

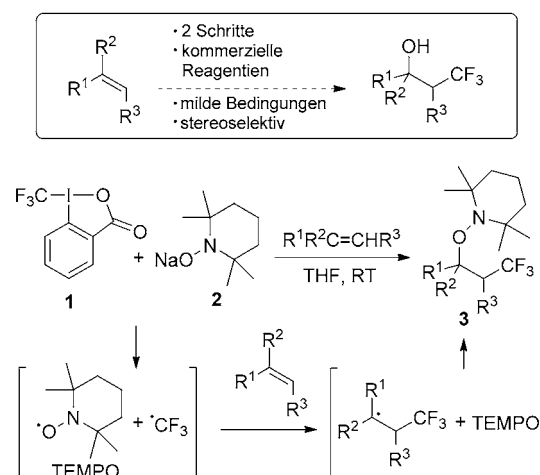
## Übergangsmetallfreie Trifluormethylaminoxylierung von Alkenen\*\*

Yi Li und Armido Studer\*

Die Trifluormethylgruppe ist ein privilegiertes Strukturelement in der Medizinalchemie, das in vielen Wirkstoffen und Wirkstoffkandidaten vorkommt.<sup>[1]</sup> Die Einführung eines CF<sub>3</sub>-Substituenten führt zu Veränderungen der chemischen und physikalischen Eigenschaften eines Wirkstoffs. So ändern sich z. B. Löslichkeit und Lipophilie, was zu erhöhter Membranpermeabilität und verbesserter Bioverfügbarkeit führen kann. Fluorierte Verbindungen weisen zudem aufgrund ihrer höheren Resistenz gegen oxidativen Abbau oft erhöhte metabolische Stabilität auf. Daher ist es wichtig, neue Methoden zur C-CF<sub>3</sub>-Bindungsknüpfung zu entwickeln. Die Übergangsmetallvermittelte bzw. -katalysierte<sup>[2–10]</sup> und die radikalische<sup>[11,12]</sup> aromatische Trifluormethylierung wurden dahingehend in jüngster Zeit intensiv erforscht. Die Trifluormethylierung von Alkenen, insbesondere die nichtaktivierter Alkene, ist einerseits wertvoll, aber auch sehr herausfordernd.<sup>[13]</sup> Nukleophile CF<sub>3</sub>-Reagentien<sup>[14]</sup> reagieren z. B. nicht mit nichtaktivierten Alkenen, und elektrophile CF<sub>3</sub>-Reagentien gehen nur mit elektronenreichen Doppelbindungen (Metallenolate, Silylenolether und Enamine) eine Reaktion ein.<sup>[15,16]</sup> Da CF<sub>3</sub>-Radikale bekanntermaßen effizient mit verschiedenen Olefinakzeptoren reagieren, sollte sich die Radikalchemie sehr gut zur Alkentrifluormethylierung einsetzen lassen.<sup>[17–22]</sup> Wir stellen hier experimentell einfach durchführbare, Übergangsmetallfreie radikalische Trifluormethylierungen von Alkenen unter Verwendung des kommerziell erhältlichen hypervalenten Iod-CF<sub>3</sub>-Reagens **1** (Togni-Reagens) vor.<sup>[15]</sup>

Buchwald<sup>[23]</sup> und Wang<sup>[24]</sup> zeigten, dass das Reagens **1**<sup>[15]</sup> als „saubere“ CF<sub>3</sub>-Radikalquelle zur Trifluormethylierung von Alkenen geeignet ist. Diese Trifluormethylierungen nutzen Cu-Katalyse. Das Auftreten von CF<sub>3</sub>-Radikalen in diesen Prozessen wurde experimentell eindeutig belegt. Auf der Basis dieser Ergebnisse planten wir, das einfach zugängliche Natriumalkoxid **2** als Einelektronentransfer-Reagens (SET) zur Reduktion des hypervalenten Iod-CF<sub>3</sub>-Reagens **1** einzusetzen. Dabei sollte das CF<sub>3</sub>-Radikal, das persistente TEMPO-Radikal (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl)<sup>[25,26]</sup> und *o*-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>Na erzeugt werden. Addition des CF<sub>3</sub>-Radikals an ein Alken und anschließendes selektives Abfangen

des Adduktradikals (Oxidation) mit TEMPO, gesteuert durch den Effekt des persistenten Radikals (PRE; persistent radical effect),<sup>[27]</sup> sollten schließlich zum entsprechenden trifluormethylierten Produkt **3** führen (Schema 1).



**Schema 1.** Radikalische Trifluormethylierung von Alkenen mit dem Togni-Reagens **1**.

Dieser Prozess beinhaltet eine C-C- und eine C-O-Bindungsknüpfung, wobei sich das organische Reagens **2** während der Reaktion von einem Reduktionsmittel (TEMPONa) in ein Oxidationsmittel (TEMPO) umwandelt. In der Synthese ist ein solches „Redoxverhalten“ in der Regel Übergangsmetallen vorbehalten.<sup>[28]</sup> Überraschenderweise fand TEMPONa in der Synthese noch keine Anwendung als SET-Reagens. Zudem lässt sich die N-O-Bindung in Alkoxyaminen des Typs **3** leicht mit Zn in Essigsäure<sup>[25,26]</sup> unter Bildung von Produkten einer formalen Trifluormethylhydroxylierung spalten. Diese trifluormethylsubstituierten Alkohole sind über Epoxidöffnung mit nukleophilen CF<sub>3</sub>-Reagentien nicht direkt zugänglich.<sup>[29]</sup>

Sorgfältiges Optimieren der Reaktionsbedingungen ergab, dass die Trifluormethylierung am besten bei hoher Konzentration in THF abläuft. TEMPONa wurde dabei in situ durch Rühren von kommerziell erhältlichem TEMPO mit Natrium in Anwesenheit von Naphthalin erzeugt (siehe Hintergrundinformationen). Die TEMPONa-Lösung (1.2 Äquiv.) wird bei Raumtemperatur (RT) langsam mittels Spritzenpumpe zu einer THF-Lösung des Alkens (5 bis 10 Äquiv.) und **1** (1 Äquiv.) zugefügt. Die Ergebnisse der Trifluormethylierung verschiedener Alkene sind in Tabelle 1 und Schema 2 dargestellt.

Styrol und dessen Derivate ließen sich gut trifluormethylieren, und die entsprechenden Produkte **3a–h** fielen in

[\*] Dr. Y. Li, Prof. Dr. A. Studer  
Organisch-Chemisches Institut  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
E-Mail: studer@uni-muenster.de

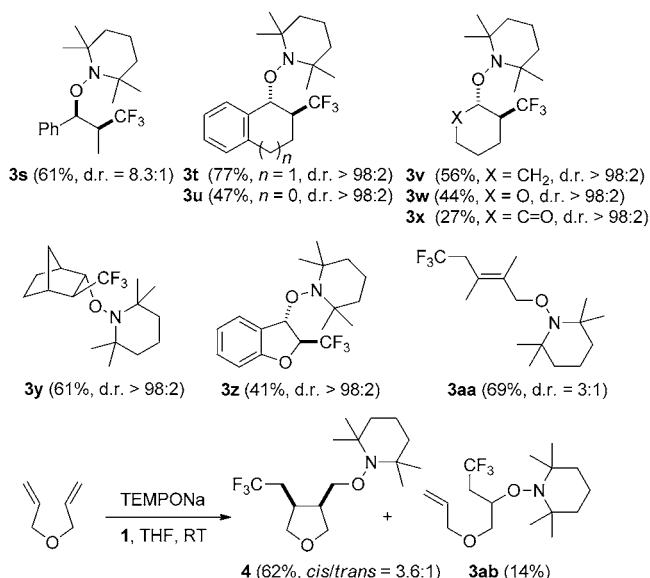
[\*\*] Wir danken der Alexander von Humboldt-Stiftung für die Unterstützung unserer Arbeit (Stipendium für Y.L.) und Prof. Dennis Curran für hilfreiche Kommentare bei der Erstellung des Manuskripts.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201202623> zu finden.

**Tabelle 1:** Radikalische Trifluormethylaminoxylung von terminalen Alkenen (vgl. Strukturen in Schema 1, R<sup>3</sup> = H).

Eintrag	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>3a</b>	84
2	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3b</b>	72
3	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3c</b>	65
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3d</b>	62
5	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3e</b>	82
6	β-Naphthyl	H	<b>3f</b>	75
7	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	H	<b>3g</b>	56
8	4-Pyridyl	H	<b>3h</b>	67
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	H	<b>3i</b>	73
10	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	<b>3j</b>	53
11	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	H	<b>3k</b>	76
12	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	H	<b>3l</b>	58
13	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CHOCH <sub>2</sub> )	H	<b>3m</b>	65 <sup>[b]</sup>
14	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	<b>3n</b>	27
15	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	<b>3o</b>	75
16	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>3p</b>	53
17	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>3q</b>	45
18	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>3r</b>	71

[a] Ausbeuten der isolierten Produkte. [b] Als 1:1-Mischung der Diastereoisomere erhalten.



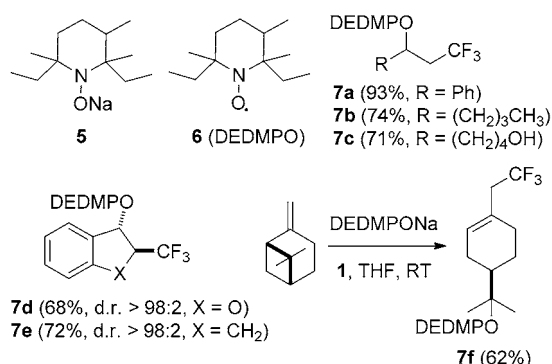
**Schema 2.** Diastereoselektive Trifluormethylierung.

guten Ausbeuten an (Tabelle 1, Einträge 1–8).<sup>[30]</sup> Für Styrol zeigten wir, dass diese Reaktion auch im größeren Maßstab effizient abläuft und erhielten **3a** in 83 % Ausbeute (0.86 g). Unter den angewandten Bedingungen trat keine Telomerisierung auf. Als Nebenprodukt dieser Reaktionen bildet sich TEMPOCF<sub>3</sub>, das aus der direkten Abfangreaktion des CF<sub>3</sub>-Radikals mit TEMPO hervorgeht. Die In-situ-Erzeugung von TEMPO gewährleistet jedoch eine niedrige Konzentration an Nitroxid während der Reaktion, was die Bildung dieses Nebenprodukts unterdrückt. Das Beiprodukt, *ortho*-Iodbenzoesäure-Natriumsalz, trennten wir jeweils mittels basischer Extraktion ab, und TEMPOCF<sub>3</sub> ließ sich leicht unter reduziertem Druck entfernen. Die Arylbromidfunktionalität, die

in der Regel mit Übergangsmetallen reagiert, wird toleriert (**3e**, Eintrag 5). Bei den Styrolderivaten zeigten durch den Arylsubstituenten induzierte elektronische Effekte nur schwache Auswirkungen auf die Ausbeute der Reaktionen, und auch 4-Vinylpyridin lieferte das Trifluormethylaminoxylungsprodukt **3h** in guter Ausbeute (Eintrag 8). Eine Trifluormethylierung des Pyridinrings trat dabei nicht auf. Erfreulicherweise lieferten die Reaktionen mit aliphatischen Alkenen die gewünschten Produkte **3i–m** in guten Ausbeuten. Weder die terminale Alkylbromid- (**3k**) noch die Epoxidfunktionalität (**3m**) störten die Trifluormethylierung (Einträge 9–13). Die Reaktion mit dem elektronenarmen Methylmethacrylat ergab **3n** in niedriger Ausbeute (Eintrag 14). Dies ist aufgrund des elektrophilen Charakters des CF<sub>3</sub>-Radikals allerdings nicht überraschend. Wie zu erwarten, lief die Reaktion mit dem elektronenreichen Butylvinylether effizienter ab, und **3o** konnte mit 75 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 15). Verändern der elektronischen Eigenschaften des Acrylats durch Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe am Alken – wie in Methylmethacrylat – führte zu einem verbesserten Resultat, und **3p** resultierte in 53 % Ausbeute (Eintrag 16). Dieses Beispiel zeigt zudem, dass auch der Aufbau von quartären C-Zentren über diesen Ansatz möglich ist (siehe auch **3q** und **3r**, Einträge 17 und 18).

Der Wechsel zu internen Alkenen als Substraten ermöglichte das Studium der Diastereoselektivität<sup>[31]</sup> der Trifluormethylaminoxylung (Schema 2). Die Selektivität ermittelten wir jeweils durch <sup>1</sup>H-NMR-Analyse des Rohprodukts. β-Methylstyrol reagierte mit hoher Regioselektivität (20:1) zu **3s**, das als Hauptisomer in 61 % Ausbeute anfiel. **3s** wurde mit einer Diastereoselektivität von 8.3:1 gebildet, und die Zuordnung der relativen Konfiguration erfolgte unter Anwendung des Modells der A[1,3]-Spannung.<sup>[32]</sup> Wie erwartet, zeigten *trans*- und *cis*-β-Methylstyrol dieselbe Selektivität. Für cyclische Systeme konnten bessere Diastereoselektivitäten erzielt werden. Dihydronaphthalin, Inden und Benzofuran reagierten mit exzellenter Selektivität (> 98:2) zu den entsprechenden Produkten **3t**, **3u** und **3z** (41–77 %). Die Trifluormethylaminoxylung von Cyclohexen lief ebenfalls hoch selektiv ab (siehe **3v**). Die Umsetzung von Dihydropyran führte vollständig *trans*-selektiv zum Hauptregioisomer **3w** (44 %), und das zweite Regioisomer (nicht dargestellt) bildete sich mit 7 % Ausbeute. Norbornen reagierte mit vollständiger *exo*-Selektivität in Bezug auf den CF<sub>3</sub>-Radikaladditionsschritt und perfekter *trans*-Selektivität für die nachfolgende TEMPO-Abfangreaktion (**3y**). Eine moderate Diastereoselektivität stellten wir bei der Umsetzung von 2,3-Dimethylbutadien fest (**3aa**).

Wir testeten auch, ob die Trifluormethylaminoxylung zum „Öffnen und Schließen“ einer Kaskadenreaktion genutzt werden kann, die einen weiteren typischen Radikalschritt wie z. B. eine 5-*exo*-Cyclisierung beinhaltet. In der Tat lieferte die Trifluormethylaminoxylung des Bisallylethers das Tetrahydrofuran **4** in 62 % Ausbeute als 3.6:1 *cis:trans*-Isomerenmischung begleitet von 14 % an nicht-cyclisiertem Produkt **3ab**. Trotz dieses guten Resultats zeigte dieses Experiment auch, dass die schnelle TEMPO-Abfangreaktion des Radikal-Intermediats im Kaskadenprozess zu einer verminderten

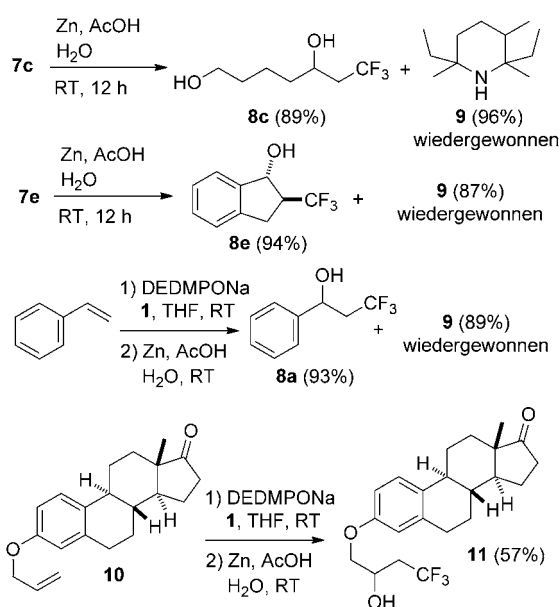


**Schema 3.** Trifluormethylierung unterschiedlicher Alkene mit **5** und **1**.

Ausbeute an **4** führt. Wir begegneten dieser Problematik durch Verwendung des sperrigen Na-Aminoalkoxids **5** als SET-Reagens zur CF<sub>3</sub>-Radikalerzeugung aus **1** (Schema 3). Das Salz **5** lässt sich aus dem TEMPO-Derivat **6** erzeugen, das in Analogie zu TEMPO leicht herstellbar ist.<sup>[33]</sup> C-Zentrierte Radikale reagieren mit sperrigen Nitroxiden im Vergleich zu TEMPO signifikant langsamer.<sup>[34]</sup> Dadurch sollte die unerwünschte direkte CF<sub>3</sub>-Abfangreaktion stärker unterdrückt werden und folglich eine höhere Ausbeute für die radikalische Trifluoraminoxylierung resultieren.

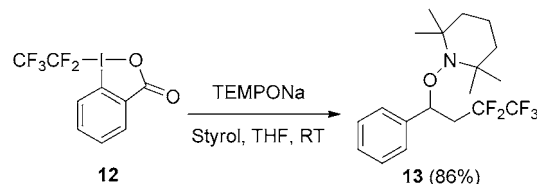
Erfreulicherweise liefen die Reaktionen von **5** mit Alkenen im Vergleich zu den TEMPO-vermittelten Prozessen generell in 10 bis 25 % höheren Ausbeuten ab (vgl. Tabelle 1, Schemata 2 und 3). So lieferte die Trifluormethylierung von Styrol mit **5** das Produkt **7a** in 93 % Ausbeute. Aliphatische nichtaktivierte Alkene reagierten ebenfalls in guten Ausbeuten zu den Additions-/Abfangprodukten **7b** und **7c**. Benzofuran und Inden setzten wir mit exzellenten Diastereoselektivitäten um (**7d** und **7e**), und  $\beta$ -Pinen reagierte in einer Kaskade aus Addition, Fragmentierung und Abfang zu **7f** (mit TEMPONa fiel **7f**-TEMPO in 37 % Ausbeute an; nicht dargestellt).

Obwohl wir die TEMPO-enthaltenden trifluormethylierten Verbindungen durchaus als Kandidaten für Studien in der Medizinalchemie sehen, betrachten wir die entsprechenden N-O-gespaltenen  $\beta$ -trifluormethylsubstituierten sekundären Alkohole als primäre Zielverbindungen. Die N-O-Bindung in den Alkoxyaminen **3** und **7** ließ sich mit Zn in Essigsäure unter milden Bedingungen spalten (RT). Die Alkohole **8** fielen dabei in hohen Ausbeuten an (89–94 %, Schema 4 und Hintergrundinformationen). Die Trifluormethylierungen und Spaltungsreaktionen ließen sich zudem ohne Reinigung des intermediären Alkoxyamins durchführen. Beispiele für solche Prozesse sind ebenfalls im Schema 4 aufgeführt. Außerdem kann das während der Spaltung als Nebenprodukt anfallende Piperidin **9** wiedergewonnen werden (bis zu 96 %). Die Rezyklierbarkeit des Amins ist insbesondere dann wertvoll, wenn das Nitroxid, wie z.B. **6**, nicht kommerziell erhältlich ist. Oxidation<sup>[33]</sup> des Piperidins **9** regeneriert Nitroxid **6**, somit erhöht sich die Ökonomie des Gesamtprozesses. Wir wendeten dieses Protokoll erfolgreich zur Trifluormethylhydroxylierung des Allylethers **10** zum Alkohol **11** an (57 % Gesamtausbeute).



**Schema 4.** Synthese von  $\beta$ -trifluormethylsubstituierten Alkoholen.

Wir zeigten auch, dass die neue Methode nicht auf die Trifluormethylierung beschränkt ist. Das hypervalente Iod-Reagens **12**, das einen C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>-Substituenten trägt, ist in Analogie zur Synthese von **1** ausgehend von kommerziell erhältlichem TMSF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> zugänglich.<sup>[15]</sup> Erfreulicherweise reagierte **12** sehr sauber mit TEMPONa und Styrol unter Bildung des Additions-/Abfangprodukts **13** (86 %, Schema 5).



**Schema 5.** Pentafluorethylierung von Styrol.

Zusammenfassend stellten wir einen neuen Ansatz zur radikalischen Trifluormethylierung von Alkenen vor. Wir zeigten, dass TEMPONa, das sich leicht aus kommerziell erhältlichem TEMPO und Natrium erzeugen lässt, als nützliches SET-Reagens zur Erzeugung von CF<sub>3</sub>-Radikalen aus dem Togni-Reagens **1** verwendet werden kann. In diesen Umsetzungen reagiert TEMPONa zuerst als mildes Reduktionsmittel (SET) zur Erzeugung eines C-Radikals unter Bildung des TEMPO-Radikals, welches anschließend als Oxidationsmittel in der Abfangreaktion des C-Radikals fungiert. Die In-situ-Erzeugung von TEMPO gewährleistet dabei eine niedrige Konzentration an Nitroxid, was der Schlüssel zur erfolgreichen intermolekularen Addition des CF<sub>3</sub>-Radikals und TEMPO-Abfangreaktion ist. Diese Trifluormethylierungen sind experimentell leicht durchzuführen und zeigen ein breites Substratspektrum. Exzellente Diastereoselektivitäten resultierten bei Trifluormethylierungen von cyclischen Alkenen. Die Produktalkoxyamine können unter milden

Bedingungen zu den entsprechenden  $\beta$ -trifluormethylsubstituierten sekundären Alkoholen reduziert werden. Durch die Verwendung eines sperrigeren Nitroxids als Abfangreagens ließen sich die Ausbeuten noch weiter erhöhen. Von Bedeutung ist dabei, dass die Piperidineinheit, die in der N-O-Bindungsspaltung freigesetzt wird, wiedergewonnen werden kann. Die Methode kann auch zur Pentafluorethylierung genutzt werden.

Eingegangen am 4. April 2012

Online veröffentlicht am 25. Juli 2012

Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.

**Stichwörter:** Einelektronentransfer · Radikale · Synthesemethoden · TEMPO · Trifluormethylierung

- [1] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- [2] O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475–4521.
- [3] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470–477.
- [4] S. Roy, B. T. Gregg, G. W. Gribble, V.-D. Le, S. Roy, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2161–2195.
- [5] E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *328*, 1679–1681.
- [6] C.-P. Zhang, Z.-L. Wang, Q.-Y. Chen, C.-T. Zhang, Y.-C. Gu, J.-C. Xiao, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1936–1940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1896–1900.
- [7] L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1298–1304.
- [8] H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3877–3882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793–3798.
- [9] T. Liu, X. Shao, Y. Wu, Q. Shen, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 555–558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 540–543.
- [10] O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adán, M. M. Belmonte, V. V. Grushin, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7797–7801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7655–7659.
- [11] a) M. Tordeux, B. Langlois, C. Wakselman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2293–2299; b) H. Sawada, M. Nakayama, M. Yoshida, T. Yoshida, N. Kamigata, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *46*, 423–431; c) B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525–7528; d) N. Kamigata, T. Fukushima, Y. Terakawa, M. Yoshida, H. Sawada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 627–633.
- [12] Jüngere Beiträge: a) D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224–228; b) Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 14411–14415; c) Y. Ye, S. H. Lee, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5464–5467; d) N. Iqbal, S. Choi, E. Ko, E. J. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2005–2008.
- [13] J. Xu, Y. Fu, D.-F. Luo, Y.-Y. Jiang, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15300–15303, zit. Lit.
- [14] G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757–786.
- [15] a) P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579–2586; b) M. S. Wiehn, E. V. Vinogradova, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 951–957; c) V. Matoušek, A. Togni, V. Bizet, D. Cahard, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5762–5765, zit. Lit.
- [16] T. Umamoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156–2164.
- [17] W. R. Dolbier, Jr., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557–1584.
- [18] a) D. Cantacuzène, R. Dorme, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2031–2034; b) K. Miura, M. Taniguchi, K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6391–6394; c) W.-Y. Huang, *J. Fluorine Chem.* **1992**, *58*, 1–8; d) T. Billard, N. Roques, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3069–3072; e) K. Tsuchii, M. Imura, N. Kamada, T. Hirao, A. Ogawa, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6658–6665.
- [19] N. Kamigata, T. Fukushima, M. Yoshida, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1559–1560.
- [20] a) Y. Itoh, K. Mikami, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4883–4885; b) Y. Itoh, K. Mikami, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7199–7203; c) K. Mikami, Y. Tomita, Y. Ichikawa, K. Amikura, Y. Itoh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4671–4673.
- [21] D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877.
- [22] C.-P. Zhang, Z.-L. Wang, Q.-Y. Chen, C.-T. Zhang, Y.-C. Gu, J.-X. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6632–6634.
- [23] A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9286–9289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9120–9123.
- [24] X. Wang, Y. Ye, S. Zhang, J. Feng, Y. Xu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410–16413.
- [25] L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5138–5174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034–5068.
- [26] T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979–1993.
- [27] a) H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581–3610; b) A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159–1164; c) A. Studer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 267–273; d) A. Studer, T. Schulte, *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 27–35.
- [28] a) J. A. Murphy, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1327–1334; b) N. Bashir, J. A. Murphy, *Chem. Commun.* **2000**, 627–628; c) B. Patro, M. C. Merrett, S. D. Makin, J. A. Murphy, K. E. B. Parkes, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 421–424.
- [29] N. Takechi, S. Ait-Mohand, M. Medebielle, W. R. Dolbier, Jr., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4671–4672.
- [30] Übergangsmetallfreie Arylradikaladdition mit anschließender TEMPO-Abfangreaktion, siehe: a) M. R. Heinrich, M. D. Kirschstein, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2115–2118; b) M. R. Heinrich, A. Wetzel, M. Kirschstein, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3833–3835.
- [31] Y.-H. Yang, M. P. Sibi, *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Vol. 2 (Hrsg.: C. Chatgililoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 655–691.
- [32] D. P. Curran, G. Thoma, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4436–4437.
- [33] H. Brunetti, J. Rody, J. Soma, T. Kurumada, DE-Patent 2,621,841, **1976**, 6 wurde als Mischung der vier Diastereoisomere eingesetzt: 65:14:13:8.
- [34] J. Sobek, R. Martschke, H. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2849–2857.