | 94–96.9 <sup>b)</sup> |
| <b>e</b>                         | cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>               | <b>e</b>               | 96.7                    | 94.9                  |
| <b>f</b>                         | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                     | <b>f</b>               | 94.1                    | >98 <sup>b)</sup>     |

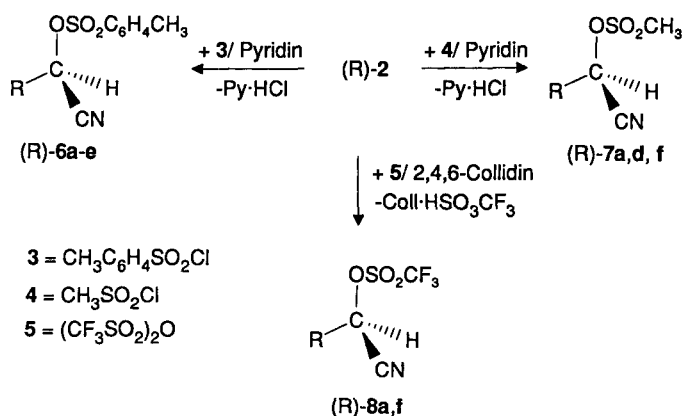
<sup>a)</sup> Nach Abfiltrieren des auf Avicel fixierten Enzyms und Entfernen des Lösungsmittels. – <sup>b)</sup> Die jeweiligen ee-Werte sind bei den einzelnen Umsetzungen angegeben. – <sup>c)</sup> Als MTPA-Derivat. – <sup>d)</sup> Umsatz: 95%.

Oxynitrilase (EC 4.1.2.10) als Katalysator in sehr guten chemischen und optischen Ausbeuten hergestellt<sup>[5a,7]</sup> (Tab. 1).

Die optischen Ausbeuten der erhaltenen (*R*)-Cyanhydrine wurden in den meisten Fällen durch GC-Trennung der Acetate an  $\beta$ -Cyclodextrinphasen<sup>[13]</sup>, im Falle von (*R*)-**2c** auch durch Derivatisierung mit (*R*)-(+)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (Moshersäurechlorid) und gaschromatographischer Trennung der diastereomeren Ester<sup>[5a]</sup> bestimmt.

Für die anschließende *O*-Sulfonylierung wurden die Cyanhydrine (*R*)-**2** als Rohprodukte eingesetzt, d.h. nach beendeter Reaktion wurde das auf Avicel fixierte Enzym abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das als Rückstand verbleibende (*R*)-Cyanhydrin wurde unter den nachstehend angeführten Bedingungen (Tab. 2) mit *p*-Toluolsulfonylchlorid (**3**), Methansulfonylchlorid (**4**) oder Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**5**) in Gegenwart einer Base (Pyridin oder Collidin) sulfonyliert (Schema 2, Tab. 2).

Schema 2.



Die optimalen Sulfonylierungsbedingungen (Lösungsmittel, Hilfsbase, Temp.) wurden mit den Racematen (*R/S*)-**2** ermittelt und dann auf die optisch reinen Verbindungen (*R*)-**2a–e** übertragen.

Während die Tosylierung und die Mesylierung unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen (mit Pyridin als Base

Tab. 2. Sulfonylierung der Cyanhydrine (*R*)-**2a–e** mit **3**, **4** bzw. **5** zu den (*R*)-2-(Sulfonyloxy)nitrilen (*R*)-**6,7,8** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit äquimolaren Mengen Pyridin (Reaktionstemperatur 0–25°C)

| Ausgangsverbindungen<br>( <i>R</i> )- <b>2</b> | R                                 | [ee %] | Reakt.-zeit<br><b>3,4,5</b><br>[h] | Produkte                   |           |  |              |
|--|-----------------------------------|--------|------------------------------------|----------------------------|-----------|--|--------------|
|  |                                   |        |                                    | ( <i>R</i> )- <b>6,7,8</b> | Ausb. [%] | Drehwert [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup><br>(c, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) |              |
| <b>a</b>                                       | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | 95.6   | <b>3</b>                           | <b>14</b>                  | <b>6a</b> | 75.7   | +53.7 (1.07) |
|  |                                   |        | <b>4</b>                           | <b>14</b>                  | <b>7a</b> | 69.8   | +72.7 (0.88) |
|  |                                   |        | <b>5</b>                           | 2.5 <sup>a)</sup>          | <b>8a</b> | 73.1   | +53.7 (2.00) |
| <b>b</b>                                       | Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | 96.1   | <b>3</b>                           | <b>17</b>                  | <b>6b</b> | 74.5   | +57.7 (1.62) |
|  |                                   |        | <b>c</b>                           | <b>16</b>                  | <b>6c</b> | 59.5   | +58.5 (1.69) |
| <b>d</b>                                       | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>  | 96.9   | <b>3</b>                           | <b>15</b>                  | <b>6d</b> | 68.4   | +33.3 (1.00) |
|  |                                   |        | <b>4</b>                           | <b>16</b>                  | <b>7d</b> | 72.6   | +39.5 (1.52) |
| <b>e</b>                                       | c-C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>   | 94.9   | <b>3</b>                           | <b>14</b>                  | <b>6e</b> | 60.7   | +29.5 (0.71) |

<sup>a)</sup> 2,4,6-Collidin als Base, 1.5 h bei –40°C und 1 h bei Raumtemp., (*R*)-**2a** und **5** werden vorgelegt, und die Base wird zugetropft.

und Temperaturen zwischen 0 und 25°C) durchgeführt werden können, wird bei der Herstellung des reaktiveren Triflats (*R*)-**8a** das Butanalcyanhydrin (*R*)-**2a** mit **5** in Gegenwart der sterisch anspruchsvolleren Base 2,4,6-Collidin bei –40°C umgesetzt, wobei die Reaktion bereits nach 2.5 Stunden beendet ist.

Der Enantiomerenüberschuß der (Sulfonyloxy)nitrile (*R*)-**6,7,8** konnte bisher nicht direkt ermittelt werden, da wegen fehlender Vergleichsdaten mit den experimentell ermittelten Drehwerten keine Aussage über die Enantiomerenreinheit gemacht werden kann. Aus den nachstehend beschriebenen Reaktionen mit Acetaten, die unter Konfigurationsumkehr erfolgen und die zu bekannten Produkten führen, kann jedoch geschlossen werden, daß die Sulfonylierungen der Cyanhydrine (*R*)-**2a–e** in allen Fällen praktisch racemisierungsfrei erfolgen.

Wie schon oben erwähnt, sind die von aromatischen Cyanhydrinen abgeleiteten Sulfonsäureester instabil und in reiner Form nur schwierig darstellbar<sup>[10]</sup>. Das Mandelsäurenitril (*R*)-**2f** konnte mit Toluolsulfonylchlorid (**3**) unter den oben beschriebenen Bedingungen der Sulfonylierung aliphatischer Cyanhydrine nicht zum gewünschten Cyanhydrin-tosylat (*R*)-**6f** umgesetzt werden. Am Beispiel von (*R*)-**2f** haben wir deshalb die optimalen Bedingungen der Sulfonylierung aromatischer Cyanhydrine mit Methansulfonylchlorid (**4**) untersucht, da im Vergleich zum Tosylderivat (*R*)-**6f** die mesylierte Verbindung (*R*)-**7f** weniger reaktiv ist und somit einfacher zu handhaben sein sollte (Tab. 3).

Aus den Ausbeuten und den Drehwerten (Tab. 3) ist deutlich der Einfluß der Temperatur auf die Reaktion ersichtlich. Bei der Sulfonylierung des Racemates tritt bei Raumtemperatur bereits Zersetzung des Produktes auf, so daß (*R/S*)-**7f** nur in 9.5proz. Ausbeute isoliert werden kann. Die beste Ausbeute an (*R*)-**7f** wird bei –10°C erreicht, unabhängig von der Reihenfolge der Zugabe der Komponenten. Bei –40°C läuft die Reaktion sehr langsam ab, und erst bei Temperaturerhöhung auf –10°C wird das Produkt mit etwa 62% Ausbeute gebildet. Mit Kaliumcarbonat als Base anstelle von Collidin ist sowohl die chemische als auch die optische Ausbeute deutlich geringer.

Tab. 3. Optimierung der Darstellung von (*R*)-*O*-Mesylmandelsäurenitril (*R*)-7f

| Ausgangsverb.<br>( <i>R</i> )-2f<br>[ee %] | Collidin<br>[mol%] | 4<br>[mol%] | Reaktions-<br>zeit [h] | temp.<br>[°C] | Ausb.<br>[%]         | Produkt ( <i>R</i> )-7f<br>Drehwert [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup><br>(c, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) |
|--|--------------------|-------------|------------------------|---------------|----------------------|--|
| 0 <sup>a)</sup>                            | 110                | 150         | 15                     | 25            | 9.5                  | $\pm 0^{\text{a)}}$  |
| 98.6                                       | 105                | 110         | 16                     | 0             | 42.7                 | +19.9 (2.26)   |
| 98.4                                       | 105                | 110         | 14.5                   | -10           | 68.4                 | +19.7 (1.65)   |
| 98.2                                       | 105                | 110         | 96                     | -40           | Spuren <sup>b)</sup> |  |
|  |                    |             | 16                     | -10           | 61.8                 | +19.1 (1.70)   |
| 98.5                                       | 100                | 135         | 15.5                   | -15           | 58.1                 | +21.0 (1.81)   |
| 98.5                                       | 100 <sup>c)</sup>  | 135         | 15.5                   | -15           | 39.2                 | +17.9 (1.34)   |

<sup>a)</sup> Racemat. — <sup>b)</sup> Mit DC nur geringer Umsatz erkennbar, deshalb nach 96 h bei  $-40^{\circ}\text{C}$  Temperatur-Erhöhung auf  $-10^{\circ}\text{C}$ . — <sup>c)</sup> Kaliumcarbonat als Base.

Mesyliertes Mandelsäurenitril (*R*)-7f zersetzt sich bei Raumtemperatur vollständig innerhalb von 2–3 Wochen. Diese Instabilität ließ vermuten, daß das entsprechende Trifluormethansulfonat (*R*)-8f wegen der zu erwartenden deutlich erhöhten Reaktivität<sup>[14]</sup> nur bei tiefen Temperaturen zu erhalten sein wird. Wir haben deshalb für seine Darstellung sehr milde Reaktionsbedingungen ( $-80^{\circ}\text{C}$ , inerte Lösungsmittel) gewählt, wie sie für die Gewinnung von (*R*)-Mandelsäure-methylester-trifluormethansulfonat angewendet worden sind<sup>[15]</sup>. Darüber hinaus wurde das erhaltene Triflat (*R*)-8f nicht isoliert, sondern bei der tiefen Temperatur in situ mit einem Nucleophil umgesetzt. Dabei fand mit Caesium- oder Tetrabutylammoniumacetat zwar eine Substitution des Trifluormethansulfonats durch Acetat statt, jedoch entstand fast ausschließlich racemisches Acetat (*R/S*)-9f. Dieses Ergebnis ließ die Frage offen, ob eine Racemisierung schon bei der Darstellung des Triflats 8f oder erst bei dessen Umsetzung mit Acetat erfolgt ist. Darauf wird nachfolgend bei der genaueren Beschreibung der Substitutionsreaktion von 2-(Sulfonyloxy)nitrilen eingegangen.

#### Umsetzungen von (*R*)-2-(Sulfonyloxy)nitrilen mit Kaliumacetat zu (*S*)-Cyanhydrin-acetaten

Racemische 2-(Sulfonyloxy)nitrile wurden schon verschiedentlich mit Sauerstoff-Nucleophilen (Alkoholaten, Phenolaten oder Carboxylaten) unter Substitution der Sulfonatgruppen umgesetzt<sup>[10d,16]</sup>.

Optisch aktive Nitrile mit einer nucleofugen Austrittsgruppe in  $\alpha$ -Position sind bisher nur in wenigen Publikationen beschrieben worden. So konnte ausgehend von (–)-2-Chlor-2-phenylacetamid durch vorsichtige Wasserabspaltung mit P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (+)-Chlor(phenyl)acetonnitril hergestellt werden, das extrem leicht racemisiert<sup>[17]</sup>. Die Halogenierung von (+)-Mandelsäurenitril mit Thionylchlorid ergab wegen der großen Racemisierungsneigung ausschließlich racemisches Chlor(phenyl)acetonnitril<sup>[17]</sup>. (*S*)- $\alpha$ -Chlor- und (*S*)- $\alpha$ -Bromisocapronitril konnten über mehrere Synthesestufen aus L-Leucin hergestellt werden<sup>[12]</sup>. Beide erwiesen sich als deutlich weniger racemisierungsempfindlich als Chlor(phenyl)acetonnitril; sie ergaben nach Hydrierung der Nitrilgruppe zum primären Amin eine intramolekulare nucleophile Substitution zu einem Phenylaziridin, die zum überwiegenden Teil unter Konfigurationsumkehr erfolgt<sup>[12]</sup>.

Bei optisch aktiven 2-(Sulfonyloxy)carbonsäureestern haben wir an vielen Beispielen nachgewiesen, daß sie mit Nu-

cleophilen unter vollständiger Inversion nach einem S<sub>N</sub>2-Mechanismus reagieren<sup>[18]</sup>. Ausführlich wurde dabei auch die Möglichkeit einer Konfigurationsumkehr von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren über die entsprechenden 2-(Sulfonyloxy)carbonsäureester und deren Umsetzung mit Sauerstoff-Nucleophilen (Alkoholaten, Phenolaten, Carboxylaten) untersucht. Selbst mit den relativ schwach nucleophilen Carboxylaten konnte dabei eine racemisierungsfreie Konfigurationsumkehr erreicht werden<sup>[18c]</sup>.

Da, wie in der Einleitung angeführt, aliphatische Aldehyde keine Substrate für (*S*)-Oxynitrilase (EC 4.1.2.11) sind<sup>[5b]</sup>, andererseits aber gerade (*S*)-Cyanhydrine als Ausgangsverbindungen für eine Reihe anderer (*S*)-konfigurierter Verbindungen (2-Hydroxycarbonsäuren, 2-Hydroxyaldehyde, 2-Aminoalkohole, u. a.) von großem Interesse sind, haben wir uns intensiv mit der Konfigurationsumkehr bei den 2-(Sulfonyloxy)nitrilen (*R*)-6, 7, 8 mit Sauerstoff-Nucleophilen beschäftigt. Wir haben uns dabei auf Reaktionen mit Acetaten als O-Nucleophile beschränkt, da sich diese chemisch<sup>[19]</sup> oder enzymatisch<sup>[6f,20]</sup> leicht zu den gewünschten (*S*)-Cyanhydrinen hydrolysieren lassen.

Am Beispiel der Umsetzung von Butanalcyanhydrin-tosylat (*R*)-6a mit Alkaliacetaten (MOAc) in Dimethylformamid (DMF) haben wir zuerst die Einflüsse von Temperatur, Kation und Kronenetherzugabe auf Ausbeuten und optische Reinheit des gebildeten Cyanhydrin-acetats (*S*)-9a untersucht (Tab. 4).

Tab. 4. Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Umsetzung von (*R*)-6a mit Alkaliacetaten (MOAc) zu (*S*)-9a in DMF (RT = Raumtemp.)

| Ausgangsverbindungen<br>( <i>R</i> )-6a<br>(ee% ( <i>R</i> )-2a) <sup>a)</sup> | MOAc<br>M= | Kronen-<br>ether <sup>b)</sup> | Reaktions-<br>zeit [h] | temp.<br>[°C] | Produkt ( <i>S</i> )-9a<br>Ausb.<br>[%] | ee<br>[%] |
|--|------------|--------------------------------|------------------------|---------------|---|-----------|
| 96.5   | Na         | -                              | 120                    | RT            | 35 <sup>c)</sup>                        | 96.0      |
| 96.3   | K          | -                              | 50                     | RT            | 83.9                                    | 96.1      |
| 95.4   | K          | +                              | 48                     | RT            | 82.6                                    | 95.5      |
| 96.5   | Cs         | -                              | 50                     | RT            | 80.9                                    | 96.1      |
| 96.7   | K          | +                              | 16                     | 80            | 81.9                                    | 93.1      |
| 96.7   | K          | -                              | 14                     | 80            | 84.1                                    | 94.2      |

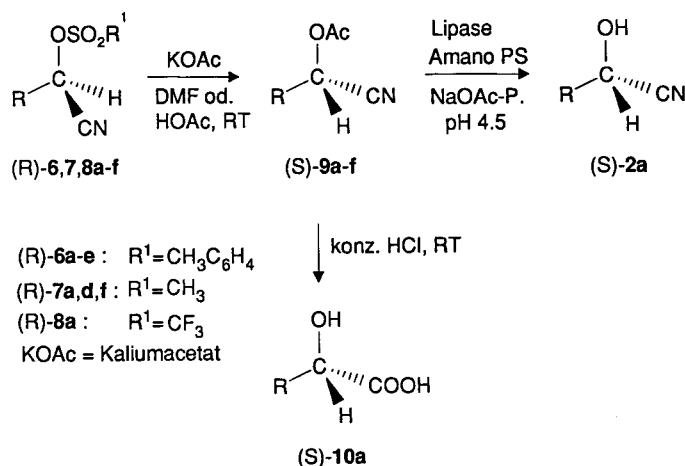
<sup>a)</sup> Für die optische Reinheit von (*R*)-6a wird die jeweilige optische Reinheit des Cyanhydrins (*R*)-2a eingesetzt. — <sup>b)</sup> Dibenzo-18-Krone-6. — <sup>c)</sup> Umsatz, <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Tab. 4 zeigt, daß sich bei Temperaturerhöhung von 20 auf  $80^{\circ}\text{C}$  die Reaktionszeit unter nur geringfügigem Verlust an optischer Reinheit von 50 auf 16 Stunden verkürzen läßt. Wie für S<sub>N</sub>2-Reaktionen zu erwarten<sup>[18c,22]</sup>, verkürzt sich die Reaktionszeit — bei identischen optischen Ausbeuten — vom Natrium- zu dem reaktiveren Kaliumacetat um mehr als das Doppelte von 120 auf 50 Stunden. Beim Übergang von Kalium- zu Caesiumacetat konnte keine weitere Steigerung der Reaktivität beobachtet werden. Die Zugabe von Dibenzo-18-Krone-6 hat auf die Reaktionsgeschwindigkeit praktisch keinen Einfluß.

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden die Cyanhydrine (*R*)-2a — e wie oben beschrieben hergestellt,

ihre optische Reinheit wurde ermittelt, und die Rohprodukte wurden unter den in Tab. 2 beschriebenen Bedingungen zu den 2-(Sulfonyloxy)nitrilen (*R*)-**6**, **7** und **8a–e** umgesetzt, die dann durch Reaktion mit Kaliumacetat in DMF bei Raumtemperatur mit sehr guten chemischen und optischen Ausbeuten in die Cyanhydrin-acetate (*S*)-**9a–e** übergeführt wurden (Schema 3, Tab. 5).

Schema 3. (RT = Raumtemp.)



Tab. 5. Umsetzung der (Sulfonyloxy)nitrile (*R*)-**6**, **7**, **8** mit Kaliumacetat in DMF bei Raumtemperatur zu den Cyanhydrin-acetaten (*S*)-**9**

| Ausgangsverb. ( <i>R</i> )- <b>2</b> [ee%] <sup>a</sup> | ( <i>R</i> )- <b>6,7,8</b> | Reakt.-zeit [h] | Produkte ( <i>S</i> )- <b>9</b> | Ausb. [%] | ee [%] <sup>a</sup> |      |
|---|----------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------|---------------------|------|
| <b>a</b>  | 95.7                       | <b>6a</b>       | 72                              | <b>a</b>  | 82.6                | 95.6 |
|   | 96.9                       | <b>7a</b>       | 84                              | <b>a</b>  | 79.8                | 95.7 |
|   | 96.3 <sup>b</sup>          | <b>8a</b>       | 14.5                            | <b>a</b>  | 85.3                | 94.5 |
| <b>b</b>  | 96.1                       | <b>6b</b>       | 96                              | <b>b</b>  | 83.4                | 96.0 |
| <b>c</b>  | 93.6                       | <b>6c</b>       | 48                              | <b>c</b>  | 88.5                | 92.1 |
| <b>d</b>  | 96.9                       | <b>6d</b>       | 288 <sup>c</sup>                | <b>d</b>  | 89.1                | 96.8 |
|   | 95                         | <b>7d</b>       | 192                             | <b>d</b>  | 75.9                | 90.2 |
| <b>e</b>  | 94.9                       | <b>6e</b>       | 120                             | <b>e</b>  | 79.8                | 94.3 |

<sup>a</sup>) Mittels GC an  $\beta$ -Cyclodextrin-Phasen bestimmt. – <sup>b</sup>)  $\text{CH}_3\text{CN}$  als Lösungsmittel, Reaktionstemp.  $0^\circ\text{C}$ . – <sup>c</sup>) 24 h Rühren bei  $40^\circ\text{C}$ .

Die erhöhte Reaktivität von (*R*)-**8a** in der Reihe der (Sulfonyloxy)nitrile (*R*)-**6a**, **7a**, **8a** zeigt sich in der deutlich kürzeren Reaktionszeit von 14.5 Stunden gegenüber 84 bzw. 72 Stunden für **6a** bzw. **7a**. (*R*)-**8a** reagiert mit Kaliumacetat in DMF nicht einheitlich. Neben 2-Acetoxy-pentannitril [(*S*)-**9a**] als Hauptprodukt entsteht außerdem 2-(Formyloxy)-pentannitril, dessen Bildung über die Reaktion von (*R*)-**8a** mit DMF als Nucleophil zu erklären ist<sup>[23]</sup>. Darüber hinaus tritt bei der Reaktion von (*R*)-**8a** in DMF deutliche Racemisierung auf. Um die unerwünschte Nebenreaktion mit DMF und die Racemisierung zu vermeiden, haben wir die Umsetzung von (*R*)-**8a** mit Kaliumacetat wie angegeben in Acetonitril durchgeführt und dabei das Acetat (*S*)-**9a** fast racemisierungsfrei erhalten (Tab. 5). Ein Vergleich der ee-Werte der Ausgangsverbindungen (*R*)-**2a–e** mit denen der

erhaltenen Produkte (*S*)-**9a–e** zeigt, daß im Rahmen der experimentellen Fehlergrenzen die Toluolsulfonate (*R*)-**6a–e** praktisch racemisierungsfrei gebildet und umgesetzt werden, bei den Methansulfonaten dagegen ist bei (*R*)-**7a** eine sehr geringe und bei (*R*)-**7d** eine etwas stärkere Racemisierung zu beobachten. Diese Racemisierung ist vermutlich auf die für einen vollständigen Umsatz notwendige lange Reaktionszeit von 8 bis 12 Tagen bei der Darstellung von (*S*)-**9d** zurückzuführen. Die absolute Konfiguration und die erzielten optischen Reinheiten der dargestellten Verbindungen (*S*)-**9** wurden beispielhaft durch Vergleich mit Literaturdaten<sup>[66,21]</sup> bei den Verbindungen (*S*)-**9a,b** gesichert.

Bei 2-Acetoxy-pentannitril [(*S*)-**9a**] haben wir die Hydrolyse zum Cyanhydrin (*S*)-**2a** sowie zur entsprechenden (*S*)-2-Hydroxycarbonsäure (*S*)-**10a** durchgeführt: (*S*)-**9a** [ee des eingesetzten (*R*)-**2a** = 96.5%] wurde einmal durch Lipase-katalysierte Esterspaltung<sup>[66]</sup> in Butanalcyanhydrin [(*S*)-**2a**] (ee 95.3%) übergeführt, zum anderen wurde (*S*)-**9a** [ee des eingesetzten (*R*)-**2a** = 94.2%] säurekatalysiert zu (*S*)-2-Hydroxypentansäure [(*S*)-**10a**] mit einem ee-Wert von 92.7% (MTPA-Derivat) hydrolysiert.

Unter den für die 2-(Sulfonyloxy)nitrile (*R*)-**7a,d** angewandten Reaktionsbedingungen führt die Umsetzung des reaktiveren Mandelsäurenitril-mesyesters (*R*)-**7f** mit Kaliumacetat nur zu racemischem Mandelsäurenitril-acetat (*R/S*)-**9f** (Tab. 6).

Tab. 6. Optimierung der Umsetzungsbedingungen von (*R*)-**7f** mit Alkaliacetaten (MOAc) in verschiedenen Lösungsmitteln (Lsgsm. = Lösungsmittel, RT = Raumtemp.)

| Ausgangsverb. ( <i>R</i> )- <b>7f</b> <sup>a</sup> | MOAc | Kronenether | Lsgsm.                 | Reaktionszeit [h] | temp. [°C] | Produkt <b>9f</b> Ausb. [%] | ( <i>S</i> )- <b>9f</b> ee [%] |
|--|------|-------------|------------------------|-------------------|------------|-----------------------------|--------------------------------|
| KOAc <sup>b</sup>                                  | +    |             | DMF                    | 22                | 0          | 63.9                        | 0                              |
| KOAc <sup>b</sup>                                  | +    |             | Toluol                 | 144               | -40        | 32.7                        | 4.9                            |
| CsOAc <sup>b</sup>                                 | +    |             | Toluol                 | 144               | -15        | 63 <sup>c</sup>             | 0                              |
| CsOAc <sup>b</sup>                                 | -    |             | $\text{CH}_3\text{CN}$ | 48                | -15        | 89 <sup>c</sup>             | 0                              |
| CsOAc <sup>b</sup>                                 | -    |             | DMF                    | 48                | -15        | >95 <sup>c</sup>            | 0                              |
| TBAOAc <sup>d,e</sup>                              | -    |             | Benzol                 | 96                | 6          | 58                          | 0                              |
| TBAOAc <sup>d</sup>                                | -    |             | DMF                    | 48                | -15        | 30 <sup>c</sup>             | 0                              |
| CsOAc (200)  | -    |             | AcOH <sup>f</sup>      | 24                | RT         | 13.2                        | 81.1                           |
| CsOAc (1400)                                       | -    |             | AcOH                   | 28                | 40         | 87.1                        | 77.6                           |
| KOAc (1000)  | -    |             | AcOH                   | 17                | 60         | 87.6                        | 75.4                           |
| KOAc (1200)  | -    |             | AcOH                   | 26                | 40         | 90.1                        | 81.3                           |

<sup>a</sup>) ee-Wert des eingesetzten (*R*)-**2f** > 98%. – <sup>b</sup>) 150 mol-%. – <sup>c</sup>) Umsatz  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt. – <sup>d</sup>) 150–300 mol-%. – <sup>e</sup>) TBAOAc = Tetrabutylammoniumacetat. – <sup>f</sup>) AcOH = Essigsäure.

Aus Tab. 6 ist ersichtlich, daß bei Verwendung der für  $S_N2$ -Reaktionen gebräuchlichen Lösungsmittel, auch durch Variation von Reaktionszeit und -temperatur sowie durch Verwendung von Caesium- oder Tetrabutylammoniumacetat anstelle von Kaliumacetat, eine Racemisierung nicht zu verhindern ist. Erst durch Herabsetzen der Basizität des Mediums durch Essigsäure als Lösungsmittel konnte (*R*)-**7f** mit Alkaliacetaten in relativ guten optischen Ausbeuten zum *O*-

Acetylmandelsäurenitril (*S*)-**9f** umgesetzt werden. Bei Raumtemperatur wird (*S*)-**9f** in Essigsäure als Lösungsmittel nur in geringer chemischer Ausbeute erhalten, bei Temperaturerhöhung auf 40 °C kann die Ausbeute deutlich gesteigert werden, wobei nur ein geringer Verlust an optischer Reinheit gegenüber der Umsetzung bei 20 °C zu beobachten ist. Die beste chemische und optische Ausbeute an (*S*)-**9f** wird mit Kaliumacetat in Essigsäure bei 40 °C erzielt.

Eine vergleichbare Umsetzung von (*R*)-**7f** mit Kaliumformiat in der noch acideren Ameisensäure führte zu keiner Verbesserung der Ergebnisse.

Die vollständige Racemisierung bei der Umsetzung von (*R*)-**7f** mit Kaliumacetat unter den Bedingungen, bei denen die Umsetzungen der 2-(Sulfonyloxy)nitrile (*R*)-**7a,d** praktisch racemisierungsfrei unter Inversion verlaufen, kann einmal über eine Dissoziation zu einem Benzyl-Kation und zum anderen über die Bildung eines Benzyl-Anions als Zwischenstufe gedeutet werden.

Kinetische Untersuchungen haben gezeigt, daß Carbokationen durch  $\alpha$ -ständige Nitrilgruppen zwar induktiv destabilisiert, mesomer jedoch stabilisiert werden können<sup>[24]</sup>. Da bei einer Dissoziation von (*R*)-**7f** ein mesomeriestabiles Benzyl-Kation entsteht, was bei den Verbindungen (*R*)-**7a,d** nicht der Fall ist, wäre eine Racemisierung über eine kationische Zwischenstufe im Falle von (*R*)-**7f** denkbar.

Gleiches gilt jedoch auch für die Stabilisierung eines Carbanions. Neben der stark acidifizierenden Cyangruppe und dem ebenfalls acidifizierenden Sulfonyloxyrest wird – wiederum im Gegensatz zu den Verbindungen **7a,d** – in **7f** das Carbanion zusätzlich noch durch den Phenylsubstituenten mesomeriestabilisiert. Da Alkaliacetate in den für  $S_N2$ -Reaktionen üblichen Lösungsmitteln (s. Tab. 6) relativ starke Basen sind, wird eine Racemisierung von (*R*)-**7f** unter den angewandten Reaktionsbedingungen verständlich. Da in Essigsäure, die auch früher schon für nucleophile Substitutionen mit Acetat verwendet worden ist<sup>[25]</sup>, eine Deprotonierung erschwert sein sollte, nehmen wir an, daß die Racemisierung von (*R*)-**7f** mit Kaliumacetat in DMF über ein Carbanion als Zwischenstufe abläuft und nicht über eine Dissoziation zum Carbokation.

Die hier beschriebenen Reaktionen für (*R*)-Cyanhydrine sollten sich auch auf (*S*)-Cyanhydrine anwenden lassen.

Wir danken dem Bundesministerium für Forschung und Technologie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

<sup>1</sup>H-NMR: Varian T 60 sowie Bruker WP 80, CXP 300 und AC 250 F, TMS als interner Standard. – Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 241 LC mit thermostatisierbarer Glasküvette (*l* = 10 cm). – GC: Hewlett-Packard 5710 A mit FID; Glassäulen 2.3 m × 2 mm, Phasen OV 101, 17 und 225 auf Chromosorb W. – GC für Enantiomerenüberschuß-Bestimmung: a) Carlo Erba Fractovap 4160 mit FID, Spectra-Physics-Minigrator; Trägergas 0.7 bar Helium; Glaskapillare 20 m, Phasen PS 086, OV 1701. b) Carlo Erba Fractovap 2150 mit FID, Carlo Erba Mega Series Integrator; Trägergas 0.7 bar Helium; Glaskapillare 20 m, Phase OV 1701 mit 10% permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin. – Präparative Säulenchro-

matographie: Glassäulen verschiedener Größe, Kieselgel A 60. – (*R*)-Oxynitrilase: (EC 4.1.2.10), 1000 U/ml. – Avicel-Cellulose (Merck). – Alle Lösungsmittel und Ausgangsverbindungen wurden getrocknet und gereinigt eingesetzt.

(*R*)-Cyanhydrine (*R*)-**2**: Durchführung nach Lit.<sup>[5a,7]</sup>. Die erhaltenen Rohausbeuten sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von (*R*)-**2**<sup>[5,13]</sup>: Zu 10  $\mu$ l des entsprechenden (*R*)-Cyanhydrins, gelöst in 200–300  $\mu$ l

Tab. 7. Sulfonylierung von (*R*)-**2** mit **3** oder **4** sowie NMR- (TMS als int. Standard,  $\delta$ ) und physikalische Daten

| Ausgangsverb. <sup>a)</sup><br>( <i>R</i> )- <b>2</b><br>g (mmol) | Pyridin<br>g (mmol)   | 3, 4<br>g (mmol)        |                | Produkte <sup>a)</sup><br>( <i>R</i> )- <b>6, 7</b><br>Ausb. g Schmp. [°C] |              |                |
|---|---|-------------------------|----------------|--|--------------|----------------|
|   |   | 3                       | 4              | 6a   | 7a           | 6b             |
| <b>2a</b> 0.82<br>(8.27)  | 0.65 (8.2)  | <b>3</b> 2.36<br>(12.4) |                | <b>6a</b> 1.59   |              | -              |
| <b>2a</b> 1.6<br>(16.1)   | 1.35 (17.0)   | <b>4</b> 2.75<br>(24.0) |                | <b>7a</b> 1.99   |              | -              |
| <b>2b</b> 6.37<br>(56.3)  | 4.67 (59.0)   | <b>3</b> 16.1<br>(84.4) |                | <b>6b</b> 11.2   |              | -              |
| <b>2c</b> 1.03<br>(7.85)  | 0.68 (8.6)  | <b>3</b> 2.38<br>(12.5) |                | <b>6c</b> 1.34   |              | 71-72          |
| <b>2d</b> 2.0<br>(14.37)  | 1.18 (15.0)   | <b>3</b> 4.1<br>(21.5)  |                | <b>6d</b> 2.89   |              | 57.5-58.5      |
| <b>2d</b> 1.28<br>(9.19)  | 0.73 (9.17)   | <b>4</b> 1.6<br>(14.0)  |                | <b>7d</b> 1.45   |              | 37-38          |
| <b>2e</b> 7.2<br>(52.5)   | 4.48 (56.7)   | <b>3</b> 15.4<br>(80.8) |                | <b>6e</b> 9.29   |              | -              |
| <sup>1</sup> H-NMR  |   |                         |                |  |              |                |
| <b>6a</b>   | 1.05 (t, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 1.20-2.10 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.53 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 5.17 (t, 1 H, CH), 7.40-8.10 (m, 4 H, Ph) |                         |                |  |              |                |
| <b>6b</b>   | 0.92 (d, 6 H, CH <sub>3</sub> ), 1.60-1.95 (m, 3 H, CHCH <sub>2</sub> ), 2.48 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 5.05 (t, 1 H, CH), 7.20-7.90 (m, 4 H, Ph)               |                         |                |  |              |                |
| <b>6c</b>   | 2.00 (s, 3 H, SCH <sub>3</sub> ), 2.05-2.70 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> ), 2.43 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 5.20 (t, 1 H, CH), 7.15-7.85 (m, 4 H, Ph)                |                         |                |  |              |                |
| <b>6d</b>   | 1.05-2.0 (m, 11 H, C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 2.48 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 4.85 (d, 1 H, CH), 7.28-7.90 (m, 4 H, Ph)                                   |                         |                |  |              |                |
| <b>6e</b>   | 1.40-1.55 (m, 1 H, CH), 1.80-2.30 (m, 6 H, Cyclohexenyl), 2.46 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 4.92 (d, 1 H, CH), 5.57-5.72 (m, 2 H, Cyclohexenyl)                    |                         |                |  |              |                |
| <b>7a</b>   | 1.05 (t, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 1.35-2.15 (m, 4 H, CH <sub>2</sub> ), 3.20 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 5.26 (t, 1 H, CH)   |                         |                |  |              |                |
| <b>7d</b>   | 1.10-2.05 (m, 11 H, C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 3.20 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 5.02 (d, 1 H, CH)  |                         |                |  |              |                |
|   | Summenformel<br>(Molmasse)  | Ber. Gef.               | C              | H  | N            | S              |
| <b>6a</b>   | C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S<br>(253.3)  |                         | 56.89<br>56.90 | 5.96<br>6.10   | 5.53<br>5.36 | 12.65<br>12.45 |
| <b>6b</b>   | C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S<br>(267.3)  |                         | 58.41<br>58.39 | 6.41<br>6.49   | 5.23<br>5.21 | 11.99<br>12.11 |
| <b>6c</b>   | C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub><br>(285.4)   |                         | 50.51<br>50.74 | 5.30<br>5.27   | 4.90<br>4.83 | 22.47<br>22.26 |
| <b>6d</b>   | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> S<br>(293.4)  |                         | 61.41<br>61.54 | 6.53<br>6.57   | 4.77<br>4.69 | 10.92<br>10.72 |
| <b>6e</b>   | C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S<br>(291.4)  |                         | 61.83<br>62.04 | 5.88<br>6.02   | 4.81<br>4.64 | 11.00<br>10.93 |
| <b>7a</b>   | C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S<br>(177.2)   |                         | 40.66<br>40.58 | 6.26<br>6.36   | 7.90<br>7.93 | 18.09<br>17.91 |
| <b>7d</b>   | C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S<br>(217.3)   |                         | 49.75<br>49.77 | 6.96<br>6.97   | 6.45<br>6.43 | 14.75<br>14.50 |

<sup>a)</sup> ee-Werte der Ausgangsverbindungen, Reaktionszeit, Produkt-Ausb. (%) sowie Drehwerte der Produkte s. Tab. 2.

Dichlormethan, gibt man 10 µl Pyridin und 20 µl (*R*)-(+)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (MTPA-chlorid) oder 30 µl Acetanhydrid. Nach 2 h bei 60°C chromatographiert man die Lösung an Kieselgel (Säule 3 cm  $\times$  0.5 cm) mit 2 ml Dichlormethan und bestimmt dann gaschromatographisch den Diastereomerenüberschuß (de) der (*R*)-MTPA-Ester oder den Enantiomerenüberschuß (ee) der acetylierten Verbindungen aus dem Eluat. Die jeweils erzielten Enantiomerenüberschüsse sind in den Tab. 1–5 angeführt.

**Sulfonylierung von (*R*)-2 mit Toluolsulfonylchlorid (3) und Methansulfonylchlorid (4); Allgemeines:** Zu dem entsprechenden Cyanhydrin (*R*)-2 in Dichlormethan gibt man bei 0°C die angegebene Menge Pyridin und tropft eine Lösung von 3 bzw. 4 in Dichlormethan innerhalb 0.5–1 h zu. Man läßt unter Rühren in der angegebenen Zeit (Tab. 2) auf Raumtemp. erwärmen und engt das Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer ein. Man extrahiert den Rückstand dreimal mit Diethylether, filtriert vom ausgefallenen Pyridin-hydrochlorid ab und engt ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Dichlormethan (7:3) chromatographiert.

**(*R*)-2-(Trifluormethylsulfonyloxy)pentannitril (*R*)-8a:** Zu 4.1 g (14.5 mmol) 5 in 10–20 ml Dichlormethan tropft man bei –40°C eine Lösung von 1.66 g (13.7 mmol) 2,4,6-Collidin und 1.28 g (12.9 mmol) (*R*)-2a in 10–20 ml Dichlormethan, läßt 1.5 h rühren und erwärmt dann auf Raumtemp. Man rührt 1 h nach, engt das Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer i. Vak. ein, extrahiert den Rückstand dreimal mit Hexan/Dichlormethan, filtriert den ausgefallenen Feststoff ab und engt ein. Der Rückstand wird i. Vak. fraktioniert destilliert; Ausb. 2.18 g (73%), Sdp. 73–74°C/12 Torr. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.05 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20–2.27 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 5.37 (t, 1H, CH). – Weitere Daten s. Tab. 2.

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S (231.2) Ber. C 31.17 H 3.49 N 6.06 S 13.87  
Gef. C 30.92 H 3.51 N 6.03 S 13.92

**(*R*)-2-(Methylsulfonyloxy)-2-phenylethannitril (*R*)-7f; Allgemeines:** Zu (*R*)-2f in 30–80 ml Hexan/Dichlormethan (2.5:1) tropft man langsam bei der angegebenen Temperatur eine Lösung von Collidin und 4 in Hexan/Dichlormethan (2.5:1) und rührt die angegebene Zeit (Tab. 3). Dann wird das Lösungsmittel bei 0°C entfernt und der Rückstand mit 75 ml eiskaltem Wasser versetzt. Man extrahiert dreimal mit je 50 ml kaltem Diethylether, trocknet die vereinigten Extrakte mit Magnesiumsulfat und engt bei 0°C i. Vak. ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Dichlormethan (2:8) chromatographiert.

Tab. 8. Optimierungsbedingungen für die Umsetzung von (*R*)-2f mit 4/Collidin sowie physikalische Daten von (*R*)-7f

| ( <i>R</i> )-2f<br>g (mmol) | Collidin<br>g (mmol)      | 4<br>g (mmol) | ( <i>R</i> )-7f<br>Ausb. [g] |
|-----------------------------|---------------------------|---------------|------------------------------|
| 3.0 (22.5) <sup>a)</sup>    | 2.99 (24.7)               | 3.85 (33.6)   | 0.45 <sup>a)</sup>           |
| 1.7 (12.7)                  | 1.61 (13.3)               | 1.6 (13.97)   | 1.15                         |
| 1.83 (13.74)                | 1.74 (14.4)               | 1.73 (15.1)   | 1.98                         |
| 1.68 (12.6)                 | 1.60 (13.2)               | 1.58 (13.8)   | 1.64                         |
| 0.5 (3.75)                  | 0.45 (3.75)               | 0.57 (5.0)    | 0.46                         |
| 0.5 (3.75)                  | 0.51 (3.75) <sup>b)</sup> | 0.57 (5.0)    | 0.31                         |

(*R*)-7f <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 3.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.25 (s, 1 H, CH), 7.55 (m, 5 H, Ph)

| C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S<br>(211.2) | Ber. C 51.17<br>Gef. C 51.27 | H 4.29<br>H 4.39 | N 6.63<br>N 6.59 | S 15.18<br>S 15.36 |
|--|------------------------------|------------------|------------------|--------------------|
|--|------------------------------|------------------|------------------|--------------------|

<sup>a)</sup> Racemat. – <sup>b)</sup> Kaliumcarbonat als Base.

**In-situ-Darstellung von 2-Phenyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)-ethannitril (8f) und dessen Umsetzung mit Acetat**

a) Bei –80°C tropft man zu 0.70 g (5.26 mmol) (*R*)-2f (ee 98.8%) in 15 ml Hexan/Dichlormethan (2:1) 1.69 g (5.99 mmol) 5 und gibt nach 5 min 0.73 g (6.02 mmol) Collidin zu. Nach weiteren 5 min gibt man das Reaktionsgemisch zu der auf –70°C gekühlten Lösung von 1.85 g (9.64 mmol) Caesiumacetat in 20 ml Hexan, rührt 2 h bei –70°C und läßt dann auf Raumtemp. erwärmen (16 h). Man hydrolysiert mit 75 ml eiskaltem Wasser, extrahiert mit Diethylether, trocknet die vereinigten Extrakte mit Magnesiumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) chromatographiert; Ausb. 0.44 g (48%) (*R/S*)-9f. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.48 (s, 1H, CH), 7.5 (m, 5H, Ph).

b) Bei –80°C gibt man zu 1.0 g (7.51 mmol) (*R*)-2f (ee 98.7%) in 10 ml Hexan/Dichlormethan (2:1) 2.41 g (8.54 mmol) 5 und nach 5 min 1.06 g (8.7 mmol) Collidin. Nach weiteren 5 min wird das Reaktionsgemisch zu der auf –80°C gekühlten Lösung von 4.5 g (14.92 mmol) Tetrabutylammoniumacetat in 20 ml Hexan/Dichlormethan (1:3) gegeben und 6 h bei –80°C gerührt. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen (16 h), engt ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (8.5:1.5); Ausb. 0.42 g (32%) (*S*)-9f<sup>[6b,16a]</sup>, 20.9% ee.

Tab. 9. Umsetzung der (Sulfonyloxy)nitrile (*R*)-6,7,8 mit Kaliumacetat (KOAc) sowie NMR- (TMS als int. Standard,  $\delta$ ) und physikalische Daten

|    | Ausgangsverbindungen                         |                  |                 | Produkte <sup>a)</sup> |               |
|----|--|------------------|-----------------|------------------------|---------------|
|    | ( <i>R</i> )-6,7,8 <sup>a)</sup><br>g (mmol) | KOAc<br>g (mmol) |                 | ( <i>S</i> )-9         | Ausb. g       |
| 6a | 1.53 (6.04)                                  | 0.89 (9.1)       | a <sup>b)</sup> | 0.71                   | -93.1 (1.21)  |
| 7a | 1.1 (6.21)                                   | 0.92 (9.37)      | a               | 0.70                   |               |
| 8a | 0.5 (2.16)                                   | 0.32 (3.26)      | a               | 0.26                   |               |
| 6b | 2.5 (9.35)                                   | 1.37 (14.0)      | b               | 1.21                   | -89.8 (1.32)  |
| 6c | 1.1 (3.85)                                   | 0.61 (6.21)      | c               | 0.59                   | -80.3 (1.98)  |
| 6d | 2.0 (6.81)                                   | 1.07 (10.9)      | d               | 1.10                   | -57.7 (0.83)  |
| 7d | 1.25 (5.75)                                  | 0.96 (9.78)      | d               | 0.79                   |               |
| 6e | 1.1 (3.78)                                   | 0.61 (6.21)      | e               | 0.54                   | -50.4 (0.645) |

|    | <sup>1</sup> H-NMR   |           |                |              |              |
|----|--|-----------|----------------|--------------|--------------|
|    | Summenformel<br>(Molmasse)                                   | Ber. Gef. | C              | H            | N            |
| 9a | C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S<br>(211.2) |           | 61.91<br>61.86 | 8.44<br>8.32 | 9.03<br>9.26 |
| 9b | C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S<br>(173.2)  |           | 48.53<br>48.51 | 6.40<br>6.50 | 8.08<br>8.09 |
| 9d | C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub><br>(181.2)   |           | 66.27<br>66.32 | 8.34<br>8.32 | 7.72<br>7.56 |
| 9e | C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub><br>(179.2)   |           | 67.02<br>66.90 | 7.31<br>7.34 | 7.81<br>7.66 |

<sup>a)</sup> ee-Werte der Ausgangsverbindungen und Produkte, Reaktionszeit sowie Produkt-Ausb. (%) s. Tab. 5. – <sup>b)</sup> Siehe Lit.<sup>[20,21]</sup>

Umsetzung der 2-(Sulfonyloxy)nitrile (R)-6,7,8a–e mit Kaliumacetat; Allgemeines: Zur jeweils angegebenen Menge Kaliumacetat (Tab. 9) in 20–80 ml Dimethylformamid (DMF) tropft man bei Raumtemp. eine Lösung des entsprechenden (Sulfonyloxy)nitrils in 10–20 ml DMF. Es wird die angegebene Zeit nachgerührt (Tab. 5), mit 100 ml eiskaltem Wasser hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (8:2) chromatographiert.

Lipase-katalysierte Hydrolyse von (S)-9a zu (S)-2a<sup>[20]</sup>: Zu 1.0 g (7.08 mmol) (S)-9a (ee 96.5%) gibt man unter Rühren bei Raumtemp. 400 mg der in 200 ml Natriumacetat-Puffer (0.01 M, pH 4.5) aufgeschlammten Lipase (Amano PS). Der pH-Wert wird mit 0.02 N NaOH konstant auf 4.5 gehalten. Nach Beendigung der Reaktion (3 h) wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt, und der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Dichlormethan (3:1) chromatographiert; Ausb. 0.53 g (75%), ee 95.3%. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.10 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30–2.10 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 1H, OH), 4.59 (t, 1H, CH).

Hydrolyse von (S)-9a zu (S)-10a: 1.4 g (9.93 mmol) (S)-9a (ee 94.2%) werden 48 h bei Raumtemp. in 35 ml konz. Salzsäure gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand viermal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt, und der ee-Wert wird wie oben beschrieben bestimmt: 92.7% ee (MTPA-Derivat). Dann wird zu diesem Rückstand zur Abtrennung der gebildeten Essigsäure bei 0°C ein Überschuss an Diazomethan gegeben, und nach Beendigung der Reaktion (keine Gasentwicklung mehr) wird im Rotationsverdampfer i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (7:3) chromatographiert; Ausb. 0.67 g (51%) (S)-2-Hydroxypentansäure-methylester<sup>[26]</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +7.6 (c = 1.17, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.00 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20–1.95 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.20 (t, 1H, CH).

Umsetzung von (R)-7f mit Kaliumacetat in Essigsäure zu (S)-2-Acetoxy-2-phenylethannitril [(S)-9f]; Allgemeines: Man tropft bei 40°C zum jeweiligen Alkaliacetat in 15 ml Essigsäure innerhalb 1 h eine Lösung der angegebenen Menge (R)-7f ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 21; (R)-2f: ee >98%) in 5 ml Essigsäure und rührt die angegebene Zeit bei 40°C (Tab. 6). Dann hydrolysiert man mit 75 ml eiskaltem Wasser und extrahiert dreimal mit je 25 ml Diethylether. Die vereinigten Extrakte werden mit Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, mit Ma-

gnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (8:2) chromatographiert.

Umsetzung von (R)-7f mit Kaliumformiat in Ameisensäure zu (S)-2-(Formyloxy)-2-phenylethannitril: Wie oben beschrieben, jedoch Zugabe von (R)-7f in kleinen Portionen innerhalb 6 h; aus 0.50 g (2.36 mmol) (R)-7f [(R)-2f: ee >98%] und 5.0 g (59.4 mmol) Kaliumformiat in 10 ml Ameisensäure in 28 h bei 45°C; Ausb. 0.26 g (68%), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –8.5 (c = 2.23, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), ee 58.4%. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.52 (d, 1H, CH), 7.41–7.57 (m, 5H, Ph), 8.11 (d, 1H, CH).

- [1] 14. Mitteilung: F. Effenberger, A. Straub, V. Null, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1297–1301.
- [2] Vorläufige Mitteilung: F. Effenberger, U. Stelzer, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 866–867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 873–874.
- [3] U. Stelzer, Teil der Dissertation, Univ. Stuttgart, **1991**.
- [4] [4a] W. Becker, H. Freund, E. Pfeil, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 1139; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, 4, 1079. – [4b] U. Niedermeyer, M.-R. Kula, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 423–425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 386–388.
- [5] [5a] F. Effenberger, T. Ziegler, S. Förster, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 491–492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 458–460. – [5b] F. Effenberger, B. Hörsch, S. Förster, T. Ziegler, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1249–1252.
- [6] [6a] N. Matsuo, N. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5533–5534. – [6b] A. van Almsick, J. Buddrus, P. Hönicker-Schmidt, K. Laumen, M. P. Schneider, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1391–1393. – [6c] H. Ohta, Y. Miyamae, G. Tsuchihashi, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, 50, 3181–3184 und **1989**, 53, 215–222. – [6d] Y.-F. Wang, S.-T. Chen, K. K.-C. Liu, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1917–1920. – [6e] H. S. Bevinakatti, A. A. Banerji, R. V. Newadkar, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2453–2455. – [6f] F. Effenberger, B. Gutterer, T. Ziegler, E. Eckhardt, R. Aichholz, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 47–54.
- [7] T. Ziegler, B. Hörsch, F. Effenberger, *Synthesis* **1990**, 575–578.
- [8] F. Effenberger, M. Hopf, T. Ziegler, J. Hudelmayer, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1651–1659.
- [9] [9a] J. Brussee, F. Dofferhoff, C. G. Kruse, A. van der Gen, *Tetrahedron* **1990**, 46, 1653–1658. – [9b] W. R. Jackson, H. A. Jacobs, B. R. Matthews, G. S. Jayatilake, K. G. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1447–1450. – [9c] G. Cainelli, E. Mezzina, M. Panunzio, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3481–3484. – [9d] F. Effenberger, B. Gutterer, T. Ziegler, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 269–273.
- [10] [10a] F. Francis, O. C. M. Davis, *J. Chem. Soc.* **1909**, 95, 1403–1409. – [10b] J. Lichtenberger, Ch. Faure, *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1948**, 995–1001. – [10c] R. M. Dodson, H. W. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4517–4519. – [10d] J. D. Loudon, I. Wellings, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1780–1782. – [10e] A. Langbein, H. Merz, K.-H. Pook, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1910–1918. – [10f] K. Sisido, H. Nozaki, M. Nozaki, K. Okano, *J. Org. Chem.* **1954**, 19, 1699–1703.
- [11] [11a] H. Hashimoto, K. Asano, F. Fujii, J. Yoshimura, *Carbohydrate Res.* **1982**, 104, 87–104. – [11b] S. Czernecki, J. M. Valery, *Carbohydrate Res.* **1988**, 184, 121–130. – [11c] K. Shiosaki, G. Fels, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3230–3234.
- [12] K. Ichimura, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 1443–1450.
- [13] P. Fischer, R. Aichholz, U. Bözl, M. Juza, S. Krimmer, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 439–441; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 427–429.
- [14] [14a] R. K. Crossland, W. E. Wells, V. J. Shiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 93, 4217–4219. – [14b] F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 147–168; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 151–171.
- [15] R. W. Feenstra, E. H. M. Stokkingreef, R. J. F. Nivard, H. C. J. Ottenheim, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1215–1218.
- [16] [16a] M. Makosza, T. Goetzen, *Rocz. Chem.* **1972**, 46, 1059–1067. – [16b] G. H. Wahl, Jr., S. E. Zemyan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4545–4546. – [16c] *Wirkstoffe in Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln* (Hrsg.: Industrieverband Pflanzenschutz), Frankfurt/Main, **1982**. – [16d] K. H. Büchel, *Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfung*, Thieme Verlag, Stuttgart, **1977**.

Tab. 10. Umsetzungen von (R)-7f mit Alkaliacetat (MOAc) in Essigsäure zu (S)-9f sowie NMR-Daten

| Ausgangsverbindungen |                   | Umsatz <sup>b)</sup> | Produkt (S)-9f <sup>a)</sup> |   |
|----------------------|-------------------|----------------------|------------------------------|---|
| (R)-7f<br>g (mmol)   | MOAc<br>g (mmol)  |                      | Ausb.<br>g                   | [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup><br>(c, CHCl <sub>3</sub> ) |
| 1.0 (4.73)           | CsOAc 1.35 (7.03) | 26                   | 0.11                         | -   |
| 0.5 (2.36)           | CsOAc 6.3 (32.82) | >95                  | 0.36                         | -   |
| 0.51 (2.41)          | KOAc 2.31 (23.5)  | >95                  | 0.37                         | -   |
| 0.45 (2.13)          | KOAc 3.0 (30.6)   | >95                  | 0.34                         | -6.5 (3.16) <sup>c)</sup>                                 |

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.42 (s, 1H, CH), 7.44–7.55 (m, 5H, Ph)

<sup>a)</sup> Produktausbeute (%) sowie Reaktionszeit und -temp. s. Tab. 6. – <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt. – <sup>c)</sup> (R)-9f: +8.1 (c = 10, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[6b]</sup>.

- <sup>[17]</sup> I. A. Smith, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, *71*, 634–643.
- <sup>[18]</sup> <sup>[18a]</sup> F. Effenberger, U. Burkard, J. Willfahrt, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 50; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 65. — <sup>[18b]</sup> F. Effenberger, U. Burkard, J. Willfahrt, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *314*–333. — <sup>[18c]</sup> U. Burkard, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1594–1612.
- <sup>[19]</sup> <sup>[19a]</sup> B. Hörsch, Dissertation, Univ. Stuttgart, **1990**. — <sup>[19b]</sup> H. Ohta, Y. Kimura, Y. Sugano, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6957–6960.
- <sup>[20]</sup> B. Gutterer, Dissertation, Univ. Stuttgart, **1991**.
- <sup>[21]</sup> H. Ohta, S. Hiraga, K. Miyamoto, G. Tsuchihashi, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 3023–3027.
- <sup>[22]</sup> W. H. Kruizinga, B. Strijtveen, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4321–4323.
- <sup>[23]</sup> H. Bredereck, R. Gompper, H. G. v. Schuh, G. Theilig, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 753–774.
- <sup>[24]</sup> <sup>[24a]</sup> P. G. Gassman, T. T. Tidwell, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 279–285. — <sup>[24b]</sup> W. Kirmse, B. Goer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4556–4557. — <sup>[24c]</sup> X. Creary, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1625–1678.
- <sup>[25]</sup> F. Bohlmann, E. Winterfeldt, H. Brackel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2194–2205.
- <sup>[26]</sup> R. U. Lemieux, J. Geguère, *Can. J. Chem.* **1951**, *29*, 678–690.

[362/92]