

# Radikalcyclisierungen

## Enantioselektive Titan(III)-katalysierte reduktive Cyclisierung von Ketonitrilen\*\*

Jan Streuff,\* Markus Feurer, Plamen Bichovski, Georg Frey und Urs Gellrich

Samarium(II)-vermittelte reduktive Cyclisierungen gehören mittlerweile zu den Standardwerkzeugen der organischen Chemie und haben in der Synthese von Natur- und Wirkstoffen bereits breite Anwendung gefunden.<sup>[1]</sup> Hierzu zählt unter anderem die reduktive Cyclisierung von  $\omega$ -Ketonitrilen,<sup>[2]</sup> die von besonderem Interesse ist, da die gebildeten  $\alpha$ -Hydroxyketone (Acyloine) als Teilstruktur in über 1500 bekannten Naturstoffen vorkommen. Dazu gehören z. B. Barbacensäure, Cortistatin D, Dragmacidin F, Sieboldin A oder Sphaerococcenol A, die allesamt ein Keton mit einem tetra-substituierten oxygenierten  $\alpha$ -Kohlenstoff enthalten.<sup>[3]</sup> Neben  $\text{SmI}_2$  wurden auch andere stöchiometrische Reagentien erfolgreich in dieser und verwandten Cyclisierungen eingesetzt.<sup>[2c,d,f,4]</sup> Asymmetrische Varianten sind allerdings selten und benötigen gewöhnlich stöchiometrische chirale Additive.<sup>[1c,5]</sup> Ein Übergangsmetallkatalysator in Kombination mit einem preiswerten terminalen Reduktionsmittel würde stattdessen neben einer deutlichen Verbesserung eventuell auch die entsprechende asymmetrische Cyclisierung ermöglichen.<sup>[6]</sup> Vor dem Hintergrund der  $\text{Ti}^{\text{III}}$ -katalysierten Ketonitrilsynthese, über die wir vor kurzem berichteten,<sup>[7]</sup> und den Arbeiten anderer Arbeitsgruppen, die bereits die vielfältige Einsetzbarkeit von Titankatalysatoren in verwandten Radikalreaktionen gezeigt haben,<sup>[8]</sup> sollte unserer Ansicht nach ein chiraler Titankatalysator die gewünschte Reaktion zeigen [Gl. (1)]. Daher begannen wir mit der Entwicklung einer milden und hoch enantioselektiven Titan(III)-katalysierten reduktiven Ketonitrilcyclisierung.



In unseren ersten Versuchen mit dem 1,5-Ketonitril **1a** fanden wir heraus, dass das Produkt **2a** nur in Gegenwart von Titanocenkatalysatoren **3a–d** gebildet wurde (Tabelle 1, Nr. 1–4).<sup>[9]</sup> Im Einzelnen ergab nur das von Brintzinger ent-

**Tabelle 1:** Katalysatoroptimierung und Additiveffekte.<sup>[a]</sup>

Nr.	Kat. (Mol-%)	Additiv (Äquiv.)	T [°C]	t [h]	Ausb. <sup>[b]</sup> [%]	ee <sup>[c]</sup> [%]
1	<b>3a</b> (5)	Coll-HCl (1.3)	40	18	67	80
2	<b>3b</b> (5)	Coll-HCl (1.3)	40	18	77	25
3	<b>3c</b> (5)	Coll-HCl (1.3)	40	18	26	–20
4	<b>3d</b> (5)	Coll-HCl (1.3)	40	18	58	–55
5	<b>3e</b> (5)	Coll-HCl (1.3)	40	18	0	–
6	<b>3f</b> (5)	Coll-HCl (1.3)	40	18	0	–
7	<b>3g</b> (5)	Coll-HCl (1.3)	40	18	0	–
8	<b>3a</b> (5)	–	40	18	45	54
9	<b>3a</b> (5)	$\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ (1.3)	40	18	72	83
10	<b>3a</b> (10)	$\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ (2.0)	23	24	88	91 <sup>[d]</sup>

[a] Bedingungen: **1a** (0.2 mmol), Kat. **3** (5–10 Mol-%), Zn (2.0 Äquiv.), TMSCl (3.0 Äquiv.), Additiv, THF ( $c = 0.4 \text{ M}$ ), 18 h; Aufarbeitung: TBAF, wässr.  $\text{NaHCO}_3$ , Chromatographie. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Über GC an chiraler Festphase bestimmt. [d] Isolierung durch Säure-Base-Extraktion. Coll = Collidin.

wickelte kommerziell erhältliche Ansa-Titanocen **3a** das Produkt mit einem hohen Enantiomerenüberschuss (80 % ee) in Verbindung mit einer akzeptablen Ausbeute (67 %) nach Aufarbeitung mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF).<sup>[9a]</sup> Andere TADDOL- oder Salen-basierte Katalysatoren wie **3e–g**, die zuvor in Pinakolkupplungen gute Selektivitäten gezeigt hatten, lieferten stattdessen keine Cyclisierung (Tabelle 1, Nr. 5–7).<sup>[10]</sup> Ein weiteres Screening von Additiven zeigte, dass diese, insbesondere Triethylammoniumchlorid, die Ausbeute und Enantioselektivität der Reaktion stark beeinflussen (Nr. 8, 9).<sup>[11]</sup> Weitere wesentliche Beobachtungen waren, dass ohne Katalysator keine Reaktion stattfand

[\*] Dr. J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. Frey, U. Gellrich  
Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)  
E-Mail: jan.streuff@ocbc.uni-freiburg.de  
Homepage: <http://portal.uni-freiburg.de/streuff>

[\*\*] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, STR 1150/3-1) für die finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201204469> zu finden.

und dass Radikalfänger wie BHT die Reaktion komplett unterbanden.<sup>[12]</sup> Eine letzte Optimierung der Reaktionsbedingungen lieferte 88 % Ausbeute an isoliertem Produkt und 91 % *ee* nach 24 h bei Raumtemperatur (Nr. 10). Dabei blieben Ausbeute und Enantiomerenverhältnis über eine Ansatzgröße von 0.2–3.0 mmol konstant.

Anschließend wurde eine Reihe von  $\omega$ -Ketonitrilen unter diesen Bedingungen umgesetzt, wobei der *R,R*-Katalysator das *S*-konfigurierte Produkt erzeugte und der *S,S*-Katalysator das *R*-konfigurierte Produkt (Tabelle 2).<sup>[13]</sup> Auch Substrate mit elektronenreichen und elektronenarmen *para*-Substituenten (**2b–f**) lieferten hohe Ausbeuten (88–99 %) und Enantiomerenüberschüsse (86–93 % *ee*) nach 24 h Reaktionszeit.

Die cyclischen tertiären Alkohole **2g** und **2h** mit einem 2-Naphthyl- bzw. *m*-Tolyl-Substituenten wurden mit vergleichbaren Ergebnissen erhalten. Eine heteroaromatische Gruppe wie 3-Furyl wurde ebenfalls toleriert, und man erhielt das Produkt **2i** in guter Ausbeute mit 60 % *ee*.<sup>[14]</sup> Wichtig ist, dass anstelle des Arylsubstituenten auch verschiedene Alkylsub-

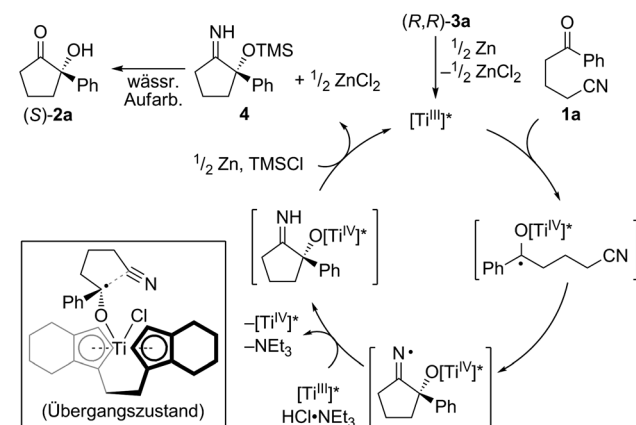
**Tabelle 2:** Bandbreite der titankatalysierten reduktiven Cyclisierung.<sup>[a]</sup>

 <b>(S)-2a:</b> 88% <sup>[b]</sup> 91% <i>ee</i> <sup>[b]</sup>	 <b>2b:</b> 89% 86% <i>ee</i>
 <b>(R)-2a:</b> 88% <sup>[c]</sup> 91% <i>ee</i> <sup>[c]</sup>	 <b>2c:</b> 98% 88% <i>ee</i>
 <b>2d:</b> 88% 93% <i>ee</i>	
 <b>2e:</b> 94% 86% <i>ee</i>	 <b>2f:</b> 99% 85% <i>ee</i>
 <b>2g:</b> 94% 85% <i>ee</i>	 <b>2h:</b> 82% 90% <i>ee</i>
 <b>2i:</b> 72% 60% <i>ee</i>	 <b>(R)-2j:</b> 72% <sup>[d]</sup> 94% <i>ee</i>
 <b>2k:</b> 78% <sup>[d,e]</sup> 94% <i>ee</i>	 <b>2l:</b> 90% <sup>[f]</sup> 86% <i>ee</i>
 <b>(S)-2m:</b> 42% <sup>[a]</sup> 78% <i>ee</i>	 <b>2n:</b> 47% <sup>[d,e,h]</sup> 65% <i>ee</i> (>98% <i>ee</i> ) <sup>[j]</sup>
	 <b>2o:</b> 55% <sup>[i,k]</sup> 82% <i>ee</i>

[a] Ausbeuten an isoliertem Produkt sind angegeben. Bedingungen: **1** (0.2–1.0 mmol, 1 Äquiv.), **3a** (0.1 Äquiv.), Zn (2.0 Äquiv.), TMSCl (3.0 Äquiv.), HCl·NEt<sub>3</sub> (2.0 Äquiv.), THF (*c* = 0.4 M), 23 °C, 24 h; dann 1 N HCl, Neutralisieren, Extrahieren mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. [b] Mittelwert aus drei Experimenten. [c] (*S,S*)-**3a** wurde eingesetzt. [d] 48 h Reaktionszeit. [e] Säulenchromatographie war notwendig. [f] 96 h Reaktionszeit. [g] 72 h Reaktionszeit. [h] Aufarbeitung mit TBAF. [i] Nach Kristallisation aus 2-Propanol. [j] Das entsprechende Imin wurde mit HCl in THF/H<sub>2</sub>O hydrolysiert (55 % Gesamtausbeute). [k] Zn wurde in zwei Portionen (je 1.0 Äquiv.) zu Beginn und nach 7.5 h zugegeben.

stituenten installiert werden konnten. Die gewünschten Produkte **2j–l** wurden in guten Ausbeuten mit hohem *ee* bei Raumtemperatur gebildet.<sup>[13]</sup> Die Cyclisierung von Ketylradikalen an Nitrile unter Bildung von Sechsringen verläuft bekanntermaßen deutlich langsamer als die entsprechende Reaktion unter Bildung von Fünfringen.<sup>[2b]</sup> Dennoch konnten das Cyclohexanon **2m** und das Piperidinon **2n** in moderaten Ausbeuten mit etwas geringeren Enantiomerenüberschüssen synthetisiert werden.<sup>[14]</sup> Allerdings lieferte im Fall von **2n** bereits eine einzige Kristallisation nahezu enantiomerenreines Material. Abschließend war die anspruchsvolle Synthese von **2o**, das wiederum selbst von dem Katalysator leicht reduziert werden könnte, erfolgreich. Bei Zugabe des Zinkstaubs in zwei Portionen erhielt man dieses Produkt in 55 % Ausbeute und 82 % *ee*. Hier wurde das zunächst erhaltene Imin mithilfe von HCl in THF/H<sub>2</sub>O in das gewünschte Produkt überführt. Bereits in unseren anfänglichen Experimenten fanden wir heraus, dass die Isolierung der Produkte praktischerweise ohne Säulenchromatographie durch einfache Säure-Base-Extraktion erreicht werden kann. Von den in Tabelle 2 aufgeführten Produkten benötigten lediglich **2k** und **2n** eine chromatographische Aufreinigung.

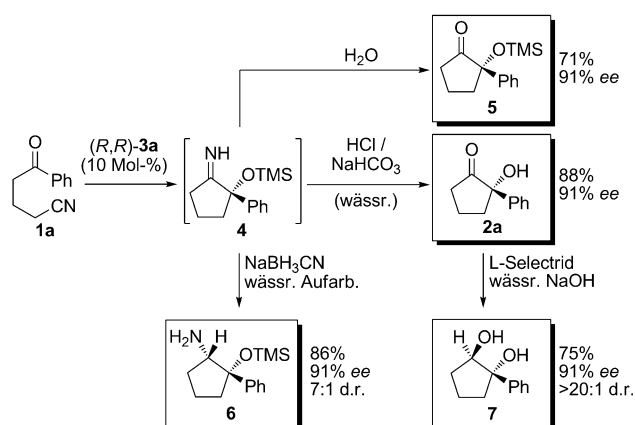
In einem plausiblen Mechanismusvorschlag koordiniert ein in situ erzeugter niedervalenter Titankatalysator zunächst an die Carbonylgruppe des Substrats (**1a**) und führt dort eine Ein-Elektronen-Reduktion durch (Schema 1). Das daraus



**Schema 1.** Vorgeschlagener Katalysezyklus.

hervorgehende donorstabilisierte Radikal greift das Nitril in einer enantiodiskriminierenden 5-*exo*-Cyclisierung an.<sup>[15]</sup> Das neu gebildete stickstoffzentrierte Radikal wird schnell reduziert, und das resultierende Titan(IV)-Alkoholat mit TMSCl abgefangen. Das freigesetzte Imin **4** wird anschließend bei der Aufarbeitung in das gewünschte Produkt überführt. Der niedervalente Katalysator wird mit Zink als terminalem Reduktionsmittel regeneriert. Ein möglicher Übergangszustand (siehe Kasten) erklärt die Stereoselektivität der Reaktion. Für die Bildung des anderen Enantiomers müsste die Phenylgruppe stattdessen nach hinten zeigen, was stärkere Wechselwirkungen mit dem Liganden zur Folge hätte.

Zusätzlich zu den bereits dargelegten Ergebnissen konnte das noch TMS-geschützte  $\alpha$ -Hydroxyketon **5** aus der Reak-



**Schema 2.** Stereoselektive Synthese von 1,2-difunktionalisierten Derivaten.

tionsmischung in 71 % Ausbeute mit 91 % *ee* isoliert werden (Schema 2). Des Weiteren ermöglicht die hier beschriebene Titan(III)-Katalyse die enantioselektive Synthese von vicinalen Aminoalkoholen und Diolen mit hoher *syn*- bzw. *anti*-Selektivität. So konnte der entsprechende *syn*-Aminoalkohol **6** in einem hohem Diastereomerenverhältnis (7:1 d.r.) isoliert werden, nachdem die Reaktionsmischung zu einer Lösung von Natriumcyanoborhydrid in Methanol gegeben wurde. Dies beweist indirekt, dass das Imin **4** als Primärprodukt der Katalyse gebildet wird. Gleichmaßen wurde in einer sequenziellen Reduktion das  $\alpha$ -Hydroxyketon **2a** mit L-Selectrid in perfekter Diastereoselektivität in das *trans*-Diol **7** überführt.<sup>[16]</sup> Auch hier wurde für die Synthese von **7** aus **1a** keine säulenchromatographische Trennung benötigt.

Zusammenfassend haben wir eine Titan(III)-katalysierte asymmetrische reduktive Kupplung von Ketonen mit Nitrilen entwickelt. Als Produkte wurden cyclische  $\alpha$ -Hydroxyketone in guten Ausbeuten mit hohem *ee* gebildet. Darüber hinaus wurde eine Reihe von aromatischen und aliphatischen Substitutionsmustern zusammen mit heterocyclischen und anelierten Ringen toleriert. Die Reaktion konnte außerdem zur stereoselektiven Synthese von tertiären *syn*-Aminoalkoholen sowie *trans*-Diolen verwendet werden. In den meisten Fällen war die Isolierung des analysenreinen Produkts über eine praktische Extraktionssequenz möglich. Gegenwärtig führen wir Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus und zur Entwicklung verwandter Cyclisierungen durch.

## Experimentelles

Repräsentative Vorschrift: Ein 10-mL-Schlenk-Rohr wurde mit einem Magnetührstab versehen, mit einem Septum verschlossen, evakuiert, anschließend mit einer Heißluftpistole für eine Minute erhitzt und dann mit Argon befüllt. Triethylammoniumchlorid (55 mg, 0.4 mmol, 2.0 Äquiv) wurde zugegeben, gefolgt von Zinkstaub (26.2 mg, 0.4 mmol, 2.0 Äquiv) und dem Katalysator **3a** (7.7 mg, 0.02 mmol, 10 Mol-%). Unter Rühren wurde das Rohr erneut für eine Minute evakuiert und wieder mit Argon befüllt. Entgastes THF (0.5 mL, tolerierter Wassergehalt: 10–300 ppm) wurde hinzugegeben und die Mischung bis zum Farbumschlag (ca. 1–2 min) von Rot nach Grün (abhängig vom Wassergehalt) gerührt. Substrat **1a** (34.6 mg, 0.2 mmol) wurde zügig hinzugegeben, gefolgt

von Trimethylsilylchlorid (76  $\mu$ L, 0.6 mmol, 3.0 Äquiv). Das Gefäß wurde mit einem gefetteten Glasstopfen und Metallklemme versiegelt und die Mischung für 24 h bei Raumtemperatur (23°C) gerührt. Dichlormethan (1 mL) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung anschließend in einen mit 15 mL eiskalter 1N wässr. HCl und 40 mL eiskaltem Diethylether gefüllten Scheidetrichter überführt. Das Reaktionsgefäß wurde mit weiteren 2 mL kaltem Diethylether nachgespült. Die Mischung wurde kurz (wenige Male) ausgeschüttelt und die wässrige Phase schnell abgetrennt. Diese Extraktion mit 1N HCl wurde insgesamt 6-mal wiederholt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden gerührt, bis die Entschüttung vollständig war (DC-Kontrolle, 5–10 min), anschließend vorsichtig mit ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert (pH 8) und dann mit Dichlormethan (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die Dichlormethan-Phase wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und das analysenreine Produkt **2a** in 88 % Ausbeute und 91 % *ee* erhalten.

Eingegangen am 8. Juni 2012

Online veröffentlicht am 23. Juli 2012

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse · Cyclisierungen · Radikalreaktionen · Reduktionen · Titan

- [1] a) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7276–7301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140–7165; b) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3404; c) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351–10372; d) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338.
- [2] a) L. Zhou, Y. Zhang, D. Shi, *Synthesis* **2000**, 91–98; b) G. A. Molander, C. N. Wolfe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9031–9036; c) Y. Yamamoto, D. Matsumi, K. Itoh, *Chem. Commun.* **1998**, 875–876; d) T. Shono, N. Kise, T. Fujimoto, N. Tominaga, H. Morita, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7175–7187; e) G. A. Kraus, J. O. Sy, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 77–83; f) E. J. Corey, S. G. Pyne, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2821–2824.
- [3] a) S. Aoki, Y. Watanabe, M. Sanagawa, A. Setiawan, N. Kotoku, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3148–3149; b) Y. Hirasawa, H. Morita, M. Shiro, J. Kobayashi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3991–3993; c) A. Patin, A. Kanazawa, C. Philouze, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3831–3837; d) S. Etahiri, V. Bultel-Poncé, C. Caux, M. Guyot, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1024–1027; e) A. Cutignano, G. Bifulco, I. Bruno, A. Casapullo, L. Gomez-Paloma, R. Riccio, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3743–3748.
- [4] Verwandte, unkatalysierte, reduktive Cyclisierungen: a) T. Miyazaki, H. Maekawa, K. Yonemura, Y. Yamamoto, Y. Yamanaoka, I. Nishiguchi, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1598–1602; b) E. Hasegawa, K. Okamoto, N. Tanikawa, M. Nakamura, K. Iwaya, T. Hoshi, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7715–7718; c) N. Kise, S. Agui, S. Morimoto, N. Ueda, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9407–9410; d) H. Maeda, H. Ashie, T. Maki, H. Ohmori, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1729–1733.
- [5] a) J. Zimmermann, M. P. Sibi, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 107–162; b) M. P. Sibi, S. Manyem, J. Zimmerman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263–3296.
- [6] Ausgewählte enantioselektive katalytische Synthesen von  $\alpha$ -oxygenierten Ketonen: a) X. Feng, Y. Nie, J. Yang, H. Du, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 624–627; b) P. Lehwald, M. Richter, C. Röhr, H.-w. Liu, M. Müller, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2439–2442; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2389–2392; c) M. Seto, J. L. Roizen, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6979–6982; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6873–6876; d) D. Minato, H. Arimoto, Y. Nagasue, Y. Demizu, O. Onomura, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6675–6683; e) D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1491–1495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1463–1467; f) W. Adam, R. T. Fell, V. R. Stegmann, C. R. Saha-

- Möller, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 708–714; g) D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217–1221; h) T. Hashiyama, K. Morikawa, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067–5068.
- [7] J. Streuff, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5507–5510.
- [8] Für ausgewählte Arbeiten, siehe: a) U. Jahn, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 121–189; b) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piestert, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25–52; c) A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Keller, P. Karbaum, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8084–8090; d) A. Gansäuer, M. Otte, L. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 416–417; e) C. A. Campos, J. B. Gianino, D. M. Pinkerton, B. L. Ashfeld, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5680–5683; f) A. Gansäuer, F. Piestert, I. Huth, T. Lauterbach, *Synthesis* **2008**, 3509–3515; g) A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Keller, J. Keil, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3484–3485; h) A. Fernández-Mateos, P. H. Teijón, R. R. Clemente, R. R. González, F. S. González, *Synlett* **2007**, 2718–2722; i) L. Zhou, T. Hirao, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6927–6933.
- [9] a) F. R. W. P. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 233–247; b) E. Cesarotti, H. B. Kagan, R. Goddard, C. Krüger, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *162*, 297–309; c) R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, *Organometallics* **1988**, *7*, 883–892; d) L. A. Paquette, K. J. Moriarty, R. D. Rogers, *Organometallics* **1989**, *8*, 1506–1511.
- [10] a) J. Wen, J. Zhao, T. You, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *245*, 278–280; b) A. Bensari, J.-L. Renaud, O. Riant, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3863–3865; c) A. Chatterjee, T. H. Bennur, N. N. Joshi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5668–5671.
- [11] Wir vermuten, dass das Hydrochlorid an den Katalysator koordiniert und so den beobachteten Effekt hervorruft. Siehe auch: A. Gansäuer, M. Behlendorf, D. von Laufenberg, A. Fleckhaus, C. Kube, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers II, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4819–4823; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4739–4742. Für eine detaillierte Übersicht der getesteten Additive, siehe die Hintergrundinformationen.
- [12] Die Cyclisierung kann auch ohne Titankatalysator stattfinden, allerdings werden hierzu harschere Reaktionsbedingungen benötigt (20 Äquiv. Zn, 6 Äquiv. TMSCl, Lutidin, Erhitzen unter Rückfluss in THF). Siehe Lit. [2f].
- [13] Die Absolutkonfiguration wurde für (*S*)-**2a** und (*S*)-**2m** durch asymmetrische Dihydroxylierung und anschließende Oxidation von 1-Phenylcyclopenten bzw. 1-Phenylcyclohexen bestimmt. Darüber hinaus entsprachen die spezifischen optischen Drehungen den Literaturwerten (siehe Lit. [6d]). Die Absolutkonfiguration von **2j** wurde mithilfe von CD-Spektroskopie bestimmt (siehe die Hintergrundinformationen).
- [14] Generell scheinen die Größe des  $\alpha$ -Substituenten und die des neu gebildeten Rings die Substrat-Katalysator-Koordination und somit auch den Enantiomerenüberschuss zu beeinflussen. Im Fall von **2n** könnten Wasserstoffbrücken einen zusätzlichen Effekt haben.
- [15] Eine zusätzliche Aktivierung des Nitrils ist ebenfalls möglich. Für Details, siehe: A. Fernández-Mateos, P. H. Teijón, L. M. Burón, R. R. Clemente, R. R. González, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973–9982.
- [16] Die Relativkonfiguration von **6** wurde über ein NOESY-Experiment bestätigt. Produkt **7** und das entsprechende *syn*-Diol wurden auf unabhängigem Weg synthetisiert, um die Relativkonfiguration abzusichern (siehe die Hintergrundinformationen).