Me₂(CH₂Cl)SiCN 和 Me₃SiCN 在醛的不对称氰化反应中的比较研究

叶旭^a 曾兴平^{*,a} 周剑^{*,a,b}

^(a) 华东师范大学化学与分子工程学院 绿色化学与化工过程绿色化上海市重点实验室 上海 200062

^(b) 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032

摘要 研究考察了在手性(salen)AlCl-叶立德络合物(*R,R*)-**1**/**2a** 作为催化剂和异丙醚作为溶剂的条件下, 两种不同硅氰化试剂[Me₂(CH₂Cl)SiCN 和 Me₃SiCN (TMSCN)]在对醛的不对称氰化中的应用情况. 一系列不同取代的芳香醛均可分别与这两种试剂发生反应, 以高到优秀的产率和对映选择性得到目标产物. 脂肪醛的反应产物的对映选择性最高只能达到中等. 对比研究发现, Me₂(CH₂Cl)SiCN 在醛的硅氰化反应中显示出了明显高于 TMSCN 的反应活性, 但是产物的对映选择性大体相当.

关键词 不对称氰化反应; TMSCN; Me₂(CH₂Cl)SiCN; (Salen)AlCl/叶立德络合物; 手性氰醇

A Comparison of Me₂(CH₂Cl)SiCN and Me₃SiCN in Catalytic Enantioselective Cyanation of Aldehydes

Ye, Xu^a Zeng, Xingping^{*,a} Zhou, Jian^{*,a,b}

^(a) Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062

^(b) State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, CAS, Shanghai 200032, China

Abstract We report the comparative studies of Me₂(CH₂Cl)SiCN and Me₃SiCN in the catalytic enantioselective cyanation reactions of aldehydes, which were catalyzed by the merger of 5 mol% Jacobsen's catalyst (salen)AlCl (*R,R*)-**1** and 6 mol% ylide **2a**, and are conducted at -50 °C using *i*-Pr₂O as the solvent. This was based on our recent finding that (*R,R*)-**1** could be effectively activated by ylide to form an enhanced chiral Lewis acid. Generally, the use of Me₂(CH₂Cl)SiCN as the cyanating reagent afforded obviously higher activity in the reaction of all the aldehydes we examined, along with by-and-large similar enantioselectivity. This further suggested that Me₂(CH₂Cl)SiCN might be useful cyanating reagent to develop reaction involving the use of less active substrates. Under the indicated condition, aromatic aldehydes worked well to give the desired adducts in up to 99% yield and 94% *ee*, but the reactions of vinyl aldehydes and aliphatic aldehydes were not successful. All the reactions were performed by the following general procedure. To a 4 mL vial were successively added complex (*R,R*)-**1** (30.3 mg, 0.05 mmol), ylide **2a** (22.6 mg, 0.06 mmol) and *i*-Pr₂O (1.0 mL). The resulting solution was stirred at -50 °C for 0.5 h before the addition of aldehydes (1.0 mmol) and the cyanating reagent, Me₂(CH₂Cl)SiCN or Me₃SiCN (250 μL, 2.0 mmol). After TLC analysis indicated the full consumption of the aldehydes, the reaction mixture was filtrated with a pad of silica gel and eluted with Et₂O. The filtrate is concentrated under reduced pressure to give a crude residue for column chromatography purification. In contrast, when Me₂(CH₂Cl)SiCN is used, both cyanohydrins and its silyl ethers were obtained, so a further deprotection by *p*-TsOH is adopted to obtain free cyanohydrins as the only product.

Keywords enantioselective cyanation; TMSCN; Me₂(CH₂Cl)SiCN; (Salen)AlCl/ylide complex; chiral cyanohydrins

1 引言

醛的不对称硅氰化反应是合成手性氰醇最直接和方便的方法之一^[1]. 由于手性氰醇可以通过简单的转化如水解、亲核加成、还原等, 方便合成手性 α -羟基酸、 α -羟基酮、 α -羟基醛和 β -氨基醇等手性砌块(图 1), 因此醛的不对称氰化反应为这些重要手性合成子提供了一种从简单原料出发的高效集体合成^[2]方法. 过去二十多

年中, 醛的不对称氰化反应一直受到广泛关注, 已有一系列手性金属催化或有机催化的高效方法被开发出来^[3,4], 并成功应用于天然产物和生物活性分子如 epothilone B^[5a]和(-)-Lankacidin C^[5b]等的不对称全合成中. 我国化学家在这一领域作出了重要贡献^[6]. 例如, 冯小明等系统研究了羰基化合物的不对称硅氰化反应, 先后报道了多种氨基酸衍生的手性配体的钛络合物, 以及手性有机小分子氮氧化合物在醛的高对映选择性硅

* E-mail: jzhou@chem.ecnu.edu.cn, zengxingping2004@163.com; Tel.: 021-62234560; Fax: 021-62234560
Received October 12, 2016; published December 8, 2016.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21472049).
项目受国家自然科学基金(No. 21472049)资助.

氰化反应中的应用^[7]; 丁奎岭等^[8]基于自组装催化剂的研究, 设计开发了一类新型二聚 salen 钛催化剂, 在 0 °C 至室温的条件下, 就能催化醛的硅氰化反应取得优秀的对映选择性, 并且用量可低至 0.0005 mol%^[9].

图 1 氰醇化合物的多样性转化

Figure 1 Diverse elaboration of cyanohydrins and its application

在不对称氰化反应中, 三甲基氰硅烷(TMSCN)是最为常用的氰化试剂, 具有比 HCN 使用更方便安全、可在温和条件下活化等优点^[10]. 因此, 发展价廉易得的

硅氰化试剂来调控氰化反应的活性和选择性具有重要的研究意义.

我们小组^[11-15]一直致力于不对称氰化反应的研究工作, 先后发展了手性金鸡纳碱衍生的双功能(硫)脲催化剂催化的高选择性的氟代烷基酮亚胺^[11a]和靛红亚胺^[11b]的高选择性 Strecker 反应, 以及氧化吡啶衍生的烯酮的硅氰化反应^[12]. 在对串联 Wittig-烯酮的不对称硅氰化反应进行机理研究时^[13], 我们发现叶立德能够高效活化手性(salen)AlCl (*R,R*)-1 形成 Lewis 酸性更强的 (salen)AlCl/叶立德络合物, 结合 Ph₃PO 活化 TMSCN, 实现了一系列酮的不对称硅氰化反应(图 2A), 包括非常具有挑战性的直链状脂肪酮的高对映选择性硅氰化反应^[14]. 最近, 我们还开发了一种新型双功能硅氰化试剂 Me₂(CH₂Cl)SiCN 4; 使用手性(salen)AlCl/叶立德络合物作为催化剂时, 该试剂在醚类溶剂中展示了比 TMSCN 更高的反应活性; 进而实现了芳香酮、开链脂肪酮以及具有末端烯基或炔基的 α,β -不饱和酮的高对映选择性氰化反应(图 2B)^[15]. 值得一提的是, 产物硅基上的氯甲基可以在强碱作用下, 发生分子内迁移反应, 把氰醇产物转化成具有 α -位氯甲基酮羰基取代的手性叔醇化合物.

A) Ketone cyanation using TMSCN

B) Ketone cyanation using Me₂(CH₂Cl)SiCN

C) This work:

图 2 手性(Salen)AlCl/叶立德络合物催化的不对称氰化反应

Figure 2 Chiral (Salen)AlCl/ylide complex mediated asymmetric cyanation reaction

鉴于双功能硅氰化试剂 **4** 在酮的硅氰化反应中展示出的独特反应性能, 我们进一步利用自己小组所发展的手性(salen)AlCl/叶立德络合物催化剂, 考察了该试剂在醛的不对称氰化反应中的表现, 并与 TMSCN 进行了比较研究(图 2C), 本文报道相关研究成果。

2 结果与讨论

手性(salen)AlCl (*R,R*)-**1** 是 Jacobsen 等^[16]发展的一类优势催化剂, 已经成功用于多种不对称催化反应中^[17]。然而, Kim 等^[18]发现单独使用(*R,R*)-**1** 并不能催化 TMSCN 对醛的不对称加成反应, 必须结合使用 Ph_3PO 活化 TMSCN, 反应才能顺利进行, 但是产物的 *ee* 值普遍不太理想。若能利用方便易得的叶立德活化(*R,R*)-**1**, 并结合调节叶立德上的取代基来改善对映选择性, 有望为醛的硅氰化反应提供一个简单易得的催化体系。与酮的硅氰化反应所不同的是, 助催化剂叶立德有可能与醛发生 Wittig 反应而被消耗掉, 从而导致催化体系失活。因此, 这一研究也有助于拓展手性(salen)AlCl/叶立德络合物在醛的其它不对称加成反应中的应用。

我们首先利用对氯苯甲醛 **5a** 与 $\text{Me}_2(\text{CH}_2\text{Cl})\text{SiCN}$ **4** 的反应对条件进行了初步考察, 采用酮的硅氰化反应的条件, 即使用 5 mol% 的(*R,R*)-**1** 和 5 mol% 的叶立德 **2** 作为催化剂, 异丙醚作为溶剂。在此条件下, 不同取代基的叶立德 **2a**~**2d** 作为助催化剂, 均能使反应在 2 h 内进行彻底(图 3)。但遗憾的是, 加成产物的硅基保护基在分离提纯时易脱落, 得到氰醇硅醚和氰醇的混合物^[19], 因此我们在反应结束后加入 *p*-TsOH 来脱除硅基得到单一产物 **7a**。我们也发现叶立德取代基的大小对反应的选择性有明显影响, 使用叔丁氧基取代的叶立德 **2a** 作为助催化剂能够取得最好的结果, 以 88% 的产率和 87% 的 *ee* 值得到目标产物。

通过 GC-MS 和核磁氢谱分析反应的混合物, 我们的确观察到了叶立德 **2** 与醛的 Wittig 反应产物, 这说明叶立德与(salen)AlCl (*R,R*)-**1** 的配位是可逆的, 而游离出来的叶立德可与醛发生反应(图 3)。这一不利的副反应在使用 TMSCN 作为氰化试剂时较为明显, 特别是在使用位阻较小的乙氧基取代的叶立德 **2b** 时, 能明显观察到副产物 α,β -不饱和酯 **II** 的生成, 从而导致催化体系逐渐失活, 反应经过 20 h 也不能进行彻底^[20]。

根据上述结果, 我们使用 5 mol% 的(salen)AlCl (*R,R*)-**1** 和叔丁酯基取代的叶立德 **2a** 作为催化剂, 在不同醚类溶剂中, 考察了对氯苯甲醛 **5a** 与两种氰化试剂 **3** 和 **4** 的反应情况, 如表 1 所示。使用开链状的醚类溶剂时, 反应均能在数小时内结束。虽然我们开发的氰化试剂 **4** 比 TMSCN 展示了更高的反应活性, 但是产物 **7a** 的对映选择性普遍稍低于 **6a** (Entries 1~4)。*i*-Pr₂O 也被证明是最适合的反应溶剂(Entry 2)。而使用 THF 作为溶剂, 不论使用哪种氰化试剂, 反应结果均不理想(Entry 5)。在 *i*-Pr₂O 作为溶剂的条件下, 我们进一步尝试降低温度来提高反应的选择性。当反应温度为 -40 °C 时, 产物 **6a** 和 **7a** 的 *ee* 值可分别达到 93% 和 89%, 但反应速率下降明显(Entry 6)。进一步降低温度至 -50 °C 时, 使用 TMSCN 作为氰化试剂的反应几乎不能进行, 而使用 **4** 的反应经过四天仍能 61% 的产率和 93% 的 *ee* 值得到目标产物(Entry 7)。这一结果再次说明了硅氰化试剂 **4** 具有比 TMSCN 更高的反应活性。

图 3 初步考察结果
Figure 3 Initial results

表1 溶剂及叶立德考察

Table 1 Effect of different solvents and ylide on reaction

Entry	T/°C, x/y, solvent	6a			7a		
		Time/h	Yield ^a /%	ee ^b /%	Time/h	Yield ^a /%	ee ^b /%
1	-30, 5/5, Et ₂ O	3	91	90	3	85	82
2	-30, 5/5, <i>i</i> -Pr ₂ O	3	92	92	2	88	87
3	-30, 5/5, Bu ^t OMe	3	89	84	2	88	74
4	-30, 5/5, <i>n</i> -Bu ₂ O	3	91	76	2	84	84
5	-30, 5/5, THF	15	84	80	10	81	76
6	-40, 5/5, <i>i</i> -Pr ₂ O	15	88	93	8	86	89
7	-50, 5/5, <i>i</i> -Pr ₂ O	96	trace	—	96	61	93
8	-50, 5/6, <i>i</i> -Pr ₂ O	30	85	94	18	89	93
9	-50, 5/7.5, <i>i</i> -Pr ₂ O	44	61	90	24	81	92
10	-50, 5/10, <i>i</i> -Pr ₂ O	96	47	90	96	73	88

^a Isolated yield; ^b Determined by chiral HPLC analysis.

考虑到反应过程中可能有部分叶立德被消耗, 从而使得反应活性下降, 因此我们尝试使用过量的叶立德 **2a** 来保持催化体系的活性. 当提高 **2a** 的量至 6 mol% 时, 不管使用 TMSCN 还是 **4** 作为氰化试剂, 反应速率均大幅度提升, 产物 **6a** 和 **7a** 可分别取得 85% 和 89% 的产率和优秀的对映选择性 (Entry 8); 但是, 进一步提高叶立德的用量会使反应速率和选择性均有所下降 (Entries 9, 10); 例如, 当 **2a** 的用量达到 (R,R)-**1** 的两倍时, 不管使用 TMSCN 还是 **4** 作为氰化试剂, 反应在四天内都不能进行彻底 (Entry 10). 由于我们前期的核磁分析显示叶立德 **2d** 能与 (salen)AlCl 形成 2:1 的络合物^[14], 我们认为过量的叶立德 **2a** 会占据了铝的空配位点, 阻止了络合物对醛的活化, 从而明显降低反应速率.

基于以上结果, 我们在 5 mol% 的 (R,R)-**1** 和 6 mol% 的叶立德 **2a** 作为催化剂和异丙醚作为溶剂的条件下, 在 -50 °C 时对使用 TMSCN 和 **4** 这两种不同氰化试剂的反应的底物普适性进行了考察, 结果见表 2.

对于芳环上具有拉电子基的苯甲醛衍生物 **5a**~**5g**, 不论取代基的位置和类型, 反应都能顺利进行, 以高产率和高对映选择性得到目标产物 (Entries 1~7). 使用 TMSCN 作为氰化试剂时, 反应速率比使用 Me₂(CH₂Cl)SiCN 明显要低, 但相应的氰醇硅醚 **6a**~**6g** 的对映选择性比氰醇产物 **7a**~**7g** 要高. 令人意外的是对氟苯甲醛 **5b** 与 TMSCN 的反应非常慢, 反应在 72 h 后几乎终止, 不再进行, 产物 **7b** 仅能以 48% 的分离产率

表2 底物的普适性考察

Table 2 The evaluation of substrate scope

Entry	5	Using TMSCN				Using Me ₂ (CH ₂ Cl)SiCN			
		6	Time/h	Yield ^a /%	ee ^b /%	7	Time/h	Yield ^a /%	ee ^b /%
1	5a	6a	30	84	94	7a	18	89	93
2	5b	6b	72	48	91	7b	12	97	89
3	5c	6c	32	91	94	7c	19	90	93
4	5d	6d	6	94	91	7d	5	97	92
5	5e	6e	40	79	91	7e	12	94	88
6	5f	6f	24	85	88	7f	18	69	86
7	5g	6g	24	97	83	7g	12	90	83
8	5h	6h	42	96	93	7h	30	97	93
9	5i	6i	60	85	94	7i	24	97	93
10	5j	6j ^c	19	97	77	7j	17	97	90
11	5k	6k ^c	40	99	77	7k	30	96	86
12	5l	6l ^c	72	trace ^d	—	7l ^c	30	86	90
13	5m	6m	36	96	93	7m	24	94	92
14	5n	6n ^c	22	94	81	7n ^c	4	89	86
15	5o	6o	5	85	78	7o	3	86	77
16	5p	6p	24	78	62	7p	24	90	70

^a Isolated yield; ^b Determined by chiral HPLC analysis. ^c At -30 °C. ^d With a NMR yield of 7%.

得到; 而使用 Me₂(CH₂Cl)SiCN 的反应, 仅需 12 h 即可取得 97% 的产率. 不管是使用何种氰化试剂, 苯甲醛 **5h**、4-苯基苯甲醛 **5i** 以及 2-萘甲醛 **5m** 的反应均能取得优秀的对映选择性 (Entries 8, 9, 13). 对于具有给电子取代基的苯甲醛 **5j**~**5k**, TMSCN 参与的反应在 -50 °C 下则几乎不反应, 需在 -30 °C 下才能顺利进行, 但产物 **6j**~**6k** 的对映选择性仅有 77%; 而 Me₂(CH₂Cl)SiCN 作为氰化试剂的反应在 -50 °C 依旧能以良好到优秀的产率和对映选择性得到相应的氰醇产物 **7j**~**7k** (Entries 10, 11). 对于大位阻的 1-萘甲醛 **5l**, 使用 TMSCN 的反应在 -30 °C 下也较难进行, 而使用 **4** 的反应在 -30 °C

下能以86%的产率和90%的 ee 值得到目标产物**7l** (Entry 12).

肉桂醛**5n**与TMSCN的反应在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时才能顺利进行,以94%的产率和81%的 ee 值得到目标产物**6n**;而与其**4**的反应在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下仅需4 h即能反应彻底,产物**7n**可取得89%的产率和86%的 ee 值(Entry 14).

脂肪醛底物在该条件下也能适用,但产物的对映选择性并不理想.例如苯丙醛**5o**和环己基甲醛**5p**与TMSCN的反应可分别取得78%和62%的 ee 值;而使用**4**作为氰化试剂的反应的选择性也大体相同,能分别以76%和70%的 ee 值得到氰醇产物**7o**和**7p** (Entries 15, 16).

3 结论

我们实现了手性(salen)AlCl₃/叶立德络合物催化的醛的高对映选择性氰化反应.研究发现,我们开发的氰化试剂Me₂(CH₂Cl)SiCN相比于传统的TMSCN,在所考察的各种芳香和脂肪醛的反应中,均具有更好的反应活性.从反应对映选择性的角度来看,使用这两种氰化试剂所得到的反应产物的选择性大体相当,但是在一些特殊底物的反应中也有明显的差别,互有胜负.这些结果,加上Me₂(CH₂Cl)SiCN在酮的硅氰化反应中表现出的优越性^[14],显示这一氰化试剂有望在一些活性较低的底物参与的氰化反应中有更广阔的应用前景,实现一些传统TMSCN所不能实现的反应活性或选择性.研究还表明,利用手性(salen)AlCl₃/叶立德络合物来发展醛的加成反应时,虽有部分叶立德被消耗,但通过使用稍过量的具有大位阻取代基的叶立德,可以很好的保持催化体系的活性.利用Me₂(CH₂Cl)SiCN这一新型硅氰化试剂来发展其他不对称氰化反应的研究正在进行中.

4 实验部分

在氮气氛围下,向Schlenk管中依次加入(*R,R*)-**1** (30.4 mg, 0.05 mmol),叶立德**2a** (22.6 mg, 0.06 mmol)和无水*i*-Pr₂O (1.0 mL),所得溶液在 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌0.5 h后依次加入醛**7** (1.0 mmol)和相应的氰化试剂[TMSCN或Me₂(CH₂Cl)SiCN **4**, 2.0 mmol].待TLC监测反应进行完毕之后,反应液用5 cm硅胶柱过滤并用Et₂O (10 mL)淋洗.对于使用TMSCN的反应,将上述滤液旋干后经柱层析可得相应的氰醇硅醚产物**6**;对于使用**4**的反应,将上述滤液旋干所得的粗产物用CH₂Cl₂/MeOH (3/1, 4 mL)溶解后,加入

-TsOH (17.2 mg, 0.10 mmol),接着在室温下搅拌至保护基脱除完全;减压下旋除溶剂后,经柱层析可得到相应的氰醇产物**7**.

References

- [1] Gregory, R. J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649.
- [2] Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C.

Nature **2011**, *475*, 183.

- [3] (a) Kurono, N.; Ohkuma, T. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 989; (b) Fu, Y.; Hou, B.; Zhao, X.; Du, Z.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2507. (傅颖, 侯博, 赵兴玲, 杜正银, 胡雨来, 有机化学, **2015**, *35*, 2507); (c) Wang, W.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4751; (d) North, M.; Usanov, D. L.; Young, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5146; (e) Brunel, J.-M.; Holmes, I. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752.
- [4] (a) Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 541; (b) Hayashi, M.; Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1752; (c) Hayashi, M.; Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1515; (d) Bolm, C.; Muller, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1625; (e) Abiko, A.; Wang, G. Q. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2264; (f) Belokon, Y. N.; Flego, M.; Ikonnikov, N. S.; Moscalenko, M. A.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V. I.; Tasinazzo, M. J. *Chem. Soc.* **1997**, 1293; (g) Iovell, I.; Popelis, Y.; Fleisher, M.; Lukevics, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1279; (h) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2641; (i) Belokon, Y. N.; Cavada-Cepas, S.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; Khrustalev, V. N.; Larichev, V. S.; Moscalenko, M. A.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V. I.; Tasinazzo, M.; Timofeeva, G. I.; Yashkina, L. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3968; (j) Belokon, Y. N.; North, M.; Parsons, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1617; (k) You, J.-S.; Gau, H.-M.; Choi, M. K. *Chem. Commun.* **2000**, 1063; (l) Holmes, I. P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7457; (m) Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8106; (n) Qin, Y. C.; Liu, L.; Pu, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2381; (o) Hatano, M.; Ikeno, T.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10776; (p) Moreno, R. M.; Rosol, M.; Moyano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1089; (q) Kurono, N.; Arai, K.; Uemura, M.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6643; (r) Yoshinaga, K.; Nagata, T. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1495; (s) Dang, D.; Wu, P.; He, C.; Xie, Z.; Duan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14321; (t) Chu, C.-Y.; Hsu, C.-T.; Lo, P. H.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1981; (u) Blocka, E.; Bosiak, M. J.; Welniak, M.; Ludwiczak, A.; Wojtczak, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 554; (v) Mo, K.; Yang, Y.; Cui, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1746.
- [5] (a) Sawada, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10521; (b) Kende, A. S.; Liu, K.; Kaldor, I.; Dorey, G.; Koch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8258.
- [6] (a) Yang, Z. H.; Wang, L. X.; Zhou, Z. H.; Zhou, Q. L.; Tang, C. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1579; (b) He, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10505; (c) Zeng, Z.; Zhao, G.; Gao, P.; Tang, H.; Chen, B.; Zhou, Z.; Tang, C. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1443; (d) Lv, C.; Wang, S.; Wu, M.; Xia, C.; Sun, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1869; (e) Wen, Y. Q.; Ren, W. M.; Lu, X. B. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 1285; (f) Zeng, Z.; Zhao, G.; Zhou, Z.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1615; (g) Yang, H. Q.; Zhang, L.; Wang, P.; Yang, Q. H.; Li, C. *Green Chem.* **2009**, *11*, 257; (h) Yang, W. B.; Fang, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1356; (i) Wei, Y. L.; Huang, W. S.; Cui, Y. M.; Yang, K. F.; Xua, Z.; Xu, W. L. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 3098.
- [7] (a) Li, Y.; He, B.; Qin, B.; Feng, X.; Zhang, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7910; (b) Chen, F. X.; Feng, X. M. *Synlett* **2005**, 892; (c) Wen, Y. H.; Huang, X.; Huang, J. L.; Xiong, Y.; Qin, B.; Feng, X. M. *Synlett* **2005**, 2445; (d) Liu, Y. L.; Liu, X. H.; Xin, J. G.; Feng, X. M. *Synlett* **2006**, 1085; (e) Wang, W.; Zhou, S.; Liu, X.; Feng, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5129; (f) Liu, X. H.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 574; (g) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 298.
- [8] (a) Long, J.; Hu, J.; Shen, X.; Ji, B.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10; (b) Yuan, Y.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5478; (c) Du, H.; Ding, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1091; (d) Ding, K.; Du, H.; Yuan, Y.; Long, J. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2872.
- [9] Zhang, Z.; Wang, Z.; Zhang, R.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6746.
- [10] (a) Luo, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1 (罗海南, 有机化学, **2011**, *31*, 1); (b) Soleimani, E. *Synlett* **2007**, 18, 1625; (c) Romero-Hernández, L. L. *Synlett* **2015**, 26, 563; (d) Gawronski, J.; Wascinska, N.; Gajewy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5227; (e) Fuchs, P. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Reagents for Silicon-Mediated Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New Delhi, Singapore, **2011**.

- [11] (a) Liu, Y.-L.; Shi, T.-D.; Zhou, F.; Zhao, X.-L.; Wang, X.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3826; (b) Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4421; (c) Liu, Y.-L.; Zhou, F.; Cao, J.-J.; Ji, C.-B.; Ding, M.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3847. For a mini-review: (d) Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Synthesis* **2015**, 1210.
- [12] Zhao, Y.-L.; Cao, Z.-Y.; Zeng, X.-P.; Shi, J.-M.; Yu, Y.-H.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3943.
- [13] Cao, J.-J.; Zhou, F.; Zhou, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4976.
- [14] Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, X.; Chen, L.; Zhou, F.; Zhu, F.; Wang, C.-H.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 416.
- [15] Zeng, X.-P.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8730.
- [16] (a) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691; (b) Zhou, Q.-L. *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2011**.
- [17] (a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315; (b) Sammis, G. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442; (c) Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3615; (d) Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 388; (e) Yue, T.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9454; (f) Bandini, M.; Fagioli, M.; Garavelli, M.; Melloni, A.; Trigari, V.; Umami-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7511; (g) Jakhar, A.; Sathukhan, A.; Khan, N. H.; Saravanan, S.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2656. For selected reviews: (h) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421; (i) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Topics Organomet. Chem.* **2004**, *6*, 123. (j) Baleizão, C.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3987.
- [18] Kim, S. S. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 977.

- [19] We tried the one-pot sequential asymmetric cyanosilylation/chloromethyl transfer reaction, and the corresponding aromatic methyl ketones were obtained as the major product. For the proposed mechanism, see supporting information:

- [20] According to the reviewer's suggestion, we investigated the effect of Ph_3PO , which could generate from side Wittig reaction, on the cyanation of *p*-chlorobenzaldehyde and TMSCN . NMR analysis of the crude reaction mixture showed the signals of both Ph_3PO and ylide, suggesting ylide **2a** was not consumed at the end of the cyanation. The addition of 6 mol% of Ph_3PO did not appreciably accelerate the cyanation reaction. When Ph_3PO and $(\text{salen})\text{AlCl}$ were used as the catalysts, in the absence of ylide **2a**, the reaction could also proceed well, albeit in a lower reaction rate (finish within 2 days and afford 91% ee). This suggested that the Ph_3PO produced from side Wittig reaction had little acceleration effect on the reactivity, but slightly decreased the enantioselectivity of the reaction.

(Cheng, B.)