

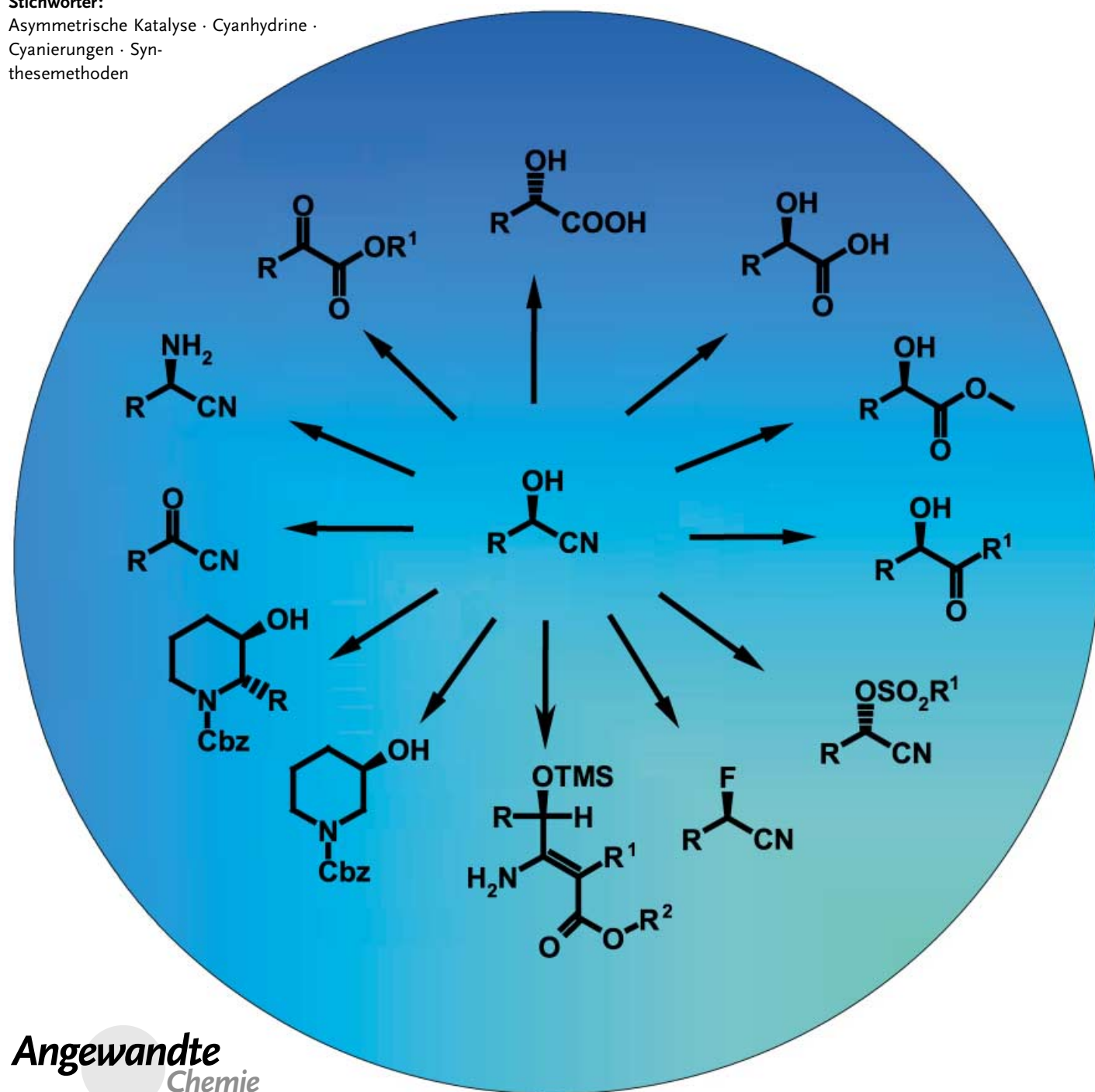
Katalytische Cyanierungen

Chemisch katalysierte asymmetrische Cyanhydrinsynthesen

Jean-Michel Brunel und Ian P. Holmes*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Cyanhydrine · Cyanierungen · Synthesemethoden



In den letzten 20 Jahren wurden bemerkenswerte Fortschritte bei der Entwicklung chemisch katalysierter asymmetrischer Cyanhydrinsynthesen erzielt. Klassische, meist stöchiometrische Syntheseverfahren mit hoher Substratspezifität sind durch eine neue Generation von Katalysatoren revolutioniert worden. Die heute verfügbaren Methoden konkurrieren mit enzymatischen Verfahren und übertreffen diese in vielen Fällen hinsichtlich Anwendungsbreite und Enantioselektivität. Insbesondere in der Synthese von biologisch wichtigen Naturstoffen und therapeutisch relevanten synthetischen Verbindungen finden chemisch katalysierte asymmetrische Cyanhydrinsynthesen vermehrt Anwendung.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	2811
2. Katalysatoren für die Cyanierung von Aldehyden	2813
3. Katalysatoren für die Cyanierung von Ketonen	2831
4. Zusammenfassung und Ausblick	2834

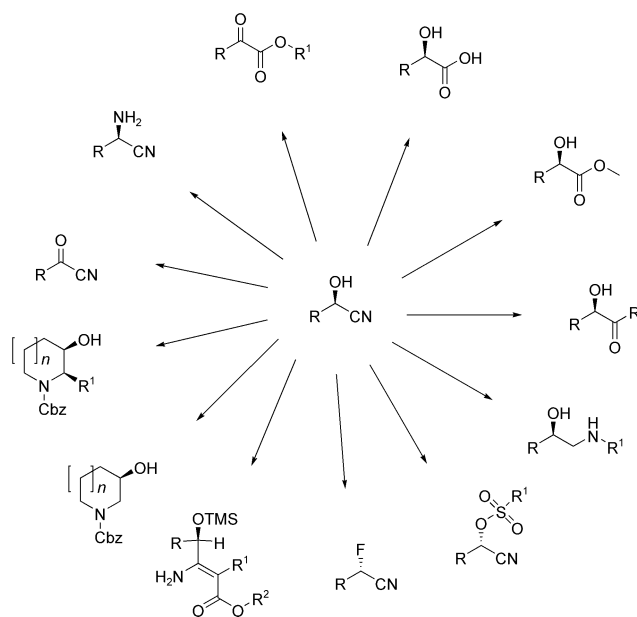
1. Einleitung

Die asymmetrische Cyanierung von Aldehyden und Ketonen zu Cyanhydrinen ist eine äußerst vielseitige synthetische Umwandlung.^[1–3] Obwohl aber zahlreiche effiziente Enzym- oder Peptid-katalysierte Methoden für die asymmetrische Cyanhydrinsynthese beschrieben sind, wird die asymmetrische Cyanierung beim Synthesedesign oft übersehen. Ein Grund könnte sein, dass die Anwendung enzymatischer Verfahren eine spezielle Laborausstattung erfordert und keine Standardreagentien eingesetzt werden. Außerdem werden Syntheseprotokolle, die nicht generell anwendbar sind, ungern herangezogen, insbesondere dann, wenn komplexe Synthesezwischenstufen oder gar ein Array komplexer Intermediate hergestellt werden sollen.

Neuere Fortschritte in der chemisch katalysierten asymmetrischen Cyanhydrinsynthese könnten die Verwendung chiraler Cyanhydrine revolutionieren. Die mittlerweile zur Verfügung stehenden Verfahren lassen sich zur Herstellung komplexer Strukturen in hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneten, voraussagbaren Enantioselektivitäten anwenden. Die Entwicklung solcher Systeme wird in diesem Aufsatz beschrieben.

1.1. Synthetische Umwandlung von Cyanhydrinen

Homochirale Cyanhydrine sind von großem Interesse in der Synthese, da sie in hoher optischer Reinheit in eine Vielzahl von Produkten mit wichtigen funktionellen Gruppen überführt werden können; Beispiele sind primäre^[7–9] und sekundäre^[10–12] α -Hydroxysäuren^[4] und α -Hydroxyketone,^[5,6] β -Hydroxyamine, α -Aminonitrile,^[13] α -Hydroxyester,^[14] α -Sulfonyloxynitrile,^[15] α -Fluornitrile,^[16] 3-Amino-2-trimethylsilyloxy-2-alkenate,^[17] 2,3-substituierte Piperidine^[18] und Azacycloalkan-3-ole.^[19] Viele dieser Verbindungen sind Zwischenstufen für weitere stereoselektive Umwandlungen. Auch wertvolle achirale Zwischenstufen wie α -Ketoester^[14] und Acylnitrile sind leicht aus Cyanhydrinen zugänglich (Schema 1).^[20]



Schema 1. Umsetzungen von Cyanhydrinen in der Synthese. TMS = Trimethylsilyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl.

1.2. Asymmetrische Cyanierungen in der organischen Synthese

Asymmetrische Cyanhydrine wurden als Zwischenstufen in der Synthese einer Vielzahl chiraler Verbindungen eingesetzt. Bis vor kurzem wurde jedoch der Schlüsselschritt der asymmetrischen Cyanhydrinsynthese vorwiegend mit enzymatischen Methoden oder Peptidkatalysatoren ausgeführt,

[*] Dr. I. P. Holmes
GlaxoSmithKline, Medicines Research Centre
Gunnels Wood Road, Stevenage
Hertfordshire, SG1 2NY (Großbritannien)
Fax: (+44) 1438-768-232
E-mail: ian.p.holmes@gsk.com
Dr. J.-M. Brunel
Faculté des Sciences de St Jérôme
IMRN INRA 1111, case 342
Av. Escadrille Normandie Niemen
13397 Marseille cedex 20 (Frankreich)

oder es wurden vordefinierte Stereozentren direkt cyaniert. Beispielsweise wurden (*S*)-(-)-Frontalin (**1**)^[21] und *N*-Acetyl-L-daunosamin (**2**)^[22] mit enzymatischen Methoden hergestellt; (-)-Tembamid (**3**), (-)-Aegelin (**4**) und (-)-Denopamin (**5**) wurden mit Peptidkatalysatoren,^[23] (+)-Biotin (**6**)^[24] durch substratgesteuerte Cyanierung synthetisiert (Abbildung 1).

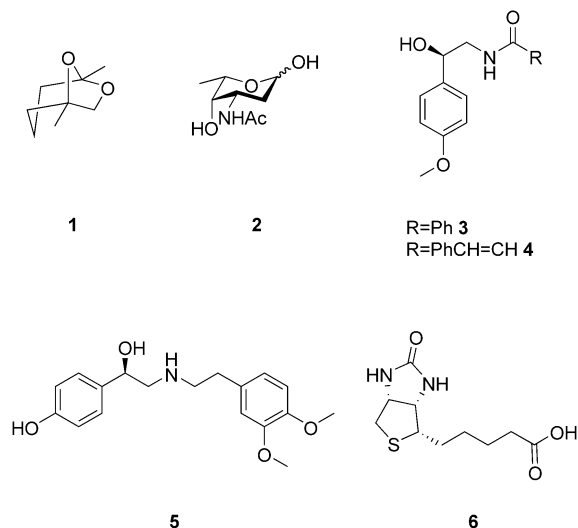


Abbildung 1. Beispiele für Verbindungen, die mit enantiomerenangereicherten Cyanhydrinen als Vorstufen synthetisiert wurden.

Chemisch katalysierte Cyanierungen sind heute praktikable Alternativen und werden zunehmend in Totalsynthesen von komplexen Molekülen eingesetzt. Zum Beispiel wurden die Epothilone A (**7**) und B (**8**)^[25] sowie fortgeschrittene Zwischenstufen von (2*S*)-Camptothecin (**9**)^[26] unter Anwendung einer chemisch katalysierten asymmetrischen Cyanierung synthetisiert (Abbildung 2). Auch rein synthetische Verbindungen wie der muscarinische Rezeptorantagonist (*S*)-Oxybutinin (**10**) wurden mithilfe chemisch katalysierter Methoden hergestellt.^[27]

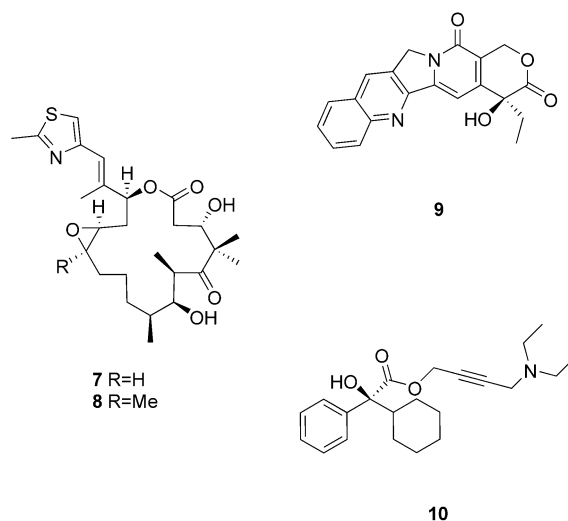


Abbildung 2. Beispiele für Verbindungen, die unter Anwendung einer chemisch katalysierten asymmetrischen Cyanierung synthetisiert wurden.

1.3. Gegenstand des Aufsatzes

In den letzten 20 Jahren wurden bemerkenswerte Fortschritte bei der Entwicklung chemisch katalysierter asymmetrischer Cyanhydrinsynthesen erzielt.^[1–3] Die entwickelten Reaktionen können in drei Klassen eingeteilt werden: chemische, enzymatische und peptidvermittelte Verfahren. In diesem Aufsatz richten wir unser Augenmerk ausschließlich auf die chemisch katalysierten Methoden. Die Bereiche Enzym-^[1–3] und Peptidkatalyse^[1,3] wurden in neueren Übersichten ausführlich beschrieben.

Zur vergleichenden Einschätzung präparativer Reaktionen kann eine Vielzahl von Faktoren herangezogen werden. In diesem Aufsatz konzentrieren wir uns auf Schlüsselparameter wie Ausbeute, Enantioselektivität, Substrattoleranz, eingesetzte Reagentien, Reaktionstemperatur und Reaktionszeit. Ebenfalls berücksichtigt wird die Frage, wie praktikabel eine Anwendung in der Synthese ist. Bei der Auswahl eines Reaktionsprotokolls aus der Vielzahl an verfügbaren Metho-



Jean Michel Brunel, geboren 1968 in Marseille, graduierte 1991 an der Ecole Supérieure de Chimie de Marseille und promovierte 1994 an der Université Aix Marseille III mit einer Arbeit zur Organophosphorchemie. Von 1994–1996 war er Postdoc bei Prof. H. B. Kagan (Université Paris Sud) und befasste sich mit der enantioselektiven katalytischen Oxidation von Sulfiden. Er wechselte 1997 als Chargé de Recherche an das CNRS und arbeitet heute am Institut Méditerranéen de Recherche en Nutrition. Sein Forschungsinteresse gilt unter anderem der asymmetrischen Katalyse und der Synthese neuer Antipilzmittel.



Ian Holmes, geboren 1971 in Beverley (England), graduierte (1993) und promovierte (1996 bei Dr. M. Mascal) an der Universität Nottingham. Nach zwei Jahren als Synthesechemiker bei Zeneca Pharmaceuticals wechselte er als Postdoc in die Arbeitsgruppe von Prof. H. B. Kagan, Paris. Derzeit beschäftigt er sich im Bereich Discovery Research bei GlaxoSmithKline mit der medizinischen Chemie von 7-Transmembranrezeptoren.

den müssen diese Faktoren im Hinblick auf die gewünschte Anwendung eingeschätzt und gegeneinander abgewogen werden. Wir hoffen, mit den hier vorgestellten Daten und Hinweisen einen Leitfaden an die Hand zu geben, der einen Vergleich der infrage kommenden Methoden ermöglicht.

Es sollte darauf hingewiesen werden, dass einige der hier beschriebenen Methoden nicht katalytisch, sondern stöchiometrisch sind. Diese Reaktionen wurden miteinbezogen, um die historische Entwicklung „echter“ katalytischer Systeme aufzuzeigen und damit einen kompletten Überblick auch über die Anfänge des Gebiets zu geben.

1.4. Cyanidquellen

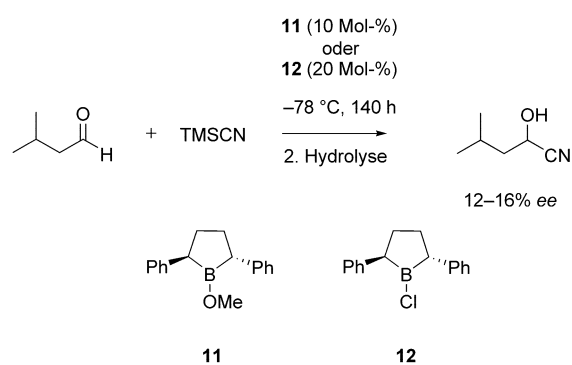
In sämtlichen hier vorgestellten Reaktionen wurden die Cyanhydrine durch Zugabe einer Cyanidquelle zu einem Aldehyd oder einem Keton hergestellt. Nahezu alle beschriebenen Verfahren verwenden Trimethylsilylcyanid (TMSCN) als Cyanidquelle. Die Verwendung von TMSCN ermöglicht die direkte Synthese des gewünschten Cyanhydrins in Form des entsprechenden Trimethylsilyl(TMS)-Ethers. Die Stabilität des TMS-Addukts, Folge einer energetisch favorisierten Si-O-Bindung, verhindert die Rückreaktion der Cyanierung und versperrt damit einen potenziellen Racemisierungsweg. TMSCN ist relativ teuer und trägt daher, insbesondere bei Synthesen in großem Maßstab, mit einem erheblichen Anteil zu den Synthesekosten bei. Des Weiteren ist es hochtoxisch und flüchtig, was die Handhabung größerer Mengen erschwert. Die am besten erforschte Alternative ist die Blausäure (HCN), die zwar vergleichsweise billig ist, aber ebenfalls Vorsicht bei der Lagerung und Handhabung erfordert.

Relativ neu sind asymmetrische Cyanhydrinsynthesen unter Verwendung alternativer Cyanidquellen. Untersucht wurden Reagentien wie Kaliumcyanid (Abschnitte 2.2.5 und 2.3), Acetoncyanhydrin (Abschnitt 2.1) und Cyanformiate (Abschnitte 2.6, 2.7 und 3), die ausgezeichnete Ergebnisse lieferten. Alternative Cyanidquellen und Synthesestrategien werden zweifellos auch in Zukunft im Blickpunkt der Forschungen stehen.

2. Katalysatoren für die Cyanierung von Aldehyden

2.1. Bor-Katalysatoren

1986 berichteten Reetz et al. über die erste enantioselektive Addition von TMSCN an einen Aldehyden, katalysiert durch eine optisch aktive Lewis-Säure. In Gegenwart von **11** (10 Mol-%) oder **12** (20 Mol-%) wurde TMSCN an Isobutanal addiert. Durch Hydrolyse entstand das entsprechende Cyanhydrin in Ausbeuten von 45–55 % (Schema 2). Enantiomerenüberschüsse von 12–16 % wurden erhalten, die absoluten Konfigurationen der Produkte wurden allerdings nicht bestimmt.^[28] Diese einzelne Studie belegte – trotz der niedrigen Enantioselektivität und der langen Reaktionszeiten – das Potenzial von Lewis-Säure-Katalysatoren in asymmetrischen Cyanhydrinsynthesen.



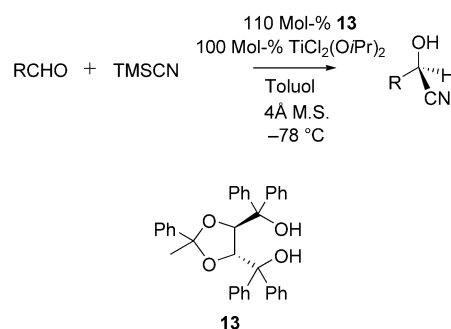
Schema 2. Asymmetrische Trimethylsilylcyanierung, vermittelt durch Bor-haltige Lewis-Säure-Katalysatoren.

2.2. Titankatalysatoren

Aufbauend auf den Befunden von Reetz et al. wurden zahlreiche Lewis-Säure-Systeme mit Anwendungspotenzial für asymmetrische Cyanhydrinsynthesen erforscht und beschrieben. Das Gebiet, das die größte Aufmerksamkeit hierbei erhalten hat, ist ohne Zweifel das der Titan(IV)-Katalyse.

2.2.1. Systeme mit Taddol-Liganden

Das erste Beispiel eines Titan(IV)-Reagens zur asymmetrischen Erzeugung von Cyanhydrinen beschrieben Narasaka et al. Ende der 80er Jahre.^[29] Sie berichteten über die Umsetzung einer Reihe von Aldehyden mit einem Überschuss TMSCN in Gegenwart eines Titan(IV)-Komplexes des 1,4-Diols **13** und 4-Å-Molekularsieb (Schema 3, Tabelle 1).



Schema 3. Cyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Taddol-System von Narasaka et al.^[29]

Tabelle 1: Cyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Taddol-System von Narasaka et al. (Schema 3).^[29]

Nr.	R	T [°C] ^[a]	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Ph	22	122	68	73 (R)
2	Ph	–78	12	79	96 (R)
3	PhCH_2CH_2	22	20	88	91 (R)
4	PhCH_2CH_2	–78	12	89	74 (R)
5	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	–78	48	77	68 (R)
6	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	22	23	85	93 (R)
7	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	–78	24	66	76 (R)

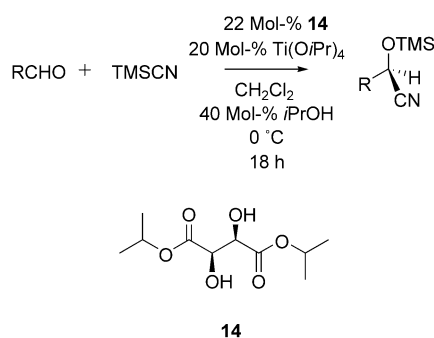
[a] Temperatur der Katalysatorerzeugung.

Die Verwendung stöchiometrischer Anteile an Reagens erwies sich als notwendig; Versuche mit substöchiometrischen Anteilen ergaben Ausbeuten, die mit den Anteilen der vorliegenden Titanspezies korrelierten. Auch die Temperatur bei der Bildung des Titan(IV)-Reagens beeinflusste die Selektivität. Bei niedrigen Temperaturen der Katalysatorerzeugung führten aromatische Aldehyde zu den besten Enantioselektivitäten, während bei Raumtemperatur mit aliphatischen Systemen die besseren Ergebnisse erzielt wurden. Bemerkenswerterweise wurde in allen Reaktionen das Cyanhydrinprodukt direkt isoliert, und nicht das entsprechende TMS-Addukt.^[30] Weitere Untersuchungen zeigten auch, dass die Reaktionen ausschließlich die kinetisch begünstigten Produkte lieferten und die Behandlung racemischer Proben der Cyanhydrine unter enantioselektiven Bedingungen zu keinem Wechsel in der Enantioselektivität führte.

Diese Synthesen, wenn auch nicht katalytisch, belegten, dass mit einem synthetischen Lewis-Säure-Reagens hohe Enantioselektivitäten möglich sind. Es sollte nur kurze Zeit dauern, bis ein echtes katalytisches System beschrieben wurde.

2.2.2. Systeme mit Tartratester-Liganden

Das erste Beispiel eines substöchiometrischen Titan(IV)-Systems zur Erzeugung enantiomerenangereicherter Cyanhydrine wurde auf der Basis des Sharpless-Katalysators für die asymmetrische Epoxidierung entwickelt. Oguni et al. untersuchten die Reaktion von Aldehyden mit TMSCN, katalysiert durch äquimolare und später substöchiometrische Anteile an Titan(IV)-Komplexen von L-(+)-Diisopropyltartrat (**14**) (Schema 4, Tabelle 2).^[31] Es zeigte sich, dass der



Schema 4. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Diisopropyltartrat-System von Oguni et al.^[31]

Tabelle 2: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Diisopropyltartrat-System von Oguni et al. (Schema 4).^[31]

Nr.	Aldehyd	äquimolar		20 Mol-% Kat.	
		Ausb. [%]	ee [%]	Ausb. [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	63	88	84	91 (R)
2	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	89	77	79	65 (R)
3	<i>p</i> -Anisaldehyd	90	81	88	77 (R)
4	2-Naphthaldehyd	89	73	80	60 (R)
5	Thiophen-2-carbaldehyd	92	81	84	83 (R)

Zusatz von Additiven essenziell für gute Enantioselektivitäten war. Zwei Äquivalente Propan-2-ol (bezüglich des Titankomplexes) führten zu optimalen Bedingungen.^[32] In Gegenwart von Propan-2-ol wurden hohe Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse von bis zu 91 % bei Reaktionen mit 20 Mol-% Katalysator erzielt.

Anders als mit den im vorigen Abschnitt beschriebenen Taddol-Reagentien wurden in diesen Reaktionen die Trimethylsilyladdukte der Cyanhydrine erhalten. Die Autoren schlugen einen Katalysezyklus vor, wonach in situ gebildetes HCN (durch Hydrolyse von TMSCN mit Propan-2-ol) die Reaktion einleitet. Der entstehende Titankomplex reagiert mit TMSCN oder HCN unter Bildung einer chiralen Titanspezies, die die asymmetrische Silylcyanierung ausführt. Der Vorschlag wurde durch mechanistische Untersuchungen untermauert.

Dieses Syntheseprotokoll zeigte klar, dass hohe Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse auch mit substöchiometrischen Anteilen chiraler Lewis-Säure-Systeme möglich sind. Außerdem wurden die Synthesen bei 0 °C ausgeführt, was gegenüber den zuvor beschriebenen Verfahren eine wichtige Verbesserung hinsichtlich der Reaktionsführung bringt. Allerdings ist die Substrattoleranz der Reaktion unter diesen Bedingungen niedrig. Geringe Modifikationen in der Aldehydstruktur führten zu signifikant niedrigeren Enantioselektivitäten. Daneben ist die Katalysatorbelastung von 20 Mol-% verhältnismäßig hoch.

2.2.3. Ein Titan-Triol-Komplex

Angeichts der vielversprechenden Resultate mit Titan(IV)-Komplexen als substöchiometrische Katalysatoren in der Cyanhydrinsynthese wurden andere Ligandensysteme erforscht. Mit Blick auf die Entwicklung eines industriell anwendbaren Verfahrens untersuchten de Vries et al. die Hydrocyanierung in Gegenwart eines Titankomplexes mit chiraalem Alkoholliganden. HCN ist bei Cyanierungen in größerem Maßstab TMSCN aus Kostengründen vorzuziehen. Da alle bis dahin entwickelten Titan-Diol-Komplexe nicht kompatibel zu einer Anwendung mit HCN waren, entwickelten die Autoren den asymmetrischen Titan-Triol-Komplex **15** (Abbildung 3). Es wurde angenommen, dass **15** weniger anfällig gegen eine Verdrängung der Alkoxidgruppe durch Cyanid ist, als die zuvor untersuchten Diole. Leider wurde selbst mit stöchiometrischen Anteilen von **15** keine Reaktion von HCN mit Benzaldehyd beobachtet, dagegen erwies sich **15** als ein aktiver Katalysator für die Trimethylsilylcyanierung von Benzaldehyd.^[33] Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde Benzaldehyd mit stöchiometrischen Anteilen von **15** in Gegenwart von Molekularsieb bei –20 °C in 2 h in (*S*)-Mandelonitril mit 92 % Ausbeute und 76 % ee umgewandelt (Schema 5). Die Reaktion konnte auch mit nur 10 Mol-% des Katalysators ausgeführt werden, allerdings bei deutlich längeren Reaktionszeiten (12 h) und niedrigeren Ausbeuten

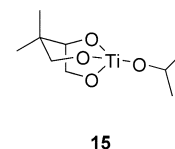
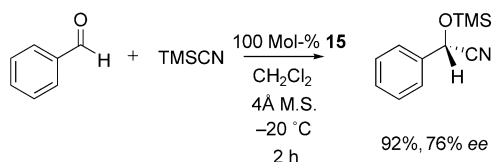


Abbildung 3. Ti-tankomplex **15**.



Schema 5. Reaktion von Benzaldehyd mit TMSCN in Gegenwart von **15** in stöchiometrischen Mengen.

(70 %) und Enantioselektivitäten (10 %). Die Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 200 Mol-% führte ebenfalls zu schlechteren Ergebnissen.

Die synthetische Bandbreite der Reaktion wurde nicht näher erforscht, und lediglich ein weiterer Aldehyd, 3-Hydroxybenzaldehyd, wurde untersucht. Bei dieser Umsetzung musste die Phenolgruppe geschützt werden. Das Trimethylsilyladdukt reagierte unter Bildung des entsprechenden Cyanhydrins mit einem Enantiomerenüberschuss von 30 %. Eine mögliche Addition von TMSCN an ein Keton in Gegenwart von **15** wurde ebenfalls versucht, jedoch ohne Erfolg.

Gegenüber den Ergebnissen mit den in den vorigen Abschnitten beschriebenen Diolkomplexen ergeben die Umsetzungen mit dem Triolkomplex **15** keinen Vorteil; die Enantioselektivitäten könnten sowohl bei den stöchiometrischen als auch bei den substöchiometrischen Reaktionen besser sein. Dieses Katalysatorsystem wurde später jedoch mit guten Resultaten in der problematischen Ketoncyanierung eingesetzt, allerdings unter sehr drastischen Bedingungen (siehe Abschnitt 3).

2.2.4. Systeme mit C₁-symmetrischen Schiff-Basen und verwandten Liganden

Die durch Titankomplexe von Schiff-Basen vermittelte Hydrocyanierung und Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden hat sich als ein wichtiges Forschungsgebiet etabliert. Die ersten Arbeiten auf diesem Gebiet stammen aus den Arbeitsgruppen von Inoue und Oguni, die beide Titankomplexe von C₁-symmetrischen Liganden entwickelten.

Inoue et al. stießen auf solche Systeme bei Studien zu biomimetischen Umsetzungen mit synthetischen Peptiden als Katalysatoren. Nachdem sie gezeigt hatten, dass bestimmte Dipeptide die asymmetrische Addition von HCN an Aldehyde katalysieren,^[1,3] untersuchten sie die Verwendung von Titankomplexen mit von Aminosäuren abgeleiteten Schiff-Basen.^[34,35] Eine Reihe von Titankomplexen wurde hergestellt und auf eine katalytische Wirkung in der Reaktion von Benzaldehyd mit HCN getestet. Dabei zeigte sich, dass Dipeptide den Monozeptiden überlegen waren, vorausgesetzt, dass beide Reste die gleiche absolute Konfiguration hatten. Den Studien zufolge beeinflusste der N-terminale Rest die absolute Konfiguration der Produkte und der C-terminale Rest den Grad der Enantioselektivität. Die Gegenwart einer Amidbindung erwies sich als entscheidende Voraussetzung für einen effizienten Katalysator. Auch wurde nachgewiesen, dass abnehmende sterische Hinderung am C-terminalen Rest, z. B. durch Ersetzen der Aminosäure durch

Aminocyclohexan oder Piperidin, und zunehmende sterische Beanspruchung in der Umgebung der Schiff-Base zu einer Inversion der absoluten Konfiguration des Produktes führt. Daraus folgte, dass jedes der beiden Produkt-Enantiomere unter der Verwendung natürlich vorkommender Aminosäuren erhalten werden kann.^[36]

Eine Vielzahl hochaktiver Titankatalysatoren wurde mit diversen Peptidliganden hergestellt (Abbildung 4). Hierzu gehören Nap-(S)-Val-(S)-Trp-OMe (**16**), dessen Titan(IV)-

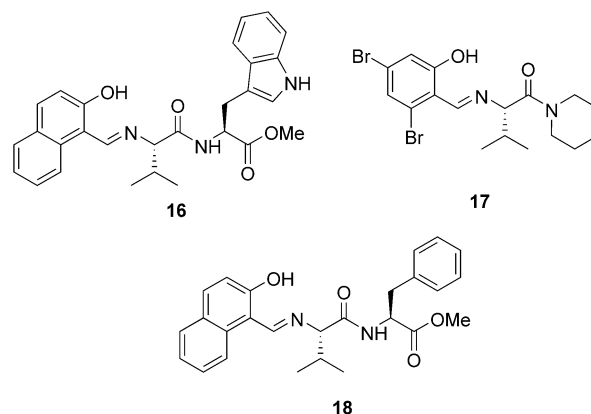
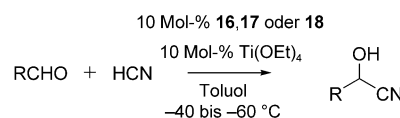


Abbildung 4. Von Peptiden abgeleitete Liganden nach Inoue et al.^[37]

Komplex in der katalytischen Addition von HCN an aromatische Aldehyde Enantiomerenüberschüsse von bis zu 90 % erzielt, Dbs-(S)-Val-Pip (**17**), der Produkte mit entgegengesetzter absoluter Konfiguration mit bis zu 97 % ee liefert, und Nap-(S)-Val-(S)-Phe-OMe (**18**), der zu vergleichsweise guten Ausbeuten bei α,β -Alkenyl- und aliphatischen Aldehyden führt (Schema 6, Tabelle 3).^[37]



Schema 6. Hydrocyanierung von Aldehyden, katalysiert durch die C₁-symmetrischen Schiff-Basen-Systeme von Inoue et al.^[37]

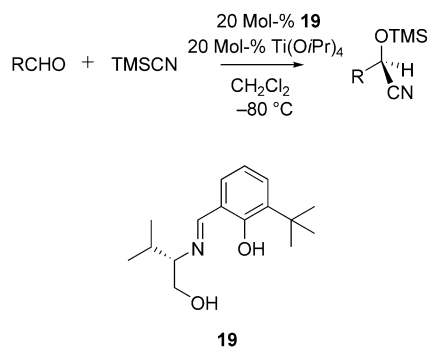
Tabelle 3: Hydrocyanierung von Aldehyden, katalysiert durch die C₁-symmetrischen Schiff-Basen-Systeme von Inoue et al (Schema 6).^[37]

Nr.	Aldehyd	Ligand	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	2-Naphthaldehyd	16	7.5	55	90 (R)
2	2-Naphthaldehyd	17	84	63	72 (S)
3	m-Anisaldehyd	16	4	71	85 (R)
4	m-Anisaldehyd	17	41	79	97 (S)
5	Heptanal	18	13	96	76 (R)
6	Cyclohexancarbaldehyd	18	1.5	85	54 (R)

Weiterhin wurde die Aktivität dieser Titankomplexe in Reaktionen mit TMSCN untersucht. Im Unterschied zu den guten Ergebnissen bei Umsetzungen mit HCN wurden mit

TMSCN nur niedrige Selektivitäten erzielt. Durch Ersetzen von Titan mit Aluminium wurde hingegen ein aktiver Katalysator erhalten, der bei Umsetzungen mit TMSCN zu hohen Enantioselektivitäten führte (siehe Abschnitt 2.6).^[38]

Oguni et al. entwickelten ebenfalls Systeme zur asymmetrischen Cyanierung von Aldehyden mit Titan(IV)-Katalysatoren mit *C*₁-symmetrischen Schiff-Basen als Liganden. Mit Katalysatoren aus β -Aminoalkoholen wurden Enantioselektivitäten von bis zu 91 % für die Addition von TMSCN an Aldehyde erreicht. Die Autoren testeten zunächst eine Reihe von Schiff-Basen, die von chiralen β -Aminoalkoholen wie *L*-Valinol und *L*-tert-Leucinol abgeleitet wurden. Bei Verwendung dieser Liganden wurde eine signifikante Beschleunigung der Reaktionen beobachtet: Zum Beispiel verlief die Reaktion von Benzaldehyd mit TMSCN in Gegenwart von 20 Mol-% des Titankomplexes von **19** sechsmal schneller als mit 20 Mol-% Ti(O*i*Pr)₄ allein.^[39] Die Trimethylsilylcyanierung einer Vielzahl von Aldehyden wurde mit dem von **19** abgeleiteten Katalysatorsystem untersucht, womit die generelle Anwendbarkeit des Systems belegt wurde (Schema 7, Tabelle 4).



Schema 7. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das *C*₁-symmetrische Schiff-Basen-System von Oguni et al.^[39]

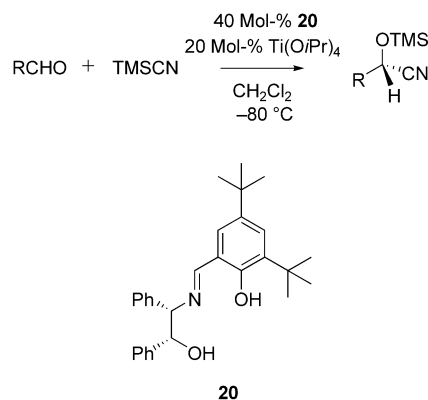
Tabelle 4: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das *C*₁-symmetrische Schiff-Basen-System von Oguni et al. (Schema 7).^[39]

Nr.	Aldehyd	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Benzaldehyd	36	67	85 (<i>R</i>)
2	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	36	68	71 (<i>R</i>)
3	<i>p</i> -Anisaldehyd	36	62	91 (<i>R</i>)
4	2-Naphthaldehyd	36	76	73 (<i>R</i>)
5	Zimtaldehyd	36	81	72 (<i>R</i>)
6	Cyclohexancarbaldehyd	12	72	65 (<i>R</i>)
7	Pivalaldehyd	36	58	70 (<i>R</i>)

Zur Optimierung der Ergebnisse wurde der Einfluss von Faktoren wie Lösungsmittel, Konzentration, Stöchiometrie, Temperatur und Katalysatorbeladung untersucht. Interessanterweise wurde entdeckt, dass katalytische Reaktionen (20 Mol-%) stärker enantioselektiv waren als Reaktionen mit stöchiometrischen Anteilen des Katalysators. Mit unterschiedlichen Methoden wurde versucht, die Identität des aktiven Katalysators herauszufinden. Anhand der Ergebnisse

konnten eine Struktur und davon abgeleitet ein Mechanismus vorgeschlagen werden. Demnach bestimmt die Abschirmung einer Seite des aktivierten Aldehyds durch Substituenten am Aminoalkohol den stereochemischen Verlauf der Reaktion.^[40,41]

Schiff-Basen mit β -Aminoalkoholfunktion wurden auch von Yaozhong et al. untersucht. Mit enantiomerenreinen 2-Amino-1,2-diphenylethanol-Derivaten als Liganden konnten aktive Titankatalysatoren hergestellt werden. Zum Beispiel wurden mit **20** in der Addition von TMSCN an Aldehyde Enantiomerenüberschüsse von bis zu 92 % erhalten (Schema 8, Tabelle 5).^[42]



Schema 8. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das *C*₁-symmetrische Schiff-Basen-System von Yaozhong et al.^[42]

Tabelle 5: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das *C*₁-symmetrische Schiff-Basen-System von Yaozhong et al. (Schema 8).^[42]

Nr.	Aldehyd	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Benzaldehyd	60	72	92 (<i>S</i>)
2	3-Phenoxybenzaldehyd	60	58	49 (<i>S</i>)
3	<i>o</i> -Chlorbenzaldehyd	60	76	91 (<i>S</i>)
4	(<i>E</i>)-Zimtaldehyd	60	60	54 (<i>S</i>)
5	<i>p</i> -Anisaldehyd	60	31	48 (<i>S</i>)

Eine Anzahl von Variablen stellte sich als entscheidend für die Einstellung enantioselektiver Bedingungen heraus. Die Substituenten an der Salicylaldehydgruppe des Katalysators beeinflussten den Enantiomerenüberschuss, wobei sich das Di(*tert*-butyl)-Derivat als optimal erwies. Auch das stöchiometrische Verhältnis Ligand/Titan hatte einen deutlichen Einfluss auf den Enantiomerenüberschuss. Im Unterschied zum Oguni-System verliefen Reaktionen mit stöchiometrischen Anteilen des Titankomplexes mit höheren Enantiomerenüberschüssen als solche mit substöchiometrischen Anteilen.^[43]

Auch andere Aminoalkoholsysteme wurden untersucht, darunter die von nobin (**23**) abgeleiteten Derivate **21** und **22** durch Che et al.^[44] Somanathan, Walsh et al. beschrieben eine Reihe von aktiven Katalysatoren, unter anderem mit dem von *cis*-1-Amino-2-indanol abgeleiteten **24** (Abbildung 5).^[45] Tang et al. berichteten über Ti-Katalysatoren mit chiralen,

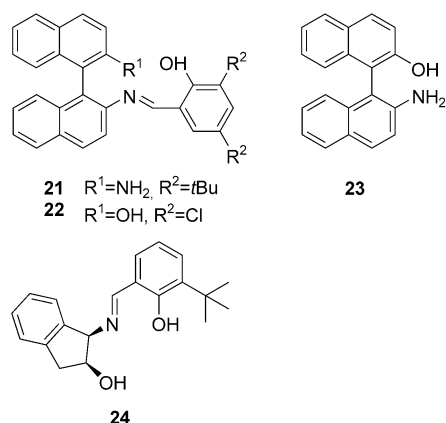
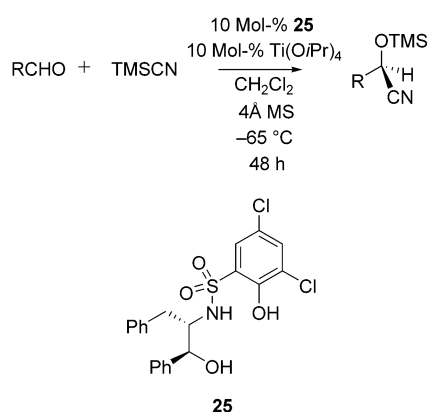


Abbildung 5. C_1 -symmetrische Schiff-Basen-Systeme.

von Campher abgeleiteten Schiff-Base-Liganden, die Enantioselektivitäten von bis zu 66 % ergaben.^[46]

Eine verwandte Strategie wurde von Choi et al. entwickelt, die Sulfonamide chiraler 1,2-Aminoalkohole untersuchten. Der aus Titanisopropoxid und dem Liganden **25** in situ gebildete Komplex erwies sich als guter Katalysator für die Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden (Schema 9, Tabelle 6). Bei -65°C konnten mehrere Aldehyde in die entsprechenden Cyanhydrine umgewandelt werden, wobei mit 10 Mol-% Katalysator Enantiomerenüberschüsse von bis zu 96 % entstanden. Bemerkenswerterweise ergaben sowohl



Schema 9. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Sulfonamid-System von Choi et al.^[47]

Tabelle 6: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Sulfonamid-System von Choi et al. (Schema 9).^[47]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd ^[a]	90	94 (R)
2	<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd	93	90 (R)
3	<i>p</i> -Anisaldehyd	100	94 (R)
4	<i>o</i> -Anisaldehyd	100	86 (R)
5	2-Naphthaldehyd	95	96 (R)
6	(<i>E</i>)-Zimtaldehyd	100	93 (R)
7	Isobutyraldehyd	100	95 (R)

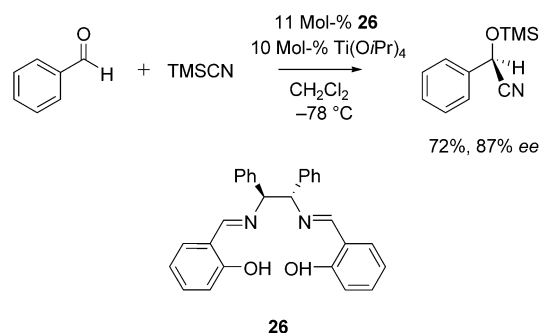
[a] 5 Mol-% Katalysator.

aliphatische wie auch aromatische Aldehyde ausgezeichnete Enantiomerenüberschüsse.^[47]

Die meisten der genannten C_1 -symmetrischen Systeme liefern Cyanhydrine mit hoher Enantioselektivität. Erwartungsgemäß haben sich Anwendungsbreite und Enantioselektivitäten mit der Zeit verbessert, wobei vermutlich die Systeme von Choi et al. die bis dato besten Ergebnisse liefern. Jedes der geschilderten System hat seine Vorteile, z. B. bei der Invertierung der Konfiguration durch Modifikation der Katalysatorstruktur, was die Verträglichkeit mit HCN als Cyanidquelle anbelangt oder bezüglich allgemeiner Anwendbarkeit. Auf der anderen Seite haben diese Syntheseprotokolle aber einige grundlegende Nachteile: die erforderliche Anwendung tiefer Temperaturen, lange Reaktionszeiten und, von einer Ausnahme abgesehen, die Verwendung von TMSCN als Cyanidquelle. Diese Bedingungen sind für die Synthese einzelner Verbindungen in kleinen Mengen zwar akzeptabel, eignen sich jedoch nicht für moderne Array-Techniken oder für die Maßstabvergrößerung zur Herstellung von Targetmolekülen oder synthetischen Monomeren. Somit sind diese Syntheseprotokolle im klassischen medizinisch-chemischen Umfeld zwar nützlich, für eine Anwendung in der modernen Wirkstoffsuche oder in der technischen Synthese kommen sie aber nicht infrage.

2.2.5. C_2 -symmetrische Schiff-Basen und verwandte Liganden

1996 berichteten Jiang et al. über Katalysatoren zur Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, die von C_2 -symmetrischen Schiff-Basen abgeleitet sind. In Anlehnung an die äußerst erfolgreiche Verwendung ähnlicher Liganden in anderen katalytischen asymmetrischen Prozessen, entwickelten sie eine Reihe von Liganden, die sich vom enantiomerenreinen 1,2-Diphenylethyldiamin und unterschiedlichen Salicylaldehydderivaten ableiten, z. B. **26**. Der Titan-komplex von **26** erwies sich als ein aktiver enantioselektiver Katalysator; so verlief die Umsetzung von Benzaldehyd zu (*R*)-Mandelonitril mit bis zu 87 % ee (Schema 10). Es zeigte sich, dass mehrere experimentelle Parameter Umsätze und Enantioselektivitäten beeinflussen. Anders als bei den C_1 -symmetrischen Systemen sind Katalysatoren mit sterisch weniger gehinderten Salicylaldehyden enantioselektiver. Auch das Verhältnis Titanspezies/Ligand hatte einen deutlichen Effekt, ebenso wie die Katalysatorbeladung. Hohe



Schema 10. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das C_2 -symmetrische Schiff-Basen-System von Jiang et al.^[48,49]

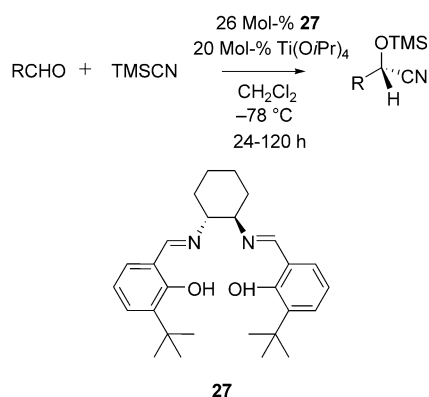
Enantiomerenüberschüsse wurden bei stöchiometrischen Katalysatorbeladungen erhalten, niedrigere bei Verringerung der Beladung auf 50 Mol-%. Weitergehenden Untersuchungen zufolge führen noch niedrigere Beladungen wiederum zu höheren Enantiomerenüberschüssen (Maximum bei 10 Mol-%). Dies wurde auf Aggregationseffekte zurückgeführt, die bei einigen Titankatalysatorsystemen beobachtet wurden. Eine Reihe von Cyanhydrinen wurde mit dieser optimierten Methode hergestellt, wobei aromatische Aldehyde mit höheren Selektivitäten reagierten als aliphatische (Tabelle 7).^[48, 49]

Tabelle 7: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das C_2 -symmetrische Schiff-Basen-System von Jiang et al. (Schema 10).^[48, 49]

Nr.	Aldehyd	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Benzaldehyd	24	72	87 (<i>R</i>)
2	<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd	36	76	84 (<i>R</i>)
3	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	36	60	82 (<i>R</i>)
4	<i>p</i> -Anisaldehyd	36	68	74 (<i>R</i>)
5	(<i>E</i>)-Zimtaldehyd	36	70	72 (<i>R</i>)
6	Pivalaldehyd	36	85	73 (<i>R</i>)
7	<i>n</i> -Nonanal	36	58	22 (<i>R</i>)

Unabhängig davon berichteten 1996 Belokon, North et al. ebenfalls über Katalysatoren mit C_2 -symmetrischen Schiff-Basen als Liganden. Sie entwickelten aus enantiomerenreinem 1,2-Diaminocyclohexan und substituierten Salicylaldehyden abgeleitete Liganden, deren Titankomplexe sich als aktive enantioselektive Katalysatoren erwiesen. Im Unterschied zu den Arbeiten von Jiang et al. wurde in Tests gefunden, dass ringsubstituierte Salicylaldehyde besser geeignet sind, wobei das 3-*tert*-Butyl-Analogon **27** die besten Ergebnisse lieferte. Mit 20 Mol-% des von **27** abgeleiteten Titankatalysators wurde eine Reihe von Aldehyden in Cyanhydrine überführt (Schema 11, Tabelle 8). Auch zeigte sich, dass das katalytische System einen ungewöhnlich breiten Temperaturbereich toleriert.^[50]

Aufbauend auf diesen Ergebnissen untersuchten Belokon et al. mehrere Systeme, die aus einem chiralen Paracyclophan zugänglich waren. Aus dem enantiomerenreinen 4-Hydroxy-5-formyl-[2.2]paracyclophan **28** (FHPC) konnten mit einer



Schema 11. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Titankomplex des Liganden **27**.^[50]

Tabelle 8: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Titankomplex des Liganden **27** (Schema 11).^[50]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Benzaldehyd	68	75 (<i>S</i>)
2	<i>p</i> -Anisaldehyd	70	62 (<i>S</i>)
3	(<i>E</i>)-Zimtaldehyd	60	77 (<i>S</i>)
4	Pivalaldehyd	55	77 (<i>S</i>)

Anzahl von Diaminen C_2 -symmetrische Schiff-Basen hergestellt werden, von denen wiederum einige als Liganden in hochselektiven Titankomplexen eingesetzt wurden (Abbildung 6). Das optimierte System, identifiziert als **29**, katalysierte in Gegenwart von 10 Mol-% Katalysator bei -78°C die Addition von TMSCN an Benzaldehyd unter Bildung von Mandelonitril in 90 % Ausbeute und mit 84 % *ee*. Die Reaktion war jedoch sehr langsam und dauerte 120 h.

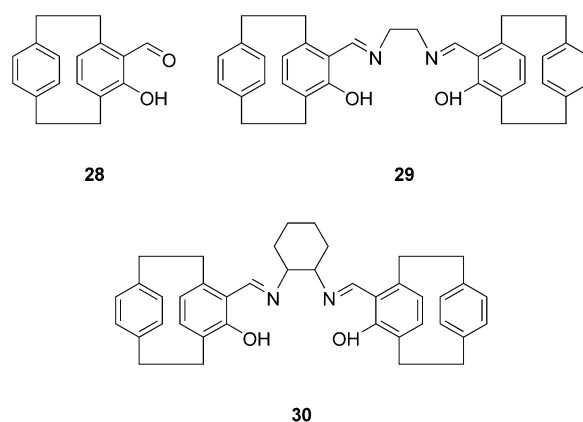
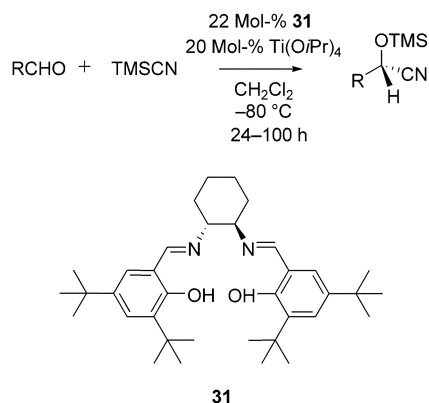


Abbildung 6. Von Paracyclophanen abgeleitete Schiff-Base-Liganden.

Angehts der hohen Toleranz von **27** bezüglich der Reaktionstemperatur wurde untersucht, ob sich der Ligand **29** ähnlich verhält. Hierbei wurden bei Raumtemperatur zwar hohe Ausbeuten erzielt, die Enantioselektivitäten gingen jedoch merklich zurück. Interessanterweise tolerierte der weniger selektive Katalysator **30** hohe Reaktionstemperaturen wesentlich besser, wobei die Enantioselektivitäten bei Raumtemperatur nur 5 % niedriger waren als bei -78°C . Ebenfalls wichtig ist die Beobachtung, dass der mit dem Katalysator **30** erhaltene Enantiomerenüberschuss im Verlauf der Reaktion zunimmt. Eine Reaktion bei -78°C ergab nach 24 h 90 % Ausbeute bei 35 % *ee*, nach 120 h lag die Ausbeute zwar immer noch bei 90 %, der Enantiomerenüberschuss war jedoch auf 48 % gestiegen.^[51]

Anknüpfend an diese ersten Studien wurden Versuche unternommen, die Struktur des chiralen [(salen)Ti]-Komplexes weiter zu optimieren. Eine Reihe von Katalysatoren, abgeleitet von Schiff-Basen des 1,2-Diaminocyclohexans, wurde in der Addition von TMSCN an Aldehyde getestet. Das Tetra(*tert*-butyl)salen **31** führte dabei zu den besten Ergebnissen. Mit 20 Mol-% Katalysatorbeladung und bei -80°C wurden mehrere Aldehyde mit Enantiomerenüber-

schüssen von bis zu 92% in die entsprechenden TMS-Cyanhydrine umgewandelt (Schema 12, Tabelle 9).^[52,53]



Schema 12. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Titankomplex des Liganden **31**.^[52,53]

Tabelle 9: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Titankomplex des Liganden **31** (Schema 12).^[52,53]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	89	72 (5)
2	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	40	88
3	<i>p</i> -Anisaldehyd	40	84
4	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyd	60	10
5	<i>o</i> -Methylbenzaldehyd	90	80
6	Zimtaldehyd	100	54
7	Pivalaldehyd	100	36

Angesichts der exzellenten Ergebnisse, die mit **31** erzielt wurden, wurden weitere Studien durchgeführt, mit dem Ziel, höhere Selektivitäten bei niedrigeren Katalysatorbeladung zu erhalten. Ausgehend von Titanatetrachlorid konnte hierbei der diskrete Komplex **32** isoliert werden (Abbildung 7). Dieses

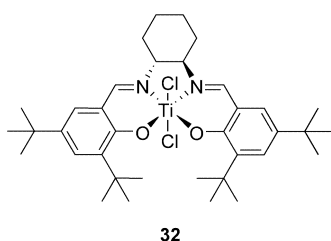
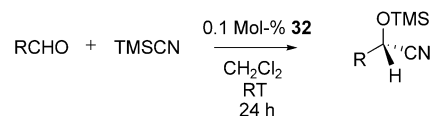


Abbildung 7. Isolierbarer Titankatalysator **32**.

Ergebnis stand in deutlichem Gegensatz zu früheren Arbeiten mit Alkoxiden, bei denen der aktive Katalysator nur in situ erzeugt wurde und Hinweise auf mindestens drei katalytische Spezies vorlagen. **32** erwies sich mit Beladungen von bis hinab zu 0.01 Mol-% als hochwirksamer Katalysator in der Trimethylsilylcyanierung von Benzaldehyd. Weiterhin hat die Reaktion einen niedrigen Temperaturkoeffizienten; so verläuft die Cyanierung von Benzaldehyd bei Raumtemperatur mit 86% ee gegenüber 90% ee bei –80 °C. Um die allgemeine Anwendbarkeit von **32** zu testen, wurden mehrere Aldehyde zu Cyanhydrinen umgesetzt (Schema 13, Tabelle 10).

peratur mit 86% ee gegenüber 90% ee bei –80 °C. Um die allgemeine Anwendbarkeit von **32** zu testen, wurden mehrere Aldehyde zu Cyanhydrinen umgesetzt (Schema 13, Tabelle 10).



Schema 13. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch **32**.

Tabelle 10: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch **32** (Schema 13).

Nr.	Aldehyd	ee [%]
1	Benzaldehyd	86 (5)
2	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	72
3	<i>p</i> -Anisaldehyd	84
4	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyd	30
5	<i>o</i> -Anisaldehyd	72
6	Pivalaldehyd	46
7	Propanal	44

Es wurde beobachtet, dass die Gegenwart von Additiven, insbesondere von Spuren von Wasser, wichtig ist, um reproduzierbare Reaktionen mit hohen Ausbeuten zu erhalten. Unter weitestgehend wasserfreien Reaktionsbedingungen sind weder der Titankomplex von **31** noch der Komplex **32** gute Katalysatoren. Es wurde angenommen, dass bei beiden Reaktionen ein gemeinsames aktives katalytisches Intermediat auftritt. Nach Behandlung von **32** mit 1 Äquivalent Wasser konnte der Komplex **33** isoliert und durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert werden (Abbildung 8). Experimentellen Hinweisen zufolge entsteht **33** sehr wahrscheinlich als aktiver Katalysator in Reaktionen mit dem Komplex **31**.

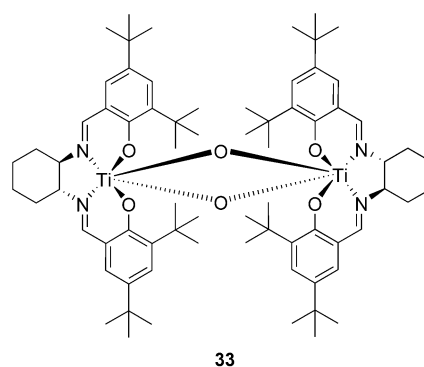
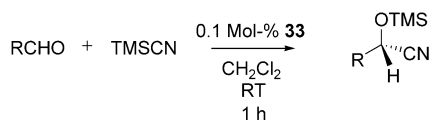


Abbildung 8. Isolierbarer Titankatalysator **33**.

Der Komplex **33** kann in Beladungen von 0.1 Mol-% bei Raumtemperatur zur Synthese von Cyanhydrinen eingesetzt werden. Die Reaktionen sind schnell und typischerweise in weniger als 1 h beendet (weniger als 5 min bei Benzaldehyd).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die niedrigen Temperaturen in Reaktionen der meisten bis dahin verwendeten Titankatalysatoren nur nötig waren, um die katalytische Aktivität von weniger selektiven, konkurrierenden Katalysatoren zu unterdrücken. Die Reaktion ist weitgehend unabhängig vom Lösungsmittel, und es wurden keine nicht-linearen Effekte beobachtet. Mehrere Aldehyde wurden mit **33** in die entsprechenden Cyanhydrine umgewandelt (Schema 14, Tabelle 11).^[54]



Schema 14. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch **33**.^[54]

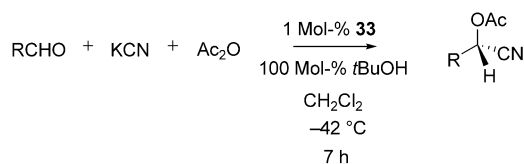
Tabelle 11: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch **33** (Schema 14).^[54]

Nr.	Aldehyd	ee [%]
1	Benzaldehyd	86 (S)
2	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	87 (S)
3	<i>p</i> -Anisaldehyd	84 (S)
4	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyd	50 (S)
5	<i>o</i> -Anisaldehyd	88 (S)
6	Pivalaldehyd	66 (S)
7	Propanal	52 (S)

Um die exakte Wirkungsweise von **33** zu bestimmen und um abzuschätzen, ob weitere Verbesserungen der bereits ausgezeichneten Enantiomerenüberschüsse möglich wären, wurden ausführliche mechanistische Untersuchungen durchgeführt. Hierzu wurden Röntgenbeugungs-, NMR-, CD- und IR-Analysen an einem aktiven Titan-Ligand-Komplex durchgeführt sowie eine umfassende kinetische Untersuchung einer Serie von aktiven, unterschiedlich substituierten Katalysatoren vorgenommen. Anhand der Ergebnisse wurde ein Katalysezyklus vorgeschlagen, wonach der Aldehyd und die Cyanidkomponente simultan aktiviert werden.^[55]

Mit dem Ziel, die industrielle Anwendbarkeit des Liganden **33** zu verbessern, wurden alternative Cyanidquellen getestet. Da TMSCN vergleichsweise teuer und HCN hochtoxisch und schwer zu handhaben ist, untersuchten Belokon, North et al. nichtflüchtige Cyanidquellen. In Gegenwart von Essigsäureanhydrid (um das gebildete Cyanhydrin in Form des Acetates abzufangen) erwies sich Kaliumcyanid als Cyanidquelle der Wahl. Nach sorgfältiger Optimierung der Reaktionsbedingungen, einschließlich Rührgeschwindigkeiten, Lösungsmittel, Konzentration und Additiven, wurden bei Additionen von KCN an Aldehyde Enantiomerenüberschüsse von bis zu 93 % erhalten (Schema 15, Tabelle 12).^[56,57]

Che et al. untersuchten ebenfalls Cyanierungen in Gegenwart von Titankatalysatoren mit *C*₂-symmetrischen Schiff-Basen. Sie synthetisierten eine Reihe von Liganden, darunter **34**, die sowohl mit Titan- als auch mit Rutheniumsystemen Anwendung fanden. Bei Verwendung eines Katalysators aus

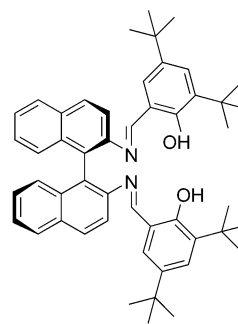
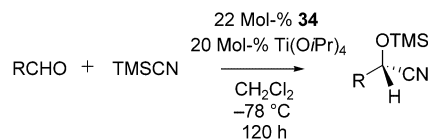


Schema 15. Cyanierung von Aldehyden mit KCN, katalysiert durch **33**.^[56,57]

Tabelle 12: Cyanierung von Aldehyden mit KCN, katalysiert durch **33** (Schema 15).^[56,57]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	93	90 (S)
2	<i>p</i> -Fluorbenzaldehyd	98	92 (S)
3	<i>o</i> -Fluorbenzaldehyd	87	85 (S)
4	<i>m</i> -Phenoxybenzaldehyd	99	90 (S)
5	3-Phenylpropionaldehyd	80	84 (S)
6	Pivalaldehyd	40	62 (S)
7	Isobutanal	64	69 (S)

34 und Titanisopropoxid wurden außerordentliche Selektivitäten mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 96 % beschrieben (Schema 16, Tabelle 13).^[44]



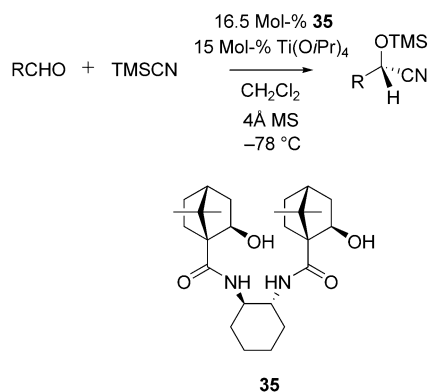
34

Schema 16. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das *C*₂-symmetrische Schiff-Basen-System von Che et al.^[44]

Tabelle 13: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das *C*₂-symmetrische Schiff-Basen-System von Che et al. (Schema 16).^[44]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	92	93 (S)
2	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	82	88 (S)
3	<i>m</i> -Methylbenzaldehyd	75	96 (S)
4	<i>o</i> -Methylbenzaldehyd	87	95 (S)
5	<i>o</i> -Chlorbenzaldehyd	82	51 (S)
6	Phenylacetaldehyd	63	71 (S)
7	2-Methylpropenal	75	42 (S)

Uang et al. untersuchten C_2 -symmetrische Amidsysteme. Aus dem Liganden **35**, abgeleitet von enantiomerenreinem 1,2-Diaminocyclohexan und Ketopinsäurechlorid, und Titanisopropoxid wurde ein hochaktiver Katalysator für die Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden synthetisiert. Optimale Ergebnisse wurden bei -78°C mit 15 Mol-% Katalysator in Gegenwart von Molekularsieb erhalten. Eine Reihe von Aldehyden wurde getestet, wobei die entsprechenden Cyanhydrine mit bis zu 97 % *ee* gebildet wurden. Anzunehmen ist, dass hohe Enantiomerenüberschüsse sowohl mit aromatischen als auch mit aliphatischen Aldehyden erzielt wurden (Schema 17, Tabelle 14).^[58] Aufbauend auf diesen



Schema 17. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Diamidsystem von Uang et al.^[58]

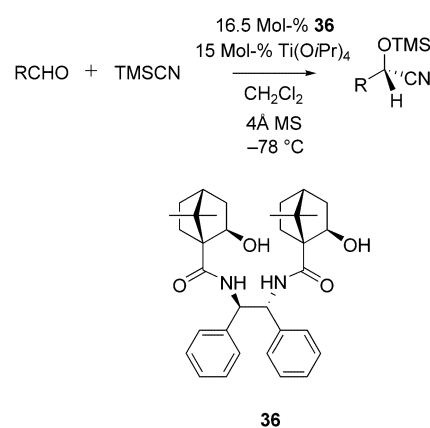
Tabelle 14: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Diamidsystem von Uang et al. (Schema 17).^[58]

Nr.	Aldehyd	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Benzaldehyd	48	79	94 (S)
2	<i>p</i> -Anisaldehyd	120	53	97 (S)
3	<i>o</i> -Methylbenzaldehyd	120	68	97 (S)
4	2-Naphthaldehyd	120	76	96 (S)
5	3-Phenoxybenzaldehyd	120	57	97 (S)
6	(<i>E</i>)-Zimtaldehyd	120	51	94 (S)
7	Valeraldehyd	36	96	89 (S)

ausgezeichneten Ergebnissen wiesen die Autoren nach, dass der nahe verwandte Katalysator **36** in Reaktionen mit aliphatischen Aldehyden zu noch höheren Enantiomerenüberschüssen führt (Schema 18, Tabelle 15).^[59]

Tabelle 15: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das modifizierte Diamidsystem von Uang et al. (Schema 18).^[59]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Benzaldehyd	87	93 (S)
2	<i>p</i> -Anisaldehyd	72	99 (S)
3	<i>o</i> -Methylbenzaldehyd	80	94 (S)
4	2-Naphthaldehyd	78	99 (S)
5	3-Phenoxybenzaldehyd	78	95 (S)
6	(<i>E</i>)-Zimtaldehyd	74	97 (S)
7	Valeraldehyd	92	97 (S)



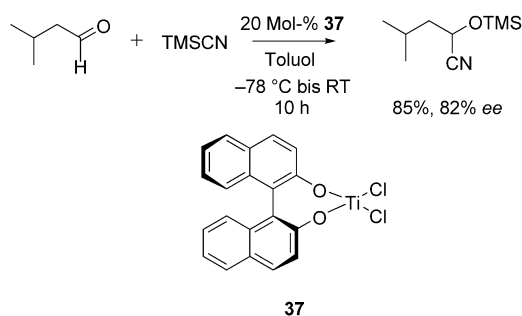
Schema 18. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das modifizierte Diamidsystem von Uang et al.^[59]

Wie im Fall der bereits beschriebenen C_1 -symmetrischen Systeme erfordern die meisten Verfahren mit C_2 -symmetrischen Systemen niedrige Reaktionstemperaturen, lange Reaktionszeiten und TMSCN als Cyanidquelle. Eine bemerkenswerte Ausnahme stammt aus den späteren Arbeiten von Belokon, North et al., die durch Verfeinerung und eingehende Untersuchung der Katalysatorstruktur ein System entwickelten, das in der Cyanierung von Aldehyden bei niedriger Katalysatorbeladung in 1 h bei Raumtemperatur zu hohen Enantiomerenüberschüssen führt. Weiterhin beschrieben die Autoren Reaktionsbedingungen für die Verwendung von KCN als alternative Cyanidquelle zu TMSCN, was dieses Verfahren für großtechnische Anwendungen attraktiv macht – wenngleich relativ niedrige Temperaturen und eine lange Reaktionszeit von 7 h nötig sind. Das von den Autoren entwickelte Katalysatorsystem **33** ist auch bei sterisch ungehinderten aromatischen Ketonen anwendbar. Elektronenarme aromatische Aldehyde sowie aliphatische Systeme sind mit dem Katalysator **33** allerdings wenig kompatibel. Gegenwärtig ist dieser Katalysator (oder das in Abschnitt 2.3 beschriebene verwandte Vanadiumsystem **43**) für einfache aromatische Aldehydsysteme aber das Cyanierungsreagens der Wahl, wenn man praktische Anwendbarkeit in der Synthese und Enantioselektivität gegeneinander abwägt.

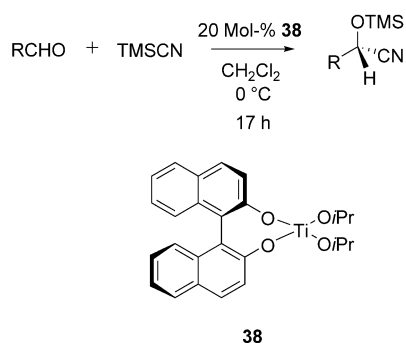
2.2.6. Binol-Liganden

Binol-Komplexe wurden im Hinblick auf ihre Verwendung als Katalysatoren für Trimethylsilylcyanierungen untersucht. Erste Arbeiten auf diesem Gebiet, sowie die erste Titan-vermittelte katalytische Trimethylsilylcyanierung, gehen auf Reetz et al. zurück, die zeigten konnten, dass Isobutanal in Gegenwart von 20 Mol-% **37** in 85 % Ausbeute und mit 82 % *ee* zum entsprechenden Cyanhydrinsilylether umgesetzt wird (Schema 19).^[60] Die absolute Konfiguration des Produktes wurde nicht bestimmt.

Nakai et al. berichteten über die katalytische Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden in Gegenwart des verwandten Komplexes **38** (Schema 20, Tabelle 16). Bei Temperaturen über -30°C konnte die Reaktion katalytisch geführt werden, unter -30°C jedoch nur mit stöchiometrischen Anteilen von



Schema 19. Asymmetrische Addition von TMSCN an Isobutanal mit dem Titansystem von Reetz et al.^[60]



Schema 20. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Titan-Binol-System von Nakai et al.^[61]

Tabelle 16: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Titan-Binol-System von Nakai et al. (Schema 20).^[61]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	> 90	< 10
2	<i>p</i> -Anisaldehyd	> 90	< 10
3	<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd	> 90	< 10
4	Acetaldehyd	> 90	< 10
5	<i>n</i> -Nonanal	> 90	72 (S)
6	Cyclohexancarbaldehyd	> 90	33
7	Pivalaldehyd	> 90	75

38. Die Autoren schlugen eine mechanistische Erklärung vor, basierend auf NMR-Studien. Mehrere Aldehyde wurden mit 20 Mol-% **38** bei 0 °C in die entsprechenden Cyanhydrine umgewandelt; die Enantiomerenüberschüsse betrugen bis zu 75%. Im Unterschied zu fast allen anderen hier beschriebenen Systemen ergaben aliphatische Aldehyde deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse als aromatische.^[61]

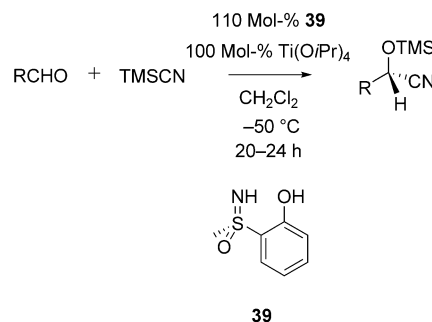
Seebach et al. untersuchten ein polymergebundenes Binol-System, das analog ist zum System von Nakai et al. Mit 20 Mol-% des immobilisierten Katalysators wurde in der Trimethylsilylcyanierung von Pivalaldehyd ein Enantiomerenüberschuss von 72% erzielt, was mit dem Wert der entsprechenden homogen katalysierten Umsetzung vergleichbar ist (siehe Eintrag 7 in Tabelle 16). Der Katalysator konnte leicht abgetrennt und wiederverwendet werden. Interessanterweise führte das Recycling des Katalysators zu höheren Enantiomerenüberschüssen, wobei nach dem fünften Einsatz des Katalysators ein Maximum von 83% ee

erhalten wurde. Weitere Experimente zeigten nach dem fünften Einsatz ein leichtes Ausbleichen von Titan aus dem Polymer, durch Behandlung mit Titanisopropoxid konnte der Katalysator jedoch reaktiviert werden.^[62]

Was die generelle Anwendbarkeit betrifft, sind die Binol-Systeme ohne Frage nicht ausgereift. Interessant ist jedoch ihre Eigenschaft, bei leicht handhabbaren Temperaturen vergleichbar hohe Enantiomerenüberschüsse mit einer Vielzahl von aliphatischen Systemen zu liefern.

2.2.7. Sulfoximin-Liganden

Bolm et al. untersuchten chirale Sulfoximine als Liganden für Titankatalysatoren für die Trimethylsilylcyanierung. Aus dem Liganden **39** und Titanisopropoxid erzeugten sie einen Komplex, der in Reaktionen mit stöchiometrischen Anteilen an Katalysator Cyanhydrine mit bis zu 91% ee lieferte. Niedrigere Katalysatorbeladungen wurden ebenfalls untersucht, allerdings mit schlechteren Resultaten (Schema 21, Tabelle 17).^[63,64] Als stöchiometrisches Verfahren wurde die Methode von Bolm et al. hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.



Schema 21. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das stöchiometrische Sulfoximinsystem von Bolm et al.^[63,64]

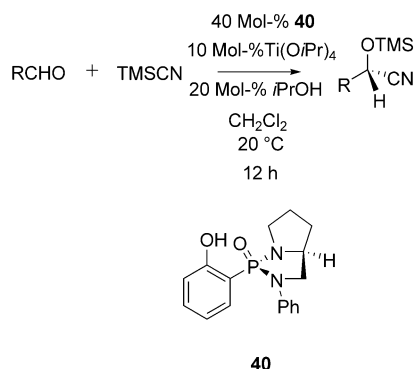
Tabelle 17: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das stöchiometrische Sulfoximinsystem von Bolm et al. (Schema 21).^[63,64]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	72	91 (S)
2	<i>p</i> -Anisaldehyd	60	87 (S)
3	1-Naphthaldehyd	92	76 (S)
4	<i>n</i> -Hexanal	64	89 (S)
5	(<i>E</i>)-Zimtaldehyd	63	79 (S)
6	Cyclohexancarbaldehyd	70	89 (S)
7	Pivalaldehyd	70	81 (S)

2.2.8. Difunktionale Lewis-Säure/Lewis-Base-Katalysatoren

Ein wichtiger Fortschritt in der katalytischen Trimethylsilylcyanierung, mit Auswirkungen für die allgemeine asymmetrische Katalyse, war die Entdeckung difunktionaler Katalysatorliganden. Buono et al. und Shibasaki et al. (siehe Abschnitt 2.6 und 3) berichteten 1999 über Beispiele dieser Ligandenklasse mit Anwendungspotenzial in der Silylcyanierung.

Buono et al. entdeckten, dass mit 10 Mol-% eines vom *o*-Hydroxyarylphosphondiamid **40** abgeleiteten Titan-katalysators bei Raumtemperatur Cyanhydrine mit ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen hergestellt werden können. Das Verhältnis der Komponenten, die zur Erzeugung des aktiven Komplexes eingesetzt werden, ist entscheidend für hohe Enantioselektivitäten. Mit mehreren Aldehyden wurden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 98 % erzielt (Schema 22, Tabelle 18).^[65]



Schema 22. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das System von Buono et al.^[65]

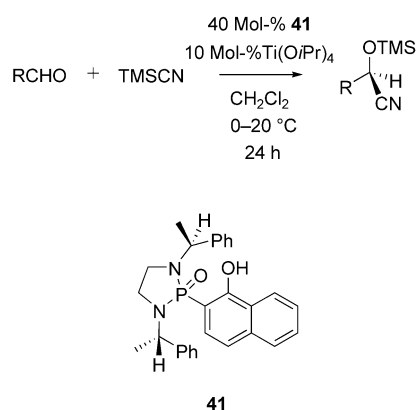
Tabelle 18: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das System von Buono et al. (Schema 22).^[65]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	95	94 (S)
2	<i>p</i> -Anisaldehyd	86	98 (S)
3	1-Naphthaldehyd	92	90 (S)
4	2-Phenoxybenzaldehyd	75	42 (S)
5	3-Trifluormethylbenzaldehyd	70	15 (S)
6	Furan-2-carbaldehyd	79	3 (S)

Tang et al. untersuchten ebenfalls difunktionale *o*-Hydroxyarylphosphondiamid-Liganden. Bei der Synthese von Cyanhydrinen aus aromatischen Aldehyden erhielten sie mit 40 Mol-% des einfach herzustellenden Liganden **41** Enantiomerenüberschüsse von bis zu 90 %. Die Reaktionen wurden meist bei 0 °C durchgeführt und ergaben hohe chemische Ausbeuten (Schema 23, Tabelle 19).^[66]

Ebenfalls untersucht wurden Sulfoxide als Liganden für difunktionale asymmetrische Titankatalysatoren. Rowlands synthetisierte und testete eine Serie von Liganden mit phenolischem Oxazolingerrüst. Mit 10 Mol-% **42** und 9 Mol-% Titanisopropoxid wurden Cyanhydrine mit bis zu 61 % *ee* hergestellt (Schema 24, Tabelle 20). Die Gegenwart der schwach Lewis-basischen Sulfoxidgruppe war für die Katalysatoraktivität essenziell.^[67]

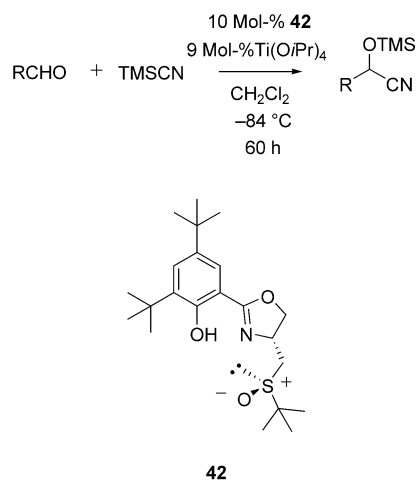
Die Umsetzung von Aldehyden in Gegenwart difunktionaler Titankatalysatoren ist derzeit nicht generell anwendbar, außerdem erfordern die selektiveren Systeme hohe Beladungen an asymmetrischen Liganden. Alle beschriebenen Systeme verwenden TMSCN als Cyanidquelle, immerhin



Schema 23. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das System von Tang et al.^[66]

Tabelle 19: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das System von Tang et al. (Schema 23).^[66]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	98	43 (R)
2	<i>o</i> -Anisaldehyd	92	90 (R)
3	<i>p</i> -Anisaldehyd	92	50 (R)
4	<i>o</i> -Methylbenzaldehyd	80	72 (R)
5	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	95	41 (R)
6	<i>o</i> -Nitrobenzaldehyd	96	8 (R)
7	2-Naphthaldehyd	90	76 (R)



Schema 24. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Sulfoxidsystem von Rowlands.^[67]

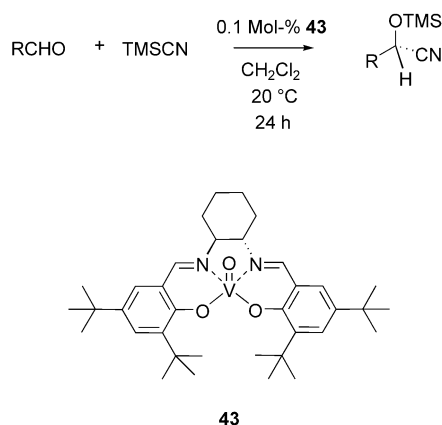
Tabelle 20: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Sulfoxidsystem von Rowlands (Schema 24).^[67]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	85	54 (R)
2	<i>p</i> -Anisaldehyd	80	57 (R)
3	<i>o</i> -Nitrobenzaldehyd	48	10 (R)
4	2-Naphthaldehyd	80	40 (R)
5	Zimtaldehyd	78	50 (R)
6	Pivalaldehyd	26	40 (R)
7	Heptanal	62	37 (S)

aber können sowohl die Reaktionen von Buono et al. als auch die von Tang et al. bei leicht praktikablen Reaktionstemperaturen ausgeführt werden. Diese und verwandte Studien (mit difunktionalen Aluminiumkatalysatoren; siehe Abschnitte 2.6 und 3) lassen darauf schließen, dass in solchen Katalysatorsystemen noch viel Verbesserungspotenzial steckt.

2.3. Vanadiumkatalysatoren

Aufbauend auf den mechanistischen Befunden zur asymmetrischen Cyanhydrinsynthese durch chirale Titan-salen-Katalysatoren entwickelten Belokon, North et al. ein Vanadium(IV)-Katalysatorsystem. Der chirale $\{(\text{salen})\text{V}=\text{O}\}$ -Katalysator **43** ist enantioselektiver als das entsprechende Titansystem. Aromatische und aliphatische Aldehyde werden bei Raumtemperatur mit nur 0.1 Mol-% **43** in die entsprechenden Cyanhydrine mit bis zu 95 % *ee* umgewandelt (Schema 25, Tabelle 21).^[68]



Schema 25. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Vanadiumkatalysator **43**.^[68]

Tabelle 21: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Vanadiumkatalysator **43** (Schema 25).^[68]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Benzaldehyd	> 95	94 (5)
2	<i>p</i> -Anisaldehyd	> 95	90
3	<i>o</i> -Methylbenzaldehyd	> 95	90
4	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyd	> 95	73
5	Propanal	> 95	77
6	Pivalaldehyd	> 95	68

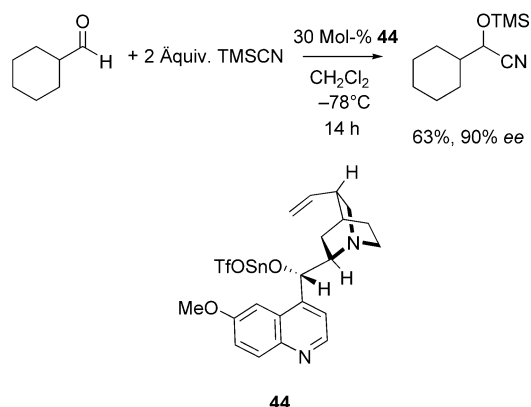
Es wurde gezeigt, dass der Katalysator **43**, ähnlich wie der Titankatalysator **33**, mit KCN als Cyanidquelle verwendet werden kann.^[57] Weiterhin wurden die Entwicklung fester Trägerkatalysatoren mit **43**^[69] und eine Verwendung ionischer Flüssigkeiten untersucht.^[70]

Der Katalysator **43** ergibt sowohl mit aromatischen (vor allem mit elektronenarmen Systemen) als auch mit aliphatischen

Aldehyden höhere Enantiomerenüberschüsse als der entsprechende Titankomplex **33**, allerdings verlaufen die Reaktionen deutlich langsamer. Eine Umsetzung, die mit **33** innerhalb von 5 Minuten abgeschlossen war, dauerte mit **43** 18 Stunden. In Versuchen zur Cyanierung von Ketonen war **43** inaktiv. Hinsichtlich der praktischen Anwendung ist dieses System somit dem Katalysator **33** bezüglich der Enantiomerenüberschüsse überlegen, nachteilig sind jedoch die langen Reaktionszeiten.

2.4. Zinnkatalysatoren

1991 beschrieben Kobayashi et al. die Verwendung der chiralen Zinn(II)-Lewis-Säure **44**, hergestellt aus 1,1'-Dimethylstannocen, Trifluormethansulfonsäure und (+)-Cinchonin, in der enantioselektiven Addition von TMSCN an Cyclohexancarbaldehyd. In Gegenwart substöchiometrischer Mengen von Komplex **44** (30 Mol-%) wurde das entsprechende Cyanhydrin in 63 % Ausbeute und mit 90 % *ee* als Trimethylsilyladdukt erhalten (Schema 26).^[71] Auch eine



Schema 26. Addition von TMSCN an Cyclohexancarbaldehyd, katalysiert durch **44**.^[71]

Reihe anderer Aldehyde wurde untersucht, und für aliphatische Systeme wurden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 96 % erhalten – die absoluten Konfigurationen der Produkte wurden jedoch nicht bestimmt (Tabelle 22). Bemerkenswert ist, dass mit Benzaldehyd keine Reaktion beobachtet wurde.

Trotz des erforderlichen Einsatzes von TMSCN, der hohen Katalysatorbeladungen und der tiefen Reaktionstemperaturen ist das Kobayashi-System wegen seiner ungewöhnlichen

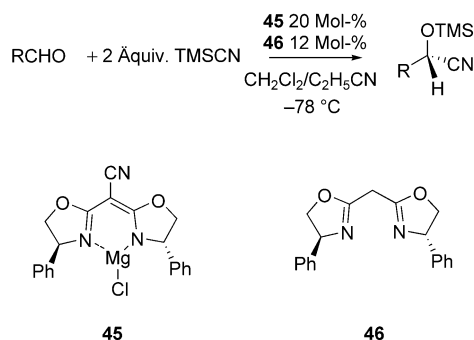
Tabelle 22: Trimethylsilylcyanierung aliphatischer Aldehyde, katalysiert durch das Zinnsystem von Kobayashi et al. (Schema 26).^[71]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Nonanal	89	72
2	Heptanal	79	96
3	Isobutanal	67	95
4	Pivalaldehyd	49	83
5	Benzaldehyd	0	–

lichen Reaktivität und seines Selektivitätsprofils interessant. Leider werden zwei Äquivalente TMSCN pro Aldehyd benötigt, was bei der Aufarbeitung der Reaktion zu beachten ist.

2.5. Magnesiumkatalysatoren

1993 berichteten Corey und Wang über eine enantio-selektive Methode zur Synthese chiraler Cyanhydrine mit dem Magnesiumkatalysator **45** (20 Mol-%) in Gegenwart des Liganden **46** (12 Mol-%). Mehrere Aldehyde wurden mit diesem Syntheseprotokoll mit Enantioselektivitäten zwischen 52 und 95 % in die entsprechenden Cyanhydrintrimethylsilyl-ether überführt. Aliphatische Aldehyde lieferten die besseren Ergebnisse (Schema 27, Tabelle 23).^[72] Das Corey-System ist



Schema 27. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Magnesiumsystem von Corey und Wang.^[72]

Tabelle 23: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Magnesiumsystem von Corey und Wang (Schema 27).^[72]

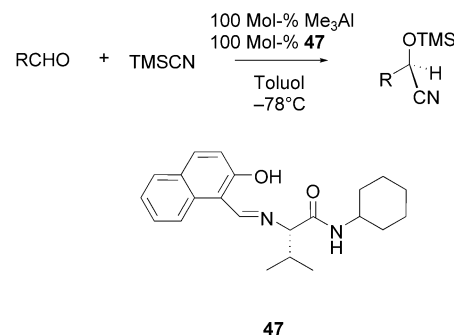
Nr.	Aldehyd	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Benzaldehyd	26	88	52 (S)
2	Sorbaldehyd	24	24	84 (S)
3	2-Ethylbutyraldehyd	6	86	91 (S)
4	Geranial	45	31	63 (S)
5	Cyclohexancarbaldehyd	< 5	94	94 (S)
6	Pivalaldehyd	30	57	90 (S)

bei Reaktionen mit aromatischen Aldehyden aktiver als der Kobayashi-Zinnkatalysator und ergibt bei einer Anzahl von aliphatischen Aldehyden ausgezeichnete Enantiomerenüberschüsse. Wie beim Kobayashi-System werden zwei Äquivalente TMSCN pro Aldehyd benötigt.

Gegenwärtig ist unklar, ob die mit dem Magnesiumsystem und dem Zinnsystem beobachteten Selektivitäten von der Ligandenstruktur oder dem verwendeten Metall abhängen. Um den Ursprung der Selektivität aufzuklären, könnten zukünftige Arbeiten auf diesem Gebiet von einem kombinierenden Ansatz profitieren, wobei die hier verwendeten Metalle, Zinn und Magnesium, zusammen mit besser erforschten Liganden getestet werden sollten (bevorzugt an Benzaldehyd als Referenzsubstrat, das im vorliegenden Fall ungeeignet ist).

2.6. Aluminiumkatalysatoren

Wie bereits in Abschnitt 2.2.4 beschrieben wurde, entwickelten Inoue et al. Aluminiumkomplexe aus Schiff-Base-derivatisierten Peptiden, z.B. **47**, die die enantio-selektive Addition von Trimethylsilylcyanid an Aldehyde vermitteln. Mehrere Aldehyde wurden mit bis zu 71 % *ee* umgesetzt (Schema 28, Tabelle 24).^[38]

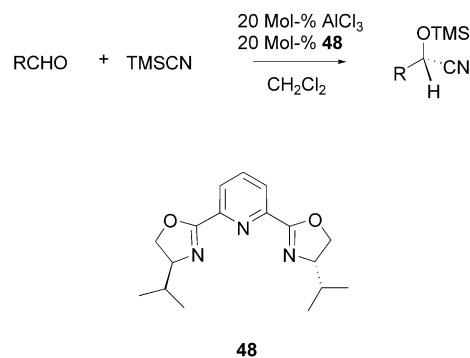


Schema 28. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Aluminiumsystem von Inoue et al.^[38]

Tabelle 24: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden mit dem Aluminiumsystem von Inoue et al. (Schema 28).^[38]

Nr.	Aldehyd	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Benzaldehyd	5	66	71 (R)
2	<i>o</i> -Methylbenzaldehyd	3	75	58 (R)
3	<i>m</i> -Anisaldehyd	4	92	56 (R)
4	Cyclohexancarbaldehyd	0.5	86	56 (R)
5	<i>n</i> -Heptanal	24	84	37 (R)

Iovel et al. untersuchten ebenfalls Aluminiumkomplexe als Katalysatoren für die asymmetrische Cyanhydrinsynthese. Drei asymmetrische Liganden wurden erforscht, wobei (*S,S*)-2,6-Bis(4-isopropylloxazolin-2-yl)pyridin (pybox, **48**) die besten Ergebnisse lieferte. Mit einem aus pybox und AlCl₃ in situ hergestellten Katalysator wurden mehrere aromatische Aldehyde mit TMSCN in die entsprechenden Cyanhydrine überführt (Schema 29, Tabelle 25).^[73] Um Informationen



Schema 29. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Aluminiumsystem von Iovel et al.^[73]

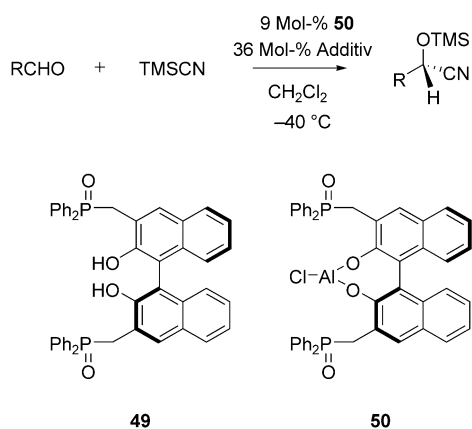
Tabelle 25: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Aluminiumsystem von Iovel et al. (Schema 29).^[73]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1 ^[a]	Benzaldehyd	90	44 (S)
2 ^[b]	Furan-2-carbaldehyd	96	n.b. ^[c]
3 ^[b]	Thiophen-2-carbaldehyd	87	n.b. ^[c]
4 ^[b]	Benzaldehyd	92	90 (S)

[a] Reaktion bei Raumtemperatur, 4 h. [b] Reaktion bei 0–10 °C, 16 h. [c] n.b. = nicht bestimmt.

über die Katalysatorstruktur zu erhalten, wurden NMR- und Modellstudien durchgeführt.

Ein interessanter Ansatz innerhalb der Aluminiumkatalyse geht auf Shibasaki et al. zurück. Sie beschrieben die Synthese und Verwendung eines Binol-Derivats als difunktionalen Liganden (**49**), der sowohl Lewis-Säure- als auch Lewis-Base-Funktionalität aufweist. Mit dem Aluminiumkomplex, **50**, wurden in der Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden in Gegenwart von Additiven hervorragende Ergebnisse erzielt. Unter optimierten Bedingungen wurden sowohl mit aromatischen als auch mit aliphatischen Aldehyden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 98 % erreicht (Schema 30, Tabelle 26).^[74] Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde der Reaktionsmechanismus untersucht, und ein Katalysezyklus wurde vorgeschlagen. Die Reaktion wurde, ebenfalls mit ausgezeichneter Enantioselektivität, in der Synthese eines komplexen Fragments des Naturstoffs Epothilon angewendet.^[75]

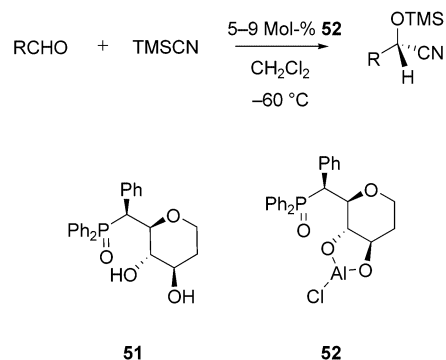


Schema 30. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Binol-Aluminium-System von Shibasaki et al.^[74]

Tabelle 26: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Binol-Aluminium-System von Shibasaki et al. (Schema 30).^[74]

Nr.	Aldehyd	Additiv	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	CH ₃ P(O)Ph ₂	96	98	96 (S)
2	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	CH ₃ P(O)Ph ₂	79	87	90 (S)
3	Zimtaldehyd	Bu ₃ P(O)	40	99	98 (S)
4	Furan-2-carbaldehyd	CH ₃ P(O)Ph ₂	70	86	95 (S)
5	3-Phenylpropionaldehyd	Bu ₃ P(O)	37	97	97 (S)
6	Pivalaldehyd	Bu ₃ P(O)	45	96	90 (S)
7	<i>n</i> -Heptanal	Bu ₃ P(O)	58	100	98 (S)

Shibasaki et al. untersuchten auch andere Spezies auf ihre Anwendbarkeit als difunktionale Katalysatorliganden. Mit dem Kohlenhydratliganden **51** entstand der Aluminiumkomplex **52**, der in der Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 80 % lieferte (Schema 31, Tabelle 27). Die Enantiomerenüberschüsse sind



Schema 31. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Kohlenhydrat-Aluminium-System von Shibasaki et al.^[75]

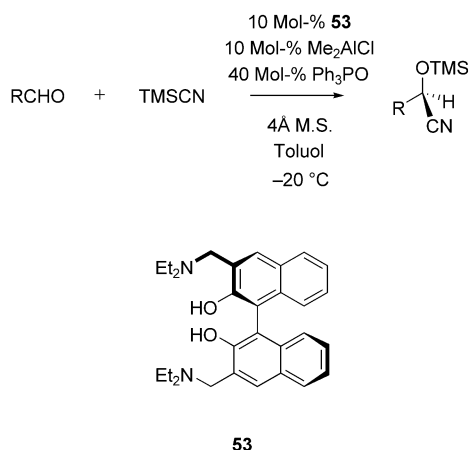
Tabelle 27: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch das Kohlenhydrat-Aluminium-System von Shibasaki et al. (Schema 31).^[75]

Nr.	Aldehyd	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	50	96	80 (S)
2	(<i>E</i>)-Zimtaldehyd	76	82	76 (S)
3	3-Phenylpropionaldehyd	50	96	70 (S)
4	Heptanal	38	98	80 (S)

zwar niedriger als mit dem Katalysator **50**, dafür sind aber keine Additive erforderlich, TMSCN kann schnell zugegeben werden und die Katalysatorbeladung ist niedrig. Außerdem ist der Katalysator **52** in der Trimethylsilylcyanierung von Acetophenon wirksam (20 % ee).^[76] Dieser Befund wurde weiter untersucht, was zur Entwicklung eines Katalysators mit hervorragender Aktivität in der Trimethylsilylcyanierung von Ketonen führte (siehe Abschnitt 3). Diese Arbeiten wurden in einer Übersicht zusammengefasst.^[77]

Aufbauend auf der Arbeit von Shibasaki et al. entwickelten Nájera, Saá et al. den Liganden binolam (**53**). Ziel dieser Studien war es, einen hochenantioselektiven Aluminiumkatalysator herzustellen, der einfach zurückgewonnen werden kann. Mit 10 Mol-% des aus **53** und Dimethylaluminiumchlorid erzeugten Katalysators wurden in Gegenwart von Molekularsieb und 40 Mol-% Triphenylphosphanoxid mehrere Aldehyde in die entsprechenden Cyanhydrine mit über 98 % ee umgewandelt (Schema 32, Tabelle 28). Der Katalysator konnte durch einfache Säure-Base-Chemie aufbereitet und ohne Verlust an Effizienz wiederverwendet werden.^[78]

Die Verwendung von alternativen Cyanidquellen in Synthesen mit dem Katalysator **53** wurde ebenfalls untersucht. Mit Cyanameisensäuremethylester (**54**) wurden bei Raumtemperatur mehrere Aldehyde mit bis zu 82 % ee in die



Schema 32. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Aluminiumkomplex von **53**.^[78]

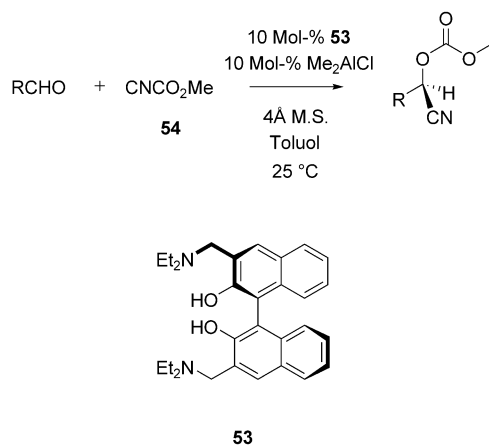
Tabelle 28: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Aluminiumkomplex von binolam (**53**) (Schema 32).^[78]

Nr.	Aldehyd	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	6	99	> 98 (R)
2	<i>p</i> -Anisaldehyd	20	87	> 98 (R)
3	Zimtaldehyd	6	99	82 (R)
4	Furan-2-carbaldehyd	5	99	76 (R)
5 ^[a]	Furan-2-carbaldehyd	12	99	92 (R)
6	<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd	21	99	> 98 (R)
7	4-Phenoxybenzaldehyd	48	70	70 (R)
8 ^[a]	Heptanal	3.5	99	76

[a] –40 °C Reaktionstemperatur.

entsprechenden Cyanformiate umgewandelt (Schema 33, Tabelle 29).^[79] Bei den Synthesen mit **54** anstelle von TMSCN konnte auf Zusätze von Phosphanoxiden verzichtet werden, allerdings waren mehrere Äquivalente Cyanierungsreagens erforderlich und die Enantiomerenüberschüsse waren niedrig.

Aluminiumreagentien haben sich rasch zu den am zweithäufigsten untersuchten Lewis-Säure-Systemen für die asym-



Schema 33. Cyanformylierung von Aldehyden, katalysiert durch den Aluminiumkomplex von **53**.^[79]

Tabelle 29: Cyanformylierung von Aldehyden, katalysiert durch den Aluminiumkomplex von **53** (Schema 33).^[79]

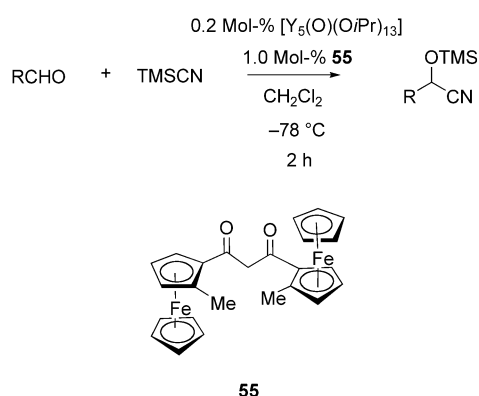
Nr.	Aldehyd	Äquiv. 54	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	3	28	> 98	78 (R)
2	<i>p</i> -Anisaldehyd	4	20	> 98	78
3	Zimtaldehyd	4	24	95	66
4	<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd	4	24	> 98	80
5	2-Methylbut-2-enal	4	12	> 98	82
6	Heptanal	3	20	> 98	68

metrische Cyanhydrinsynthese entwickelt. Das Binol-System von Shibasaki erfordert zwar die Verwendung von TMSCN und eine exakte Einhaltung bestimmter experimenteller Bedingungen, liefert aber hohe Umsätze und Enantioselektivitäten mit einer Bandbreite aromatischer und aliphatischer Aldehyde. Das verwandte System von Nájera, Saá et al. ergibt mit einer Vielzahl an aromatischen Aldehyden ähnliche Enantiomerenüberschüsse und ermöglicht darüber hinaus eine einfachere Syntheseführung (einmalige Zugabe von TMSCN, kürzere Reaktionszeiten, generell höhere Temperaturen) sowie eine leichte Rückgewinnung des Katalysators. Nachteilig sind jedoch die niedrigeren Enantiomerenüberschüsse bei aliphatischen Systemen. Wenn hohe optische Reinheit der Cyanhydrine der einzig relevante Aspekt bei der Wahl des Reaktionprotokolls ist, dann sollten die Systeme von Shibasaki und Nájera, Saá et al. in Betracht gezogen werden, neben den Titansystemen von Choi et al. (siehe Abschnitt 2.2.4) und Uang et al. (siehe Abschnitt 2.2.5) sowie Shibasakis Yttriumkatalysator (siehe Abschnitt 2.7). Iovel et al.^[73] beschrieben außerdem die interessante Variante eines hochenantioselektiven Aluminiumkatalysatorsystems, das bei Raumtemperatur oder zumindest bei einer ähnlich hohen Temperatur arbeitet.

2.7. Yttriumkatalysatoren

Abiko und Wang entdeckten, dass der Yttriumkomplex des chiralen Acetacetat-Analogons 1,3-Bis(2-methylferrocenyl)propan-1,3-dion (**55**) ein effektiver Katalysator in der Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden ist (aktiv bei weniger als 0,2 Mol-%). Aromatische Aldehyde, außer solchen mit elektronenziehenden Gruppen, ergaben ausgezeichnete Enantioselektivitäten (bis zu 99 % ee), allerdings ist eine mehrfache Zugabe an Reagens erforderlich. Mit aliphatischen Aldehyden werden mittlere Ausbeuten erzielt, wobei die Produkte eine zu den aromatischen Systemen invertierte absolute Konfiguration aufweisen (Schema 34, Tabelle 30).^[80] Obwohl die exakte Struktur des aktiven Katalysators bisher nicht bestimmt werden konnte, wurde auf der Grundlage der experimentellen Befunde ein Mechanismus für die Reaktion vorgeschlagen.

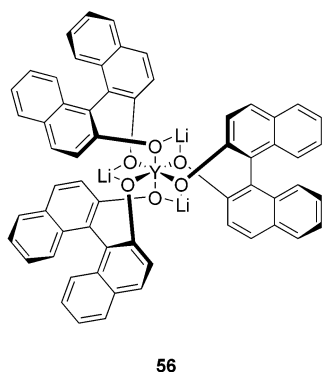
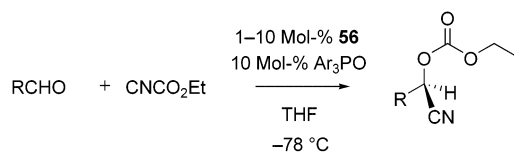
Shibasaki et al. untersuchten die Cyanformylierung von Aldehyden mit 1–10 Mol-% des Heterodimetallkomplexes [YLi₃{Tris(binaphthoxid)}] (**56**) als Katalysator in Gegenwart von Additiven (Schema 35, Tabelle 31). Interessanterweise wurden nur 1,2 Äquivalente Ethylcyanformiat eingesetzt –



Schema 34. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Yttriumkomplex von **55**.^[80]

Tabelle 30: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Yttriumkomplex von **55** (Schema 34).^[80]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	98	90 (S)
2	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	> 95	91 (S)
3	<i>p</i> -Fluorbenzaldehyd	> 95	81 (S)
4	<i>p</i> -Cyanbenzaldehyd	> 95	30 (S)
5	Cyclohexancarbaldehyd	> 95	49 (R)
6	Pivalaldehyd	> 95	49 (R)



Schema 35. Cyanformylierung von Aldehyden, katalysiert durch den Yttriumkatalysator **56**.^[81]

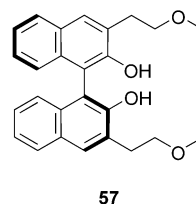
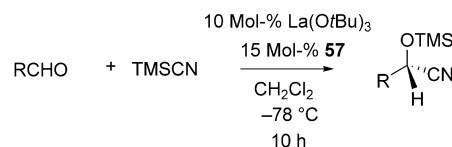
deutlich weniger als in dem Cyanformylierungsprotokoll von Nájera, Saá et al. (siehe Abschnitt 2.6). 2,6-Dimethoxyphenylphosphanoxid wurde als das am besten geeignete Additiv identifiziert. Dieses Katalysatorsystem deckt mit das breiteste bisher beschriebene Substratspektrum ab, und die benötigten Reaktionszeiten sind vergleichsweise kurz.^[81]

Tabelle 31: Cyanformylierung von Aldehyden, katalysiert durch den Yttriumkatalysator **56** (Schema 35).^[81]

Nr.	Aldehyd	[56] [Mol-%]	<i>t</i> [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	10	2	96	94 (R)
2	1-Naphthaldehyd	10	2	97	90
3	Zimtaldehyd	10	3	100	91
4	3-Methylbutanal	10	2	88	98
5	3-Methylbutanal	1	9	96	90
6	Hexanal	10	3	93	94
7	Cyclohexancarbaldehyd	10	2	97	96
8	Pivalaldehyd	10	3	93	87

2.8. Lanthanoidkatalysatoren

Qian et al. entdeckten, dass substituierte aromatische und aliphatische Aldehyde in Gegenwart von 10 Mol-% des aus $\text{La}(\text{O}i\text{Bu})_3$ und (*S*)-3,3'-Bis(methoxyethyl)binol (**57**) hergestellten chiralen Lanthankatalysators mit bis zu 71 % ee in Cyanhydrine umgewandelt werden (Schema 36,

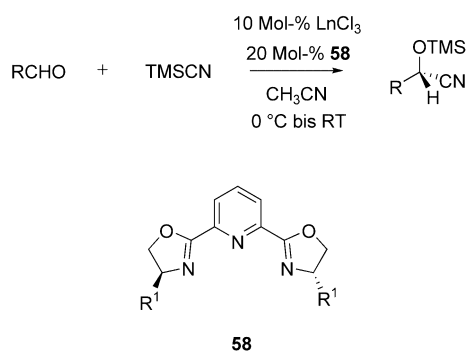


Schema 36. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Lanthankatalysator von Qian et al.^[82]

Tabelle 32: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Lanthankatalysator von Qian et al. (Schema 36).^[82]

Nr.	Substrat	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	77	71 (S)
2	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	80	73 (S)
3	<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd	82	48 (S)
4	<i>p</i> -Anisaldehyd	56	63 (S)
5	Cyclohexancarbaldehyd	76	54 (S)
6	3-Phenylpropionaldehyd	80	66 (S)

Tabelle 32).^[82] Greeves et al. untersuchten die Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden mit Lanthankatalysatoren (und Katalysatoren anderer Lanthanoide, insbesondere Ytterbium). In situ erzeugte Katalysatoren aus Lanthanoidtrichloriden und Pybox-Liganden (**58**) ergaben mit einer Reihe von aliphatischen und aromatischen Aldehyden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 89 % (Schema 37, Tabelle 33). Standardmäßig wurden Katalysatorbeladung von 10 Mol-% ver-



Schema 37. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Ytterbiumkatalysator von Greeves et al.^[83]

Tabelle 33: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Ytterbiumkatalysator von Greeves et al. (Schema 37).^[83]

Nr.	Aldehyd	R ¹	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	<i>i</i> Pr	1	94	75 (S)
2	Benzaldehyd	Ph	1	61	89 (S)
3	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	<i>i</i> Pr	3	93	70 (S)
4	<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd	<i>i</i> Pr	16	60	62 (S)
5	Furan-2-carbaldehyd	<i>i</i> Pr	2	86	67 (S)
6	Cyclohexancarbaldehyd	<i>i</i> Pr	2	86	60 (S)
7	Pivalaldehyd	<i>i</i> Pr	2	83	49 (S)

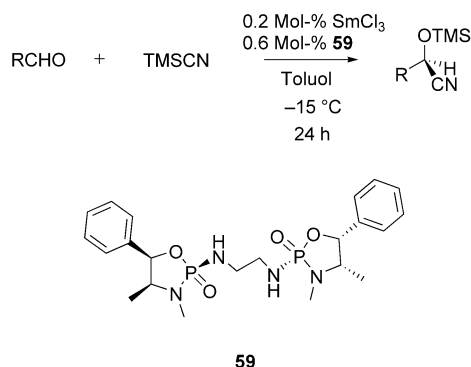
wendet, obwohl anfängliche Untersuchungen ergaben, dass auch Beladungen bis hinab zu 1 Mol-% ohne signifikanten Rückgang in der Enantioselektivität toleriert werden.^[83]

Diese Resultate sowie die Ergebnisse der Studien mit dem Aluminiumsystem von Iovel et al. (siehe Abschnitt 2.6) machen Pybox-Ligandensystem zu einem guten Kandidaten für weitergehende Untersuchungen. Bei kurzen Reaktionszeiten und vergleichsweise hohen Temperaturen konnten hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt werden, und es verbleibt ein beträchtliches Potenzial zur Optimierung dieser Systeme hinsichtlich Ligandenstruktur, Metall, Additiven usw.

Fang und Yang beschrieben die Verwendung eines Katalysators aus Samarium(III)-chlorid und dem chiralen Phosphor(V)-Liganden **59** in der asymmetrischen Addition von TMSCN an aromatische Aldehyde. Bemerkenswerterweise wurden mit diesem System bei vergleichsweise hohen Temperaturen in mehreren Fällen gute Enantiomerenüberschüsse erzielt. Mit Katalysatorbeladungen unter 0.2 Mol-% wurden bis zu 90 % *ee* erhalten (Schema 38, Tabelle 34).^[84]

Tabelle 34: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Samariumkatalysator von Fang und Yang (Schema 38).^[84]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	> 95	84 (R)
2	<i>p</i> -Methylbenzaldehyd	> 95	66 (R)
3	<i>p</i> -Fluorbenzaldehyd	> 95	77 (R)
4	<i>p</i> -Anisaldehyd	> 95	90 (R)
5	<i>p</i> -Cyanbenzaldehyd	> 95	35 (R)
6	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyd	> 95	29 (R)

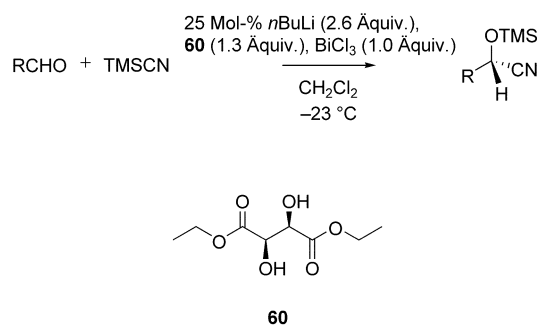


Schema 38. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Samariumkatalysator von Fang und Yang.^[84]

Von Lanthanoiden abgeleitete Katalysatorsysteme erweisen sich als ein wichtiges Forschungsgebiet, und wie geschil- dert wurde, scheint insbesondere das Pybox-Ligandensystem einen guten Ansatz für die asymmetrische Cyanierung von Aldehyden bei vergleichsweise hohen Temperaturen zu bilden.

2.9. Bismutkatalysatoren

Die asymmetrische Trimethylsilylcyanierung von aroma- tischen und aliphatischen Aldehyden mit einem Katalysator aus Bismut(III)-chlorid und L-Diethyltartrat (**60**) beschrieben Wada, Smith et al. Enantiomerenüberschüsse von 20–73 % wurden mit 25 Mol-% des Katalysators erhalten (Schema 39, Tabelle 35).^[85] Das Titan-Tartrat-System von Oguni et al. (siehe Abschnitt 2.2.2, Tabelle 2) führte bei aromatischen



Schema 39. Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Bismutkatalysator von Wada, Smith et al.^[85]

Tabelle 35: Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert durch den Bismutkatalysator von Wada, Smith et al. (Schema 39).^[85]

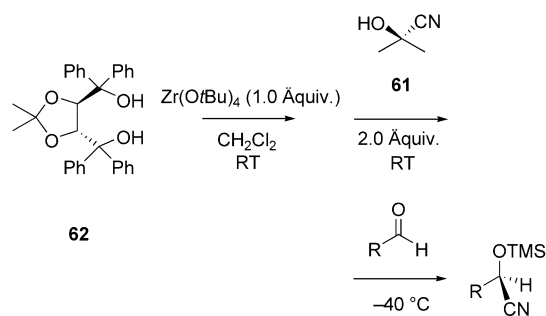
Nr.	Aldehyd	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	0.5	100	73 (S)
2	3-Phenoxybenzaldehyd	3	100	58
3	(E)-Zimtaldehyd	20	100	20
4	3-Phenylpropionaldehyd	0.5	100	53
5	Cyclohexancarbaldehyd	3.5	87	58
6	<i>n</i> -Nonanal	0.5	100	53

Aldehyden zu besseren Ergebnissen als das Bismut-Tartrat-System, außerdem ist die hohe Toxizität von Bismutsalzen nachteilig.

2.10. Zirkoniumkatalysatoren

Durch Weiterentwicklung von Verfahren, die ursprünglich für Alkynyltransferreaktionen entwickelt worden waren, leiteten Maruoka et al. eine Cyanierungsmethode mit einem Zirkoniumkatalysator ab. Wegen der ungewöhnlichen Cyanidquelle Acetoncyanhydrin (**61**) ist diese Methode von besonderem Interesse; Acetoncyanhydrin wird häufig bei enzymkatalysierten Prozessen eingesetzt,^[1–3] selten jedoch in chemischen Katalysen.

Nach Tests mit einer Reihe von Systemen zeigte sich das Taddol-Derivat **62** als Ligand der Wahl für die Verwendung mit Zirkonium(IV)-butoxid in Cyanierungen unter stöchiometrischen Bedingungen. Die Reaktion von Acetoncyanhydrin mit 3-Phenylpropanal verlief mit Ausbeuten von bis zu 80 %, die Enantiomerenüberschüsse waren temperaturabhängig. Durch Absenken der Reaktionstemperatur von -40°C auf -78°C erhöhte sich der Enantiomerenüberschuss von 85 % auf 91 %. Mit optimierten stöchiometrischen Bedingungen untersuchte man eine Reihe von Aldehyden und kam zu dem überraschenden Ergebnis, dass mit aliphatischen Systemen sowohl höhere Enantiomerenüberschüsse als auch höhere Ausbeuten erzielt wurden (Schema 40, Tabelle 36).^[86]



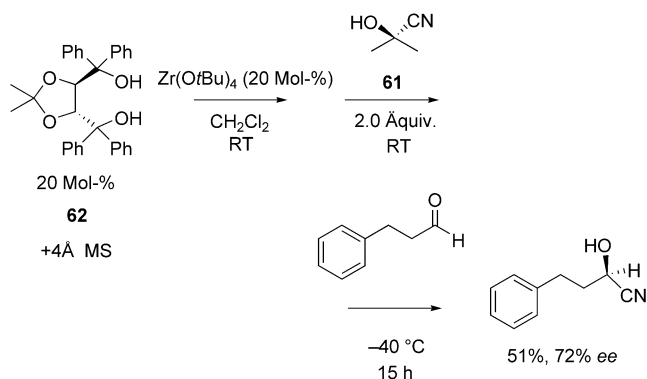
Schema 40. Hydrocyanierung von Aldehyden, vermittelt durch das stöchiometrische Zirkoniumsystem von Maruoka et al.^[86]

Tabelle 36: Hydrocyanierung von Aldehyden, vermittelt durch das stöchiometrische Zirkoniumsystem von Maruoka et al. (Schema 40).^[86]

Nr.	Aldehyd	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	18	45	63 (R)
2	Furan-2-carbaldehyd	18	30	61 (R)
3	3-Phenylpropionaldehyd	7.5	63	85 (R)
4	Cyclohexancarbaldehyd	5	55	79 (R)
5	n-Nonanal	5	63	84 (R)
6	Pivalaldehyd	5	36	72 (R)

Mit diesem effektiven stöchiometrischen Cyanierungssystem in Händen wurde auch eine katalytische Variante untersucht. Erste Ergebnisse sind vielversprechend: Die Reaktion von 3-Phenylpropanal mit 20 Mol-% des von **62** abgeleiteten Katalysators und zwei Äquivalenten Aceton-

cyanhydrin verlief mit 51 % Ausbeute und 72 % ee (Schema 41). Interessant ist auch, dass unter katalytischen Bedingungen der Einsatz von Molekularsieb ein entschei-



Schema 41. Hydrocyanierung von 3-Phenylpropionaldehyd, katalysiert durch das Zirkoniumsystem von Maruoka et al.^[87]

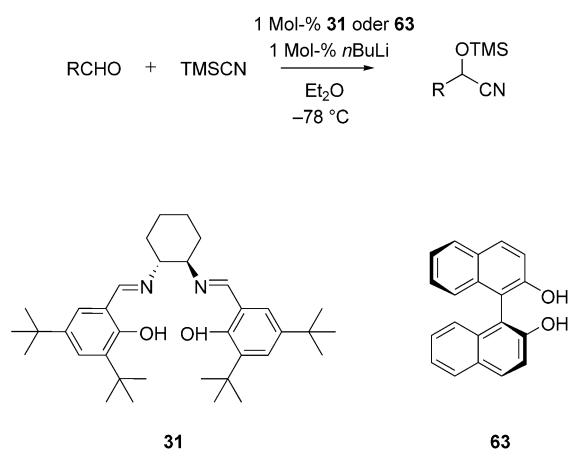
dender Faktor für gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse ist.^[87] Vor allem belegen diese Ergebnisse, dass auch andere Cyanidquellen als die klassisch eingesetzten Reagentien, TMSCN und HCN, anwendbar sind. Verglichen mit anderen Systemen sind die bisher erzielten Enantiomerenüberschüsse zwar niedrig, die Befunde zeigen aber, dass Acetoncyanhydrin in Verbindung mit asymmetrischen Lewis-Säure-vermittelten Verfahren eingesetzt werden kann.

2.11. Katalyse mit chiralen Basen

Kagan und Holmes untersuchten die durch Lithiumsalze chiraler Phenole katalysierte Addition von TMSCN an Aldehyde. Dabei machten wir uns die Eigenschaft des Siliciums zunutze, stark Lewis-saure Komplexe mit den Valenzen 5 und 6 zu bilden, um asymmetrische Templatadditionen auszuführen. Festzuhalten ist, dass durch den Einsatz des metalloiden Siliciums die Verwendung von Übergangsmetallen überflüssig wird. (S)-(-)-Binol (**63**)^[88] und (R,R)-(-)-Salen (**31**)^[89] wurden als geeignete Vorstufen für aktive enantioselektive Katalysatoren identifiziert und, nach Optimierung der Reaktionsbedingungen, in der Umsetzung mehrerer Aldehyde in die entsprechenden Cyanhydrine mit bis zu 97 % ee eingesetzt (Schema 42, Tabelle 37). Das Ver-

Tabelle 37: Trimethylsilylcyanierung durch Katalyse mit chiralen Basen (Schema 42).^[88, 89]

Nr.	Aldehyd	Ligand	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Benzaldehyd	63	96	56 (S)
2	Benzaldehyd	31	98	86 (R)
		31	88	97 (R)
4	p-Anisaldehyd	63	95	54 (S)
5	p-Anisaldehyd	31	93	2 (R)
6	p-Trifluormethylbenzaldehyd	31	88	0
7	Cyclohexancarbaldehyd	63	94	30 (S)
8	Pivalaldehyd	63	62	26 (S)



Schema 42. Trimethylsilylcyanierung durch Katalyse mit chiralen Basen.^[88, 89]

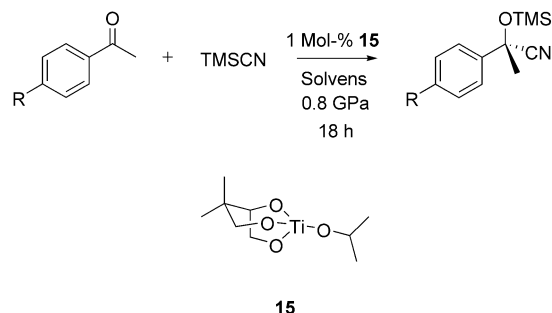
fahren ist zwar von einem mechanistischen Standpunkt betrachtet interessant, wegen der stark exothermen Natur der Reaktion und der geringen Substrattoleranz aber unpraktikabel. Auch ist unklar, ob hypervalente Siliciumzwischenstufen für die beobachteten Reaktionen ausschlaggebend sind oder ob Lithium als Lewis-Säure agiert.

3. Katalysatoren für die Cyanierung von Ketonen

Die asymmetrische Cyanierung von Ketonen wurde lange Zeit als problematisch eingestuft. Die gegenüber Aldehyden größere sterische Hinderung in der Umgebung der Carbonylgruppe von Ketonen beeinträchtigt maßgeblich eine Cyanierung. Trotz dieses inhärenten Nachteils wird diesem Gebiet eine erhöhte Aufmerksamkeit zuteil, da die Synthese homochiraler Cyanhydrine aus Ketonen hochinteressant für die Synthese ist.

Das erste chemisch-katalytische System zur asymmetrischen Cyanierung von Ketonen wurde 1997 von Choi et al. beschrieben. Aufbauend auf den Arbeiten von de Vries et al.^[33] untersuchten die Autoren den Titankomplex **15** als Katalysator in der Addition von TMSCN an einfache aromatische Ketone. Unter der Annahme, dass hoher Druck (in der Größenordnung von GPa) die Cyanhydrinsynthese fördert, wurde die Reaktion von Acetophenon mit TMSCN bei 18 °C und 0.8 GPa mit 1 Mol-% **15** in einer Reihe von Lösungsmitteln untersucht.^[90] Mit Dichlormethan wurde nach 18 h (*S*)-Acetophenoncyanhydrin in 93 % Ausbeute und 60 % *ee* erhalten. **15** konnte aus der Rohproduktmischung der Reaktion isoliert und wiederverwendet werden. Mit dem aufbereiteten Komplex wurde ein ähnlicher Enantiomerenüberschuss (59 %), aber eine geringere Ausbeute (69 %) erzielt. In einer Kontrollreaktion bei Atmosphärendruck wurde ein Enantiomerenüberschuss von nur 7 % erhalten. Dies führt zu der Annahme, dass hohe Drücke die unter Normaldruck auftretende Racemisierung des Produktes unterdrücken. Grund ist vermutlich eine Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts in Richtung der Produktseite mit Unterdrückung der Rückreaktion. Hochdruck-Reaktionsbe-

dingungen konnten zur Umsetzung einer Reihe von einfach substituierten aromatischen Methylketonen angewendet werden und führten zu mittleren Enantioselektivitäten (Schema 43, Tabelle 38). Mit diesem Katalysatorsystem



Schema 43. Reaktion von Acetophenonderivaten mit TMSCN, katalysiert durch **15**.^[90]

Tabelle 38: Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch **15** (Schema 43).^[90]

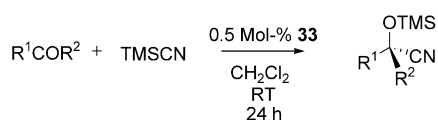
Nr.	Keton	Solvens	Druck [GPa]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Acetophenon	THF	0.8	5	32
2	Acetophenon	CH ₂ Cl ₂	0.8	93	60
3 ^[a]	Acetophenon	CH ₂ Cl ₂	0.8	69	59
4	Acetophenon	CH ₂ Cl ₂	[b]	23	7
5	1-(4-Chlorphenyl)ethanon	CH ₂ Cl ₂	0.8	39	32
6	1-(4-Methoxyphenyl)ethanon	CH ₂ Cl ₂	0.8	24	36
7	1- <i>p</i> -Tolylethanon	CH ₂ Cl ₂	0.8	27	45

[a] Wiederaufbereiteter Katalysator. [b] Normaldruck.

wurde erstmals nachgewiesen, dass auch enantioselektive chemisch-katalytische Cyanierungen von Ketonen möglich sind. Die drastischen Bedingungen sind für den normalen Laborgebrauch jedoch ungeeignet.

Die Entwicklung des ersten Normaldrucksystems für chemisch-katalytische asymmetrische Ketonecyanierungen war ein Resultat der Fortschritte in der asymmetrischen Cyanierung von Aldehyden. Angesichts der hervorragenden Ergebnisse mit Titankatalysatoren (siehe Abschnitt 2.2.5) erforschten Belokon, North et al. die Anwendung von **33** als Katalysator in der Addition von TMSCN an aromatische Ketone. Die Cyanierung von aromatischen Methyl- und Ethylketonen verlief in Gegenwart von 0.5 Mol-% **33** mit bis zu 70 % *ee* (Schema 44, Tabelle 39).^[68, 91] Festzuhalten ist, dass mit Ketonen erheblich längere Reaktionszeiten nötig waren als mit Aldehyden. Außerdem konnten nur vergleichsweise einfache, sterisch ungehinderte Ketone als Substrate eingesetzt werden.

Der erste Ketonecyanierungskatalysator für ein breites Substratspektrum war ebenfalls ein Ergebnis von Weiterentwicklungen in der asymmetrischen Cyanierung von Aldehyden. Shibasaki et al. fanden bei Experimenten mit einem Aluminiumkomplex zur Cyanierung von Aldehyden ein difunktionales Ligand-Titan-Katalysatorsystem für Ketone (siehe Abschnitt 2.6). Mit 10 Mol-% des Titankomplexes von



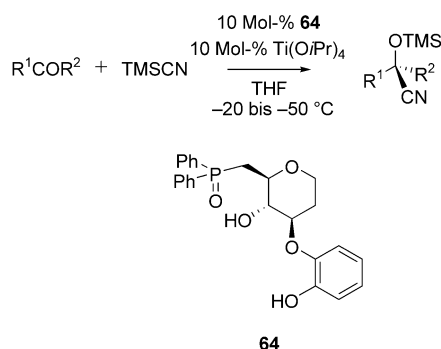
Schema 44. Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch **33** (siehe Abbildung 8).^[68, 91]

Tabelle 39: Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch **33** (Schema 44).^[68, 91]

Nr.	R ¹	R ²	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Ph	Me	93	66 (S)
2	Ph	Et	64 ^[a]	32
3	Ph	<i>i</i> Pr	keine Reaktion	
4	Ph	<i>t</i> Bu	keine Reaktion	
5	4-Me-C ₆ H ₄	Me	100	66
6	4-OMe-C ₆ H ₄	Me	100	60
7	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	Me	100	56
8	2-OMe-C ₆ H ₄	Me	100 ^[b]	72

[a] 96 h Reaktionszeit. [b] 48 h Reaktionszeit.

64 wurden bei Reaktionen zwischen -50 und -20°C in THF hervorragende Ergebnisse erzielt. Es wurden mehrere Ketone untersucht, einschließlich aliphatische und cyclische, wobei bis zu 92 % *ee* erhalten wurde (Schema 45, Tabelle 40).^[92] In weiterführenden Untersuchungen konnte die Enantioselektivität durch Abstimmung der Liganden weiter erhöht werden (bis zu 97 % *ee* bei der Umsetzung



Schema 45. Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch das System von Shibasaki et al.^[92]

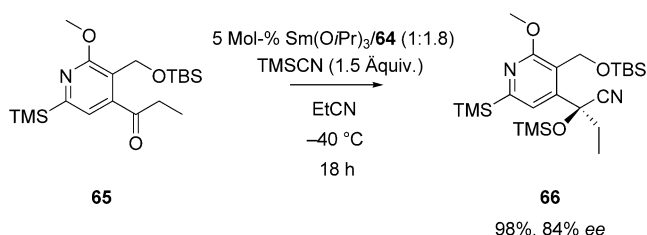
Tabelle 40: Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch das System von Shibasaki et al. (Schema 45).^[92]

Nr.	Keton	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Acetophenon	36	85	92 (R)
2	1- <i>p</i> -Tolyethanon	84	80	90
3	Methyl-1-naphthylketon	80	82	95
4	Indan-1-on	96	72	69
5	1-Phenylpropan-1-on	64	89	91
6	4-Phenylbut-3-en-2-on	88	72	91
7	1-Cyclohexylethanon	36	86	90
8	4-Phenylbutan-2-on	36	92	85
9	Heptan-2-on	36	88	76

von Acetophenon. Auch niedrigere Katalysatorbeladungen waren möglich.^[93]

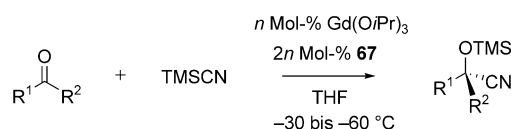
Das System von Shibasaki et al. kann auf eine Bandbreite von Substraten angewendet werden, auch auf solche, die als extrem schwierig umsetzbar gelten, wie sterisch gehinderte und cyclische Ketone. Die Methode setzt zwar Temperaturen unter 0°C voraus, allerdings sind die Bedingungen nicht zu drastisch, um nicht mit modernen Array-Plattformen realisierbar zu sein. Handlungsbedarf besteht noch hinsichtlich der Verwendung von TMSCN als Cyanidquelle und der langen Reaktionszeiten.

Shibasaki, Curran et al. untersuchten auch difunktionale Lanthanoidkatalysatoren. In Studien zur Synthese eines Camptothecins entwickelten sie einen Samariumkatalysator des Liganden **64**, mit dem die Vorstufe **65** in 98 % Ausbeute und mit 84 % *ee* in die Zwischenstufe **66** überführt wurde (Schema 46).^[26] Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden



Schema 46. Asymmetrische Addition von TMSCN an **65**.

auch andere Lanthanoide mit dem Liganden **64** kombiniert. Mit Gadolinium wurden sowohl mit Aryl- als auch mit Alkylketonen beeindruckende Ergebnisse erhalten (Schema 47, Tabelle 41). Interessanterweise wurde mit dem Gadoliniumsystem die entgegengesetzte absolute Konfiguration wie mit dem Titansystem erhalten. Auf der Grundlage mechanistischer Untersuchungen wurde ein Modell der



Schema 47. Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch den Gadoliniumkatalysator von Shibasaki, Curran et al.

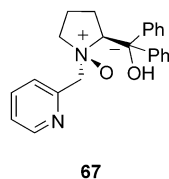
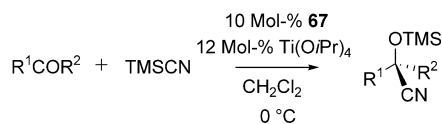
Tabelle 41: Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch den Gadoliniumkatalysator von Shibasaki, Curran et al. (Schema 47).

Nr.	Keton	<i>n</i>	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Ausb. [%]	ee [%]
		(Mol-%)				
1	Acetophenon	5	-40	2	92	92 (S)
2 ^[a]	Acetophenon	10	-30	36	85	92 (R)
3	1-(4-Chlorphenyl)ethanon	5	-60	55	89	89 (S)
4	Methyl-1-naphthylketon	5	-60	24	95	87 (S)
5	1-Phenylpropan-1-on	5	-60	14	93	97 (S)
6	4-Phenylbut-3-en-2-on	10	-60	14	97	86 (S)
7	4-Phenylbutan-2-on	5	-60	1	90	62 (S)

[a] Mit Titan.

Katalysatorstruktur und des Reaktionsmechanismus vorgeschlagen.^[26]

Feng, Jiang et al. untersuchten ebenfalls die difunktionale Katalyse als eine Methode zur Cyanierung von Ketonen. Sie synthetisierten und testeten eine Reihe von Liganden mit Lewis-basischer *N*-Oxid-Gruppe und deren Titankomplexe. Mit 10 Mol-% **67**, dem besten Liganden dieser Serie, wurden in der Cyanierung mehrerer Ketonen bis zu 69% *ee* erhalten (Schema 48, Tabelle 42).^[94]



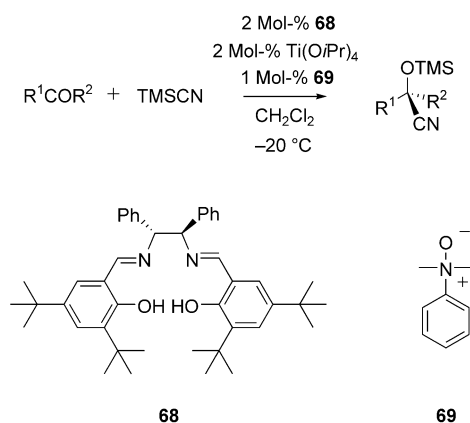
Schema 48. Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch den von Ligand **67** abgeleiteten difunktionalen Katalysator.^[94]

Tabelle 42: Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch den von Ligand **67** abgeleiteten difunktionalen Katalysator (Schema 48).^[94]

Nr.	Keton	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Acetophenon	96	78	54 (<i>R</i>)
2	1- <i>p</i> -Tolyethanon	96	63	41
3	Methyl-1-naphthylketon	96	73	69
4	α -Tetralon	120	61	37
6	4-Phenylbut-3-en-2-on	96	77	25
7	Benzylacetone	120	87	68

Aufbauend auf diesen Ergebnissen und mit Blick auf die Verwendung von leicht verfügbaren Liganden untersuchten Feng et al. die Cyanierung von Ketonen mit Lewis-Säure-Komplexen kommerzieller Liganden in Verbindung mit achiralen Lewis-Base-Additiven. Durch Kombination des Titankomplexes des Liganden **68** (2 Mol-%) mit dem achiralen *N*-Oxid **69** (1 Mol-%) erhielten sie ein System, das in der Cyanierung mehrerer Ketone bis zu 84% *ee* ergab (Schema 49, Tabelle 43).^[95] Dieser pragmatische Ansatz ist mit leicht erhältlichen chiralen Liganden durchführbar und führt bei einer Reihe von Ketonen zu deutlich höheren Enantiomerenüberschüssen als mit den verwandten difunktionalen Katalysatoren. Die Reaktionszeiten sind allerdings etwas länger.

Die Forschungen zur Cyanierung von Ketonen haben sich nicht nur auf Lewis-Säure-Systeme beschränkt, auch die Katalyse mit Lewis-Basen wurde untersucht. Deng und Tian erzielten hervorragende Ergebnisse mit chiralen tertiären Aminen als Basen. Unter Verwendung von modifizierten Cinchona-Alkaloiden als Katalysatoren (Abbildung 9) wurden bei der Addition von Ethylcyanformiat an mehrere strukturell diverse Ketone Enantiomerenüberschüsse von bis



Schema 49. Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch das von Ligand **68** abgeleitete Katalysatorsystem.^[95]

Tabelle 43: Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch das von Ligand **68** abgeleitete Katalysatorsystem (Schema 49).^[95]

Nr.	Keton	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Acetophenon	120	75	84 (<i>S</i>)
2	1- <i>p</i> -Tolyethanon	120	57	73
3	Methyl-1-naphthylketon	120	50	84
4	α -Tetralon	120	37	81
6	4-Phenylbut-3-en-2-on	120	79	64
7	Benzylacetone	120	85	84

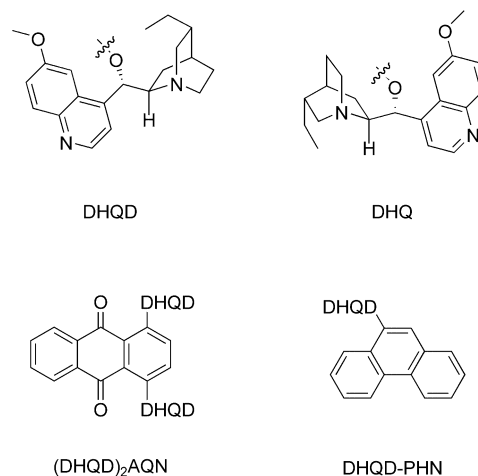
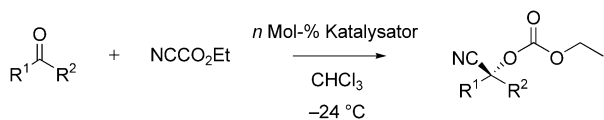


Abbildung 9. Modifizierte Cinchona-Alkaloid-Katalysatoren.

zu 97% erhalten. Bemerkenswerterweise konnten mit diesem System Alkyl-, cyclische und sterisch gehinderte Ketone mit hohen Enantiomerenüberschüssen in die entsprechenden Cyanhydrine umgewandelt werden (Schema 50, Tabelle 44).^[96] Kürzlich wurde gezeigt, dass mit dieser Reaktion auch Acetalketone umgesetzt werden können.^[97]

Die Wahl der Cyanidquelle, Ethylcyanformiat, ist von besonderem Interesse. Mit diesem Reagens werden in basenkatalysierten Reaktionen sogar bei Raumtemperatur moderate Enantioselektivitäten beobachtet. Hierin liegt ein deutlicher Unterschied zu den oft hochexothermen, wenig



Schema 50. Cyanformylierung von Ketonen, katalysiert durch die Lewis-Basen-Systeme von Deng und Tian.^[96]

trischen Cyanierung hin zu Systemen entwickelt, die ein breites Spektrum an Substraten mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten umsetzen. Die kürzlich von Shibasaki et al. beschriebene Synthese des Antitumorwirkstoffs Fostriecin belegt auf beeindruckende Weise die Anwendung dieser Methoden.^[100]

Tabelle 44: Cyanformylierung von Ketonen, katalysiert durch die Lewis-Basen-Systeme von Deng und Tian (Abbildung 9, Schema 50).^[96]

Nr.	Keton	Kat. (Mol-%)	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	2,2-Dimethylcyclopentanon	(DHQD) ₂ AQN (15)	48	66	97
2	2,2-Dimethylcyclohexanon	(DHQD) ₂ AQN (20)	96	62	91
3	1-Cyclohexylethanon	(DHQ) ₂ AQN (20)	48	52	87
4	3,3-Dimethylbutan-2-on	(DHQD) ₂ AQN (30)	120	55	88
5	2,2-Diethoxycyclopentanon	DHQD-PHN (20)	72	96	93
6	3,3-Diethoxybutan-2-on	DHQD-PHN (35)	96	65	90
7	Heptan-2-on	(DHQD) ₂ AQN (20)	12	54	59

selektiven Cyanhydrinbildungen mit TMSCN, die unter ähnlichen Bedingungen in Gegenwart von katalytischen Basen ausreichender Nucleophilie ablaufen. Choi, Matsumoto et al. hatten in dem Zusammenhang einfache Cinchona-Alkaloid-Systeme als Katalysatoren für die Reaktion von TMSCN mit Acetophenon untersucht und nach Optimierung mehrerer Reaktionsparameter, unter anderem des Lösungsmittels und des Reaktionsdrucks, Enantiomerenüberschüsse von maximal 10 % gefunden.^[98]

Snapper, Hoveyda et al. beschrieben schließlich ein peptidkoordiniertes Aluminium-Lewis-Säure-System mit ausgezeichneter Substratbreite. Der verwendete Ligand kann leicht modifiziert und wiederaufbereitet werden. Mit 10 Mol-% **70** wurden bei der Addition von TMSCN an Ketone Enantiomerenüberschüsse von bis zu 91 % erhalten (Schema 51, Tabelle 45).^[99] Das System führt mit aromatischen und aliphatischen Ketonen (gesättigten und ungesättigten) zu ausgezeichneten Ergebnissen.

Im Zeitraum von nur sechs Jahren seit dem ersten beschriebenen Beispiel (mit drastischen Reaktionsbedingungen) hat sich das Gebiet der chemisch katalysierten asymme-

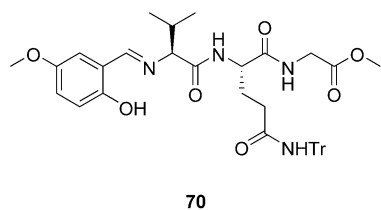
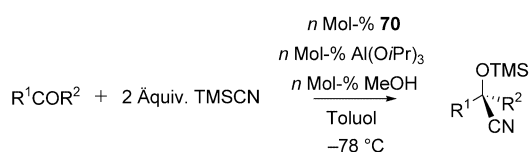
Tabelle 45: Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch das von Ligand **70** abgeleitete System von Snapper, Hoveyda et al. (Schema 51).^[99]

Nr.	Keton	n (Mol-%)	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	Acetophenon	10	72	84	91 (R)
2 ^[a]	Acetophenon	20	48	93	88
3	1-(2-Chlorphenyl)ethanon	20	48	87	85
4	Methyl-1-naphthylketon	20	48	83	94
5	1-Phenylpropan-1-on	10	48	97	82
6	4-Phenylbut-3-en-2-on	20	48	67	95
7	Indan-1-on	20	48	87	88
8	Nonan-1-on	20	48	93	86

sche Anteile an Reagens, lange Reaktionszeiten und tiefe Temperaturen erfordern und nur auf spezifische Substrate anwendbar sind, werden durch eine neue Generation von Katalysatoren revolutioniert.

4.1. Synthese von Cyanhydrinen aus Aldehyden

Für die Synthese von Cyanhydrinen aus Aldehyden wurden Verfahren entwickelt, die bei Raumtemperatur ablaufen, Reaktionszeiten im Bereich von Minuten statt von Tagen erfordern und mit einer Reihe von aromatischen Substraten Enantiomerenüberschüsse von über 90 % bei Katalysatorbeladungen unter 1 Mol-% ergeben. Die derzeit am besten verstandenen Systeme sind die Titan- und Vanadiumkomplexe von Belokon, North et al. (siehe Abschnitte 2.2.5 bzw. 2.3), die leicht durchführbare Reaktionen bei Raumtemperatur ermöglichen und hohe Ausbeuten bei vergleichsweise hohen Enantioselektivitäten liefern. Historische Vorläufer dieser gut charakterisierten, in Substanz oder als Vorstufen eingesetzten Katalysatoren waren unzulänglich definierte, in situ gebildete Aggregate, bei denen es sich vermutlich um Gemische diverser aktiver Spezies handelte. Es gibt Hinweise darauf, dass die heraus-



Schema 51. Trimethylsilylcyanierung von Ketonen, katalysiert durch das von Ligand **70** abgeleitete System von Snapper, Hoveyda et al.^[99]

ragende Performance der Belokon-North-Systeme bei Raumtemperatur nicht einzigartig ist und auch andere „Hochtemperatursysteme“ entwickelt werden können (siehe Abschnitte 2.6 und 2.8).

Es wurden Katalysatorsysteme entwickelt, die ein breites Aldehyd-Substratspektrum bei sehr hohen Enantiomerenüberschüssen abdecken. Wenn der Enantiomerenüberschuss das ausschlaggebende Kriterium für die Synthese ist, dann sind die Verfahren von Choi et al. (Abschnitt 2.2.4), Uang et al. (Abschnitt 2.2.5), Shibasaki et al. (Abschnitte 2.6 und 2.7) und Nájera, Saá et al. (Abschnitt 2.6) derzeit die Methoden der Wahl. Es sollte beachtet werden, dass diese Verfahren unter Umständen längere Reaktionszeiten, tiefere Temperaturen und in einigen Fällen eine mehrfache Zugabe an Reagens erfordern.

Zunehmend in den Blickpunkt geraten neue Cyanidquellen. Wie oben diskutiert wurde, sind die beiden klassischen Cyanidquellen TMSCN und HCN in mancher Hinsicht problematisch. Die erste Lewis-Säure-katalysierte asymmetrische Cyanhydrinsynthese wurde mit TMSCN durchgeführt, und erst in den letzten vier Jahren wurde über mögliche Alternativen berichtet. Die Verwendung von KCN (Abschnitte 2.2.5 und 2.3), Cyanformiaten (Abschnitte 2.6, 2.7 und 3) und Acetoncyanhydrin (Abschnitt 2.10) belegt, dass alternative Quellen eine realistische Perspektive haben.

Nachdem nun der Nachweis erbracht wurde, dass katalytische asymmetrische Cyanierungen mit ausgezeichneten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen ablaufen können, sollte jetzt der Entwicklung anwenderfreundlicher experimenteller Protokolle verstärkt Aufmerksamkeit gewidmet werden. Künftige Forschungen werden zweifellos der Optimierung von Reaktionstemperatur und -zeit, Möglichkeiten zur Maßstabs-Modifizierung und der leichteren Ausführbarkeit der Syntheseprotokolle gelten.

4.2. Synthese von Cyanhydrinen aus Ketonen

Die als herausfordernd einzustufende Cyanierung von Ketonen wird derzeit in verstärktem Maße untersucht. Auch Verfahren zur Cyanierung problematischer Alkyl-Alkyl-Ketone wurden beschrieben, und neuere Methoden ermöglichen die Synthese von Cyanhydrinen aus cyclischen, aliphatischen und sterisch gehinderten Ketonen mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten.

Die ursprünglichen Hochdrucksysteme wurden zu Normaldrucksystemen weiterentwickelt, die hervorragende Enantiomerenüberschüsse ergeben. Wenn die Enantioselektivität das wichtigste Kriterium bei der Synthese ist, sind das Titansystem von Shibasaki et al., die Lanthanoidsysteme von Shibasaki, Curran et al., die nucleophilen Katalysatoren von Deng et al. und das Aluminiumsystem von Snapper, Hoveyda et al. die Systeme der Wahl. Das Raumtemperatursystem von Belokon, North et al., das Enantiomerenüberschüsse von bis zu 72% liefert, kommt als Alternative infrage, wenn enantiomerenangereicherte Produkte genügen.

Ähnlich wie bei der Addition von Cyaniden an Aldehyde werden mittlerweile auch für die Verwendung mit Ketonen alternative Cyanidquellen erforscht. Die Verwendung von

Ethylcyanformiat durch Deng et al. zeigt, dass solche Cyanidquellen auffindbar sind.

Ungeachtet der zahlreichen Fortschritte, die in der chemisch katalysierten asymmetrischen Cyanhydrinsynthese erzielt wurden, bleiben noch etliche Aufgaben zu lösen. Zu nennen sind die Entwicklung von Raumtemperatursystemen, die elektronenarme und aliphatische Aldehyde mit hohen Enantiomerenüberschüssen umsetzen, zeitökonomische Synthesen von Ketoncyanhydrinen bei Raumtemperatur mit hohen Enantiomerenüberschüssen sowie anwenderfreundlichere Reaktionsbedingungen und Reagentien. Der Anwendung alternativer Cyanidquellen, die Entdeckung von Raumtemperatur-Katalysatorsystemen und Fortschritte bei difunktionalen und nucleophilen Katalysatoren scheinen hier richtungsweisend zu sein.

Alternative Ansätze zur Synthese von Cyanhydrinen werden mittlerweile ebenfalls erforscht, und die asymmetrische Cyanierung ist möglicherweise nicht der einzige Zugang zu chiralen Cyanhydrinen. Entsprechend zeigen Studien zur α -Hydroxylierung von Nitrilen mit einer Reihe von Oxidantien eine alternative Route auf, die die problematische Verwendung von TMSCN oder HCN umgeht.

Eingegangen am 24. April 2003 [A604]

Übersetzt von Dr. Thomas Fritzsche, Heidelberg

- [1] M. North, *Synlett* **1993**, 807–820; M. North, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147–176.
- [2] F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1609–1619; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1555–1564.
- [3] R. J. H. Gregory, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649–3682.
- [4] M. A. Schwindt, D. T. Belmont, M. Carlson, L. C. Franklin, V. S. Hendrickson, G. L. Karrick, R. W. Poe, D. M. Sobieray, J. Van de Vusse, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9564–9568.
- [5] M. C. Pirrung, S. W. Shuey, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3890–3897.
- [6] S. Ohta, M. Yamashita, K. Arita, T. Kajiwara, I. Kawasaki, K. Noda, M. Izumi, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1294–1301.
- [7] Y. Lu, C. Miet, N. Kunesch, J. E. Poisson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 893–902.
- [8] R. F. C. Brown, A. C. Donohue, W. R. Jackson, T. D. McCarthy, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13739–13752.
- [9] X. Zhao, X. Wan, *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 513–516.
- [10] W. R. Jackson, H. A. Jacobs, B. R. Matthews, G. S. Jayatilake, K. G. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1447–1450.
- [11] I. Tellitu, D. Badía, E. Domínguez, F. J. García, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1567–1578.
- [12] F. Effenberger, J. Eichhorn, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 469–476.
- [13] A. Gaucher, J. Ollivier, J. Salaün, *Synlett* **1991**, 151–153.
- [14] M. F. Parisi, G. Gattuso, A. Notti, F. M. Raymo, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5174–5179.
- [15] F. Effenberger, U. Stelzer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 868–869; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 873–874.
- [16] U. Stelzer, F. Effenberger, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 161–164.
- [17] J. Syed, S. Förster, F. Effenberger, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 805–815.
- [18] M. I. Monterde, R. Brieva, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 525–528.
- [19] M. I. Monterde, S. Nazabadioko, F. Rebolledo, R. Brieva, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3449–3455.
- [20] S.-I. Murahashi, T. Naota, *Synthesis* **1993**, 433–440.

- [21] T. Sugai, H. Kakeya, H. Ohta, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4643–4647.
- [22] F. Effenberger, J. Roos, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1085–1095.
- [23] R. F. C. Brown, W. R. Jackson, T. D. McCarthy, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 205–206; R. F. C. Brown, A. C. Donohue, W. R. Jackson, T. D. McCarthy, *Tetrahedron* **1994**, 50, 13739–13752; R. F. C. Brown, W. R. Jackson, T. D. McCarthy, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2149–2150.
- [24] M. Seki, Y. Mori, M. Hatsuda, S.-I. Yamada, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5527–5536.
- [25] D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10521–10532.
- [26] K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9908–9909; K. Yabu, S. Masumoto, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *Heterocycles* **2003**, 59, 369–385.
- [27] S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8647–8651.
- [28] M. T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitmann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4721–4724.
- [29] K. Narasaka, T. Yamada, H. Minamikawa, *Chem. Lett.* **1987**, 2073–2076.
- [30] H. Minamikawa, S. Hayakawa, T. Yamada, N. Iwasawa, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 4379–4383.
- [31] M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1364–1365.
- [32] M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 3135–3140.
- [33] D. Callant, D. Stanssens, J. G. de Vries, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 185–188.
- [34] A. Mori, H. Nitta, M. Kudo, S. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4333–4336.
- [35] A. Mori, H. Ohno, H. Nitta, K. Tanaka, S. Inoue, *Synlett* **1991**, 563–564.
- [36] H. Nitta, D. Yu, M. Kudo, A. Mori, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7969–7975.
- [37] H. Abe, H. Nitta, A. Mori, S. Inoue, *Chem. Lett.* **1992**, 2443–2446.
- [38] H. Ohno, H. Nitta, K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6778–6783.
- [39] M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1752–1753.
- [40] M. Hayashi, T. Inoue, Y. Miyamoto, N. Oguni, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4385–4398.
- [41] M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1515–1522.
- [42] J. Yaozhong, Z. Xiangge, H. Wenhao, L. Zhi, M. Aiqiao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2915–2916.
- [43] J. Yaozhong, Z. Xiangge, H. Wenhao, W. Lanjun, M. Aiqiao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 405–408.
- [44] X.-G. Zhou, J.-S. Huang, P.-H. Ko, K.-K. Cheung, C.-M. Che, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 3303–3309.
- [45] L. Z. Flores-López, M. Parra-Hake, R. Somanathan, P. J. Walsh, *Organometallics* **2000**, 19, 2153–2160; A. Gama, L. Z. Flores-López, G. Aguirre, M. Parra-Hake, R. Somanathan, P. J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 149–154.
- [46] Z.-H. Yang, L.-X. Wang, Z.-H. Zhou, Q.-L. Zhou, C.-C. Tang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1579–1582.
- [47] J.-S. You, H.-M. Gau, M. C. K. Choi, *Chem. Commun.* **2000**, 1963–1964.
- [48] W. Pan, X. Feng, L. Gong, W. Hu, Z. Li, A. Mi, Y. Jiang, *Synlett* **1996**, 337–338.
- [49] Y. Jiang, L. Gong, X. Feng, W. Hu, W. Pan, Z. Li, A. Mi, *Tetrahedron* **1997**, 53, 14327–14338.
- [50] Y. Belokon, N. Ikonnikov, M. Moscalenko, M. North, S. Orlova, V. Tararov, L. Yashkina, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 851–855.
- [51] Y. Belokon, M. Moscalenko, N. Ikonnikov, L. Yashkina, D. Antonov, E. Vorontsov, V. Rozenberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3245–3250.
- [52] Y. Belokon, M. Flego, N. S. Ikonnikov, M. Moscalenko, M. North, C. Orizu, V. Tararov, M. Tasinazzo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 1293–1295.
- [53] Y. N. Belokon, L. V. Yashkina, M. A. Moscalenko, A. A. Chesnokov, V. S. Kublitsky, N. S. Ikonnikov, S. A. Orlova, V. I. Tararov, M. North, *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1936–1938.
- [54] Y. N. Belokon, S. Caveda-Cepas, B. Green, N. S. Ikonnikov, V. N. Khrustalev, V. S. Larichev, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, V. I. Tararov, M. Tasinazzo, G. I. Timofeeva, L. V. Yashkina, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3968–3973.
- [55] Y. N. Belokon, B. Green, N. S. Ikonnikov, V. S. Larichev, B. V. Lokshin, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, A. S. Peregudov, G. I. Timofeeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2655–2661.
- [56] Y. N. Belokon, A. V. Gutnov, M. A. Moscalenko, L. V. Yashkina, D. E. Lesovoy, N. S. Ikonnikov, V. S. Larichev, M. North, *Chem. Commun.* **2002**, 244–245.
- [57] Y. N. Belokon, P. Carta, A. V. Gutnov, V. Maleev, M. A. Moscalenko, L. V. Yashkina, N. S. Ikonnikov, N. V. Voskoboiev, V. N. Khrustalev, M. North, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3301–3312.
- [58] C.-D. Hwang, D.-R. Hwang, B.-J. Uang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6762–6763.
- [59] C.-W. Chang, C.-T. Yang, C.-D. Hwang, B.-J. Uang, *Chem. Commun.* **2002**, 54–55.
- [60] M. T. Reetz, S.-H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.* **1986**, 824.
- [61] M. Mori, H. Imma, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6229–6232.
- [62] H. Sellner, C. Faber, P. B. Rheiner, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3692–3705.
- [63] C. Bolm, P. Müller, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1625–1628.
- [64] C. Bolm, P. Müller, K. Harms, *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 305–315.
- [65] J.-M. Brunel, O. Legrand, G. Buono, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1979–1984.
- [66] Z.-H. Yang, Z.-H. Zhou, L.-X. Wang, K.-Y. Li, Q.-L. Zhou, C.-C. Tang, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2751–2756.
- [67] G. J. Rowlands, *Synlett* **2003**, 236–240.
- [68] Y. N. Belokon, M. North, T. Parsons, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1617–1619; Y. N. Belokon, B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, T. Parsons, V. I. Tararov, *Tetrahedron* **2001**, 57, 771–779.
- [69] C. Baleizão, B. Gigante, H. Garcia, A. Corma, *J. Catal.* **2003**, 215, 199–207.
- [70] C. Baleizão, B. Gigante, H. Garcia, A. Corma, *Green Chem.* **2002**, 4, 272–274.
- [71] S. Kobayashi, Y. Tsuchiya, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 541–544.
- [72] E. J. Corey, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4001–4004.
- [73] I. Iovel, Y. Popelis, M. Fleisher, E. Lukevics, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1279–1285.
- [74] Y. Hamashima, D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2641–2642.
- [75] Y. Hamashima, D. Sawada, H. Nogami, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2001**, 57, 805–814.
- [76] M. Kanai, Y. Hamashima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2405–2409.
- [77] H. Gröger, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5247–5251.
- [78] J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2589–2592.
- [79] J. Casas, A. Baeza, J. M. Sansano, C. Nájera, J. M. Saá, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 197–200.

- [80] A. Abiko, G.-Q. Wang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2264–2265; A. Abiko, G.-Q. Wang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11 405–11 420.
- [81] J. Tian, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3788–3790; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636–3638.
- [82] C. Qian, C. Zhu, T. Huang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2131–2132.
- [83] H. C. Aspinall, N. Greeves, P. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1763–1766.
- [84] W.-B. Yang, J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1356–1359.
- [85] M. Wada, T. Takahashi, T. Domae, T. Fukuma, N. Miyoshi, K. Smith, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3939–3946.
- [86] T. Ooi, K. Takaya, T. Miura, H. Ichikawa, K. Maruoka, *Synlett* **2000**, 1133–1134.
- [87] T. Ooi, T. Miura, K. Takaya, H. Ichikawa, K. Maruoka, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 867–873.
- [88] I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7453–7456.
- [89] I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7457–7460.
- [90] M. C. K. Choi, S. S. Chan, K. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6669–6672.
- [91] Y. N. Belokon, B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, V. I. Tararov, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8147–8150.
- [92] Y. Hamashima, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7412–7413.
- [93] Y. Hamashima, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 691–694.
- [94] Y. Shen, X. Feng, G. Zhang, Y. Jiang, *Synlett* **2002**, 1353–1355.
- [95] F. Chen, X. Feng, B. Qin, G. Zhang, Y. Jiang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 949–952.
- [96] S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195–6196.
- [97] S. K. Tian, R. Hong, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900–9901.
- [98] M. C. K. Choi, S.-S. Chan, M.-K. Chan, J. C. Kim, K. Matsumoto, *Heterocycles* **2002**, *58*, 645–654.
- [99] H. Deng, M. P. Isler, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1051–1054; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1009–1012.
- [100] K. Fujii, K. Maki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 733–736.

Why Wait to Make Great Discoveries

When you can make them in an instant with
Wiley InterScience® Pay-Per-View and ArticleSelect™

Now you can have instant, full-text access to an extensive collection of journal articles or book chapters available on Wiley InterScience. With Pay-Per-View and ArticleSelect™, there's no limit to what you can discover...

ArticleSelect™ is a token-based service, providing access to full-text content from non-subscribed journals to existing institutional customers (EAL and BAL)

Pay-Per-View is available to any user, regardless of whether they hold a subscription with Wiley InterScience.

Benefits:

- Access online full-text content from journals and books that are outside your current library holdings
- Use it at home, on the road, from anywhere at any time
- Build an archive of articles and chapters targeted for your unique research needs
- Take advantage of our free profile alerting service, the perfect companion to help you find specific articles in your field as soon as they're published
- Get what you need instantly, no waiting for document delivery
- Fast, easy, and secure online credit-card processing for Pay-Per-View downloads
- Special, cost-savings for EAL customers: whenever a customer spends tokens on a title equaling 115% of its subscription price, the customer is auto-subscribed for the year
- Access is instant and available for 24 hours

www.interscience.wiley.com

 **WILEY**
InterScience®
DISCOVER SOMETHING GREAT