

Mehrkomponentenkaskade zur Synthese von Indolen, Pyrazolen und Pyridazinonen durch Funktionalisierung von Alkenen**

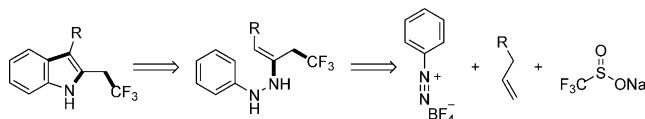
Kiran Matcha und Andrey P. Antonchick*

Abstract: Die Entwicklung von Mehrkomponentenreaktionen für die Indolsynthese ist anspruchsvoll und kaum erforscht. Die vorliegende Studie beschreibt die Entwicklung eines neuen Ansatzes für die Indolsynthese über eine Mehrkomponentenkaskade. Unter Verwendung einfacher Reagenzien, wie nicht-funktionalisierte Alkene, Diazoniumsalze und Natriumtrifluormethansulfat, wurden verschiedene substituierte Indolderivate erhalten. Die unkomplizierte und regioselektive Methode basiert auf der radikalischen Trifluormethylierung von Alkenen als neuartigen Einstieg in die Fischer-Indolsynthese. Zusätzlich werden Anwendungen der Mehrkomponentenkaskade in der Synthese von Pyrazolen und Pyridazinonen beschrieben.

Das Indol-Motiv ist ein privilegiertes heterocyclisches Gerüst, das in zahlreichen Naturstoffen und Pharmazeutika verbreitet ist.^[1] Seit der Entwicklung der klassischen Fischer-Indolsynthese hat die Nachfrage an einfachen und effizienten Synthesen von Indolen stark zugenommen.^[2] In diesem Zusammenhang erhielten Entwicklungen in der Fischer-Indolsynthese große Aufmerksamkeit, insbesondere die übergangsmetallkatalysierte intramolekulare Cyclisierung von Enamiden zu Indolen.^[3] Einige konzeptionell unterschiedliche Reaktionen, die nachgeschaltet auf die Sequenz der Fischer-Indolsynthese zugreifen, wurden beschrieben.^[4] Die Kupplung von Hydrazin- und Anilin-Derivaten mit Alkinen ist zu einer weiteren wichtigen und gut untersuchten alternativen Syntheseroute geworden.^[5] Die Kupplung von Anilin-Derivaten mit Alkenen ist hingegen vor allem auf die intramolekulare Version konzentriert;^[6] eine intermolekulare Version ist bisher nicht ausreichend erforscht worden.^[7] Auch Mehrkomponentenreaktionen für die Synthese von Indolen wurden nur selten untersucht.^[8] Die Entwicklung einer neuen Mehrkomponentenreaktion könnte aber eine wertvolle Alternative für die Indolsynthese bereitstellen. Die Trifluormethylierung ist in letzter Zeit zu einem wichtigen Verfahren geworden, um Fluor, einen Substituenten mit bemerkens-

werten Eigenschaften, in organische Verbindungen einzubauen.^[9,10] Allerdings ist die Anwendung der Alken-Trifluormethylierung in der Synthese von Heterocyclen nur sehr wenig erforscht und für Indole bis heute nicht berichtet worden.^[10] Hier beschreiben wir die Alken-Trifluormethylierung als Einstiegspunkt für eine regioselektive Mehrkomponentenkaskade zur Synthese von Indolderivaten über Fischer-Indolsynthese. Der entwickelte Prozess wurde auch in der regioselektiven Synthese von anderen Stickstoffheterocyclen, wie Pyrazol- und Dihydropyridazin-Derivaten, eingesetzt.

Unsere Gruppe entwickelt neue Methoden zur Synthese und Funktionalisierung von heterocyclischen Verbindungen.^[11,12] Unser anhaltendes Interesse in der radikalvermittelten C-H-Funktionalisierung^[12] führte uns zu der Idee einer neuen radikalvermittelten Route für die Synthese von Indolen. Wir nahmen an, dass die Zugabe von Trifluormethyl-Radikal zu einem Alken und darauffolgendes Abfangen mit einem Arendiazoniumsalz ein Intermediat für die Fischer-Indolsynthese in einer Ein-Topf-Reaktion ergeben könnte (Schema 1). Eine Machbarkeitsstudie wurde durch Heinrichs



Schema 1. Mehrkomponenten-Indolsynthese.

Gruppe unter Verwendung von Arylradikalen demonstriert.^[4c] Bei ihrem Ansatz handelte es sich jedoch um eine Zwei-Stufen-Synthese von Indolen, deren Substratbreite nicht ausgelotet wurde.

Um unsere Hypothese zu testen, wurde Alken **1a** den Bedingungen einer radikalischen Trifluormethylierung unter Verwendung einer Kombination von CF₃SO₂Na, tBuOOH und CuCl in Gegenwart von Arendiazoniumsalz **2a** ausgesetzt (Tabelle 1). Dabei konnten wir Indol **3a** in 30% Ausbeute als einzelnes Regiosomer isolieren (Nr. 1). Es sollte angemerkt werden, dass Arendiazoniumsalze weithin als Quelle für Arenradikale durch Bruch der C-N-Bindung und Eliminierung von Stickstoff verwendet werden.^[13] Als Radikalfänger wurden sie hingegen bislang nur selten genutzt.^[4e,14] Nach diesem Ergebnis fuhren wir mit der Optimierung der Reaktionsbedingungen fort (siehe Tabelle 1 und die Hintergrundinformationen). Die Reaktion war in polaren Lösungsmitteln möglich, scheiterte jedoch in unpolaren Lösungsmitteln (Nr. 1–3). Acetonitril erwies sich als das beste Lösungsmittel und ergab das gewünschte Produkt **3a** in 45% Ausbeute (Nr. 3). Weitere Optimierungen ergaben, dass ver-

[*] Dr. K. Matcha, Dr. A. P. Antonchick

Abteilung Chemische Biologie
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)
E-Mail: andrey.antonchick@mpi-dortmund.mpg.de

Dr. A. P. Antonchick
Fakultät Chemie und Chemische Biologie
Technische Universität Dortmund
Otto-Hahn-Straße 6, 44221 Dortmund (Deutschland)

[**] Wir danken Prof. Dr. Herbert Waldmann für seine großzügige Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201406464> zu finden.

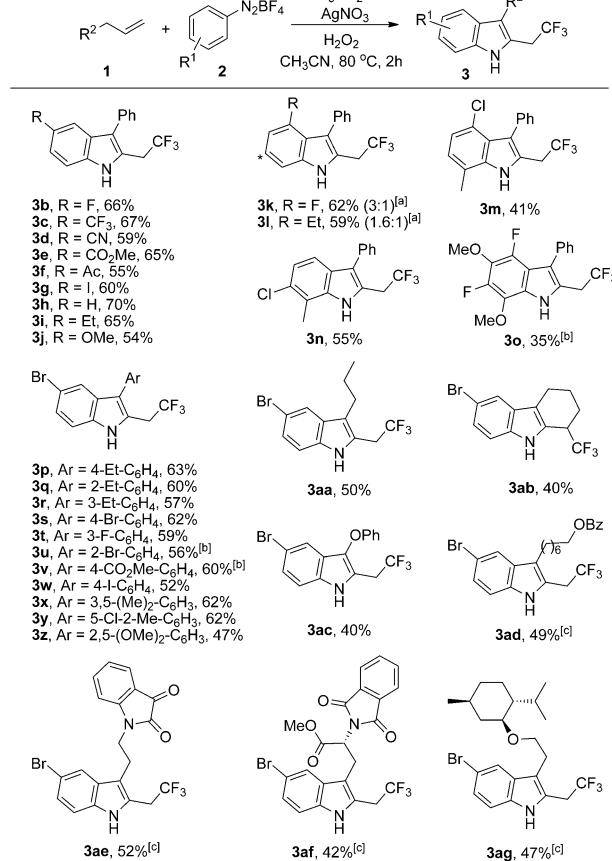
Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]

Nr.	Lösungs- mittel	Initiator (Mol-%)	CF ₃ -Reagens (Äquiv.)	Oxidations- mittel (Äquiv.)	Ausb. [%] ^[b]
					3a
1	DCE	CuCl (10)	CF ₃ SO ₂ Na (2)	tBuOOH (2)	30
2	MeOH	CuCl (10)	CF ₃ SO ₂ Na (2)	tBuOOH (2)	38
3	CH ₃ CN	CuCl (10)	CF ₃ SO ₂ Na (2)	tBuOOH (2)	45
4	CH ₃ CN	Cu(OAc) ₂ (10)	CF ₃ SO ₂ Na (2)	tBuOOH (2)	58
5	CH ₃ CN	Fe(acac) ₃ (10)	CF ₃ SO ₂ Na (2)	tBuOOH (2)	61
6	CH ₃ CN	AgNO ₃ (10)	CF ₃ SO ₂ Na (2)	tBuOOH (2)	67
7	CH ₃ CN	Bu ₄ NBr (10)	CF ₃ SO ₂ Na (2)	tBuOOH (2)	55
8	CH ₃ CN	AgNO ₃ (10)	CF ₃ TMS (2)	tBuOOH (2)	n.d.
9	CH ₃ CN	AgNO ₃ (10)	Togni I (2)	tBuOOH (2)	n.d.
10	CH ₃ CN	AgNO ₃ (10)	CF ₃ SO ₂ Na (2)	PhI(OAc) ₂ (2)	n.d.
11	CH ₃ CN	AgNO ₃ (10)	CF ₃ SO ₂ Na (2)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	n.d.
12	CH ₃ CN	AgNO ₃ (10)	CF ₃ SO ₂ Na (2)	H ₂ O ₂ (2)	72
13	CH ₃ CN	AgNO ₃ (20)	CF ₃ SO ₂ Na (2)	H ₂ O ₂ (2)	72
14	CH ₃ CN	AgNO ₃ (10)	CF ₃ SO ₂ Na (1.2)	H ₂ O ₂ (1.2)	63
15	CH ₃ CN	AgNO ₃ (10)	CF ₃ SO ₂ Na (2)	H ₂ O ₂ (1.5)	71

[a] Reaktionsbedingungen: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), CF₃-Reagens (Äquiv.), Oxidationsmittel (Äquiv.) und Initiator (Mol-%) in Lösungsmittel (3 mL) bei 80 °C für 2 h. [b] Ausbeuten für isolierte Produkte nach Säulenchromatographie.

schiedene Metallsalze die Reaktion fördern (Nr. 3–6). Unter diesen Salzen bot AgNO₃ die beste Ausbeute (Nr. 6). Auch der metallfreie Initiator Bu₄NBr ermöglichte die Reaktion, doch die Ausbeute war geringer (Nr. 7). Das anfänglich ausgewählte CF₃SO₂Na erwies sich gegenüber vielen der getesteten Trifluormethylierungsreagentien unter den Reaktionsbedingungen als überlegen (Nr. 6 und 8,9). Es wurde ebenfalls untersucht, ob die Ausbeute durch Zusatz unterschiedlicher Oxidationsmittel erhöht werden kann (Nr. 10–12). Der Einsatz von PhI(OAc)₂ und K₂S₂O₈ resultierte in Spuren des Produktes, jedoch wurde die Ausbeute an **3a** unter Verwendung von H₂O₂ als Oxidationsmittel auf 72 % erhöht (Nr. 12). Der Einsatz einer größeren AgNO₃-Menge verbesserte die Ausbeute nicht, eine Verringerung dieser Menge führte aber zu einer niedrigeren Ausbeute (Nr. 12,13). Schlussendlich verringerte die Reduzierung der CF₃SO₂Na-Menge die Ausbeute (Nr. 14,15).

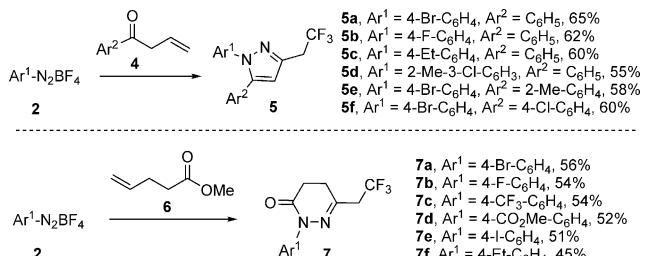
Die beschriebene Mehrkomponentenreaktion wurde mit unterschiedlichen Arendiazoniumsalzen und Alkenen unter Verwendung der optimierten Reaktionsbedingungen untersucht (Schema 2). Arendiazoniumsalze mit elektronisch unterschiedlichen Gruppen in verschiedenen Positionen wurden in der Reaktion gut toleriert (**3b**–**3o**). Allgemein ergaben elektronenziehende Gruppen im Arendiazoniumsalz geringfügig höhere Ausbeuten im Vergleich zu elektronenschiebenden Gruppen (**3b**–**3o**). Verschiedene funktionelle Gruppen in *para*-Position des Arendiazoniumsalzes führten zu dem entsprechenden Indol in guten bis mäßigen Ausbeuten (**3b**–**3j**). *Meta*-substituierte Arendiazoniumsalze resultierten in Regioisomeren gemischen der Indole mit guten Ausbeuten (**3k**, **3l**). Des Weiteren führte der Einsatz von Arendiazoniumsalzen mit Substituenten in *ortho*-Position zur Bildung der



Schema 2. Anwendungsbereich der Indolsynthese. Reaktionsbedingungen: Alken **1** (0.2 mmol), Aryldiazoniumsalz **2** (0.4 mmol), CF₃SO₂Na (0.4 mmol), H₂O₂ (0.3 mmol), AgNO₃ (0.02 mmol) in Acetonitril (3 mL) bei 80 °C für 2 h. [a] Die Struktur des Hauptregiosomers wird gezeigt, die Position des Substituenten im Nebenisomer ist mit einem Stern markiert. [b] Die Reaktionszeit betrug 4 h. [c] TBHP (0.4 mmol) wurde anstelle von H₂O₂ eingesetzt.

gewünschten Produkten in mäßigen bis guten Ausbeuten (**3m**, **3n**). Außerdem waren mit der entwickelten Methode hexa-substituierte Indolen in akzeptablen Ausbeuten zugänglich (**3o**).

Im Anschluss untersuchten wir den Anwendungsbereich der Alkene (Schema 2). Zunächst wurden verschiedene substituierte Allylbenzole den Reaktionsbedingungen unterworfen (**3p**–**3z**). Einige Allylbenzole führten erfolgreich zu den entsprechenden 3-Arylindol-Derivaten in guten Ausbeuten. Allylbenzole mit elektronenschiebenden Gruppen reagierten schneller als solche mit elektronenziehenden Gruppen (**3p**–**3z**). Unterschiedliche funktionelle Gruppen einschließlich Iodsubstituenten oder Estergruppen sind kompatibel mit den Reaktionsbedingungen. Auch disubstituierte Allylbenzole ergaben Indole in guten bis mäßigen Ausbeuten (**3x**–**3z**). Darüber hinaus können einfache acyclische und cyclische Alkene, z. B. 1-Hexen bzw. Cyclohexen, reibungslos unter den entwickelten Reaktionsbedingungen zur Indolsynthese eingesetzt werden (**3aa**, **3ab**). 3-Phenoxyindol wurde ausgehend von (Allyloxy)benzol in mäßigen Ausbeuten erhalten (**3ac**). Unterschiedliche Indole ließen sich ausgehend von komplexen Alkenen problemlos gewin-



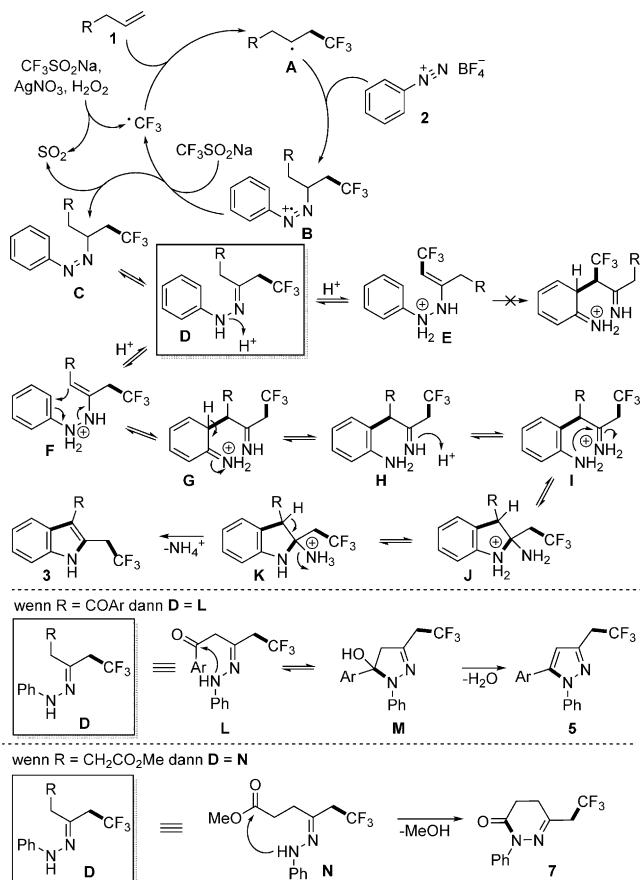
Schema 3. Anwendungsbereich der 1,5-Diarylpolyazol- und Dihydropyridazinon-Synthese. Reaktionsbedingungen: Alkenen 4 oder 6 (0.2 mmol), Aryldiazoniumsalz 2 (0.4 mmol), $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (0.4 mmol), H_2O_2 (0.3 mmol), AgNO_3 (0.02 mmol) in Acetonitril (3 mL) bei 80°C für 2 h.

nen (**3ad-3ag**). Es ist bemerkenswert, dass von Aminosäuren abgeleitete Alkene erfolgreich zu Tryptophan-Derivaten in einem Schritt führten, was die Anwendbarkeit und Kompatibilität der Mehrkomponentenreaktion hervorhebt (**3af**).

Nach der Anwendung der entwickelten Transformation zur Synthese von Indolen richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf die Synthese anderer Heterocyclen (Schema 3). Dabei führte der Einsatz von Arylalkylketonen (**4**) anstelle einfacher Alkene (**1**) unter den optimierten Reaktionsbedingungen problemlos zu 1,5-Diarylpolyazolen in einer Ein-Topf-Mehrkomponentenkaskade (**5a-f**). Das Vorkommen von trifluormethylierten 1,5-Diarylpolyazolen in unterschiedlichen Pharmazeutika und Agrochemikalien erhöhte unser Interesse an ihrer Synthese zusätzlich.^[15] Eine ähnliche Synthese von Polyazolen durch Funktionalisierung von Alkenen unter Verwendung von Arylradikalen, gebildet aus Arendiazoniumsalzen, wurde zuvor beschrieben.^[16] Die Anwendbarkeit der Reaktion wurde unter Berücksichtigung von Aryldiazoniumsalzen und Arylalkylketonen untersucht, und sie zeigte sich als tolerant gegenüber verschiedenen Substituenten in unterschiedlichen Positionen der Arene (**5a-f**).

Des Weiteren öffnete der Einsatz von 4-Pentensäuremethylester (**6**) anstelle von einfachen Alkenen (**1**) unter denselben Reaktionsbedingungen den Zugang zu anderen Heterocyclen, zum Beispiel zu Dihydropyridazinonen (**7a-f**). Der Anwendungsbereich der Dihydropyridazinon-Synthese wurde ebenfalls untersucht. Eine breite Palette an *para*-substituierten Arendiazoniumsalzen führte zu den entsprechenden Produkten (**7a-f**). Nichtsdestoweniger wurden Diarylpolyazole (**5**) und Dihydropyridazinone (**7**) schnell und regioselektiv gebildet. Die entwickelte Methode ist unempfindlich gegen Feuchtigkeit und Luftsauerstoff. Die Möglichkeit zur divergierenden und selektiven Synthese verschiedener wichtiger Heterocyclen unter einfachen Bedingungen unterstreicht die Bedeutung der entwickelten Mehrkomponentenreaktion.

Ein Mechanismus für die Mehrkomponenten-Indolsynthese ist in Schema 4 dargestellt. Zunächst bindet ein elektrophiles Trifluormethyl-Radikal, gebildet durch eine Kombination aus $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$, AgNO_3 und H_2O_2 , an die terminale Position des Alkens (Schema 4). Das resultierende Intermediat **A** wird schnell durch das Arendiazoniumsalz unter Bildung des kationischen Radikals **B** abgefangen. Intermediat **B** wird weiter zu Intermediat **C** reduziert. Auch wenn vorge-



Schema 4. Mechanismus für die Mehrkomponentensynthese des Indols **3**, des Pyrazols **5** und des Dihydropyridazinons **7**.

schlagen wird, dass **B** durch $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ zu **C** reduziert wird, kann eine mögliche Rolle von AgNO_3 oder H_2O_2 nicht ausgeschlossen werden. Die Reduktion von **B** ähnlichen Intermediaten zu Azoverbindungen (**C**) wurden zuvor unter oxidativen und reduktiven Bedingungen gezeigt.^[4e, 13c] Darüber hinaus verringerte sich die Ausbeute an Produkt **3a** um 38% in einem Kontrollversuch ohne H_2O_2 . Intermediat **C** durchläuft dann eine [1,3]-Hydrid-Umlagerung zu Phenylhydrazone (**D**), welches das erste Intermediat der klassischen Fischer-Indolsynthese ist. Intermediat **D** isomerisiert zu Enhydrazin **E** und **F**. Allerdings durchläuft nur Intermediat **F** die [3,3]-sigmatrope Umlagerung, welche die Regioselektivität der entwickelten Synthese definiert. Das Vorliegen der Trifluormethylgruppe in Enhydrazin **E** unterdrückt die [3,3]-sigmatrope Umlagerung. Eine Umlagerung von **F** über das Intermediat **G** führt zu Imin **H**. Der nucleophile Angriff der Aminogruppe am Imin in **I** und die darauf folgende Eliminierung von Ammoniak in Intermediat **K** führt zu Indol **3** (Schema 4). Im Unterschied zur Indolbildung wurde die sigmatrope Umlagerung (**F** zu **G**) durch den nucleophilen Angriff der Aminogruppe an dem Keton in Intermediat **L** unterbrochen und resultierte in Intermediat **M**, welches durch Eliminierung von Wasser Pyrazol **5** ergibt. Eine ähnliche Unterbrechung in Intermediat **N** ermöglicht die Bildung von Dihydropyridazinon **7**.

Zusammengefasst haben wir eine Mehrkomponentenreaktion zur Synthese von Indolen entwickelt. In der entwickelten Methode wird elegant der Zugang zur Fischer-Indolsynthese durch Alken-Trifluormethylierung demonstriert. Weitere neuartige Aspekte des entwickelten Verfahrens schließen sowohl die intermolekularen Reaktionen von Alkenen und Arendiazoniumsalzen zu Indolen als auch die effiziente Verwendung von Arendiazoniumsalzen als Radikalfänger ein. Der entwickelte Prozess umfasst mehrere Funktionalisierungen von C-H-Bindungen in Alkenen und bietet Zugang zur divergenten und selektiven Synthese von trifluormethylierten Heterocyclen unter ähnlichen Reaktionsbedingungen. Die gewünschten Produkte werden unter milden Reaktionsbedingungen und in kurzer Zeit gebildet. Ein umfassender Anwendungsbereich und die Toleranz gegenüber einer Vielzahl von funktionellen Gruppen wurden erfolgreich demonstriert. Darüber hinaus schafft die vorgestellte Methode eine Grundlage für weitere Entwicklungen in der Synthese von Heterocyclen ausgehend von Alkenen unter Verwendung unterschiedlicher Radikalquellen.

Eingegangen am 22. Juni 2014
Online veröffentlicht am 22. September 2014

Stichwörter: Arendiazoniumsalze · Indole · Mehrkomponentenreaktionen · Radikale · Trifluormethylierung

- [1] a) G. W. Gribble, *Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles*, Springer, Berlin, **2010**; b) R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic, New York, **1996**; c) N. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. Kim, A. Verma, E. Choi, *Molecules* **2013**, *18*, 6620–6662; d) M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, N. Nikbin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442–495; e) A. J. Kochanowska-Karamyan, M. T. Hamann, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489–4497; f) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73–103.
- [2] a) M. Inman, C. J. Moody, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29–41; b) M. Platon, R. Amardeil, L. Djakovich, J.-C. Hierro, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3929–3968; c) D. F. Taber, P. K. Tirunahari, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195–7210; d) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 641–652; e) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 215–283; f) R. Vicente, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6469–6480; g) J. Barluenga, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1036–1048; h) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875–2911.
- [3] Übersichten: a) Z. Shi, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9220–9222; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9354–9356; ausgewählte Beiträge: b) Y. Wei, I. Deb, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9098–9101; c) Z.-H. Guan, Z.-Y. Yan, Z.-H. Ren, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2823–2825; d) Y. Tan, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3676–3677; e) R. Bernini, G. Fabrizi, A. Sferrazza, S. Cacchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8078–8081; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8222–8225; f) W. Yu, Y. Du, K. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2417–2420; g) S. Würtz, S. Rakshit, J. J. Neumann, T. Drçge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7230–7233; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7340–7343; h) Y. Du, R. Liu, G. Linn, K. Zhao, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5919–5922.
- [4] F. Zhan, G. Liang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1266–1269; a) *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1304–1307; b) A. Porcheddu, M. G. Mura, L. De Luca, M. Pizzetti, M. Taddei, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6112–6115; c) M. Inman, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 788–790; d) M. Inman, A. Carbone, C. J. Moody, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1217–1232; e) B. A. Haag, Z.-G. Zhang, J.-S. Li, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9513–9516; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9703–9706; f) M. R. Heinrich, O. Blank, A. Wetzel, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 476–484; g) S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621–6622.
- [5] Übersichten: a) G. Abbiati, F. Marinelli, E. Rossi, A. Arcadi, *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 856–868; b) K. Krüger née Alex, A. Tillack, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2153–2167; aktuelle Arbeiten: c) S. Cai, K. Yang, D. Z. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2606–2609; d) G. Zhang, H. Yu, G. Qin, H. Huang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4331–4334; e) C. Wang, H. Sun, Y. Fang, Y. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5795–5798; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5907–5910; f) D. Zhao, Z. Shi, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12426–12429; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12652–12656; g) A. Gogoi, S. Guin, S. K. Rout, B. K. Patel, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1802–1805; h) C. Wang, Y. Huang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5294–5297; i) W. Song, L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6638–6640; j) B. Liu, C. Song, C. Sun, S. Zhou, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16625–16631; k) B. Yao, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12311–12315; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12477–12481; l) L. Ackermann, A. V. Lygin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 764–767.
- [6] a) L. Fra, A. Millán, J. A. Souto, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7349–7353; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7477–7481; b) B. Zhang, A. Studer, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1216–1219; c) T. W. Liwosz, S. R. Chemler, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12771–12777; d) S. Maity, N. Zheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9562–9566; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9700–9704; e) K. Sun, S. Liu, P. M. Bec, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1702–1706; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1740–1744; f) D. Tsvelikhovsky, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14048–14051; g) M. Shen, B. E. Leslie, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5056–5059; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5134–5137; h) C. M. Coleman, D. F. O’Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4054–4055.
- [7] a) A. Cajaraville, S. López, J. A. Varela, C. Saá, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4576–4579; b) J. Barluenga, M. A. Fernández, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2276–2283; c) A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5528–5535; d) P. Köhling, A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3213–3216; e) A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2333–2343.
- [8] Übersicht: a) M. Shiri, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3508–3549; jüngere Studien: b) W. Hao, W. Geng, W.-X. Zhang, Z. Xi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2605–2612; c) J. M. Knapp, J. S. Zhu, D. J. Tantillo, M. J. Kurth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10588–10591; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10740–10743; d) L. E. Kaím, L. Grimaud, *Synlett* **2010**, 2296–2298; e) O. Leogane, H. Lebel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 350–352; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 356–358; f) J. Barluenga, A. Jiménez-Aquino, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1529–1532; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1551–1554.
- [9] Übersichten: a) E. Merino, C. Nevado, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6598–6608; b) J. Xu, X. Liu, Y. Fu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 585–594.
- [10] Jüngere Studien: a) J.-S. Lin, Y.-P. Xiong, C.-L. Ma, L.-J. Zhao, B. Tan, X.-Y. Liu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1332–1340; b) W. Kong, M. Casimiro, N. Fuentes, E. Merino, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13086–13090; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13324–13328; c) W. Kong, M. Casimiro, E. b. Merino, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14480–14483; d) H. Egami, R. Shimizu, S. Kawamura, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4000–4003; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4092–4095; e) P. Xu, J. Xie, Q. Xue, C. Pan, Y. Cheng, C. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14039–14042; f) L. Li, M. Deng, S.-C. Zheng, Y.-P. Xiong, B. Tan, X.-Y. Liu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 504–507; g) P. Gao, X.-B. Yan, T. Tao, F. Yang, T. He, X.-R. Song, X.-Y. Liu, Y.-

- M. Liang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14420–14424; h) R. Zhu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12462–12465.
- [11] a) S. Manna, K. Matcha, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8163–8166; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8302–8305; b) S. Manna, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7324–7327; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7452–7455; c) A. P. Antonchick, R. Samanta, K. Kulikov, J. Lategahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8605–8608; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8764–8767; d) R. Samanta, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5217–5220; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5323–5326.
- [12] Eine Übersicht über die Arbeit unserer Gruppe: a) R. Samanta, K. Matcha, A. P. Antonchick, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5769–5804; jüngere Studien: b) R. Narayan, A. P. Antonchick, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4568–4572; c) K. Matcha, R. Narayan, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7985–7989; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8143–8147; d) A. P. Antonchick, L. Burgmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3267–3271; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3349–3353; e) K. Matcha, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2082–2086; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2136–2140.
- [13] Übersichten über Arylradikale von Aryldiazoniumsalzen: a) D. P. Hari, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4734–4743; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4832–4842; b) G. Pratsch, M. R. Heinrich, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 33–60; c) M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 820–833.
- [14] Übersicht: a) B. Höfling, M. R. Heinrich, *Synthesis* **2011**, 173–189; jüngere Studien: b) P. Markus, M. R. Heinrich, *Synthesis* **2011**, 1515–1525; c) O. Blank, N. Raschke, M. R. Heinrich, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1758–1760; d) O. Blank, A. Wetzel, D. Ullrich, M. R. Heinrich, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3179–3189; e) M. R. Heinrich, O. Blank, A. Wetzel, *Synlett* **2006**, 3352–3354; f) O. Blank, M. R. Heinrich, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4331–4334.
- [15] a) F. R. P. Fernández, P. Goya, J. Elguero, *ARKIVOC* **2014**, 233–293; b) S. Fuster, M. Sánchez-Roselló, P. Barrio, A. Simón-Fuentes, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984–7034.
- [16] A. Citterio, M. Ramperti, E. Vismara, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 763–766.