

Cyanoalkylierung: Alkylnitrile in katalytischen C-C-Kupplungen

Rosa López und Claudio Palomo*

Asymmetrische Katalyse · Carbanionen · C-C-Kupplungen · Cyanoalkylierung · Nitrile

Alkylnitrile zählen zu den am weitesten verbreiteten stickstoffhaltigen Verbindungen, und sie werden vielfach in Reaktionen eingesetzt, die die Umwandlung der Nitrilgruppe in andere Funktionalitäten beinhalten. Ihre Verwendung als Kohlenstoff-Pronucleophile in Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen wurde jedoch durch Schwierigkeiten erschwert, die hauptsächlich mit der katalytischen Erzeugung aktiver Spezies wie α -Cyanocarbanionen und/oder metallierter Nitrile im Zusammenhang stehen. In neuesten Untersuchungen wurden nun mehrere Aktivierungsarten für Alkylnitrile entwickelt. Dieser Kurzaufsat veranschaulicht diese Erkenntnisse, die die Grundlage für praktische und konzeptionell neue katalytische direkte Cyanoalkylierungsmethoden bilden.

1. Einleitung

Cyanoalkylgruppen sind Strukturmotive in nitrilhaltigen Naturstoffen und wichtigen Pharmazeutika (Abbildung 1).^[1,2] Darüber hinaus handelt es sich bei der Cyanoalkylierung um eine synthetisch nützliche Reaktion, da die Cyanogruppe einfach in andere funktionelle Gruppen umgewandelt werden kann.^[3]

Im Laufe des vergangenen Jahrzehnts gab es bedeutende Fortschritte bei der katalytischen Erzeugung und der enantioselektiven Addition von Kohlenstoffnucleophilen (z. B. Enolaten und Nitronaten) an verschiedene Arten von Elektrophilen.^[4] Nichtsdestotrotz repräsentieren katalytische Reaktionen von Alkylnitrilen, einer einzigartigen Klasse von Kohlenstoff-Pronucleophilen, eine Ausnahme. Aus synthetischer Sicht bilden Alkylnitrile einen vielseitigen Baustein mit der gleichen Oxidationsstufe wie Carbonsäuren. Die Bildung von Carbanionen aus einfachen Alkylnitrilen (pK_a 31.3 in DMSO und 28.9 in H_2O für Acetonitril)^[5] erfordert allerdings die Verwendung starker Basen, im Allgemeinen in stöchiometrischen Mengen, die für gewöhnlich nicht mit basenempfindlichen Substraten kompatibel sind. Die geringe Chemospezifität dieser Art von Basen bewirkte, dass nur

wenige erfolgreiche Beispiele für die direkte katalytische durch Basen geförderte Erzeugung von α -Cyanocarbanionen beschrieben wurden.^[6a–c] Offensichtlich kann dieses Problem umgangen werden, indem aktivierte Nitrile wie α -Cyanoester, Malonsäure-dinitrile und α -Sulfonylnitrile verwendet werden, für die eine milde Brønsted-Base zur Deprotonierung ausreicht.^[7] Methoden, die diese nitrilhaltigen Pronucleophile nutzen, werden im Rahmen dieses Kurzaufsatzes allerdings nicht

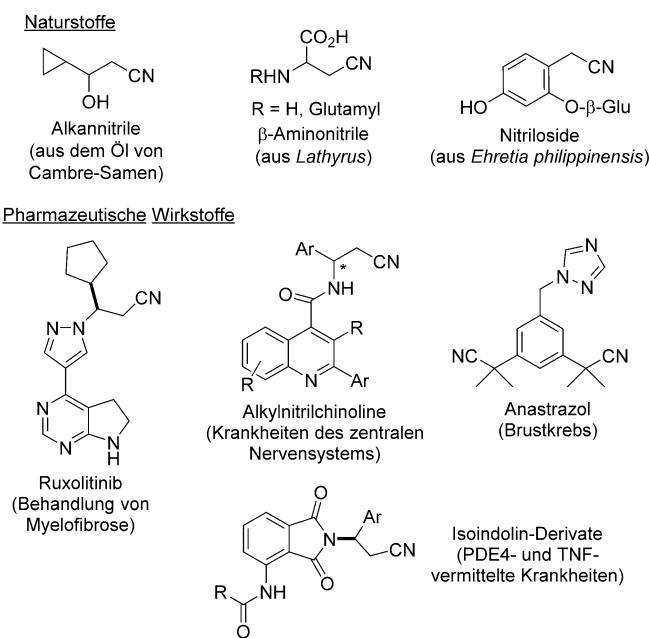


Abbildung 1. Naturstoffe und pharmazeutische Wirkstoffe mit Alkylnitrilgruppen.

[*] Dr. R. López, Prof. Dr. C. Palomo

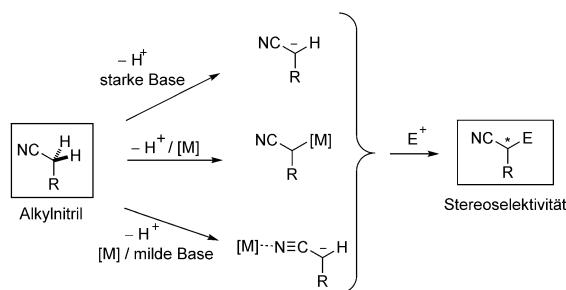
Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química
Universidad del País Vasco (UPV-EHU)
Apdo. 1022, 20080 San Sebastián (Spanien)
E-Mail: claudio.palomo@ehu.es

behandelt, da sie nicht direkt das Produkt einer einfachen Cyanoalkylierung erzeugen. Gleichermassen wurden hier aufgrund der relativ einfachen, mithilfe der Iminogruppe erfolgenden Erzeugung eines aktiven α -Cyanocarbanion-Nucleophils weder α -Aminonitrile^[8] noch deren *N*-Alkyliden-Derivate diskutiert.^[9]

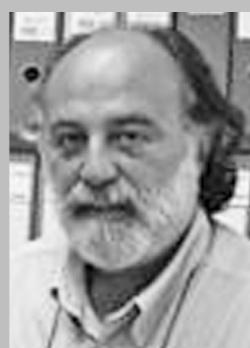
Im Allgemeinen konzentrierten sich die Bemühungen zur Überwindung der geringen Reaktivität von Alkylnitrilen auf die katalytische Erzeugung von metallierten Nitrilen und, seit neuestem, von Cyanoalkylradikalen, sowie auf die direkte Aktivierung von Acetonitril durch Lewis-Säuren zur Deprotonierung durch relativ schwache Basen, was die bis heute üblichste und erfolgreichste Strategie darstellt. Darüber hinaus wurden einige Vorgehensweisen entwickelt, die eine vorangehende Umwandlung des Nitrils in Trialkylsilylacetonitril oder ein Trialkylsilylketimin umfassen. Dieser Kurzaufsatz bietet erstmals einen Überblick zu diesem Forschungsgebiet mit besonderem Schwerpunkt auf den Herausforderungen einer Aktivierung von Alkylnitrilen in katalytischen Cyanoalkylierungen (Schema 1).

2. Durch Basen geförderte α -Deprotonierung von Alkylnitrilen

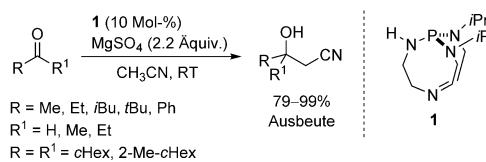
Das Interesse an der Synthese von β -Hydroxynitrilen und ähnlichen Verbindungen unter Vermeidung der klassischen Epoxidöffnung durch Cyanidsalze regte die Suche nach basenkatalysierten Vorschriften zur Erzeugung von α -Cyanocarbanionen an. Dabei kann die Notwendigkeit zur Verwen-



Schema 1. Übliche direkte Aktivierungsarten von α -Cyanoalkylierungen.



Claudio Palomo studierte am Instituto Químico de Sarria in Barcelona Chemie und erwarb 1975 einen Abschluss in chemischer Verfahrenstechnik. Er erhielt 1979 sein Lizentiat in Chemie an der Universität Barcelona und promovierte 1983 an der Universität Baskenland unter der Anleitung von Prof. R. Mestres. 1989 wurde er zum ordentlichen Professor für organische Chemie befördert, und zwei Jahre später trat er als Gastprofessor der Arbeitsgruppe von Prof. H. Rapoport an der Universität von Kalifornien, Berkeley, bei. Sein derzeitiges Forschungsgebiet ist die asymmetrische Katalyse.



Schema 2. Proazaphosphatran-katalysierte Synthese von β -Hydroxy-nitrilen.

dung starker Basen aber unerwünschte Nebenreaktionen hervorrufen, unter denen im Fall von β -Hydroxynitrilen die Dehydrierung die größte Bedeutung hat. Das erste Beispiel für eine basenkatalysierte Synthese von β -Hydroxynitrilen umfasst eine Kombination aus dem Proazaphosphatran **1**, einer starken nichtionischen Base, und Magnesiumsulfat als Lewis-Säure zur Aktivierung der Carbonylgruppe (Schema 2).^[10] Die Reaktion erfolgt bei Raumtemperatur und ergibt in guten Ausbeuten β -Hydroxynitrile. Die α,β -ungesättigten Nitrile, die für gewöhnlich durch Dehydrierung erhalten werden, wurden nicht detektiert. Eine enantioselektive Variante dieses Prozesses ist noch nicht verfügbar.

Enantioselektive Cyanoalkylierungen, die auf der katalytischen Erzeugung von α -Cyanocarbanionen beruhen, sind eindeutig durch die pK_a -Grenze für die Protonenabspaltung eingeschränkt, die für gewöhnlich bei pK_a -Werten zwischen 16 und 17 liegt. Im Vergleich zu Alkylnitrilen weisen Benzylnitrile eine geringfügig höhere Azidität auf (pK_a 21.9 in DMSO), wenngleich diese immer noch unzureichend für eine katalytische Erzeugung dieser Spezies ist. Gleichwohl steigt die Eingliederung einer geeigneten elektronenziehenden Gruppe in den aromatischen Ring, wie in Abbildung 2 ge-

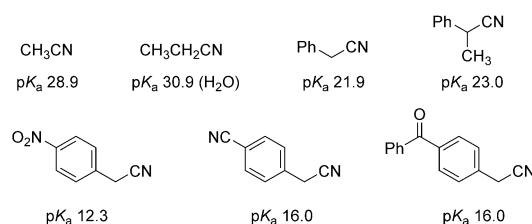


Abbildung 2. Ausgewählte pK_a -Werte substituierter Alkylnitrile in DMSO, anderweitig festgestellt.



Rosa López studierte Chemie an der Autonomen Universität Madrid, wo sie 1990 einen Masterabschluss erwarb und 1994 unter der Anleitung von Prof. A. Fernández-Mayoralas promovierte. Zwischen 1995 und 1997 war sie Postdoktorandin an der Harvard University und dem MIT in den Arbeitsgruppen von Prof. R. R. Rando bzw. Prof. G. C. Fu. Sie wechselte 1998 an die Universität Baskenland. 2001 erhielt sie einen Ramón-y-Cajal-Vertrag der spanischen Regierung, und 2012 wurde sie zur außerordentlichen Professorin ernannt.

zeigt,^[5,11] die Azidität substituierter Benzylnitrile, was die Erzeugung von α -Cyanocarbonionen durch milde Brønsted-Basen ermöglicht.^[12]

Das erste Beispiel für diese Strategie beschrieben Cid, Ruano und Mitarbeiter, die Nitroarylacetonitrile mithilfe von Iminium-Katalyse unter Verwendung des sekundären Amins **2** in Gegenwart einer milden Base (LiOAc) mit α,β -unge-sättigten Aldehyden umsetzen (Schema 3). Die Produkte wurden nach Reduktion der entsprechenden intermediären Addukte in guten Ausbeuten und mit variablen Enantioselektivitäten gebildet, aber infolge einer einfachen Epimerisierung im Laufe der Reaktion mit niedrigen Diastereoselektivitäten.^[13] Die Cyclisierung zu dem entsprechenden Lacton ergab im Wesentlichen das stabilste Diastereomer.

Außerdem gelang unter Verwendung von Pyrrolidin als Katalysator eine konjugierte Addition von Arylacetonitrilen, in denen der aromatische Rest elektronenziehende Gruppen aufweist (NO_2 , CO_2Me), an Benzylidenacetone.^[14] Die racemischen Addukte wurden in guten Ausbeuten und mit unbedeutender Diastereoselektivität gebildet (Schema 4). Wie

erwartet fand die konjugierte Addition mit dem weniger aziden Phenylacetonitril nicht statt.

3. Katalytische Erzeugung metallierter Alkylnitrile

Die Erzeugung metallierter Nitrile ist seit mehr als einem Jahrhundert bekannt. Außerdem zeigten einige Untersuchungen, wie Metallzentren durch ihre Verbindung mit dem elektronenreichen Nitril-Stickstoffatom, dem α -Kohlenstoffatom oder sowohl dem Stickstoff- als auch dem Kohlenstoffatom von Alkylnitrilen wechselwirken können (Abbildung 3).^[15] Trotzdem sind α -Cyanoalkylierungen unter Verwendung dieser reaktiven metallierten Nitrile im Vergleich zu anderen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen wenig erforscht.

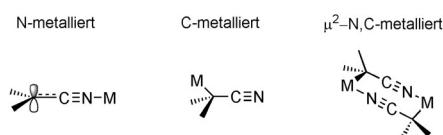
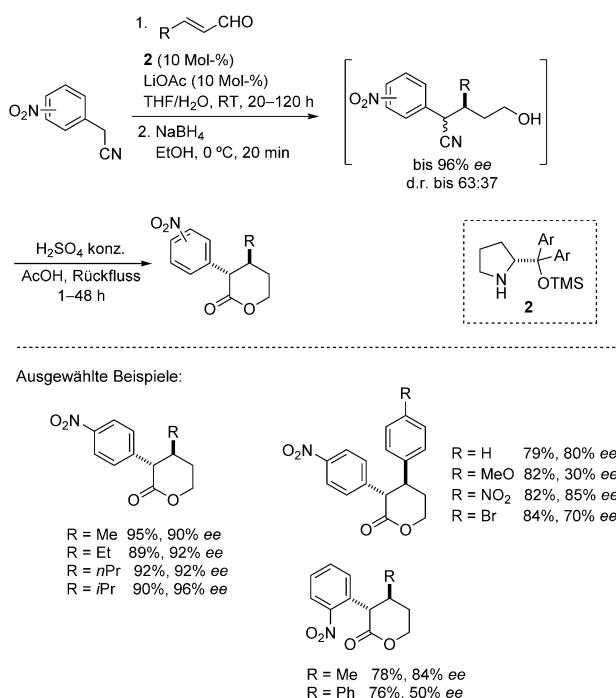
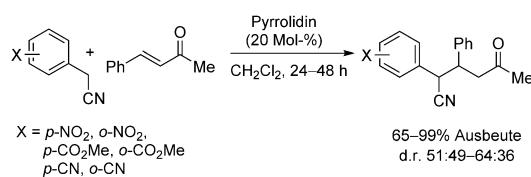


Abbildung 3. Übliche metallierte Alkylnitrile.



Schema 3. Organokatalytische konjugierte Addition von Nitrophenylacetonitrilen an α,β -ungesättigte Aldehyde. THF = Tetrahydrofuran, TMS = Trimethylsilyl.



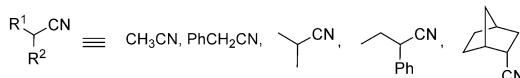
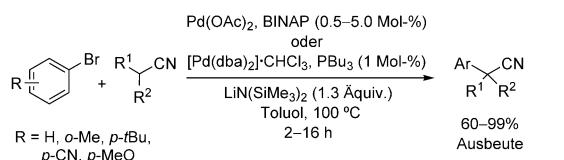
Schema 4. Organokatalytische konjugierte Addition von 2-Arylacetonitrilen an Benzylidenaceton.

Zuerst wurden α -Arylierungen von α -Arylacetonitrilen beschrieben. Beispielsweise berichteten Miura und Mitarbeiter, dass Phenylacetonitril bei der Behandlung mit Brom- oder Iodbenzol in Gegenwart einer katalytischen Menge an PdCl_2 und Cs_2CO_3 in DMF bei 100°C eine α -Arylierung eingeht.^[16] Anschließend gaben Culkin und Hartwig anhand der Synthese und Charakterisierung einer Reihe von Arylpalladiumcyanoalkylkomplexen einen Einblick in die bevorzugte Bindungsart zwischen dem Metall und der Cyanoalkylgruppe.^[17] Dabei zeigte sich, dass das α -Cyanocarbonion in Abwesenheit sterischer Effekte bevorzugt über das Kohlenstoffatom an das Pd koordiniert, wohingegen eine Koordination über das Stickstoffatom zu beobachten ist, wenn ein sperriger Ligand an das Metall gebunden ist. Falls labile Liganden vorhanden sind, erfolgt Dissoziation, und es entstehen verbrückte $\mu^2\text{-C,N}$ -Komplexe.

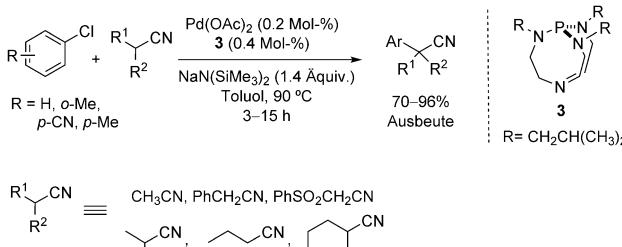
Die im Rahmen dieser Untersuchung erhaltenen Informationen wurden bei der Durchführung Palladium-katalysierter Arylierungen von Alkylnitrilen angewendet.^[18] Sterisch gehinderte und elektronisch unterschiedliche Arylbromide konnten ebenso eingesetzt werden wie sekundäre Nitrile. Die entsprechenden substituierten Benzylnitrile wurden in guten Ausbeuten unter den in Schema 5 gezeigten Bedingungen hergestellt.

Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Pd-katalysierte α -Arylierung von sekundären Alkylnitrilen bei Raumtemperatur durchgeführt werden konnte, indem in situ erzeugte Zinkcyanoalkylreagentien verwendet wurden, die durch Abfangen der entsprechenden Alkalimetallcyanoalkylverbindungen erhalten wurden.^[19] Noch neuer ist der Bericht über eine ähnliche Pd-katalysierte Arylierung zinkierter Nitrile unter Verwendung von TMPZn-LiCl ($\text{TMP} = 2,2,6,6\text{-Tetramethylpiperidyl}$) als aktive Base.^[20] Eine weitere deutlich verbesserte Variante der α -Arylierung von Alkylnitrilen

C-C-Kupplungen



Schema 5. Palladium-katalysierte α -Arylierung von Alkylnitriilen. BI-NAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, dba = Dibenzylidenacetone.



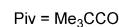
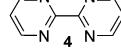
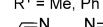
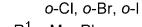
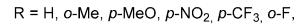
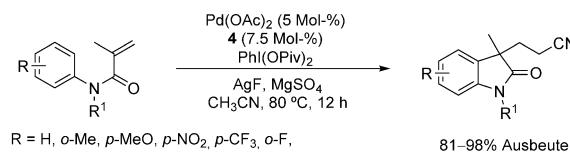
Schema 6. Palladium-katalysierte α -Arylierung von Alkylnitrilen mit Arylchloriden

nutzte Palladiumacetat zusammen mit dem kommerziell erhältlichen Proazaphosphatran **3** als Ligand. Diese Kombination ermöglichte die Umsetzung von Arylchloriden und lieferte die Addukte mit guten Ausbeuten (Schema 6).^[21]

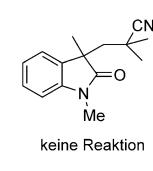
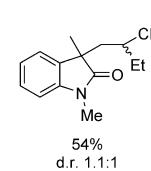
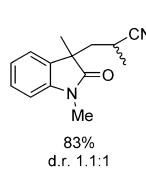
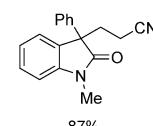
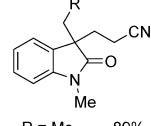
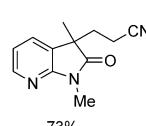
Trotz dieser Beispiele und angesichts der bereits erwähnten Beobachtungen von Culkin und Hartwig sowie der beeindruckenden Fortschritte auf dem Gebiet der metallkatalysierten enantioselektiven α -Arylierung von Carbonylverbindungen,^[22] konnten überraschenderweise noch keine asymmetrischen Versionen der ähnlichen α -Arylierung von Alkylnitriilen entwickelt werden.

Eine interessante Palladium-katalysierte oxidative Aryl-alkylierung aktivierter Alkene (Schema 7) wurde für die Synthese von Indolinen mit Nitrilgruppen beschrieben.^[23] Nur Substrate mit unsubstituierter Oleinfunktion in α -Position oder einer elektronenziehenden Gruppe am Stickstoffatom konnten nicht umgesetzt werden. Mit steigender sterischer Hinderung des Alkylnitrils nahm die Reaktivität ab, und Isobutyronitril erwies sich als unreakтив.

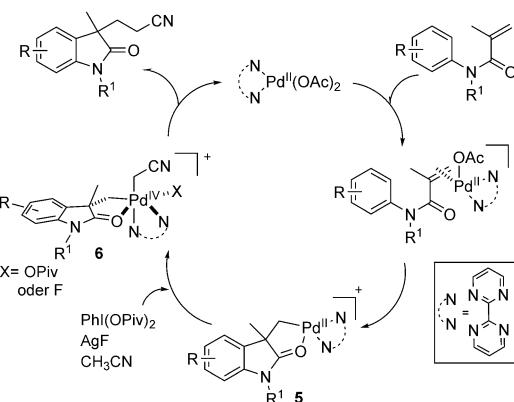
Hinsichtlich des Reaktionsmechanismus schlagen die Autoren auf der Grundlage der folgenden Gesichtspunkte den in Schema 8 gezeigten Katalysezyklus vor. Zum einen wurde ein ausgeprägter primärer Isotopeneffekt für Reaktionen beobachtet, die in CD_3CN durchgeführt wurden, was darauf hindeutet, dass die Aktivierung der C-H-Bindung in Acetonitril zu dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beiträgt. Zum zweiten war die Addition von $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ und AgF für den erfolgreichen Verlauf der Reaktion von entscheidender Bedeutung, was die Oxidation des Komplexes **5** zu **6** nahelegt. Schließlich könnte die Kompatibilität halogenierter Substrate für einen $\text{Pd}^{\text{II/IV}}$ -Katalysezyklus sprechen.



Ausgewählte Beispiele



Schema 7. Palladium-katalysierte oxidative Arylalkylierung von Alkenen.
Phth = Phthaloyl, Piv = Pivaloyl.



Schema 8. Vorgeschlagener Mechanismus für die oxidative Arylalkylierung von Alkenen.

Diese Transformation gelang auch mithilfe einer Kombination aus einer katalytischen Menge an Kupferchlorid und einer stöchiometrischen Menge an Di-*tert*-butylperoxid. Es wurde vorgeschlagen, dass unter diesen Bedingungen Cyanoethylradikale anstelle von metallierten Spezies die Alkenaddition und die nachfolgende Cyclisierung zur Erzeugung der entsprechenden Indoline mit Nitrilgruppen induzieren.^[24a]

Die erste metallkatalysierte Aldolreaktion wurde von einem Rh^I-Komplex gefördert, der aus $[(\text{Rh}(\text{OMe})(\text{cod}))_2]$ erzeugt wurde (Schema 9).^[25] Wenngleich keine mechanistischen Einblicke gegeben werden, wurden aromatische, heteroaromatische, α,β -ungesättigte und aliphatische Aldehyde erfolgreich mit Acetonitril und anderen Alkylnitrilen umgesetzt. Im zuletzt genannten Fall wurden allerdings niedrige Diastereoselektivitäten erzielt (ca. 1:1.2).

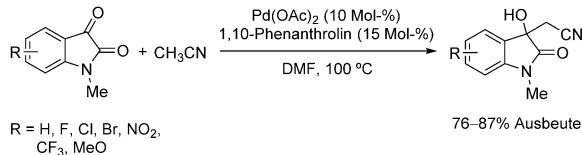


Schema 9. Rhodium-katalysierte Aldolreaktion von Alkylnitrilen cod = 1,5-Cyclooctadien, DMSO = Dimethylsulfoxid.

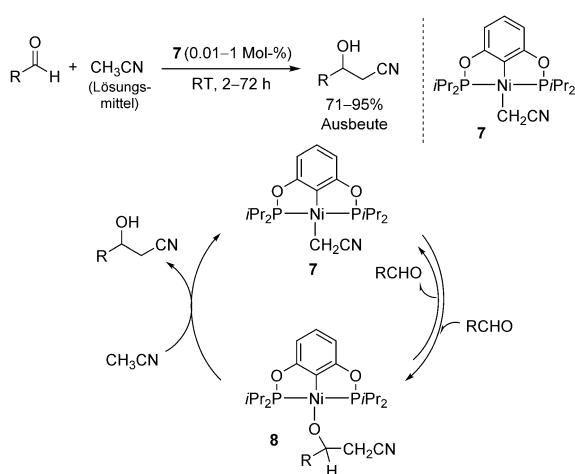
Yang und Mitarbeiter beschrieben die Palladium-katalysierte C-H-Aktivierung von Acetonitril für die Synthese von 3-Hydroxy-2-oxindolen, obgleich relativ große Katalysatormengen erforderlich waren (Schema 10).^[26]

Zeitgleich mit den zuvor genannten Studien berichtete die Gruppe von Guan über eine hocheffiziente Nickel-katalysierte Cyanomethylierung von Aldehyden (Schema 11).^[27] Der als Katalysator verwendete Nickelkomplex **7** wurde zuvor durch Behandlung des entsprechenden Chloridkomplexes mit Lithiumacetonitril synthetisiert, und es reichten schon 0.01–1 Mol-% Katalysator zur Herstellung der entsprechenden β -Hydroxynitrile in hohen Ausbeuten unter milden Reaktionsbedingungen aus. Basierend auf experimentellen Hinweisen wurde ein Katalysezyklus vorgeschlagen, der auf eine reversible Insertion des Aldehyds in den C-gebundenen Cyanomethylkomplex **7** hindeutet, gefolgt von der Aktivierung des Acetonitrils durch das resultierende Nickelalkoxid-Intermediat **8**.

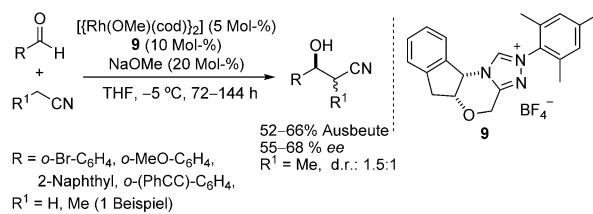
Erst kürzlich wurde ein aus einem Rhodiumalkoxid und dem aus dem Triazoliumsalz **9** erzeugten chiralen N-heterocyclischen Carben bestehender Komplex identifiziert, der Cyanomethylierungen von Aldehyden mit mäßigen Ausbeuten und Enantioselektivitäten fördert (Schema 12).^[28]



Schema 10. Katalysierte Addition von Acetonitril an Isatine.
DMF = *N,N*-Dimethylformamid.



Schema 11. Nickel-katalysierte Cyanomethylierung von Aldehyden.

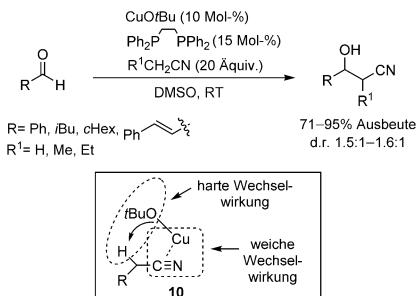


Schema 12. Rhodium/NHC-katalysierte Aldolreaktion von Alkylnitrilen. NHC = N-heterocyclisches Carben.

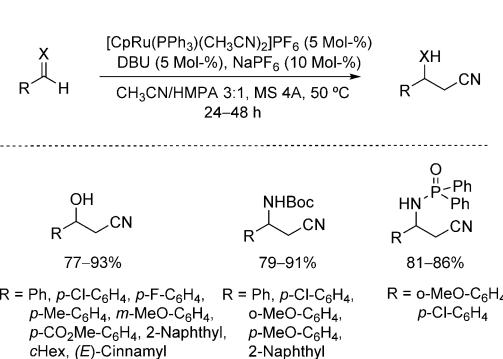
4. Metallvermittelte katalytische Deprotonierung von Alkylnitrilen

Eine alternative Aktivierungsart von Alkylnitrilen beruht auf der Verwendung eines Lewis-sauren Metallzentrums, das den pK_a -Wert des Alkylnitrils durch Koordination an das Stickstoffatom senkt und die Deprotonierung durch eine milde Base erleichtert. Die erste direkte auf dieser Strategie beruhende katalytische Aldolreaktion wurde 2003 von Shibasaki's Gruppe beschrieben.^[29] Die Autoren schlagen vor, dass die weiche Wechselwirkung zwischen Kupfer und Nitril die α -Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung polarisiert und das α -Proton im Komplex **10** labiler hinsichtlich einer Deprotonierung durch das Alkoxid macht (Schema 13).

Im Anschluss an diese Untersuchung stellten Shibasaki und Mitarbeiter (Schema 14) kationische Rutheniumkomplexe als weiche Lewis-Säuren vor, die die direkte Addition



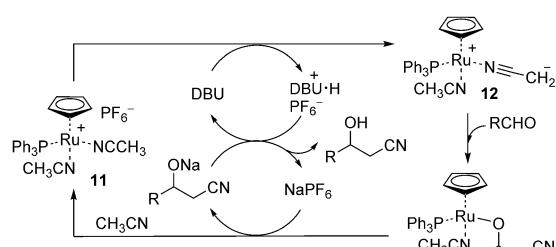
Schem 13. Kupfer-katalysierte Addition von Alkylnitrilen.



Schema 14. Ruthenium-katalysierte Addition von Acetonitril an Aldehyde und Imine. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Cp = Cyclopentadienyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, HMPA = Hexamethylphosphoramid, M.S. = Molekularsieb.

von Acetonitril an Aldehyde und Imine in Gegenwart günstiger Aminbasen fördern.^[30] Die kooperative Wirkungsweise von Rutheniumkomplex, DBU und NaPF₆ ermöglicht die Aldolreaktion mit aromatischen sowie aliphatischen Aldehyden und aktivierten Iminen unter Bildung der entsprechenden β -Hydroxy- und β -Aminonitrile in guten Ausbeuten.

Basierend auf Daten aus NMR- und ESI-MS-Analysen sowie kinetischen Untersuchungen wurde die Rolle jeder Katalysatorkomponente vorgeschlagen (Schema 15). Das

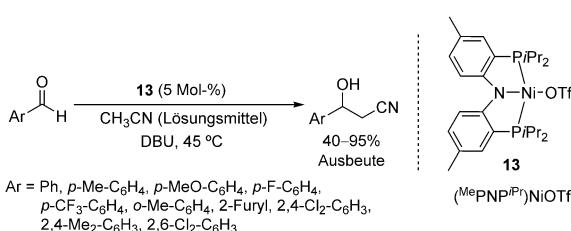


Schema 15. Vorgeschlagener Katalysezyklus für die Addition von Acetonitril an Aldehyde.

Ruthenium wirkt als Lewis-Säure und koordiniert vorwiegend an Acetonitril unter Bildung des Komplexes **11**. Dadurch wird die Deprotonierung am α -Kohlenstoffatom durch eine Amidinbase unter Bildung der reaktiven Spezies **12** erleichtert. Eine Reaktion erster Ordnung in Bezug auf DBU und ein ausgeprägter kinetischer Isotopeneffekt ($k_H/k_D = 5.6$) deuten darauf hin, dass die Deprotonierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Der günstige Effekt von NaPF₆ wiederum wird durch die Verschiebung des Gleichgewichts in die Richtung des Komplexes **11** erklärt, wodurch eine Koordination von DBU an das Ru-Zentrum vermieden und infolgedessen die Konzentration an freiem DBU im Reaktionsmedium erhöht wird.

Diese katalytische Aktivierung von Acetonitril als Nukleophil wurde auf die Reaktion mit enolisierbaren Aldehyden^[31] und Ketonen^[32] erweitert, bei der in guten Ausbeuten die entsprechenden β -Hydroxynitrile gebildet wurden, wobei gleich in racemischer Form.

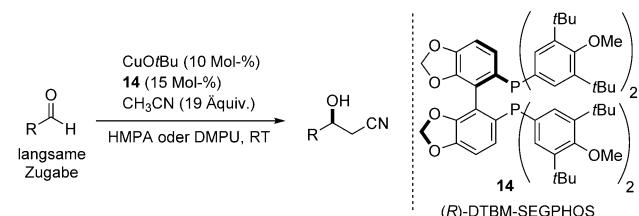
Der Ni-Komplex **13** mit einem Diarylamido-PNP-Ligand (Schema 16) wirkt ebenfalls als Lewis-Säure und fördert, wie von Fan und Ozerov gezeigt,^[33] die Kupplung von Acetonitril mit Aldehyden in Gegenwart von DBU. Im Allgemeinen lieferten elektronenarme und elektronisch neutrale aromatische Aldehyde in guten Ausbeuten β -Hydroxynitrile, wohingegen elektronenreiche aromatische Aldehyde wie *p*-Meth-



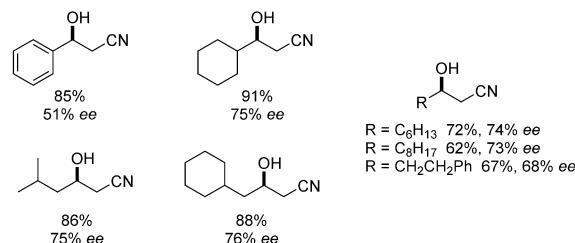
Schema 16. Nickel-katalysierte Addition von Acetonitril an Aldehyde.
Tf = Trifluormethansulfonyl.

oxybenzaldehyd die entsprechenden Addukte in schlechten Ausbeuten ergaben (40%). Kinetische Experimente stützen einen Mechanismus, der dem von Shibasaki vorgeschlagenen^[30] ähnelte, in dem der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dem Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungsschritt vor ausgeht.

Alle bis hierher beschriebenen Beispiele liefern racemische β -Hydroxy- und β -Aminonitrile. Die erste asymmetrische katalytische direkte Aldolreaktion von Acetonitril wurde mit CuOrBu in Gegenwart chiraler Phosphane wie (*R*)-DTBM-SEGPHOS (**14**) verwirklicht (Schema 17).^[34] Bei der Reaktion werden die Addukte in guten Ausbeuten, aber mit mäßigen Enantioselektivitäten gebildet.



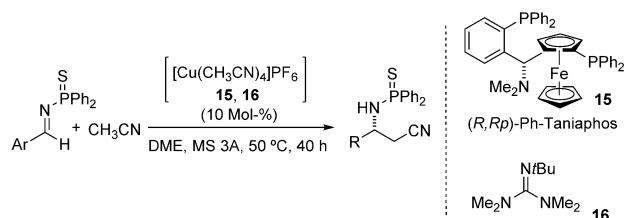
Ausgewählte Beispiele:



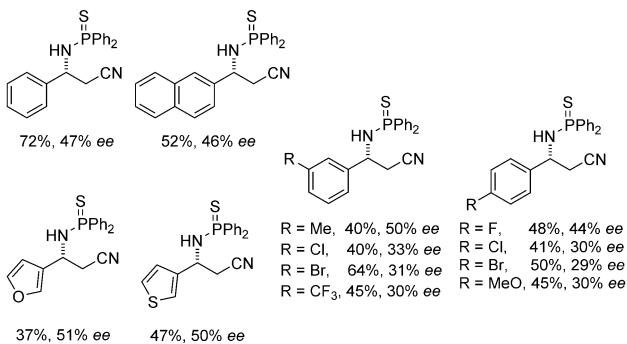
Schema 17. Kupfer-katalysierte enantioselektive Aldolreaktion.
DMPU = 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon.

Diese Aktivierungsart von Nitrilen wurde außerdem auf die erste enantioselektive Kupfer-katalysierte Mannich-Addition von Acetonitril an *N*-Thiophosphinoylimine erweitert (Schema 18), wenngleich mit mäßigen Ausbeuten und Enantioselektivitäten.^[35] In diesem Fall bestand das kooperative Katalysatorsystem aus der kationischen Kupferquelle [Cu(CH₃CN)₄]PF₆, dem chiralen Phosphan (*R,R*)-Ph-Tania-phos **15** und der Barton-Base **16**. Die Autoren schlagen vor, dass die weiche Lewis-basische Thiophosphinoyl-Schutzgruppe in dem Imin zu einer produktiven Assoziation in der chiralen Umgebung um die weiche Lewis-Säure führt, da die Reaktion mit analogen *N*-Phosphinoyliminen kaum stattfand.

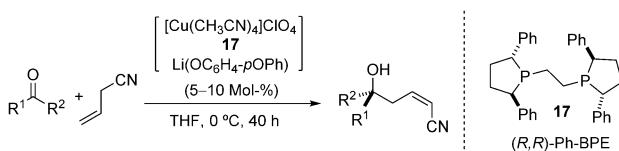
Weniger reaktive Ketamine können ebenfalls an solchen asymmetrischen Mannich-Reaktionen teilnehmen, wenn die reaktiveren Allylcyanide eingesetzt werden. Beispielsweise verläuft die Reaktion von Allylcyaniden mit vielfältigen *N*-Phosphinoylketiminen (Schema 19) in Gegenwart eines kationischen Kupferkomplexes, der durch Kombination eines Cu¹-Salzes mit (*R,R*)-Ph-BPE (**17**) und Li(OC₆H₄-*p*-OPh) erhalten wurde, unter Bildung der Produkte einer α -Addition, die rasch zu α,β -ungesättigten Nitrilen isomerisieren. Die Produkte wurden in guten Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten erhalten (71 bis 92 % ee).^[36]



Ausgewählte Beispiele:

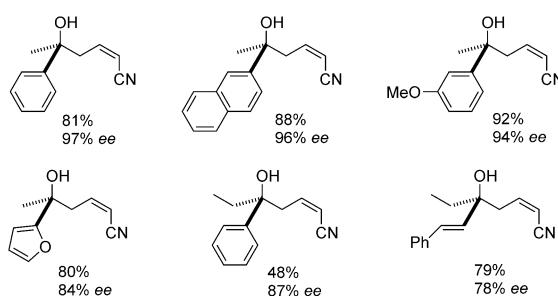


Schema 18. Kupfer-katalysierte asymmetrische Addition von Acetonitril an *N*-Thiophosphinoylimine. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

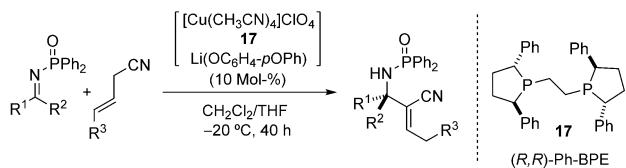


ÜZ gemäß DFT-Rechnung

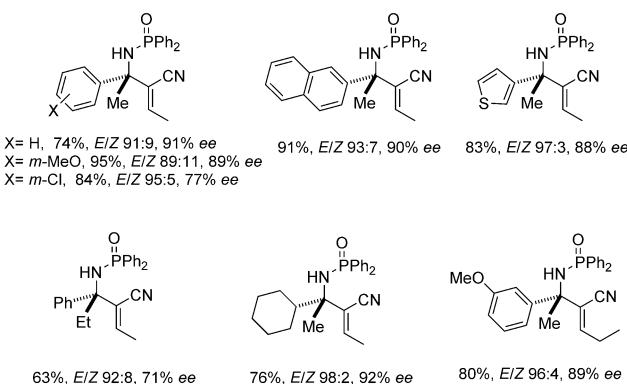
Ausgewählte Beispiele:



Schema 20. Kupfer-katalysierte asymmetrische Addition von Allylcyaniden an Ketone.



Ausgewählte Beispiele:



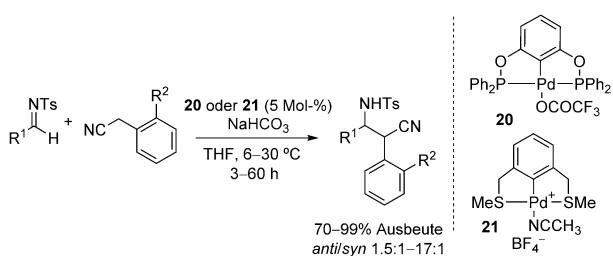
Schema 19. Kupfer-katalysierte asymmetrische Addition von Allylcyaniden an Ketimine.

Dieses kooperative Katalysatorsystem erwies sich auch in der direkten katalytischen asymmetrischen Addition von Allylcyanid an Ketone als effektiv (Schema 20).^[37] Im Unterschied zu der für Ketimine beobachteten α -Addition fand lediglich γ -Addition statt, bei der die entsprechenden tertiären Homoallylalkohole mit hervorragenden Enantioselektivitäten und vollständiger *Z*-Selektivität im Fall von Arylalketonen entstanden. Unter Verwendung von α,β -ungesättigten Ketonen wurde ausschließlich 1,2-Addition festge-

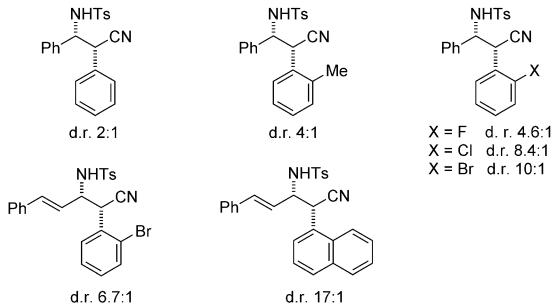
stellt, wenn auch mit verminderter Enantioselektivität. Die Autoren erklärten die alleinige Bildung eines *Z*-Olefins durch einen sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand wie **18**, in dem die Nitrilgruppe zur Vermeidung sterischer Wechselwirkungen eine pseudoäquatoriale Position besetzt.

Nachfolgende mechanistische Untersuchungen begründeten, dass die Addition von 1,1'-(1,2-Phenylen)bis(1,1-diphenyl)phosphinoxid (**19**; Schema 20) die Reaktionsgeschwindigkeit durch Erhöhung der Basizität der Brønsted-Base $\text{Li}(\text{OC}_6\text{H}_4-p\text{-OPh})$ deutlich steigerte, was eine Durchführung der Reaktion mit 0.5–1 Mol-% Katalysator ermöglichte.^[38] Unter denselben Reaktionsbedingungen wurde das γ -Additionsmuster auch in der 1,2- und 1,4-Addition von Allylcyanid an sowohl Aldehyde^[39] als auch α,β -ungesättigte Thioamide^[40] beobachtet.

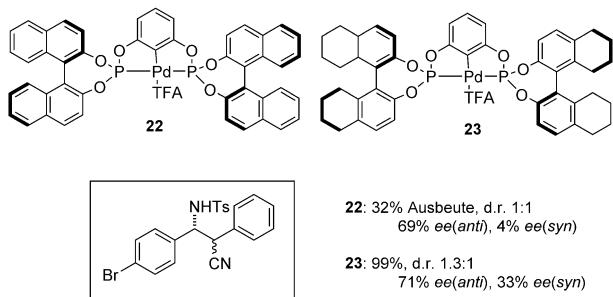
Im Allgemeinen ist es schwierig, die Fähigkeit unterschiedlicher Metallkomplexe zur Aktivierung von Nitrilen für die α -Deprotonierung vorherzusagen, und es müssen intuitive Kombinationen aus Lewis-Säuren und -Basen überprüft werden. Mithilfe dieser Vorgehensweise wurden α -Arylacetoniitrile erforscht. Szabó und Mitarbeiter^[41] zeigten, dass diese in Gegenwart der Palladiumkomplexe **20** oder **21** und Natriumhydrogencarbonat mit aromatischen *N*-Tosyliminen reagieren und die Produkte mit variablen Diastereoselektivitäten ergeben (Schema 21). Die Reaktion funktioniert besonders gut im Fall von *ortho*-substituierten Benzylnitrilen, die die höchsten Stereoselektivitäten mit den sperrigsten Substituenten liefern. Gleichwohl wurde keine Erklärung für die zugewiesene relative Konfiguration der Hauptprodukte gegeben. Versuche zur Entwicklung einer enantioselektiven Addition von Benzylnitril an *p*-Bromphenyl-*N*-tosylimin in Gegenwart der Komplexe **22** und **23** endeten mit mäßigem Erfolg (Schema 22).



Ausgewählte Beispiele:



Schema 21. Palladium-katalysierte Addition von Benzylnitrilen an *N*-Tosylimine. Ts = 4-Toluolsulfonyl.

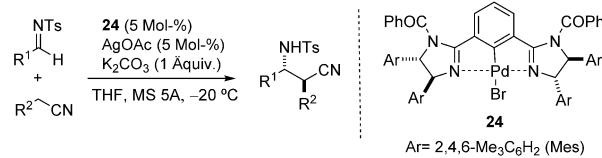


Schema 22. Vorläufige enantioselektive Ergebnisse.

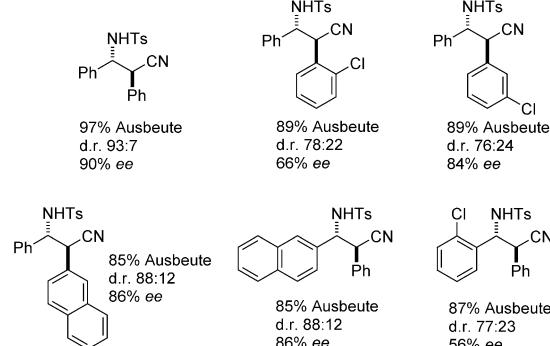
Eine verbesserte enantioselektive Version für die zuvor beschriebene Transformation wurde von Nakamura, Shibata und Mitarbeitern mithilfe des chiralen Bis(imidazolin)palladium-Komplexes **24** verwirklicht (Schema 23).^[42] Hierbei scheint der Einfluss der Größe der Nitrilkomponente weniger stark ausgeprägt zu sein als mit den Katalysatoren **20** und **21**, die Produkte werden aber mit hohen Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten im Fall der Hauptdiastereomere erhalten. Die Reaktion gelingt mit einer großen Auswahl an substituierten Benzylnitrilen, Beispiele für Alkylnitrile wurden aber nicht beschrieben.

Auf der Grundlage der mittels Röntgenstrukturanalyse festgelegten absoluten Konfiguration der Hauptprodukte wurde das in Abbildung 4 gezeigte Modell zur Erklärung der mithilfe des Komplexes **24** gebildeten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung vorgeschlagen.

Die Fähigkeit dieser chiralen Palladiumkomplexe zur Koordination an Alkylnitrile wurde nicht nur zur Erhöhung der Azidität von Alkylnitrilen am α -Kohlenstoffatom genutzt, sondern auch zur Steigerung der Elektrophilie gegen-



Ausgewählte Beispiele:



Schema 23. Enantioselektive Palladium-katalysierte Addition von Benzylnitrilen an Imine.

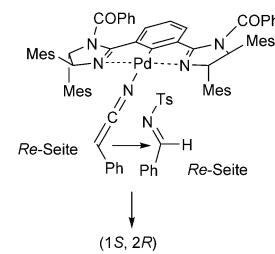
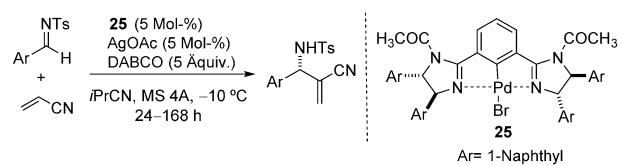
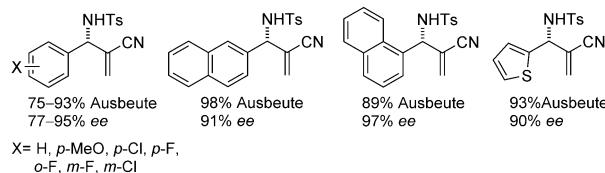


Abbildung 4. Vorgeschlagenes Modell für die mithilfe des Komplexes **24** durchgeführte Reaktion von Benzylnitrilen mit *N*-Tosyliminen.

über Lewis-Basen. Gemäß dieser Methode wurde eine hoch enantioselektive, durch **25** katalysierte Aza-Morita-Baylis-Hillman-Reaktion von Acrylnitril mit Iminen beschrieben (Schema 24).^[43]



Ausgewählte Beispiele:

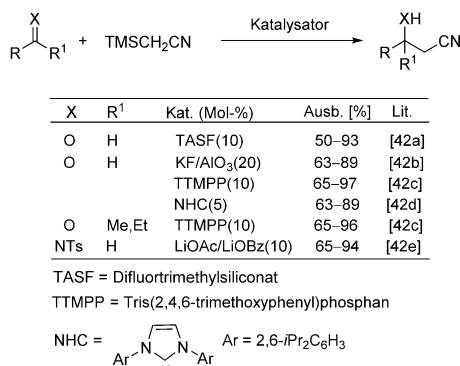


Schema 24. Enantioselektive Palladium-katalysierte Aza-Morita-Baylis-Hillman-Reaktion von Acrylnitril mit Iminen. DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan.

5. Verwendung von Syntheseäquivalenten

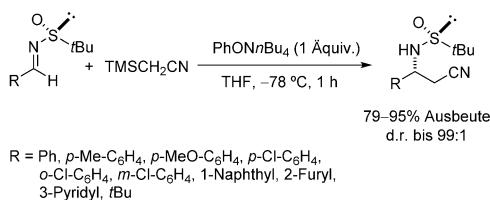
Zur Durchführung von Cyanoalkylierungen wurden auch reaktivere Syntheseäquivalente eingesetzt, um Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der geringen Reaktivität von Alkylnitrilen zu umgehen.

Ein effizientes Syntheseäquivalent von Acetonitril ist Trimethylsilylacetonitril (TMSCl_2CN). Die C-Si-Bindung wird einfach durch Lewis-Basen aktiviert, und TMSCl_2CN wirkt somit als stabiles Äquivalent eines α -Cyanocarbanions. Diese Methode wurde hauptsächlich in der katalytischen Synthese von racemischen β -Hydroxynitrilen und β -Aminonitrilen eingesetzt (Schema 25).^[44, 45]



Schema 25. Cyanomethylierung von Carbonylverbindungen und Aldiminen.

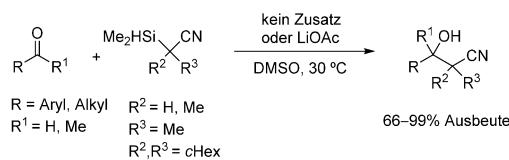
Darüber hinaus ermöglichte die Cyanomethylierung chiraler *N*-(*tert*-Butylsulfinyl)imine (Schema 26) mit TMSCH_2CN die stereoselektive Synthese von β -Aminonitrilen in guten Ausbeuten und mit hervorragenden Diastereoselektivitäten, wenngleich stöchiometrische Mengen an Tetrabutylammoniumphenoxid (NnBu_4OPh) erforderlich waren.^[46]



Schema 26. Diastereoselektive Cyanomethylierung chiraler *N*-(*tert*-Butylsulfinyl)imine.

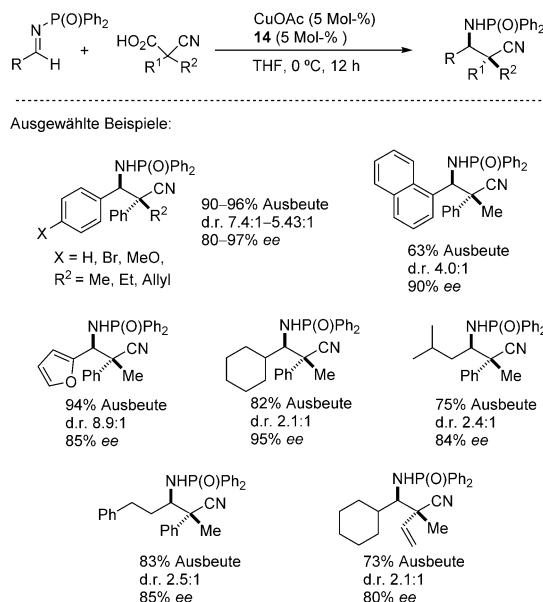
Eine Methode, die den Einsatz von Trimethylsilylacetonitril ergänzt, ist die Verwendung von α -(Dimethylsilyl)nitriilen. Diese Syntheseäquivalente, die spontan mit Aldehyden in DMSO reagieren sowie mit Ketonen in Gegenwart von Lithiumacetat, ermöglichen die Synthese racemischer aber sterisch gehinderter β -Hydroxynitrile (Schema 27).^[47]

Die Erzeugung von Nucleophilen unter Decarboxylierung, die üblicherweise in der Biosynthese von Polyketiden



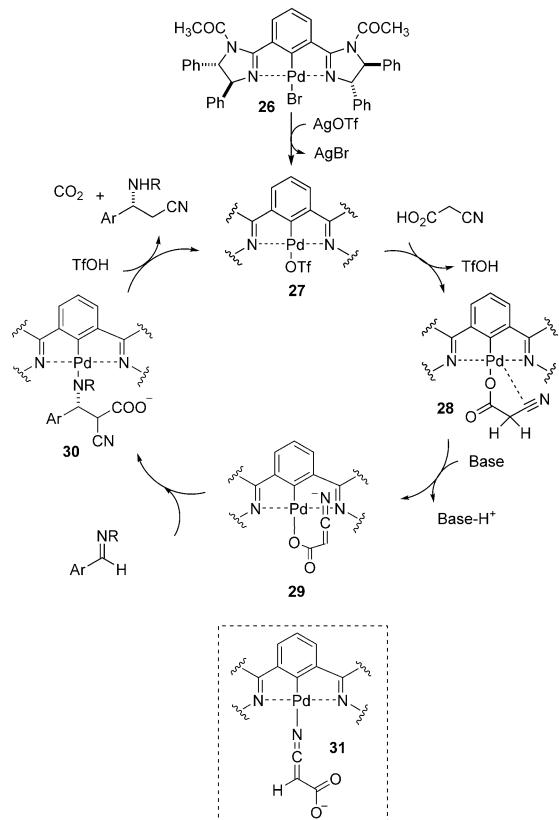
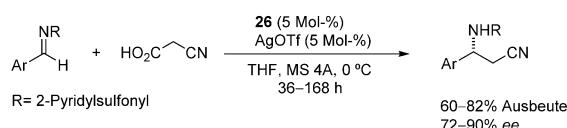
Schema 27. Cyanomethylierung von Carbonylverbindungen.

beobachtet wird, inspirierte Shibasakis Arbeit zu decarbonylierenden Mannich-Reaktionen mit Cyanocarbonsäuren als Syntheseäquivalente (Schema 28).^[48] Die Cu^I-katalysierte Extrusion von CO₂ aus Cyanocarbonsäuren erzeugt α -Cyanocarbanionen, die mit *N*-Phosphinoyliminen reagieren, um Addukte mit benachbarten trisubstituierten und quartären Stereozentren zu ergeben, bei denen es sich um $\beta^{2,3}$ -Aminosäure-Vorstufen handelt. Im Allgemeinen verläuft die Reaktion hoch diastereo- und enantioselektiv und ist, was bemerkenswert ist, mit Iminen kompatibel, die sich von enolisierbaren Aldehyden ableiten.



Schema 28. Katalytische asymmetrische decarboxylierende Mannich-Reaktion.

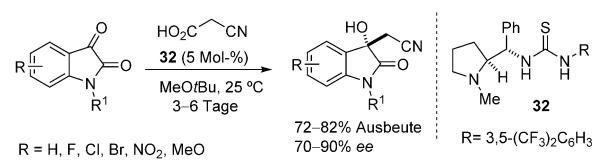
Erst vor kurzem beschrieben Nakamura und Mitarbeiter eine hoch enantioselektive decarboxylierende Mannich-Reaktion von Cyanoessigsäure mithilfe des chiralen Palladium-komplexes **26**, bei der die entsprechenden β -Aminonitrile in guten Ausbeuten und mit mäßigen bis guten Enantiomeren-überschüssen gebildet wurden (Schema 29).^[49] Die Autoren schlagen einen Katalysezyklus vor, in dem der Katalysator **26** zunächst zu **27** umgewandelt wird, das dann mit Cyanoessigsäure zu **28** reagiert. Dieser Komplex, stabilisiert durch die zweizähnige Koordination an Palladium, wird durch irgend-eine in dem Reaktionsmedium vorhandene schwache Base deprotoniert, wobei der Komplex **29** entsteht. Die Reaktion von **29** mit dem Imin führt zu **30**, das das β -Aminonitril liefert.



Schema 29. Enantioselective decarboxylating Cyanomethylation von *N*-Sulfonyliminen.

und den Katalysator **27** regeneriert. Obwohl dieser Vorschlag auf theoretischen Rechnungen und experimentellen Daten basiert, können andere plausible Alternativen in Betracht gezogen werden. Beispielsweise sollte die Koordination von Cyanessigsäure an das Pd in Komplex **27** durch das Nitrilstickstoffatom und eine nachfolgende Deprotonierung zu **31** angesichts der hinreichenden Präzedenzfälle zu Palladium-Nitrilkomplexen nicht außer Acht gelassen werden. Eine weitere spannende Frage ist die Rolle der 2-Pyridylsulfonyl-Gruppe des Ausgangsminins, denn diese Heteroarylgruppe verfügt über eine ausgeprägte Fähigkeit zur Metallkoordination.^[50]

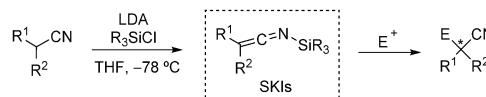
Bisher wurde nur ein Beispiel für die metallfreie asymmetrische decarboxylierende Cyanomethylation beschrieben. Der in Schema 30 gezeigte, von L-Prolin abgeleitete difunktionelle Thioharnstoff fördert die Reaktion von Cyanessigsäure mit unterschiedlich substituierten Isatinen unter Bildung enantiomerenangreicherter substituierter 3-Hydroxyindole in guten Ausbeuten nach langen Reaktionszeiten.^[51,52] Obwohl kein Mechanismus vorgeschlagen wurde, scheint der Katalysator difunktionell zu wirken, indem er die Ketofunktion im Isatinsubstrat durch Wasserstoffbrücken mit



Schema 30. Enantioselective decarboxylierende Cyanomethylation von Isatinen.

dem Thioharnstoff aktiviert, während das tertiäre Amin die Deprotonierung des Pronucleophils und die abschließende Decarboxylierung erleichtert.

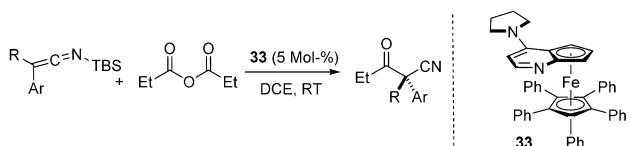
Silylketenimine (SKIs) sind eine besondere Art von α -Cyanocarbanion-Äquivalenten.^[53] Die α -Deprotonierung von Alkylnitrilen erzeugt ambidente Anionen, die entweder am Stickstoffzentrum zu *N*-substituierten Keteniminen reagieren können oder am Kohlenstoffatom unter Bildung C-substituierter Nitrile. Ortsspezifische Vorschriften zur Synthese von *N*-Silylketeniminen beruhen hauptsächlich auf der Erzeugung von α -Cyanocarbanionen durch Behandlung mit LDA und deren nachfolgendem Auffangen mit substituierten Silylchloriden (Schema 31).^[54,55] Eine Disubstitution des Nitrils scheint zum Erreichen hoher Selektivitäten und Ausbeuten an SKIs von entscheidender Bedeutung zu sein. Im Allgemeinen können geometrisch definierte SKIs erhalten werden, und infolge des quartären Kohlenstoffzentrums in Nachbarschaft zu einem tertiären können diese mit sehr hoher Diastereoselektivität gebildet werden.



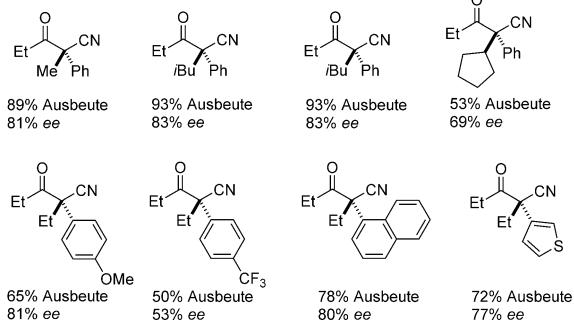
Schema 31. Synthese und Reaktivität von Silylketeniminen (SKIs).

Das erste katalytische asymmetrische Beispiel zur Verwendung von SKIs als α -Cyanocarbanion-Äquivalent wurde 2005 von Fu und Mitarbeitern beschrieben.^[56,57] Die in Schema 32 gezeigte chirale Lewis-Base **33** fördert die asymmetrische Acylierung von Alkylaryl-disubstituierten SKIs mithilfe von Propionsäureanhydrid. Es wurde vorgeschlagen, dass die enantioselektive Acylierung über einen dualen Aktivierungsmechanismus verläuft, der die Erzeugung eines reaktiven chiralen Acylpyridiniumkations beinhaltet sowie die Aktivierung des entsprechenden SKIs durch Koordination des Propionat-Gegenions an die Silylgruppe.

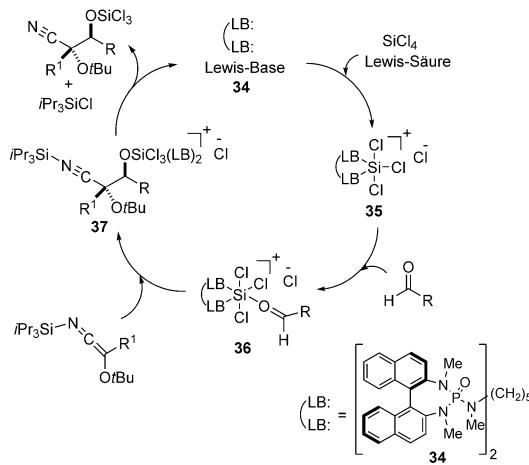
Eine Vorschrift für die Synthese enantiomerenreicherer β -Cyanolkohole mit quartären Stereozentren wurde von Denmark et al. anhand der Lewis-Basen-katalysierten Addition von SKIs an Aldehyde entwickelt (Schema 33a).^[58] Bei tiefer Temperatur bildet der Katalysatorkomplex aus Bisphosphoramid **34** und SiCl_4 mit guten Ausbeuten und hervorragenden Diastereo- und Enantioselektivitäten die entsprechenden β -Hydroxynitrile. Die Transformation umfasst eine große Bandbreite an Substraten für sowohl die aromatischen Aldehyde als auch die disubstituierten SKIs. Diese Kombination aus Siliciumtetrachlorid und chiralen



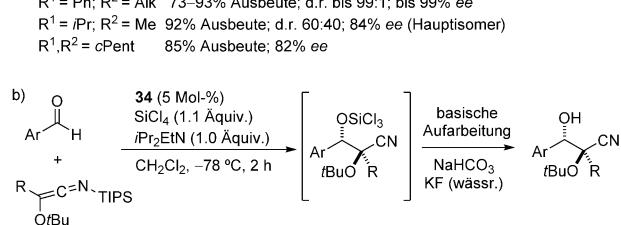
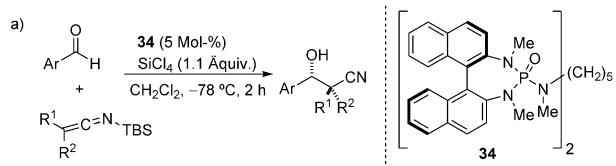
Ausgewählte Beispiele:



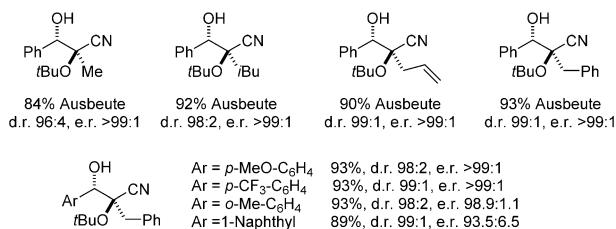
Schema 32. Nucleophil-katalysierte asymmetrische Acylierung von Silylketenimin. DCE = 1,2-Dichlorethan.



Schema 34. Vorgeschlagener Katalysezyklus für die Addition von Silyloxyketeniminen an aromatische Aldehyde.



Ausgewählte Beispiele:



Schema 33. Enantioselektive katalysierte Aldolreaktion von a) Silylketenimin und b) Silyloxyketenimin.

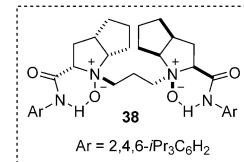
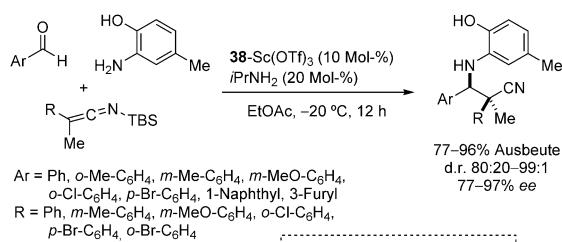
Phosphoramiden wurde zuvor von denselben Autoren zur Katalyse der konjugierten Addition von SKIs an α,β -unge-sättigte Aldehyde und Ketone mit mäßigen Stereoselektivitäten benutzt (d.r. 68:32–91:9; bis 72 % ee).^[59]

Von *tert*-Butyl-geschützten Cyanhydrinen abgeleitete *N*-Silyloxyketenimine (Schema 33b) gehen unter ähnlichen Reaktionsbedingungen ebenfalls Lewis-Basen-katalysierte Aldoladditionen ein.^[60] Die in situ erzeugten Intermediate liefern nach Behandlung mit Base in guten Ausbeuten und

mit hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten die entsprechenden β -Hydroxycyanhydrine. Der vorgeschlagene Katalysezyklus (Schema 34) beginnt mit der Bindung der Bisphosphoramid-Lewis-Base 34 an die schwache Lewis-Säure Siliciumtetrachlorid. Die Komplexierung der Lewis-Base führt zur Polarisierung des SiCl_4 und schließlich zur Abspaltung eines Chloridions unter Erzeugung eines chiralen Trichlorsilylkations 35. Durch Koordination des Aldehyds an die aktivierte Lewis-Säure 35 entsteht der Komplex 36. Im Anschluss daran ergibt die enantioselektive Addition des *N*-Silyloxyketenimins an 36 das Nitriliumion-Intermediat 37. Die Desilylierung dieses Intermediats durch nucleophiles Chlorid und die nachfolgende Regenerierung des Lewis-Basen-Katalysators 34 liefern den Trichlorsilylether des Aldolprodukts.

Dieselben Autoren berichtet über die γ -Addition von *N*-Silylvinylketenimin an Aldehyde unter Bildung α,β -unge-sättigter Nitrile unter ähnlichen Reaktionsbedingungen.^[61]

Feng und Mitarbeiter verwendeten SKIs als Nucleophile in einer Sc-katalysierten Mannich-Dreikomponentenreaktion unter Verwendung des Liganden 38 zur Synthese enantio-merenangereicherter β -Aminonitrile (Schema 35).^[62] Die



Schema 35. Katalytische asymmetrische Mannich-Dreikomponentenreaktion von Silylketenimin.

Bedingungen für das Eintopfverfahren sind mit diversen aromatischen Aldehyden und aryl(methyl)disubstituierten SKIs kompatibel. Die hohe Selektivität des Katalyzatorsystems wird der zweizähnigen Koordination des *in situ* an dem Scandium-Zentrum erzeugten Aldimins zugeschrieben (Abbildung 5). Somit scheint die sterische Hinderung zwischen der Arylgruppe des SKI, dem Sc^{III}-Komplex und dem Arylsubstituenten des Imins das Modell **39** im Vergleich zu dem Modell **40** zu begünstigen.

In jüngster Zeit wurde von derselben Gruppe eine ähnliche hochdiastereo- und enantioselektive Methode zum Aufbau vicinaler tetrasubstituierter Stereozentren mit von Isatinen abgeleiteten Ketimininen beschrieben (Schema 36).^[63] In diesem speziellen Fall fördert der Zn^{II}-Komplex des chiralen *N,N*-Dioxids **41** die Mannich-Reaktion aryl(methyl)disubstituierter SKIs unter Bildung der entsprechenden funktionalisierten 3-Aminooxindole in hohen Ausbeuten und mit hervorragenden Diastereo- und Enantioselektivitäten.

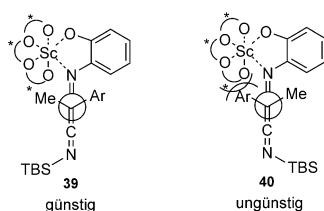
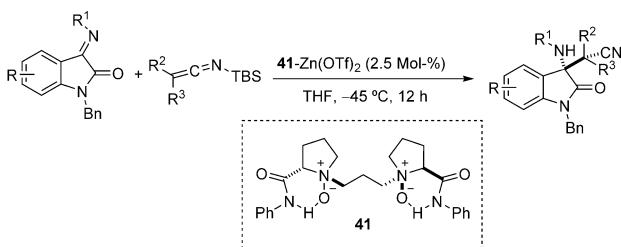
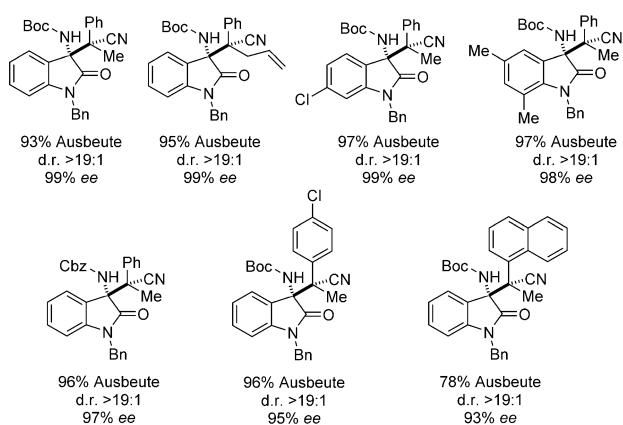


Abbildung 5. Vorgeschlagenes katalytisches Modell der Mannich-Reaktion von SKIs.

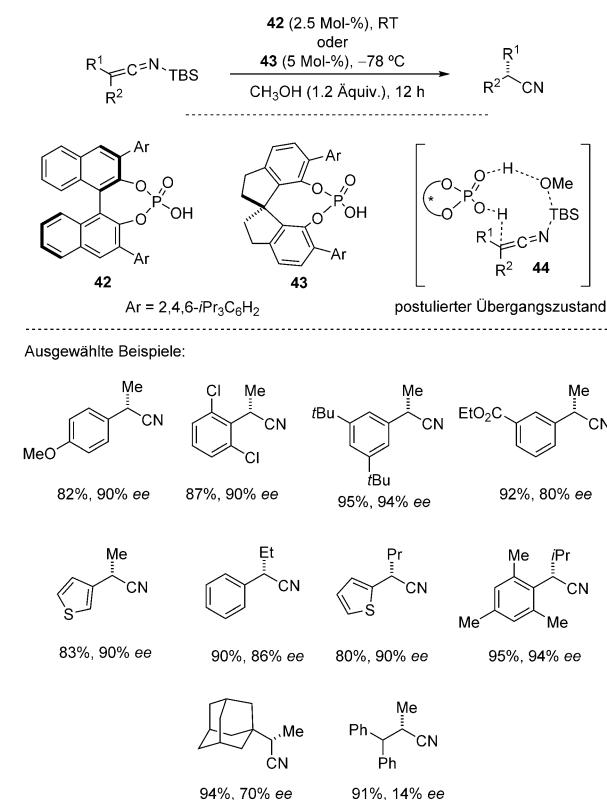


Ausgewählte Beispiele:



Schema 36. Katalytische asymmetrische Mannich-Reaktion von Silyketenimininen und von Isatin abgeleiteten Ketimininen.

List beschrieb die katalytische und enantioselektive Protonierung von SKIs gefördert durch die chiralen Phosphorsäuren **42** oder **43** zur Synthese hoch enantiomerenreicherer Nitrile (Schema 37).^[64] Es wird postuliert, dass das Verfahren, in dem Methanol als stöchiometrische Protonenquelle eingesetzt wird, über die Bildung des Methanol-Phosphorsäure-Komplexes **44** verläuft, der das SKI enantioselektiv am Kohlenstoffatom protoniert.

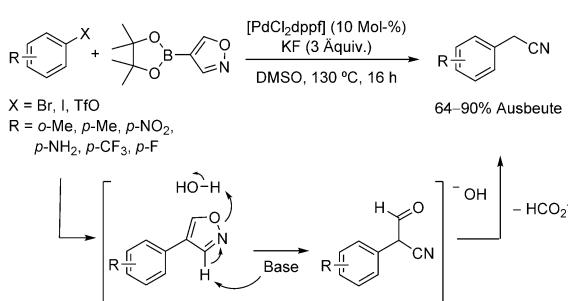


Schema 37. Katalytische asymmetrische Protonierung von Silyketenimininen.

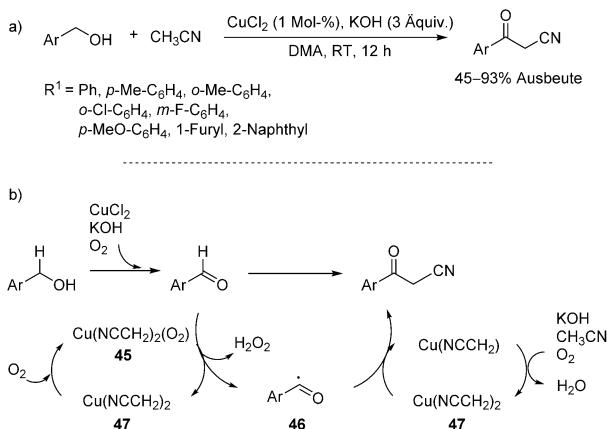
6. Verschiedene katalytische Cyanoalkylierungen

Isoxazolyl-4-boronsäurepinacolester dient als Acetonitrilanionäquivalent in der Synthese von Benzylnitrilen. Die Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung im Eintopfverfahren von Isoxazolyl-4-boronsäurepinacolestern und Arylhalogeniden gefolgt von einer baseninduzierten Isoxazolfragmentierung ergibt nach einem Retro-Claisen-Prozess des resultierenden α -Formylnitrils in guten Ausbeuten die entsprechenden Arylacetonitrile (Schema 38).^[65]

Kürzlich beschrieben Liu und Mitarbeiter die effiziente Synthese von β -Ketonitrilen durch eine Kupfer-katalysierte aerobe oxidative Kupplung von aromatischen Alkoholen und Acetonitril (Schema 39).^[66] Das katalytische Verfahren ist generell auf eine Vielzahl an Benzylalkoholen anwendbar, und nur diejenigen mit stark elektronenziehenden Substituenten (NO_2) sind unreaktiv. Die Autoren schlagen den in Schema 39b umrissenen Mechanismus vor, der hauptsächlich darauf beruht, dass in Abwesenheit von molekularem Sau-



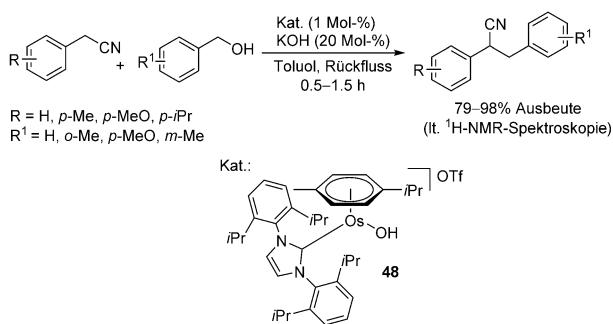
Schema 38. Cyanomethylierung von Arylhalogeniden.



Schema 39. Katalytische Synthese von β-Ketonitrilen. a) Ausgewählte Beispiele und b) vorgeschlagener Reaktionsmechanismus. DMA = Dimethylacetamid.

erstoff in dem Reaktionsgemisch keine Reaktivität vorhanden ist. Die Reaktion könnte über die Oxidation von Benzaldehyden durch den Komplex **45** unter Erzeugung des Intermediats **46** verlaufen, das mit dem Komplex **47** zu den entsprechenden β-Ketonitrilen weiterreagiert.

In einer ähnlichen Transformation fördert der Osmiumkomplex **48** (Schema 40) die Alkylierung von Acetonitrilen über reversiblen Wasserstofftransfer.^[67]



Schema 40. Katalytische Alkylierung von Arylacetonitrilen mit Alkoholen.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Im Laufe der vergangenen Jahre wurden große Anstrengungen hinsichtlich der katalytischen Erzeugung von α-Cyanocarbanionen, metallierten Nitrilen und/oder ähnlichen reaktiven Spezies unternommen. Die Entwicklung effektiver Aktivierungsarten von Alkylnitrilen war von entscheidender Bedeutung, und mittlerweile stehen mehrere katalytische Methoden für die direkte α-Cyanoalkylierung zur Verfügung.

Trotz der auf diesem Gebiet erreichten Fortschritte verbleibt noch großer Spielraum für Verbesserungen. Beispielsweise müssen noch der Umfang und die Allgemeingültigkeit vieler gegenwärtiger Aktivierungsarten von Alkylnitrilen etabliert werden. Die meisten Arbeiten wurden anhand von Acetonitril, Benzyl- und Allylcyaniden durchgeführt, während Nitrile mit größeren aliphatischen und/oder funktionalisierten Ketten noch erforscht werden müssen. Infolgedessen ist sehr wenig über den Einfluss der Größe des Nitrils auf die Reaktivität und die Diastereoselektivität der Reaktion bekannt – ein weiterer Belang, der angemessen behandelt werden muss. Von Bedeutung ist außerdem die begrenzte Zahl an Methoden zur Durchführung enantioselektiver Cyanoalkylierungen im Rahmen der verschiedenen Aktivierungen von Alkylnitrilen. Durch Basen geförderte katalytische enantioselektive Cyanoalkylierungen, die eine schwierige Aufgabe darstellen, sind praktisch auf die Verwendung von Nitrophenylacetonitrilen (aktivierten Acetonitrilen) in Kombination mit hochreaktiven Akzeptoren beschränkt, und somit ist die Suche nach effizienten und allgemeineren Katalysatorsystemen von großem Interesse. Im Grunde gibt es keine asymmetrische Methode, die auf der katalytischen Erzeugung metallierter Alkylnitrile beruht, und eine Weiterentwicklung ist eindeutig notwendig. In dieser Hinsicht könnte der Fortschritt, der bei metallkatalysierten Kreuzkupplungen erzielt wurde, hilfreich beim Schließen dieser Lücke sein. Im Zusammenhang mit der metallvermittelten Deprotonierung von Alkylnitrilen ist die Vorhersage der Fähigkeit verschiedener Metalle zur Aktivierung der Nitrile hinsichtlich einer Deprotonierung der resultierenden Komplexe schwierig. Somit würden Forschungen in diese Richtung das Design neuer und effizienterer Katalysatorsysteme vereinfachen. Eine weitere Schwachstelle ist das Fehlen katalytischer enantioselektiver Cyanoalkylierungen mit dem kommerziell erhältlichen Trimethylsilylacetonitril. Während Silylketenimine einen guten Einstieg in die Bildung von vollständig Kohlenstoff-substituierten quartären Stereozentren boten, müssen direkte Methoden für den asymmetrischen Aufbau tertiärer Nitrile noch entwickelt werden. Zusätzlich zu den zuvor genannten Schwierigkeiten ist das Design neuer katalytischer Aktivierungsarten von Alkylnitrilen ein weiteres anspruchsvolles Ziel, das den Nutzen von Alkylnitrilen als Reagentien für direkte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen eindeutig steigern würde.^[68]

Danksagung

Finanzielle Unterstützung erfolgte durch die Universität Baskenland UPV/EHU (UFI 11/22), die Baskische Regie-

rung (Grant No IT-628-13), und das Ministerium für Wirtschaft und Wettbewerbsfähigkeit (Grant CTQ2013-47925-C2).

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13170–13184
Angew. Chem. **2015**, *127*, 13366–13380

- [1] F. F. Fleming, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597–606.
- [2] F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, L. Funk, B. C. Shook, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902–7917.
- [3] a) *Chemistry of the Cyano Group* (Hrsg.: Z. Pappoport, S. Patai), Wiley, London, **1970**; b) A. J. Fatiadi in *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C: The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups*, Teil 2 (Hrsg.: Z. Pappoport, S. Patai), Wiley, London, **1983**, S. 1057–1303; c) F. F. Fleming, Q. Wang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035–2077.
- [4] a) *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, **2001**.
- [5] a) F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463; b) J. P. Richard, G. Williams, J. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 715–726.
- [6] a) T. Bunlaksananusorn, A. L. Rodriguez, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2001**, 745–756; b) A. L. Rodriguez, T. Bunlaksananusorn, P. Knochel, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3285–3287; c) T. Poisson, V. Gembus, S. Oudeyer, F. Marsais, V. Levacher, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3516–3519.
- [7] Übersichten zu Brønsted-Basen: a) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–635; b) *Asymmetric Organocatalysis 2, Brønsted Base and Acid Catalysis, and Additional Topics: Science of Synthesis* (Hrsg.: K. Maruoka), Thieme, Stuttgart, **2012**; c) A. Ting, J. M. Gross, N. T. McDougal, S. E. Schaus, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 145–200.
- [8] D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359–373.
- [9] a) Y. Yamashita, M. Matsumoto, Y.-J. Chen, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7558–7563; b) R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286–5291; c) S. Lin, Y. Kawato, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5183–5186; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5272–5275; d) M. Kondo, T. Nishi, T. Hatanaka, Y. Funahashi, S. Nakamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8198–8202; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8316–8320.
- [10] P. Kisanga, D. McLeod, B. D'Sa, J. Verkade, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3090–3094.
- [11] a) S. Vera, Y. Liu, M. Marigo, E. C. Escudero-Adán, P. Melchiorre, *Synlett* **2011**, 489–494; b) F. G. Bordwell, J.-P. Cheng, M. J. Bausch, J. E. Bares, *J. Phys. Org. Chem.* **1988**, *1*, 209–223.
- [12] Ähnliche organokatalysierte Transformationen, die zur Erhöhung der Azidität in der benzylischen Position ebenfalls elektronenziehende Reste an der Phenylgruppe verwenden: a) S. Duce, M. Jorge, I. Alonso, J. L. García-Ruano, M. B. Cid, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8253–8260; b) S. Duce, A. Mateo, I. Alonso, J. L. García-Ruano, M. B. Cid, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5184–5186; c) F. Corral-Bautista, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4255–4261; d) L. Dell'Amico, X. Companyó, T. Naicker, T. M. Bräuer, K. A. Jørgensen, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5262–5265; e) S. Duce, M. Jorge, I. Alonso, J. L. García-Ruano, M. B. Cid, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7067–7075; f) T. Li, J. Zhu, D. Wu, X. Li, S. Wang, H. Li, J. Li, W. Wang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9147–9150.
- [13] M. B. Cid, S. Duce, S. Morales, E. Rodrigo, J. L. García-Ruano, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3586–3589.
- [14] J. Do, S.-G. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2353–2355.
- [15] a) G. Barker, M. R. Alshawish, M. C. Skilbeck, I. Coldham, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7700–7703; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7854–7857; b) M. Purzycki, W. Liu, G. Hilmersson, F. F. Fleming, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4700–4702, zit. Lit.
- [16] T. Satoh, J.-i. Inoh, Y. Kawamura, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2239–2246.
- [17] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9330–9331.
- [18] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234–245.
- [19] L. Wu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15824–15832. Die Pd-katalysierte Kupplung von Trimethylsilylacetonitril und α -Trimethylsilylpropionitril unter ähnlichen Reaktionsbedingungen ist ebenfalls in dieser Arbeit beschrieben.
- [20] S. Duez, S. Bernhardt, J. Heppekausen, F. F. Fleming, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1690–1693.
- [21] J. You, J. G. Verkade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5051–5053; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5205–5207.
- [22] a) C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676–707; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 686–718; b) C. C. C. J. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Sniekus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150–5174.
- [23] T. Wu, X. Mu, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12578–12581; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12786–12789.
- [24] a) J. Li, Z. Wang, N. Wu, G. Gao, J. You, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15049–15051. Siehe auch: b) A. Bunescu, Q. Wang, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14633–14636; c) W. Wei, J. Wen, D. Yang, M. Guo, L. Tian, J. You, H. Wang, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 48535–48538.
- [25] a) A. Goto, K. Endo, Y. Ukai, S. Irle, S. Saito, *Chem. Commun.* **2008**, 2212–2214. b) Synthese von β -Hydroxycarboxamiden im Eintopfverfahren durch eine Aldolisierung/Hydratisierung von Nitriten: A. Goto, H. Naka, R. Noyori, S. Saito, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1740–1743.
- [26] G.-W. Wang, A.-X. Zhou, J.-J. Wang, R.-B. Hu, S.-D. Yang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5270–5273.
- [27] S. Chakraborty, Y. J. Patel, J. A. Krause, H. Guan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7523–7526; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7671–7674.
- [28] a) D. Sureshkumar, V. Ganesh, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15637; b) D. Sureshkumar, V. Ganesh, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15723–15726.
- [29] Y. Suto, N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3147–3150.
- [30] N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13632–13633.
- [31] N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Chem. Commun.* **2005**, 3600–3602.
- [32] N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8598–8608.
- [33] L. Fan, V. Ozerov, *Chem. Commun.* **2005**, 4450–4452.
- [34] Y. Suto, R. Tsuji, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3757–3760.
- [35] Y. Kawato, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11227–11229.
- [36] R. Yazaki, T. Nitabaru, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14477–14479.
- [37] R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3195–3197.
- [38] a) R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5522–5531; b) A. Saito, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3167–3171.
- [39] Y. Otsuka, H. Takada, S. Yasuda, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 354–358.
- [40] Y. Yanagida, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7910–7914; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8056–8060.
- [41] J. Aydin, C. S. Conrad, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5175–5178.
- [42] K. Hyodo, S. Nakamura, K. Tsuji, T. Ogawa, Y. Funahashi, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3385–3390.

- [43] K. Hyodo, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10337–10341; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10483–10487.
- [44] a) C. Palomo, J. M. Aizpurua, C. López, B. Lecea, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1692–1694; b) Y. Kawanami, H. Yuasa, F. Toriyama, S. Yoshida, T. Baba, *Catal. Commun.* **2003**, *4*, 455–459; c) S. Matsukawa, E. Kitazaki, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2982–2984; d) Y.-C. Fan, G.-F. Du, W.-F. Sun, W. Kang, L. He, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2231–2233; e) Y. Kawano, H. Fijisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1134–1135.
- [45] Ein Beispiel für die Cyanomethylierung von *N*-Tosyliminen unter Verwendung von TMSCN und einer katalytischen Menge an Tetra-*n*-butylammoniumbromid wurde beschrieben: L. Bernardi, E. Indrigo, S. Pollicino, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1428–1430.
- [46] T. Mukaiyama, M. Michida, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1244–1245.
- [47] T. Jinzaki, M. Arakawa, H. Kinoshita, J. Ichikawa, K. Miura, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3750–3753.
- [48] a) L. Yin, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9610–9611; b) L. Yin, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3497–3506. See also: c) A. Recio III, J. D. Heinzman, J. A. Tuné, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 142–144.
- [49] K. Hyodo, M. Kondo, Y. Funahashi, S. Nakamura, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4128–4134.
- [50] J. Hernández, A. García-Rubio, B. Urones, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Phosphorous Sulfur Silicon* **2011**, *186*, 1019–1031.
- [51] V. P. R. Gajulapalli, P. Vinayagam, V. Kesavan, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4186–4191.
- [52] Organokatalytische enantioselektive Synthese von β -Aminonitrilen mit (Arylsulfonyl)acetonitrilen als Syntheseäquivalente des Acetonitrilanions: S. Diosdado, R. López, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6526–6531.
- [53] Übersicht zu SKIs: S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9980–9992; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10120–10132.
- [54] Erste nützliche Synthese von SKIs: D. S. Watt, *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 127–131.
- [55] Transformationen, in denen die Erzeugung von SKIs *in situ* unter nichtkatalytischen Bedingungen als Reaktionsmechanismus postuliert wird: a) F. Yoshimura, M. Torizuka, G. Mori, K. Tanino, *Synlett* **2012**, *23*, 251–254; b) F. Yoshimura, T. Abe, K. Tanino, *Synlett* **2014**, *25*, 1863–1868.
- [56] A. H. Mermerian, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 949–952; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 971–974.
- [57] Enantioselektive Addition von SKIs, gefördert durch stöchiometrische Mengen an chiralen Silicium-Lewis-Säuren: a) G. T. Notte, J. M. B. Vu, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 816–818; b) J. M. B. Vu, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4056–4059.
- [58] S. E. Denmark, T. W. Wilson, M. T. Burk, J. R. Heemstra, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14864–14865.
- [59] S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Synlett* **2010**, 1723–1728.
- [60] S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 937–943.
- [61] S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3236–3239; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3290–3293.
- [62] J. Zhao, X. Liu, W. Luo, M. Xie, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3473–3477; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3557–3561.
- [63] J. Zhao, B. Fang, W. Luo, X. Hao, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 241–244; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 243–246.
- [64] J. Guin, G. Varseev, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2100–2103.
- [65] J. Velcicky, A. Soicke, R. Steiner, H.-G. Schmalz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6948–6951.
- [66] J. Shen, D. Yang, Y. Liu, S. Qin, J. Zhang, J. Sun, C. Liu, C. Liu, X. Zhao, C. Chu, R. Liu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 350–353.
- [67] a) M. L. Buil, M. A. Esteruelas, J. Herrero, S. Izquierdo, I. M. Pastor, M. Yus, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2072–2075. Ru-katalysierte Reaktionen: b) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Suthivaiyakit, N. Tongpenyai, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4107–4110; c) K. Motokura, D. Nishimura, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebatai, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5662–5663; d) H. W. Cheung, J. Li, W. Zheng, Z. Zhou, Y. H. Chiu, Z. Lin, C. P. Lau, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 265–274; e) J. Alós, T. Bolano, M. A. Esteruelas, M. Oliván, E. Onate, M. Valencia, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 1195–1209. Ir-katalysierte Reaktionen: f) C. Löfberg, R. Grigg, M. A. Whittaker, A. Keep, A. Derrick, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8023–8027; g) B. Anxionnat, D. G. Pardo, G. Ricci, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4453–4456; h) T. Sawaguchi, Y. Obora, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1055–1057. Pd-katalysierte Reaktion: i) S. B. Lang, T. M. Locascio, J. A. Tuné, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4308–4311.
- [68] Nach Verfassen dieses Manuskripts erschienen einige weitere Artikel zum Thema: Cyanomethylierung von Alkenen: a) C. Chatalova-Sazepin, Q. Wang, G. M. Sammis, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5443–5446; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5533–5536; b) A. Bunescu, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3132–3135; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3175–3178; c) S. Tang, S.-H. Li, Z.-H. Li, D. Zhou, R.-L. Sheng, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1423–1426; d) Y. Li, B. Liu, H.-B. Li, Q. Wang, J.-H. Li, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1024–1026; e) A. Bunescu, Q. Wang, J. Zhu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1890–1893. Cyanoalkylierung einfacher Alkene: f) Z. Li, Y. Xiao, Z.-Q. Liu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9969–9971. Konjugierte Addition von Alkylnitrilen: g) Y. Yamashita, I. Sato, H. Suzuki, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2015**, DOI: 10.1002/asia.201500405. Alkylierung von Arylacetonitrilen mit Alkoholen: h) F. Li, X. Zou, N. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1405–1415. Alkylierung von Trimethylzinn-substituierten Ketenen mit Aldehyden: i) W. Qin, S. Long, A. Bongini, M. Panunzio, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3495–3505. Silber(I)-NHC-vermittelte Aktivierung von Alkylnitrilen: j) R. Heath, H. Müller-Bunz, M. Albrecht, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8699–8701. Allylische Alkylierung von Lithiumketenimin: k) B. W. H. Turnbull, P. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6156–6159. Photoredoxkatalysierte Alkylierung von Aldehyden: l) E. R. Welin, A. A. Warkentin, J. C. Conrad, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9668–9672; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 9804–9808.

Eingegangen am 17. März 2015

Online veröffentlicht am 21. September 2015

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen