

Diastereoselektive Synthese von offenkettigen sekundären Alkyl-lithiumverbindungen und Abfangreaktionen mit Elektrophilen**

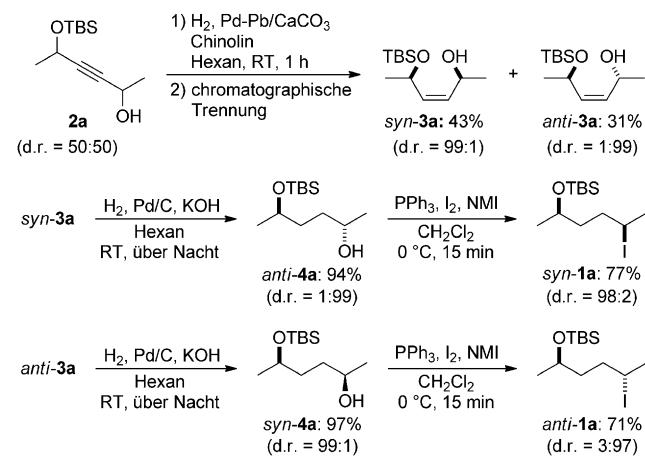
Guillaume Dagousset, Kohei Moriya, Rasmus Mose, Guillaume Berionni,
Konstantin Karaghiosoff und Paul Knochel*

Abstract: Ein praktischer stereoselektiver Iod-Lithium-Austausch ermöglicht erstmals die Synthese von funktionalisierten stereodefinierten acyclischen sekundären nicht-stabilisierten Lithiumreagentien aus den entsprechenden sekundären Alkyliodiden. Diese Lithiumreagentien reagieren mit verschiedenen Elektrophilen, einschließlich Kohlenstoff-Elektrophilen, unter hoher Retention der Konfiguration. Kinetische Daten zur konfigurationellen Stabilität dieser acyclischen Alkylolithiumreagentien werden präsentiert. Die Methode bietet einen neuen, allgemeinen Zugang zu chiralen Synthons für die stereoselektive Synthese von offenkettigen Molekülen.

Dank ihrer hohen Reaktivität sind Organolithiumverbindungen wichtige Reagenzien in der organischen Synthese.^[1] Insbesondere die stereoselektive Herstellung von stabilisierten Alkylolithiumverbindungen,^[2,3] wie z.B. α -Heteroatom-substituierten Alkyl-,^[4] Benzyl-^[5,6] und Allylorganolithiumreagentien,^[3,6] sowie deren Folgereaktionen mit Elektrophilen wurden umfangreich untersucht. Dennoch stellt die Synthese von nicht-stabilisierten Alkylolithiumreagentien, besonders von acyclischen sekundären Alkylolithiumverbindungen, sowie deren stereoselektiver Abfang eine große Herausforderung dar.^[7]

Vor kurzem konnten wir zeigen, dass sekundäre Cyclohexyllithiumreagentien stereoselektiv durch einen I/Li-Austausch hergestellt werden können. Sofortiges Abfangen mit verschiedenen Elektrophilen verläuft in den meisten Fällen unter Erhaltung der Konfiguration.^[8a] Zudem haben diese Organolithiumverbindungen durch ihre direkte Verwendung in Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen vor kurzem an Bedeutung gewonnen.^[9] Hier berichten wir nun von der ersten allgemeinen Synthese stereodefinierter acyclischer nicht-stabilisierter sekundärer Alkylolithiumreagentien, welche mit einer Reihe an Elektrophilen, einschließlich Kohlenstoff-Elektrophilen, abgefangen werden können.

Zuerst synthetisierten wir *syn*- und *anti*-Diastereomere verschiedener acyclischer sekundärer Iodide des Typs **1** über eine direkte Synthese, die im Falle der Iodide *syn*-**1a** und *anti*-**1a** detailliert dargestellt ist (Schema 1).^[10] Anschließend wurde eine 1:1-Mischung der mühelos hergestellten Alkinylalkohole^[11] *syn*-**2a** und *anti*-**2a** teilweise hydriert (Lindlar-



Schema 1. Stereoselektive Synthese von acyclischen sekundären *syn*- und *anti*-Alkyliodiden **1a** (d.r. = *syn*:*anti*-Verhältnis). TBS = *tert*-Butylsilyl.

Hydrierung: H_2 , mit Pb vergiftetes Pd auf CaCO_3 , Chinolin, Hexan, RT, 1 h)^[12,13] und führte zu den zwei chromatographisch trennbaren diastereomeren (*Z*)-Allylalkoholen *syn*-**3a** (43%; d.r. = 99:1) und *anti*-**3a** (31%; d.r. = 1:99). Sequentielle Hydrierung (H_2 , Pd auf Kohle, KOH, Hexan, RT, über Nacht)^[13] von reinem *syn*-**3a** und reinem *anti*-**3a** lieferte die entsprechenden Alkohole *anti*-**4a** (94%; d.r. = 1:99) und *syn*-**4a** (97%; d.r. = 99:1) unter Retention der Konfiguration.^[14] Eine anschließende $\text{S}_{\text{N}}2$ -Iodierung von *syn*-**4a** und *anti*-**4a** (PPh_3 , I_2 , NMI (*N*-Methylimidazol), CH_2Cl_2 , 0 °C, 15 min)^[15] lieferte die erwarteten Iodide *syn*-**1a** (77%; d.r. = 98:2) und *anti*-**1a** (71%; d.r. = 3:97). Die *syn*- oder *anti*-Konfiguration des Alkohols **4a** wurde durch einen Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der beiden Diastereomeren von **4a** mit denen von *syn*-**4a**, das aus kommerziell erhältlichem *syn*-2,5-Hexandiol^[10] hergestellt wurde, festgestellt. Dies ermöglichte uns, die Stereochemie von *syn*-**1a** und *anti*-**1a** eindeutig zuordnen.

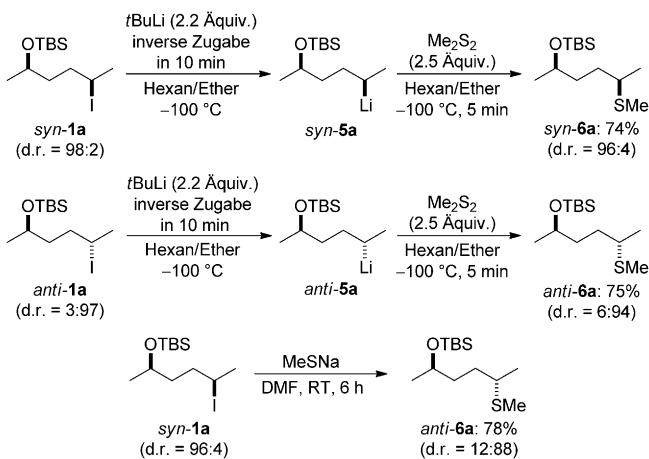
Das Alkyliodid *syn*-**1a** wurde in einer I/Li-Austauschreaktion eingesetzt. Folglich führte die tropfenweise Zugabe von *syn*-**1a** zu einer Lösung von *t*BuLi in Hexan/Ether (3:2) innerhalb von 10 min bei –100 °C (inverse Zugabe) zum Li-

[*] Dr. G. Dagousset, K. Moriya, R. Mose, Dr. G. Berionni, Prof. Dr. K. Karaghiosoff, Prof. Dr. P. Knochel
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)
E-Mail: Paul.Knochel@cup.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.knochel.cup.uni-muenchen.de/>

[**] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB749, B2) unterstützt. Wir danken der BASF SE (Ludwigshafen) und Rockwood Lithium GmbH (Frankfurt) für großzügige Chemicalienspenden sowie Prof. Dr. H. Mayr für wertvolle Diskussionen. G.D. und G.B. danken der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für Stipendien. K.M. dankt dem DAAD für ein Stipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201308679> zu finden.

thiumreagens *syn*-**5a**, das nach sofortigem Auffangen mit Me_2S_2 in 74 % Ausbeute unter fast vollständiger Erhaltung der Konfiguration zum Thioether *syn*-**6a** führte (d.r. = 96:4; Schema 2). Ebenso wurde das Lithiumreagens *anti*-**5a** aus dem Iodid *anti*-**1a** hergestellt, welches mit Me_2S_2 zum *anti*-Thioether *anti*-**6a** in 75 % Ausbeute und exzellenter Diastereoselektivität reagierte (d.r. = 6:94).



Schema 2. Stereoselektive Synthese von acyclischen sekundären *syn*- und *anti*-Alkyliodiden **1a** (d.r. = *syn*:*anti*-Verhältnis). Ether = Diethylether.

reoselektivität reagierte (d.r. = 6:94). Die Reaktion des Iodids *syn*-**1a** mit Natriumthiomethylat führte über eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zum Thioether *anti*-**6a** in 78 % Ausbeute (d.r. = 12:88), was die insgesamte Erhaltung der Konfiguration der I/Li-Austauschreaktion und der Auffangreaktion mit Me_2S_2 bestätigte (Schema 2).

Durch verbesserte Reaktionsbedingungen konnten wir einen stereospezifischen Zugang zu verschiedenen neuen nicht-stabilisierten acyclischen sekundären Alkyllithiumverbindungen *syn*- und *anti*-**5a-d** aus den entsprechenden acyclischen *syn*- und *anti*-Alkyliodiden **1a-d**^[10] erhalten und deren Reaktivitäten mit einer Reihe von Elektrophilen testen (Tabelle 1). Die Reaktionen von *syn*-**5a** mit Benzolsulfonylchlorid und Chlordiphenylphosphan lieferten das erwartete Alkylchlorid *syn*-**7** sowie das Alkyldiphenylphosphansulfid *syn*-**8**^[16] in Ausbeuten von 61–81 % unter fast vollständiger

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Nr.	Li-Reagens	E^+	Produkt	Ausb. ^[a] d.r. ^[b]
3	<i>anti</i> - 5a (3:97)	PhSO_2Cl	<i>anti</i> - 7	58 7:93
4	<i>anti</i> - 5a (3:97)	Ph_2PCl $\text{S}_8^{[16]}$	<i>anti</i> - 8	82 5:95
5	<i>syn</i> - 5b (96:4)	Me_2S_2	<i>syn</i> - 9	65 94:6
6	<i>syn</i> - 5b (96:4)	Ph_2PCl $\text{S}_8^{[16]}$	<i>syn</i> - 10	76 94:6
7	<i>anti</i> - 5b (8:92)	Me_2S_2	<i>anti</i> - 9	70 9:91
8	<i>anti</i> - 5b (8:92)	Ph_2PCl $\text{S}_8^{[16]}$	<i>anti</i> - 10	74 9:91
9	<i>syn</i> - 5c (98:2)	Me_2S_2	<i>syn</i> - 11	75 95:5
10	<i>anti</i> - 5c (2:98)	Me_2S_2	<i>anti</i> - 11	73 6:94
11	<i>syn</i> - 5d (98:2)	Me_2S_2	<i>syn</i> - 12	73 96:4
12	<i>syn</i> - 5d (98:2)	Ph_2S_2	<i>syn</i> - 13	78 96:4
13	<i>anti</i> - 5d (8:92)	Me_2S_2	<i>anti</i> - 12	73 9:91
14	<i>anti</i> - 5d (8:92)	Ph_2S_2	<i>anti</i> - 13	77 8:92

Tabelle 1: Diastereoselektive Auffangreaktionen von acyclischen sekundären *syn*- und *anti*-Alkyllithiumreagentien **5a-d** mit Elektrophilen.

Nr.	Li-Reagens	E^+	Produkt	Ausb. ^[a] d.r. ^[b]
1	<i>syn</i> - 5a (98:2)	PhSO_2Cl	<i>syn</i> - 7	61 96:4
2	<i>syn</i> - 5a (98:2)	Ph_2PCl $\text{S}_8^{[16]}$	<i>syn</i> - 8	81 96:4

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt in %. [b] Diastereomerenverhältnis (*syn*:*anti*-Verhältnis) bestimmt durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie.

Erhaltung der Konfiguration (d.r. = 96:4; Tabelle 1, Nr. 1, 2), während Reaktionen von *anti*-**5a** mit denselben Elektrophilen zu *anti*-**7** und *anti*-**8**^[16] in ähnlichen Ausbeuten (58–82 %) mit wiederum exzellenten Diastereoselektivitäten führten (d.r. = 7:93 und 5:95; Tabelle 1, Nr. 3, 4).

Verschiedene *syn*- und *anti*-Aryl-substituierte sekundäre Iodide **1b–d** (**1b**: Ar = *p*-Me₂N*C₆H₄*, **1c**: Ar = *p*-TBSOC₆H₄, **1d**: Ar = Ph) wurden ebenso in exzellerter Diastereomerereinheit synthetisiert (bis zu d.r. = 98:2)^[10] und in einer I/Li-Austauschreaktion eingesetzt (Tabelle 1, Nr. 5–14). Diese Substituenten (*p*-Me₂N; Nr. 5–8 und *p*-TBSO; Nr. 9, 10) konnten gut toleriert werden, und der I/Li-Austausch verläuft in allen Fällen mit hoher Stereoselektivität. Nach Abfangreaktionen mit Me₂S₂, Ph₂PCl^[16] oder Ph₂S₂ wurden die erwarteten Produkte *syn*- oder *anti*-**9–13** in 65–77 % Ausbeute unter Erhaltung der Konfiguration isoliert (bis zu d.r. = 96:4 bzw. 6:94; Tabelle 1, Nr. 5–14).

Mit dem Ziel, die relative Stereochemie der sekundären Alkyliodide **1b–d** und der Produkte **9–13** zu bestimmen, wurden einige Röntgenstrukturanalysen durchgeführt.^[17] Dazu wurde das quartäre Ammoniumtosylat *syn*-**14**^[17] durch eine Reaktion von *syn*-**1b** mit Methyltosylat in Aceton hergestellt (Abbildung 1). Nach Umkristallisation aus Chloroform wurde die relative Stereochemie dieses Salzes durch Röntgenstrukturanalyse eindeutig als *syn*-Konformation zu-

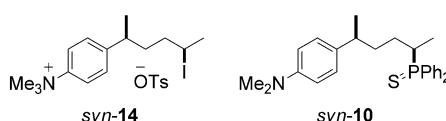
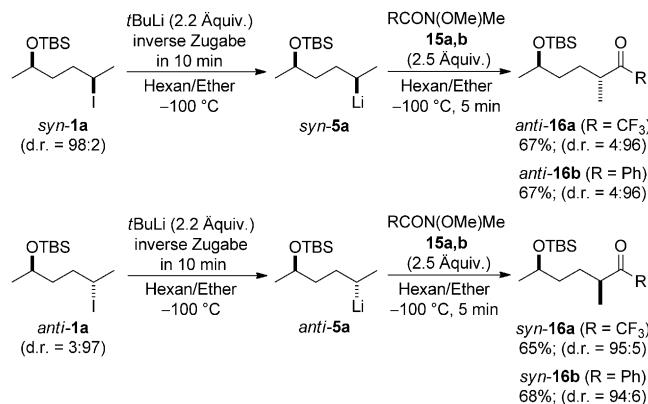


Abbildung 1. Die durch Röntgenstrukturanalyse bestätigten Strukturen von *syn*-**14** und *syn*-**10**.

geordnet. Zudem konnte die *syn*-Stereochemie der Phosphorverbindung *syn*-**10**^[17] durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden und belegt damit die insgesamte Erhaltung der Retention für den I/Li-Austausch und die Abfangsequenz.^[10]

Die stereoselektive Bildung von C-C-Bindungen unter Anwendung dieser acyclischen sekundären Alkyllithiumverbindungen wurde ebenso erfolgreich untersucht (Schema 3 und Tabelle 2). Bemerkenswerterweise führte die Reaktion der Alkyllithiumverbindungen *syn*-**5a** und *anti*-**5a** mit den Weinreb-Amiden^[18] **15a,b** (**15a**: R = CF₃, **15b**: R = Ph) zu dem erwarteten α -chiralen Trifluormethylketon^[19] **16a** bzw. dem Phenylketon **16b** in 65–68 % Ausbeute unter fast vollständiger Retention der Konfiguration (bis zu d.r. = 4:96 und 95:5; Schema 3).^[4w] Auch diastereoselektive Formylierung,^[4d] Carboxylierung^[4b,v,7e] und Amidierung^[41,8a] wurden durch Reaktion der Lithiumreagentien **5a**, **5c** und **5d** mit DMF, CO₂ und PhNCO erreicht (Tabelle 2).

Vor kurzem haben wir gezeigt, dass das *cis*-4-*tert*-Butylcyclohexyllithiumreagens *cis*-(*ax*)-**20** bei –100 °C sehr schnell epimerisiert (Schema 4a).^[8a,20] Nun untersuchten wir die Epimerisierungskinetik der Lithiumverbindungen *syn*-**5a** und *anti*-**5a** unter Standardbedingungen bei –100 °C (●, ◆) und –90 °C (▲, ■) wie gezeigt (Schema 4b) durch eine retentive Abfangreaktion mit Me₂S₂ nach verschiedenen Reak-



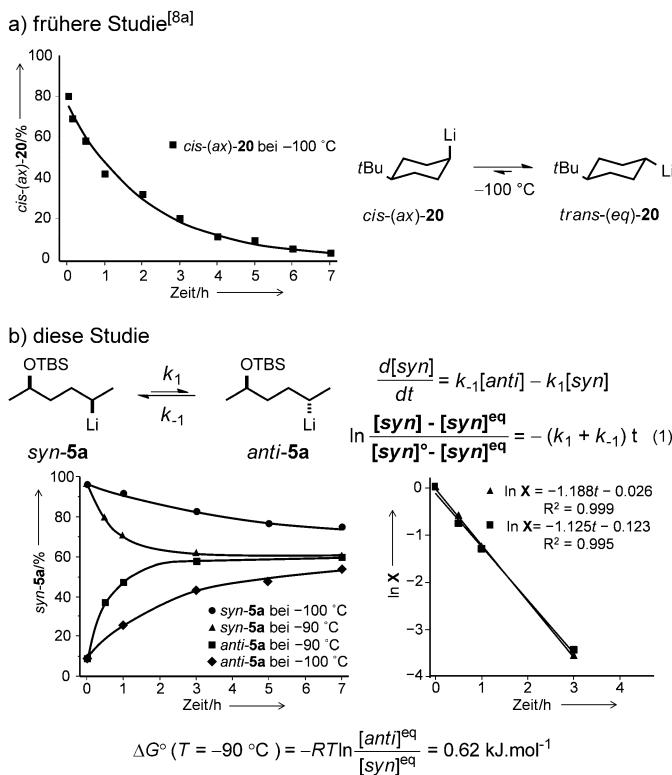
Schema 3. Stereoselektive Synthese von acyclischen sekundären *syn*- und *anti*-Alkyliodiden **1a** (d.r. = *syn*:*anti*-Verhältnis).

Tabelle 2: Diastereoselektive Formylierung, Carboxylierung und Amidierung von *syn*- und *anti*-acyclischen sekundären Alkyllithiumreagentien **5a**, **5c–d**.

Nr	Li-Reagens	E ⁺	Produkt	Ausb. ^[a] d.r. ^[b]
1	<i>syn</i> - 5a (98:2)	DMF	<i>anti</i> - 17	80 8:92
2	<i>anti</i> - 5a (3:97)	DMF	<i>syn</i> - 17	70 91:9
3	<i>syn</i> - 5c (98:2)	CO ₂	<i>anti</i> - 18	79 6:94
4	<i>anti</i> - 5c (2:98)	CO ₂	<i>syn</i> - 18	77 95:5
5	<i>syn</i> - 5d (98:2)	PhNCO	<i>anti</i> - 19	80 4:96
6	<i>anti</i> - 5d (8:92)	PhNCO	<i>syn</i> - 19	80 92:8

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt in %. [b] Diastereomerenverhältnis (*syn*:*anti*-Verhältnis) bestimmt durch ¹³C-NMR-Spektroskopie.

zeiten. Die grafische Darstellung der prozentualen Epimerisierung von *syn*-**5a** gegen die Reaktionszeit führte zu einem monoexponentiellen Abfall, der belegt, dass die Epimerisierungen über reversible Reaktionen 1. Ordnung verlaufen. Die Geschwindigkeitskonstanten für die Epimerisierung von *syn*-**5a** und *anti*-**5a** bei –90 °C (■) wurden über Gleichung (1) berechnet.^[21] Die Steigungen der resultierenden Geraden boten die Werte für ($k_1 + k_{-1}$), und die individuellen Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_{-1} wurden direkt aus den



Schema 4. Kinetische Untersuchung des Gleichgewichts zwischen *syn*-5a und *anti*-5a bei -100°C und -90°C sowie Bestimmung der freien Gibbs-Energie ΔG° des Gleichgewichts.

Gleichgewichtskonzentrationen bei $t = 7$ h bestimmt, als das Gleichgewicht von *syn/anti* = 60:40 erreicht hatte ($k_{-1}/k_1 = 1.5$). Dabei fanden wir heraus, dass die Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_{-1} der Epimerisierung von *syn*-5a und *anti*-5a bei -90°C die Werte $1.28 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ bzw. $1.92 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ annehmen. Die freie Gibbs-Energie ΔG° ($0.62 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ bei -90°C) zeigte, dass *syn*-5a und *anti*-5a annähernd dieselbe Konfigurationsstabilität aufweisen.^[8a] Interessanterweise war die Epimerisierung von *syn*-5a bei -100°C um einiges langsamer als im Falle von *cis*-(*ax*)-20 (1,3-diaxiale Wechselwirkungen destabilisieren das Lithiumreagens möglicherweise),^[8a] was die höhere konformationelle Stabilität dieser acyclischen sekundären Alkyllithiumreaktienten erklären würde. Im Falle von *syn*-5a blieb das *syn:anti*-Verhältnis auch nach 1 h bei -100°C immer noch hoch (92:8), was die experimentelle Beobachtung bestätigt, dass die Iodide **1a–d** ohne signifikanten Diastereoselektivitätsverlust tropfenweise innerhalb von 10 min zur *t*BuLi-Lösung gegeben werden können.

Zusammenfassend haben wir die erste praktische Synthese von stereodefinierten acyclischen sekundären Alkyllithiumreaktienten aus den entsprechenden sekundären Alkyliodiden entwickelt. Einige funktionelle Gruppen wurden während des I/Li-Austausches toleriert, und die entsprechenden Lithiumderivate reagierten mit einer Reihe von Elektrophilen. Insbesondere wurden auch einige Kohlenstoffelektrophile erfolgreich eingesetzt, die mit exzellenter Diastereoselektivität und unter Erhaltung der Konfiguration Zugang zu verschiedenen Carbonylverbindungen, Carbo-

säuren und Amiden mit einem Stereozentrum in α -Position bieten. Diese Methode eröffnet neue Möglichkeiten zur Herstellung von chiralen offenkettigen Molekülen. Da die erforderlichen optisch reinen Alkyliodide als Edukte aus den entsprechenden chiralen Alkoholen^[23] hergestellt werden können, sind auf diese Weise nun neue chirale Synthons^[22] wie *syn*-21 und *anti*-21 (Abbildung 2) verfügbar, um neue C-C-Bindungen unter hoher Stereoselektivität zu bilden.



Abbildung 2. Die durch stereoselektiven I/Li-Austausch erhaltenen chiralen Synthons *syn*-21 und *anti*-21 (a = Akzeptor, d = Donator).^[22]

Erweiterungen dieser Methodik, um andere chirale Synthons verfügbar zu machen und Reaktionen mit anderen Elektrophilen abzufangen, werden derzeit untersucht.

Eingegangen am 5. Oktober 2013
 Online veröffentlicht am 20. Dezember 2013

Stichwörter: Acylierung · Diastereoselektivität · Lithierung · Nukleophile Substitution · Reaktionskinetik

- [1] a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis* (Hrsg.: J. E. Baldwin, R. M. Williams), Pergamon, Oxford, **2002**; b) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306–312.
- [2] a) A. Basu, S. Thayumanavan, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 740–763; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 716–738; b) W. K. Lee, Y. S. Park, P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 224–234; c) V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 185–187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 175–177.
- [3] D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376–2410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282–2316.
- [4] a) T. Cohen, M.-T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1130–1131; b) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1457–1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1424–1425; c) V. Capriati, S. Florio, F. M. Perna, A. Salomone, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9778–9788; d) T. K. Beng, J. S. Woo, R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14764–14771; e) S. D. Rychnovsky, D. E. Mickus, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3011–3014; f) S. D. Rychnovsky, A. J. Buckmelter, V. H. Dahanukar, D. J. Skalitzky, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6849–6860; g) D. C. Kapeller, L. Brecker, F. Hammerschmidt, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9582–9588; h) D. C. Kapeller, F. Hammerschmidt, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2380–2388; i) R. Luisi, V. Capriati, S. Florio, B. Musio, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1263–1266; j) C. Serino, N. Stehle, Y. S. Park, S. Florio, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1160–1165; k) R. E. Gawley, Q. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7515–7516; l) I. Coldham, S. Dufour, T. F. N. Haxell, J. J. Patel, G. Sanchez-Jimenez, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10943–10951; m) D. C. Kapeller, F. Hammerschmidt, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5729–5739; n) R. W. Hoffmann, R. K. Dress, T. Ruhland, A. Wenzel, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 861–870; o) J. J. Gammon, V. H. Gessner, G. R. Barker, J. Granander, A. C. Whitwood, C. Strohmann, P. O'Brien, B. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13922–13927; p) V. H. Gessner, S. Dilks, C. Strohmann, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4719–4721; q) P. O'Brien, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2567–2573; r) R. W. Hoffmann, T. Ruhland, M. Bewersdorf, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 195–

- 196; s) D. C. Kapeller, F. Hammerschmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2329–2335; t) K. N. Barylal, D. Zhu, X. Li, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8170–8174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8012–8016; u) R. J. Bahde, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4017–4020; v) S. A. Wolkenhauer, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2745–2748; w) V. Selvamurugan, I. S. Aidhen, *Synthesis* **2001**, 2239–2246.
- [5] a) R. Mansueti, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4911–4913; <lit b> J. Lefranc, A. M. Fournier, G. Mingat, S. Herbert, T. Marcelli, J. Clayden, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7286–7289; c) J. Clayden, M. Hellwell, J. H. Pink, N. Westlund, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12449–12457; d) R. W. Hoffmann, T. Rühl, F. Chemla, T. Zahneisen, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *719*–724; e) P. R. Peoples, J. B. Grutzner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4709–4715; f) L. Prat, L. Mojovic, V. Levacher, G. Dupas, G. Quéguiner, J. Bourguignon, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2509–2516; g) P. Oña Burgos, I. Fernández, M. J. Iglesias, S. García-Granda, F. L. Ortiz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 537–540; h) J. Clayden, F. E. Knowles, C. J. Menet, *Synlett* **2003**, 1701–1703; i) S. Roesner, J. M. Casatejada, T. G. Elford, R. P. Sonawane, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5740–5743.
- [6] a) I. Hoppe, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2328–2330; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2158–2160; b) M. D. Curtis, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2996–2997.
- [7] a) R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4842; b) D. Y. Curtin, W. J. Koehl, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1967–1973; c) H. J. Reich, M. A. Medina, M. D. Bowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 11003–11004; d) W. H. Glaze, C. M. Selman, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, P3; e) W. H. Glaze, C. M. Selman, A. L. Ball, Jr., L. E. Bray, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 641–644; f) D. Seebach, H. Neumann, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847–853; g) H. Neumann, D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4839–4842; h) H. Neumann, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2785–2878; i) W. F. Bailey, J. J. Patricia, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1–46; j) W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404–5406; k) E. Negishi, D. R. Swanson, C. J. Rousset, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406–5409; l) W. F. Bailey, T. T. Nurmi, J. J. Patricia, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2442–2448; m) W. F. Bailey, J. D. Brubaker, K. P. Jordan, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *681*, 210–214; n) A. Sakakura, A. Urai, K. Ishihara, *Nature* **2007**, *445*, 900–903.
- [8] a) S. Seel, G. Dagousset, T. Thaler, A. Frischmuth, K. Karaghiosoff, H. Zipse, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4614–4622; b) T. Thaler, B. Haag, A. Gavryushin, K. Schober, E. Hartmann, R. M. Gschwind, H. Zipse, P. Mayer, P. Knochel, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 125–130.
- [9] a) M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 667–672; b) C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150–5174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.
- [10] Siehe Hintergrundinformationen.
- [11] T. Schwier, M. Rubin, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1999–2001.
- [12] K. A. Tallman, B. Roschek, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9240–9247.
- [13] a) R. J. Tedeschi, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2398–2402; b) R. J. Tedeschi, G. Clark, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4323–4326.
- [14] Die vollständige Hydrierung von **2a** führt zu einer untrennbar Mischung aus *syn-4a* und *anti-4a*. Ebenso konnten *syn-1a* und *anti-1a* nicht getrennt werden.
- [15] G. L. Lange, C. Gottardo, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473–1479.
- [16] Das Rohprodukt wurde mit Schwefel versetzt. Die Reaktion mit N- und O-zentrierten Elektrophilen war bei diesem Punkt nicht erfolgreich.
- [17] CCDC 963930 (für *syn-10*) und CCDC 963929 (für *syn-14*) enthalten 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.
- [18] a) S. Balasubramanian, I. S. Aidhen, *Synthesis* **2008**, 3707–3738; b) V. Malathong, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4220–4223.
- [19] a) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330; b) M. Tredwell, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11590–11602; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11426–11437.
- [20] H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5471–5491.
- [21] K. A. Connors, *Chemical Kinetics: The Study of Reaction Rates in Solution*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [22] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239–258.
- [23] K. Burgess, L. D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129–6139.