

Silylketenimine – vielseitige Nucleophile für die katalytische asymmetrische Synthese

Scott E. Denmark* und Tyler W. Wilson

Asymmetrische Katalyse · Cyanide · Silane · Synthesemethoden · Umpolung

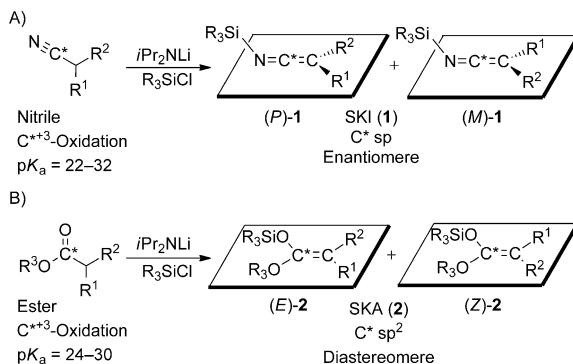
Dieser Kurzaufsatzz bietet einen Überblick über die Entwicklung von Silylketeniminen und deren jüngste Anwendungen in katalytischen enantioselektiven Reaktionen. Die einzigartige Struktur von Keteniminen macht verschiedenste Reaktionsmuster möglich und liefert Lösungen für die bestehenden Herausforderungen beim enantioselektiven Aufbau von quartären Kohlenstoffstereozentren und Kreuz-Benzoinaddukten. Es wird eine Vielzahl an Reaktionen präsentiert, bei denen Silylketenimine eingesetzt wurden. Unser Ziel ist dabei, zum Nachdenken über neue Anwendungsmöglichkeiten dieser nur unzureichend genutzten Nucleophile anzuregen.

1. Einleitung

Bei Silylketeniminen (SKIs) handelt es sich um eine Klasse silylierter Nucleophile, die durch die selektive N-Silylierung von Nitranionen mit elektrophilen Silylierungsreagentien hergestellt werden (**1**; Schema 1 A). SKIs gehören zu einer breiteren Klasse von Verbindungen: den Cumulenon,

bei denen es sich um Moleküle mit mindestens zwei oder mehr kumulativen Doppelbindungen handelt und die z.B. Allene und Ketene einschließen.^[1] SKIs sind ferner verwandt mit Enoxysilannucleophilen, die durch die selektive O-Silylierung von Enolaten hergestellt werden.^[2] Enoxysilane wurden vielfach als Nucleophile in katalytischen, enantioselektiven Reaktionen eingesetzt, darunter Mukaiyama-artige Michael-^[3] und Carbonyladditionen.^[4]

Allgemein betrachtet können SKIs als Nitranaloga der von Estern oder Amiden abgeleiteten Enoxysilane angesehen werden (**2**; Schema 1 B). Beispielsweise haben sowohl Ester als auch Nitran ein Kohlenstoffatom im Oxidationszustand + 3 sowie vergleichbare pK_a -Werte für die Deprotonierung des α -Wasserstoffatoms. Außerdem erfolgen die Synthesen von SKIs und Silylketenacetalen (SKAs) nach genau denselben Verfahren. Auch wenn es viele Ähnlichkeiten zwischen diesen beiden Klassen von Nucleophilen gibt, unterscheiden sich SKIs und Enoxysilane strukturell doch deutlich voneinander. Die charakteristische Eigenschaft von SKIs ist das Paar orthogonal substituierter Ebenen, die immer dann zu einer Chiralitätsachse führen, wenn R^1 und R^2 verschieden sind, was in der Bildung eines racemischen Gemisches aus *P*- und *M*-Enantiomeren resultiert. Dagegen sind SKAs planare, achirale Verbindungen, die als Gemisch aus *E*- und *Z*-Diastereomeren erhalten werden.



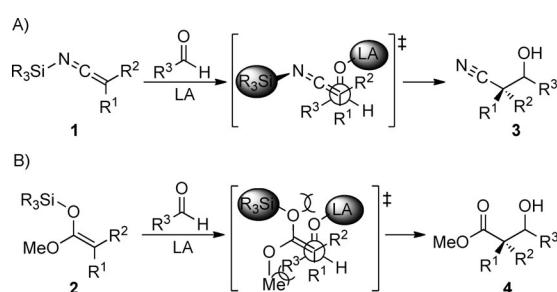
Schema 1. A) Synthese von SKIs aus Nitrilen mit Bildung von *P*- und *M*-Enantiomeren, bei denen $R^1 > R^2$. B) Vergleich mit der Synthese von SKAs aus Estern, bei der *E*- und *Z*-Diastereomere gebildet werden.

[*] Prof. Dr. S. E. Denmark, Dr. T. W. Wilson
Department of Chemistry
University of Illinois at Urbana-Champaign
Urbana, IL, 61801 (USA)
E-Mail: sdenmark@illinois.edu
Homepage: <http://www.scs.illinois.edu/denmark>

Dank ihrer einzigartigen Struktur können SKIs deutliche Vorteile gegenüber Enoxysilanen aufweisen, besonders im Zusammenhang mit dem Aufbau quartärer Kohlenstoffstereozentren. Eine der größten Schwierigkeiten bei der Konstruktion dieser Zentren besteht darin, die zusätzliche sterische Abstoßung im Zusammenhang mit der Bildung

vollständig substituierter tetraedrischer Kohlenstoffatome zu überwinden. Die Entwicklung zuverlässiger katalytischer, enantioselektiver Methoden, die dieser Anforderung genügen, liefert nach wie vor Inspiration für Synthesechemiker.^[5]

Es wurde bereits eine Reihe eleganter Methoden zur Synthese quartärer Kohlenstoffstereozentren entwickelt, eine besonders nützlich Reaktion bleibt aber die Addition disubstituierter Enoxysilane an Carbonylektophile. Die Erfüllung der sterischen Erfordernisse bei der Addition dieser Nucleophile wird durch deren planare Struktur erschwert, die zu einer signifikanten sterischen Hinderung innerhalb der Ebene des reagierenden trigonalen Kohlenstoffatoms führt. Die Erforschung potenzieller offener Übergangsstrukturen für Lewis-Säure-katalysierte Carbonyladditionen disubstituierter Silylketonimine und Enoxysilane belegt klar die Vorteile von SKIs (Schema 2).



Schema 2. A) Offener Übergangszustand für den synclinalen Angriff eines SKI an einen Lewis-Säure-aktivierten Aldehyd. B) Vergleich mit einem offenen Übergangszustand für den synclinalen Angriff eines SKA. LA = Lewis-Säure.

Die Gegenwart eines sp-hybridisierten Kohlenstoffatoms im SKI ermöglicht es der sperrigen Silylgruppe, senkrecht und distal zum reagierenden Kohlenstoffzentrum platziert zu werden (Schema 2A). Diese Anordnung vermeidet viele der ungünstigen Wechselwirkungen beim sterisch überfrachteten Angriff eines Enoxysilans (Schema 2B) und könnte die Energie des Übergangszustands, der zur Bildung der C-C-Bindung führt, deutlich absenken.

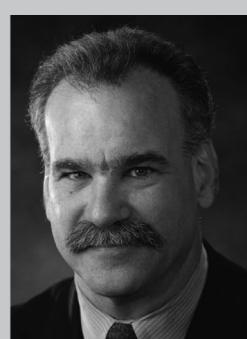
Ein zweites Hindernis bei der Entwicklung diastereo- und enantioselektiver Additionen disubstituierter Enoxysilane ist die fehlende Möglichkeit zur Herstellung geometrisch definierter α,α -disubstituierter Enolate oder Enolatäquivalente.^[6] Die Addition von Enoxysilanen an aktivierte Carbo-

nylgruppen verläuft im Allgemeinen über offene Übergangsstrukturen, und der Mangel an stereodefinierten Enolaten spiegelt sich oft in geringen *anti/syn*-Diastereoselektivitäten im Produkt wider. SKIs können auch für dieses Problem eine Lösung bieten: Da sie ein sp^2 - sowie ein sp -hybridisiertes Kohlenstoffatom enthalten, werden die Probleme, die mit der selektiven Herstellung eines geometrischen Isomers verbunden sind, vollständig umgangen. Unsymmetrisch substituierte SKIs sind jedoch chiral, und aus ihrer Chiralität ergeben sich zusätzliche Bedenken bezüglich der Entwicklung katalytischer, enantioselektiver Prozesse, da jedes Enantiomer mit unterschiedlicher Geschwindigkeit im Katalysezyklus reagieren könnte oder, noch schlimmer, verschiedene Stereoselektivitäten zur Folge haben könnte. Diese Schwierigkeiten würden allerdings gemildert, wenn das SKI-Enantiomer eine niedrige Energiebarriere für Racemisierung hätte (siehe Abschnitt 2.3).

In diesem Kurzaufsatz werden neue Fortschritte auf dem Gebiet der SKI-Chemie präsentiert, wobei der Schwerpunkt darauf gelegt wird, wie die einzigartige Struktur der SKIs signifikante Vorteile gegenüber den gebräuchlicheren Enoxysilanen bieten kann.^[7] Im ersten Teil dieses Kurzaufsatzen (Abschnitte 2 und 3) werden einleitende Ausführungen zur Synthese, Struktur und frühen Anwendungen von SKIs bei nichtstereoselektiven Transformationen geboten. Die zweite Hälfte konzentriert sich auf neuere Anwendungen von SKIs in katalytischen, enantioselektiven Reaktionen. Der Schwerpunkt von Abschnitt 4 liegt auf dem Aufbau quartärer Stereozentren, und Abschnitt 5 beschreibt eine neue Klasse heteroatomsubstituierter SKIs, die als Acylanionenäquivalente bei enantioselektiven Additionen fungieren können.

2. Synthesen, Strukturen und Eigenschaften von SKIs

Durch die Deprotonierung von Nitrilen werden ambidente Anionen erzeugt, die entweder am Kohlenstoff- oder am Stickstoffatom mit Elektrophilen reagieren können. Die Alkylierung von Nitrilanionen mit Alkylhalogeniden ist eine gängige Methode, die häufig zur Herstellung substituierter Nitrile eingesetzt wird.^[8] Im Allgemeinen verläuft die Reaktion von Nitrilanionen mit Kohlenstoffnucleophilen mit hoher Positionsselektivität für die C- gegenüber der N-Alkylierung, wenngleich einige Ausnahmen mit stark gehinderten disubstituierten Nitrilen für Reaktionen mit sekundären Al-



Scott E. Denmark erhielt 1975 einen S.B. vom MIT und 1980 einen D.Sc.Tech. (unter der Anleitung von Prof. Albert Eschenmoser) von der ETH Zürich. Im selben Jahr begann er seine Karriere an der University of Illinois und ist seit 1991 Reynold C. Fuson Professor für Chemie. Seine Forschungsinteressen umfassen die Entwicklung neuer Reaktionen, die Organoelementchemie und den Ursprung der Stereokontrolle in fundamentalen Prozessen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen.

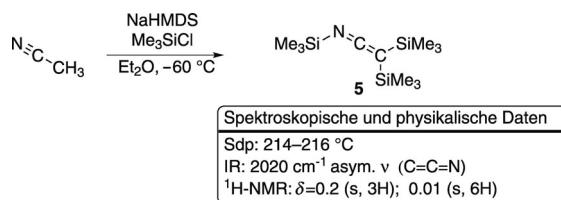


Tyler W. Wilson erhielt 2004 den BS in Chemie von der Boise State University. Er setzte sein Studium in den Laboratorien von Prof. Scott E. Denmark an der University of Illinois in Urbana-Champaign fort und promovierte dort 2011. Während seiner Promotion forschte er zu Anwendungen von Silylketoniminen in Lewis-Base katalysierten Carbonyladditionen. Zurzeit arbeitet er als Postdoktorand im Arbeitskreis von Prof. John F. Hartwig an der University of California, Berkeley.

kylhlogeniden bekannt sind.^[9] Ab den späten 1950er Jahren begannen sich Forscher für Reaktionen von Nitrikanionen mit Siliciumelektrophilen zu interessieren.

2.1. Erste Isolierungen und Charakterisierungen

Die erste Synthese eines SKI wurde 1956 von Prober beschrieben.^[10] Bei der Reaktion von Acetonitril mit metallischem Natrium und Chlortrimethylsilan (TMSCl) wurde eine neue Spezies gebildet, die eine charakteristische Absorption im IR-Bereich bei $\tilde{\nu}=2030\text{ cm}^{-1}$ aufwies. Die Zuordnung dieser neuen Verbindung zu den SKIs gründete auf der Ähnlichkeit der intensiven IR-Bande mit zuvor beschriebenen N-Alkylketenimin-Resonanzen.^[11] 1963 wurde von Krüger und Rochow eine detailliertere Synthese und Charakterisierung eines SKI beschrieben (Schema 3).^[12]

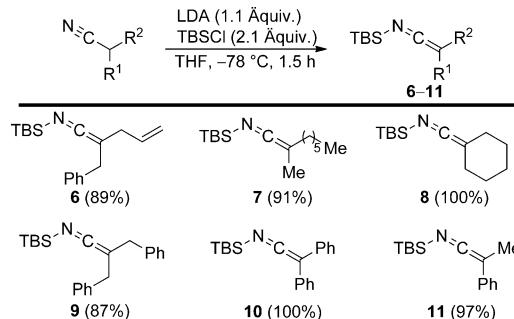


Schema 3. Synthese und spektroskopische Daten des SKI 5.

Diese Autoren untersuchten die Reaktion von Acetonitril mit einem Überschuss an Natriumhexamethyldisilazan (NaHMDS), die zur Isolierung eines etherunlöslichen weißen Feststoffs führte. Durch Umsetzen des Feststoffs mit einem Überschuss an TMSCl wurde in geringer Ausbeute eine gelbe Flüssigkeit mit spektroskopischen Daten hergestellt, die mit denen von Tris(trimethylsilyl)ketenimin (5) übereinstimmten. Eine detailliertere Untersuchung derselben Reaktion durch West und Gornowicz identifizierte den isolierten weißen Feststoff als das Mononatriumsalz von Acetonitril (NaCH₂CN).^[13] Daraufhin wurde angenommen, dass die Bildung des SKI 5 über eine anfängliche Silylierung des Monoanions und nachfolgende Deprotonierungs-/Silylierungszyklen abläuft, unterstützt durch die Tatsache, dass das Silicium die Acidität des α -Protons erhöht. Keiner der Autoren dieser ersten Veröffentlichungen beschrieb irgendwelche Anwendungen oder weitere Untersuchungen von 5.

2.2. Synthese aus alkylsubstituierten Nitrilen

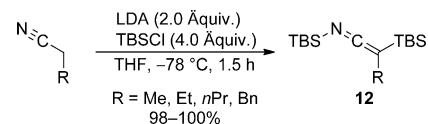
Die erste nützliche Vorschrift zur Herstellung von SKIs wurde von Watt veröffentlicht.^[14] Vorangegangene Untersuchungen von Watt hatten gezeigt, dass Kohlenstoffelektrophile, wie Alkylhalogenide, mit ambidenten Nitrikanionen am Kohlenstoffterminus reagieren und mit hoher Selektivität C-Alkylierungsprodukte ergeben.^[14,15] Daraufhin untersuchte Watt die Produktverteilung von Reaktionen verschiedener disubstituierter Nitrikanionen mit Trialkylsilylchloriden. Interessanterweise fand er hierbei die gegenteilige Positions-



Schema 4. Synthese von SKIs aus disubstituierten Nitrilen. LDA = Lithiumdiisopropylamin, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Selektivität, und demzufolge wurden in hervorragenden Ausbeuten N-Silylketenimeine erhalten (Schema 4).

Diese Studie veranschaulichte auch die Bedeutung der Disubstitution des Nitrils für das Erreichen hoher Selektivitäten und Ausbeuten an SKIs. Monosubstituierte Nitrile ergaben die SKIs nur nach einer einleitenden In-situ-C_a-Silylierung (Schema 5), und um dieses Isomer zu begünstigen, mussten die Reaktionsbedingungen immer wieder optimiert werden, indem die Mengen an LDA und TBSCl erhöht wurden. Die Kombination monosubstituierter Nitrile mit äquimolaren Mengen an LDA und TBSCl ermöglichte nicht die Isolierung monosubstituierter Silylketenimeine, sondern nur α -silylierter SKIs 12 in vermindernten Ausbeuten.

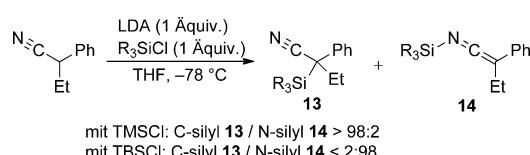


Schema 5. Konkurrierende C-Silylierung von monosubstituierten Nitrilen.

2.3. C- oder N-Silylierung?

Die Größe des Alkylsubstituenten im Chlorsilan kann ebenfalls einen Einfluss auf die Position der Silylierung (N oder C) am Nitrikanion haben, ein Effekt, der von Watt^[15] und anderen^[16] untersucht wurde. Beispielsweise ergaben die Lithiierung von 2-Phenylpropionitril mit LDA bei niedriger Temperatur und anschließendes Auffangen des Anions mit dem sterisch weniger gehinderten TMSCl das C-Silylnitril 13 in hervorragender Ausbeute und Selektivität (Schema 6).^[17]

Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Resultaten mit dem sterisch anspruchsvollen TBSCl, das ausschließlich und



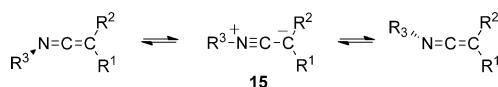
Schema 6. Effekt von Chlorsilan auf die C- und N-Silylierung von Nitrikanionen.

in hoher Ausbeute das SKI **14** ergibt. In manchen Fällen isomerisieren SKIs beim Erhitzen zu den C-silylierten Gegenstücken, im Einklang mit der Tatsache, dass das C-Silylisomer thermodynamisch bevorzugt ist. Sterisch gehinderte Silylierungsagentien begünstigen wahrscheinlich eine Reaktion am Stickstoffatom, da die C=N-Einheit im Nitrilanion relativ wenig gehindert ist.

2.4. Stereoisomerisierung von SKIs

Die zueinander orthogonalen Substitutionsebenen in SKIs ergeben eine Chiralitätsachse, sofern die Substituenten ungleich sind. Die Konfigurationsstabilität der SKIs wird eine wichtige Rolle bei der Entwicklung katalytischer, enantioselektiver Prozesse spielen, da jedes Enantiomer in Gegenwart eines chiralen Katalysators unterschiedlich reagieren kann. Leider offenbaren SKIs ihre intrinsische Chiralität nicht auf der ^1H - oder ^{13}C -NMR-spektroskopischen Zeitskala, was die Bestimmung ihrer Konfigurationsstabilität stark erschwert. Analoge Untersuchungen zur Konfigurationsstabilität anderer Ketenimine wurden allerdings durchgeführt und können zum Vergleich herangezogen werden.

Die Stereoisomerisierung von sowohl N-Alkyl- als auch N-Arylketeniminen wurde von Jochims et al. untersucht, indem die NMR-Koalenszenztemperatur der Signale für diastereotope Methyl- und/oder Benzylprotonen in den Keteniminen betrachtet wurde.^[18] N-Aryl- und N-Alkylketenimine racemisieren in Lösung bei Raumtemperatur schnell, mit Energiebarrieren von 30 bis 65 kJ mol^{-1} . Rechnungen, ebenfalls von Jochims et al., lassen auf einen Mechanismus unter Beteiligung des Intermediats **15** schließen, das ein lineares ($\text{C}\equiv\text{N}-\text{R}$) $^+$ -Fragment aufweist (Schema 7). Ein ähnlicher Mechanismus wurde für die Topomerisierung von Iminen vorgeschlagen, mit experimentell bestimmten Werten von 57 bis 64 kJ mol^{-1} .^[19]



Schema 7. Stereoisomerisierung von N-Aryl- und N-Alkylketeniminen.

N-Alkylketenimine haben typischerweise eher hohe Racemisierungsbarrieren, und die Autoren merkten an, dass die Energien im Allgemeinen durch elektronenziehende Substituenten am N- oder C-Terminus abgesenkt werden.^[18] Demzufolge haben N-Silylketenimine wahrscheinlich Inversionsbarrieren, die eher denjenigen von N-Alkylketeniminen ähneln, die im Bereich von 40 bis 60 kJ mol^{-1} liegen.

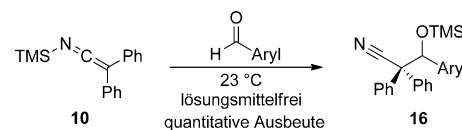
3. SKIs in nichtkatalytischen Reaktionen

Trotz den frühen Veröffentlichungen zur Synthese und Charakterisierung von SKIs durch Krüger und den späteren Verbesserungen durch Watt sind bisher erst wenige Beispiele mit SKIs als Nucleophilen erschienen. Überraschenderweise

wurden zugleich aber die verwandten, von Ketonen, Estern und Amiden abstammenden Enoxysilannucleophile für Anwendungen in verschiedensten Transformationen entwickelt.^[2a-c]

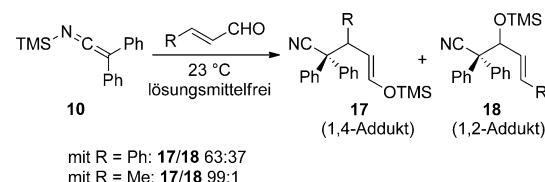
3.1. Aldol- und Michael-Reaktion

Eine frühe Veröffentlichung von Frainnet und Mitarbeitern beschreibt Carbonyladditionen von SKIs.^[20] Die Autoren wiesen nach, dass es sich bei SKIs um Kohlenstoffnucleophile handelt, die zur Addition an eine Reihe von Carbonylelektronenphilen fähig sind, einschließlich aromatischen Aldehyden, α,β -ungesättigten Aldehyden, Ketonen und Carbonsäurehalogeniden. Beispielsweise führte die lösungsmittelfreie Kombination von *N*-(Trimethylsilyl)diphenylketenimin (**10**) mit Benzaldehyd zu einer exothermen Reaktion, aus der in hoher Ausbeute das entsprechende β -Silyloxytrifluoromethan (**16**) isoliert werden konnte (Schema 8).^[20] Ein elektronenarmer aromatischer Aldehyd, 4-Chlorbenzaldehyd, geht ebenfalls in hoher Ausbeute eine Addition ein. Es gab allerdings keine weiteren Untersuchungen zur Anwendungsbreite dieser Reaktion in Bezug auf das Nucleophil oder andere Aldehyde.



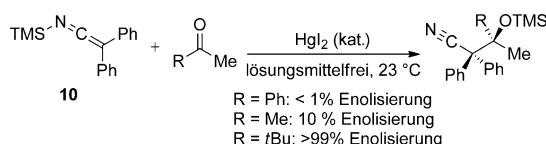
Schema 8. Aldoladdition des SKI **10** an aromatische Aldehyde.

Interessanterweise wurde mit olefinischen Aldehyden unter identischen Reaktionsbedingungen ein konkurrierender 1,4-Additionsweg beobachtet (Schema 9).^[20] Bei der Addition von **10** an Zimtaldehyd wurden 1,4- und 1,2-Additionsprodukte im Verhältnis 63:37 (**17** bzw. **18**) beobachtet. Mit Crotonaldehyd als Elektrophil verläuft die Addition allerdings ausschließlich über den 1,4-Additionsweg und ergibt nach Hydrolyse des Trimethylsilylenolethers in hoher Ausbeute einen gesättigten Aldehyd.



Schema 9. Konkurrierende 1,4- und 1,2-Addition von **10** mit Enalen.

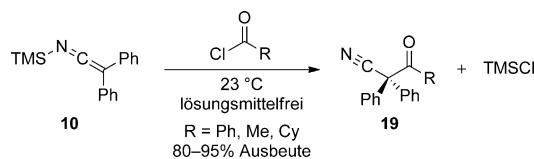
Die Reaktion von **10** mit Ketonelektronenphilen wurde ebenfalls untersucht. Im Unterschied zu Aldehyden, bei denen die Additionen ohne jegliche Promotoren ablaufen, erfordern Ketone substöchiometrische Mengen an HgI_2 (Schema 10). Bei vielen untersuchten Substraten konkurriert eine ungewünschte Enolisierung des Ketons, was die Allgemeingültigkeit dieses Prozesses einschränkt.



Schema 10. Addition von **10** an Ketone.

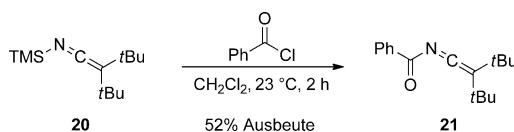
3.2. Acylierung

Die C-Acylierung von **10** mit Acylchloriden wurde von Frainnet und Mitarbeitern ebenfalls untersucht.^[21] Die Reaktionen wurden ohne Promotor und Lösungsmittel durchgeführt und ergaben in hohen Ausbeuten die β-Ketonitrilprodukte **19** (Schema 11). Sowohl aromatische als auch aliphatische Acylchloride nahmen an der Acylierung teil und lieferten in vergleichbaren Ausbeuten Ketone.



Schema 11. Nichtkatalytische Acylierung von **10** mit Carbonsäurehalogeniden.

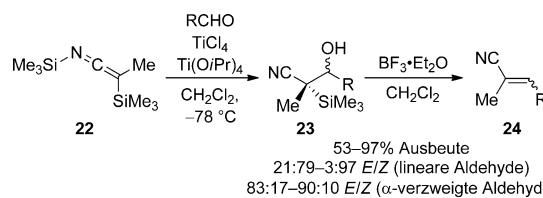
Eine detailliertere Untersuchung zur Acylierung von SKIs wurde nach der ersten Veröffentlichung durch Frainnet von Meier und Würthwein beschrieben.^[22] Bemerkenswert ist, dass diese Autoren mit stark gehinderten SKIs eine konkurrierende N-Acylierung beobachteten. Beispielsweise führte die Reaktion des Di-*tert*-butylsilylketenimins **20** mit Benzoylchlorid selektiv in 52 % Ausbeute zum N-Benzoylketenimin **21** (Schema 12).



Schema 12. Konkurrierende N-Acylierung des sterisch gehinderten SKI **21**.

3.3. Aldoladdition und anschließende Peterson-Eliminierung

Die Addition von Bis(trimethylsilyl)ketenimin **22** an Aldehyde in Gegenwart von Lewis-Säuren wurde von Matsuda und Mitarbeitern erforscht (Schema 13).^[23] Das Produkt der direkten Aldolareaktion ist das β-Silylcarbinol **23**, das in Gegenwart von Bortrifluorid in mäßigen bis guten Ausbeuten eine Peterson-Eliminierung zum 2-Alkennitrit **24** eingeht. Aldehyde mit einer linearen aliphatischen Kette erzeugen *Z*-Alkene, wogegen α-verzweigte Aldehyde zu den isomeren *E*-Alkenen führen. Wegen der Stereospezifität der Peterson-Eliminierung^[24] kann diese Änderung der Selektivität mit der Diastereoselektivität der Addition von **22** an α-verzweigte gegenüber ungehinderten Aldehyden erklärt werden. Ketone

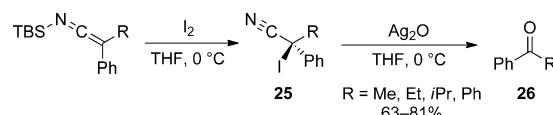


Schema 13. Aldoladdition des SKI **22** und anschließende Peterson-Eliminierung.

gehen ebenfalls eine Addition/Eliminierung ein, wenn auch mit geringeren Ausbeuten und Selektivitäten.^[25]

3.4. Oxidative Decyanierung

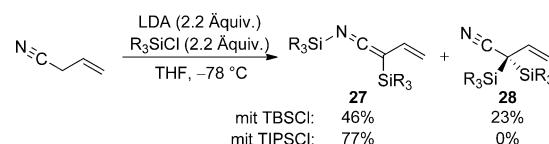
Eine Umwandlung sekundärer Nitrile in Ketone über ein SKI-Intermediat wurde von Watt und Mitarbeitern entwickelt.^[15,26] Dieser Prozess macht aus Alkylnitrilen Acylanionenäquivalente, wodurch der Nutzen der Cyangruppe wesentlich erweitert wird. Um die Umpolung zu erzielen, werden sekundäre Nitrile in SKIs umgewandelt, die mit Iod in THF am α-Kohlenstoffatom iodiert werden können (Schema 14). Die resultierenden α-Iodonitrile **25** gehen in Gegenwart von Silberoxid eine Decyanierung ein und bilden in mäßigen bis guten Gesamtausbeuten die Ketone **26**.



Schema 14. Oxidative Decyanierung von SKIs zu Ketonen.

3.5. Synthese und Reaktionen von Silylvinylketeniminen

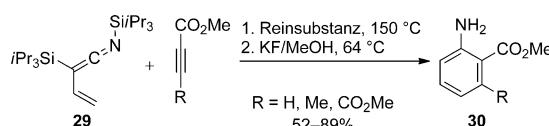
Die Herstellung von SKIs aus enolisierbaren, ungesättigten Nitrilen bietet durch die Erweiterung des nucleophilen Charakters auf ein weiter entferntes γ-Kohlenstoffatom neue Reaktivitätsmöglichkeiten. Die Herstellung dieser ungesättigten Nucleophile kann durch eine konkurrierende C_α- oder C_γ-Silylierung erschwert werden. Auch wenn mehrere Veröffentlichungen die Synthese von SKIs aus Alkylnitrilen beschreiben, wurde die Herstellung von N-Silylvinylketeniminen aus ungesättigten Nitrilen erst sehr wenig erforscht. Ein einziger Bericht zur Umwandlung von Allylcyaniden in ein N-Silylvinylketenimin **27** wurde von Ghosez und Mitarbeitern veröffentlicht (Schema 15).^[27] Die Synthese besteht aus der zweifachen Lithiierung von Allylcyanid mit einem Überschuss an LDA und nachfolgendem Auffangen des Dianions



Schema 15. Synthese von N-Silylvinylketeniminen aus Allylcyaniden.

mit einem Überschuss an Triisopropylsilylchlorid (TIPSCl), wodurch **27** in guter Ausbeute und mit hoher Selektivität entsteht. Die Empfindlichkeit von Allylnitril gegenüber einer weiteren C_α -Silylierung macht sich sogar bei Verwendung sperriger Silylierungsreagentien wie TBSCl bemerkbar.

In seiner ersten präparativen Anwendung wirkte das N-Silylvinylenimin **29** als Dien für [4+2]-Cycloadditionen mit Acetylenestern (Schema 16). Typischerweise wird das reine Ketenimin in Gegenwart äquimolarer Mengen an Alkinylidenophil auf 150 °C erhitzt, um nach Desilylierung mit KF in siedendem MeOH die substituierten Aniline **30** zu ergeben.^[27]



Schema 16. [4+2]-Cycloaddition des N-Silylvinylenimins **29**.

4. Katalytische, enantioselektive Reaktionen von SKIs

4.1. Acylierung

Obwohl SKIs als gut geeignete Nucleophile für Additionen an Carbonylektrophile bekannt waren, wurde die erste katalytische, asymmetrische Reaktion erst 2005 beschrieben.^[17] Bei vorangegangenen Untersuchungen war das planar-chirale Pyridinderivat **31** als Katalysator der enantioselektiven Acylierung von SKAs gefunden worden.^[28] Zur Erweiterung dieser Arbeit auf die Synthese von Nitrilen mit einem quartären Stereozentrum untersuchten Fu und Merriam die Acylierung von SKIs unter ähnlichen Reaktionsbedingungen (Schema 17).^[17] In Gegenwart von 5 Mol-% des Lewis-Base-Katalysators **31** gingen SKIs in guten Ausbeuten und mit mäßigen bis guten Enantioselektivitäten Acylierun-

gen mit Propionsäureanhydrid ein. Die Reaktion weist einen hervorragenden Substratumfang für Additionen arylsubstituierter SKIs auf, dialkylsubstituierte Nucleophile reagieren unter den optimierten Reaktionsbedingungen allerdings nicht. Andere elektrophile Reagenzien wie Cyanformate und Chlorformate nehmen ebenfalls an der Reaktion teil, wenn auch mit schlechteren Enantioselektivitäten.

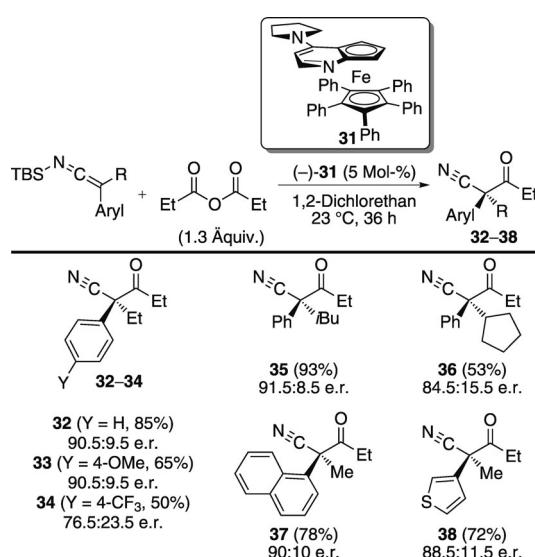
Eine mechanistische Hypothese besagt, dass die Acylierung über einen dualen Aktivierungsmechanismus abläuft, der zunächst eine Reaktion des Lewis-Base-Katalysators mit einem Säureanhydrid unter Bildung eines reaktiven Acylpyridiniumkations umfasst. Das bei diesem Aktivierungsschritt gebildete Propionatgegenion kann anschließend das SKI durch Koordination an die Silylgruppe aktivieren und somit zu einem anionischen Nitrilintermediat führen. Einen experimentellen Beleg zur Untermauerung dieses dualen Aktivierungsmechanismus bietet die Beobachtung, dass ein α -Trimethylsilylnitril ebenfalls an der Acylierung teilnimmt, und zwar mit einer ähnlichen Ausbeute und Enantioselektivität sowie derselben Richtung der asymmetrischen Induktion, wie sie mit SKIs beobachtet wird. Diese Hypothese ist auch in Einklang mit der niedrigen Reaktivität, die für dialkylsubstituierte SKIs festgestellt wird, denen eine anionenstabilisierende Gruppe fehlt.

4.2. Aldolreaktion

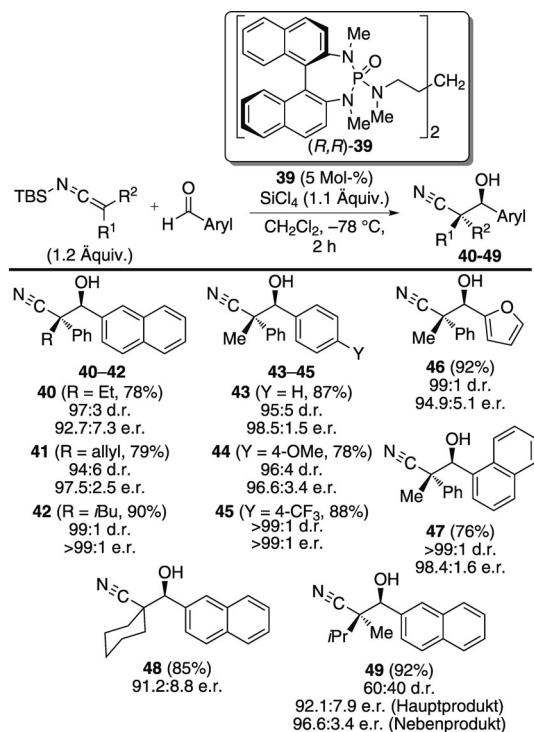
Die Aldolreaktion ist eine effiziente Methode zur stereoselektiven C-C-Kupplung, die vorhersagbare Ergebnisse liefert. Eine Reihe nützlicher Katalysesysteme zum Aufbau sekundärer und tertiärer Stereozentren wurde bereits verwirklicht.^[4d, 29] Allerdings gibt es noch ein signifikantes Problem, nämlich die Synthese quartärer Kohlenstoffstereozentren, die in hohem Maße durch die fehlende Möglichkeit zur Kontrolle der Geometrie disubstituierter Enolate behindert wurde.^[6] Um dieses Problem zu lösen und mit der Aldolreaktion quartäre Kohlenstoffstereozentren aufzubauen zu können, konzentrierten sich unsere Studien auf die durch Lewis-Basen katalysierte Addition von SKIs an Aldehyde (Schema 18).^[30]

Vorangegangene Veröffentlichungen hatten gezeigt, dass die Kombination aus $SiCl_4$ und dem Lewis-Base-Katalysator (*R,R*)-**39** ein effektives Katalysesystem für die Addition von Silylenolethern und Silylketenacetalen an Aldehyde zur Verfügung stellt.^[31] Dementsprechend wurde die Aldoladdition verschiedener aryl- und alkylsubstituierter SKIs mit aromatischen Aldehyden unter ähnlichen Reaktionsbedingungen untersucht. Die daraus resultierenden β -Hydroxynitrile mit einem quartären Stereozentrum (**40–49**) wurden in guter Ausbeute und mit hervorragenden Diastereo- und Enantioselektivitäten isoliert. Ein breites Substratspektrum wurde sowohl für das SKI als auch für die aromatischen Aldehyde beobachtet. Aliphatische Aldehyde reagierten unter den optimierten Reaktionsbedingungen jedoch nicht.

Die in-situ-IR-spektroskopisch gemessenen Reaktionsgeschwindigkeiten für die Additionen analog substituierter SKIs und SKAs unterscheiden sich deutlich.^[30b] Beispielsweise addieren SKIs typischerweise in weniger als 15 min an



Schema 17. Katalytische, enantioselektive Acylierung von SKIs.



Schema 18. Katalytische, enantioselektive Aldolreaktion von SKIs.

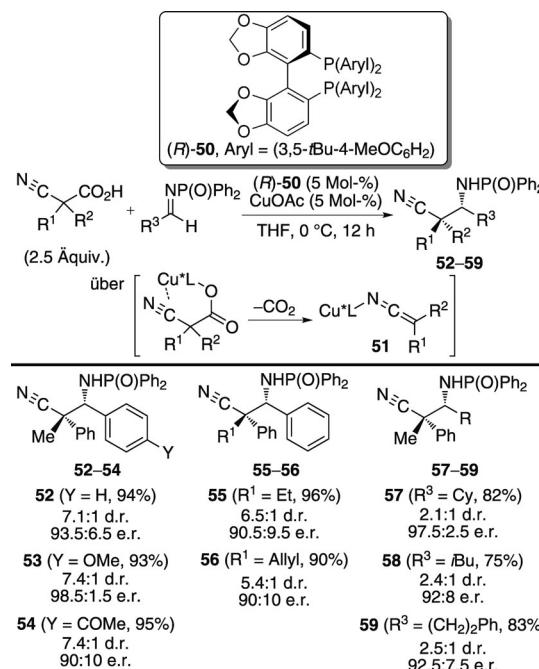
aromatische Aldehyde, wohingegen disubstituierte SKAs unter denselben Reaktionsbedingungen weitgehend unreaktiv sind. Der Unterschied in den Geschwindigkeiten für diese beiden Nucleophile lässt auf eine höhere Energiebarriere für die Addition disubstituierter SKAs schließen, möglicherweise wegen der zusätzlichen nichtbindenden Abstößungen im Übergangszustand (siehe Schema 2B).

4.3. Mannich-Reaktion

Die Addition von Enolaten oder Enolatäquivalenten an Imine war wegen des großen Nutzens der β-Aminocarbonylprodukte und deren Einsatz bei der β-Aminosäuresynthese von besonderem Interesse.^[32] Wegen der geringeren Elektrophilie des Iminkohlenstoffatoms sind Imine schlechtere Akzeptoren als Aldehyde.^[33] Die Elektrophilie von Iminen kann allerdings durch die Einführung eines elektronenziehenden N-Substituenten vergrößert werden, was den Nutzen von Iminen für zahlreiche Reaktionen deutlich erhöht.^[34] Trotz dieser Vorteile ist die Herstellung quartärer Stereozentren durch die enantioselektive Addition disubstituierter Enolate oder Enolatäquivalente an Imine überaus selten.^[35] Dieser Mangel an Methoden könnte auch eine Folge der zusätzlichen Spannungsenergie bei der Bildung quartärer Kohlenstoffzentren sein und wird wegen der verringerten Elektrophilie im Zusammenhang mit einem Iminakzeptor besonders schwierig zu beheben sein.

4.3.1. Mannich-Reaktion von Kupferketenimininen

Eine innovative Strategie zum Aufbau von quartären Stereozentren durch Mannich-Reaktionen wurde von Shiba-saki und Mitarbeitern entwickelt.^[36] Bei der Decarboxylierung eines α-Cyancarboxylats in Gegenwart von Kupfer(I)-acetat und dem chiralen Phosphanliganden (*R*)-50 wurde das N-Metallocetenimin **51** gebildet (Schema 19).

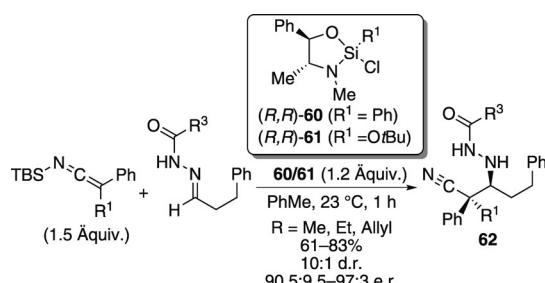


Schema 19. In-situ-Generierung von Kupferketenimininen und anschließende Mannich-Reaktion.

Durch enantioselektive Addition dieser reaktiven Nucleophile an N-Diphenylphosphinoyl-aktivierte Imine wurden mit guter Ausbeute und Stereoselektivität β-Aminocyanverbindungen erzeugt. Aromatische und aliphatische Imine reagierten mit ähnlichen Ausbeuten und Enantioselektivitäten, allerdings wurde die Diastereoselektivität bei der Addition an aliphatische Imine deutlich herabgesetzt (**52** im Vergleich zu **57**). Die besten Ergebnisse wurden unter Verwendung phenylsubstituierter α-Cyancarbonsäuren erzielt. Die Autoren lieferten keinen spektroskopischen Beleg für die Struktur des metalloiden Ketenimins, was es schwierig macht, die Möglichkeit eines C-gebundenen Kupferintermediats als aktives Nucleophil auszuschließen.

4.3.2. Mannich-Reaktion von SKIs

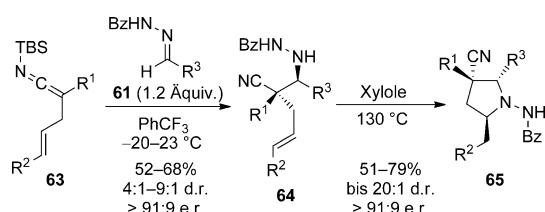
Enantioselektive Additionen von SKIs an Acylhydrazone, die durch eine stöchiometrische Menge einer chiralen Sili-cium-Lewis-Säure katalysiert werden, wurden vor Kurzem von Leighton und Mitarbeitern beschrieben.^[37] Die Mannich-Reaktion eröffnete in mäßigen bis guten Ausbeuten und mit guten Diastereo- und Enantioselektivitäten einen Zugang zu den β-Hydrazidonitrilen **62** (Schema 20).



Schema 20. Enantioselektive Mannich-Reaktion von SKIs.

Hydrazone aus aliphatischen und aromatischen Aldehyden nehmen an der Reaktion teil, mit aliphatischen Hydrazonen werden aber durchgängig niedrigere Ausbeuten beobachtet. Der große Reaktivitätsunterschied zwischen SKIs und SKAs bei der Aldoladdition ist auch hier zu bemerken; die Autoren berichten, dass disubstituierte SKAs kaum mit diesen Hydrazonelektrophilen reagieren.

Von Leighton und Vu wurde die Anwendung dieser Methode zur Synthese von Pyrrolidinen beschrieben (Schema 21).^[38] Die Mannich-Reaktion der allylsubstituierten SKIs **63** mit Hydrazonen führte zur Bildung der Bishomoallylhydrazide **64**. Diese Substrate reagieren mit guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten über thermische Hydroaminierungen^[39] zu den substituierten Pyrrolidinen **65**.

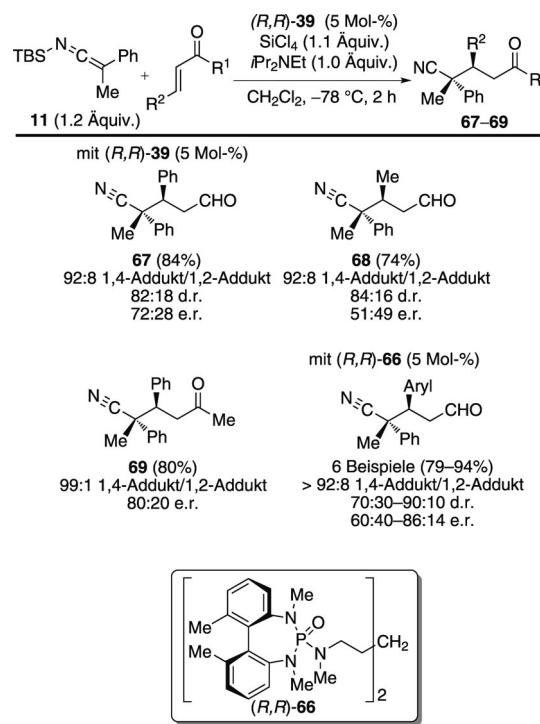


Schema 21. Synthese substituierter Pyrrolidine mithilfe von SKIs.
Bz = Benzoyl.

4.4. Konjugierte Addition

Die konjugierte Addition von Nucleophilen an α,β -ungesättigte Akzeptoren zu 1,5-Dicarbonylverbindungen ist ein produktives Verfahren zur stereoselektiven Synthese von Verbindungen mit quartären Kohlenstoffzentren.^[5e] Die meisten Beispiele beruhen auf der Addition stabilisierter Nucleophile, wie β -Ketoester, β -Diketone und α -Cyanketone, die mit cyclischen und acyclischen Enonen reagieren. Die konjugierte Addition einfacher disubstituierter Enolate von Estern, Nitrilen oder Ketonen ist ein weitgehend ungelöstes Problem.^[40]

In ihrer wegweisenden Arbeit demonstrierten Frainnet und Mitarbeiter, dass SKIs positionsselektive 1,4-Additionen mit α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen eingehen können.^[20] In Fortsetzung dieser frühen Beispiele konzentrierten sich die Untersuchungen in unseren Laboratorien auf die Lewis-Base-katalysierte konjugierte Addition von SKIs an ungesättigte Elektrophile (Schema 22).^[41]



Schema 22. Katalytische, enantioselektive konjugierte Addition des SKI 11.

Im Rahmen einer ersten Überprüfung von Substraten mit dem SKI **11** und dem Lewis-Base-Katalysator (*R,R*)-**39** wurden α,β -ungesättigte Aldehyde und Ketone als vielversprechende Kandidaten identifiziert, die γ -Cyanocarbonylverbindungen in Verhältnissen von mehr als 90:10 für die 1,4- und 1,2-Additionsprodukte mit mäßigen Stereoselektivitäten ergeben. Versuche zur Erhöhung der Enantioselektivität durch Strukturmodifikation der Lewis-Base blieben weitgehend erfolglos; nur mit dem auf Biphenyl basierenden Phosphoramidkatalysator (*R,R*)-**66** konnte eine mittelmäßige Verbesserung der Diastereoselektivität erreicht werden. Eine Untersuchung zur Substratbreite mit aromatischen Enalen zeigte, dass sowohl elektronenreiche als auch heteroaromatische Enale in guten Ausbeuten und mit mäßigen Enantioselektivitäten positionsselektive 1,4-Additionen eingehen.

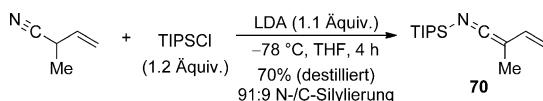
Untersuchungen zur Katalysatorbeladung offenbarten, dass die verminderte Enantioselektivität nicht ausschließlich die Folge einer konkurrierenden achiralen Hintergrundreaktion ist. Andere mögliche Faktoren, die zur mäßigen Enantioselektivität beitragen, sind 1) das Unvermögen des Katalysators zur Steuerung der *s-cis*- und *s-trans*-Konformation des Enals und 2) die Tatsache, dass die Addition zu weit entfernt vom stereokontrollierenden Einfluss durch die chirale Lewis-Base stattfindet.

4.5. Vinyllogische Addition

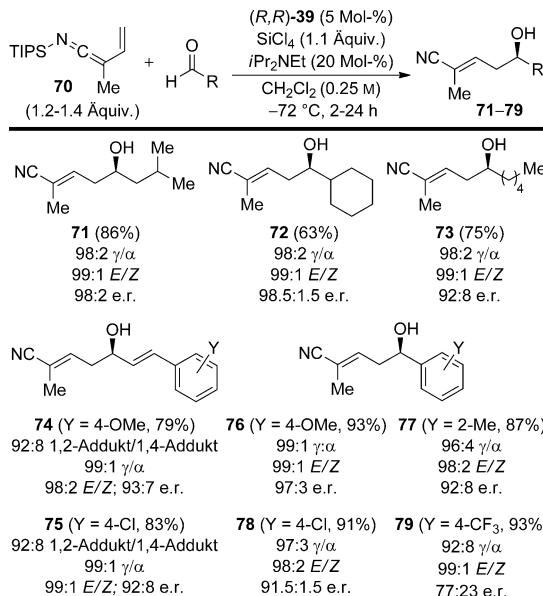
Die vorhergehenden Beispiele bezogen sich alle auf die Konstruktion quartärer Kohlenstoffstereozentren mithilfe einer Reaktion in der α -Position dialkylsubstituierter SKIs.

Indem das Prinzip der Vinylogie auf SKIs angewendet wird, ist es möglich, durch Einführung einer Doppelbindung den nucleophilen Charakter auf das γ -Kohlenstoffatom zu erweitern.^[42] Eine positionsselektive γ -Addition vinyloger SKIs an Carbonylverbindungen würde ein α,β -ungesättigtes Nitril mit einem γ -Stereozentrum produzieren. Eine anschließende Umwandlung des ungesättigten Nitrils würde einen Zugang zu α,β -ungesättigten Säuren, Aldehyden und Amiden sowie Allylaminen eröffnen.^[43] Trotz des präparativen Nutzens der Produkte sind nur wenige enantioselektive vinylogre Additionen von Allylnitriten bekannt.^[43a,44]

Zur Erweiterung der Bandbreite nucleophiler Allylnitrite in der asymmetrischen Synthese beschrieben wir vor Kurzem eine Methode für Lewis-Base-katalysierte vinylogre Aldol-additionen des von 2-Methyl-3-butennitril abstammenden N-Silylvinylenimins **70**.^[45] Die Hürde bei der Synthese dieser SKIs ist die Durchführung einer N-Silylierung anstelle der konkurrierenden C_α - oder C_γ -Silylierung (siehe Abschnitt 3.5). Die Verwendung eines sperrigen Silylierungsreagens in Kombination mit einem Allylnitril mit α -Alkylsubstituent ermöglichte die Herstellung des Vinyl-SKI **70** in guter Ausbeute und mit hoher Selektivität (Schema 23). Das N-Silylvinylenimin **70** geht mit zahlreichen Akzeptoren, einschließlich aliphatischen, olefinischen und aromatischen Aldehyden, Lewis-Base-katalysierte vinylogre Aldolreaktionen ein (Schema 24). Diese Reaktionen zeichnen sich durch eine hervorragende Positionsselektivität aus: Die γ -Addition des Nucleophils an den Aldehydakzeptor wird begünstigt und liefert α,β -ungesättigte Nitrile mit starker Präferenz für die



Schema 23. Synthese des N-Silylvinylenimins **70**.



Schema 24. Katalytische, enantioselektive vinylogre Addition des SKI **70**.

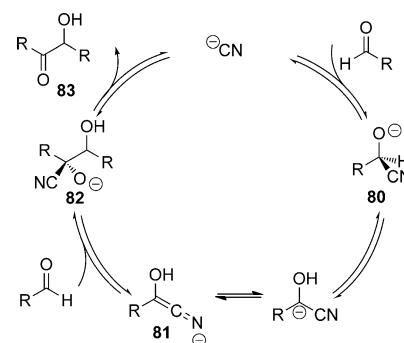
Bildung des zweifachen *E*-Isomers. Von Bedeutung ist, dass aliphatische Aldehyde in mäßigen bis guten Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten Nitrile ergeben, wenn auch längere Reaktionszeiten (24 h) erforderlich sind. Olefinische und aromatische Aldehyde reagieren deutlich schneller (ca. 2 h) und bilden insgesamt mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten Nitrile. Die niedrigsten Selektivitäten finden sich bei elektronenarmen und stark gehinderten aromatischen Aldehyden, wo eine konkurrierende achirale Hintergrundreaktion abzulaufen scheint.

5. *α*-Heteroatomsubstituierte SKIs

Der Einbau einer Cyangruppe in das Kohlenstoffgerüst eines Moleküls verleiht eine neue Reaktivität, die eindeutig von verwandten Ester- oder Amidfunktionalitäten unterschieden werden kann. Ähnlich Carbonylgruppen stabilisiert die Cyangruppe eine negative Ladung induktiv und durch Mesomerie und kann dazu genutzt werden, am α -Kohlenstoffatom nucleophile Eigenschaften durch Deprotonierung zu generieren. Auch wenn diese Art der Reaktivität analog zu der einer beliebigen Carbonylverbindung ist, hat die einzigartige Geometrie des resultierenden Ketenimins eindeutige Vorteile bei der Herstellung quartärer Kohlenstoffstereozentren, wie wir anhand zuvor beschriebener Beispiele erläutert haben. Ein grundlegender Unterschied von Cyan- und Carbonylgruppen offenbart sich in der Fähigkeit der Cyangruppe, als Nucleofug zu wirken. Dieser einfache Unterschied hat tiefgreifende Konsequenzen für die möglichen Reaktivitäten von Nitrilnucleophilen.

5.1. Cyanidkatalysierte Benzoinreaktion

Ein lehrreiches Beispiel dafür, wie die Cyangruppe Reaktivität verleihen kann, bietet die klassische cyanidkatalysierte Benzoinreaktion, die 1832 von Wöhler und Liebig beschrieben wurde (Schema 25).^[46] Bei diesem Prozess addiert das Cyanidion an einen aromatischen Aldehyd unter Bildung eines Cyanhydrins, das nun für eine Deprotonierung am ehemaligen Aldehydwasserstoffatom aktiviert vorliegt. Durch die Addition des resultierenden Keteniminanions **81** an ein zweites Aldehydmolekül und einen anschließenden



Schema 25. Cyanidkatalysierte Benzoinreaktion.

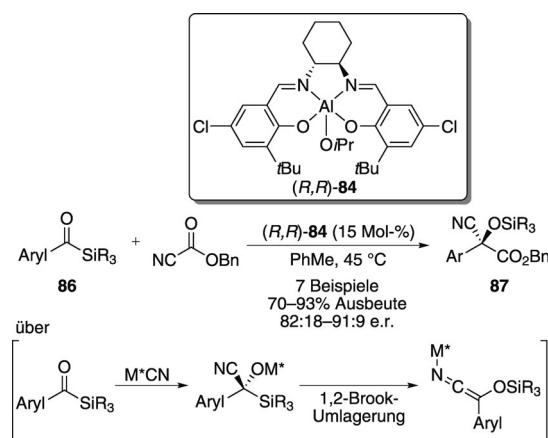
Protonentransfer wird die instabile konjugierte Cyanhydrinbase **82** erzeugt. Der Verlust der Cyanidgruppe durch den Zerfall des tetraedrischen Kohlenstoffatoms in diesem Intermediat ergibt das α -Hydroxycarbonylprodukt **83**.

Insgesamt führt die cyanidkatalysierte Kupplung von Aldehyden zu einer geradzahligen Verteilung an Heteroatomen im Produkt (z. B. 1,2) und weicht von den traditionelleren säure-/basevermittelten Reaktionen von Carbonylverbindungen ab, die nur ungeradzahlige Beziehungen zwischen den Heteroatomen (z. B. 1,3) ergeben. Diese grundlegende Änderung der Reaktionspolarität inspirierte Chemiker zur Entwicklung neuer Methoden, die eine Inversion der Polarität ermöglichen (Umpolung),^[47] z. B. durch die Verwendung N-heterocyclischer Carbene.^[48] Die Entwicklung und Anwendung dieser Methoden sprengt allerdings den Rahmen dieses Kurzaufsatzes. Methoden zur Polaritätsinversion, die sich speziell auf den Zugang zu Keteniminintermediaten konzentrieren, sollen jedoch kurz besprochen werden.

5.2. Metallierte Ketenimine als Acylanionenäquivalente

Das Schlüsselintermediat zur Bewerkstelligung einer Polaritätsinversion beim Benzoinprozess ist das Ketenimin **81** (Schema 25), das als Acylanionenäquivalent wirkt.^[47a] Es wurden mehrere Strategien beschrieben, die auf der Erzeugung ähnlicher Keteniminintermediate durch eine stöchiometrische Metallierung von geschützten Cyanhydrinen,^[49] chiral modifizierten Cyanhydrinen^[50] und chiralen α -Aminonitrilen^[51] beruhen. Diese Methoden ergeben zwar verlässliche Strategien zum Erreichen einer Polaritätsinversion, sind jedoch dadurch eingeschränkt, dass reaktive metallierte Ketenimine sowie chirale Auxiliare für eine asymmetrische Induktion verwendet werden müssen.

Eine einfallsreiche Methode zur katalytischen Erzeugung einer O-Silyl-geschützten Version des Metallocetenimins **81** setzt auf eine cyanidvermittelte Brook-Umlagerung^[52] eines Acylsilans und wurde 2004 von Johnson und Mitarbeitern beschrieben (Schema 26).^[53] Eine katalytische enantioselektive Acylierung des *in situ* erzeugten Ketenimins gelang



Schema 26. In-situ-Generierung des Metallocetenimins **85** und anschließende enantioselektive Acylierung.

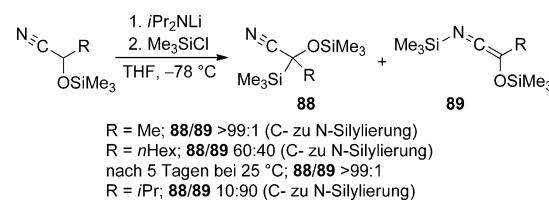
durch Verwendung des chiralen (Salen)aluminiumalkoxid-Präkatalysators **84** und Benzylcyanformiats. Interessanterweise spielt das Cyanformiat im Katalysezyklus zwei Rollen, indem es sowohl die Anionenquelle als auch eine elektrophile Falle für das Ketenimin-Intermediat **85** zur Verfügung stellt. Die resultierenden acylierten Cyanhydrinprodukte werden in guten Ausbeuten erhalten; das Maximum der Enantioselektivität wird allerdings bei e.r. 91:9 erreicht.

5.3. N-Silyloxyketenimine als Acylanionäquivalent

Sämtliche bisher beschriebenen Methoden zum Erreichen der Polaritätsinversion mit Keteniminen nutzten anionische Intermediate. Mit Ausnahme der Arbeit von Johnson und Mitarbeitern schränkte diese Tatsache die Anwendung solcher Methoden in katalytischen enantioselektiven Prozessen deutlich ein, was darauf zurückzuführen ist, dass reaktive metalloide Ketenimine stöchiometrisch generiert werden müssen. Überraschenderweise gab es nur sehr wenige Versuche zur Abmilderung der Reaktivität dieser anionischen Intermediate durch Silylierung und Isolierung eines N-Silyloxyketeniminderivats. Die Herstellung einer stabilen und isolierbaren Form des Intermediats **81** (Schema 25) könnte eine bequeme Methode zur Durchführung von Kreuz-Benzoinreaktionen über eine sequenzielle Reaktion mit einem weiteren Aldehyd bieten, was gegenwärtig eine Herausforderung in der Acylanionenchemie ist.^[54]

5.3.1. Synthese von N-Silyloxyketeniminen aus geschützten Cyanhydrinen

Bisher wurden nur wenige Versuche zur Isolierung von N-Silylderivaten eines Cyanhydrinanions beschrieben. Cunico und Kuan untersuchten die Metallierung von Trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrinen und die anschließende Silylierung des resultierenden metalloiden Ketenimins mit TMSCl (Schema 27).^[55] Das Verhältnis von C- zu N-Silylierungspro-

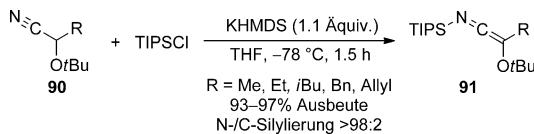


Schema 27. N- und C-Silylierung geschützter Cyanhydrinanionen.

dukten hängt stark von der Größe des Alkylsubstituenten R im Ausgangsmaterial ab. Cyanhydrine mit kleineren Alkylgruppen wie Methyl bevorzugen eine Silylierung am Kohlenstoffatom, wohingegen sperrigere, Isopropyl-substituierte Cyanhydrine am Stickstoffatom reagieren. Ein Ergebnis dazwischen wird mit Cyanhydrinen mit einer 1-Hexylgruppe erhalten, interessanterweise verschiebt sich das Verhältnis aber zugunsten des C-Silylisomers bei fünftätigem Stehenlassen bei Raumtemperatur. Diese Befunde lassen darauf schließen, dass das C-Silylnitril das thermodynamisch stab-

lere Produkt ist und dass die ursprüngliche Produktverteilung zumindest teilweise ein Resultat kinetischer Kontrolle ist. Die Autoren beschrieben keine Folgereaktionen der N-Silyloxyketenimine.

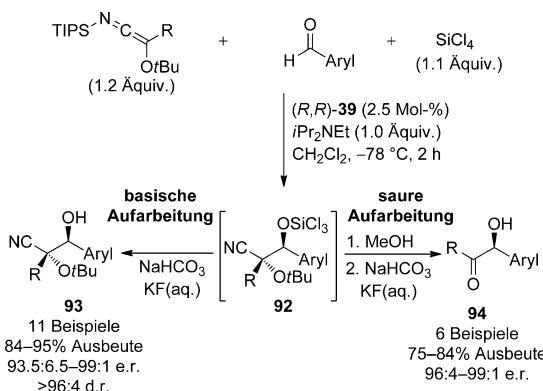
Um das Problem der N- gegenüber C-Silylierung geschützter Cyanhydrinanionen anzugehen, konzentrierten wir uns auf die Verwendung sperriger Schutzgruppen und Silylierungsagentien in der Reaktion.^[56] Mehrere *tert*-Butylgeschützte Cyanhydrine (**90**) wurden mit Kaliumhexamethyldisilazan (KHMDS) deprotoniert, und die resultierenden Kaliumketenimine wurden mit TIPSCl behandelt, was die N-Silyloxyketenimine **91** in hohen Ausbeuten und mit hervorragender Selektivität zugunsten der N-Silylierung ergab (Schema 28). Die Produkte wurden als gelbe Flüssigkeiten erhalten, konnten an der Luft gehandhabt werden und waren bei 4°C monatelang stabil. In einigen Fällen führte übermäßiges Erhitzen der SKIs zur Isomerisierung zum stabileren C-Silylisomer, aber die hohe Reinheit von nichtaufgearbeiteten Reaktionsmischungen machte eine Destillation überflüssig.



Schema 28. Synthese von N-Silyloxyketeniminien aus *tert*-Butylgeschützten Cyanhydrinen.

5.3.2. Lewis-Base-katalysierte Addition von N-Silyloxyketeniminen

N-Silyloxyketenimine gehen hoch enantioselektive Lewis-Base-katalysierte Additionen an aromatische Aldehyde ein.^[56] Für diese Experimente wurden 2.5 Mol-% des Lewis-Basen-Katalysators (*R,R*-**39**, 1.1 Äquivalente SiCl₄ und der aromatische Aldehyd gemischt, bevor das Reaktionsgemisch mit dem Nucleophil versetzt wurde (Schema 29). Das Produkt der direkten Aldolreaktion, das im Katalyzyklus gebildet wird, ist der Trichlorsilylether **92**. Das in situ erzeugte

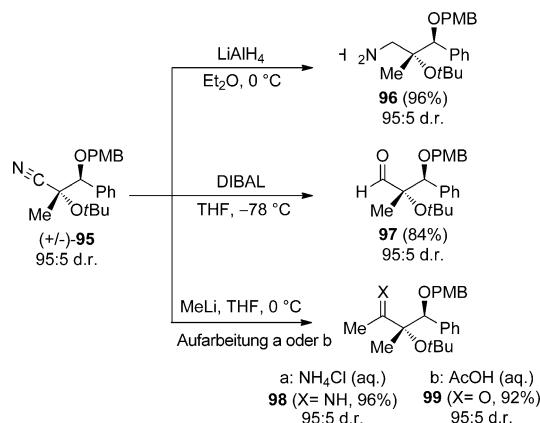


Schema 29. Katalytische, enantioselektive Carbonyladdition von N-Silyloxyketenimininen an Aldehyde zu Aldol- oder Kreuz-Benzoinaddukten, abhängig von der Art der Aufarbeitung.

Intermediat entsteht infolge der Besonderheit dieses Systems, in dem die kostengünstige, schwache Lewis-Säure SiCl_4 kovalent an das Aldolprodukt gebunden bleibt, während die chirale Lewis-Base umgesetzt wird, wodurch der Katalyzyzyklus geschlossen wird.^[31c] Die Umsetzung des Reaktionsgemischs unter basischen Bedingungen mit wässrigem KF/NaHCO_3 führt in hoher Ausbeute und mit hervorragender Enantioselektivität zu Glycolat/Aldol-Produkten, zu denen der tertiäre Alkohol **92** gehört (Schema 29). Wichtig ist die Erhaltung der stereochemischen Integrität des Cyancarbinols in **93** (formal ein Ketonycyanhydrin) dank der basischen Aufarbeitung.

Alternativ wird die Fähigkeit von N-Silyloxyketenimininen, als Acylanionenäquivalente zu fungieren, durch Aufarbeiten unter sauren Bedingungen realisiert. Die Trichlorsilylgruppe im Intermediat **92** wird für die Abspaltung des *tert*-Butylethers *in situ* genutzt, indem HCl durch Methanolysen der labilen Si-Cl-Bindungen freigesetzt wird. Eine nachfolgende basische Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit wässrigem KF/NaHCO₃ bewirkt eine Retrocyanierung, und es werden direkt die Kreuz-Benzoinaddukte **94** in guter Ausbeute und mit hervorragender Enantioselektivität erhalten (Schema 29). Die gute Übereinstimmung zwischen der enantiomeren Zusammensetzung der Glycolat-Aldolprodukte und der entsprechenden Kreuz-Benzoinaddukte bestätigt, dass das α -Hydroxystereozentrum im Laufe der basischen Aufarbeitung nicht epimerisiert. Nur bei Beispielen mit äußerst elektronenarmen Substraten findet man geringe Verluste in der Zusammensetzung der Enantiomere des Kreuz-Benzoinprodukts.

Die Vielseitigkeit der Produkte, die durch die Addition von N-Silyloxyketenimininen an Aldehyde entstehen, wird durch etliche Transformationen der Cyangruppe verdeutlicht (Schema 30). Das 4-Methoxybenzyl-geschützte Nitril **95** (hergestellt im Grammmaßstab mit einem Diastereomerenüberschuss von 95:5) wird Reaktionsbedingungen ausgesetzt, wie sie für die Umwandlung funktioneller Nitrilgruppen bekannt sind. Die Reaktionen eröffnen einen Zugang zu nützlichen Bausteinen wie Aminoalkoholen und α -Hydroxycarbonylverbindungen mit vicinal substituierten tertiären und



Schema 30. Repräsentative Transformationen des geschützten Nitrilprodukts **95**. DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid, PMB = *para*-Methoxybenzyl.

sekundären stereogenen Alkoholen (**96–99**). Die Produkte werden in guten bis hervorragenden Ausbeuten isoliert, ohne Verlust der Diastereomerenreinheit des Ausgangsnitrils. Interessanterweise ermöglicht im Falle der Addition von Methylolithium die sterische Hinderung durch den tertiären Alkohol die Isolierung des Produkts der direkten Addition (z. B. des Imins **98**) in hoher Ausbeute.^[57]

6. Zusammenfassung und Ausblick

Seit der ersten Veröffentlichung ihrer Synthese vor nahezu 60 Jahren wurden Silylketenimine als nucleophile Reagenzien für organische Transformationen weitgehend übersehen. Erst in den letzten Jahren entdeckten Forscher diese Verbindungen wieder, ebenso wie die Vorteile, die diese für katalytische enantioselektive Transformationen bieten. Das markante Strukturmerkmal von SKIs ist das Paar orthogonal substituierter Ebenen. Diese Geometrie ermöglicht es, mithilfe von SKIs die häufigen Reaktivitäts- und Selektivitätsprobleme beim Aufbau quartärer Kohlenstoffstereozentren zu bewältigen. Die einzigartige Struktur der SKIs macht es möglich, enantioselektive Methoden zur Synthese quartärer Kohlenstoffstereozentren mithilfe klassischer Reaktionen wie Aldoladditionen, Mannich-Reaktionen und Acylierungen mit beispiellosen Ausbeuten und Stereoselektivitäten zu verwirklichen. In vielen Fällen sind SKIs reaktiver als analog substituierte SKAs und können in zuvor für SKAs optimierten Katalysesystemen eingesetzt werden, was einen einfachen Zugang zu quartären Kohlenstoffstereozentren eröffnet.

Völlig unterschiedliche Reaktivitätsmuster wurden mit SKIs beobachtet, die aus der selektiven N-Silylierung geschützter Cyanhydrinanionen stammen. Die resultierenden N-Silyloxyketenimine nehmen an Carbonyladditionen teil und ergeben dadurch in hoher Ausbeute und mit hervorragender Enantioselektivität geschützte β -Hydroxycyanhydrine. Die Vielseitigkeit dieser Produkte zeigt sich an der einzigartigen Fähigkeit der Cyangruppe, entweder durch eine Entschützung/Retrocyanierung als Abgangsgruppe zu wirken oder durch Reduktion oder metallorganische Addition funktionalisiert zu werden. Ersteres eröffnet einen hoch enantioselektiven Zugang zu Kreuz-Benzoinprodukten aus aliphatischen Aldehyden und demonstriert, dass N-Silyloxyketenimine als Acylanionenäquivalente fungieren können. Zukünftige Variationen dieser Umpolungsreakтивität von SKIs sollten sich darauf konzentrieren, Beschränkungen von Stetter-Reaktionen^[58] und Homoenolatadditionen zu überwinden.^[59]

Offensichtlich bietet die einzigartige Kombination aus Struktur und Bindung in den SKIs Vorteile gegenüber verwandten Ester- und Amidenolaten und ermöglicht den Aufbau anspruchsvoller Strukturen wie quartärer Stereozentren, tertiärer Alkohole und Kreuz-Benzoinaddukte. Trotz dieser Vorteile steht die SKI-Chemie noch ganz am Anfang, besonders wenn man sie im breiteren Kontext der für Enoxysilane entwickelten Transformationen betrachtet. Zukünftige Untersuchungen sollten sich auf die Entwicklung metallkatalysierter Prozesse konzentrieren, um eine α -Funktionalisierung von SKIs zu erreichen. Forschungsgebiete,

die sich als besonders fruchtbar erweisen könnten, sind übergangsmetallorganisch katalysierte, enantioselektive α -Arylierungen^[60] und Allylierungen^[61] silylierter Nucleophile.

Eingegangen am 18. März 2012

Online veröffentlicht am 11. September 2012

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] a) S. Patai, *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, Wiley, New York, **1980**; b) H. F. Schuster, G. M. Coppola, *Allenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1984**; c) T. T. Tidwell, *Ketenes*, Wiley, New York, **1995**.
- [2] a) P. Brownbridge, *Synthesis* **1983**, 1–28; b) P. Brownbridge, *Synthesis* **1983**, 85–104; c) Y. Kita, O. Tamura, Y. Tamura, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1986**, 44, 1118–1133; d) S. Kobayashi, K. Manabe, H. Ishitani, J.-I. Matsuo in *Science of Synthesis Organometallics: Silicon Compounds*, Bd. 4 (Hrsg.: I. Fleming, S. V. Ley), Georg Thieme, Stuttgart, **2004**, S. 316–369.
- [3] a) K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, 1223–1224; b) D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Top. Stereochem.* **1991**, 20, 87–170; c) D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Top. Stereochem.* **1989**, 19, 227–407.
- [4] a) T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, 28, 203–331; b) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503–7509; c) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011–1014; d) R. Mahrwald, *Modern Aldol Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [5] a) I. Denissova, L. Barriault, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10105–10146; b) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5363–5367; c) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369–396; d) J. P. Das, I. Marek, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4593–4623; e) J. Christoffers, A. Baro, *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [6] a) J. M. Manthorpe, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2091–2092; b) J. P. Das, H. Chechik, I. Marek, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 128–132; c) H. B. Mekelburger, C. S. Wilcox, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, New York, **1991**, S. 99.
- [7] Übersichten zu verwandten Alkyl- und Arylketeniminiumsalzen: a) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 793–811; b) M. Alajarin, A. Vidal, F. Tovar in *Targets in Heterocyclic Systems*, Bd. 4 (Hrsg.: O. A. Attanasi, D. Spinelli), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2000**, S. 293–326; c) C. Madelaine, V. Valerio, N. Maulide, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2224–2239; d) P. Lu, Y. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 5687–5705.
- [8] S. Arseniyadis, K. S. Kyler, D. S. Watt, *Org. React.* **1984**, 31, 3–344.
- [9] M. S. Newman, T. Fukunaga, T. Miwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 873–875.
- [10] M. Prober, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2274–2277.
- [11] a) C. L. Stevens, J. C. French, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 657–660; b) C. L. Stevens, J. C. French, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4398–4402.
- [12] C. R. Krüger, E. G. Rochow, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 793.
- [13] R. West, G. A. Gornowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1714–1720.
- [14] D. S. Watt, *Synth. Commun.* **1974**, 4, 127–131.
- [15] D. S. Watt, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2799–2800.
- [16] J. P. Llonch, E. Fraïnnet, *C. R. Séances Acad. Sci. Ser. C* **1973**, 276, 1803.
- [17] Die Daten in Schema 6 wurden den Hintergrundinformationen entnommen: A. H. Mermerian, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 971–974; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 949–952.
- [18] a) J. C. Jochims, J. Lambrecht, U. Burkert, L. Zsolnai, G. Huttner, *Tetrahedron* **1984**, 40, 893–903; b) J. Lambrecht, B. Gam-

- bke, J. Vonseyerl, G. Huttner, G. K. Nell, S. Herzberger, J. C. Jochims, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3751–3771.
- [19] a) R. Knorr, J. Ruhdorfer, J. Mehlstaubl, P. Bohrer, D. S. Stephenson, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 747–754; b) J. Finnerty, U. Mitschke, C. Wentrup, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1084–1092.
- [20] P. Cazeau, J. P. Llonch, F. Simonin-Dabescat, E. Frainnet, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *105*, 145–156.
- [21] P. Cazeau, J. P. Llonch, F. Simonin-Dabescat, E. Frainnet, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *105*, 157–160.
- [22] S. Meier, E. U. Würthwein, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2339–2347.
- [23] H. Okada, I. Matsuda, Y. Izumi, *Chem. Lett.* **1983**, 97–100.
- [24] Unter Lewis-sauren Bedingungen wird bei der Peterson-Olefrierung die *anti*-Eliminierung stark bevorzugt: a) P. F. Hudrlik, D. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1464–1468; b) P. F. Hudrlik, D. Peterson, R. J. Rona, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2263–2264; c) D. J. Ager, *Synthesis* **1984**, 384–398.
- [25] I. Matsuda, H. Okada, Y. Izumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 528–532.
- [26] R. W. Freerksen, S. J. Selikson, R. R. Wroble, K. S. Kyler, D. S. Watt, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4087–4096.
- [27] E. Differding, O. Vandevelde, B. Roekens, T. T. Van, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 397–400.
- [28] a) A. H. Mermarian, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4050–4051; b) A. H. Mermarian, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5604–5607.
- [29] E. M. Carreira, A. Fettes, C. Marti, *Org. React.* **2006**, *67*, 1–216.
- [30] a) S. E. Denmark, T. W. Wilson, M. T. Burk, J. R. Heemstra, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14864–14865; b) T. W. Wilson, *Synthesis, Study and Application of Silyl Ketene Imines In Lewis Base Catalyzed Carbonyl Addition Reactions*, Dissertation, University of Illinois at Urbana-Champaign, **2011**.
- [31] a) S. E. Denmark, T. Wynn, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405–13407; b) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, Jr., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2303–2306; c) S. E. Denmark, G. L. Beutner, T. Wynn, M. D. Eastgate, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3774–3789; d) Übersichtsartikel: S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1584–1663; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638.
- [32] a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094; b) M. Liu, M. P. Sibi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991–8035; c) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. Quaedflieg, F. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29–41; d) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895–1946.
- [33] R. Appel, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8240–8251.
- [34] a) M. Petrini, E. Torregiani, *Synthesis* **2007**, 159–186; b) J. A. Ellman, T. D. Owens, T. P. Tang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984–995.
- [35] E. A. Tiong, J. L. Gleason, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1725–1728.
- [36] L. Yin, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 28, 9610–9611.
- [37] G. T. Notte, J. M. B. Vu, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 816–818.
- [38] J. M. B. Vu, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4056–4059.
- [39] J. G. Roveda, C. Clavette, A. D. Hunt, S. I. Gorelsky, C. J. Whipp, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8740–8741.
- [40] N. Takenaka, J. P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 742–743.
- [41] S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Synlett* **2010**, 1723–1728.
- [42] a) R. C. Fuson, *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1–27; b) S. Krishnamurthy, *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 543–547; c) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4760–4777; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682–4698; d) G. Casiraghi, L. Battistini, C. Curti, G. Rassu, F. Zanardi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076–3154.
- [43] a) R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5522–5531; b) P. J. E. Verdegem, M. C. F. Monnee, J. Lugtenburg, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1269–1282.
- [44] a) R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3195–3197; b) R. Yazaki, T. Nitabaru, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14477–14479.
- [45] S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3290–3293; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3236–3239.
- [46] a) A. Lapworth, *J. Chem. Soc.* **1903**, *83*, 995–1005; b) F. Wöhler, J. Liebig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1832**, *3*, 276; c) F. Wöhler, J. Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249.
- [47] a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239–258; b) T. A. Hase, *Umpoled Synthons*, Wiley-Interscience, New York, **1987**.
- [48] a) K. Zeitler, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7674–7678; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 7506–7510; b) N. Marion, S. Diez-Gonzalez, I. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046–3058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000; c) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655; d) J. L. Moore, T. Rovis in *Asymmetric Organocatalysis*, Bd. 291 (Hrsg.: B. List), Springer, Berlin, **2010**, S. 77–144.
- [49] a) G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5286–5287; b) G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5272–5274; c) K. Deuchert, U. Hertenst, S. Hüning, *Synthesis* **1973**, 777–778; d) S. Hüning, G. Wehner, *Synthesis* **1975**, 391–392; e) S. Hüning, G. Wehner, *Synthesis* **1975**, 180–182.
- [50] T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1273–1282.
- [51] D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359–373.
- [52] A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77–84.
- [53] a) D. A. Nicewicz, C. M. Yates, J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2706–2709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2652–2655; b) D. A. Nicewicz, C. M. Yates, J. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6548–6555.
- [54] J. S. Johnson, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2007**, *10*, 691–703.
- [55] R. F. Cunico, C. P. Kuan, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1202–1205.
- [56] S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 937–943.
- [57] A. Manetto, D. Georganakis, L. Leondiadis, T. Gimisis, P. Mayer, T. Carell, C. Chatgilialoglu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3659–3666.
- [58] a) H. Stetter, H. Kuhlmann, *Org. React.* **1991**, *40*, 407; b) J. R. deAlaniz, T. Rovis, *Synlett* **2009**, 1189–1207.
- [59] a) H. Ahlbrecht, U. Beyer, *Synthesis* **1999**, 365–390; b) V. Nair, S. Vellalath, B. P. Babu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691–2698; c) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336–5346.
- [60] a) C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 686–718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676–707; b) A. Bigot, A. E. Williamson, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13778–13781; c) A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4260–4263.
- [61] a) B. M. Trost, D. L. VanVranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; b) B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813–5837; c) J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1476–1491; d) J. F. Hartwig, L. M. Stanley, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1461–1475.