

Redoxumpolung

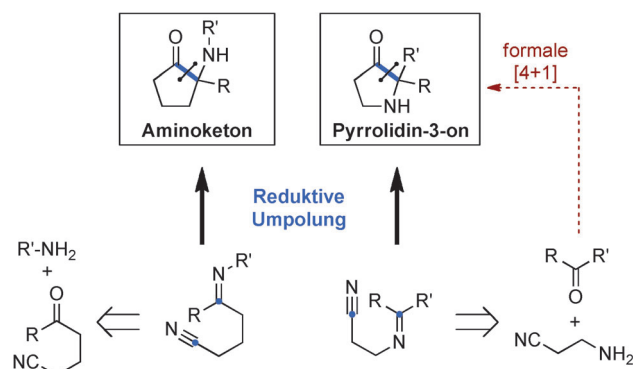
Praktische Titan(III)-katalysierte Synthese von cyclischen Aminoketonen und Pyrrolidinonen – Entwicklung einer formalen [4+1]-Cycloaddition**

Georg Frey, Hieu-Trinh Luu, Plamen Bichovski, Markus Feurer und Jan Streuff*

α -Aminierte Carbonylverbindungen sind wichtige Bausteine für die Synthese bioaktiver Moleküle.^[1] Daher ist ein leichter Zugang zu cyclischen α -Aminoketonen und den verwandten Pyrrolidin-3-onen, die Strukturmodelle von vielen Naturstoffen und Wirkstoffkandidaten darstellen, erforderlich.^[2] Zwar sind Vorschriften zur Synthese dieser Verbindungen bekannt,^[3,4] jedoch sind die Möglichkeiten zum Einbau eines tetrasubstituierten, aminierte α -Kohlenstoffs begrenzt.^[5] Unseres Wissens nach wurde bis heute keine Methode publiziert, die solche α -Aminoketone und Pyrrolidin-3-one auf direktem Weg zugänglich macht.

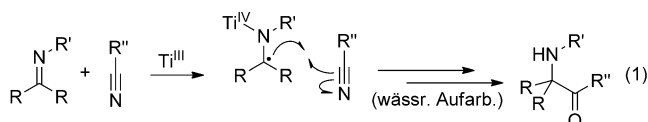
Ultra, Cuerva, Gansäuer und Mitarbeiter berichteten 2006 über eine titanocen-katalysierte reduktive Umpolung eines Carbonyls in einer Michael-Reaktion.^[6–8] Wir haben dieses Prinzip im Jahr 2011 auf die Kreuzkupplung von Michael-Akzeptoren zu 1,4- oder 1,6-difunktionalisierten Produkten übertragen,^[9] und im Anschluss gelang uns die Entwicklung einer enantioselektiven Kreuzkupplung zwischen Ketonen und Nitrilen.^[10] Vor kurzem wurde dann eine Ti^{III} -katalysierte Umpolung von Halbaminalen publiziert.^[11] Hier berichten wir über die Anwendung der titankatalysierten reduktiven Umpolung auf die Synthese von Aminoketonen und Pyrrolidinonbausteinen, welche den direkten Aufbau der C-C-Bindung zwischen der Carbonylfunktion und dem α -aminierten Kohlenstoff erlaubt (Schema 1). Auf diese Weise können beide Motive direkt aus den entsprechenden Iminonitrilen hergestellt werden, die wiederum leicht über Kondensation aus den kommerziell erhältlichen oder literaturbekannten Ketonen zugänglich sind. Die Sequenz aus Ketiminbildung gefolgt von reduktiver Umpolung zu Pyrrolidinonen stellt darüber hinaus eine formale [4+1]-Cycloaddition dar, für die nur wenige Beispiele bekannt sind.^[12,13]

Unsere Idee war, dass ein Ti^{III} -Katalysator (aus einer Ti^{IV} -Vorstufe und Zinkpulver gebildet) in der Lage sein sollte, einen Ein-Elektronen-Übertrag auf das Imin durchzuführen und den anschließenden Angriff des Aminomethylradikals



Schema 1. Konzept zur Aminoketon- und Pyrrolidinonsynthese mittels reduktiver Umpolung von Iminonitrilen.

auf das Nitril zu vermitteln [Gl. (1)]. Weitere Reduktion gefolgt von wässriger Aufarbeitung würde dann die gewünschten Aminoketone liefern.^[14]

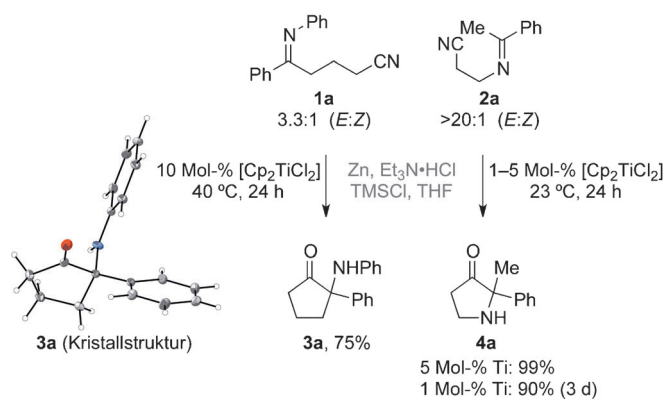


Dieser Ansatz wurde durch einige Berichte über reduktive Pinakol-Dimerisierungen von Iminen mit verschiedenen Katalysatoren inklusive $[Cp_2TiCl_2]$ gestützt,^[7,15] was uns dazu veranlasste, mit den Untersuchungen zu dieser reduktiven Umpolungsreaktion zu beginnen. Nach ersten erfolgreichen Ergebnissen wurde die Reaktion für beide Cyclisierungstypen anhand der Substrate **1a** und **2a** optimiert.^[16] Ausgehend von Iminonitril **1a** wurden 10 Mol-% $[Cp_2TiCl_2]$ und eine leicht erhöhte Temperatur (40 °C) als optimale Bedingungen identifiziert, um hohe Ausbeuten an Aminoketon **3a** zu erhalten (Schema 2). Substrat **2a** war bereits bei Raumtemperatur ausreichend reaktiv, sodass der vollständige Umsatz zu Pyrrolidinon **4a** bereits unter diesen Bedingungen mit 5 Mol-% Katalysator erfolgte. In Gegenwart von nur 1 Mol-% Titanocen wurden nach 3 Tagen noch 90 % Pyrrolidinon isoliert. Diese reduktive Cyclisierung fand bereits in Gegenwart von nur $[Cp_2TiCl_2]$ und Zink statt, allerdings beobachteten wir in der Regel 15–20 % höhere Ausbeuten unter Zusatz von $Et_3N \cdot HCl$. Die Zugabe von $TMSCl$ hatte einen ähnlich vorteilhaften Effekt auf Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute.^[17] Die Imine **1** wurden als Isomerengemisch eingesetzt,

[*] G. Frey, H.-T. Luu, P. Bichovski, M. Feurer, Dr. J. Streuff
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 Dr. Nils Trapp für die Kristallstrukturanalyse sowie dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die finanzielle Unterstützung.

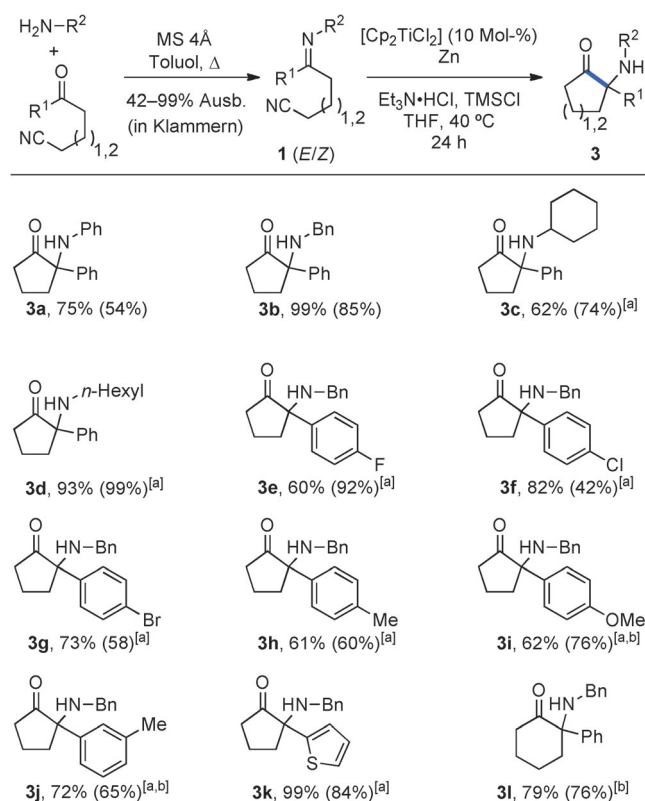
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201302460> zu finden.



Schema 2. Erste Ergebnisse und Bestätigung der Struktur von Amino-keton **3a** mittels Kristallstrukturanalyse (thermische Ellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).^[18]

und beide Isomere wurden problemlos in das gewünschte Produkt überführt.

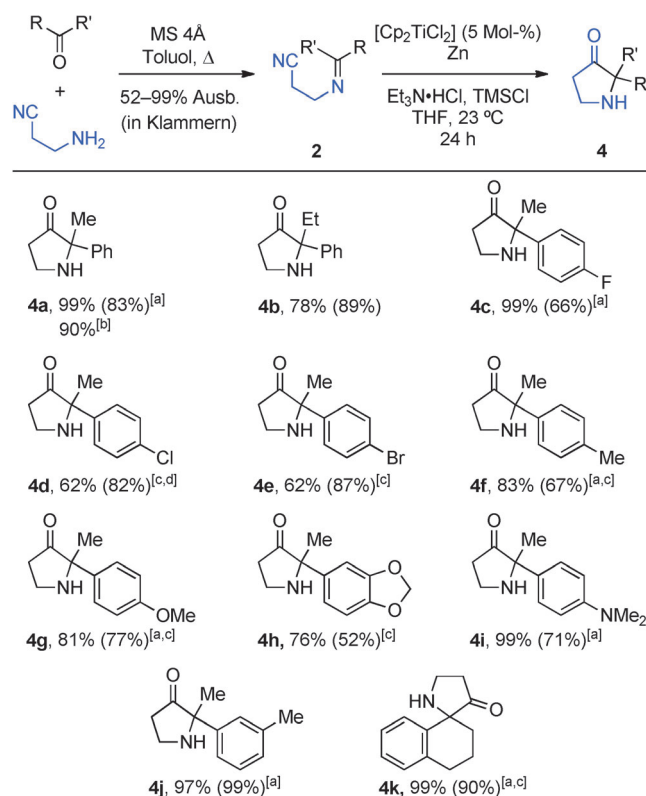
Mit dem Ziel, eine zuverlässige Methode für die Synthese von α -Aminoketonen mit einem tetrasubstituierten α -Kohlenstoff zu entwickeln, wurde die Reaktion anhand verschiedener Iminsubstrate getestet (Schema 3). Diese wurden über die Kondensation der entsprechenden Ketone mit den jeweiligen Aminen synthetisiert, die für gewöhnlich quantitativen Umsatz lieferte.^[16] Die anschließende reduktive Um-



Schema 3. Titankatalysierte reduktive Synthese von Aminoketonen. Ausbeuten der isolierten Produkte. Klammern zeigen die Ausbeuten der Iminbildung. [a] Keine Säulenchromatographie erforderlich. [b] 48 h Reaktionszeit.

polung zu α -Aminoketonen **3** tolerierte N-arylierte, N-benzylierte und N-alkylierte Imine, die in guten Ausbeuten cyclisiert wurden. Die Umsetzung von N-Benzylketimin **1b** war quantitativ (99% Ausbeute), weshalb alle weiteren Substratvariationen mit dieser Gruppe durchgeführt wurden. Der α -Kohlenstoff konnte mit alkyl-, alkoxy- und halogensubstituierten Arenen (**3e–j**) sowie einer 2-Thiophenylgruppe (**3k**) versehen werden. Die Bildung des 2-Aminocyclohexanons **3l** verlief ebenfalls problemlos und lieferte 79% Ausbeute. Einzig für die Cyclisierungen zu **3i**, **3j** und **3l** musste die Reaktionszeit auf 48 h verlängert werden. Darüber hinaus erlaubte unser optimiertes Protokoll in 9 von 12 Fällen die chromatographiefreie Isolierung der reinen Produkte.

Im Anschluss daran wurde die Synthese von Pyrrolidinonen (**4**) ausgearbeitet (Schema 4). Wie zuvor erwähnt, erfolgten diese Cyclisierungen unter milderen Bedingungen mit

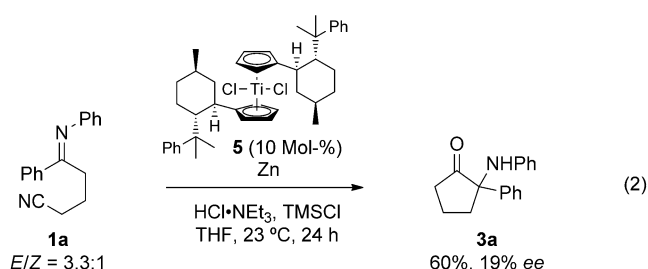


Schema 4. Titankatalysierte reduktive Synthese von Pyrrolidinonen. Formale [4+1]-Cycloadditionssequenz. Ausbeuten der isolierten Produkte. Klammern zeigen die Ausbeuten der Iminbildung. [a] Keine Säulenchromatographie erforderlich. [b] 1 Mol-% Katalysator, 3 d Reaktionszeit, ohne Zugabe von Et₃N·HCl. [c] 10 Mol-% Katalysator. [d] 48 h Reaktionszeit.

oftmals geringerer Katalysatorbeladung und zum Teil quantitativer Ausbeute. Zusammen mit dem iminbildenden Schritt stellte sich diese formale [4+1]-Sequenz als ein praktischer Zugang zu diesen Verbindungen heraus. Erneut konnten verschiedene Alkyl- und Arylgruppen an dem tetrasubstituierten α -Kohlenstoff installiert werden. Das 4-fluorphenylierte Produkt **4c** wurde ebenfalls in 99% Ausbeute in Gegenwart von 5 Mol-% Katalysator erhalten. Mit 10 Mol-%

Titankatalysator lieferten 4-Chlor- und 4-Bromphenyl-substituierte sowie mit elektronenreicheren Aromaten versehene Substrate gute Resultate (**4d–h**, 62–83 %). Mit 4-Dimethylamino- und 3-Methylphenylsubstituenten erhielten wir dagegen bereits mit 5 Mol-% $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ quantitativen Umsatz (97–99 % Ausbeute), und die anspruchsvollere Cyclisierung zu dem spirocyclischen Produkt **4k** verlief mit 10 Mol-% Katalysator ebenfalls vollständig. So wurden für beide Reaktionstypen gute bis sehr gute Ausbeuten beobachtet, und eine Säure-Base Extraktion erlaubt in vielen Fällen die direkte Produktisolierung. Bisher war jedoch ein Arylsubstituent am Iminkohlenstoff notwendig, um gute Resultate zu erzielen.

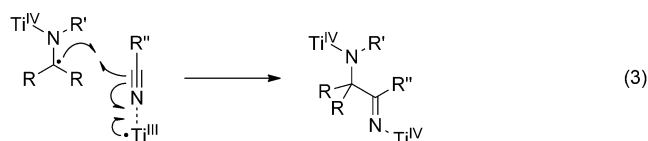
Wir untersuchten ebenfalls die entsprechende enantioselektive reduktive Imin-Nitril-Kupplung. Mit Vollhardts von 8-Phenylmenthol abgeleitetem Katalysator **5** und Substrat **1a** (eingesetzt als 3.3:1 *E/Z*-Gemisch) wurde ein maximaler Enantiomerenüberschuss von 19 % erhalten [Gl. (2)].^[16,19] Ein stöchiometrisches Experiment mit Komplex **5** lieferte



vergleichbare Ergebnisse.^[16] Andere bekannte chirale Titanocenokatalysatoren lieferten bedeutend schlechtere Resultate. Unter identischen katalytischen Bedingungen wurde Produkt **3b** ausgehend von dem entsprechenden Benzylimin **1b** (1:1 *E/Z*-Verhältnis) lediglich als Racemat isoliert. Die Iminkonfiguration könnte eine Schlüsselrolle in der asymmetrischen Induktion spielen, allerdings geht diese Stereoinformation im Moment des Elektronentransfers und der Bildung des Aminomethylradikals verloren. Wir nehmen daher an, dass der enantiodiskriminierende Schritt erst im Anschluss erfolgt. Mehrere Versuche zur asymmetrischen Cyclisierung von **2a**, das ausschließlich als *E*-Isomer vorlag, lieferten ebenfalls racemisches Material. Wir schließen daraus, dass mit konventionellen Titanocenen keine hohen Enantioselektivitäten erreicht werden können und das Design neuer Katalysatoren erforderlich sein wird.

Bereits zu Beginn unserer Experimente fanden wir, dass in Abwesenheit des Titankatalysators keine Cyclisierungsprodukte gebildet werden. Auch katatalytische Mengen ZnCl_2 lieferten nicht die gewünschten Produkte.^[16] Zusammen mit der Beobachtung, dass eine Farbänderung bei Zugabe des Substrats zu dem vorgenerierten Katalysator stattfindet, belegen diese Experimente, dass eine Substratkoordination an den Katalysator notwendig ist, damit das jeweilige Produkt gebildet werden kann. Dies ist interessant, da eine Ti-N-Bindung gewöhnlich deutlich schwächer ist als eine Ti-O-Bindung ($\Delta\Delta H_f^{298} = 47 \text{ kcal mol}^{-1}$),^[20] wie sie in anderen Ti^{III} -katalysierten Reaktionen eine Schlüsselrolle spielt.^[8] Anders als in Gleichung (1) gezeigt, ist es möglich, dass die Nitrilgruppe durch eine zweite Titan(III)-Spezies

aktiviert wird, was dazu führt, dass zwei Titan(IV)-Komplexe an das Produkt koordinieren [Gl. (3)]. Diese zusätzliche Aktivierung wurde bereits für Ti^{III} -katalysierte Radikaladditionen an Nitrile nach Epoxidöffnungen diskutiert,^[21] die mit der Aktivierung von Carbonylen durch einen Ti^{III} -Katalysator in Barbier-Allylierungen und verwandten Reaktionen vergleichbar ist.^[22]



Die Tatsache, dass die Cyclisierung von **1a** mit dem sperrigeren Katalysator **5** eine deutlich niedrigere Ausbeute lieferte, deutet in diese Richtung, da die Koordination eines zweiten Titanocens an das Substrat in diesem Fall deutlich ungünstiger ist. Da in der zu Beginn ablaufenden Reduktion mit Zink das wohlbekannte limettengrüne $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ -Dimer gebildet wurde, gehen wir davon aus, dass die Titelreaktion Titan(III)-katalysiert abläuft. Dennoch sollte erwähnt werden, dass die Kupplung von *N*-Propylbenzaldimin mit Propionitril bereits mit stöchiometrischen Mengen eines Alkenyltitan(II)-isopropoxidkomplexes bekannt ist.^[14]

Zusammenfassend wurde eine reduktive Imin-Nitril-Kupplung entwickelt, die einen direkten Zugang zu α -aminierten Ketonen und Pyrrolidin-3-onen mit tetrasubstituierten α -Kohlenstoffzentren liefert. Bei letzteren stellt die Sequenz aus Iminbildung und reduktiver Cyclisierung eine formale [4+1]-Cycloaddition dar. Gegenwärtig verfolgen wir die Synthese neuer Katalysatoren für die entsprechende asymmetrische Reaktion und die Anwendung dieser Methodik auf weitere Substratklassen.

Eingegangen am 24. März 2013
Online veröffentlicht am 6. Juni 2013

Stichwörter: Katalyse · Radikalreaktionen · Reduktionen · Titan · Umpolung

- [1] Übersichtsartikel: a) A. Russo, C. D. Fusco, A. Lattanzi, *RSC Adv.* **2012**, 2, 385–397; b) A. M. R. Smith, K. K. Hii, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1637–1656; c) T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, *Molecules* **2010**, 15, 917–958; d) C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4584–4671; e) J. M. Janey, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4364–4372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4292–4300; f) E. Erdik, *Tetrahedron* **2004**, 60, 8747–8782; g) C. Greck, B. Drouillard, C. Thomassigny, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1377–1385.
- [2] Beispiele: a) M. A. H. Ismail, M. N. Aboul-Enein, K. A. M. Abouzid, D. A. A. E. Ella, N. S. M. Ismail, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 3739–3746; b) T. Yasuzawa, T. Iida, K. Muroi, M. Ichimura, K. Takahashi, H. Sano, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 3728–3731; c) S. M. Nasirov, L. G. Kuz'mina, Y. T. Struchkov, I. A. Israilov, M. S. Yunusov, S. Y. Yunusov, *Chem. Nat. Compd.* **1980**, 16, 55–60; d) R. H. F. Manske, R. Rodrigo, D. B. MacLean, D. E. F. Gracey, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 3585–3588; e) Y. Inubushi, H. Ishii, B. Yasui, M. Hashimoto, T. Harayama, *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 82–91.
- [3] Schlüsselpublikationen: a) D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8094–8097; b) D. A. DiRocco, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6006–6008; *Angew. Chem. Int. Ed.*

- 2012, 51, 5904–5906; c) R. Matsubara, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8161–8163; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7993–7995; d) A. Villar, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñoz, *Chem. Commun.* **2005**, 3304–3306; e) N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5360–5361; f) S. K.-Y. Leung, J.-S. Huang, J.-L. Lang, C.-M. Che, Z.-Y. Zhou, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 354–357; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 340–343; g) N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6254–6255; h) J.-L. Liang, X.-Q. Yu, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **2002**, 124–125; i) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2742–2753; j) S. Locciuro, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 593–596; k) P. W. Neber, A. v. Friedolsheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1926**, 449, 109–134; l) P. Rabe, K. Kindler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1918**, 51, 466–467.
- [4] Ausgewählte Arbeiten: a) R. Akue-Gedu, P. Gautret, J.-P. Le-lieur, B. Rigo, *Synthesis* **2007**, 3319–3322; b) S. Berlin, C. Ericsson, L. Engman, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8386–8396; c) A. Westerlund, J.-L. Gras, R. Carlson, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5879–5883; d) A. Hirshfeld, W. Taub, E. Glotter, *Tetrahedron* **1972**, 28, 1275–1287.
- [5] a) F.-g. Sun, S. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3632–3635; b) K.-J. Wu, G.-Q. Li, Y. Li, L.-X. Dai, S.-L. You, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 493–495; c) J. Robertson, A. J. Tyrrell, P. T. Chovatia, S. Skerratt, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7141–7143; d) X.-W. Sun, W. Wang, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5807–5809; e) A. Alex, B. Larmanjat, J. Marrot, F. Couty, O. David, *Chem. Commun.* **2007**, 2500–2502; f) J. L. Moore, M. S. Kerr, T. Rovis, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11477–11482; g) D. A. Evans, D. S. Johnson, *Org. Lett.* **1999**, 1, 595–598; h) R. S. Atkinson, E. Barker, P. J. Edwards, G. A. Thomson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7863–7866; i) J. K. Crandall, T. Reix, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2513–2516; j) D. Desmaële, N. Champion, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4447–4450; k) J. Patjens, R. Ghaffari-Tabrizi, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 905–907; l) D. G. Farnum, G. R. Carlson, *Synthesis* **1972**, 191–192; m) C. Sandris, G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 345–349.
- [6] R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5433–5436.
- [7] Ein Übersichtsartikel zu metallkatalysierten reduktiven Umpolungsreaktionen: J. Streuff, *Synthesis* **2013**, 45, 281–307.
- [8] Ausgewählte Übersichtsartikel zu Ti^{III}-vermittelten und -katalysierten Reaktionen: a) B. Rossi, S. Prosperini, N. Pastori, A. Clerici, C. Punta, *Molecules* **2012**, 17, 14700–14732; b) U. Jahn, *Top. Curr. Chem.* **2012**, 320, 121–189; c) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piester, *Top. Curr. Chem.* **2007**, 279, 25–52; d) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 63–91; e) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5714–5731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5556–5573; f) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2771–2788; g) A. Fürstner, B. Bogdanović, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2582–2609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2442–2469. Für grundlegende Arbeiten, siehe: h) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12849–12859; i) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 986–997.
- [9] J. Streuff, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5507–5510.
- [10] J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. Frey, U. Gellrich, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8789–8792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8661–8664.
- [11] X. Zheng, X.-J. Dai, H.-Q. Yuan, C.-X. Ye, J. Ma, P.-Q. Huang, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 3578–3582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3494–3498.
- [12] Gewöhnlich sind solche [4+1]-Cycloadditionen für 1,3-konjugierte Systeme und CO, Carbenen oder verwandten Partnern bekannt. Beispiele: a) F. Beaumier, M. Dupuis, C. Spino, C. Y. Legault, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5938–5953; b) J. P. Morderdyk, C. W. Bielawski, *Nat. Chem.* **2012**, 4, 275–280; c) T. Ohmura, K. Masuda, I. Takase, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16624–16625; d) N. Chatani, M. Oshita, M. Tobisu, Y. Ishii, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7812–7813; e) M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2943–2946; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2691–2694.
- [13] Weitere formale [4+1]-Cycloadditionen: a) J.-R. Chen, W.-R. Dong, M. Candy, F.-F. Pan, M. Jörres, C. Bolm, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6924–6927; b) T. Inami, S. Sako, T. Kurahashi, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3837–3839; c) Z. Shi, B. Tan, W. W. Y. Leong, X. Zeng, M. Lu, G. Zhong, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5402–5405; d) A. Mizuno, H. Kusama, N. Iwasawa, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8468–8470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8318–8320; e) R. W. Coscia, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2496–2498; f) P. G. Andersson, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8696–8698; g) L. S. Liebeskind, R. Chidambaram, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5025–5026.
- [14] Beispiele für stöchiometrische reduktive Imin-Nitril-Kupplungen: a) Y. Gao, Y. Yoshida, F. Sato, *Synlett* **1997**, 1353–1354; b) J. E. Hill, P. E. Fanwick, I. P. Rothwell, *Organometallics* **1992**, 11, 1775–1777.
- [15] Beispiele: a) P. Vairaprakash, M. Periasamy, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1233–1236; b) B. Hatano, A. Ogawa, T. Hirao, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9421–9424; c) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3333–3336; d) P. Liao, Y. Huang, Y. Zhang, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1483–1486.
- [16] Für weitere Details siehe die Hintergrundinformationen.
- [17] Eine Diskussion ähnlicher Additiveffekte: A. Gansäuer, M. Behlendorf, D. V. 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.
- [18] CCDC 924705 (**3a**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [19] R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, *Organometallics* **1988**, 7, 883–892.
- [20] Gasphasenwerte: $\Delta H_f^{298}(\text{Ti-N}) = 111 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta H_f^{298}(\text{Ti-O}) = 158 \text{ kcal mol}^{-1}$. Siehe: J. A. Dean, *Lange's Handbook of Chemistry*, 15. Aufl., McGraw-Hill, New York, **1999**, S. 4.52.
- [21] a) A. Fernández-Mateos, P. H. Teijón, L. M. Burón, R. R. Clemente, R. R. González, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9973–9982; b) A. Fernández-Mateos, L. M. Burón, R. R. Clemente, A. I. R. Silvo, R. R. González, *Synlett* **2004**, 1011–1014.
- [22] a) J. Muñoz-Bascón, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, A. Rosales, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14479–14486; b) J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2295–2300; c) R. E. Estévez, J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, D. Chokesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2774–2791; d) A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2004**, 2628–2629.