

Metallkatalysierte β -Funktionalisierung von Michael-Akzeptoren über reduktive Radikaladditionen

Jan Streuff* und Andreas Gansäuer*

Homogene Katalyse · Konjugierte Additionen ·
Michael-Akzeptoren · Radikalreaktionen · Umpolung

Übergangsmetallkatalysierte Radikalreaktionen gewinnen in der modernen organischen Chemie zunehmend an Bedeutung. Sie bieten faszinierende und unkonventionelle Möglichkeiten zur Verknüpfung von Molekülfragmenten, die oftmals komplementär zu klassischen Methoden sind. Insbesondere reduktive Radikaladditionen an α,β -ungesättigte Verbindungen sind aufgrund ihrer breiten Anwendbarkeit in der Synthese von besonderem Interesse. Dieser Kurzaufsatz betrachtet die auf diesem Gebiet kürzlich erzielten Fortschritte und stellt sie in kritischen Kontext zu früheren Arbeiten, die den Grundstein für die heutigen Entwicklungen gelegt haben.

1. Einleitung

1.1. Ziel und Umfang dieses Kurzaufsatzes

Das Feld der organischen Radikalchemie ist in den vergangenen Jahren stark gewachsen. Die jüngsten Entwicklungen der oxidativen, reduktiven oder photoinitierten Radikal-kupplungen sowie der durch Wasserstoffatomtransfer (HAT) initiierten Reaktionen sind dabei wichtige Meilensteine.^[1] So konnten die Nachteile der klassischen Radikalchemie, wie giftige Reagentien, eine begrenzte Zahl an Radikalvorstufen, die zum Teil niedrige Atomökonomie und fehlende Reagens- oder Katalysatorkontrolle, überwunden werden.^[2] Sogar enantioselektive Transformationen wurden möglich, was den Mythos vom schwer kontrollierbaren Radikalprozess endgültig widerlegt hat.^[3] Die Reaktionen selbst sind erstaunlich mild, selektiv und bieten einzigartige Möglichkeiten zur Knüpfung von C-C-Bindungen einschließlich so genannter Umpolungsreaktionen.^[4]

Da Radikale in situ gebildet werden, entfällt die bei klassischen polaren Additionsreaktionen notwendige Vor-

bildung metallorganischer Reagentien, was ein wesentlicher Vorteil ist.

Kürzlich sind mehrere wichtige Arbeiten zu reduktiven Radikaladditionen an Michael-Akzeptoren erschienen. Um die Bedeutung dieser

Arbeiten richtig einschätzen zu können, ist es unerlässlich, sie im Zusammenhang mit früheren grundlegenden Arbeiten zu diskutieren. Dieser Kurzaufsatz fasst daher nicht nur die verschiedenen Kupplungstypen und jüngsten Entwicklungen zusammen, sondern zeigt auch konzeptionelle Ähnlichkeiten zu vorherigen Arbeiten auf.

Die Photoredoxkatalyse ermöglicht zwar ebenfalls die katalytische Bildung von Radikalen, wird hier aber nur kurz angerissen.^[5] Die Photoredoxkatalysatoren, die bisher für Radikaladditionen an Michael-Akzeptoren eingesetzt wurden, enthalten größtenteils Metallzentren (z. B. $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$), erfüllen aber die Funktion von Redoxfarbstoffen, die diffusionskontrollierte Elektronentransferprozesse eingehen. Normalerweise findet keine aktive Wechselwirkung mit einem Substrat durch Koordination statt. Die daraus resultierenden Reaktionen sind daher meist klassische Additionen freier Radikale und damit komplementär zu den meisten hier vorgestellten übergangsmetallkatalysierten Radikaladditionen.^[6]

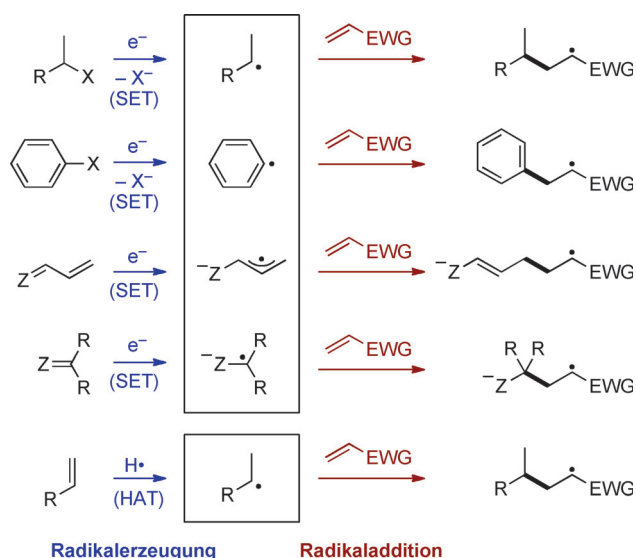
1.2. Reaktionen freier Radikale und Reagenskontrolle

Grundsätzlich bestehen die Radikaladditionen, die in diesem Kurzaufsatz besprochen werden, aus zwei Einzelschritten: Die reduktive Radikalerzeugung (blau) und die nachfolgende Radikaladdition (rot, Schema 1). Der erste Schritt ist entweder ein Ein-Elektronen-Transfer (SET) mit anschließender C-X-Spaltung oder der Bildung von Allyl- oder Ketylradikalanionen, oder ein HAT an ein Alken als Alternative. Wie im Folgenden gezeigt wird, wurde bereits

[*] Dr. J. Streuff

Institut für Organische Chemie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
E-Mail: jan.streuff@ocbc.uni-freiburg.de

Prof. Dr. A. Gansäuer
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)
E-Mail: andreas.gansaueuer@uni-bonn.de

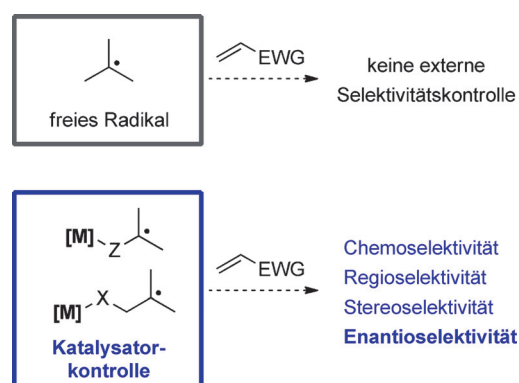


Schema 1. Die zwei essenziellen Schritte: Reduktive Radikalerzeugung über SET oder HAT und anschließende Radikaladdition.

eine Vielfalt katalytischer Methoden für diesen Initiierungsschritt entwickelt.

Der selektivitätsbestimmende Schritt ist jedoch die nachfolgende Addition an das α,β -ungesättigte System. Klassische Additionen freier Radikale verlaufen hier unter Substratkontrolle, was zu niedrigen Selektivitäten führt (Schema 2). Dieses Problem konnte zum Teil durch die Einführung von Auxiliargruppen an den Michael-Akzeptor gelöst werden, die (chirale) Lewis-Säuren koordinieren können. Radikaladditionsprozesse unter der direkten Kontrolle des SET- oder HAT-Katalysators sind dagegen deutlich attraktiver: Der Katalysator bleibt während des Additionsschritts an das angreifende Radikal koordiniert, was hohe Chemo-, Regio-, Stereo- und sogar Enantioselektivitäten ermöglicht.

Im Folgenden werden die katalytischen Radikalreaktionen nach Initiationstyp gruppiert besprochen, um die verschiedenen Ansätze leichter vergleichen zu können. Falls möglich, werden die Vorteile von katalysatorkontrollierten Prozessen hervorgehoben.



Schema 2. Im Gegensatz zur Addition von freien Radikalen ermöglicht eine Substratkoordination des Katalysators während des Radikaladditionsschritts eine hohe Stereo-, Regio- und Chemo-selektivität.

2. Reduktive C-X-Homolyse

2.1. Alkylhalogenide mit und ohne Funktionalisierung

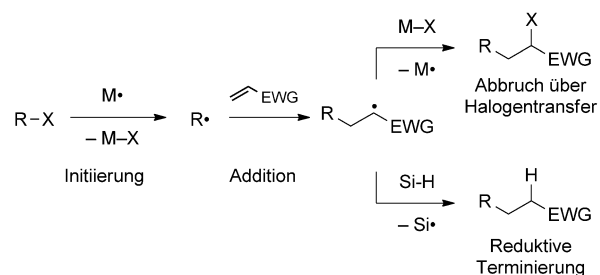
Inter- oder intramolekulare Additionen von Alkylhalogeniden an Alkene, Alkine und insbesondere Michael-Akzeptoren – so genannte Kharasch-Reaktionen oder Atomtransfer-Radikaladditionen – werden von Übergangsmetallen effizient katalysiert.^[7] Die Initiierung findet über eine Halogenabstraktion und der Abbruch der Gesamtaddition über einen Halogentransfer von der resultierenden M-X Bindung auf das gebildete Radikal statt (Schema 3). Obwohl es sich hier um redoxneutrale Gesamtreaktionen handelt, dienen sie als exzellente Beispiele für metallkatalysierte Radikaladditionen unter Substratkontrolle. Zweifellos gehören Cu-katalysierte Acrylatpolymerisationen zu den wichtigsten Beiträgen auf diesem Gebiet.^[8] Hier beeinflusst der Katalysator die Effizienz des Halogentransfers und kontrolliert somit die Konzentration und Lebensdauer des propagierenden Radikals mit hoher Präzision. Dagegen sind nur wenige katalytische Beispiele bekannt, in denen der Radikaladditionsprozess nach Initiierung durch C-X-Spaltung von Alkylhalogeniden mit einem HAT abgeschlossen wird. So wurde eine Indium-(III)-katalysierte Radikaladdition publiziert, die eine Kuppelung von primären oder sekundären Alkyljodiden sowie ausgewählten Bromiden mit Acrylaten oder Acrylnitril ermöglicht.^[9] Interessanterweise benötigte der Prozess neben



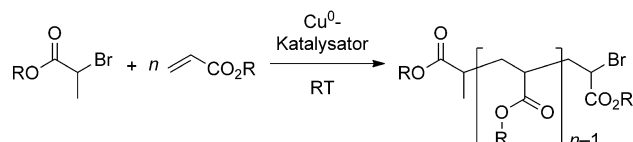
Jan Streuff promovierte 2008 an der Universität Strasbourg in der Gruppe von Prof. Kilian Muñiz und war von 2008 bis 2009 DAAD-Postdoktorand in der Gruppe von Brian M. Stoltz am California Institute of Technology. Seit 2010 ist er Habilitand an der Universität Freiburg und wurde von einem Liebig-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie gefördert.



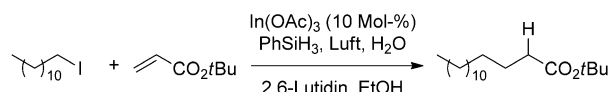
Andreas Gansäuer promovierte bei Prof. Manfred T. Reetz am MPI für Kohlenforschung in Mülheim/Ruhr. Nach einem Postdoktorat in der Arbeitsgruppe von Prof. Barry Trost an der Stanford-Universität habilitierte er sich bei Prof. Reinhard Brückner an der Universität Göttingen. Seit 2000 ist er Professor für Organische Chemie an der Universität Bonn.



Lebende radikalische Polymerisation:



Reduktive Alkylierung:



Schema 3. Redoxneutrale kupferkatalysierte lebende radikalische Polymerisation und indiumkatalysierte reduktive Addition.

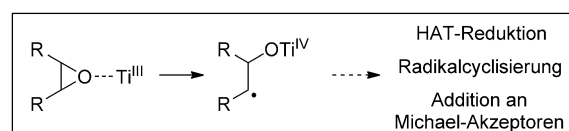
Phenylsilan als terminalem Reduktionsmittel auch die Anwesenheit von Sauerstoff und Wasser.

Neben diesem Beispiel wurde über Co- und Ni-katalysierte reduktive konjugierte Additionen von Alkylhalogeniden berichtet, für die radikalfreie Reaktionsmechanismen vorgeschlagen wurden, die entweder über $\text{Co}^{\text{I/III}}$ oder $\text{Ni}^{\text{0/II}}$ abliefen.^[10] Ein Radikalmechanismus wurde jedoch nie völlig ausgeschlossen.

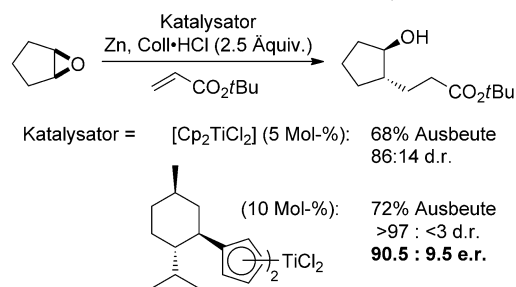
2.2. Epoxidvorstufen für Additionen mit Katalysatorkontrolle

Alternativ zur C-X-Spaltung können Radikaladditionen effektiv über eine C-O-Homolyse initiiert werden. Hier stellen Epoxide aus zwei Gründen besonders attraktive Vorstufen für die reduktive Bildung funktionalisierter Alkylradikale dar: Erstens sorgen der Abbau von Ringspannung und die Bildung einer starken Metall-Sauerstoff-Bindung für eine hohe Triebkraft der Radikalbildung. Zweitens sind Epoxide aus funktionellen Gruppen wie Olefin-, Keto- und Diol-Einheiten zugänglich. Somit ist bei hinreichender Regiokontrolle der Ringöffnung eine Vielzahl funktionalisierter Radikale selektiv zugänglich.^[11]

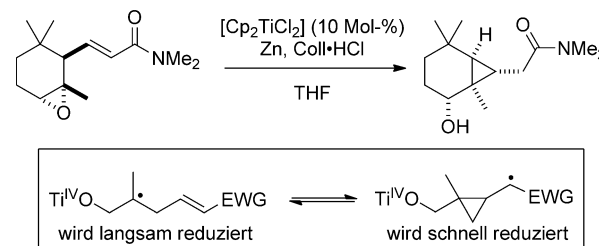
Die Einführung von „ Cp_2TiCl “-katalysierten radikalischen Epoxidöffnungen war hier wegweisend, da Radikale aus Epoxiden mit meist hervorragender Regioselektivität in das stabilere Radikal überführt werden konnten. „ Cp_2TiCl “, das in THF als eine Mischung aus Monomer und Dimer vorliegt (im Folgenden $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$),^[12] zeichnet sich durch eine erstaunlich niedrige Lewis-Acidität und eine hohe Chemo-selektivität im Elektronentransfer auf Epoxide aus.^[13] Zusätzlich erfolgt die Reduktion der gebildeten Radikale in Gegenwart von $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ nur langsam. Aus Epoxiden erzeugte Radikale verhalten sich wie typische nucleophile Alkylradikale und können in HAT-Reduktionen,^[13c] 5-*exo*-Cy-



Enantioselektive Radikaladdition an Michael-Akzeptoren:



3-*Exo*-Cyclisierungen über katalysatorkontrollierte Radikalreduktion:

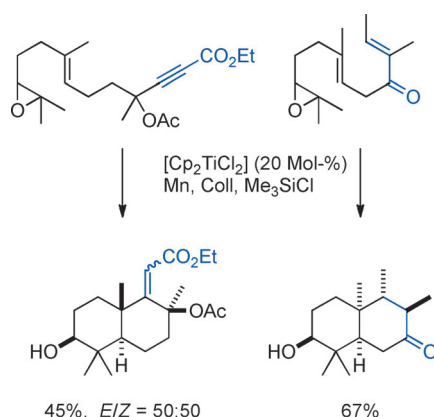


Schema 4. Reagenskontrolle in titanocen-katalysierten Additionsreaktionen von Epoxiden an Michael-Akzeptoren.

clisierungen^[13a] und Additionen an Michael-Akzeptoren eingesetzt werden (Schema 4).^[13b,14] Das Titanreagens bleibt dabei über den gesamten Prozess koordiniert, was zu einer hohen Reagenskontrolle der Selektivität führt. Eine katalytische Umsetzung kann über die Protonierung der Ti^{IV} -O-Bindung mit Coll-HCl^[15] oder deren Silylierung^[16] mit Coll- Me_3SiCl gefolgt von der Reduktion des freigesetzten $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ erfolgen, um $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ zu regenerieren. Die protischen Bedingungen waren vor allem für intermolekulare Additionen an Michael-Akzeptoren, insbesondere Acrylate, Acrylamide oder Acrylnitrile, geeignet.^[17]

Mit Kagans Titanocen wird eine enantioselektive Reaktion erhalten, deren Diastereoselektivität gegenüber $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ erhöht ist. Daher unterliegen beide Schritte, die Radikalerzeugung (Regioselektivitätskontrolle der Ringöffnung) und die folgende Radikalreaktion (Addition an den Michael-Akzeptor), der Reagenskontrolle. Für die Planung von Tandemsequenzen sollte beachtet werden, dass 5-*exo*-Cyclisierungen allgemein schneller sind als intermolekulare Michael-Additionen.^[18]

Später wurden Ti^{III} -katalysierte regioselektive Epoxidöffnungen auf Radikalcyclisierungen für die Synthese von kleinen Ringen wie Cyclopropanen und Cyclobutanen^[19] sowie trisubstituierten Cyclopentanol^[20] angewendet. Da die cyclisierten carbonylsubstituierten elektrophilen Radikale viel schneller als die aus dem Epoxid hervorgegangenen nucleophilen alkylsubstituierten Radikale reduziert werden, liegt ebenfalls eine Reagenskontrolle vor (Schema 4, unten). Die Beständigkeit der erzeugten Radikale kann durch substituierte Titanocene erhöht werden.^[19c]



Scheme 5. Katalytische bioinspirierte Terpensynthese über die Radikaladdition an Michael-Akzeptoren.

Die Bedingungen, unter denen eine katalytische Umsetzung durch Ti-O-Silylierung mit Coll·Me₃SiCl erzielt wird,^[16] wurden erfolgreich in bioinspirierten radikalischen Terpensynthesen eingesetzt (Schema 5).^[21] Durch Terminierung der Prozesse mit Michael-Akzeptoren sind Terpene mit Keto- oder Estersubstituenten zugänglich.^[22]

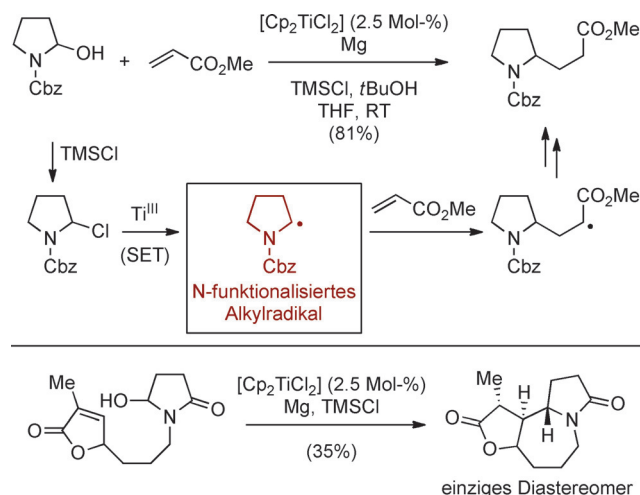
Ähnlich faszinierend ist ein Bericht über die Verwendung von Ketoepoxypolyprenen mit Enoneinheit in Terpensynthesen. Aus diesen Reaktionen können Produkte vorzeitig unterbrochener Polyencyclisierungen und *cis*-verknüpfte Ringsysteme erhalten werden, die für weitere Manipulationen von großem Wert sind.^[23] Auf kationischem Weg sind diese Reaktionen nicht möglich.

Gegenwärtig wird die konzeptuelle Ähnlichkeit zwischen über Ein-Elektronen-Schritte verlaufenden Titanocenkatalysen und klassischen Organometallkatalysen immer deutlicher. Die Synthese von Katalysatoren mit maßgeschneiderten Eigenschaften ist über eine Feinabstimmung der Liganden möglich,^[24] und die [Cp₂TiCl]₂-Katalyse ist mit Katalysen durch späte Übergangsmetalle kompatibel.^[25] In den ersten Systemen wurde für die Radikalreduktion die Aktivierung von H₂ mit Rh- und Ir-Komplexen eingesetzt. Wie jüngere Beiträge zeigen (siehe auch Abschnitt 2.4), sind auch Kombinationen aus [Cp₂TiCl]₂ und Ni- oder Pd-Katalyse möglich.^[26]

Epoxide von Chalconen und verwandten Arylketonen lassen sich auch mithilfe der Photoredoxkatalyse reaktiv öffnen.^[27] Mit Hantzsch-Estern und Michael-Akzeptoren werden die Additionsprodukte gebildet, in Abwesenheit letzterer lediglich das Reduktionsprodukt beobachtet. Eine Reagenskontrolle von Ringöffnung und Additionsreaktion ist hier nicht möglich.

2.3. Formale C-OH-Bindungsspaltung

Die Ti^{III}-Katalyse ist auch für Additionsreaktionen von α -Aminoalkyl-Radikalen geeignet, die über eine formale C-OH-Spaltung als Initiationsschritt gebildet wurden (Schema 6).^[28] Hier wurden Halbaminale als maskierte Aminoalkylhalogenide eingesetzt, die in situ in Gegenwart von



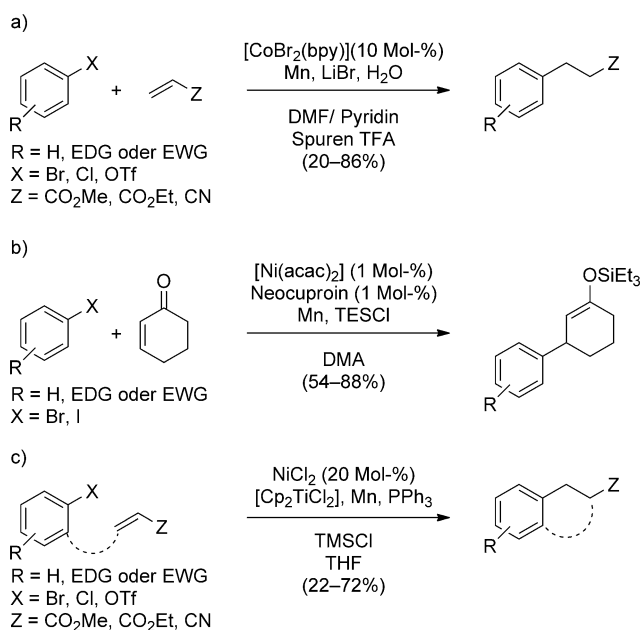
Scheme 6. Titankatalysierte reduktive Kupplung mit aminofunktionalisierten Alkylradikalen, die aus Halbaminale gebildet werden.

Me₃SiCl freigesetzt wurden. Des Weiteren wurden katalytische Mengen an [Cp₂TiCl]₂ in Kombination mit Me₃SiCl, *tert*-Butanol und Mg eingesetzt. Die Autoren schlugen vor, dass das Halbaminale zunächst in das Aminoalkylchlorid überführt wird. Eine Ein-Elektronen-Reduktion erzeugt anschließend das Aminoalkylradikal, welches den Michael-Akzeptor angreift. Die Ti^{III}-Katalyse ergab hier bessere Resultate als ältere SmI₂-vermittelte Reaktionen.^[29] Die Bandbreite bezüglich des Michael-Akzeptors war erstaunlich, da Acrylate, Acrylamide, Acrylnitril, Vinylketone, α,β -ungesättigte Lactone, Propion- und sogar Allen- und Butadiensäureester als Kupplungspartner eingesetzt werden konnten. Eine entsprechende Cyclisierung wurde in der Synthese von 9,10-Di-*epi*-stemoamid angewendet und lieferte ein einzelnes Diastereomer, zusammen mit der dehydroxylierten Ausgangsverbindung.

2.4. Reduktive radikalische Arylierungen

Die reduktive Addition von Arylradikalen an Michael-Akzeptoren wurde mit Aryldiazoniumsalzen und Titan(III)-Reagentien als Reduktionsmittel verwirklicht. Solche reduktiven Meerwein-Arylierungen fanden in der Synthese von β -Arylketonen, -estern oder -nitrilen Anwendung.^[30,31] Katalytische Kupplungen mit Arylradikalen gibt es seit langem in Form von Ni-katalysierten Ullmann-ähnlichen Dimerisierungen von Arylhalogeniden.^[32,33] Reduktive Kreuzkupplungen mit Michael-Akzeptoren wurden zunächst in Form reduktiver Heck-Kupplungen mit Palladium- oder Nickelkatalysatoren publiziert.^[34] Vor kurzem folgten dann breiter anwendbare cobaltkatalysierte Varianten, die effektive Kreuzkupplungen zwischen Arylhalogeniden und Acrylaten ermöglichten (Schema 7 a).^[35]

Während die palladiumkatalysierten Prozesse alternative Reaktionspfade der klassischen Heck-Reaktion durchlaufen, wurden die Mechanismen der nickel- und cobaltkatalysierten Reaktionen bisher nicht vollständig aufgeklärt. Es wurden Mⁿ/Mⁿ⁺²-Mechanismen diskutiert, jedoch konnte eine alter-



Schema 7. Beispiele reduktiver Heck- und Meerwein-ähnlicher Kupplungen mit Michael-Akzeptoren mithilfe von a) Cobaltkatalyse, b) Nickelkatalyse und c) Titan(III)-vermittelter Nickelkatalyse.

native Beteiligung von Radikalintermediaten nicht ausgeschlossen werden. Vor kurzem wurde die Kreuzkupplung von Arylhalogeniden und Michael-Akzeptoren wieder aufgegriffen (Schema 7b). Die Verwendung von Silylchloridadditiven ermöglichte Additionen an cyclische Enone mit geringen Katalysatormengen. Basierend auf stöchiometrischen Studien wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, der mit der Bildung einer Allylnickelspezies aus Katalysator und Enon beginnt.^[36] Ein Radikalmechanismus wurde auch hier nicht vollständig ausgeschlossen.

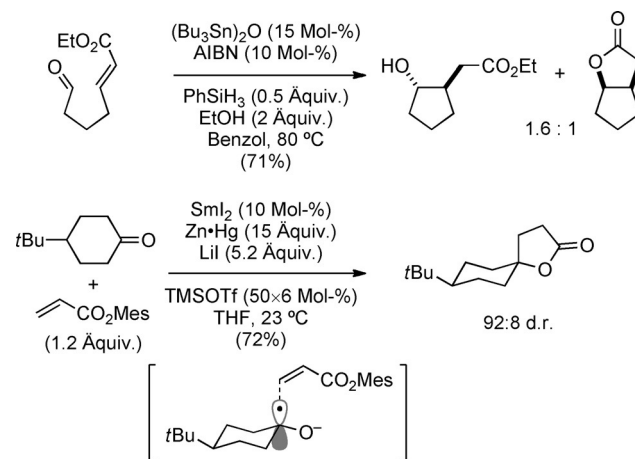
Die Kombination aus Titan(III)-Reagens und einem Nickelkatalysator lieferte vielseitige intra- und intermolekulare Kreuzkupplungen mit Michael-Akzeptoren, in denen Arylhalogenide und -triflate eingesetzt werden können (Schema 7c).^[26d,f] Neben einem Ni⁰/Ni^{II}-Mechanismus wurde postuliert, dass das Titan(III)-Reagens für eine zusätzliche Aktivierung der Carbonylgruppe sowie eine leichtere Reduktion des Ni^{II}-Katalysators sorgt.

3. Ein-Elektronen-Transfer auf Carbonylverbindungen

3.1. Kupplung von Carbonylverbindungen mit Michael-Akzeptoren

Unter klassischen Bedingungen erfolgt die reduktive Radikaladdition von Carbonylverbindungen an Michael-Akzeptoren in Gegenwart von Tributylzinnhydrid und einem Initiator^[37] oder SET-Reagentien wie SmI₂.^[38] Als Alternative wurde die Kombination von Zink als Reduktionsmittel mit Me₃SiCl,^[39] oder Ammoniak für solche Carbonyladditionen an elektronenarme Alkene eingeführt.^[40] Früheren Arbeiten

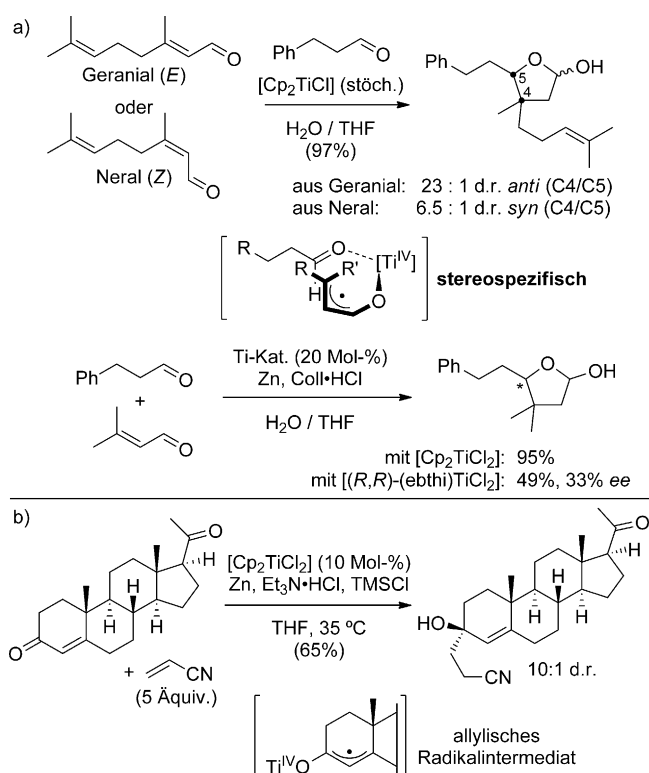
über zinnkatalysierte Radikalreaktionen folgend,^[41] entwickelten Hays und Fu eine Sn-katalysierte Variante mit PhSiH₃ als stöchiometrischem Reduktionsmittel. Mit 15 Mol-% (Bu₃Sn)₂O wurden aus der reduktiven Kupplung von Aldehyden oder Ketonen und α,β-ungesättigten Estern γ-Hydroxyester und γ-Lactone erhalten (Schema 8).^[42] Die Addition



Schema 8. Reduktive Addition von Carbonylvorstufen an Michael-Akzeptoren über freie Radikale in Gegenwart von Zinn- oder Samariumkatalysatoren.

verläuft über freie Radikale mit niedriger Diastereoselektivität bevorzugt zum *trans*-Produkt. Entsprechende intermolekulare Kupplungen wurden kurz darauf in Form einer Sm^{II}-Katalyse realisiert.^[43] Die Reaktionen liefen zwar bei Raumtemperatur ab, waren aber auf Mesitylacrylat als Michael-Akzeptor beschränkt. Des Weiteren war die langsame Zugabe der Kupplungspartner zu dem Gemisch aus SmI₂ und Zn·Hg gefolgt von einer portionsweisen Zugabe von Me₃SiOTf erforderlich, was nicht besonders praktikabel ist. Mit 4-*tert*-Butylcyclohexanon wurde eine Diastereoselektivität von 92:8 erreicht, was im Einklang mit einem Radikalangriff nach der Ein-Elektronen-Reduktion des Ketons ist.

Im Jahr 2006 berichteten Cuerva und Oltra et al. über eine titanocenvermittelte und -katalysierte Reaktion für die diastereoselektive und stereospezifische Kreuzkupplung von Carbonylverbindungen mit Enalen (Schema 9a).^[44] Es wurde vorgeschlagen, dass das in situ gebildete Titan(III)-Reagens das Enal zu einem allylischen Radikalanion reduziert und dann mit beiden Substraten einen kompakten, selektivitätsbestimmenden Übergangszustand bildet. Die Stereospezifität dieser Reaktion wurde am Beispiel von Geranial und seinem *Z*-Isomer Neral verdeutlicht. Eine katalytische Reaktion wurde anhand der Kupplung von Hydrozimaldehyd mit Prenal gezeigt, und eine erste asymmetrische Reaktion konnte mit einem enantiomerenreinen Ansa-Titanocenkatalysator erzielt werden. Der titankatalysierte Ansatz ermöglichte ebenfalls die selektive Kreuzkupplung zwischen Enonen und Michael-Akzeptoren.^[45] Sterisch anspruchsvolle Enone addierten hier selektiv mit dem Carbonylkohlenstoffatom an Acrylnitril als Kupplungspartner (Schema 9b). Auf diese Weise wurde ein tertiärer Allylalkohol in der β-



Schema 9. Titanvermittelte und -katalysierte stereospezifische Kreuzkupplung von Carbonylverbindungen mit Michael-Akzeptoren.

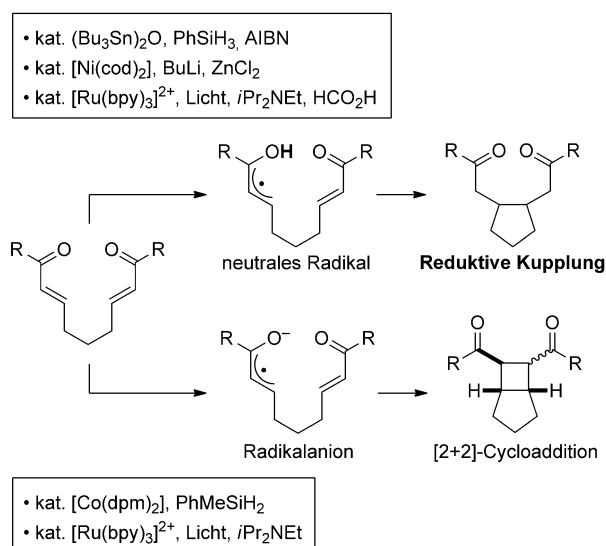
Position des Nitrils installiert. Sogar komplexe Vorstufen wie das Hajos-Parrish-Keton oder Progesteron konnten eingesetzt werden. Mit letzterem wurden 65 % Ausbeute und ein gutes Diastereomerenverhältnis von 10:1 erzielt.

Über ähnliche Reaktionen wurde auch in Form von Ni-Katalysen berichtet.^[46] In Gegenwart von [NiBr₂(Phen)] (5 Mol-%, Phen = 1,10-Phenanthrolin) wurden zum Beispiel mehrere Arylaldimine erfolgreich mit Acrylaten, Acrylnitrilen oder Vinylsulfonen zu den entsprechenden γ -aminierten Produkten gekuppelt. Wie für die Beispiele in Abschnitt 2 wurde auch hier ein Ni⁰/Ni^{II}-Mechanismus und kein Radikalmechanismus postuliert.

3.2. Kupplungen zwischen zwei Michael-Akzeptoren

Reduktive konjugierte Radikaladditionen wurden gerade in Form von Cyclisierungen miteinander verknüpfter Michael-Akzeptoren untersucht. Dabei wurden zumeist Bisenone eingesetzt.^[47] Das zuvor vorgestellte Sn-katalysierte Verfahren (Abschnitt 3.1) war auch für diese Radikalcyclisierungen geeignet (Schema 10).^[42] Ebenso konnten solche intramolekularen Kupplungen mithilfe von Ni-Katalyse erreicht werden.^[48] Während die Sn-Katalyse mit moderater Selektivität das *trans*-Produkt ergab, lieferte die Ni-Katalyse interessanterweise bevorzugt das *cis*-Isomer.

Dies deutet auf eine Reagensteilkontrolle in letzterem Fall hin. Im Unterschied zu allen anderen hier vorgestellten Ni-Katalysen wurde ein möglicher Radikalmechanismus als Alternative diskutiert. Mit einem Cobaltkatalysator und Silan-

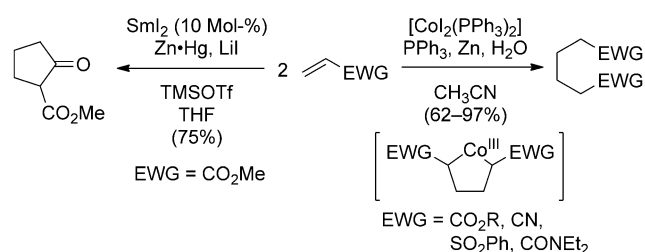


Schema 10. Divergentes Verhalten von Bisenon-Substraten. Ein neutrales Radikal führt zur reduktiven Kupplung, ein Radikalanion dagegen zur formalen [2+2]-Addition. Das bevorzugte Diastereomer war vom Katalysator abhängig. dpm = Dipivaloylmethyl.

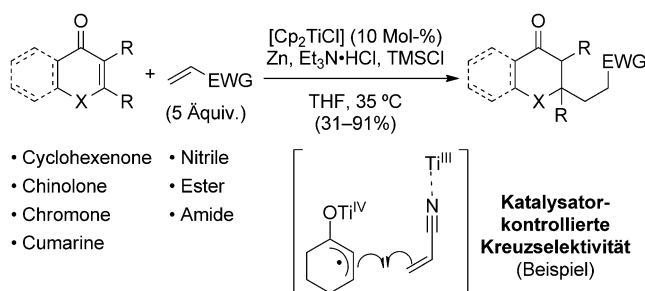
Reduktionsmittel wurde bemerkenswerterweise ein anderes Hauptprodukt beobachtet. Wie auch bei elektrochemischer Reduktion oder Reduktion mit Natriumchrysenid fand eine redoxneutrale [2+2]-Addition statt.^[49] Die Cobaltkatalyse lieferte bevorzugt das vollständig *syn*-konfigurierte Produkt, während die rein substratkontrollierte elektroreduktive [2+2]-Addition eine Mischung aus α -*syn*/*anti*-Diastereomeren mit β , β -*syn*-Konfiguration ergab.

Es wurde gezeigt, dass die reduktive Kupplung zum Cyclopentandionprodukt aus einem Reaktionspfad über neutrale Radikale hervorgeht und die [2+2]-Produkte aus einer Addition von Radikalanionen resultierten. Diese Schlussfolgerungen wurden Jahre später durch photoreduktive [2+2]-Additionen und Cyclisierungen mit [Ru(bpy)₃]²⁺ als Katalysator bestätigt: Die Reaktionen konnten durch Zugabe von Brønsted-Säure vom [2+2]-Reaktionspfad hin zu der reduktiven Kupplung umgelenkt werden.^[50,51] Trotz der anderen Reaktionsinitiierung (Photoredoxkatalyse), blieben die C-C-Kupplungsschritte Additionen freier Radikale. Daher wird es mit diesem System nur durch Verwendung eines Cokatalysators möglich sein, eine externe Stereokontrolle zu erzielen, wie bereits für verwandte pinakolartige Cyclisierungen gezeigt wurde.^[52] Bis heute wurde keine umfassende Erklärung geliefert, warum sich die neutralen und anionischen Radikalintermediate so unterschiedlich verhalten.

Katalytische intermolekulare Kupplungen wurden mithilfe der zuvor vorgestellten SmI₂-Katalyse auch für Acrylate verwirklicht (Abschnitt 3.1). Hier wurden die Produkte als β -Ketoester isoliert (Schema 11).^[43] Anschließend wurde eine etwas allgemeinere Cobaltkatalyse publiziert, die wie die klassischen, elektroreduktiven Baizer-Kupplungen lineare Dimerisierungsprodukte lieferte.^[53] Anders als für die in Schema 10 vorgestellten Cyclisierungen wurde hier ein Co^I/Co^{III}-Mechanismus vorgeschlagen.



Scheme 11. Katalytische reduktive Dimerisierung von Michael-Akzeptoren.



Scheme 12. Titankatalysierte reduktive Radikalkupplung von Michael-Akzeptoren zu 1,6-difunktionalisierten β-alkylierten Ketonen.

Eine kreuzselektive reduktive Kupplung von aktivierten Alkenen mit Michael-Akzeptoren wurde über die Titan(III)-Katalyse erreicht (Schema 12).^[45] Mehrere Enone wurden erfolgreich mit Acrylnitrilen und bestimmten Acrylamiden in guten Ausbeuten kreuzgekuppelt. Diese Reaktion erlaubte auch den Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren. Ohne Katalysator wurde nur die Homokupplung beobachtet, was zeigt, dass der Katalysator für die Kreuzselektivität entscheidend ist. Diese Arbeit stellte das erste Beispiel kreuzselektiver konjugierter Additionen ausgehend von einfachen Alkenvorstufen dar und war außerdem das erste Beispiel für einen direkten Zugang zu β-alkylierten Additionsprodukten ohne eine vorherige Synthese metallorganischer Reagentien. Diese Reaktion schien außerdem komplementär zu den obigen Beispielen zu sein, in denen der Weg über Radikalanionen nicht zu einer reduktiven Kupplung, sondern zu einer [2+2]-Addition führte. Diese Methode wurde weiterhin in der Synthese funktionalisierter Chinolon- und Chromonderivate angewendet, in der auch Acrylate als Kupplungspartner eingesetzt werden konnten.^[54]

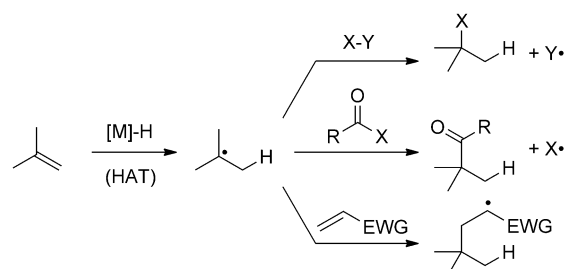
4. Wasserstoffatomtransfer

In reduktiven Kupplungen nichtfunktionalisierter Alkene muss eine gute Kontrolle der Radikaladdition gewährleistet sein, um konkurrierende Radikalkettenpolymerisationen zu verhindern. Beispielsweise werden Styrol-Acrylnitril-Copolymere genau über solche radikalischen Copolymerisationen hergestellt.^[55] Einfache reduktive Radikaladditionen nichtfunktionalisierter Alkene wurden in Form von Sn-vermittelten Cyclisierungen mono-, di- und trisubstituierter Alkene an

α,β-ungesättigte Ketone verwirklicht.^[56] Die Nachteile dieser Methode waren aber zum einen die langsame Zugabe des Stannans unter Rückflussbedingungen und zum anderen, dass die Entwicklung der enantioselektiven Reaktion durch die zugrunde liegenden Kettenreaktion freier Radikale erschwert wurde.

Als Alternative wurde eine Reihe übergangsmetallkatalysierter reduktiver Kupplungen von Alkinen und Allenen mit Michael-Akzeptoren vorgestellt, von denen ein Großteil nickel- oder cobaltkatalysiert abläuft. Diese verlaufen für regioselektive inter- und intramolekulare reduktive Kupplungen sehr gut.^[48b,57,58] Es wurde sogar eine enantioselektive cobaltkatalysierte reduktive Kupplung zwischen Alkinen und α,β-ungesättigten Ketonen entwickelt.^[59] Diese Reaktionen laufen jedoch meist über Cyclometallierungsmechanismen ab.

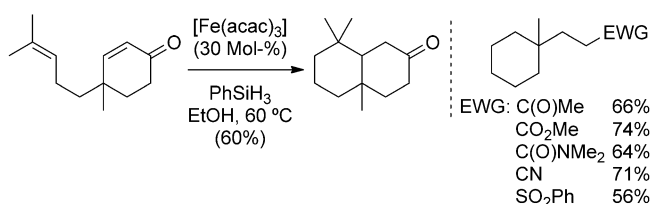
Ein komplementärer Ansatz ist die Reaktionsinitiiierung über einen HAT an ein Alken (Schema 13).^[60] Die Verwen-



Scheme 13. Beispiele für durch einen übergangsmetallkatalysierten HAT initiierte Alkenfunktionalisierungen.

dung von Co- oder Mn-Katalysatoren in Kombination mit einem Silan oder anderen Hydridquellen wie 2-Propanol für HAT-initiierte Alkenfunktionalisierungen ist gut dokumentiert.^[61,62] Außerdem können Eisenhydridkomplexe, die z. B. in Gegenwart von NaBH₄ oder einem Silan gebildet werden, in HAT-Reaktionen eingesetzt werden, worüber zum ersten Mal bereits vor mehr als 30 Jahren berichtet wurde.^[63,64] In diesen Reaktionen erzeugt ein HAT auf ein Alken das jeweils stabilere Kohlenstoffradikal, das im Anschluss von einem (Pseudo-)Halogen, einer Carbonylverbindung oder einem Michael-Akzeptor abgefangen werden kann.

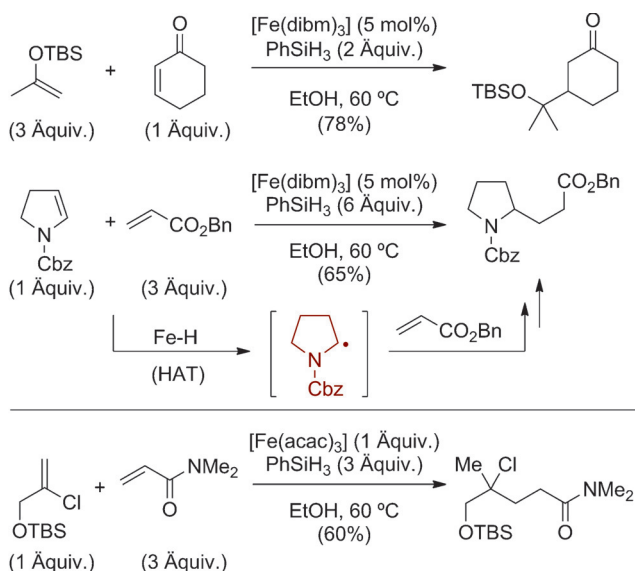
Vor kurzem wurde eine Methode für reduktive Radikaladditionen von nichtfunktionalisierten Alkenen an Michael-Akzeptoren veröffentlicht, die die Konzepte von Fe-katalysiertem HAT und HAT-initiiertem Radikaladdition vereinte.^[65] In Gegenwart von [Fe(acac)₃] und PhSiH₃ ging eine Reihe nichtfunktionalisierter Alkenvorstufen diese Radikaladdition in intra- und intermolekularer Weise ein (Schema 14). Der Eisenkomplex konnte in substöchiometrischen Mengen (20–30 Mol-%) eingesetzt werden. Die Reaktionen verliefen unter milden Bedingungen (≤ 60 °C) in protischen Lösungsmitteln und tolerierten eine Reihe gängiger funktioneller Gruppen. Wie bei anderen HAT-initiierten Prozessen lag eine Beschränkung darin, dass Vorstufen notwendig waren, die zu einem stabilisierten C-zentrierten Radikal führten. Andernfalls waren die Ausbeuten deutlich reduziert. Daher



Schema 14. Eisenkatalysierte HAT-initiierte intra- und intermolekulare Radikaladdition an α,β -ungesättigte Verbindungen.

könnte diese Methode wahrscheinlich für den Aufbau quar-
tärer Kohlenstoffzentren Verwendung finden.

Diese Reaktion wurde dann auf die Addition von Ketyl-,
Aminoalkyl- und anderer Heteroatom-funktionalisierter
Radikale übertragen (Schema 15).^[66] Diese wurden in glei-
cher Weise aus entsprechenden Enolethern oder Enaminen
erzeugt und griffen dann den gewünschten Michael-Akzeptor
an. Hier ist anzumerken, dass dieser Ketyl- oder Aminoalkyl-
Additionsschritt zu den zuvor bereits veröffentlichten Ti^{III} -
katalysierten Reaktionen identisch war (Abschnitt 2 und 3).

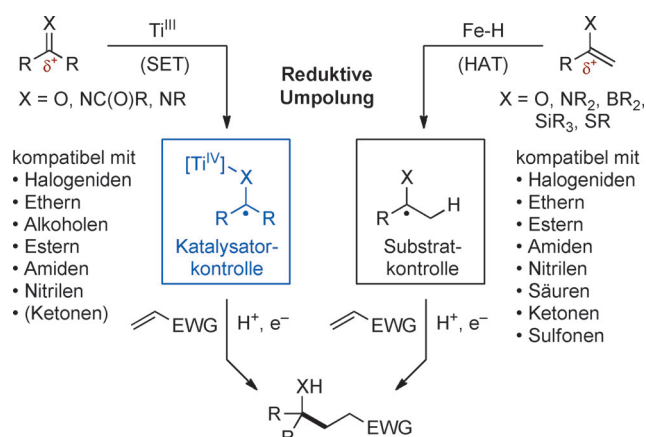


Schema 15. Eisenkatalysierte und -vermittelte reduktive Addition von
funktionalisierten Alkenen an Michael-Akzeptoren. dibm = Diisobutyl-
methan.

Das traf auch auf die Umpolungsreaktionen zu, in denen zwei
ähnlich polarisierte Kohlenstoffzentren verknüpft wurden.
Das lässt sich anhand der Addition eines in beiden Fällen
gebildeten Pyrrolidinyradikals an Acrylate verdeutlichen
(Schema 6 und Schema 15).^[67] Der Radikaladditionsschritt
war hier wie in klassischen HAT-vermittelten Kupplungen ein
rein substratkontrollierter Prozess. Solche konzeptuellen
Gemeinsamkeiten sollten bei der kritischen Einschätzung
neuerer Entwicklungen beachtet werden.

Andere Substrate der Methode sind Vinylborane, -silane
und -thioether. Vinylchloride konnten ebenfalls eingesetzt
werden.

Insgesamt waren die Anwendungsbreite der Titan(III)-
Katalyse über SET und der Eisenkatalyse über HAT bezüg-
lich des Michael-Akzeptors vergleichbar. Die Eisenkatalyse
war jedoch in der Auswahl der Radikalvorstufe flexibler
(Schema 16). Auf der anderen Seite ermöglichte die Titan-
katalyse die Kontrolle über den stereoselektiven C-C-Ver-
knüpfungsschritt, was ein Vorteil gegenüber den HAT-initi-
ierten Reaktionen darstellte.



Schema 16. Titankatalysierte und eisenkatalysierte Erzeugung von
heterofunktionalisierten Kohlenstoffradikalen aus Carbonylderivaten
bzw. Alkenen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Reduktive Radikaladditionen an Michael-Akzeptoren
sind hervorragend geeignet, um sonst schwierige C-C-Knüpf-
ungen zu ermöglichen. Diese Reaktionen zeigen oftmals eine
beeindruckende Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen
und können für den Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren
sowie für Umpolungsreaktionen effizient eingesetzt werden.
Dabei stehen zahlreiche Ansätze zur Verfügung, um solche
katalysierten Radikaladditionen einzuleiten. Meist sind dies
eine C-X-Spaltung sowie SET- oder HAT-Schritte.

Reduktive Radikaladditionen können unterteilt werden
in Reaktionen freier Radikale, in denen die Selektivität des
Additionsschritts lediglich durch das Substrat gesteuert wird,
und in Reaktionen, in denen der Katalysator während der C-
C-Knüpfung an das Substrat koordiniert bleibt. Solche kataly-
satorkontrollierten Additionen können mit hoher Chemo-,
Regio- und Stereoselektivität verlaufen. Komplexe der ersten
Übergangsmetallreihe, z. B. mit Ti oder Fe, aber auch Metalle
wie Sn, Sm oder In, können als Katalysatoren eingesetzt
werden. Für Ni- oder Co-Komplexe wurden ähnliche reduktive
Additionen publiziert, für die Radikalmechanismen bis-
her nicht vollständig ausgeschlossen werden können. Somit
existiert eine erhebliche Zahl an Literaturbeispielen für die
Kombination aus katalytischer Radikalbildung und anschlie-
ßender konjugierter Radikaladdition mit diesen Met-
allen. Diese sollten in zukünftigen Arbeiten die ihnen zu-
stehende Anerkennung erhalten.

Abschließend erfolgte noch im Jahr 2013 die Feststellung, dass die fundamentale Schwäche der konjugierten Addition, nämlich die Erfordernis von vorgebildeten Organometallreagentien, bis heute besteht.^[36] Wie in diesem Kurzaufsatz klar gezeigt wurde, trifft für Radikalreaktionen durch die In-situ-Erzeugung der reaktiven Spezies genau das Gegenteil zu. Die Bildung von metallorganischen Spezies vor der eigentlichen Reaktion ist also unnötig!

Danksagung

Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (STR 1150/4-1; SFB 813 „Chemistry at Spin Centers“) unterstützt.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14232–14242
Angew. Chem. **2015**, *127*, 14438–14448

- [1] a) *Radicals in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) U. Jahn, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 323–452; c) U. Jahn, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 191–322; d) U. Jahn, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 121–190.
- [2] Ein Aufsatz zu reagenskontrollierten Radikalreaktionen: A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771–2788.
- [3] a) M. P. Sibi, N. A. Porter, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 163–171; b) M. P. Sibi, S. Manyem, J. Zimmerman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263–3295.
- [4] Eine Übersicht: J. Streuff, *Synthesis* **2013**, *45*, 281–307.
- [5] a) J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113; b) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363; c) D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **2014**, *343*, 1239176.
- [6] Ausgewählte Beispiele: a) Y. Yoshimi, M. Masuda, T. Mizunashi, K. Nishikawa, K. Maeda, N. Koshida, T. Itou, T. Morita, M. Hatanaka, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4652–4655; b) A. G. Condie, J. C. González-Gómez, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464–1465; c) R. S. Andrews, J. J. Becker, M. R. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7274–7276; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7432–7434; d) Y. Miyake, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3338–3341; e) P. Kohls, D. Jadhav, G. Pandey, O. Reiser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672–675.
- [7] a) M. S. Kharasch, E. V. Jensen, W. H. Urry, *Science* **1945**, *102*, 128; b) F. Minisci, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 165–171; c) R. A. Gossage, L. A. van de Kuil, G. van Koten, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 423–431; d) K. Severin, *Chimia* **2012**, *66*, 386–388.
- [8] a) T. E. Patten, J. Xia, T. Abernathy, K. Matyjaszewski, *Science* **1996**, *272*, 866–868; b) K. Matyjaszewski, J. Xia, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921–2990; c) A. J. D. Magenau, N. C. Strandwitz, A. Gennaro, K. Matyjaszewski, *Science* **2011**, *332*, 81–84.
- [9] K. Miura, M. Tomita, J. Ichikawa, A. Hosomi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 133–136.
- [10] a) P. Shukla, Y.-C. Hsu, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 655–658; b) R. Shrestha, D. J. Weix, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2766–2769.
- [11] a) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5714–5731; b) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63–92; c) A. F. Barrero, J. F. Quílez del Moral, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627–1641; d) A. Gansäuer, C.-A. Fan, J. Justicia, D. Worgull, F. Piestert, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25–52.
- [12] a) R. J. Enemark, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853–7864; b) A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359–1371.
- [13] a) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561–8562; b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525–4527; c) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408–6409; d) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.
- [14] a) C. A. Merlic, D. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9855–9856; b) C. A. Merlic, D. Xu, M. C. Nguyen, V. Truong, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 227–230; c) K. H. Dötz, E. Gomes da Silva, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8291–8299; d) J. D. Parrish, R. D. Little, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1439; e) G. Ruano, M. Grande, J. Anaya, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8243–8246; f) J. Anaya, A. Fernández-Mateos, M. Grande, J. Martiáñez, G. Ruano, M. R. Rubio-González, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 241–248; g) G. Ruano, J. Martiáñez, M. Grande, J. Anaya, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2024–2027; h) A. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, E. M. Martín de La Nava, R. Rabanado Clemente, R. Rubio González, F. Sanz González, *Synlett* **2004**, 2553–2557; i) G. A. Nishiguchi, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5249–5256; j) N. Puljic, M. Albert, A.-L. Dhiman, L. Fensterbank, E. E. Lacôte, M. Malacria, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2297–2305; k) F. A. Bermejo, A. Fernández-Mateos, A. M. Escribano, R. Martín Lago, L. Mateos Burón, M. Rodríguez López, R. Rubio González, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8933–8942; l) A. Fernández-Mateos, S. Encinas Madrazo, P. Herrero Teijón, R. Rubio González, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 548–555; m) A. Fernández-Mateos, S. Encinas Madrazo, P. Herrero Teijón, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4378–4391.
- [15] a) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101–103; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 107–109; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Commun.* **1998**, 2143–2144; c) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859.
- [16] a) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935–1938; b) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788; c) J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921.
- [17] a) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909–2910; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3112–3114; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, B. Rinker, S. Narayan, M. Schick, T. Lauterbach, M. Pierobon, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531–542.
- [18] a) A. Gansäuer, M. Pierobon, *Synlett* **2000**, 1357–1359; b) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206–3208; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3341–3343.
- [19] a) A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983–4990; b) J. Friedrich, M. Dolg, A. Gansäuer, D. Geich-Gimbel, T. Lauterbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7071–7077; c) J. Friedrich, K. Walczak, M. Dolg, F. Piestert, T. Lauterbach, D. Worgull, A. Gansäuer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1788–1796; d) A. Gansäuer, D. Worgull, K. Knebel, I. Huth, G. Schnakenburg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8882–8885; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9044–9047; e) A. Gansäuer, K. Knebel, C. Kube, M. van Gastel, A. Cangönlü, K. Daasbjerg, T. Hangele, M. Hülsen, M. Dolg, J. Friedrich, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2591–2599.
- [20] A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11858–11859.
- [21] J. Justicia, L. Á. de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3525–3537.

- [22] J. Justicia, T. Jiménez, D. Miguel, R. Contreras-Montoya, R. Chahboun, E. Álvarez-Manzaneda, D. Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14484–14495.
- [23] S. P. Morcillo, D. Miguel, S. Resa, A. Martín-Lasanta, A. Millán, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, A. J. Mota, J. Justicia, J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6943–6951.
- [24] a) A. Gansäuer, B. Rinker, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687–3690; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3815–3818; b) B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12565–12579; c) D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4220–4222; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4316–4318; d) A. Gansäuer, B. Rinker, N. Ndene-Schiffer, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337–2351; e) A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M. Alejandro Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989–16999; f) A. Gansäuer, M. Behlendorf, D. von Laufenberg, A. Fleckhaus, C. Kube, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers II, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4739–4742; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4819–4823; g) A. Gansäuer, M. Klatte, G. M. Brändle, J. Friedrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8891–8894; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9021–9024; h) A. Gansäuer, S. Hildebrandt, A. Michelmann, T. Dahmen, D. von Laufenberg, C. Kube, G. D. Fianu, R. A. Flowers II, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7003–7006; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7109–7112.
- [25] a) A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Piester, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6916–6917; b) A. Gansäuer, M. Otte, L. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 417–418.
- [26] a) A. G. Campaña, B. Bazdi, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, S. Porcel, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515–7517; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7625–7629; b) A. Millán, A. G. Campaña, B. Bazdi, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, A. M. Echavarren, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3985–3994; c) A. Millán, A. Martín-Lasanta, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10470–10472; d) A. Millán, L. Álvarez de Cienfuegos, D. Miguel, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5984–5987; e) A. Martínez-Peragón, A. Millán, A. G. Campaña, I. Rodríguez-Márquez, S. Resa, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1499–1503; f) I. R. Márquez, D. Miguel, A. Millán, M. L. Marcos, L. Álvarez de Cienfuegos, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1529–1541.
- [27] M. H. Larraufie, R. Pellet, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, E. Lacôte, M. Malacria, C. Ollivier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4463–4466; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4555–4558.
- [28] X. Zheng, X.-J. Dai, H.-Q. Yuan, C.-X. Ye, J. Ma, P.-Q. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3494–3498; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3578–3582.
- [29] Y.-G. Xiang, X.-W. Wang, X. Zheng, Y.-P. Ruan, P.-Q. Huang, *Chem. Commun.* **2009**, 7045–7047.
- [30] a) H. Meerwein, E. Büchner, K. van Emster, *J. Prakt. Chem.* **1939**, *152*, 237–266; b) C. S. Rondstedt, Jr., *Org. React.* **1976**, *24*, 225–259.
- [31] a) A. Citterio, E. Vismara, *Synthesis* **1980**, 291–292; b) A. Citterio, *Org. Synth.* **1984**, *62*, 67; c) A. Citterio, A. Cominelli, F. Bonavoglia, *Synthesis* **1986**, 308–309.
- [32] a) L. S. Hegedus, L. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 459–460; b) T. T. Tsou, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6319–6332; c) T. T. Tsou, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7547–7560; d) L. S. Hegedus, D. H. P. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5663–5669.
- [33] a) M. Zembayashi, K. Tamao, J.-i. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4089–4092; frühere stöchiometrische Studien: b) M. F. Semmelhack, P. M. Helquist, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5908–5910; c) M. F. Semmelhack, L. S. Ryono, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3873–3875; d) A. S. Kende, L. S. Liebeskind, D. M. Braitsch, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3375–3378.
- [34] Eine exzellente Übersicht: a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; ausgewählte Beispiele, siehe: b) S. Cacchi, A. Arcadi, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4236–4240; c) S. Cacchi, F. la Torre, G. Palmieri, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *268*, c48–c51; d) G. P. Boldrini, D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani Ronchi, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C62–C64; e) S. A. Lebedev, V. S. Lopatina, E. S. Petrov, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *344*, 253–259; f) A. Minatti, X. Zheng, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9253–9258; g) A. L. Gottumukkala, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3091–3095.
- [35] a) P. Gomes, C. Gosmini, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3385–3388; b) M. Amatore, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6130–6134; c) M. Amatore, C. Gosmini, *Synlett* **2009**, 1073–1076.
- [36] R. Shrestha, S. C. M. Dorn, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 751–762. Siehe auch Lit. [10b].
- [37] a) T. Sugawara, B. A. Otter, T. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 75–78; b) E. J. Enholm, G. Prasad, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4939–4942; c) E. J. Enholm, J. A. Burroff, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1835–1838.
- [38] a) G. A. Molander, C. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236–8246; b) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338; c) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351–10372; d) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3403; e) M. Szostak, N. J. Fazakerley, D. Parmar, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5959–6039; f) X. Just-Baringo, D. J. Procter, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1263–1275.
- [39] E. J. Corey, S. G. Pyne, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2821–2824.
- [40] C.-H. Yeh, R. P. Korivi, C.-H. Cheng, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1338–1344.
- [41] a) S. Nitzsche, M. Wick, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 96; b) E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2554–2555; c) G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303–304.
- [42] D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4–5.
- [43] E. J. Corey, G. Z. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2045–2048.
- [44] R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433–5436.
- [45] J. Streuff, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5507–5510.
- [46] C.-H. Yeh, R. Prasad Korivi, C.-H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4892–4895; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4970–4973.
- [47] a) E. J. Enholm, K. S. Kinter, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7784–7785; b) E. J. Enholm, K. S. Kinter, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4850–4855.
- [48] a) A. V. Savchenko, J. Montgomery, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1562–1563; b) J. Montgomery, E. Oblinger, A. V. Savchenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4911–4920.
- [49] a) T.-G. Baik, A. L. Luis, L.-C. Wang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6716–6717; b) L.-C. Wang, H.-Y. Jang, Y. Roh, V. Lynch, A. J. Schultz, X. Wang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9448–9453.
- [50] a) M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887; b) J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14604–14605.
- [51] J. Du, L. R. Espelt, I. A. Guzei, T. P. Yoon, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2115–2119.
- [52] L. J. Rono, H. G. Yayla, D. Y. Wang, M. F. Armstrong, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17735–17738.
- [53] a) C.-C. Wang, P.-S. Lin, C.-H. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6203–6206; b) M. M. Baizer, U. S. Patent 3193480, **1965**; c) M. M. Baizer, J. P. Petrovich, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1970**, *7*, 189–227; d) M. M. Baizer, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 935–938; siehe auch: e) J. Wiemann, M.-R. Monot, J. Gardan, *Compt. Rend.*

- 1957, 245, 172–173; f) J. Wiemann, J. Gardan, FR Patent 1177602, 1959.
- [54] P. Bichowski, T. M. Haas, D. Kratzert, J. Streuff, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 2339–2342.
- [55] Polystyrene and Styrene Copolymers in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Bd. 29, Wiley Online Library, Wiley-VCH, Weinheim, S. 475–522.
- [56] D. Bebbington, J. Bentley, P. A. Nilsson, A. F. Parsons, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8941–8945.
- [57] Übersichten: a) J. Montgomery, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3890–3908; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3980–3998; b) J. Montgomery, G. J. Sormunen, *Top. Curr. Chem.* **2007**, 279, 1–23; c) M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10876–10886; d) W. Hess, J. Treutwein, G. Hilt, *Synthesis* **2008**, 3537–3562.
- [58] Schlüsselarbeiten: a) J. Montgomery, A. V. Savchenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2099–2100; b) C.-C. Wang, P.-S. Lin, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9696–9697; c) H.-T. Chang, T. T. Jayanth, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4166–4167; d) H.-T. Chang, T. T. Jayanth, C.-C. Wang, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12032–12041; e) W. Li, N. Chen, J. Montgomery, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8712–8716; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8894–8898.
- [59] C.-H. Wei, S. Mannathan, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6942–6944.
- [60] a) R. L. Sweany, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8335–8337; b) J. Choi, L. Tang, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 234–240; c) L. H. Tang, E. T. Papish, G. P. Abramo, J. R. Norton, M. H. Baik, R. A. Friesner, A. Rappé, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10093–10102.
- [61] a) I. Tabushi, N. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6456–6458; b) M. Perrée-Fauvet, A. Gaudemer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 874–875; c) T. Okamoto, S. Oka, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2191–2194; d) T. Okamoto, S. Oka, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1589–1594; e) S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 1071–1074.
- [62] Jüngere Anwendungen: a) J. Waser, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5676–5677; b) J. Waser, J. C. González-Gómez, H. Nambu, P. Huber, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4249–4252; c) J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11693–11712; d) J. Waser, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8294–8295; e) B. Gaspar, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4519–4522; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4603–4606; f) B. Gaspar, J. Waser, E. M. Carreira, *Synthesis* **2007**, 3839–3845; g) B. Gaspar, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13214–13215; h) V. Girijavallabhan, C. Alvarez, F. G. Njoroge, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6442–6446; i) H. Shigehisa, T. Aoki, S. Yamaguchi, N. Shimizu, K. Hiroya, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10306–10309; j) H. Shigehisa, E. Nishi, M. Fujisawa, K. Hiroya, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5158–5161.
- [63] T. Santa, T. Mori, M. Hirobe, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2175–2178.
- [64] Jüngere eisenkatalysierte Beispiele: a) T. Taniguchi, N. Goto, A. Nishibata, H. Ishibashi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 112–115; b) T. J. Barker, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13588–13591; c) E. K. Leggans, T. J. Barker, K. K. Duncan, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1428–1431.
- [65] J. C. Lo, Y. Yabe, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1304–1307.
- [66] J. C. Lo, J. Gui, Y. Yabe, C.-M. Pan, P. S. Baran, *Nature* **2014**, 516, 343–348.
- [67] Wie vor kurzem gezeigt, können solche Aminoalkylradikalspezies auch mittels C-H-Photolyse erzeugt werden. Dieser Ansatz wurde für redoxneutrale konjugierte Additionen verwendet: siehe Lit. [6d] und a) S. Zhu, A. Das, L. Bui, H. Zhou, D. P. Curran, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1823–1829; b) L. Ruiz Espelt, E. M. Wiensch, T. P. Yoon, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4107–4114; c) L. Ruiz Espelt, I. S. McPherson, E. M. Wiensch, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2452–2455; siehe auch: d) J. Li, J. Zhang, H. Tan, D. Z. Wang, *Org. Lett.* **2015**, 17, 2522–2525.

Eingegangen am 8. Juni 2015

Online veröffentlicht am 16. Oktober 2015