

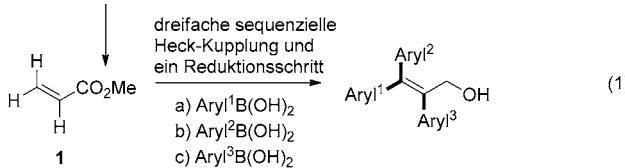
Oxidative Heck-Arylierung zur stereoselektiven Synthese von tetrasubstituierten Olefinen mit Nitroxiden als Oxidationsmittel**

Zhiheng He, Sylvia Kirchberg, Roland Fröhlich und Armido Studer*

Die Heck-Arylierung zählt zu den wichtigsten Methoden zur C-C-Bindungsknüpfung und wird intensiv in der organischen Synthese genutzt.^[1] So gelingen Kreuzkupplungen verschiedener Arylhalogenide oder -pseudohalogenide mit Olefinen unter Pd-Katalyse. Dagegen finden oxidative Pd-katalysierte Heck-Arylierungen von Olefinen mit Arylboronsäuren unter Nutzung eines externen Oxidationsmittels weit weniger Beachtung.^[2,3] Es zeigte sich, dass die Substituenten am Olefin starke Effekte auf die Effizienz oxidativer Heck-Kupplungen ausüben. Als Folge lässt sich diese Reaktion nicht generell anwenden. Insbesondere die Synthese hoch substituierter Olefine ist unter Nutzung dieses Ansatzes noch nicht etabliert. Die regio- und stereoselektive Herstellung tetrasubstituierter Olefine erachten wir entsprechend nach wie vor als sehr herausfordernd.^[4] In dieser Zuschrift stellen wir milde und hoch stereoselektive oxidative Pd-katalysierte C-H-Arylierungen von Alkenen zum Aufbau von Triarylalkylenen vor.

Unser Konzept beruht auf der Tatsache, dass die Substituenten am Alken die oxidative Heck-Kupplung stark beeinflussen.^[2] Das Ziel war die Entwicklung einer dreifachen sequenziellen Heck-Arylierung ausgehend von Acrylsäuremethylester (**1**) [Gl. (1)]. Die Esterfunktion lässt sich leicht

Estersubstituent, leicht in CH_2OH -Gruppe überführbar:
Steuerung der Olefinreakтивität



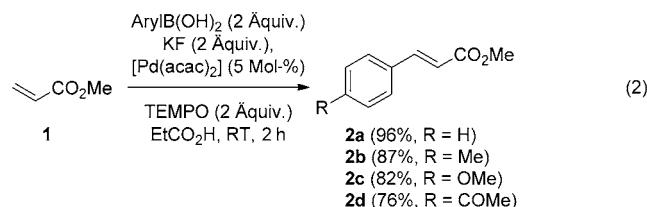
zur Hydroxymethylgruppe reduzieren, um die Reaktivität des entsprechenden Olefins gezielt zu variieren. Zudem kann die allylische OH-Gruppe anschließend weiter chemisch modifiziert werden, sodass auch der vierte Substituent am Olefin leicht veränderbar ist.

[*] Z. He, Dr. S. Kirchberg, Dr. R. Fröhlich, Prof. Dr. A. Studer
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: studer@uni-muenster.de

[**] Diese Arbeit wurde durch das Chinese Scholarship Council finanziell unterstützt (Stipendium für Z.H.). Wir danken Dr. Peter Nesiadba, BASF Basel, für die Schenkung von Nitroxid **8** und Benjamin Vonhören für die Durchführung einiger Experimente.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201108211> zu finden.

Acrylsäuremethylester wurde vermehrt als Substrat in oxidativen Heck-Kupplungen eingesetzt. Verschiedene Oxidationsmittel fanden dabei Anwendung.^[2] Wir stellten nun fest, dass sich das 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl-Radikal (TEMPO)^[5,6] ebenfalls sehr gut als Oxidationsmittel für diesen Prozess eignet. Rühren von **1** mit $\text{PhB}(\text{OH})_2$, KF, $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ (5 Mol-%) und TEMPO in Propionsäure bei Raumtemperatur (RT) lieferte **2a** mit exzellenter Diastereoselektivität (ausschließlich *E*) in 96 % Ausbeute [Gl. (2)]. Die

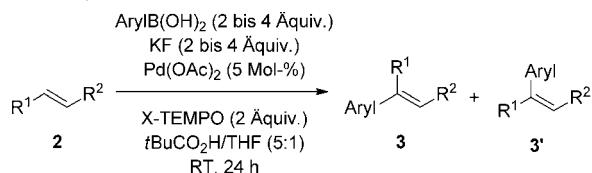


doppelte Phenylierung, welche ein Problem bei der Verwendung von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysator darstellte, trat dabei nicht auf.^[7] Unter diesen milden Bedingungen setzten wir weitere Arylboronsäuren um, die elektronenarme oder elektronenreiche Arylsubstituenten tragen. Die Produkte **2b-d** fielen jeweils mit perfekter Diastereoselektivität an.

Die besten Ausbeuten zur Einführung der zweiten Arylgruppe resultierten bei der Umsetzung von **2** mit einer Arylboronsäure, KF, 4-HO-TEMPO und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in Propionsäure bei RT (Tabelle 1).^[8a] Mit $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ unter sonst identischen Bedingungen erhielten wir nur moderate Ausbeuten.

Die Natur der Arylboronsäure beeinflusste die Reaktivität und den stereochemischen Verlauf. Die beste Selektivität lieferte die elektronenarme CF_3 -substituierte Phenylboronsäure (>98:2, siehe **3b**), wohingegen mit $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{B}(\text{OH})_2$ (27:1, **3a**) und $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{B}(\text{OH})_2$ (10:1, **3c**) niedrigere Diastereoselektivitäten resultierten. Motiviert durch diese Ergebnisse testeten wir auch Substrate, die sich nicht von Acrylaten ableiten. Stilben und seine Derivate reagierten effizient. Bei diesen Olefinen verwendeten wir Pivalinsäure/THF (5:1) als Reaktionsmedium.^[8b] Exzellente Ausbeuten und gute Selektivitäten wurden bei der Umsetzung von *trans*-Stilben mit *meta*- und *para*-substituierten Arylboronsäuren erzielt (**3e-h**). Mit dem *ortho*-Tolylderivat sank jedoch die Ausbeute signifikant, wahrscheinlich aufgrund sterischer Effekte (**3i**). Die relative Konfiguration in **3e** ordneten wir eindeutig auf der Grundlage einer Kristallstrukturanalyse zu (Abbildung 1).^[9] Der stereochemische Verlauf dieser Reaktionen ist in Übereinstimmung zu den bekannten oxidativen Heck-Kupplungen.^[2] Die relative Konfiguration der anderen dreifach substituierten Alkene ordneten wir in Analogie zu.

Tabelle 1: Pd-katalysierte C-H-Arylierung *trans*-disubstituierter Olefine (X = H, OH).



R ¹	R ²	Aryl	Ausb. [%]	Nr.	3/3'
Ph	CO ₂ Me	4-CH ₃ C ₆ H ₄	82 ^[a,b]	3 a	27:1 ^[c]
Ph	CO ₂ Me	4-CF ₃ C ₆ H ₄	67 ^[a,b]	3 b	> 98:2 ^[c]
Ph	CO ₂ Me	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	41 ^[a,b]	3 c	10:1 ^[c]
4-CH ₃ C ₆ H ₄	CO ₂ Me	Ph	87 ^[a,b]	3 d	20:1 ^[c]
Ph	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	99 ^[d]	3 e	25:1 ^[e]
Ph	Ph	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	91 ^[d]	3 f	24:1 ^[e]
Ph	Ph	4-FC ₆ H ₄	84 ^[d]	3 g	15:1 ^[e]
Ph	Ph	3-CH ₃ C ₆ H ₄	89 ^[d]	3 h	24:1 ^[e]
Ph	Ph	2-CH ₃ C ₆ H ₄	35 ^[d]	3 i	14:1 ^[e]
Ph	C ₆ F ₅	Ph	38 ^[d]	3 j	> 99:1 ^[f]
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CF ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	52 ^[d]	3 k	> 98:2 ^[c,g]
Ph	2-CH ₃ C ₆ H ₄	Ph	68 ^[d]	3 l	9:1 ^[f]
Me	Ph	Ph	69 ^[d]	3 m	> 99:1 ^[e,h]
Me	Ph	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	74 ^[d]	3 n	> 99:1 ^[e,h]
Me	Ph	4-ClC ₆ H ₄	62 ^[d]	3 o	> 99:1 ^[e,h]

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt; mit HO-TEMPO. [b] In Propionsäure. [c] Selektivität durch ¹H-NMR-Analyse bestimmt. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt; mit TEMPO. [e] Selektivität durch GC-Analyse bestimmt. [f] Verhältnis der Regioisomere. [g] Zweites Regioisomer: 17% (Z/E > 98:2). [h] Das zweite Regioisomer wurde nicht identifiziert.

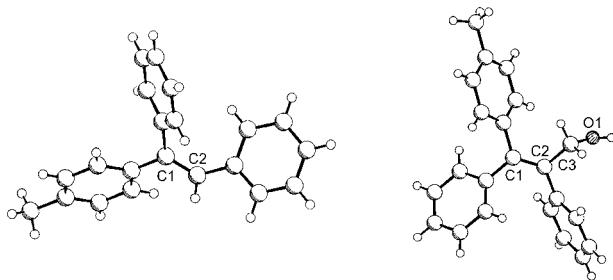


Abbildung 1. Strukturen von 3e (links) und 5a (rechts) im Festkörper.

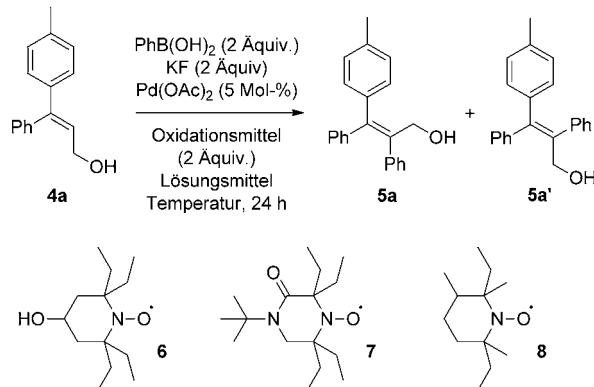
Das unsymmetrische *trans*-Phenyl-*o*-tolylethen reagierte mit PhB(OH)₂ aus sterischen Gründen in guter Regioselektivität (9:1, 3l), und PhCH=CHC₆F₅ lieferte wahrscheinlich aufgrund elektronischer Effekte selektiv das Regioisomer 3j. Im Fall geringerer Unterschiede in den elektronischen Effekten der beiden Arylsubstituenten (siehe 4-CH₃OC₆H₄CH=CHC₆H₄-4-CF₃) stellten wir erwartungsgemäß eine niedrigere Selektivität fest (3:1, 3k). In Bezug auf die Ausbeute lief die Reaktion generell besser mit elektronenreichen Olefinen ab. Exzellente Regio- und Stereoselektivitäten erhielten wir bei den Arylierungen von *trans*-Methyl- β -styrol, das sich leicht durch Reduktion mit nachfolgender Desoxygenierung aus 2a herstellen lässt (3m–o).

Wir studierten zudem die Umsetzung am isomeren *cis*-Stilben und zeigten auch hier, dass die oxidativen Arylierungen stereospezifisch ablaufen. So lieferte die Umsetzung mit 4-MeC₆H₄B(OH)₂ unter Standardbedingungen Tolylstil-

ben 3e' in 72 % Ausbeute (3e'/3e = 13:1). In Analogie erhielten wir die Alkene 3f (61 %, d.r. = 12:1) und 3g' (55 %, d.r. = 8:1) als Hauptisomere bei den Umsetzungen von *cis*-Stilben mit 4-MeOC₆H₄B(OH)₂ und 4-FC₆H₄B(OH)₂.

Anschließend wendeten wir uns der sehr herausfordern den C-H-Arylierung von trisubstituierten Olefinen zu. Elektronenarme β,β -Diarylacrlyate zeigten in der oxidativen Heck-Arylierung unter den getesteten Bedingungen keine Reaktivität. Daraufhin wurde die Esterfunktion reduziert und die Arylierung am Allylalkohol 4a mit PhB(OH)₂ unter Ausbildung von 5a und 5a' studiert (Tabelle 2). Oxidationsmittel und Lösungsmittel wurden dabei systematisch variiert. Mit 2 Äquiv. an PhB(OH)₂ in Propionsäure bei RT unter Zugabe von KF und TEMPO lief die Phenylierung in 47 % Ausbeute und guter Stereoselektivität ab (9:1, Nr. 1). Die Selektivität ließ sich mittels ¹H-NMR-Analyse bestimmen, und die relative Konfiguration des Hauptisomers 5a ordneten wir eindeutig auf der Grundlage einer Kristallstrukturanalyse zu (siehe Abbildung 1).^[9] Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur resultierte eine höhere Ausbeute, dies allerdings auf Kosten einer niedrigeren Selektivität (Nr. 2). Die Reaktion lief in Essigsäure weniger effizient ab (Nr. 3). Der Wechsel von TEMPO zu 4-HO-TEMPO oder 4-AcNH-TEMPO führte ebenfalls zu niedrigeren Ausbeuten. Erstaunlicherweise nahm gleichzeitig auch die Selektivität ab. Dies weist

Tabelle 2: Oxidative Phenylierung von 4a.



Nr.	Oxidationsmittel	Lösungsmittel	T [°C]	Ausb. [%] ^[a]	5a/5a' ^[b]
1	TEMPO	EtCO ₂ H	RT	47	9:1
2	TEMPO	EtCO ₂ H	50	54	6:1
3	TEMPO	MeCO ₂ H	50	28	2.4:1
4	4-HO-TEMPO	EtCO ₂ H	RT	37	2.7:1
5	4-AcNH-TEMPO	EtCO ₂ H	RT	31	2.3:1
6	6	EtCO ₂ H	RT	51	40:1
7	7	EtCO ₂ H	RT	46	35:1
8	8	EtCO ₂ H	RT	68	39:1
9	8	EtCO ₂ H	RT	77 ^[c]	41:1
10	Cu(OAc) ₂	EtCO ₂ H	RT	— ^[d]	—
11	Benzochinon	EtCO ₂ H	RT	Spuren	—
12	PhI(OAc) ₂	EtCO ₂ H	RT	Spuren	—
13	AgOAc	EtCO ₂ H	RT	5	33:1
14	O ₂ (1 atm)	EtCO ₂ H	RT	79 ^[e]	43:1

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Selektivität durch ¹H-NMR-Analyse bestimmt. [c] Mit 4 Äquiv. PhB(OH)₂, 4 Äquiv. KF und 4 Äquiv. 8. [d] Keine Reaktion. [e] Mit 4 Äquiv. PhB(OH)₂ und 4 Äquiv. KF.

darauf hin, dass das reduzierte Nitroxid, das sich während der Oxidation der Pd^0 -Spezies bildet, wahrscheinlich am Pd -Metall ligiert ist und dabei die Stereoselektivität der β -H-Eliminierung beeinflussen kann. Diese Vermutung passt zu der Beobachtung, dass unter Verwendung der sterisch sehr anspruchsvollen Nitroxide **6**^[10] und **7**^[11] die Arylierung mit exzellenter Selektivität ablief (Nr. 6 und 7). Interessanterweise zeigte das Nitroxid **8**^[12] dessen Größe sich zwischen TEMPO und **6** einordnet, eine höhere Ausbeute bei gleichbleibend hoher Selektivität (Nr. 8 und 9). Der Einfluss solcher subtilen sterischen Effekte von Nitroxiden auf oxidative Übergangsmetallvermittelte Kupplungen ist noch nicht beschrieben. Es gilt auch zu betonen, dass sich **8** nach der Reaktion leicht zurückgewinnen lässt (in 76–82 % Ausbeute, siehe die Hintergrundinformationen). Andere typische Oxidationsmittel wie $Cu(OAc)_2$, Benzochinon, $PhI(OAc)_2$ und $AgOAc$ funktionierten nicht oder schlecht (Nr. 10–13). Zu unserer Überraschung lieferte O_2 als Oxidationsmittel (Ballontechnik, 1 atm), das bei den ersten beiden Arylierungen nur moderate Ergebnisse erbrachte, das Produkt **5a** in 79 % Ausbeute und hervorragender Selektivität (43:1, Nr. 14).

Unter optimierten Bedingungen testeten wir die Anwendungsbreite der dritten Arylierung mit O_2 oder **8** als Oxidationsmittel (Tabelle 3).^[13] *Para*- und *meta*-substituierte Phenylboronsäuren reagierten unter O_2 -Atmosphäre in guten bis sehr guten Ausbeuten und mit hohen Selektivitäten zu den entsprechenden tetrasubstituierten Olefinen (siehe **5b–e,g,h**). Aufgrund sterischer Effekte resultierte für das *o*-Tolylderivat eine signifikant niedrigere Ausbeute (**5f**). Wir stellten fest, dass die Arylgruppe in *trans*-Position zum H-Atom die Reaktion beeinflusst. Mit dem elektronenreicherem *p*-Tolylderivat sank die Ausbeute bei Verwendung des O_2 -Protokolls, und **5i** konnte in 45 % Ausbeute isoliert werden. Der Wechsel von O_2 zu **8** führte zu einer Erhöhung der Ausbeute (67%). Bei der Reaktion des elektronenärmeren *trans*-4-CF₃C₆H₄-Derivates zeigte wiederum das O_2 -Protokoll ein besseres Ergebnis (**5j**). Denselben Trend in noch ausgeprägterer Form beobachteten wir bei der Variation des Substituenten R³. Die oxidative Phenylie rung des elektronenreichen 4-CH₃OC₆H₄-Derivats lieferte **5k** in nur 19 % Ausbeute mit O_2 als Oxidationsmittel, wohingegen mit **8** das Produkt **5k** in 78 % Ausbeute und mit exzeller Selektivität anfiel. Das elektronenärmerere 4-CF₃C₆H₄-Derivat ergab **5l** in 57 % mit O_2 , während der Nitroxid-vermittelte Prozess **5l** in 49 % Ausbeute lieferte. Wir folgern daraus, dass für elektronenreiche Olefine die Arylierung besser mit **8** als Oxidationsmittel abläuft und für elektronenärmer Systeme die Reaktion besser mit O_2 durchgeführt werden kann.

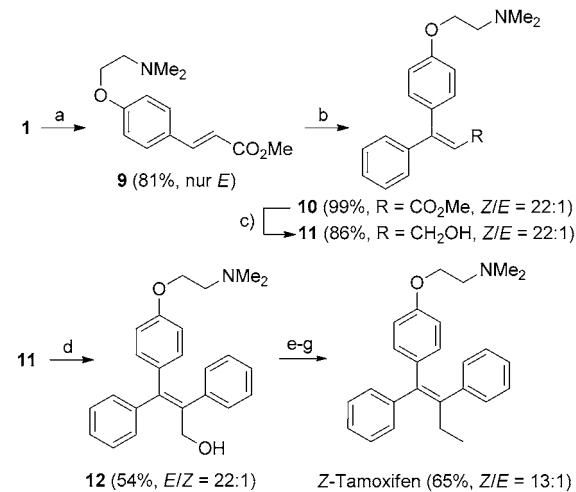
Die abschließende Arylierung ist nicht auf Allylalkohole als Substrate beschränkt. Wie an den erfolgreichen Umsetzungen zu **5m** (R¹ = Me) und **5n** (R¹ = Et) gezeigt, ist die OH-Gruppe zur erfolgreichen Arylierung nicht essenziell. Mit dem sterisch anspruchsvoller *iPr*-Derivat sank die Ausbeute jedoch drastisch (6 %, siehe **5o**).

Tabelle 3: Anwendungsbreite der dritten Arylierung.

R ¹	R ²	R ³	Aryl	Nr.	Ausb. [%] ^[a]	5/5' ^[b]
CH ₂ OH	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	5b	79 ^[c]	20:1
CH ₂ OH	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CF ₃ C ₆ H ₄	5c	54 ^[c]	29:1
CH ₂ OH	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	5d	45 ^[c]	24:1
CH ₂ OH	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3-CH ₃ C ₆ H ₄	5e	77 ^[c]	34:1
CH ₂ OH	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2-CH ₃ C ₆ H ₄	5f	32 ^[c]	27:1
CH ₂ OH	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	5g	51 ^[c]	34:1
CH ₂ OH	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-PhC ₆ H ₄	5h	57 ^[c]	17:1
CH ₂ OH	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Ph	Ph	5i	45 ^[c]	17:1
CH ₂ OH	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Ph	Ph	5i	67 ^[d]	13:1
CH ₂ OH	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	Ph	5j	71 ^[c]	30:1
CH ₂ OH	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	Ph	5j	57 ^[d]	30:1
CH ₂ OH	Ph	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Ph	5k	19 ^[c]	>98:2
CH ₂ OH	Ph	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Ph	5k	78 ^[d]	>98:2
CH ₂ OH	Ph	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	5l	57 ^[c]	>98:2
CH ₂ OH	Ph	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	5l	49 ^[d]	>98:2
Me	Ph	Ph	Ph	5m	70 ^[c]	–
Et	Ph	Ph	Ph	5n	64 ^[c]	–
<i>iPr</i>	Ph	Ph	Ph	5o	6 ^[c]	–

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Selektivität durch ¹H-NMR-Analyse bestimmt. [c] Mit O_2 (Ballon, 1 atm). [d] Mit Nitroxid **8** (4 Äquiv.).

Zum Schluss nutzten wir die mehrfache oxidative Heck-Sequenz zur Synthese von *Z*-Tamoxifen (Schema 1).^[4a–c,f,14] Die oxidative Arylierung von Methylacrylat (**1**) mit 4-(2-Dimethylaminoethoxy)phenylboronsäure mit [Pd(acac)₂] als



Schema 1. Synthese von *Z*-Tamoxifen: a) 4-(2-Dimethylaminoethoxy)phenylboronsäure (2 Äquiv.), TEMPO (2 Äquiv.), KF (2 Äquiv.), [Pd(acac)₂] (5 Mol-%), EtCO₂H, RT, 24 h. b) PhB(OH)₂ (4 Äquiv.), HO-TEMPO (2 Äquiv.), KF (4 Äquiv.), Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), EtCO₂H, RT, 24 h. c) DIBALH, THF. d) PhB(OH)₂ (4 Äquiv.), **8** (4 Äquiv.), KF (4 Äquiv.), Pd(OAc)₂ (10 Mol-%), EtCO₂H, 40°C, 24 h. e) Tetrapropylammoniumperruthenat (5 Mol-%), NMO (2 Äquiv.), RT, 0.5 h (80%, E/Z=18:1). f) NaH, Ph₃PCH₂Br, THF, Rückfluss, 4 h (85%, Z/E=13:1). g) H₂, Pd/C, EtOAc, RT, 2 h (95%, Z/E=13:1).

Katalysator lieferte **9** in hoher Ausbeute und mit perfekter *E*-Selektivität. Eine erneute Pd-katalysierte oxidative Arylierung mit $\text{PhB}(\text{OH})_2$ ergab **10** in quantitativer Ausbeute und hoher *Z*-Selektivität, und eine DIBALH-Reduktion führte zum Allylalkohol **11** (86%). Wie auf Basis der Modellstudien zu erwarten war, ließ sich die Arylierung des elektronenreichen Alkens **11** ($Z/E = 22:1$) gut mit dem Nitroxid **8** als Oxidationsmittel realisieren, und **12** konnte in 54% Ausbeute mit exzellenter Stereospezifität gewonnen werden. Es gilt zu erwähnen, dass sich unter Nutzung des O_2 -Protokolls das Produkt **12** nicht bildete. Dies unterstreicht die Bedeutung des Nitroxids für diese schwierige Arylierung. Oxidation,^[15] Wittig-Methenylierung und Hydrierung unter modifizierten Literaturbedingungen^[14a] führten schließlich zu *Z*-Tamoxifen.^[16]

Zusammenfassend haben wir das Potenzial der Nitroxid-vermittelten Pd-katalysierten oxidativen Heck-Arylierung für die stereoselektive Synthese tetrasubstituierter Triarylethene aufgezeigt. Die vorgestellten Reaktionen laufen unter milden Bedingungen ab und liefern die Produkte in guten Ausbeuten und mit hohen Stereospezifitäten. Unsere Resultate belegen, dass zukünftig neben dem generell genutzten TEMPO auch andere Nitroxide in die Studien aufgenommen werden sollten. Wir haben zudem gezeigt, dass die dreifache sequenzielle Heck-Arylierung in der Synthese von *Z*-Tamoxifen angewendet werden kann. Schutzgruppen waren zur Herstellung dieses pharmakologisch wichtigen Olefins nicht erforderlich.

Ein eingegangen am 22. November 2011,
veränderte Fassung am 4. Januar 2012
Online veröffentlicht am 1. März 2012

Stichwörter: Alkene · Boronsäuren · C-H-Arylierung · Palladium · TEMPO

- [1] Übersichten: a) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345; b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; c) M. Oestreich, *The Mizoroki–Heck Reaction*, Wiley, Chichester, **2009**; d) V. Coeffard, P. J. Guiry, *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 212; e) J. Ruan, J. Xiao, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 614; f) D. Mc Cartney, P. J. Guiry, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122.
- [2] B. Karimi, H. Behzadnia, D. Elhamifar, P. F. Akhavan, F. K. Esfahani, A. Zamani, *Synthesis* **2010**, 1399.
- [3] Oxidative Heck-Kupplungen mit Arylboronsäuren: a) X. Du, M. Suguro, K. Hirabayashi, A. Mori, T. Nishikata, N. Hagiwara, K. Kawata, T. Okeda, H. F. Wang, K. Fugami, M. Kosugi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3313; b) J. P. Parrish, Y. C. Jung, S. I. Shin, K. W. Jung, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7127; c) Y. C. Jung, R. K. Mishra, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2231; d) M. M. S. Andappan, P. Nilsson, H. von Schenck, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5212; e) K. S. Yoo, C. H. Yoon, K. W. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16384; f) J. Lindh, P. Enquist, A. Pilotti, P. Nilsson, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7957; g) J. H. Delcamp, A. P. Brucks, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11270; h) E. W. Werner, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13981; i) Y. Liu, D. Li, C.-M. Park, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7333.
- [4] a) K. Itami, T. Kamei, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14670; b) C. Zhou, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765; c) M. Shimizu, C. Nakamaki, K. Shimono, M. Schelper, T. Kurohashi, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12506; d) Z. Tan, E.-i. Negishi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 762; e) J. Simard-Mercier, A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5472; f) N. Ishida, Y. Shimamoto, M. Murakami, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5434; g) K. Endo, M. Hirokami, T. Shibata, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3469; h) Y. Nishihara, Y. Okada, J. Jiao, M. Suetsugu, M.-T. Lan, M. Kinoshita, M. Iwasaki, K. Takagi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8819; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8660.
- [5] Übersichten zum Gebrauch von TEMPO in der Synthese: a) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979; b) L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034.
- [6] TEMPO in oxidativen Kupplungen: a) S. Kirchberg, T. Vogler, A. Studer, *Synlett* **2008**, 2841; b) M. S. Maji, T. Pfeifer, A. Studer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9547; c) J. Guin, S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8855; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8727; d) T. Vogler, A. Studer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 129; e) S. Kirchberg, R. Fröhlich, A. Studer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4235; f) S. Kirchberg, R. Fröhlich, A. Studer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7029; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6877; g) S. Kirchberg, S. Tani, K. Ueda, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387.
- [7] Mit O_2 anstelle von TEMPO als Oxidationsmittel bildete sich **2a** in Spuren. Mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysator wurden als Resultat der doppelten Phenylierung Verbindungen des Typs **3** gebildet.
- [8] a) Mit O_2 anstelle von 4-HO-TEMPO resultierte eine signifikant niedrigere Ausbeute (32% für **3a**). Mit TEMPO war die Ausbeute an **3a** schlechter (70%); b) Experimente mit *trans*-Stilben zeigten, dass die *E/Z*-Selektivität bei Durchführung der Reaktionen in MeCO_2H , EtCO_2H oder $i\text{PrCO}_2\text{H}$ schlechter ist.
- [9] CCDC-853228 (**3e**) und CCDC-853229 (**5a**) 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.
- [10] a) C. Wetter, J. Gierlich, C. A. Knoop, C. Müller, T. Schulte, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1156; b) T. Schulte, K. O. Siegenthaler, H. Luftmann, M. Letzel, A. Studer, *Macromolecules* **2005**, *38*, 6833; c) C.-C. Chang, K. O. Siegenthaler, A. Studer, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2200; d) C.-C. Chang, A. Studer, *Macromolecules* **2006**, *39*, 4062.
- [11] S. Miele, P. Nesvadba, A. Studer, *Macromolecules* **2009**, *42*, 2419; I. C. Wienhöfer, A. Studer, Md. T. Rahman, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2457.
- [12] **8** kann in Analogie zu TEMPO durch Ersetzen von Aceton durch Ethylmethylketon als Ausgangsmaterial hergestellt werden: H. Brunetti, J. Rody, N. Soma, T. Kurumada, DE-Patent, 2,621,841, **1976**. **8** wurde als Mischung seiner vier Diastereomere (65:14:13:8) eingesetzt.
- [13] Einige Substrate waren nicht isomererein (siehe die Hintergrundinformationen). In diesen Fällen liegt die Stereospezifität höher als die aus dem Verhältnis von **5/5'** abgeleitete Spezifität.
- [14] a) P. E. Tessier, A. J. Penwell, F. E. S. Souza, A. G. Fallis, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2989; b) N. F. McKinley, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9552; c) Y. Nishihara, M. Miyasaka, M. Okamoto, H. Takahashi, E. Inoue, K. Tanemura, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12634.
- [15] J. A. Hadfield, A. T. McGown, J. Butler, *Molecules* **2000**, *5*, 82.
- [16] Unter den gewählten Bedingungen trat während der Oxidation und auch während der Wittig-Methenylierung teilweise Isomerisierung auf.