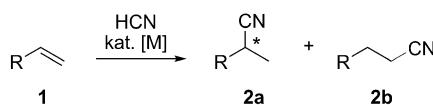


Enantioselektive Nickel-katalysierte Hydrocyanierung von Vinyl-arenen unter Verwendung von chiralen Phosphin-Phosphit-Liganden und TMS-CN als Quelle von HCN**

Anna Falk, Anna-Lena Göderz und Hans-Günther Schmalz*

Die übergangsmetallkatalysierte Hydrocyanierung von Alkenen ist eine hoch attraktive Synthesemethode, sowohl aus industrieller als auch aus akademischer Sicht (Schema 1).^[1]



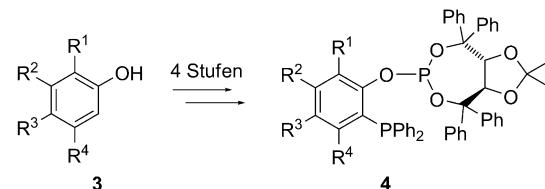
Schema 1. Hydrocyanierung von Alkenen.

Ausgehend von gut zugänglichen Olefinen (**1**) und HCN eröffnet diese Reaktion einen vollständig atomökonomischen Zugang zu Nitrilen (**2a** oder **2b**), die als Polymerbausteine bzw. als Zwischenprodukte für die Herstellung von Pharmazeutika und einer Vielzahl anderer funktionalisierter Verbindungen (Amine, Carbonsäurederivate, Aldehyde, Ketone oder N-Heterocyclen) von großem Wert sind.^[2] Die prominenteste Anwendung findet die (homogenkatalytische) Hydrocyanierung in der industriellen Herstellung von Adiponitril aus 1,3-Butadien (> 1 000 000 Jahrestonnen).^[3] Erstaunlicherweise wurde die Reaktion jedoch bislang so gut wie nie in mehrstufigen Synthesen komplexer organischer Verbindungen eingesetzt.

Bei der Umsetzung eines terminalen Alkens (**1**) können entweder das (chirale) verzweigte Markownikow-Produkt **2a** und/oder das lineare Produkt **2b** entstehen (Schema 1). Wie Elmes und Jackson (in der Pd-katalysierten Hydrocyanierung von Norbornen) erstmals zeigten, lassen sich solche Reaktionen in Gegenwart chiraler Liganden auch enantioselektiv durchführen (30 % ee).^[4] Dennoch existieren bislang nur wenige Beispiele für asymmetrische Hydrocyanierungen.^[5–9] RajanBabu und Casalnuovo berichteten 1992 über die Synthese verzweigter Produkte des Typs **2a** ($R = \text{Aryl}$) durch Ni-katalysierte Hydrocyanierung.^[6a] Nach intensiver Optimie-

rung konnten diese Autoren die Umsetzung von 2-Methoxy-6-vinylnaphthalin (MVN) mithilfe eines Kohlenhydrat-abgeleiteten Diphosphonit-Liganden mit hoher Enantioselektivität (95 % ee) realisieren.^[6c] Allerdings lieferten alle anderen Substrate deutlich geringere Selektivitäten (< 60 % ee). Vogt und Mitarbeiter, die chirale Xantphos-abgeleitete Diphosphite in der Ni-katalysierten Hydrocyanierung von Vinylarenen testeten (und optimierten), erzielten ebenfalls nur moderate Enantioselektivitäten (80 % ee für MVN als dem mit Abstand besten Substrat). Für Styrol lagen die Selektivitäten nie über 65 % ee.^[8,9] In einer neueren Publikation berichteten RajanBabu und Mitarbeiter über die asymmetrische Hydrocyanierung von Aryl-1,3-dienen mit bis zu 78 % ee.^[10] Die Suche nach einer verlässlichen Vorschrift für die enantioselektive Hydrocyanierung, die auch im Kontext komplexer Synthesen anwendbar wäre, stellt somit noch immer eine lohnende Herausforderung dar. Wir beschreiben hier die Ergebnisse einer Studie, die zur Identifizierung eines überlegenen chiralen Liganden und zur Entwicklung einer praktikablen Synthesevorschrift geführt hat, welche die Ni-katalysierte Hydrocyanierung verschiedener Vinylarene mit hoher Enantioselektivität (bis 97 % ee) ermöglicht.

Am Anfang unserer Studie stand die Überlegung, dass Taddol-abgeleitete Phosphin-Phosphit-Liganden des Typs **4** für die Ni-katalysierte asymmetrische Hydrocyanierung geeignet sein könnten, da zweizähnige P,P-Liganden mit großem Bisswinkel die reduktive Eliminierung begünstigen.^[1a] Diese Liganden, deren modulare Natur eine einfache strukturelle Optimierung für individuelle Anwendungen ermöglicht, sind aus den entsprechenden Phenolen **3** in nur vier Schritten zugänglich (Schema 2)^[11] und haben sich bereits in verschiedenen metallkatalysierten Reaktionen bestens bewährt.^[12]



Schema 2. Modulare Phosphin-Phosphit-Liganden des Typs 4.

Zunächst testeten wir acht unserer Liganden (**4a–h**) in der Hydrocyanierung von Styrol (**5**) unter Standardbedingungen (THF, 5 Mol-% $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$, 70 °C, 20 h) und Verwendung von Acetoncyanhydrin als In-situ-HCN-Quelle.^[13] Erfreulicher-

[*] Dipl.-Chem. A. Falk, B. Sc. A.-L. Göderz, Prof. Dr. H.-G. Schmalz
Department für Chemie, Universität zu Köln
Greinstrasse 4, 50939 Köln (Deutschland)
E-Mail: schmalz@uni-koeln.de
Homepage: <http://www.schmalz.uni-koeln.de>

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Doktorandenstipendium an A.F.) unterstützt. Es wurde im Rahmen von „SusChemSys“ durchgeführt, eines durch EFRE-Mittel der Europäischen Union cofinanzierten Programms des Landes Nordrhein-Westfalen. Wir danken Carl Dittmer, Köln, für Beiträge zur Ligandensynthese. TMS = Trimethylsilyl.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201208082> zu finden.

weise erhielten wir stets nur das verzweigte Produkt **6** und zwar mit einer (zu diesem Zeitpunkt unübertroffenen) Enantioselektivität (bis 68% *ee*; Tabelle 1). Interessanterweise hatte das Substitutionsmuster des Ligandenrückgrates

Tabelle 1: Verhalten chiraler Phosphin-Phosphit-Liganden des Typs **4** in der Ni-katalysierten Hydrocyanierung von Styrol (**5**).^[a]

Nr.	Ligand	Substitutionsmuster	<i>ee</i> [%] ^[b]		
				[Ni(cod) ₂]/L* (5 Mol-%)	THF, 70 °C, 20 h
1	4a	R ¹ =tBu; R ² =H; R ³ =tBu; R ⁴ =H	65		
2	4b	R ¹ =iPr; R ² =H; R ³ =H; R ⁴ =H	68		
3	4c	R ¹ =Ph; R ² =H; R ³ =H; R ⁴ =H	67		
4	4d	R ¹ =Me; R ² =H; R ³ =H; R ⁴ =H	63		
5	4e	R ¹ =iPr; R ² =H; R ³ =H; R ⁴ =Me	56		
6	4f	R ¹ =tBu; R ² =H; R ³ =H; R ⁴ =H	64		
7	4g	R ¹ =Me; R ² =H; R ³ =H; R ⁴ =Me	56		
8	4h	R ¹ =Me; R ² =Me; R ³ =H; R ⁴ =H	65		

[a] Bedingungen: Styrol (1 Äquiv.), 5 Mol-% vor der Umsetzung gebildeter Katalysator ([Ni(cod)₂]/L* 1:1), Acetoncyanhydrin (1.7 Äquiv.), THF, 70°C, 20 h. [b] Bestimmt per GC (FID) an chiraler stationärer Phase.

wenig Einfluss auf die Selektivität – anders als bei zuvor untersuchten Reaktionssystemen.^[12] Während sich der Ligand **4a** (mit einem sperrigen *tert*-Butyl-Substituenten in R¹-Position) als der aktivste erwies, lieferte der Ligand **4b** die beste Enantioselektivität.

Unter Verwendung der Liganden **4a** und **4b** untersuchten wir als nächstes den Einfluss der Katalysatormenge und des Lösungsmittels bei einer Standardreaktionszeit von 20 h (Tabelle 2). Dabei zeigte sich, dass die eingesetzte Menge des, in Toluol aus [Ni(cod)₂] und dem chiralen Liganden (1:1) vor der Umsetzung gebildeten, Katalysators die Selektivität wenig beeinflusste (Tabelle 2, Nr. 1–3).

Die Testung verschiedener (wasserfreier) Lösungsmittel führte nur zu relativ geringen Selektivitätsänderungen, wäh-

Tabelle 2: Ni-katalysierte Hydrocyanierung von Styrol (**5**) zu **6**: Variation von Katalysatormenge und Lösungsmittel.^[a]

Nr.	Ligand (L*)	Kat.-Menge [Mol-%]	Lösungs- mittel	Umsatz [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[b]
1	4a	2	THF	25	62
2	4a	5	THF	57	64
3	4a	10	THF	88	65
4	4a	5	Toluol	100	60
5	4a	5	<i>n</i> -Hexan	43	60
6	4a	5	DMSO	86	52
7	4a	5	MeOH	100	60
8	4b	5	THF	38	68
9	4b	5	Toluol	95	63
10	4b	5	MeOH	100	64

[a] Bedingungen: Styrol (1 Äquiv.), vor der Umsetzung gebildeter Katalysator ([Ni(cod)₂]/L* 1:1), Acetoncyanhydrin (1.7 Äquiv.), 70°C, 20 h.

[b] Bestimmt per GC (FID) an chiraler stationärer Phase (*n*-Dodecan als interner Standard).

rend nach 20 h Reaktionszeit nur in Toluol und in MeOH ein vollständiger Umsatz zu verzeichnen war (Tabelle 2; Nr. 4, 7, 9 und 10). Die Überprüfung des Einflusses der Temperatur auf den Reaktionsverlauf in MeOH (als vielversprechendem Lösungsmittel) ergab, dass mit Ligand **4a** schon innerhalb einer Stunde bei Raumtemperatur hohe Umsätze verzeichnet werden (Tabelle 3; Nr. 2). Die Ausbeute an isoliertem reinem

Tabelle 3: Einfluss der Temperatur auf die Ni-katalysierte Hydrocyanierung von Styrol mit Acetoncyanhydrin in MeOH.^[a]

Nr.	Ligand	T [°C]	t [h]	Umsatz [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[b]
1	4a	70	1	100	60
2	4a	RT	1	100 ^[c]	61
3	4a	0	17	31	64
4	4a	-10	17	1	66
5	4b	70	1	100	64
6	4b	RT	20	65	69

[a] Bedingungen: Styrol, 5 Mol-% vor der Umsetzung gebildeter Katalysator ([Ni(cod)₂]/L* 1:1), 1.7 Äquiv. Acetoncyanhydrin, MeOH. [b] Bestimmt per GC (FID) an chiraler stationärer Phase. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt: 94%.

Nitril **6** (61% *ee*) betrug in diesem Fall 94% (1 mmol Ansatzgröße). Bei niedrigeren Temperaturen wurden leicht verbesserte Selektivitäten beobachtet, bei allerdings geringeren Umsätzen. Die beste Enantioselektivität (69% *ee*) kombiniert mit einem befriedigenden Umsatz wurde mit dem Ligand **4b** bei Raumtemperatur erzielt (Tabelle 3, Nr. 6).

Trotz der hohen Umsätze unter milden Reaktionsbedingungen waren die mit **4a** und **4b** erreichten Enantioselektivitäten noch nicht zufriedenstellend. Daher entschlossen wir uns, die Ligandenstruktur zu verändern, und synthetisierten, unter Nutzung unseres modularen Konzeptes,^[11a,12e] acht weitere Phosphin-Phosphit-Liganden (**7a–d**, **8a–d**; Abbildung 1). Da die Substituenten am Rückgrat wenig Einfluss auf die Selektivität hatten (Tabelle 1), variierten wir vor allem die Arylsubstituenten (Ar²) der Taddol-Einheit.

Die Testung dieser Liganden (Abbildung 1) in der Ni-katalysierten Hydrocyanierung von Styrol (**5**) ergab, dass die Strukturmodifikation der Taddol-Einheit tatsächlich immense Änderungen der Selektivität bewirkt. So lieferten die Liganden **7c** und **8a** sehr gute Enantioselektivitäten (bis 82% *ee*), wobei der nichtfluorierte Ligand **8a** deutlich aktiver war

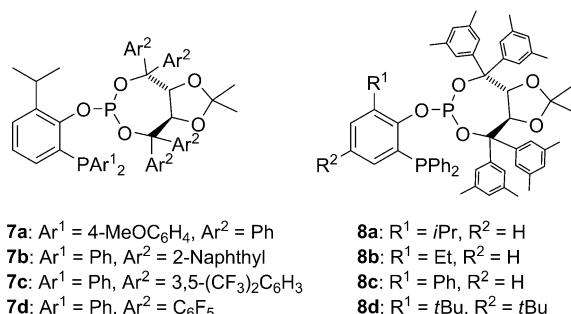
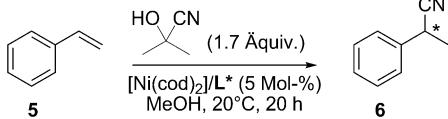


Abbildung 1: Weitere getestete Phosphin-Phosphit-Liganden.

(Tabelle 4; Nr. 3 und 5). Offensichtlich ist der Raumbedarf der zusätzlichen Substituenten in *meta*-Position der Aryl-Einheiten des Taddols ausschlaggebend für die überlegene

Tabelle 4: Verhalten weiterer Phosphin-Phosphit-Liganden (Abbildung 1) in der asymmetrischen Hydrocyanierung von Styrol.^[a]



Nr.	Ligand (L*)	Umsatz [%] ^[b]	ee [%] ^[b]
1	7a	22	64
2	7b	43	69
3	7c	8	82
4	7d	0	n.d.
5	8a	100	81
6	8b	73	81
7	8c	86	81
8	8d	14	74

[a] Bedingungen: Styrol (1 Äquiv.), 5 Mol-% vor der Umsetzung gebildeter Katalysator ($[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{L}^* 1:1$), Acetoncyanhydrin (1.7 Äquiv.), MeOH, RT, 20 h. [b] Bestimmt per GC (FID) an chiraler stationärer Phase.

Selektivität der Liganden **7c** und **8a**. Die Variation des Rückgratsubstituenten R^1 (Liganden **8b-d**) spielte wiederum nur eine untergeordnete Rolle: Lediglich der Ligand **8d** (mit einer sperrigen *tert*-Butyl-Gruppe in Position R^1) war signifikant weniger selektiv und aktiv.

Unter Verwendung von **4b** als Bezugssystem und **8a** als dem vielversprechendsten Liganden (Tabelle 4) untersuchten wir schließlich auch noch den Einfluss der HCN-Quelle als einem bislang noch nicht variierten Reaktionsparameter. Während aus industrieller Sicht die Verwendung von HCN auch im großen Maßstab kein Problem darstellt, wollten wir ein käufliches Reagens als HCN-Quelle einsetzen, das sich unter normalen Laborbedingungen leicht und sicher handhaben lässt. Neben Acetoncyanhydrin, das (in einer Portion zugegeben) im Verlauf der Umsetzungen zu HCN und Aceton zerfällt, erachteten wir Trimethylsilylcyanid (TMS-CN) in Kombination mit einem protischen Lösungsmittel wie MeOH als eine Alternative, um HCN kontrollierbar in situ zu erzeugen.^[14] Um dies zu testen, wurde eine verdünnte Lösung von TMS-CN in Toluol mit einer Spritzenpumpe zu einer Lösung von Styrol und des Katalysators ($[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{4b}$) in MeOH bei 20°C gegeben. Wie Tabelle 5 (Nr. 1-3) zeigt, wurde das Produkt **6** zuverlässig mit einer Enantioselektivität von 69% ee gebildet, wobei der Umsatz stark von der Zutropfzeit abhing. Eine zu langsame Zugabe führte zu einem Umsatzeinbruch, was auf eine Desaktivierung des Katalysators in Abwesenheit genug frischen HCNs hinweist. Andererseits ist bekannt, dass hohe HCN-Konzentrationen vermieden werden sollten, um der Bildung katalytisch inaktiver $[\text{NiL}^*(\text{CN})_2]$ -Komplexe vorzubeugen.^[3b, 6b, 15] Ein vollständiger Umsatz wurde bei Zugabe der TMS-CN-Lösung über einen Zeitraum von 5 h erzielt (Tabelle 5, Nr. 3).^[16]

Mit TMS-CN/MeOH als HCN-Quelle und in Gegenwart des Liganden **8a** gelang es uns schließlich, die Hydrocyanie-

Tabelle 5: Enantioselektive Hydrocyanierung von Styrol unter Verwendung von TMS-CN/MeOH als HCN-Quelle.^[a]

Nr.	Lösungsmittel	t [h]	T [°C]	Ligand (L*)	Umsatz [%] ^[b]	ee [%] ^[b]
1	MeOH	20	20	4b	2	69
2	MeOH	10	20	4b	27	69
3	MeOH	5	20	4b	100	69
4	THF	2	20	8a	100	86
5	THF	2	0	8a	65	89
6	THF	2	-20	8a	14	91

[a] Bedingungen: Styrol, 5 Mol-% vor der Umsetzung gebildeter Katalysator ($[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{L}^* 1:1$), langsame Zugabe von TMS-CN (1.5 Äquiv.) als 0.25 M Lösung in Toluol (Nr. 1-3) oder THF/MeOH (14:1; Nr. 4-6).

[b] Bestimmt per GC (FID) an chiraler stationärer Phase.

rung von Styrol mit 86% ee (bei vollem Umsatz) zu bewerkstelligen (Tabelle 5, Nr. 4). Der Schlüssel zu diesem Erfolg lag in der Verwendung von THF als Lösungsmittel, das ja bereits in den ersten Testreaktionen sehr gute ee-Werte geliefert hatte (Tabelle 3), und der langsam Zugabe einer Lösung von TMS-CN in THF/MeOH, bei der es sich im Prinzip um eine verdünnte Lösung von HCN in THF handelt.^[17] Ein THF/MeOH-Verhältnis von 14:1 und eine TMS-CN-Konzentration von 0.125 M erwiesen sich als optimal, um hohe Umsätze (bei einer Katalysatorkonzentration von 0.006 M) zu erzielen. Die ideale Zugabezeit betrug 2 h bei Raumtemperatur. Bei niedrigeren Temperaturen wurden auf Kosten des Umsatzes etwas höhere Enantioselektivitäten beobachtet (Tabelle 5, Nr. 4-6).

Das entwickelte Protokoll wurde dann in der Hydrocyanierung verschieden substituierter Arylalkene erprobt (Tabelle 6), wobei in fast allen Fällen gute Umsätze und hohe bis ausgezeichnete Enantioselektivitäten (bis 97% ee) erhalten wurden. Sowohl elektronenreiche als auch -schiebende Substituenten wurden toleriert, und sogar β -substituierte Styrole konnten umgesetzt werden (Nr. 8-11).^[18] Alle Reaktionen liefen sehr sauber und mit vollständiger Regioselektivität ab (GC- und NMR-Analyse).

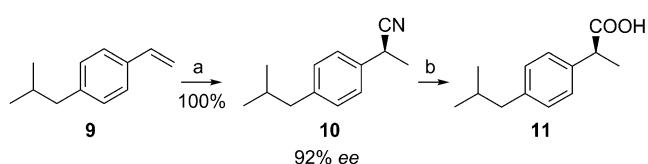
Die Nützlichkeit der entwickelten Methode demonstrierten wir schließlich anhand der Synthese des Nitrils **10**, einer Vorstufe des entzündungshemmenden Medikamentes Ibuprofen (**11**) (Schema 3). Unter den bewährten Bedingungen (mit dem Liganden **8a**) verlief die Ni-katalysierte Hydrocyanierung des Substrates **9**^[19] auch im Gramm-Maßstab problemlos und lieferte das reine Produkt **10**, das in quantitativer Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 92% ee isoliert wurde. Weder per GC noch per NMR-Analyse konnten Spuren des linearen Regiosomers (des Typs **2b**) detektiert werden.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde eine Probe von **10** durch Behandlung mit einer 3:3:1-Mischung aus Schwefelsäure, Essigsäure und Wasser bei 120°C hydrolysiert. Anhand des positiven Drehwertes konnte das resultierende Produkt als (*S*)-(+)Ibuprofen (**11**) identifiziert werden. Folglich konnte auch dem Nitril **10** (und damit wahrscheinlich auch den strukturell verwandten Hydrocyanierungsprodukten, die mit dem Liganden **8a** erhalten wurden), die absolute Konfiguration (*S*) zugeordnet werden. Der $[\alpha]_D$ -Wert von **11** entsprach jedoch einer Enantiome-

Tabelle 6: Enantioselektive Hydrocyanierung verschiedener Arylalkene unter optimierten Bedingungen in Gegenwart von Ligand **8a**.^[a]

Nr.	Substrat	Produkt	Umsatz [%] ^[b]	ee [%] ^[b]
1			100	86
2			100	92
3			100	89
4			90	91
5			100	80
6			73	97
7			34	90
8 ^[c]			15	81
9 ^[d]			28	84
10 ^[e]			83	83
11 ^[f]			70	67

[a] Bedingungen: Substrat, 5 Mol-% vor der Umsetzung gebildeter Katalysator ($[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\mathbf{8a}$ 1:1) in THF, langsame Zugabe (2 h) von TMS-CN (1.5 Äquiv.) in THF/MeOH (14:1; 0.125 M), RT. [b] Bestimmt per GC (FID) an chiraler stationärer Phase. [c] $E/Z=4:1$. [d] $E/Z=1.4:1$. [e] $E/Z=1.2:5$. [f] $E/Z=1:4$.



Schema 3. Synthese des Nitrils **10** im Gramm-Maßstab und dessen Umsetzung zu (S)-(+)Ibuprofen. Bedingungen: a) 5 Mol-% vor der Umsetzung gebildeter Katalysator ($[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\mathbf{8a}$ 1:1), THF, RT, langsame Zugabe (2 h) von TMS-CN (1.5 Äquiv.) in THF/MeOH (14:1, 0.125 M); b) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:3:1), 120°C.

renreinheit von nur 30% ee, was auf eine partielle Racemisierung unter den scharfen Reaktionsbedingungen der Nitril-Hydrolyse hinweist.^[20] Das Nitril **10** (92% ee) ließe sich

jedoch im Bedarfsfall mithilfe einer geeigneten Nitrilase effizient zu (S)-(+)Ibuprofen (**11**) umsetzen, wobei eine kinetische Racematspaltung (oder Umkristallisation) zur Verbesserung der Enantioselektivität beitragen könnte.^[21]

Wir haben eine neue praktikable Vorschrift für die asymmetrische Ni-katalysierte Hydrocyanierung von Vinylarenen entwickelt. Unter Verwendung von Styrol (**5**) als einem bislang eher „schwierigen“ Substrat gelang uns die Identifizierung eines maßgeschneiderten chiralen Phosphin-Phosphit-Liganden (**8a**), der in beiden enantiomeren Formen einfach zugänglich ist. Wir konnten ferner zeigen, dass TMS-CN (in Kombination mit MeOH) eine sichere und effiziente Möglichkeit zur In-situ-Erzeugung von (toxischem) HCN bietet. Die entwickelte Methode eröffnet einen verlässlichen und skalierbaren Zugang zu einem breiten Spektrum chiraler Nitrile mit einem hohen Grad von Enantioselektivität. Wir sind optimistisch, dass die hier präsentierten Ergebnisse eine verlässliche Grundlage für zukünftige Anwendungen der asymmetrischen Hydrocyanierung darstellen, sowohl in der Industrie, als auch in vielstufigen Synthesen komplexer Moleküle.

Experimentelles

Enantioselektive Hydrocyanierung von 4-Isobutylstyrol: Synthese von (S)-(–)-2-(4-Isobutylphenyl)propanenitril (**10**): Unter einer Argon-Atmosphäre wurde ein Schlenk-Kolben mit dem Ligand **8a** (289.3 mg, 0.312 mmol), $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ (85.8 mg, 0.312 mmol) und wasserfreiem Toluol (6.2 mL) gefüllt. Die Mischung wurde 5 min gerührt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum der Schlenk-Anlage entfernt. Der Rückstand wurde für 20 min im Vakuum getrocknet, bevor (unter Ar) 52 mL wasserfreies THF und 1.0 g (6.24 mmol) 1-Isobutyl-4-vinylbenzol zugegeben wurden. Ein separater Schlenk-Kolben wurde mit wasserfreiem THF (70 mL), wasserfreiem MeOH (5.0 mL) und TMS-CN (1.17 mL, 9.36 mmol) gefüllt, und die resultierende Lösung wurde anschließend langsam mit einer Spritzenpumpe über 2 h zu der gut gerührten Katalysator-Substrat-Lösung gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. (Vorsicht: Dieser Arbeitsschritt muss in einem Abzug ausgeführt werden.) Der Rückstand wurde säulen-chromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Essigsäureethylester 20:1) und das Produkt **10** (1.17 g, 6.24 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit erhalten. $[\alpha]_{589}^{20}=-16.4^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20}=-20.5^\circ$, $[\alpha]_{405}^{20}=-43.1^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20}=-60.5^\circ$ ($c=0.5$ in CHCl_3). Weitere analytische Daten sind in den Hintergrundinformationen angegeben.

Eingegangen am 8. Oktober 2012
Online veröffentlicht am 21. Dezember 2012

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Nickel · Nitrile · Phosphitliganden · Trimethylsilylcyanid

- [1] a) „Hydrocyanation of Alkenes and Alkynes“: T. V. RajanBabu, *Org. React.* **2011**, *75*, 1–73; b) L. Bini, C. Müller, D. Vogt, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8325–8334; c) M. Beller, J. Seayad, A. Tilak, H. Jiao, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3448–3479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368–3398; d) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, M. J. Burk, *Science* **1993**, *259*, 479–483.
[2] a) F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, L. Funk, B. C. Shook, *Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902–7917; b) M. B. Smith, J. March, in *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6. Aufl., Wiley-Interscience, Hoboken, **2007**.

- [3] a) C. A. Tolman, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 199; b) C. A. Tolman, R. J. McKinney, W. C. Seidel, J. D. Druliner, W. R. Stevens, *Adv. Catal.* **1985**, *33*, 1.
- [4] P. S. Elmes, W. R. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6128–6129.
- [5] a) M. Hodgson, D. Parker, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *325*, C27–C30; b) M. Hodgson, D. Parker, R. J. Taylor, G. Ferguson, *Organometallics* **1988**, *7*, 1761–1766.
- [6] a) T. V. RajanBabu, A. L. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6265–6266; b) A. L. Casalnuovo, T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869–9882; c) T. V. RajanBabu, A. L. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6325–6326.
- [7] a) M. J. Baker, P. G. Pringle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1292–1293; b) T. Horiuchi, E. Shirakawa, K. Nozaki, H. Takaya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 57–63.
- [8] M. Yan, Q.-Y. Xu, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 845–849.
- [9] a) W. Goertz, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, D. Vogt, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1614–1618; b) J. Wilting, M. Janssen, C. Müller, D. Vogt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11374–11375; c) J. Wilting, M. Janssen, C. Müller, M. Lutz, A. L. Spek, D. Vogt, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 350–356; d) L. Bini, C. Müller, D. Vogt, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 590–608.
- [10] B. Saha, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4657–4659.
- [11] a) J. Velder, T. Robert, I. Weidner, J.-M. Neudörfl, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1309–1315; b) F. Blume, S. Zemolka, T. Fey, R. Kranich, H.-G. Schmalz, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 868–883.
- [12] a) S. Werle, T. Fey, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3555–3558; b) T. Robert, J. Velder, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7832–7835; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7718–7721; c) W. Lülsberg, S. Ye, H.-G. Schmalz, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2020–2031; d) T. Robert, Z. Abiri, J. Wassenaar, A. J. Sandee, S. Romanski, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, J. N. H. Reek, *Organometallics* **2010**, *29*, 478–483; e) T. Robert, Z. Abiri, A. J. Sandee, H.-G. Schmalz, J. N. H. Reek, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2671–2674; f) Q. Naeemi, T. Robert, D. P. Kranz, J. Velder, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 887–892; g) A. Falk, L. Fiebig, J.-M. Neudörfl, A. Adler, H.-G. Schmalz, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3357–3362.
- [13] Für die Verwendung von Acetoncyanhydrin als HCN-Quelle in Hydrocyanierungen, siehe Lit. [8]; siehe auch: M. de Greef, B. Breit, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 559–562; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 551–554.
- [14] Unseres Wissens nach wurde TMS-CN noch nie als HCN-Quelle in der metallkatalysierten Hydrocyanierung von Alkenen eingesetzt; für eine Anwendung in der Pd-katalysierten Silylcyanierung von Alkinen, siehe: a) N. Chatani, T. Hanafusa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 838–839; b) N. Chatani, T. Takeyasu, N. Horiuchi, T. Hanafusa, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3539–3548; see also c) S. Arai, T. Sato, Y. Koike, M. Hayashi, A. Nishida, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4598–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4528–4531; für die In-situ-Erzeugung von HCN aus TMS-CN/MeOH in der Hydrocyanierung von Hydrazonen, siehe: d) J. M. Keith, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153–155.
- [15] Die Zugabe von reinem TMS-CN in einer Portion zu einer Lösung von Substrat und Katalysator in MeOH, Toluol oder THF (oder Mischungen dieser Lösungsmittel) führte zu Umsätzen von <3 %.
- [16] Diese Methode wurde zur Synthese der racemischen Referenzproben der verschiedenen Nitrile (Tabelle 6) genutzt. Weitere Details sind den Hintergrundinformationen zu entnehmen.
- [17] Wurden Substrat und Katalysator in THF/MeOH (14:1) gelöst und TMS-CN als verdünnte Lösung in THF zugegeben, so wurde eine Enantioselektivität von 81 % ee beobachtet, was dem in reinem MeOH gefundenen Wert entspricht.
- [18] Die Tatsache, dass (bei unvollständigem Umsatz) nur das *E*-Isomer des Startmaterials detektiert wurde, deutet auf eine deutlich höhere Reaktivität des *Z*-Isomers hin.
- [19] Verbindung **9** wurde aus dem entsprechenden Aldehyd durch Wittig-Olefinierung hergestellt (siehe die Hintergrundinformationen für Details).
- [20] H. Kakeya, N. Sakai, T. Sugai, H. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1343–1346.
- [21] R. Kourist, P. Domínguez de María, K. Miyamoto, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2607–2618.