



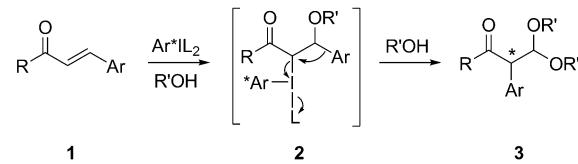
Stereoselektive Umlagerungen mit chiralen hypervalenten Iodreagentien**

Umar Farid, Florence Malmedy, Romain Claveau, Lena Albers und Thomas Wirth*

Organische Moleküle mit hypervalenten Iodsubstituenten haben Chemiker über Jahre hinweg fasziniert. Ihre milden Reaktionsbedingungen sowie ihre Umweltverträglichkeit durch die Vermeidung von toxischen Schwermetallen haben in jüngster Zeit zu einer Renaissance dieser Verbindungen in der organischen Synthese geführt.^[1] Nicht nur ihre Verwendung als selektive Oxidationsmittel,^[2] sondern auch als enantiomerenreine Reagentien^[3] macht sie zu vielseitigen Reagentien für viele Umsetzungen wie die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden,^[4] für α -Oxygenierungen^[5] und α -Arylierungen von Carbonylverbindungen,^[6] Desaromatisierungen von Phenolen,^[7] Dioxygenierungen,^[8] Diaminierungen,^[9] Aminohydroxylierungen^[10] und Aminofluorierungen^[11] von Alkenen. Die Eigenschaft hypervalenter Iod(III)-Verbindungen, zunächst als Elektrophil und dann als ausgezeichnete Abgangsgruppe zu fungieren, macht diese Reagentien sehr geeignet zur Erzeugung kationischer Zwischenstufen, die entweder direkt mit Nukleophilen oder unter Ringerweiterung,^[12] Ringverengung^[13] oder Arylverschiebung^[8d,14] zu umgelagerten Produkten^[15] reagieren können. Vergleichbare Umlagerungen können auch mit viel giftigeren Thalliumverbindungen durchgeführt werden.^[16]

Wir berichteten kürzlich über eine neuartige oxidative Umlagerung von arylsubstituierten ungesättigten Carbonsäuren als einfachen Zugang zu Furanonen.^[17] Zur Untersuchung der verschiedenen kationischen Intermediate wurden Rechnungen durchgeführt. Andere Studien haben ebenfalls die Beteiligung von Aryleinheiten in kationischen Intermediaten von Umlagerungen bestätigt.^[18] Der Einsatz chiraler hypervalenter Iodreagentien in asymmetrischen Umlagerungsreaktionen scheint ein recht vielversprechendes Forschungsgebiet zu sein, allerdings wurden unseres Wissens bisher noch keine derartigen Reaktionen beschrieben. Hier stellen wir die erste hoch enantioselektive, durch chirale hypervalente Iodreagentien vermittelte Umlagerung von Arylalkenen vor. Wir haben dazu Chalkone **1** untersucht, die

durch eine Aldolkondensation von Methylketonen RCOMe und Arylaldehyden ArCHO leicht zugänglich sind. Oxidative Umlagerungen solcher Verbindungen zu α -arylierten Carbonylverbindungen sind bereits seit einiger Zeit bekannt.^[19] Die Reaktion arylsubstituierter Alkene **1** mit elektrophilen chiralen Iodverbindungen führt zunächst zur Bildung der Zwischenstufen **2**, die durch Phenoniumintermediate^[20] stabilisiert werden können und nach Reaktion mit einem zweiten Alkohol als Nukleophil das 1,2-Verschiebungsprodukt **3** liefern (Schema 1).



Schema 1. Umlagerung von **1** zu **3** über Intermediat **2** durch hypervalente Iodreagentien Ar^*IL_2 .

Zunächst wurde die Reaktion von (*E*)-1,3-Diphenylprop-2-en-1-on **1a** mit (Diacetoxyiod)benzol [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$] untersucht, aber dessen Reaktivität mit **1a** ist zu gering und entsprechende Versuche führten zu keinem Umsatz (Tabelle 1, Nr. 1). Wie bereits literaturbekannt,^[19] ist die Aktivierung der hypervalenten Iod(III)-Reagentien notwendig und der Zusatz von 50 % wässriger Schwefelsäure als Brønsted-Säure zur Reaktionsmischung^[21] resultierte in 64 % Ausbeute an Umlagerungsprodukt. Der Einsatz von [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol als Iod(III)-Reagens erhöhte die Ausbeute auf 82 % (Tabelle 1, Nr. 2 und 3).

Da ein neues Stereozentrum im Produkt erzeugt wird, wurden aus Milchsäure synthetisierte, chirale hypervalente Iodverbindungen eingesetzt, die ursprünglich von Fujita et al.^[8f,h,22] hergestellt und auch von anderen Forschungsgruppen^[7d,9,10] in asymmetrischen Reaktionen untersucht wurden. Die Reagentien **4a** und **4b** (Abbildung 1) sind (Diacetoxyiod)arene und nicht reaktiv genug, um die Umlagerung zu induzieren (siehe auch Tabelle 1, Nr. 1). Nach Zugabe von Schwefelsäure verlief die Reaktion langsam, und das umgelagerte Produkt wurde in geringen Ausbeuten und mit schlechten Enantioselektivitäten erhalten (Tabelle 1, Nr. 5 und 6). Inspiriert durch die erfolgreiche Aktivierung hypervalenter Iodverbindungen mit Lewis-Säuren in der asymmetrischen Funktionalisierung von Alkenen,^[8h,10] wurde die gleiche Aktivierung in dieser Umlagerung untersucht. Leider gab es entweder keine Reaktion bei tiefen Temperaturen, oder es konnte nur racemisches Produkt erhalten.

[*] U. Farid, F. Malmedy, R. Claveau, L. Albers, Prof. Dr. T. Wirth
School of Chemistry, Cardiff University
Park Place, Main Building, Cardiff CF10 3AT (Großbritannien)
E-Mail: wirth@cf.ac.uk
Homepage: <http://www.cf.ac.uk/chemistry/wirth>

[**] Wir danken Dr. Benson Kariuki (Universität Cardiff) für die Röntgenstrukturanalyse von **3c** und **3d** und dem EPSRC National Mass Spectrometry Facility, Swansea, für massenspektrometrische Analysen. Wir danken der Universität Cardiff für finanzielle Unterstützung, der Region Picardie (Frankreich) für ein Philéas-Stay-Stipendium (R.C.), und dem DAAD für die Förderung durch das Erasmus-Programm (L.A.).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201302358> zu finden.

Tabelle 1: Verschiedene hypervalente Iodreagentien zur Umlagerung von **1a**.

Nr.	Reagentien	Reaktionsbedingungen ^[a]	3a	
			Ausb. [%]	ee [%] ^[b]
1	1.05 Äquiv. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$	RT, 12 h	0	–
2	1.05 Äquiv. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 1.4 Äquiv. 50% H_2SO_4	RT, 3 h	64	–
3	1.05 Äquiv. $\text{PhI}(\text{OCOF}_3)_2$ 1.4 Äquiv. 50% H_2SO_4	RT, 3 h	82	–
4	1.2 Äquiv. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 1.4 Äquiv. TBDMsOTf	0°C bis RT, 14 h	37	–
5	1.15 Äquiv. 4a 1.4 Äquiv. 50% H_2SO_4	RT, 2 h	4	17
6	1.15 Äquiv. 4b 1.4 Äquiv. 50% H_2SO_4	RT, 20 h	5	5
7	1.5 Äquiv. 4a 3 Äquiv. TBDMsOTf	–78°C, 12 h	–	–
8	1.5 Äquiv. 4a 3 Äquiv. TBDMsOTf	–78°C bis RT, 12 h	50	0

[a] Lösungsmittel: MeOH. [b] Bestimmt mit HPLC an chiraler stationärer Phase.

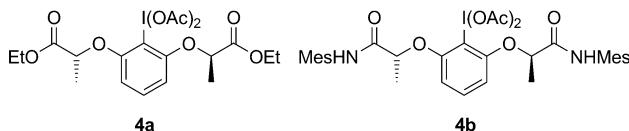


Abbildung 1: Die chiralen hypervalenten Iodreagentien **4a** und **4b** sind Milchsäurederivate.

werden (bei der Verwendung von *tert*-Butyldimethylsilylitriflat (TBDMsOTf) in Methanol; Tabelle 1, Nr. 7 und 8).

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass das Lösungsmittel in stereoselektiven Reaktionen mit Iod(III)-Reagentien von entscheidender Bedeutung ist.^[10] Gemische aus Methanol und Dichlormethan eigneten sich nicht zur Erhöhung des Enantiomerenüberschusses von **3a** (Tabelle 2, Nr. 1). Wird jedoch zuerst, wie durch NMR-Untersuchungen belegt,^[10,23] die Synthese des elektrophilen hypervalenten Iodreagens $\text{Ar}^*\text{I}(\text{OTf})_2$ durch Reaktion des Diacetoxioderivats $\text{Ar}^*\text{I}(\text{OAc})_2$ mit TBDMsOTf in Dichlormethan bei –78°C durchgeführt, kann durch Zugabe von Methanol zusammen mit Startmaterial **1a** das Produkt **3a** mit verbesserten Enantioselektivitäten erhalten werden (Tabelle 2, Nr. 2). Wenn die Reaktionstemperatur bei –15°C gehalten wurde, stieg die Enantioselektivität auf ein vielversprechendes Niveau von 86% (Tabelle 2, Nr. 3). Auch andere Lewis-Säuren wurden bei der Umlagerung in Kombination mit verschiedenen Lösungsmitteln und chiralen hypervalenten Iodverbindungen eingesetzt (Tabelle 2, Nr. 4–8).

Wenn Trifluormethansulfonsäure zusammen mit dem hypervalenten Iodreagens **4b** in Dichlormethan/2,2,2-Trifluorethanol (1:1) eingesetzt wird, erhält man ein Gemisch des Dimethoxyacetals **3a** (95% ee) und des Bis(trifluor-

Tabelle 2: Reaktionsbedingungen zur stereoselektiven Umlagerung von **1a** zu **3a**.

Nr.	Reagentien ^[a]	Lösungsmittel	3a ee [%] ^[b]
1	4b , TBDMsOTf ^[b]	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1)	12
2	4b , TBDMsOTf ^[b]	CH_2Cl_2 , 10 Äquiv. MeOH	43
3	4b , TBDMsOTf	CH_2Cl_2 , 8 Äquiv. MeOH	86
4	4b , $\text{BF}_3\text{:OEt}_2$	CH_2Cl_2 , 8 Äquiv. MeOH	24
5	4b , TMSOTf	CH_2Cl_2 , 8 Äquiv. MeOH	88
6	4a , TMSOTf	CH_2Cl_2 , 8 Äquiv. MeOH	12
7	4b , $\text{BF}_2\text{OTf}\text{:OEt}_2$ ^[c]	CH_2Cl_2 , 8 Äquiv. MeOH	89
8	4b , TfOH	CH_2Cl_2 , 8 Äquiv. MeOH	91
9	4b , TfOH	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/2,2,2\text{-Trifluorethanol}$ (1:1), 8 Äquiv. MeOH	95 ^[d] , 99 ^[e]
10	4b , TfOH	CH_3CN , 8 Äquiv. MeOH	92

[a] 1.5 Äquiv. **4**, 3 Äquiv. Lewis-Säure, –78°C bis –15°C, 14 h. [b] –78°C bis RT, 14 h. [c] Synthetisiert durch Reaktion von TMSOTf und $\text{BF}_3\text{:OEt}_2$ (1:1).^[24] [d] **3a**. [e] **3a'**: Bis(2,2,2-trifluorethoxy)acetal.

ethoxy)acetals **3a'** (99% ee) (Tabelle 2, Nr. 9). Eine genaue Verfolgung der Reaktion mit ^1H -NMR-Spektroskopie zeigte nur 28% Umsatz zum Produkt **3a** durch den Einsatz von Trifluormethansulfonsäure als Lewis-Säure und Dichlormethan und Methanol (8 Äquivalente) als Lösungsmittel (siehe die Hintergrundinformationen). Da der Enantiomerenüberschuss während der Reaktion konstant ist (ca. 85% ee), findet vermutlich keine weitere Wechselwirkung des chiralen Reagenz mit dem Produkt statt. Diese Reaktion und alle in Tabelle 2 beschriebenen Ergebnisse wurden im submillimolaren Maßstab ohne Isolierung der Reaktionsprodukte durchgeführt.

Wird die Reaktion ohne Zugabe von Methanol in Dichlormethan/2,2,2-Trifluorethanol (1:1) mit Trifluormethansulfonsäure als Lewis-Säure durchgeführt, so wurde eine höhere Ausbeute (66%) des Produktes **3a'** mit mäßiger Selektivität (69% ee) erhalten. Durch die Verwendung von TMSOTf als Lewis-Säure zur Iod(III)-Aktivierung konnte die asymmetrische Induktion gesteigert und das Produkt in 97% ee erhalten werden (Tabelle 3, Nr. 2). Mit TMSOTf als aktivierender Lewis-Säure wurde eine ähnliche Steigerung der Selektivität mit dem 4-Fluorphenyl-substituierten Chalkon **1b** beobachtet (Tabelle 3, Nr. 3 und 4). Diese Reaktionsbedingungen wurden dann auf eine Vielzahl von Substraten angewendet. Elektronenziehende Substituenten am Aren in Position 4 führte zu den erwarteten Umlagerungsprodukten **3** mit hoher Selektivität, die Ausbeuten verringern sich allerdings mit steigenden Hammett-Konstanten^[25] der Halogensubstituenten $\sigma_p = 0.06$ (F) zu $\sigma_p = 0.23$ (Br) (Tabelle 3, Nr. 4 bis 6). Mit dem 4-Nitro-substituierten Chalkon **1e** ($\sigma_p = 0.78$) wurde das Ausgangsmaterial vollständig zurückgehalten, und es fand keine Umlagerung statt (Tabelle 3, Nr. 7). Die absolute Konfiguration der Hauptisomere von **3c** und **3d** ist *R*, wie durch die anomale Dispersion in der Röntgenstrukturanalyse gefunden wurde,^[26] die verbesserten Flack-Parameter^[27] betragen 0.17 (16) und 0.00 (4).

Beim Einsatz von Verbindungen **1** mit elektronenschiebenden Substituenten an der Arylgruppe in der Umlagerung wurden in hohen Ausbeuten und Selektivitäten die entsprechenden Produkte **3** erhalten (Tabelle 3, Nr. 9 und 10). Leider

Tabelle 3: Andere Substrate für die stereoselektive Umlagerung.^[a]

Nr.	Substrat	R	Ar	Produkt	Ausbeute [%]	ee [%]
1	1a	Ph	Ph	3a'	66 ^[b]	69
2	1a	Ph	Ph	3a'	59	97
3	1b	Ph	4-F-C ₆ H ₄	3b	60 ^[b]	69
4	1b	Ph	4-F-C ₆ H ₄	3b	50	94
5	1c	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄	(<i>R</i>)- 3c	38	92
6	1d	Ph	4-Br-C ₆ H ₄	(<i>R</i>)- 3d	17	91
7	1e	Ph	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	3e	0 ^[c]	—
8	1f	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	3f	92 ^[b]	66
9	1f	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	3f	80	86
10	1g	Ph	4-iPr-C ₆ H ₄	3g	68	89
11	1h	Ph	4-tBu-C ₆ H ₄	3h	65	52
12	1i	Ph	3-Me-C ₆ H ₄	3i	42	53
13	1j	Ph	4-OMe-C ₆ H ₄	3j	0 ^[c]	—
14	1k	2-Furyl	Ph	3k	8	83
15	1l	OMe	Ph	3l	12	96
16	1m	Me	Ph	3m	10	— ^[d]

[a] Reaktionsbedingungen: CH₂Cl₂/CF₃CH₂OH (1:1), 1.5 Äquiv. **4b**, 3 Äquiv. TMSOTf, -40 °C, 1 h; dann -15 °C, 14 h. [b] Lewis-Säure: TfOH. [c] Hypervalentes Iodreagens: PhI(OAc)₂, Reaktionstemperatur: 0 °C. [d] Die Enantiomere konnten nicht durch HPLC getrennt werden.

lieferten Ausgangsverbindungen mit einem 4-*tert*-Butyl- (**1h**) und einem 3-Methyl-Substituenten (**1i**) die Produkte **3h** und **3i** mit nur mäßigen Selektivitäten (Tabelle 3, Nr. 11 und 12), und **1j** mit einem 4-Methoxy-Substituenten zersterte sich unter verschiedenen Reaktionsbedingungen vollständig (Tabelle 3, Nr. 13). Aus diesen Ergebnissen ist offensichtlich, dass sowohl sterische als auch elektronische Parameter von Substituenten in der *para*-Position die Ausbeute und Selektivität der Reaktion stark beeinflussen.

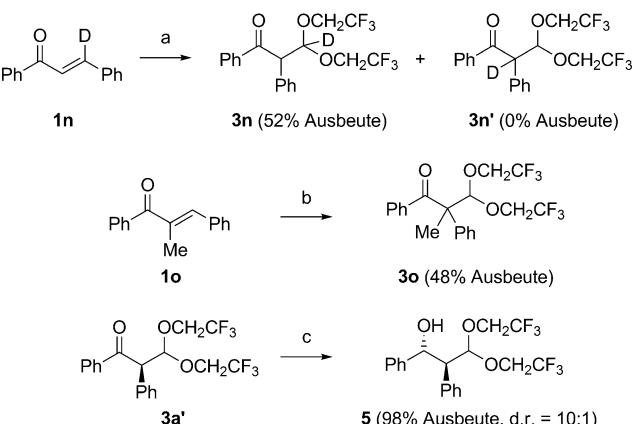
Das Heteroaren **1k** sowie andere ungesättigte Carbonylverbindungen wie der Zimtsäureester **1l** und das Methylketon **1m** lieferten die entsprechenden Umlagerungsprodukte **3** mit hohen Selektivitäten, aber nur in geringen Ausbeuten (Tabelle 3, Nr. 14–16). In diesen Experimenten wurde ein Überschuss des hypervalenten Iodreagens **4b** (1.5 Äquivalente) eingesetzt. Etwa 80–85 % des reduzierten Aryliodids konnten nach der Reaktion ohne Verlust an optischer Reinheit wiedergewonnen und reoxidiert werden.

Eine neuere Veröffentlichung zeigte das Potenzial der Umlagerung eines Arylketons in einer Bortrifluorid-katalysierten Epoxidöffnung.^[28] Um zu beweisen, dass der Reaktionsmechanismus über eine Arylverschiebung verläuft, wurde die deuteriummarkierte Verbindung **1n** mit PhI(OAc)₂ und TfOH umgesetzt. Das aus einer Phenylumlagerung resultierende Produkt **3n** wurde ausschließlich neben nicht umgesetztem Ausgangsmaterial isoliert; das Produkt **3n'**, welches aus einer Arylketonumlagerung resultieren würde, wurde in dieser Reaktion nicht beobachtet. Verbindung **1o** wurde auch untersucht mit der Absicht, quartäre Stereozentren in diesem Verfahren zu erzeugen. Es wurde jedoch keine Reaktion bei dem Versuch der stereoselektiven Umlagerung mit **4b** be-

obachtet, allerdings führte die Reaktion unter Verwendung von (Diacetoxyiod)benzol mit TMSOTf als aktivierendem Reagens zum erwarteten Umlagerungsprodukt **3o** in 48 % Ausbeute. Die Photoisomerisierung von (*E*)-**1a** führt zu einem untrennbaren Gemisch aus (*E*)-**1a** und (*Z*)-**1a** (4:10), welches mit Reagens **4b** umgelagert wurde. Verbindung **3a'** wurde in 31 % Ausbeute und mit 55 % ee erhalten, das wiedergewonnene Ausgangsmaterial **1a** zeigte ein geändertes *E/Z*-Verhältnis von etwa 10:2. Dies zeigt, dass (*Z*)-**1a** viel schneller als (*E*)-**1a** reagiert, jedoch ist die Enantiomerenüberschuss des Produktes **3a'** geringer.

Verbindung **3a'** wurde mit Natriumborhydrid reduziert, und der entsprechende Alkohol **4** wurde mit guter Diastereoselektivität erhalten (Schema 2). Produkte des Typs **4** sind vielseitige Bausteine für weitere Synthesen. Darüber hinaus ermöglicht diese asymmetrische Methode die Synthese fluorierter Acetale, die viele Anwendungen in der biologischen Chemie und Industrie haben.^[30]

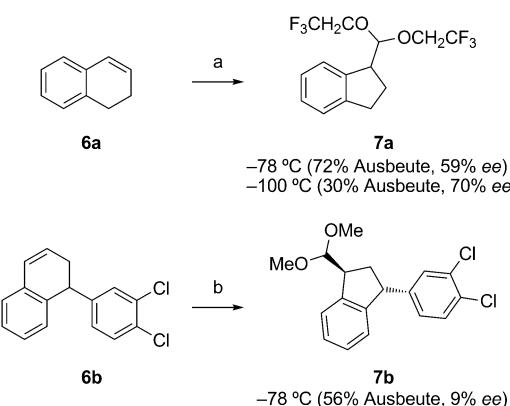
Ringverengungsreaktionen von Tetralonderivaten wurden ebenfalls unter Verwendung dieser Methode durchgeführt.^[13] Verbindung **6a** führt unter Umlagerungsbedingungen zum umlagerten Produkt **7a** mit 59 % ee. Die Enantioselektivität konnte bei niedrigeren Temperaturen auf 70 % ee



Schema 2. Isotopenmarkierung sowie Erzeugung quartärer Zentren. Reaktionsbedingungen: a) 1.5 Äquiv. PhI(OAc)₂, 3 Äquiv. TfOH, CH₂Cl₂/CF₃CH₂OH (1:1), -40 °C, 1 h; dann 0 °C, 3 h. b) 1.5 Äquiv. PhI(OAc)₂, 3 Äquiv. TMSOTf, CH₂Cl₂/CF₃CH₂OH (1:1), -40 °C, 1 h; dann -15 °C, 14 h. c) 2 Äquiv. NaBH₄, MeOH, 0 °C, 30 min.

verbessert werden, allerdings nur bei verminderter Ausbeute. Eine weitere Funktionalisierung der Verbindung **7a** kann zur Synthese von biologisch wichtigen Verbindungen führen.^[31] Leider wurde mit Verbindung **6b** eine sehr geringe Selektivität im Produkt **7b** erhalten, wenn Methanol als Nukleophil verwendet wurde. Der Einsatz von 2,2,2-Trifluorethanol in dieser Ringverengungsreaktion resultierte in einem komplexen Produktgemisch (Schema 3).

Zusammenfassend haben wir eine effiziente und hoch stereoselektive Methode für die α -Arylierung einer breiten



Schema 3. Ringverengungsreaktionen von Tetralonderivaten **6**. Reaktionsbedingungen: a) -78°C : 1.5 Äquiv. **4b**, 3 Äquiv. TfOH, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (4:1), 14 h; -100°C : 1.5 Äquiv. **4b**, 3 Äquiv. TMSOTf, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{Et}_2\text{O}$ (3:1:4), 3 h. b) 1.5 Äquiv. **4b**, 3 Äquiv. TfOH, 8 Äquiv. MeOH, CH_2Cl_2 , -78°C , 14 h.

Palette von Carbonylverbindungen über eine oxidative Umlagerung entwickelt. Diese Ergebnisse sind bemerkenswert, da sie die ersten Beispiele von chiralen hypervalenten Iod(III)-Reagentien in hoch stereoselektiven Umlagerungsreaktionen darstellen. Weitere Untersuchungen zur Entwicklung einer katalytischen Reaktion für die Synthese enantio-merenangereicherter Bausteine mit diesem Ansatz sind derzeit im Gange.

Eingegangen am 20. März 2013
Online veröffentlicht am 7. Mai 2013

Stichwörter: Acetale · Arylumlagerung · Hypervalente Iodverbindungen · Stereoselektive Synthese · Umlagerungen

- [1] a) T. Wirth, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2893–2895; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812–2814; b) T. Wirth in *Organic Synthesis Highlights V* (Hrsg.: H.-G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 144–150; c) T. Wirth, *Top. Curr. Chem.* **2003**, 224; d) T. Wirth, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3722–3731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656–3665; e) R. M. Moriarty, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2893–2903; f) U. Ladziata, V. V. Zhdankin, *Synlett* **2007**, 527–537; g) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358; h) E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9214–9234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070; i) F. V. Singh, T. Wirth, *Comprehensive Organic Chemistry II* (Hrsg.: P. Knochel), Elsevier, **2013**, im Druck.
- [2] a) H. Tohma, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 111–124; b) M. Uyanik, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2009**, 2086–2099.
- [3] a) M. Ngatimin, D. W. Lupton, *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 653–658; b) H. Liang, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12051–12053; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11849–11851; c) U. Farid, T. Wirth, *Asymmetric Synthesis II* (Hrsg.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley VCH, **2012**, S. 197–203; d) M. Brown, U. Farid, T. Wirth, *Synlett* **2013**, *24*, 424–431.
- [4] a) T. Imamoto, H. Koto, *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 967–968; b) D. G. Ray III, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672–5673; c) D. G. Ray III, G. F. Koser, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1607–1610; d) H. Tohma, S. Takizawa, H. Watanabe, Y. Fukuoka, T. Mae- gawa, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3519–3523; e) V. V. Zhdankin, J. T. Smart, P. Zhao, P. Kiprof, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5299–5302.
- [5] a) E. Hatzigrigoriou, A. Varvoglis, M. Bakola-Christianopoulou, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 315–318; b) R. D. Richardson, T. K. Page, S. Altermann, S. M. Paradine, A. N. French, T. Wirth, *Synlett* **2007**, 538–542; c) S. M. Altermann, R. D. Richardson, T. K. Page, R. K. Schmidt, E. Holland, U. Mohammed, S. M. Paradine, A. N. French, C. Richter, A. M. Bahar, B. Witulski, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5315–5328; d) U. Farooq, S. Schäfer, A. A. Shah, D. M. Freudendahl, T. Wirth, *Synthesis* **2010**, 1023–1029.
- [6] M. Ochiai, Y. Kitagawa, N. Takayama, Y. Takaoka, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9233–9234.
- [7] a) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3847–3850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787–3790; b) S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat, A. Chénédé, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4675–4679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605–4609; c) J. K. Boppisetti, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221–1223; d) M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2221–2223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175–2177; e) A. V. Kelly, A. M. Harned, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3001–3003; f) T. Dohi, N. Takenaga, T. Nakae, Y. Toyoda, M. Yamasaki, M. Shiro, H. Fujioka, A. Maruyama, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4558–4566.
- [8] a) T. Wirth, U. H. Hirt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 23–26; b) U. H. Hirt, B. Spangler, T. Wirth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7674–7679; c) U. H. Hirt, M. F. H. Schuster, A. N. French, O. G. Wiest, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569–1579; d) A. C. Boye, D. Meyer, C. K. Ingison, A. N. French, T. Wirth, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2157–2159; e) A. Y. Koposov, V. V. Boyarskikh, V. V. Zhdankin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3613–3615; f) M. Fujita, S. Okuno, H. J. Lee, T. Sugimura, T. Okuyama, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8691–8694; g) M. Fujita, Y. Ookubo, T. Sugimura, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1298–1300; h) M. Fujita, Y. Yoshida, K. Miyata, A. Wakisaka, T. Sugimura, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7222–7225; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7068–7071.
- [9] a) C. Röben, J. A. Souto, Y. González, A. Lishchynskyi, K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9650–9654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9478–9482; b) C. Röben, J. A. Souto, E. C. Escudero-Adán, K. Muñiz, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1008–1011.
- [10] U. Farid, T. Wirth, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3518–3522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3462–3465.
- [11] W. Kong, P. Feige, T. de Haro, C. Nevado, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2529–2533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2469–2473.
- [12] a) M. W. Justik, G. F. Koser, *Molecules* **2005**, *10*, 217–225; b) L. F. Silva, Jr., R. S. Vasconcelos, M. A. Nogueira, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1017–1020.
- [13] a) L. F. Silva, Jr., F. A. Siqueira, E. C. Pedrozo, F. Y. M. Vieira, A. C. Doriguetto, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1433–1436; b) M. Kameyama, F. A. Siqueira, M. Garcia-Mijares, L. F. Silva, Jr., M. T. A. Silva, *Molecules* **2011**, *16*, 9421–9438; c) F. A. Siqueira, E. E. Ishikawa, A. Fogaça, A. T. Faccio, V. M. T. Carneiro, R. R. S. Soares, A. Utaka, I. R. M. Tébeka, M. Bielawski, B. Olofsson, L. F. Silva, Jr., *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1795–1807; d) A. Ahmad, L. F. Silva, Jr., *Synthesis* **2012**, *44*, 3671–3677.
- [14] Y. Miki, R. Fujita, K. Matsushita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2533–2536.
- [15] a) T. Wirth, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 185–208; b) M. W. Justik, G. F. Koser, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6159–6163; c) L. F. Silva, *Molecules* **2006**, *11*, 421–434; d) J. M. Vatèle, *Synlett* **2008**, 1785–1788; e) A. A. Zagulyaeva, C. T. Banek, M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4644–4647; f) M.-A. Beaulieu, C. Sabot, N. Achache, K. C. Guérard, S. Canesi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11224–11228; g) M.-A. Beaulieu, K. C. Guérard, G. Maertens, C. Sabot, S. Canesi, *J. Org. Chem.*

- 2011, 76, 9460–9471; h) G. Jacquemot, S. Canesi, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7588–7594.
- [16] a) H. M. C. Ferraz, A. M. Aguilar, L. F. Silva, Jr., *Synthesis* **2003**, 1031–1034; b) L. F. Silva, Jr., E. C. Pedrozo, H. M. C. Ferraz, *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 200–205.
- [17] F. V. Singh, J. Rehbein, T. Wirth, *ChemistryOpen* **2012**, 1, 245–250.
- [18] a) G. A. Olah, R. D. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7627–7629; b) E. del Río, M. I. Menéndez, R. López, T. L. Sordo, *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 5568–5571.
- [19] R. M. Moriarty, J. S. Khosrowshahi, O. Parakash, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2961–2964.
- [20] a) D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3863–3870; b) D. J. Cram, R. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3871–3875; c) D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3875–3883; d) D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3767–3772; e) H. C. Brown, K. J. Morgan, F. J. Chloupek, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2137–2153; f) P. Vogel, *Carbocation Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1985**.
- [21] M. S. Yusubov, G. A. Zholobova, I. L. Filimonova, K. W. Chi, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2004**, 53, 1735–1742.
- [22] M. Fujita, M. Wakita, T. Sugimura, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3983–3985.
- [23] T. P. Pell, S. A. Couchman, S. Ibrahim, D. J. D. Wilson, B. J. Smith, P. J. Barnard, J. L. Dutton, *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 13034–13040.
- [24] E. L. Myers, C. P. Butts, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.* **2006**, 4434–4436.
- [25] a) L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 96–103; b) C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165–195.
- [26] CCDC-929704 [(R)-3c] und CCDC-929705 [(R)-3d] 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.
- [27] H. D. Flack, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1983**, 39, 876–881.
- [28] Y. Nishikawa, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8432–8435.
- [29] H. E. Zimmerman, A. Pushechnikov, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3491–3497.
- [30] a) J. Richter, E. M. Landau, S. Cohen, *Mol. Pharmacol.* **1977**, 13, 548–559; b) S. Cohen, A. Goldschmid, G. Shtacher, S. Srebrenik, S. Gitter, *Mol. Pharmacol.* **1975**, 11, 379–385; c) N. Tomihashi, M. Yamana, T. Araki, *Eur. Pat. Appl. EPO 320981A1*, **1989**; d) K. Wakabayashi, R. Tamai, A. Sekiya, M. Tamura, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2001031613A*, **2001**.
- [31] J.-L. Peglion, H. Canton, K. Bervoets, V. Audinot, M. Brocco, A. Gobert, S. Le Marouille-Girardon, M. J. Millan, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4044–4055.