

# **Programmierung organischer Moleküle: Design und Management organischer Synthesen über radikalische Kaskaden**

**Andrew J. McCarroll und John C. Walton\***

Kaskaden-, Domino- und Tandemreaktionen, bei denen zwei oder mehr chemische Umwandlungen als Eintopfreaktionen ablaufen, werden immer populärer, da sie die Effizienz von Synthesen verbessern und die Umwelt weniger belasten. Diese Kaskaden enthalten nicht nur mechanistische Glanzstücke, sondern ermöglichen auch kompakte und elegante Synthesen komplexer Naturstoffe. Längere Kaskaden erfordern allerdings eine Vielzahl funktioneller Gruppen, die an ganz bestimmten Stellen in sorgfältig entworfenen Startmolekülen angeordnet sein müssen. Wir geben hier einen Überblick über die sagenhafte Spannweite von Kaskaden unimolekularer Radikalreaktionen und stellen ein nützliches System zur Klassifizierung solcher Kaskaden vor. Es dient zur Bewertung und zum Vergleich von

Kaskadenreaktionen und hilft beim Design von Synthesen für Polycyclen. Kaskadenreaktionen von Dienen unter doppelter Cyclisierung führen zu Cyclopentylcyclopentan- oder Bicyclo[3.3.0]octanderivaten. Aus Vorstufen mit einem Ring als Templat ließen sich stereokontrolliert Triquinane und viele hierzu verwandte Verbindungen synthetisieren. Unter den Kaskadenreaktionen mit Ringspaltungen sind die zu Ringerweiterungen führenden die nützlichsten, denn sie machen auch Polycyclen mit mittleren Ringen zugänglich. Die entscheidenden Designmerkmale großartiger dreistufiger Kaskaden, mit denen Steroidgerüste teilweise oder vollständig erhalten werden, sind linear angeordnete Radikalacceptoren mit Methylgruppen an jedem fünften C-Atom in dem als Vorstufe dienenden Polyen. Die Ring-

spaltung ist die Umkehrung der Cyclisierung. Besonders bei symmetrischen Strukturen kann dies zu reversiblen Sequenzen führen und damit endlos sich wiederholende Kaskaden auslösen, die von wunderbar fluktuierenden Strukturen getragen werden. Das Arbeitsgebiet der „Programmierung“ organischer Moleküle, um Produktstrukturen gezielt zu erhalten, entwickelt sich rasch. Koordinierung und Klassifizierung der noch ungeordneten Datenmengen auf diesem Gebiet sollen das Design erleichtern und somit immer mehr und auch komplexere Strukturen zugänglich machen.

**Stichwörter:** Cyclisierungen • Dominoreaktionen • Radikalreaktionen • Synthesemethoden • Umlagerungen

## **1. Einleitung**

### **1.1. Beschreibung, Anwendungsbereich und Nutzen von Kaskadenreaktionen**

Chemische Prozesse, bei denen zwei oder mehr molekulare Veränderungen räumlich und zeitlich eng verknüpft sind („Eintopfreaktionen“), wurden als Kaskaden-, Domino- oder Tandemreaktionen oder auch Reaktionsfolgen bezeichnet. Die Wahrnehmung und das chemische Verständnis solcher Prozesse lassen noch zu wünschen übrig, doch das Tempo der Entwicklung ist in letzter Zeit deutlich schneller geworden, da

man ihre tatsächlichen und potentiellen Vorteile mehr und mehr erkennt. Mit ihrer Hilfe kann man die Zahl der für den Aufbau eines komplexen Moleküls nötigen Arbeitsschritte im Labor verringern und damit Arbeits- und Gerätezeit sparen und muss weniger Laborplatz beanspruchen. Damit einher geht ein geringerer Verbrauch von Lösungsmitteln und Chemikalien, und es fallen weniger unerwünschte Begleitprodukte an. All diese Faktoren können die Effizienz einer Synthese beträchtlich verbessern und die Umweltbelastung reduzieren. Dieses Potential im Hinblick auf rationelle Synthesen im Labor und im industriellen Maßstab garantiert den Kaskadenprozessen eine glänzende Zukunft.

Je größer die Zahl der Kaskadenstufen ist, um so mehr Funktionalitäten müssen sich im sorgfältig entworfenen Startmolekül genau an der richtigen Position befinden. Diese Bedingung kann sehr wohl einige der möglichen Vorteile der Kaskadenmethode aufwiegen. Die Struktur der Vorstufe(n) muss sorgfältig „programmiert“ werden, wenn eine komple-

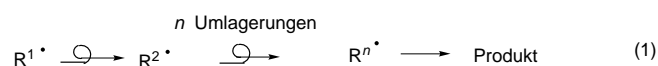
[\*] Prof. J. C. Walton, Dr. A. J. McCarroll  
University of St. Andrews  
School of Chemistry  
St. Andrews, Fife KY16 9ST (Großbritannien)  
Fax: (+44) 1334-463808  
E-mail: jcw@st-andrews.ac.uk

xe, vorgezeichnete Reaktionskoordinate eingeschlagen, eine einschneidende, vorhersagbare Änderung in der Konfiguration erreicht und das gewünschte Zielmolekül erhalten werden soll. Solche angepassten Vorstufen kann man als chemische Algorithmen beschreiben oder einfacher ausgedrückt als zielgerichtete Moleküle. Genaue Strukturinformationen in einer Vorstufe führen oft zu hoher Stereoselektivität, was in der präparativen Organischen Chemie sehr willkommen ist. Gut geplante Kaskadenprozesse sind einfach und elegant und gehören zu den hervorragendsten Beispielen der Synthesekunst.

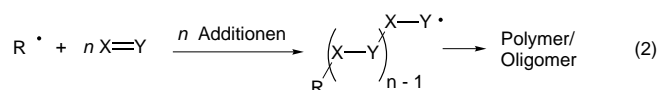
Erstklassige Kaskadenreaktionen sind auch eindrucksvolle Beispiele komplexer Reaktionsmechanismen, die den Geltungsbereich von Theorien zur Bindung und Reaktivität ausloten. Hauptsächlich wurden sie jedoch in der präparativen Organischen Chemie genutzt, und hier wiederum besonders bei der Herstellung komplexer Polycyclen, darunter vieler Naturstoffe. Kaskadenprozesse findet man in der Natur, besonders bei der Biosynthese von Alkaloiden, Terpenen und Steroiden. Einige Beispiele, die dies verdeutlichen, haben Tietze et al. in ihren Übersichten über sequentielle Umformungen beschrieben.<sup>[1]</sup> Kaskadenreaktionen können aus zwei oder mehr kationischen, anionischen, radikalischen und pericyclischen Schritten bestehen, und sie können auch ausgefallene Reaktionsarten enthalten. Ein breit angelegtes System zur Klassifizierung dieser Reaktionssequenzen, das auf der Reaktionsart der ersten zwei Schritte beruht, wurde von Tietze und Beifuss aufgestellt.<sup>[1a]</sup> Inzwischen gibt es eine Reihe von zusammenfassenden Darstellungen der Anwendungen von Kaskadenprozessen in der Synthese<sup>[2]</sup> und anderer Aspekte dieser Reaktionen.<sup>[3-5]</sup>

Wir beschränken uns hier auf die immer größer werdende Zahl vielstufiger Reaktionen, bei denen die einzelnen Reaktionsschritte ausschließlich Radikalreaktionen sind („radikalische Kaskaden“). Als Teilschritte von Kaskadenreaktionen sind inter- und/oder intramolekulare Reaktionen möglich. Im Fall von Substitutionen und Bindungsknüpfungen haben

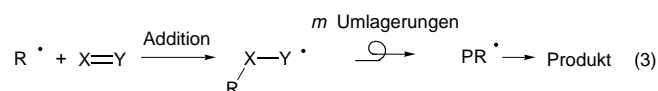
intramolekulare Reaktionen einen entropischen Vorteil. Gehört zur Kaskade mehr als ein intermolekularer Schritt, müssen darüber hinaus zusätzliche Reaktanten und/oder Reagentien eingebracht werden. In den meisten Fällen führt dies zu schwierigen, wenn nicht gar unlösbaren Problemen im Hinblick auf die Selektivität. Darum besteht der größte Teil der radikalischen Kaskaden aus einer Folge von intramolekularen Schritten, wobei alle Fortpflanzungsschritte (mit Ausnahme des Kettenstarts und -abbruchs) unimolekular sind [Gl. (1)]. Wir stellen hier Daten zu diesem speziellen Typ



unimolekularer Kaskaden vor. Die wichtigsten anderen radikalischen Kaskaden sind vergleichsweise einfache Oligomerisierungen und Polymerisationen mit vielen radikalischen Additionen an eine beschränkte Auswahl von Alkenen (oder anderen Acceptoren) [Gl. (2)] sowie Reaktionen, bei denen



in einem Schritt, gewöhnlich im ersten, eine radikalische Addition an einen geeignet funktionalisierten Acceptor stattfindet [Gl. (3)]. Zahlreiche Beispiele für diese letzte Art radikalischer Kaskaden finden sich in der neueren Literatur; auf ihre systematische Behandlung wird hier aus Platzgründen verzichtet.



John Walton wurde 1941 in St. Albans in England geboren. Er erlangte seinen Hochschulabschluss 1963 an der Sheffield University und promovierte unter der Anleitung von Lord John Tedder an den Universitäten von Sheffield und Dundee. Von 1970 an arbeitete er als Assistant Lecturer an der Faculty of the United College der St. Andrews University und wurde dort 1997 zum Full Professor ernannt. In seiner Forschung hat er sich bisher auf Synthese, Mechanismen und EPR-Spektroskopie in der Radikalchemie konzentriert. Hierfür erhielt er 1994 den RSC-Preis für organische Reaktionsmechanismen. Zu seinen gegenwärtigen Forschungsinteressen gehören Synthesemethoden, Kaskadenreaktionen, organische Leiter und magnetische Polymere.



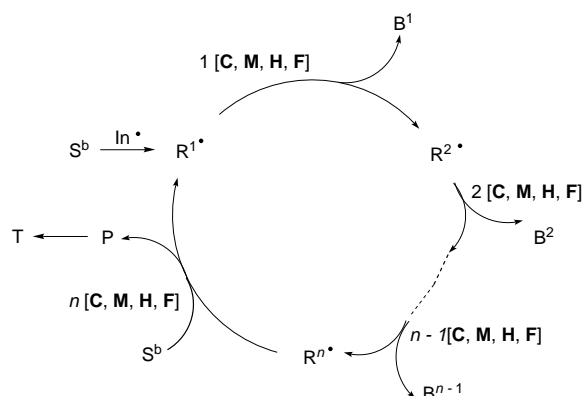
J. Walton



A. McCarroll

Andrew McCarroll wurde 1974 in North Yorkshire in England geboren. Er erlangte seinen Hochschulabschluss 1996 an der St. Andrews University und blieb dort, um unter Anleitung von Professor John Walton an seiner Promotion zu arbeiten. Im Jahr 2000 schloss er seine Dissertation mit dem Titel „New Free-Radical Reagents and Pathways“ ab und ist gegenwärtig Postdoc bei Dr. Stephen Caddick an der Sussex University, an der er „Mikrowellen-spezifische“ Reaktionen untersucht.

Will man Moleküle so programmieren, dass sie für die Synthese des ins Auge gefassten Produkts geeignet sind, muss man die zulässigen Schritte und deren Regio- und Stereoselektivität, und am besten auch die Reaktionsgeschwindigkeiten der einzelnen Schritte, kennen und wissen, wie man sie zu funktionierenden Reaktionssequenzen koppeln kann. Schema 1 veranschaulicht, wie sich in einer radikalischen



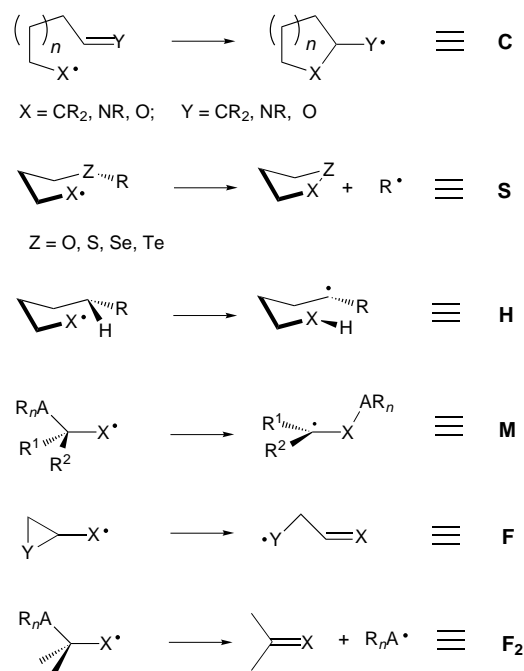
Schema 1. Schema einer intramolekularen radikalischen Kaskade. Zur Erklärung der Abkürzungen siehe Schema 2.

Kaskade die Radikalreaktion fortpflanzt. Die „programmierte“ Vorstufe  $S^b$  wird durch die Kettenstartreaktion(en) ( $In^\bullet$ ) in die erste radikalische Zwischenstufe ( $R^1^\bullet$ ) überführt. Dies kann durch Abstraktion(en) oder Substitution(en) geschehen, z. B. mit Organozinnhydriden oder mit Tris(trimethylsilyl)silan (TTMSS), oder durch Redoxreaktionen, z. B. mit Übergangsmetallen als Starter. Die radikalische Zwischenstufe  $R^1^\bullet$  reagiert dann in einer unimolekularen Umlagerung zur Zwischenstufe  $R^2^\bullet$ , wobei das Begleitprodukt  $B^1$ , besser aber gar kein solches Begleitprodukt entsteht. Die Kaskade kann sich dann durch eine beliebige Zahl ( $n - 1$ ) unimolekularer Umlagerungen fortpflanzen, bis man zur letzten Zwischenstufe  $R^n^\bullet$  gelangt, die sich in das gewünschte Produkt  $P$  umwandelt, das selbst wieder in das Zielmolekül  $T$  überführt werden kann, und zwar durch Reaktionen an funktionellen Gruppen, die selbst nicht mehr Teil der Kaskade sind. Bei vielen Kaskaden entsteht im letzten Schritt durch Weiterreaktion mit der Vorstufe (siehe Schema 1) oder auf andere Weise auch die erste Zwischenstufe, was die Kaskade zu einer Kettenreaktion macht. Eine Kettenreaktion ist aber für eine Kaskadenreaktion nicht unbedingt nötig.

Für eine effektive Kaskade müssen die Reaktionsgeschwindigkeiten der einzelnen Umlagerungsschritte höher als die der möglichen Abbruchreaktionen (Rekombination, Disproportionierung, Redoxreaktion) der  $R^i^\bullet$ -Zwischenstufen sein, und auch höher als die der Reaktionen der Zwischenstufen mit dem Lösungsmittel, der Vorstufe  $S^b$  und Startmolekülen. Es ist wünschenswert, dass nur die letzte der Zwischenstufen,  $R^n^\bullet$ , mit  $S^b$  reagiert. Um dies zu erreichen, muss der letzte Umlagerungsschritt eine größere Veränderung in der Polarität oder Reaktivität des die Kette fortpflanzenden Radikals mit sich bringen, z. B. indem ein Sauerstoffradikal oder eine Radikal vom Vinyltyp entsteht.

## 1.2. Klassifizierung unimolekularer homolytischer Kaskaden

Radikalische Umlagerungen versteht man vergleichsweise gut,<sup>[6, 7]</sup> sodass man die vier wichtigsten Klassen unimolekularer Reaktionen beschreiben kann, die, weil sie bei geeigneten Reaktionsgeschwindigkeiten ablaufen ( $k \geq 10^3 \text{ s}^{-1}$  bei  $25^\circ \text{C}$ ), in homolytische Kaskaden eingebaut werden können. Die wichtigsten Cyclisierungsarten sind in Schema 2 mit **C** als



Schema 2. Die Klassen unimolekularer radikalischer Umlagerungen. Für Einzelheiten siehe Text.

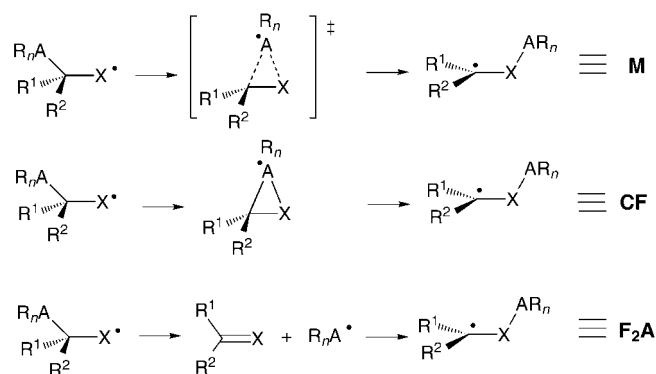
Symbol dargestellt. Sie werden wie die anderen Umlagerungen durch hochgestellte Buchstaben am Basissymbol weiter charakterisiert. Bei Cyclisierungen wird damit die Größe des gebildeten Rings angezeigt und ob die Ringschließung *exo* (**x**) oder *endo* (**n**) geschieht. Unter diesen Reaktionstyp fallen unzählige Reaktionen, doch dominiert der 5-*exo-trig*-Ringschluss (**C<sup>5x</sup>**). Radikalische 6-*endo*- (**C<sup>6n</sup>**) und 6-*exo*-Cyclisierungen (**C<sup>6x</sup>**) sind nicht ungewöhnlich, und auch mittlere und große Ringe sind einfach zugänglich. Die Regeln von Baldwin geben hilfreiche Hinweise auf erlaubte wie auf ungünstige Cyclisierungen.<sup>[6, 8]</sup> Die Kette kann außerdem viele Arten von Heteroatomen enthalten und auf viele verschiedene Weisen konfiguriert sein.<sup>[9–11]</sup>

Intramolekulare homolytische Substitutionen ( $S_H i$  oder **S**, Schema 2) führen ebenfalls zur Cyclisierung.<sup>[12]</sup> Diese Art von Reaktion lässt sich jedoch nicht sonderlich vielfältig verwirklichen, da in der Regel das angegriffene Zentrum  $Z$  kein C-Atom sein kann; gewöhnlich ist es ein O-Atom oder ein Element aus der zweiten oder einer noch höheren Periode des Periodensystems. Außerdem bleibt das Radikalzentrum nicht Teil des ringförmigen Produkts, sondern geht auf das abgehende Radikal über. Folglich können diese Umlagerungen vom **S**-Typ normalerweise nur der letzte Schritt einer

Kaskade sein. Die radikalische Abgangsgruppe  $R^{\bullet}$  kann zu einer für den Fortgang der Reaktion ungünstigen Verzweigung der Kaskade führen. Darum sind auch nur sehr wenige Kaskaden mit Reaktionen vom **S**-Typ bekannt.

Die dritte Art von Reaktionen, die in homolytischen Kaskaden möglich ist, ist die intramolekulare Wasserstoffabstraktion (**H** in Schema 2). 1,5-Wasserstoffverschiebungen (**H**<sup>5</sup>) sind am üblichsten, und auch 1,6-Verschiebungen (**H**<sup>6</sup>) sind wohl bekannt. Gelegentlich stößt man in der Literatur auch auf 1,4-Verschiebungen (**H**<sup>4</sup>),<sup>[6, 13]</sup> man sollte jedoch bedenken, dass eine Reaktion, die als *eine* Wasserstoffverschiebung in Erscheinung treten mag, tatsächlich aus *zwei* aufeinander folgenden Verschiebungen bestehen kann.

1,2-Gruppenwanderungen (in Schema 2 mit **M** bezeichnet) geben mechanistisch mehr Rätsel auf.<sup>[6]</sup> Die Reaktion ist einer homolytischen Substitution ähnlich, bei der das angegriffene Zentrum neben dem Radikalzentrum liegt. Die Unterscheidung zwischen **S** und **M** ist jedoch angebracht, da herkömmliche **S**-Reaktionen „lineare“ Übergangszustände erfordern.<sup>[12]</sup> Gruppen wie  $R_3C$  ( $sp^3$ -hybridisiertes C-Atom) gehen gewöhnlich keine 1,2-Wanderungen ein. Die meisten wandernden Gruppen sind bis zu einem gewissen Grad ungesättigt, wie Aryl-, Vinyl- und Carbonylgruppen, oder können auf andere Weise ein tief liegendes Orbital zur Aufnahme des ungepaarten Elektrons während der Wanderung zur Verfügung stellen. Eine 1,2-Wanderung kann als ein einzelner konzertierter Schritt über einen Übergangszustand ablaufen (eigentliches **M**, Schema 3). Es kann sich aber auch um eine



Schema 3. Radikalische Reaktionsfolgen, die alle im Endergebnis einer 1,2-Gruppenwanderung entsprechen.

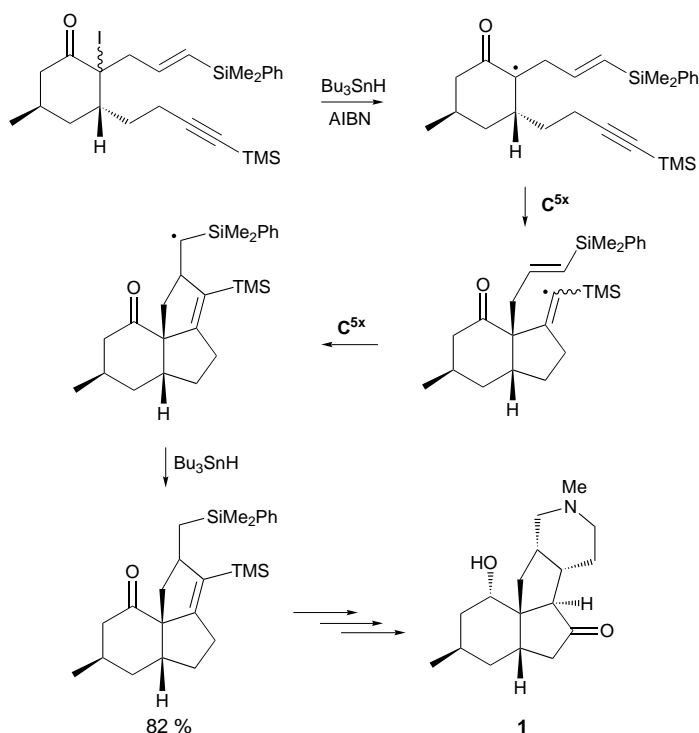
Cyclisierung **C** handeln, bei der ein Radikal als Zwischenstufe entsteht, das anschließend fragmentiert (**CF**, Schema 3), oder um eine Fragmentierung, an die sich eine Readdition anschließt (**F**<sub>2</sub>**A**, Schema 3). Dieser Weg wird von Halogensubstituenten, Sulfonyl(RS)-, Organostannyl- und verwandten Gruppen bevorzugt. Oft ist der genaue Mechanismus einer „Wanderung“ nicht bekannt, sodass man für eine vorläufige Klassifizierung der Reaktion auf der Basis bekannter Daten Annahmen machen muss. Im Allgemeinen werden wir Schritte, die im Endergebnis einer Gruppenwanderung entsprechen, als **M** klassifizieren, es sei denn, es gibt spezifische Hinweise auf einen der anderen Mechanismen.

Die letzte Kategorie der Umlagerungen ist die Fragmentierung. Ringöffnungen mit der Bildung einer ungesättigten

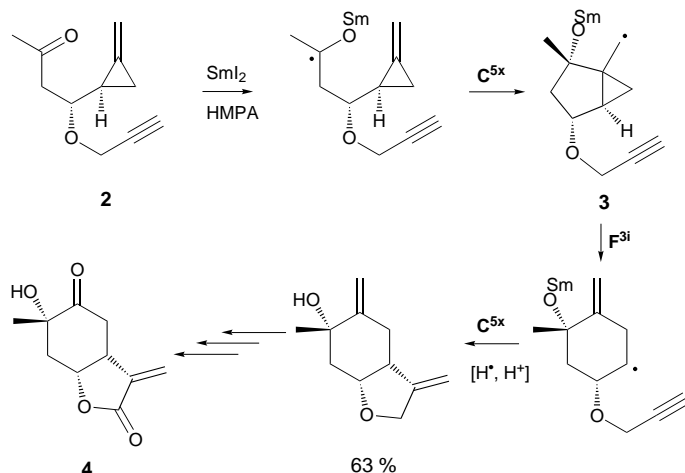
radikalischen Zwischenstufe (**F** in Schema 2) sind die häufigsten Reaktionen dieser Art. Es ist die Umkehr der Cyclisierung. Die Ringöffnung (d.h. die Fragmentierung durch  $\beta$ -Spaltung) von Cyclopropylmethyl- und Oxiranylmethylradikalen (**F**<sup>3</sup>) verläuft äußerst schnell. Auch die Ringöffnungen von Cyclobutylmethyl- und ähnlichen Radikalen (**F**<sup>4</sup>) sind schnelle Reaktionen. Bei Cycloalkylmethylradikalen mit größeren Ringen dagegen ist die  $\beta$ -Spaltung normalerweise thermodynamisch ungünstig und in Lösung ohne Bedeutung. Alkoxyradikale hingegen fragmentieren bei mäßigen Temperaturen leicht, weshalb die Ringöffnung von Cycloalkyloxyradikalen mit kleinen und großen Ringen zu Carbonylverbindungen eine gängige Reaktion ist. Zerfällt eine radikalische Zwischenstufe in zwei oder mehr Fragmente, verzweigt sich üblicherweise die Kaskadenreaktion. Solche Fragmentierungen, die einer Abbaureaktion entsprechen, z.B. Decarboxylierungen, können unter Umständen sehr nützlich sein; sie werden mit **F**<sub>2</sub> bezeichnet (Schema 2).

Man kennt außerdem eine Reihe ungewöhnlicher Umlagerungen wie die Radikalpaar-Rekombinationen vom Stevens-Typ, doch diese Reaktionen sind bisher nicht Bestandteil von Kaskadenreaktionen und werden hier auch nicht weiter behandelt. Kaskaden werden durch Wasserstoff- oder Halogentransfer, durch  $\beta$ -Spaltung, Elektronentransfer oder auf andere Weise beendet. Bei der Klassifizierung von radikalischen Kaskaden werden nur die Fortpflanzungsschritte, aus denen der Zyklus besteht (siehe Schema 1), als eigentliche Bestandteile der Kaskade betrachtet. Die Start- und Abbruchreaktionen zählen nicht zur zentralen Kettenreaktion; eine bestimmte Kaskade kann durchaus auf unterschiedliche Arten gestartet werden. Daher werden beispielsweise bei durch Metallhydride ausgelösten Kaskaden die als Startreaktion dienende intermolekulare Halogenabstraktion (oder SePh-Substitution etc.) und die die Kaskade beendende Wasserstoffabstraktion von  $R_nMH$  nicht als Teil der Kaskade gezählt. Entsprechend wird die Synthese der Vorstufe von (+)-Paniculatin **1** (Schema 4)<sup>[14]</sup> als zweistufige Kaskade **C**<sup>5x</sup>**C**<sup>5x</sup> klassifiziert, da an der Fortpflanzung zwei Cyclisierungsschritte beteiligt sind. Die Abstraktion eines Iodatoms als Startreaktion und die Wasserstoffabstraktion von  $Bu_3SnH$  zum Abbruch der Kaskade werden bei der Klassifizierung nicht berücksichtigt.

Ein weiteres Beispiel ist der in Schema 5 gezeigte Teil der Synthese von Paeonilacton **4**.<sup>[15]</sup> Diese dreistufige Kaskade wurde durch Behandlung des Methylencyclopropan **2** mit Samariumdiodid gestartet. Beim ersten radikalischen Ringchluss entsteht über eine 5-*exo*-Cyclisierung das (Bicyclo[3.1.0]hexyl)methylradikal **3** als Zwischenstufe. Dieses geht selektiv eine  $\beta$ -Spaltung ein, bei der aus stereoelektronischen Gründen die Null-Brücke (Kennung **i**) und nicht die äußere Cyclopropanbindung (Kennung **o**) gespalten wird,<sup>[6, 7, 16]</sup> was ein substituiertes Cyclohexylradikal zur Folge hat. Eine weitere 5-*exo*-Cyclisierung führt zum Gerüst des 7-Oxabicyclo[4.3.0]nonans (Isomerenverhältnis 10:1), das dann in das Lacton **4** überführt werden kann. **C**<sup>5x</sup>**F**<sup>3i</sup>**C**<sup>5x</sup> ist darum die zutreffende Kennzeichnung dieser Kaskade. Verläuft eine Kaskade nicht als reguläre Kettenreaktion, kann es angebracht sein, die Start- und Abbruchreaktion in die Klassifizierung einzubeziehen.



Schema 4. Synthese einer Vorstufe von (+)-Paniculatin **1** über eine Kaskade aus zwei Cyclisierungen.



Schema 5. Dreistufige Kaskade zur Synthese des Gerüsts von Paeonilacton **B 4**.

Matrizen mit den Codes aller möglichen 16 unimolekularen zweistufigen Kaskadensequenzen und aller 64 theoretisch möglichen unimolekularen dreistufigen Kaskadensequenzen, die man durch Kombination der vier Arten von Umlagerungen **C**, **H**, **F** und **M** erhält, sind in Schema 6 bzw. 7 aufgeführt.

erster Schritt	zweiter Schritt			
	<b>C</b>	<b>M</b>	<b>H</b>	<b>F</b>
<b>C</b>	<b>CC</b>	<b>CM</b>	<b>CH</b>	<b>CF</b>
<b>M</b>	<b>MC</b>	<b>MM</b>	<b>MH</b>	<b>MF</b>
<b>H</b>	<b>HC</b>	<b>HM</b>	<b>HH</b>	<b>HF</b>
<b>F</b>	<b>FC</b>	<b>FM</b>	<b>FH</b>	<b>FF</b>

Schema 6. Die 16 möglichen Codes für unimolekulare zweistufige radikalische Kaskaden.

erster Schritt	zweiter Schritt				dritter Schritt
	<b>C</b>	<b>M</b>	<b>H</b>	<b>F</b>	
<b>C</b>	<b>CCC</b>	<b>CMC</b>	<b>CHC</b>	<b>CFC</b>	<b>C</b>
	<b>CCM</b>	<b>CMM</b>	<b>CHM</b>	<b>CFM</b>	<b>M</b>
	<b>CCH</b>	<b>CMH</b>	<b>CHH</b>	<b>CFH</b>	<b>H</b>
	<b>CCF</b>	<b>CMF</b>	<b>CHF</b>	<b>CFF</b>	<b>F</b>
<b>M</b>	<b>MCC</b>	<b>MMC</b>	<b>MHC</b>	<b>MFC</b>	<b>C</b>
	<b>MCM</b>	<b>MMM</b>	<b>MHM</b>	<b>MFH</b>	<b>M</b>
	<b>MCH</b>	<b>MMH</b>	<b>MHH</b>	<b>MFF</b>	<b>H</b>
	<b>MCF</b>	<b>MMF</b>	<b>MHF</b>	<b>MFF</b>	<b>F</b>
<b>H</b>	<b>HCC</b>	<b>HMC</b>	<b>HHC</b>	<b>HFC</b>	<b>C</b>
	<b>HCM</b>	<b>HMM</b>	<b>HHM</b>	<b>HFM</b>	<b>M</b>
	<b>HCH</b>	<b>HMH</b>	<b>HHH</b>	<b>HFH</b>	<b>H</b>
	<b>HCF</b>	<b>HMF</b>	<b>HHF</b>	<b>HFF</b>	<b>F</b>
<b>F</b>	<b>FCC</b>	<b>FMC</b>	<b>FHC</b>	<b>FFC</b>	<b>C</b>
	<b>FCM</b>	<b>FMM</b>	<b>FHM</b>	<b>FFM</b>	<b>M</b>
	<b>FCH</b>	<b>FMH</b>	<b>FHH</b>	<b>FFH</b>	<b>H</b>
	<b>FCF</b>	<b>FMF</b>	<b>FHF</b>	<b>FFF</b>	<b>F</b>

Schema 7. Die 64 theoretisch möglichen Codes für unimolekulare dreistufige radikalische Kaskaden.

Jeder Zwei-Buchstaben-Code steht für eine Vielzahl möglicher Kaskaden innerhalb dieses Untertyps. Man könnte auch noch andere Matrizen konstruieren, die auf den bereits erwähnten hochgestellten Symbolen beruhen, um die Möglichkeiten innerhalb jeder Untergruppe aufzuzeigen. Allerdings bräuchte man für eine genaue Beschreibung dann auch noch zusätzliche Symbole für Heteroatome, Details hinsichtlich der Konfiguration etc. Bei einer solchen Weiterführung würde wahrscheinlich die Klassifizierung die Grenzen der Nützlichkeit sprengen, und darum versuchen wir es hier auch gar nicht.

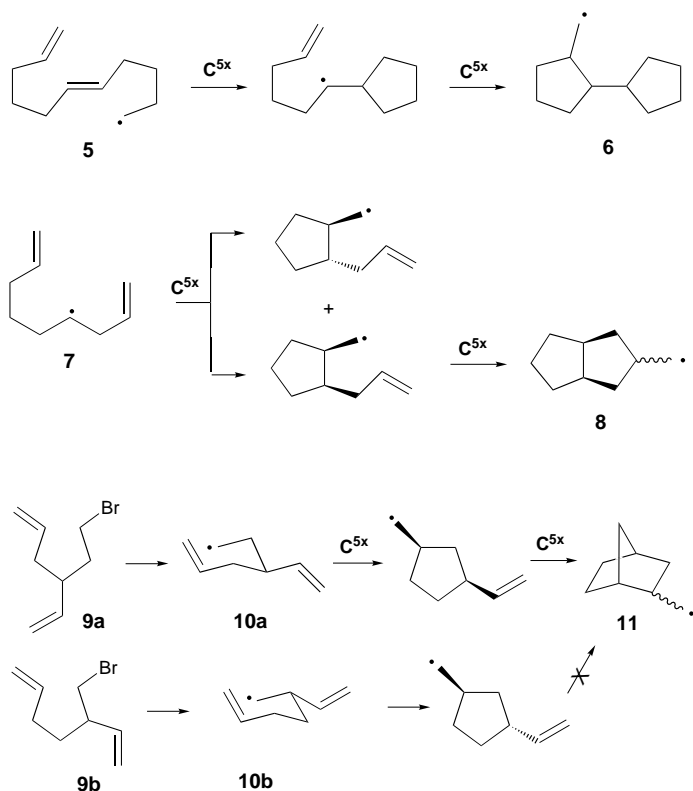
Bei einer Cyclisierung werden Bindungen geknüpft, und darum ist sie die für organische Synthesen bedeutendste Reaktion. Folglich sind auch **CC**- und **CCC**-Kaskaden (obere linke Ecken) zusammen mit solchen, die sich in den oberen Reihen und linken Spalten der Matrizen gruppieren, besonders wichtig. Im Mittelteil der Matrizen befinden sich hauptsächlich Kaskaden, bei denen Radikalzentren und damit verbunden Wasserstoffatome oder funktionelle Gruppen wandern. Kaskaden mit Abbaureaktionen, bei denen die ursprünglich programmierte Struktur in einer Folge von ringöffnenden  $\beta$ -Spaltungen zum großen Teil verlorengeht, sind die mit **FF**, **FFF** bezeichneten und die dazu ähnlichen Untergruppen in den unteren rechten Ecken der Matrizen. Einige Untergruppen, besonders die mehrfachen Cyclisierungen, wurden ausgiebig untersucht, für manche Untergruppen kennt man aber bisher auch noch keine Reaktionsbeispiele.

Mit diesem System kann man schnell das in der Literatur verstreute und ungeordnete Material zur Kaskadenchemie klassifizieren; darüber hinaus soll es beim Einordnen, Beschreiben, Bewerten und Vergleichen von Kaskadenreaktionen sowie beim Ableiten der Reaktionsmechanismen radikalischer Kaskaden und beim Design zielgerichteter Synthesen helfen. Das System lässt sich auch leicht auf Kaskadenarten erweitern, die wir hier nicht behandeln, z.B. Kaskaden, an denen intermolekulare Additionen (**A**) beteiligt sind.

## 2. Unimolekulare zweistufige radikalische Kaskaden

### 2.1. Der „acyclische Weg“ zu doppelten Cyclisierungen

Als Startverbindungen kommen Verbindungen mit Undeca-, Nona- oder Octadien-Einheiten in Frage, und das Radikalzentrum kann innerhalb der Dienkette oder in einer daran gebundenen Seitenkette erzeugt werden. Wird z. B. ein Undeca-5,10-dien-1-yl-Radikal gebildet (**5**), dann entsteht über die  $C^{5x}C^{5x}$ -Kaskade das Cyclopentylcyclopentanderivat **6** (Schema 8). Man kennt auch heterocyclische und Alkin-Analoga, ebenso die entsprechenden doppelten Cyclisierungen über den  $C^{6x}$ - und den  $C^{6n}$ -Weg.

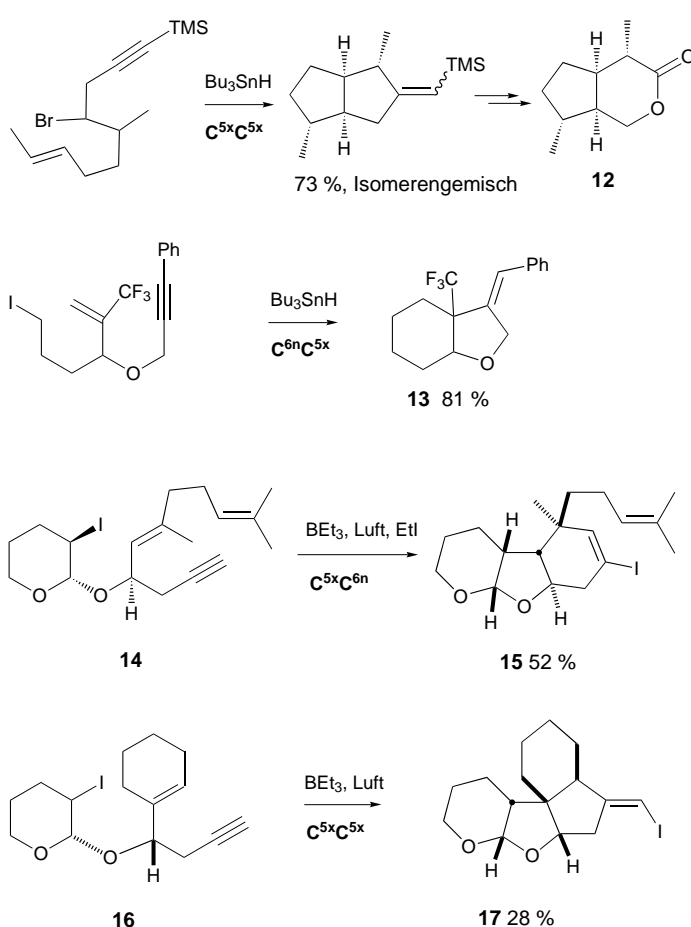


Schema 8. Doppelte 5-*exo*-Cyclisierung linearer und verzweigter Dienylradikale.

Wird das Radikalzentrum innerhalb der Kette eines Nonadiens gebildet (**7**), dann führt die  $C^{5x}C^{5x}$ -Kaskade zum Bicyclo[3.3.0]octangerüst **8** (Schema 8). Im Allgemeinen entsteht bei der ersten Cyclisierung eine Mischung aus *cis*- und *trans*-Cycloalkylradikalen, von denen nur das *cis*-Radikal einen zweiten Ringschluss eingehen kann. Um die Synthese effizient zu machen, müssen darum Substituenten eingeführt werden, die im ersten Schritt eine *cis*-Selektivität induzieren. Dieser „acyclische Weg“<sup>[17]</sup> zu CC-Kaskaden, bei dem nicht schon bereits Ringe zur Steuerung der Stereoselektivität vorliegen, ist sehr vielseitig, und die Stereoselektivität ist außerdem oft ausgezeichnet.<sup>[18]</sup> Die erste Cyclisierung des verzweigten Octadienylradikals **10a**, das aus dem Bromdien **9a** erzeugt wurde, erwies sich als *cis*-selektiv und

ermöglichte so einen effizienten zweiten Ringschluss zum Bicyclo[2.2.1]heptangerüst **11** (Schema 8). Aus dem Radikal **10b** entstand dagegen überwiegend das Cyclopentylmethylradikal mit *trans*-Konfiguration, das einen zweiten Ringschluss zum verbrückten Bicyclus **11** nicht eingehen konnte.<sup>[19, 20]</sup>

Parsons et al. nutzten schon früh ein acyclisches System zur Synthese des Gerüsts des Naturstoffs Avermectin A<sub>2b</sub>,<sup>[21]</sup> Kilburn belegte mit seiner Synthese von Isoiridomymecine **12** die mit einer CC-Kaskade erzielbare hohe Stereoselektivität (Schema 9),<sup>[22]</sup> und Morikawa et al. konnten „schwierige“, am Brückenkopf mit einer Trifluormethylgruppe substituierte Bicyclen wie **13** über eine  $C^{6n}C^{5x}$ -Sequenz synthetisieren, die mit einer 6-*endo*-Cyclisierung startete (Schema 9).<sup>[23]</sup>

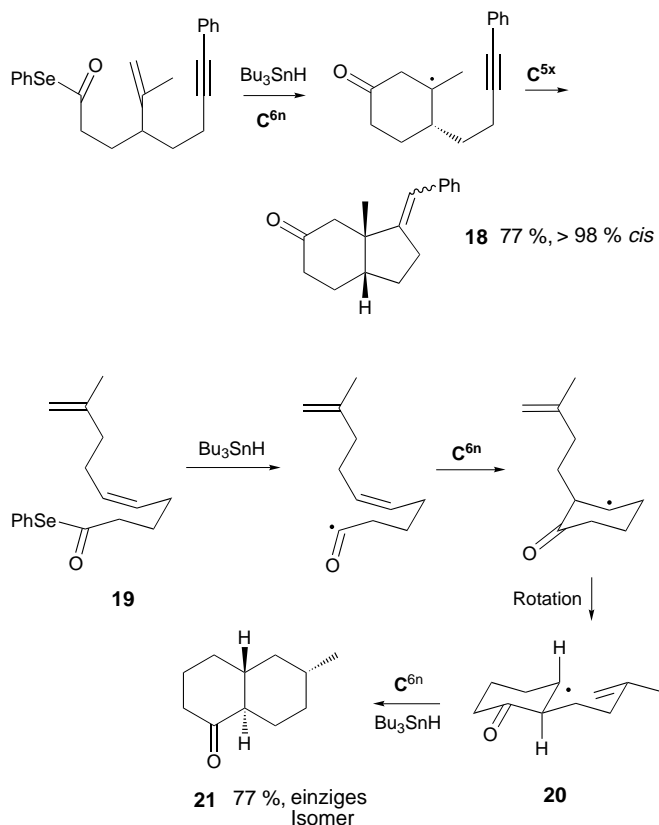


Schema 9. Synthese von Oxapolycyclen auf dem CC-Weg.

Die Synthese anellierter Acetale wie **15** und **17** über radikalische CC-Kaskaden mit Eninen als Startverbindungen wurde von Hoffmann et al. untersucht.<sup>[24]</sup> Das Enin **14** und ähnliche Vorstufen mit *R*-Konfiguration gehen eine  $C^{5x}$ -Cyclisierung ein, an die sich eine  $C^{6n}$ -Reaktion anschließt, die durch die Ringspannung diktiert ist. Mit dem diastereomeren Enin mit *S*-Konfiguration und mit ähnlichen Vorstufen wie **16** biegt die Kaskade überwiegend auf den üblicheren  $C^{5x}C^{5x}$ -Weg ab, vor allem wenn bei der ersten Cyclisierung ein quartäres C-Atom gebildet wird (Schema 9). Diese und

ähnliche Kaskaden sind vor allem bemerkenswert, weil sie in einem einzigen konvergenten Schritt den Aufbau von vier oder mehr chiralen Zentren ermöglichen. Ein weiteres interessantes Merkmal ist, dass man ohne Organozinnverbindungen auskommt, da Triethylboran/Luft als Starter gut funktioniert.

Die Chemie der Acylradikale und ihre Beteiligung an Kaskadenreaktionen wurden kürzlich umfassend beschrieben.<sup>[25]</sup> Darum sollen hier nur wenige Reaktionssequenzen zur Veranschaulichung vorgestellt werden. Boger und Mathvink berichteten von einer durch ein Acylradikal ausgelösten  $C^{6n}C^{5x}$ -Kaskade, bei der das Bicyclo[4.3.0]nonanon **18** entstand (Schema 10).<sup>[26]</sup> Ähnliche Reaktionen mit 6-*exo*-Cycli-

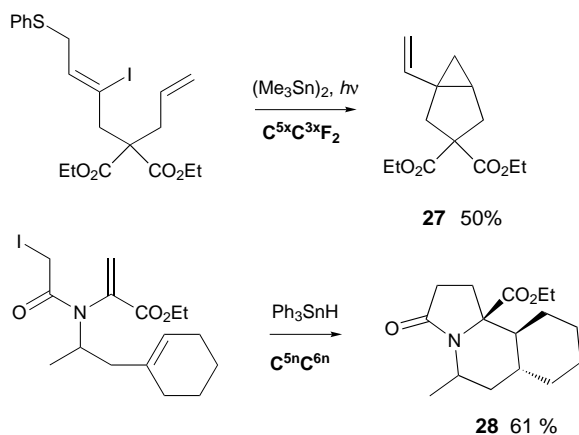
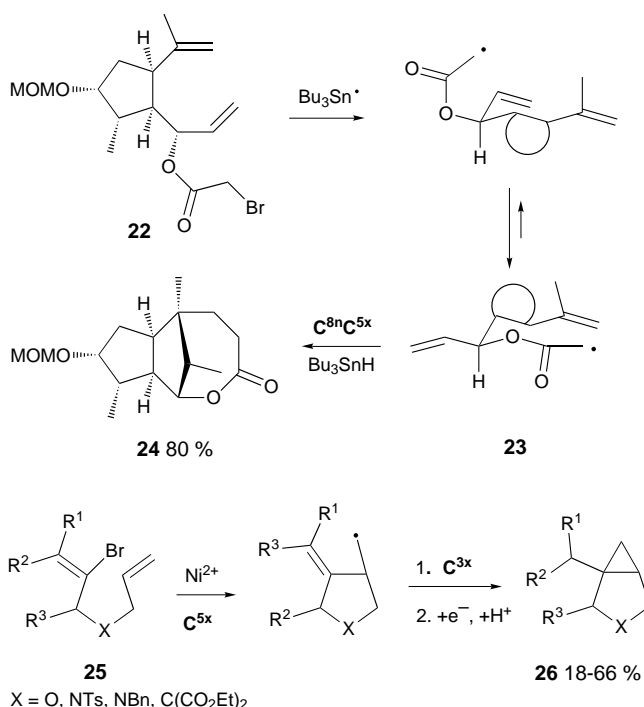


Schema 10. Synthese bicyclischer Ketone über doppelte Cyclisierungen ausgehend von Acylradikalen.

sierungen als Teilreaktionen verliefen weit weniger stereoselektiv. Bei vielen von Acylradikalen ausgehenden Kaskaden laufen zwei 6-*endo*-Cyclisierungen ab ( $C^{6n}C^{6n}$ ), wobei Decahydronaphthalin-1-one entstehen, d. h., es bildet sich der A- und der B-Ring des Steroidgerüsts.<sup>[25]</sup> Die zunächst erzeugten Acylradikale neigen also eher zu einer 6-*endo*-Cyclisierung, und zwar entweder auf direktem Weg oder über eine Ringerweiterung. Die  $C^{6n}C^{6n}$ -Kaskade in Schema 10<sup>[27]</sup> wurde durch Behandlung des Selenoesters **19** mit Tributylzinnhydrid gestartet. Das sich dabei bildende Acylradikal cyclisierte bevorzugt nach  $C^{6n}$ , und bei der zweiten Cyclisierung dominierte ebenfalls der  $C^{6n}$ -Ringschluss, da das als Zwischenstufe gebildete Hex-5-enyl-Radikal **20** einen Methylsubstituenten an C(5) trägt. Insgesamt erhielt man in guter

Ausbeute *trans*-6-Methyldecahydronaphthalin-1-on **21** als einziges Isomer.

Andere Reaktionssequenzen sind ebenfalls möglich, auch solche Cyclisierungen, die nach den Regeln von Baldwin<sup>[8]</sup> nicht begünstigt sind. Nachdem es Lee et al. gelungen war, Guaianolid über eine  $C^{5x}C^{7n}$ -Sequenz herzustellen,<sup>[28]</sup> waren sie optimistisch, auch das tricyclische  $\gamma$ -Lacton **24** mit einer ähnlichen Sequenz synthetisieren zu können.<sup>[29]</sup> Doch das (Alkoxy-carbonyl)methylradikal als Startverbindung, das offenbar bevorzugt in der Konformation **23** vorliegt, ging eine 8-*endo*-Cyclisierung ein und startete so eine  $C^{8n}C^{5x}$ -Sequenz (Schema 11). 3-*exo*-Cyclisierungen können manchmal durch Stabilisierung des Produktradikals irreversibel gemacht werden. Dieser Taktik bediente man sich bei der Herstellung der Bicyclo[3.1.0]hexan-Derivate **26** mit  $C^{5x}C^{3x}$ -Sequenzen, bei denen man von den Bromdienen **25** ausging, die Reaktion elektrochemisch startete, aber über einen Nickelkomplex vermittelte (Schema 11).<sup>[30]</sup>  $R^1$  und  $R^2$  mussten dabei radikalstabilisierende Gruppen sein, die zugleich eine schnelle ET-



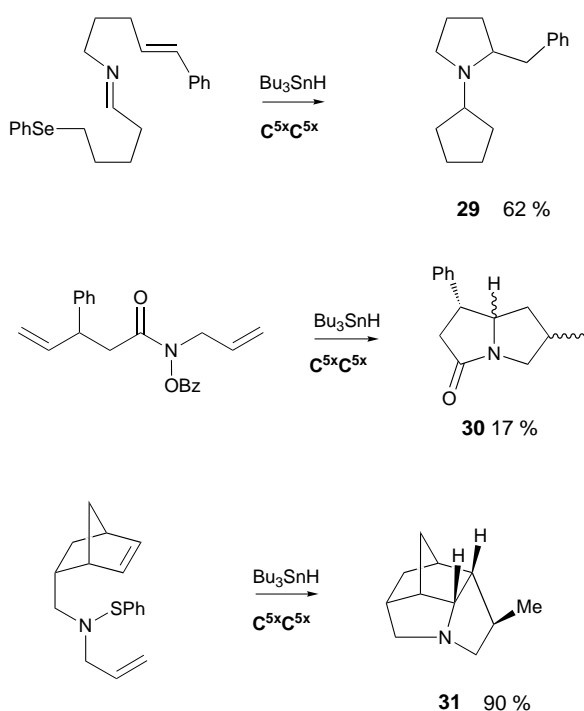
Schema 11. Doppelte Cyclisierungen mit ungewöhnlichen Reaktionsschritten.



Reaktion erleichtern; die beste Ausbeute (66 %) erzielte man mit  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Ph}$  und  $X = \text{O}$ .

Zur Herstellung von Bicyclo[3.1.0]hexaderivaten wurden zwei radikalische Kaskaden genutzt, bei denen jeweils im ersten Reaktionsschritt ein Vinylradikal cyclisiert.<sup>[31]</sup> In einer dieser Sequenzen wurde der Dreiring dadurch abgefangen, dass sich an die reversible 3-*exo*-Cyclisierung eine effektiv irreversible Fragmentierung anschloss, bei der **27** entstand (Schema 11).<sup>[31b]</sup> Die Gegenwart von Heteroatomen kann manchmal einen „ungünstigen“ 5-*endo*-Ringschluss ermöglichen. So setzte man geeignet substituierte  $\alpha$ -Carbamoylmethylradikale in Kaskadenreaktionen ein und erhielt über  $\text{C}^{5n}\text{C}^{6n}$ -Sequenzen Indolizidinone wie **28** (Schema 11).<sup>[32]</sup> Versuche zur Synthese von Pyrrolizidinen aus ähnlichen Verbindungen mit geeignet platzierten Elektronen-ziehenden Gruppen misslangen. Eine Carbonylgruppe muss unbedingt in der Vorstufe vorhanden sein; analoge Enamine zersetzen sich. Dies spricht dafür, dass die Carbonylgruppe die Geometrie der  $\alpha$ -Carbamoylmethyl-Einheit entscheidend beeinflusst.

Stickstoffradikale kann man durch Halogenabstraktion nicht so leicht herstellen. Allerdings ließen sich Aminylradikale durch Cyclisierung an ein Imin erzeugen (Schema 12). Das System wurde so aufgebaut, dass sich eine weitere



Schema 12. Doppelte Dominocyclisierungen unter Beteiligung von Stickstoffradikalen. Bei **30** beträgt das Isomenverhältnis 3:2:1.

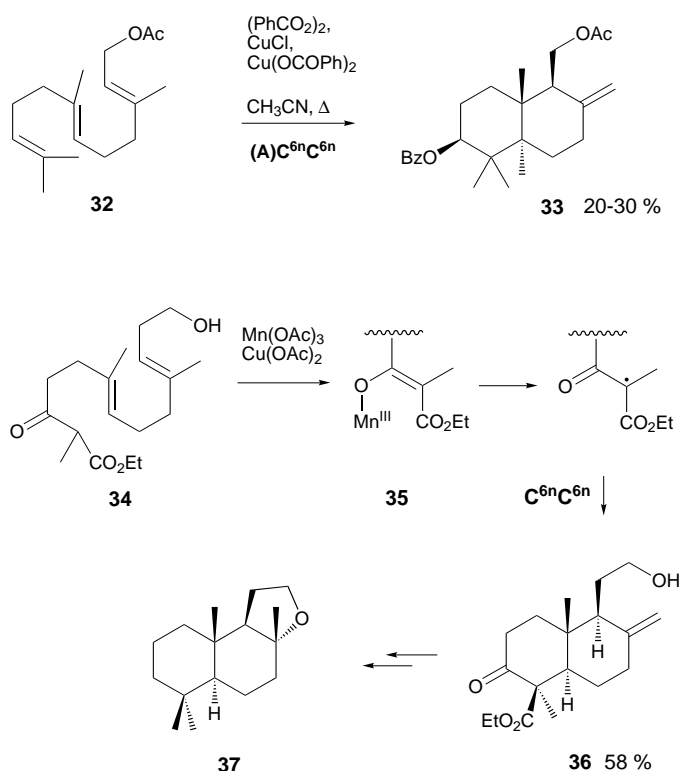
Cyclisierung anschloss, bei der Cyclopentylpyrrolidine **29** entstanden.<sup>[33]</sup> Manchmal erwies sich eine Lewis-Säure als vorteilhaft, da dadurch ein viel nucleophileres Aminiumradikal entstand, doch die Ausbeuten waren unterschiedlich gut.

Darüber hinaus bedient man sich der Stickstoffradikale auch bei der Methode von Kim et al. mit dem geminalen Donor/Acceptor *N*-Aziridinylimin<sup>[34]</sup> und bei der Synthese

von ( $\pm$ )- $\gamma$ -Lycoran nach Zard et al. (Abschnitt 2.2). Amidylradikale konnte man aus *N*-Hydroxypyridin-2-thionimidat-estern (PTOC-Imidateestern)<sup>[35]</sup> und aus *O*-Acylhydroxamsäurederivaten erhalten<sup>[36]</sup> und in  $\text{C}^{5x}\text{C}^{6x}$ -Cyclisierungskaskaden einsetzen, wobei Hexahydropyrrolizin-3-one wie **30** (Schema 12) mit Brückenkopf-N-Atomen entstehen.

Aminylradikale sind weniger elektrophil als Amidylradikale und scheinen weniger gut zu reagieren, können aber gleichwohl noch Cyclisierungskaskaden eingehen. Sie lassen sich ebenfalls aus PTOC-Imidateestern erzeugen und wurden in Dominoreaktionen eingesetzt.<sup>[37]</sup> Bowman et al. beschrieben eine Reihe von Synthesen, bei denen Aminylradikale aus Phenylsulfenamiden erzeugt wurden, die dann  $\text{C}^{5x}\text{C}^{6x}$ -Cyclisierungskaskaden mit ausgezeichneten Ausbeuten auslösten (wie bei der Bildung des polycyclischen Amins **31**).<sup>[38]</sup>

Schon 1968 beschrieben Breslow et al. eine oxidative Tandemcyclisierung (Schema 13), die durch Addition eines Benzoyloxyradikals an das Trien **32** gestartet wurde und aus einer  $\text{C}^{6n}\text{C}^{6n}$ -Sequenz besteht, an die sich eine oxidative Abbruchreaktion anschließt.<sup>[39]</sup> Obwohl diese Methode nicht allgemein anwendbar sein dürfte, folgten auf ihre Veröffentlichung hin doch Beschreibungen zahlreicher ähnlicher oxidativer Anellierungen, die zumeist durch  $\text{Mn}^{\text{III}}$ -Acetat als Einelektronenoxidans vermittelt wurden.<sup>[40, 41]</sup>



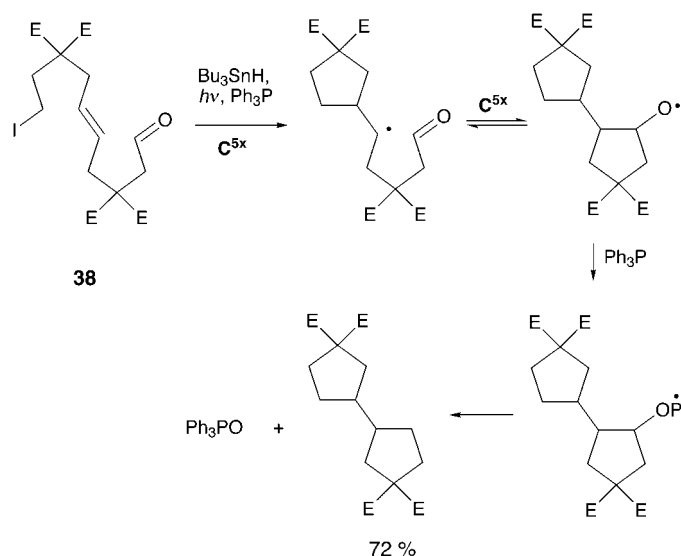
Schema 13. Kaskaden mit doppelter Cyclisierung, die durch Übergangsmetallverbindungen als Oxidationsmittel vermittelt werden.

Die Synthese von (–)-Norlabdanoxid **37**<sup>[42]</sup> einer für die Duftstoffindustrie wichtigen Substanz, diene hier zur Veranschaulichung der  $\text{Mn}^{\text{III}}$ -Acetat-Methode (Schema 13). In der Startreaktion wird aus dem  $\beta$ -Ketoester **34** über das Enolat **35** ein elektrophiles Kohlenstoffradikal erzeugt, das dann über eine doppelte Cyclisierung ( $\text{C}^{6n}\text{C}^{6n}$ ), an die sich eine Oxi-

tion anschließt,<sup>[43]</sup> das Decalonderivat **36** bildet. Die Oxidation geschieht in diesem wie in den meisten anderen Fällen mit einem Cu<sup>II</sup>-Salz. Zu den Naturstoffen, die man über eine durch Mn<sup>III</sup> initiierte zweistufige Kaskade synthetisierte, zählen Aloesaponol III und Okicenon<sup>[44]</sup> und das CD-Ringsystem der Gibberellinsäure.<sup>[45]</sup>

Leider ist das Elektronenübertragungssystem Mn<sup>III</sup>/Cu<sup>II</sup> nicht dazu geeignet, Organozinnhydride generell zu ersetzen, da es nur an enolisierbare C-Atome gebundene Wasserstoffatome wirksam zu abstrahieren vermag, es ist aber eine elegante ergänzende Methode. Viele CC-Kaskaden, bei denen man sich des Mn<sup>III</sup>-Acetats bediente, fungierten als Modelle für längere Sequenzen (siehe Abschnitt 3).

Kim und Oh konnten zeigen, dass man Cyclisierungen an Aldehyde eine Desoxygenierung mit organischen Phosphorverbindungen nachschalten kann und dass diese Methode auch für C<sup>5x</sup>C<sup>5x</sup>-Kaskaden geeignet ist (Schema 14).<sup>[46, 47]</sup> Dieser Schachzug ermöglicht den Einsatz von Vorstufen wie **38** und anderen mit einer endständigen Carbonylgruppe, die häufig leichter einzuführen ist als eine endständige Doppelbindung.

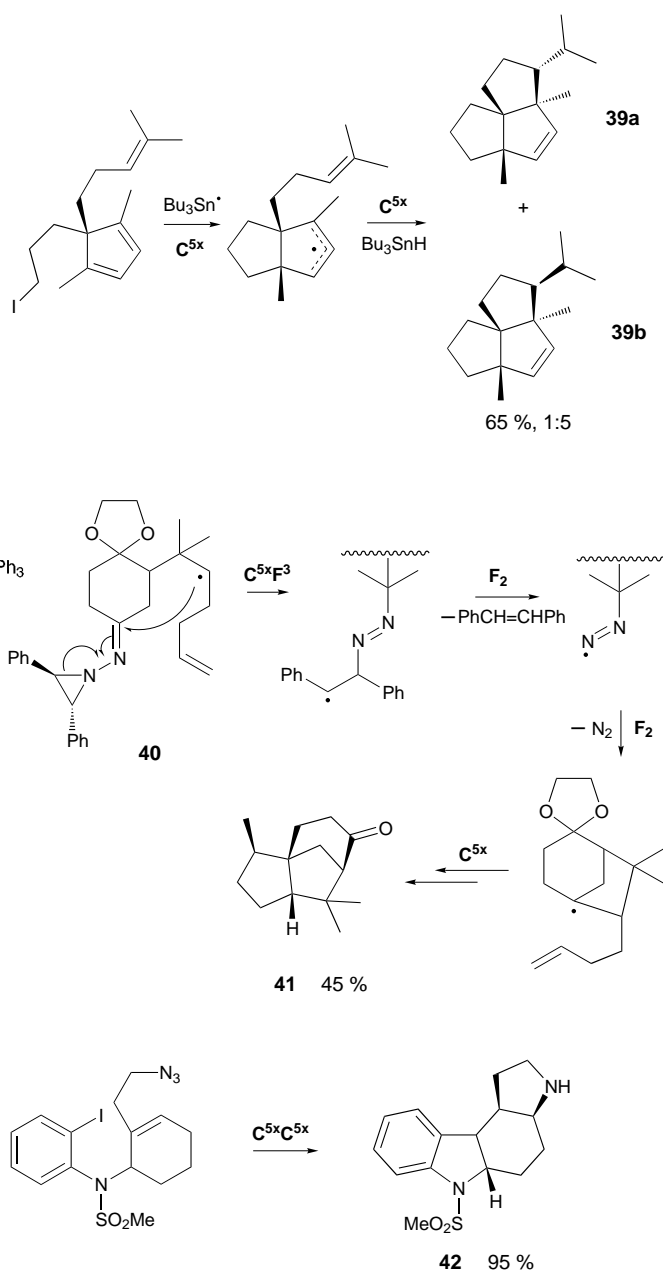


Schema 14. Kaskade mit einer Cyclisierung an eine Carbonylgruppe. E = CO<sub>2</sub>Et.

## 2.2. Synthese von Triquinanen und verwandten Tricyclen mit einem einzelnen Ring als Templat

Diese Templatstrategie nutzt Vorstufen, die bereits einen Ring enthalten, zur Steuerung der Stereochemie der beiden sich anschließenden Cyclisierungen. Der Ring in der Vorstufe, an den auf spezifische Weise Ketten mit ungesättigten Zentren und mit zu Beginn sich bildenden Radikalzentren gebunden sind, „prägt die Stereochemie der Cyclisierung.“<sup>[17]</sup> Die Verknüpfung eines Fünfring-Templats mit zwei C<sup>5x</sup>-Schritten führt zu Perhydrocyclopenta[*a*]pentalenen oder Perhydrocyclopenta[*c*]pentalenen (angulären Triquinanen). Sechsring-Template sind ebenfalls beliebt. Bei der Mehrzahl dieser Art von Kaskaden dienen Organozinnhydride als Reaktionsvermittler.

Die Gruppe von Curran nutzte die Strategie mit einem Ring als Templat für bewundernswerte CC-Synthesen von (±)-Silphiperfol-6-en, (±)-9-Episilphiperfol-6-en,<sup>[48]</sup> (±)-Modhephen, (±)-Epimodhephen<sup>[49]</sup> und dem BCD-Ringteil von Crinipellin A **39a**.<sup>[50]</sup> Bei all diesen Synthesen ist die Cyclisierung eines Allylradikals nötig, die zwar ausgezeichnet verläuft, aber das „falsche“ Isomer **39b** neben **39a** im Verhältnis 5:1 ergibt (Schema 15). Die Hauptpunkte, die es zu beachten gilt, sind die 1,3-Delokalisierung des ungepaarten Elektrons im Allylradikal als Zwischenstufe und die bevorzugte *cis*-Ringverknüpfung bei beiden Cyclisierungsschritten. Die „PRT“-Methode von Curran et al. (siehe Abschnitt 2.5) wurde auch auf aus Selenoestern erzeugte Acylradikale angewendet. Leider bildet sich dabei immer das nichtnatürliche Isomer als Hauptprodukt. Die Strategie mit einem



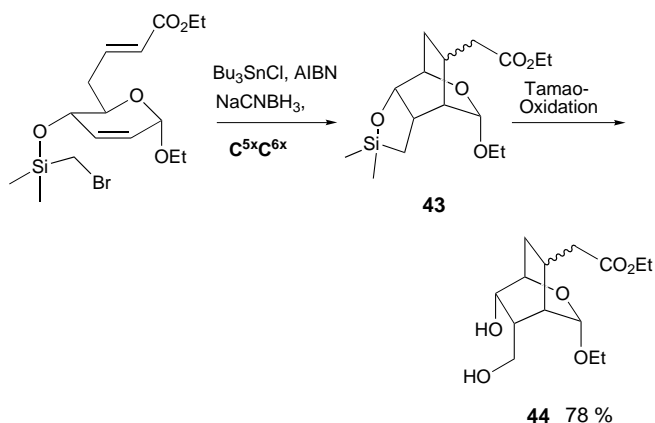
Schema 15. Strategien mit einem einzelnen Ring als Templat zur stereo-kontrollierten Synthese von Triquinanen und ähnlichen Verbindungen.

einzelnen Ring als Templat wurde weiterhin für die Synthese von Lysergsäurederivaten,<sup>[51]</sup> von einem Modell für Pseudocopsin<sup>[52, 53]</sup> und von Aspidosperma (6 % Ausbeute) mit CC-Kaskaden kombiniert.<sup>[53]</sup> Die Synthesen von Morphin,<sup>[54]</sup> (±)- $\alpha$ -Cedren,<sup>[55]</sup>  $\alpha$ - und  $\beta$ -Biotol<sup>[56]</sup> und (+)-Paniculatin<sup>[57]</sup> wurden ebenfalls mit diesen Verfahren angegangen.

Die bisher genannten Umlagerungen sind weitgehend von Organozinnverbindungen vermittelte Standard- $C^{5x}C^{5x}$ -Sequenzen. Radikalische Kaskaden können jedoch auch einen bemerkenswert anderen Verlauf nehmen, selbst innerhalb der Grenzen der CC-Sequenzen mit einem Ring als Templat. Eine der zahlreichen Synthesen von  $\alpha$ -Cedren **41** veranschaulicht den möglichen Wert von *N*-Aziridinyliminen **40** in radikalischen Kaskaden (Schema 15).<sup>[34]</sup> Diese Imine fungieren als geminale Radikaldonoren/acceptoren.<sup>[58]</sup> Dies hat zur Folge, dass das C-Atom, an dem eine Addition stattfindet, auch das C-Atom ist, von dem aus die anschließende Addition ausgeht. Die Reaktionsfolge, die sich daraus ergibt, ist eine Dreifachkaskade  $F^3F_2F_2$ , bei der Stilben und Stickstoff abgespalten wird (Schema 15). Die gesamte Kaskade ist darum eine fünfstufige  $C^{5x}F^3F_2F_2C^{5x}$ -Reaktionsfolge. Kim et al. nutzten das gleiche Verfahren zur Synthese von *dl*-Pentalenen,<sup>[59]</sup> *dl*-Zizaen und *dl*-Khusimon.<sup>[60]</sup> Eine ähnliche Kaskade wurde bei der Synthese von (+)-7-Desoxypancratistatin eingesetzt.<sup>[61]</sup>

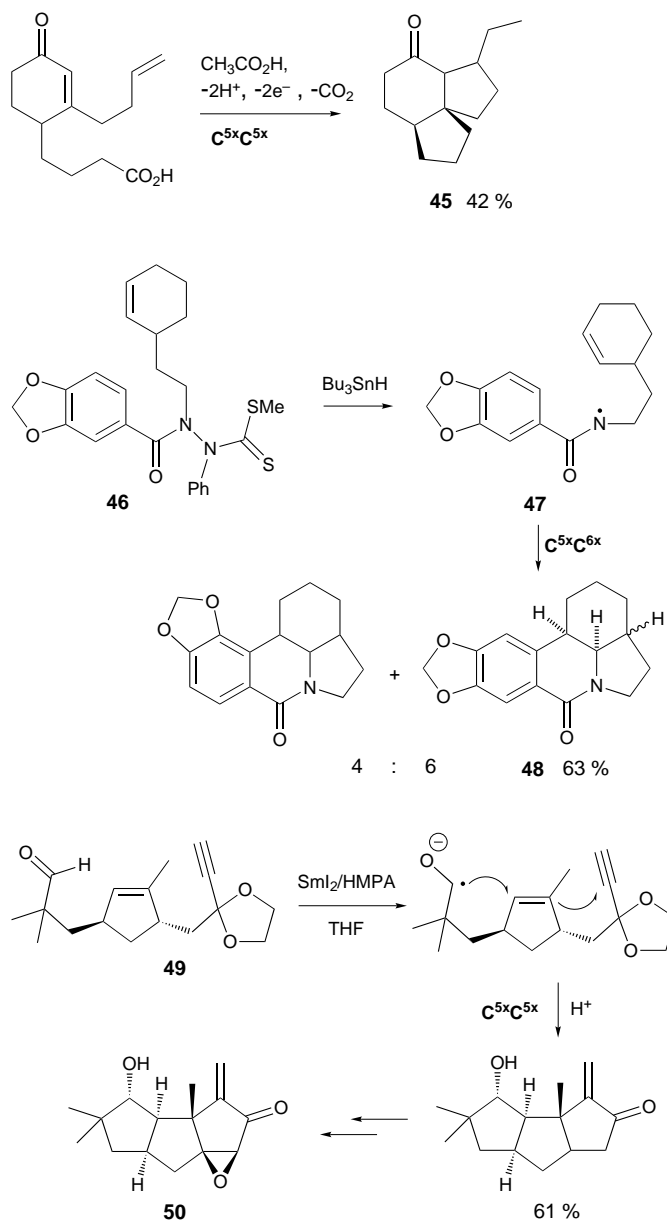
Die Cyclisierung an eine Azidgruppe führt nach einer Fragmentierung zu einem cyclischen Aminylradikal.<sup>[62]</sup> Diese Reaktionssequenz wurde in eine interessante CC-Kaskade eingebaut, bei der **42** (95 %) entstand, das das [6.5.6.5]-ABCE-Ringsystem von Aspidospermidin enthält und hierzu verwandten Indolalkaloiden enthält (Schema 15).<sup>[63]</sup>

Allyl[(brommethyl)dimethylsilyl]ether sind ausgiebig untersucht worden.<sup>[17, 64]</sup> Silicium dient als Brücke und führt dazu, dass die den Cyclisierungen eigene Stereokontrolle genutzt werden kann. Die Oxidation der sich beim ersten Ringschluss bildenden 1,2-Oxasilole, z. B. **43**, nach Tamao et al.<sup>[65]</sup> liefert stereoselektiv 1,3-Diole (Schema 16). Das auf Arbeiten von Nishiyama et al.<sup>[66]</sup> beruhende Verfahren wurde zum einen von der Gruppe um Fraser-Reid in einer  $C^{5x}C^{6x}$ -Kaskade eingesetzt, bei der **44**, eine Vorstufe von Reserpin in der Totalsynthese durch Woodward, enantiomerenrein hergestellt werden konnte (Schema 16),<sup>[67]</sup> und zum anderen von Belval et al. für die Synthese einer Vorstufe von Isoprostanoïd.<sup>[68]</sup>



Schema 16. Synthese einer von Woodward bei der Reserpinsynthese genutzten Vorstufe über eine Kaskade mit doppelter Cyclisierung.

Eine elektrochemisch gestartete Reaktionsfolge, die von einer ungesättigten Carbonsäure ausging, führte über eine  $C^{5x}C^{5x}$ -Kaskade zum perhydrierten Indenon **45** (Schema 17).<sup>[69]</sup> Dabei waren die Reaktionsbedingungen für den



Schema 17. Synthese von **45**, der  $\gamma$ -Lycoran-Vorstufe **48** und (±)-Hypnophilin **50** über Kaskaden, bei denen ein Ring als Templat dient.

Erfolg entscheidend und die Stromdichte der ausschlaggebende Faktor. Im Schlüsselschritt der Synthese von (±)- $\gamma$ -Lycoran nach Zard et al. wird aus der Vorstufe **46** das Amidylradikal **47** erzeugt. Die sich daran anschließende doppelte  $C^{5x}C^{6x}$ -Cyclisierung ergab eine 6:4-Mischung aus dem gewünschten **48** und einem unerwünschten Regioisomer (Schema 17).<sup>[70]</sup> Das Hauptisomer **48** wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zu (±)- $\gamma$ -Lycoran reduziert. Curran et al. nutzten SmI<sub>2</sub> zur Erzeugung eines Ketylradikals bei ihren Kaskadensynthesen von (±)-Hypnophilin **50** (Totalsynthese, Schema 17) und der entscheidenden (±)-Coriolinvorstufe.<sup>[71]</sup>

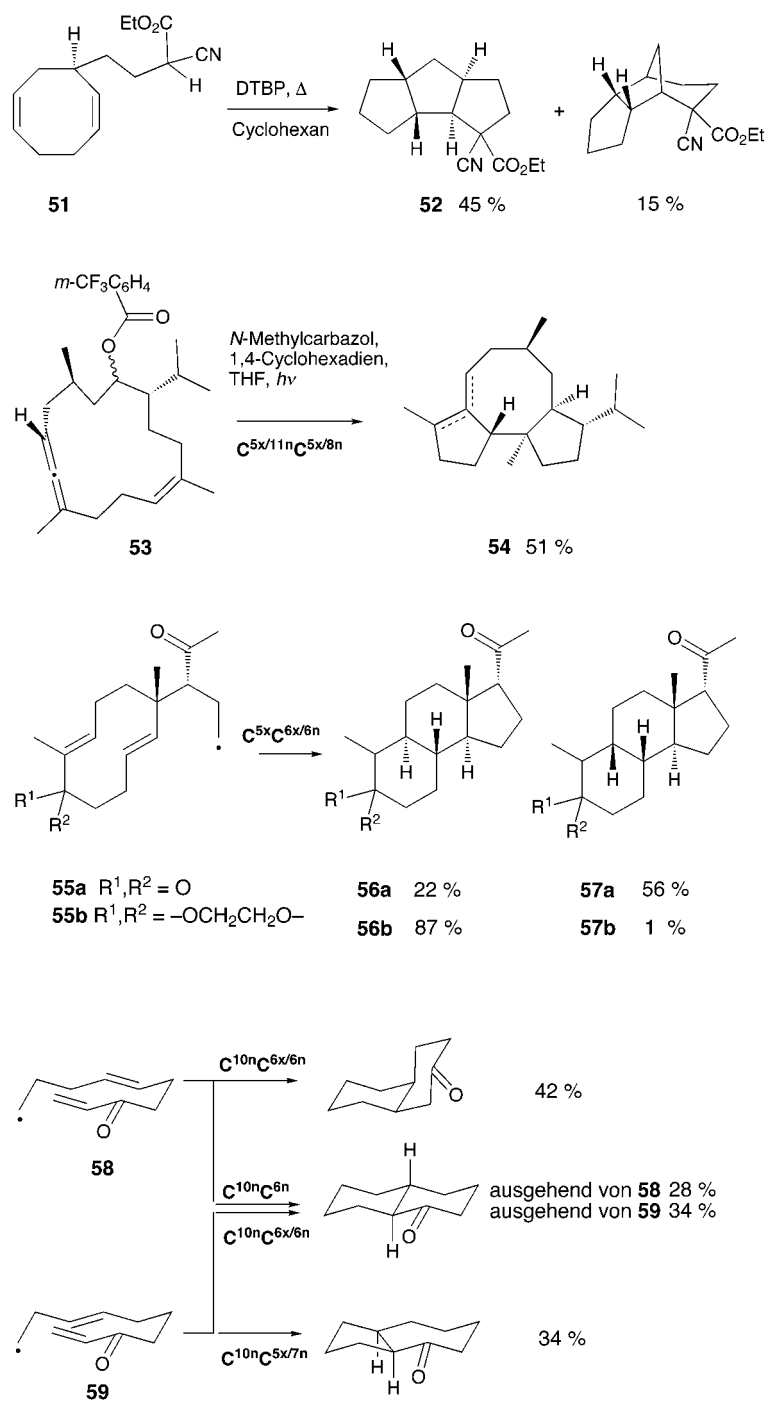
### 2.3. Transanulare doppelte Cyclisierungen

Transanulare Cyclisierungen sind eine eigene Art von Umlagerungen, die für Kaskadenreaktionen sehr nützlich sein können,<sup>[72]</sup> aber wegen der Schwierigkeiten bei der Synthese der in den Vorstufen erforderlichen mittleren und großen Ringe einige Jahre vernachlässigt wurden. Generell kann man sagen, dass sich die beiden Ringe bei der transanularen Cyclisierung auf zwei Wegen bilden können. Die Angabe beider Möglichkeiten als hochgestellte Symbole, getrennt durch einen Schrägstrich, wurde darum zur Erweiterung in die Nomenklatur eingeführt. Bei einer Untersuchung von Winkler und Sridar zur Bildung linear kondensierter Cyclopentanoide aus einer doppelten Cyclisierung von 3-(Cycloocta-2,6-dien-1-yl)propylradikalen ergab, dass die erste Cyclisierung bevorzugt *trans* verläuft und eine zweite Cyclisierung dadurch verhindert wird. Stabilisierende Gruppen am Radikalzentrum, wie bei dem aus der Vorstufe **51** erzeugten Radikal, machen aber die Cyclisierung reversibel. Thermodynamische Kontrolle begünstigt dann die Bildung des stabileren *cis*-Ringsystems, sodass Triquinan **52** als Hauptprodukt einer  $C^{5x}C^{5x/5n}$ -Kaskade entsteht (Schema 18).<sup>[73]</sup> Konformationsstudien ergaben, dass ein Substituent in 4-Stellung *trans* zur Alkylkette ebenfalls den Anteil an *cis*-Verknüpfung erhöhen sollte, was man auch experimentell bestätigen konnte, allerdings war der Effekt recht gering.<sup>[74]</sup>

Bei der von Myers und Condroski entworfenen  $C^{5n/11n}C^{5x/8n}$ -Kaskade, dem Schlüsselschritt ihrer Synthese von ( $\pm$ )-7,8-Epoxy-4-basmen-6-on, handelt es sich um zwei transanulare Cyclisierungen.<sup>[75]</sup> Die Erzeugung von Radikalen mit Hilfe von Stannanen war erfolglos, da Zinnradikale bevorzugt an die Alleneinheit der Vorstufe (vgl. **53**) addieren. Um die Synthese zum Erfolg zu führen (Schema 18), wurde der 14-gliedrige Ring **53** mit der Trifluormethylbenzylestergruppierung in Gegenwart von *N*-Methylcarbazol und 1,4-Cyclohexadien in THF bestrahlt. Dabei bildete sich der gewünschte Tricyclus **54** in 51 % Ausbeute.

Kürzlich wurde auch für die Synthese des BCD-Ringsystems von Progesteron die transanulare Cyclisierung genutzt.<sup>[76]</sup> Nach MM2-Modellen für den Übergangszustand sollte das Keton **55a** bevorzugt das nicht erwünschte Produkt **57** ergeben, das Acetal **55b** hingegen fast ausschließlich das gewünschte Stereoisomer **56** liefern. Beim Einsatz des Acetals erhielt man tatsächlich über eine  $C^{5x}C^{6x/6n}$ -Kaskade nach der Acetalspaltung das erwartete Produkt **56b** (Schema 18).

Pattenden et al. bedienten sich bei ihren Steroidsynthesen einer eindrucksvollen Bandbreite transanularer Cyclisierungen. Sie führten die Methode einen Schritt weiter, indem sie auch Makrocyclen durch radikalische *endo*-Cyclisierungen herstellten und damit die Schwierigkeiten vermieden, die mit



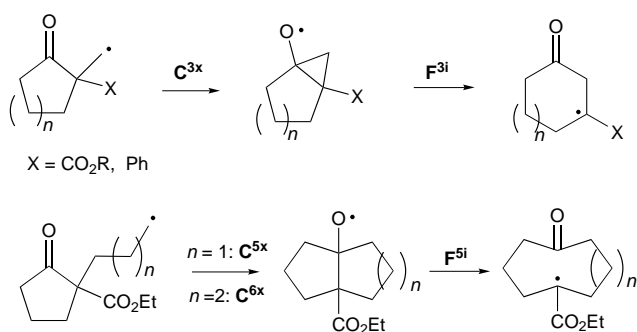
Schema 18. Zweistufige Kaskaden mit transanularen Cyclisierungen. DTBP = Di-*tert*-butylperoxid.

der Bildung von Ringen mittlerer Größe in einem separaten Schritt verbunden sind. Bei ersten Anwendungen synthetisierten sie das Taxanringgerüst in niedrigen Ausbeuten über  $C^{12n}C^{6x}$ <sup>[77]</sup> und  $C^{12n}C^{8n}$ -Sequenzen<sup>[78]</sup> (alternativ zu Zinnverbindungen wurde unter anderem auch TTMSS eingesetzt, aber mit weniger Erfolg). Die Methode diente des Weiteren zur Synthese kondensierter Lactone und Lactame.<sup>[79]</sup> Ausführliche Untersuchungen der Anwendungsbreite dieser Reaktion finden sich in Lit. [80] Die Bindung bei der Makrocyclisierung muss an ein Enon erfolgen; man konnte aber zeigen, dass **58** und **59** unterschiedliche Reaktionswege einschlagen (Schema 18), was verschiedenen Konformationen

dieser beiden makrocyclischen Radikale zugeschrieben wird. Es wurde eine ganze Anzahl von CC-Reaktionen durchgeführt,<sup>[80a]</sup> von denen die meisten von Erfolg gekrönt waren, obwohl festgestellt wurde, dass 5-*exo*-Cyclisierungen, so sie überhaupt möglich waren, statt der Makrocyclisierung abliefen. Mit einer 3-*exo*-Cyclisierung statt der erwarteten Makrocyclisierung wurde eine weitere überraschende Grenze der Reaktion entdeckt. Diese Cyclisierung wurde dadurch irreversibel, dass sich eine 5-*exo*-Cyclisierung anschloss, bei der ein stabilisiertes  $\alpha$ -Ketoradikal entstand.<sup>[81]</sup>

## 2.4. Cyclisierung und Ringöffnung: ein vielseitiges Verfahren zur Ringerweiterung

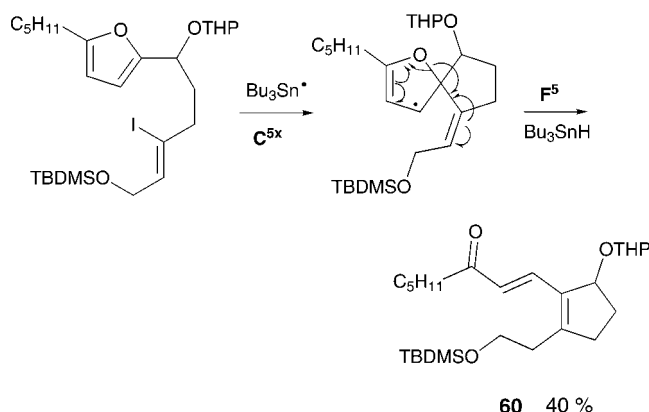
Da Ringerweiterungen vom „Dowd-Typ“ als CF-Kaskaden ablaufen, wurde diese Sequenz geläufig, und ihre Anwendung wurde ausführlich referiert,<sup>[7, 82, 83]</sup> sodass hier nur einige neuere Beispiele zur Veranschaulichung aufgeführt werden sollen. Häufig werden Ringe um ein ( $C^{3x}F^{3i}$ ), drei ( $C^{5x}F^{5i}$ ) oder vier C-Atome ( $C^{6x}F^{6i}$ ) erweitert (Schema 19). Ähnliche CF-Ringerweiterungen wurden für Heterocyklen mit O-, S- und



Schema 19. Ringerweiterungen über Cyclisierungs/Fragmentierungssequenzen.

N-Atomen, für einige Polycyclen und für Ringe mittlerer Größe beschrieben. Die Methode wurde auch auf CCF- und ähnliche Kaskaden ausgedehnt.<sup>[84]</sup> Mit dem Auftreten der Ringerweiterung kann man andere anomale Reaktionsabläufe erklären (oder zumindest teilweise erklären), z. B., dass Acylradikale bevorzugt zu 6-*endo*- statt zu 5-*exo*-Verbindungen cyclisieren.

Parsons et al. bedienten sich einer anderen Art von Kaskade ( $C^{5x}F^{5i}$ ) zur Bildung des Enons **60**.<sup>[85]</sup> Bei der Cyclisierung eines Vinylradikals an einen Furanring (Schema 20) entstand ein Allylradikal, das durch Fragmentierung in das Enon überging. Dies ist ein weiteres Beispiel, wie die Allylgruppe zur Verschiebung eines Radikalzentrums dient. Wenn man die Silyl-geschützte alkoholische OH-Gruppe durch eine Phenylsulfanylggruppe ersetzt (die man im letzten Reaktionsschritt eliminieren kann), erhält man ein Produkt, das sich in situ für eine Umlagerung vom Cope-Typ eignet.

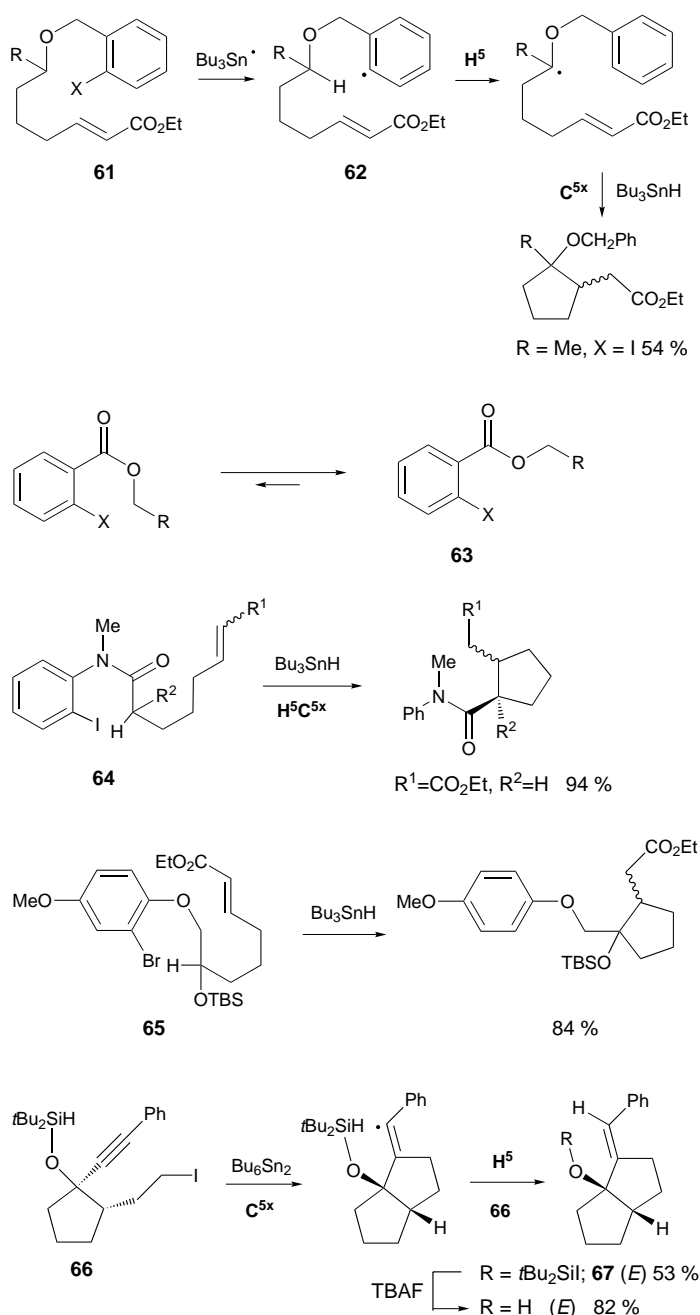


Schema 20. Synthese von Enonen durch Cyclisierung/Fragmentierung über Furanring-haltige Radikale.

## 2.5. Sequenzen mit Wasserstoffverschiebungen

In Sequenzen, die mit einer 1,5-Wasserstoffverschiebung (**H**) beginnen, ist der zweite Schritt im Allgemeinen eine Cyclisierung. In einem speziellen Fall, der automatisch zu einem Radikal führt, das eine 5-*exo*-Cyclisierung eingehen kann, geschieht die 1,5-Wasserstoffverschiebung zu einem zunächst gebildeten Vinyl- oder Arylradikal. Solche Sequenzen wurden ausgiebig in der Gruppe von Curran untersucht.<sup>[86]</sup> Sie befassten sich mit Reaktionen, bei denen Arylradikale als Kaskadenauslöser fungierten.<sup>[87]</sup> Startverbindungen waren die Benzylether **61**, die man aus Alkoholen gewann, die eine Hex-5-enyl-Gruppierung enthielten (Schema 21). In diesen Vorstufen befinden sich in  $\alpha$ -Stellung zu einem O-Atom C-H-Bindungen, die folglich leicht zu brechen und darum für eine 1,5-Wasserstoffverschiebung aktiviert sind. Im Anschluss an die Bildung des Arylradikals **62** geschieht eine schnelle 1,5-Wasserstoffverschiebung, bei der selektiv ein  $\alpha$ -Alkoxyalkylradikal entsteht<sup>[87, 88]</sup>. Diese Zwischenstufe addiert unter Ringschluss an eine geeignet lokalisierte ungesättigte Gruppe, und der abschließende Wasserstofftransfer von Zinnhydrid führt zu Cycloalkyl(benzyl)ethern, d. h. geschützten Cycloalkanolen. Curran nannte diese  $H^5C^{5x}$ -Sequenzen „Protecting/Radical Translocating Reactions“ (PRT). Er fand, dass sich die (2-Bromphenyl)dimethylsilylgruppe oft als effizientere Schutzgruppe für die OH-Gruppe erwies. Mit der PRT-Methode ist es möglich, Zinnradikale für eine Reaktion einzusetzen, die letztlich eine H-Abstraktion ist.

Bei der PRT-Methode wurden auch geschützte Amide (oder Amine)<sup>[88a, 89]</sup> und Carbonsäureester eingesetzt.<sup>[90]</sup> Bei einer Amid- oder Estergruppierung in der Vorstufe muss man deren bevorzugte Konformation in Betracht ziehen. Ester liegen ausschließlich in der *syn*-Konfiguration **63** vor (Schema 21), was eine 1,5-Wasserstoffverschiebung ausschließt. Somit kann man sie nicht in PRT-Reaktionen anstelle von Carbonsäuren einsetzen.<sup>[90b]</sup> Anilide dagegen liegen, besonders in Benzol, dem üblichen Reaktionsmedium, überwiegend in der gewünschten Konfiguration vor (z. B. **64**). Darum erwiesen sich 2-Iodanilide als gute PRT-Reagentien und vermittelten die Cyclisierung ungesättigter Carbonsäuren (Schema 21).<sup>[90a]</sup>



Schema 21. Radikalische Kaskaden in Verbindung mit 1,5-Wasserstoffverschiebungen und Cyclisierungen. TBSO = Tri-*tert*-butylsilyloxy, TBAF = *N,N,N*-Tributyl-1-butanaminiumfluorid.

Nach Curran ist die Bindungsstärke der C-H-Bindung nicht so entscheidend für das Gelingen einer 1,5-Wasserstoffverschiebung wie die Geometrie des Systems.<sup>[86, 90b]</sup> Er entwickelte zusammen mit J. Xu 2-Brom-4-methoxyphenylether **65** als PRT-Reagentien, aus denen Radikale entstehen sollten mit einem Radikalzentrum in  $\beta$ -Stellung zum O-Atom des als Benzylether geschützten Alkohols (Schema 21).<sup>[91]</sup> Wenn ein tertiäres Alkylradikal gebildet wurde, war die 1,5-Wasserstoffverschiebung am ergiebigsten (80–85 %). Zum Entschützen wurde Cerammoniumnitrat verwendet.

Da diese Wasserstoffverschiebungen schnell verlaufen, kann man sie, wie Snieckus et al. schon früher zeigen konnten,<sup>[88a]</sup> mit intermolekularen Additionsreaktionen verknüpfen. Dieses Verfahren wurde kürzlich für stereoselektive Synthesen genutzt. So ließen sich auf diesem Weg  $\beta$ -substituierte  $\beta$ -Aminosäuren enantioselektiv synthetisieren,<sup>[92]</sup> man konnte die Allylgruppe stereoselektiv einführen,<sup>[93]</sup> und am N-Atom (2-Iodbenzyl)-geschützte 1,3-Oxazolidine dienten zur stereoselektiven Funktionalisierung der 2-Stellung in  $\beta$ -Aminoalkoholen.<sup>[94]</sup>

Über HC-Sequenzen ohne PRT-Reaktionsfolge<sup>[95]</sup> gelangte man zu bicyclischen  $\beta$ -Lactamen<sup>[96]</sup> sowie zu ( $\pm$ )-Helistridan und (6*S*,7*S*)-Dihydroxyhelistridan.<sup>[97]</sup> Auch aus Vinylradikalen sich ableitende Acylradikale wurden in HC-Reaktionsfolgen eingesetzt.<sup>[98]</sup> 1,2-Gruppenwanderungen und 1,5-Wasserstoffverschiebungen sind auch Teile längerer Dominosequenzen (siehe Abschnitt 3).

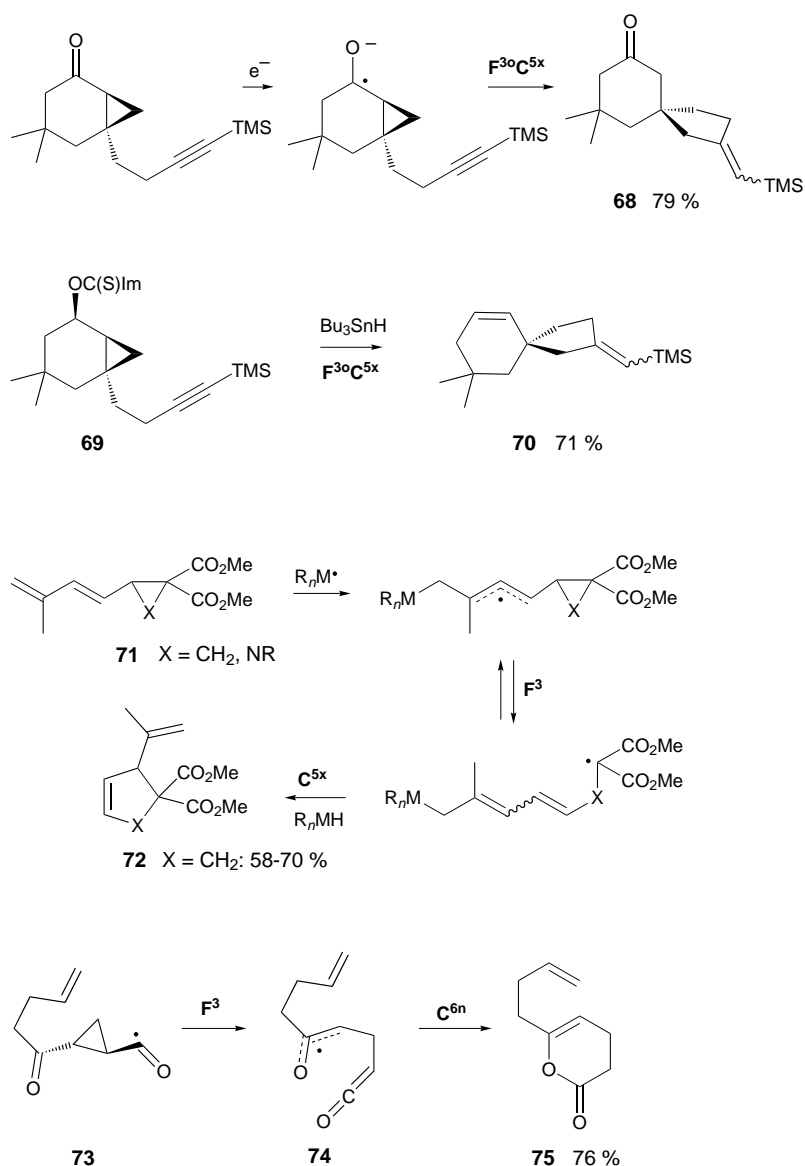
Sequenzen, bei denen sich an eine Cyclisierung eine 1,5-Wasserstoffverschiebung anschließt, erwiesen sich für die Herstellung von Bicyclo[3.3.0]octanderivaten und hierzu verwandten Polycyclen als nützlich. So konnten Curran et al. zeigen, dass Siliciumhydride, die in der Art wie in **66** funktionalisiert sind, bei der Behandlung mit Hexabutyldistannan im ersten Schritt eine  $\text{C}^{5x}$ -Cyclisierung eingehen und dabei ein Vinylradikal bilden (Schema 21). Daran schließt sich eine intramolekulare Wasserstoffverschiebung von der SiH-Gruppe an, d.h., die  $\text{C}^{5x}\text{H}^5$ -Sequenz kommt einem unimolekularen Kettenübertragungsprozess (UMCT) gleich.<sup>[99]</sup> In dieser Kaskade entsteht spezifisch das *E*-Alken **67**, das sich mit TBAF leicht zum entsprechenden hydrierten (*E*)-1*H*-pentalenol hydrolysieren lässt. Ein ähnliches Reaktionsprinzip mit homolytischen Substitutionen wurde kürzlich von Studer et al. vorgestellt.<sup>[100]</sup>

## 2.6. Kaskaden mit Ringöffnungsschritten

Ringöffnungen führen zur Bildung von Doppelbindungen und darum schließt sich oft in einem späteren Schritt der Reaktionssequenz eine Cyclisierung an.

Motherwell et al. untersuchten ausführlich die  $\text{F}^{3o}\text{C}^{5x}$ -Sequenzen von Butenyl- und Butinylbicyclo[4.1.0]heptanderivaten (Schema 22).<sup>[101]</sup> Das Ketylradikal, mit dem die Sequenz beginnt, wurde auf vier verschiedene Arten erzeugt, doch die besten Ausbeuten an Spiroprodukt **68** (79 %) erhält man mit  $\text{SmI}_2$  und DMPU. In einem sehr ähnlichen System (mit einer endständigen statt einer silylierten Alkylgruppierung) wurde das Ketylradikal durch Belichten der Startverbindung Bicyclo[*n*.1.0]alkanon in Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin erzeugt;<sup>[102]</sup> die Ausbeute betrug 23 %. Kim et al. entdeckten bei ihren Untersuchungen von Cyclisierungen mit Ringschluss zu Azidgruppierungen hin (eine  $\text{FCF}_2$ -Sequenz) eine Kaskade dieser allgemeinen Art.<sup>[62]</sup>

Motherwell et al. untersuchten auch sehr ähnliche Reaktionen von Kohlenstoffradikalen, die mit Hilfe von Zinnhydriden aus Bicyclo[4.1.0]heptanderivaten wie **69** mit dem Imidazolcarbothiosäure-Rest erzeugt werden.<sup>[103]</sup> Die Reaktion verläuft in analoger Weise ( $\text{F}^{3o}\text{C}^{5x}$ ) zum Spiro[5.6]decen **70** in 71 % Ausbeute (Schema 22). Bei dieser Untersuchung



Schema 22. Kaskaden, die mit Dreiringöffnungen beginnen.

wie bei der über die Ketylradikale wurde auch eine FCC-Kaskade beschrieben. Enholm und Jia übertrugen diese FC-Kaskade in geschickter Weise auf die durch Zinnhydrid vermittelte Herstellung von linearen und angulären Triquinanen, die man dabei in ausgezeichneten Ausbeuten erhielt.<sup>[104]</sup>

Die „äußere“ Cyclopropylringöffnung, bei der in den soeben beschriebenen Sequenzen primäre Radikale entstehen, ist stereoelektronisch gesteuert. Im Gegensatz dazu verlaufen die Ringerweiterungen vom Dowd-Typ auf dem „inneren“ Weg, weil der Substituent X dazu beiträgt, dass das sekundäre Radikal stabilisiert wird (siehe Abschnitt 2.4, Schema 19).<sup>[105, 106]</sup>

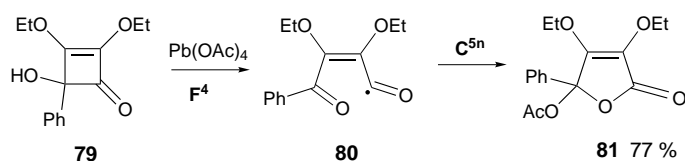
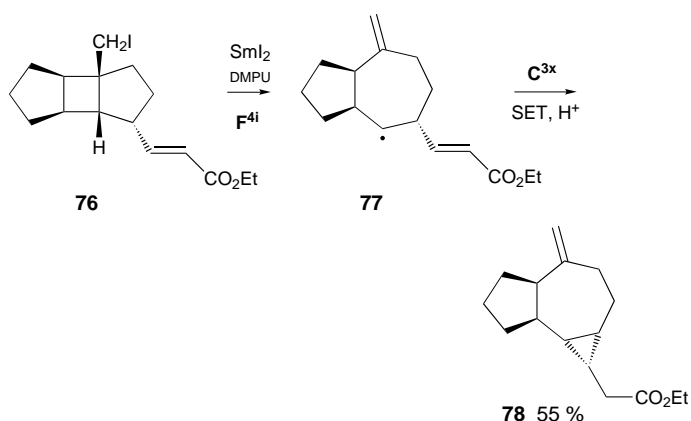
Es wurden auch Reaktionen beschrieben, die mit der Fragmentierung eines Dreirings begannen, der nicht an einen anderen Ring ankondensiert war. Bertrand et al. berichteten über FCC-Reaktionsfolgen als Wege zu bicyclischen Lactonen, Lactamen und Ketonen.<sup>[107]</sup> Feldman et al. passten ihre

[3+2]-Cycloadditionsstrategie an einen intramolekularen Reaktionsweg zur Synthese von (±)-Rocaglamid<sup>[108]</sup> und Brefeldin<sup>[108b]</sup> an. Miura et al. beschrieben eine  $F^3C^{5x}$ -Sequenz, bei der sie vom Dienylcyclopropan **71** ( $X = CH_2$ ) ausgingen.<sup>[109]</sup> Durch Verschiebung des Allylradikals entstand schließlich das funktionalisierte Allylcyclopenten **72** ( $X = CH_2$ , Schema 22). Die Reaktionsfolge war so angelegt, dass das Radikal, das intermolekular addiert wird ( $R_nM^\bullet$ ), beim Abbruch der Sequenz freigesetzt wird (es könnte daher rein theoretisch als Katalysator dienen). Es wurden mehrere Radikalquellen geprüft, wobei Triphenylzinnhydrid im Allgemeinen die besten Ergebnisse lieferte. Die Autoren wendeten die Methode auch auf ein Dienylaziridin an und erhielten so einen fünfgliedrigen N-Heterocyclus.

In Oxiranylmethyl- und Aziridinylmethylradikalen lassen sich die Ringe sehr effizient zu Heteroatomradikalen öffnen, es sei denn, es liegen eine Phenylgruppe oder andere produktstabilisierende Substituenten vor. Zur Herstellung von Vinyltetrahydrofuranen nutzte man eine Kaskade aus der Ringöffnung eines Butenylepoxymethylradikals, an die sich eine Cyclisierung des dabei entstehenden Alkoxyradikals an die Butenylbindung anschloss ( $F^3C^{5x}$ ).<sup>[110, 111]</sup> Eine zweite Cyclisierung mit Ringbildung an die Vinylgruppe geschieht beim *cis*-Isomer des als Zwischenstufe gebildeten Vinyltetrahydrofuranymethylradikals ( $F^3C^{5x}C^{5x}$ ); dies eröffnet den Weg zu 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanderivaten. Kürzlich wurde eine weitere FC-Reaktion mit einem homoallylischen Aminylradikal beschrieben, das aus einem Aziridinylmethylradikal entstand.<sup>[112]</sup>

Pattenden et al. berichteten von einer überraschend ungewöhnlichen Sequenz, die mit dem Cyclopropylacylradikal **73** beginnt (das aus einem Selenid erzeugt wurde) und über eine  $F^3C^{6n}$ -Kaskade zum ungesättigten Lacton **75** führt (Schema 22).<sup>[113]</sup> Bei der Ringöffnung entsteht das Ketenylradikal **74**, das unter Einbeziehung des O-Atoms eine 6-*endo*-Cyclisierung eingeht, wobei in guter Ausbeute das Lacton **75** entsteht.

Photochemische [2+2]-Cycloadditionen wurden zur Herstellung funktionalisierter Bicyclo[3.2.0]heptane vielfältig eingesetzt. Der Vierring in diesen Verbindungen kann Radikal-vermittelt geöffnet werden, und man erhält so Methylencyclopentane. So ließ sich eine Synthese des Aromadendran-Kohlenstoffgerüsts über eine Kaskade durch Behandlung des tricyclischen Iodids **76** mit  $SmI_2$  starten (Schema 23).<sup>[114]</sup> Eine Spaltung des Cyclobutylmethyl-artigen Radikals ergibt die Zwischenstufe **77**, darauf folgt ein Ringschluss, ein schneller Einelektronentransfer (SET) und eine Protonenaufnahme; der dadurch entstehende Tricyclus **78** enthält das gewünschte Kohlenstoffgerüst. Die Kaskade kommt einer  $F^4C^{3x}$ -Reaktionsfolge gleich, und die Bildung



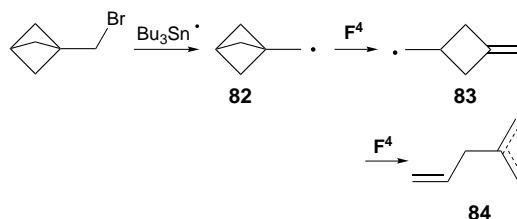
Schema 23. Spaltung von Vierringen mit anschließender Cyclisierung. DMPU = 1,3-Dimethylhexahydro-2-pyrimidinon.

des Cyclopropanrings wurde durch die radikalstabilisierende Estergruppierung begünstigt.

Eine ungewöhnliche Reaktionssequenz, die mit dem Quadratsäurederivat **79** beginnt, wurde von Eguchi et al. beschrieben (Schema 23).<sup>[115]</sup> Im Alkoxyradikal, das aus dem Alkohol **79** mit Bleitetraacetat entsteht, öffnet sich der Ring unter Bildung des Acylradikals **80**. Die anschließende *endo*-Cyclisierung durch Bindungsknüpfung zum O-Atom der neu entstandenen Carbonylgruppe liefert das ungesättigte Lacton **81**. Das Endergebnis dieser  $F^4C^{5n}$ -Sequenz ist somit eine Ringerweiterung. Eine ähnliche Sequenz wurde auch von O'Dell et al. für eine Reaktion beschrieben, bei der mit Quecksilberoxid/Iod ein Alkoxyradikal erzeugt wurde.<sup>[116]</sup>

Vorstufen, die aufeinander folgende Ringöffnungen zweier Dreiringe ermöglichen sollen, müssen so aufgebaut sein, dass das im ersten  $F^3$ -Schritt gebildete But-3-enyl-artige Radikal zugleich ein Cyclopropylmethyl-artiges Radikal ist. So wurden in der älteren Literatur mehrere  $F^3F^3$ -Sequenzen beschrieben, beispielsweise mit Quadricycl-3-yl-Radikalen, aus Dispiro[2.2.2]decadien sich ableitenden Radikalen und verschiedenen Diradikalen.<sup>[7]</sup> Neuere Beispiele für  $F^3F^3$ -artige Reaktionsfolgen finden sich als Teile komplexerer Kaskaden (siehe Abschnitt 3.3).

Im (Bicyclo[1.1.1]pentyl)methylradikal **82** sind an der einzigartigen doppelten Fragmentierung zwei Vierringe ( $F^4F^4$ ) beteiligt. Bei der ersten, bei niedriger Temperatur ablaufenden  $\beta$ -Spaltung entsteht das (3-Methylencyclobutyl)methylradikal **83**, aus dem sich wiederum als Produkt einer zweiten Ringspaltung das 2-Allylallylradikal **84** bildet (Schema 24).<sup>[117, 118]</sup> Bei dieser Kaskade gelang es, alle drei Zwischenstufen EPR-spektroskopisch zu charakterisieren und die Geschwindigkeitskonstanten beider Schritte zu bestimmen.



Schema 24. Doppelte Ringöffnung im (Bicyclo[1.1.1]pentyl)methylradikal.

### 3. Unimolekulare drei- und mehrstufige Kaskaden

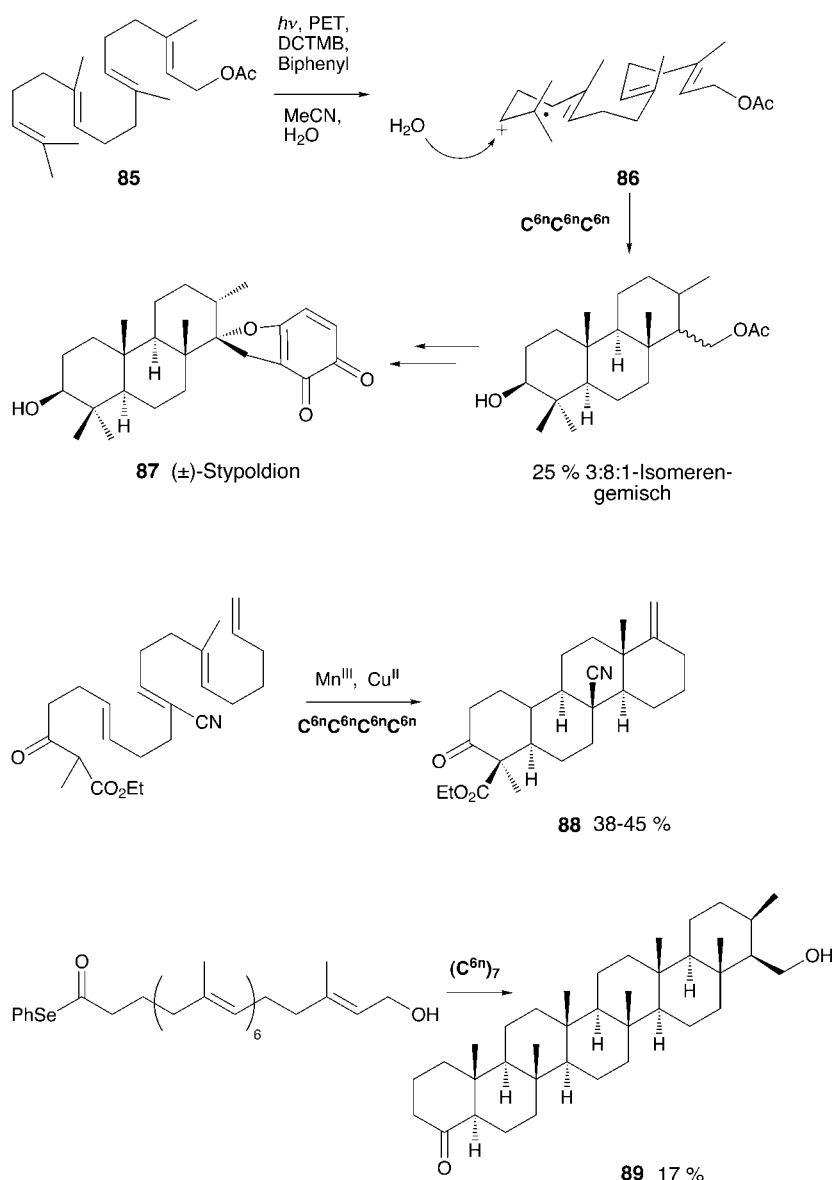
#### 3.1. Sequenzen mit einer dreifachen Cyclisierung

Von Standpunkt der organischen Synthese aus ist die dreifache Cyclisierung ( $CCC$ ) die wichtigste der 64 Untergruppen unimolekularer dreistufiger Kaskaden. Startet man mit einem acyclischen Radikal, kommt man in drei  $C^{5x}$ -Schritten zu Triquinan-artigen Strukturen. Es sind aber durch ein entsprechendes Design der Startverbindungen, das einen Ringschluss zu Ringen verschiedener Größe zulässt, auch viele andere Polycyclen zugänglich. Für längere Cyclisierungskaskaden benötigt man zumeist Vorstufen mit sich wiederholenden Einheiten; ein Beispiel hierfür ist die durch einen ungewöhnlichen Photoelektronentransfer (PET) gestartete Kaskade in Schema 25 oben.<sup>[119]</sup> Obwohl diese Kaskade mit der Bildung des Radikalkations **86** aus dem Tetraen **85** gestartet wird, ist die Dominocyclisierung ein rein radikalisch verlaufender Prozess,<sup>[120]</sup> der zur Synthese von ( $\pm$ )-Stypoldion **87** diente. Die drei *endo*-Cyclisierungen wurden durch die strategische Platzierung der drei Methylsubstituenten im ursprünglichen Tetraen erzwungen.

Man entwickelte eine große Anzahl bemerkenswerter, durch  $Mn^{III}$ - und  $Cu^{II}$ -Salze vermittelter  $CCC$ -Sequenzen; typische Beispiele sind in Schema 25 aufgeführt. Die bestimmenden Merkmale sind die Linearität des als Vorstufe dienenden Polyens, das in der gleichen Kette auch die Radikalacceptorgruppen enthält, nicht bezüglich des bei der Startreaktion gebildeten Radikals verzweigt ist oder durch dieses unterbrochen wird, und die Methylgruppen, die üblicherweise nötig sind, damit die Cyclisierungen *endo* verlaufen, und die sich, wenn man am Beginn des Polyens zu zählen anfängt, an jedem fünften C-Atom befinden. Diese Kaskaden wurden in bemerkenswerten Synthesen von *dl*-Isopongiadiol<sup>[121]</sup> und *dl*-Spongiatriol<sup>[122]</sup> genutzt und konnten sogar auf vierfache Cyclisierungen  $C^{6n}C^{6n}C^{6n}C^{6n}$  erweitert werden, mit denen man vollständige homosteroide Kohlenstoffgerüste wie **88** aufbauen konnte (Schema 25).<sup>[123]</sup>

Dass Acylradikale vorwiegend eine 6-*endo*-Cyclisierung eingehen, war sehr dienlich beim Aufbau der Perhydrophenanthron- und -decalon-Ringgerüste.<sup>[27, 124]</sup> Außerdem wurde die Methode auf  $CCC$ -Kaskaden und eindrucksvolle  $CCCC$ -Sequenzen erweitert, die das Steroidgerüst lieferten. Die Ausbeuten liegen im Allgemeinen zwischen 60 und 80 %, und es werden lediglich zwei D-Ringepimere gebildet. Auch bediente man sich dieser Verfahrensweise bei der Synthese von Spongian-16-on über eine  $CCC$ -Sequenz.<sup>[125]</sup> Mit der einzigartigen, ausschließlich *endo*-Cyclisierungen enthalten-





Schema 25. Bildung von Steroidstrukturen durch mehrfache *endo*-Cyclisierung. DCTMB = 1,4-Dicyan-2,3,5,6-tetramethylbenzol.

den  $C^{6n}C^{6n}C^{6n}C^{6n}C^{6n}C^{6n}C^{6n}$ -Sequenz konnte die Anwendungsbreite von Cyclisierungskaskaden drastisch erweitert werden (Schema 25). Sie lieferte in einer Eintopfsynthese das neuartige steroidale heptacyclische System **89** in der sehr akzeptablen Ausbeute von 17%.<sup>[126]</sup>

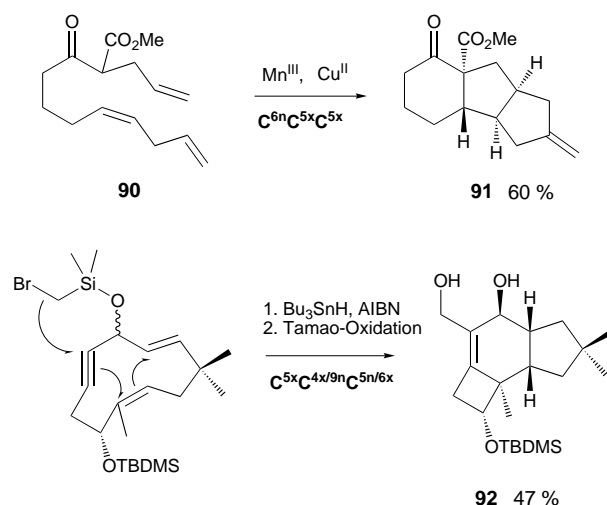
Pattenden et al. untersuchten auch dreistufige und längere Sequenzen mit Makro- und transanularen Cyclisierungen;<sup>[80b]</sup> allerdings brachten unerwartete und unerwünschte Reaktionen hierbei oft auch einige Nachteile dieser Reaktionswege zum Vorschein. So scheiterte der ehrgeizige Versuch, das Steroidgerüst mit einer CCCC-Sequenz aufzubauen, die einer Makrocyclisierung/transanularen Cyclisierung entsprach.

Die dreifache Cyclisierung des „unterbrochenen“ Polyens **90** ergab über eine  $C^{6n}C^{5x}C^{5x}$ -Kaskade in guter Ausbeute das tricyclische Keton **91** als einziges Diastereomer (Schema 26).<sup>[127]</sup> Die Esterguppierung stabilisiert das zu Beginn gebildete Radikal und begünstigt die erste 6-*endo*-Cyclisie-

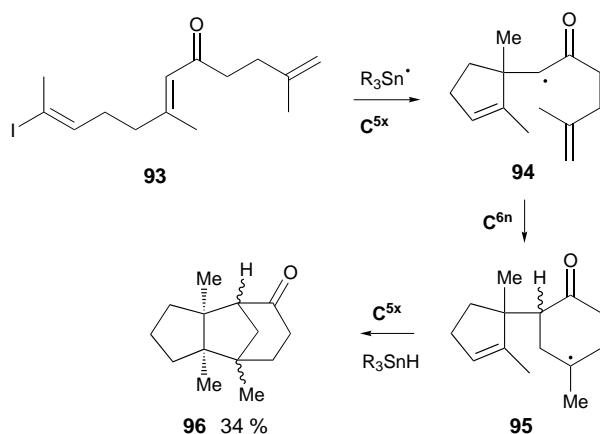
rung. Da keine weiteren dirigierenden Substituenten vorhanden sind, verlaufen die folgenden beiden Ringschlüsse in der üblichen 5-*exo*-Weise. Snider et al. zeigten bei ihrer Synthese einer Vorstufe von (±)-Isosteviol und (±)-Beyer-15-en mit der Methode des nichtkonjugierten Polyens, dass eher niedrige Ausbeuten wahrscheinlich sind, weil andere Cyclisierungswege eingeschlagen werden.<sup>[128]</sup>

Bei den wenigen dreifachen und noch häufigeren Cyclisierungen mit Startverbindungen, die sich durch eine ungewöhnliche Anordnung der Radikalacceptoren auszeichneten, wurde zumeist mit Siliciumbrücken gearbeitet. Eine solche Kaskade ist die bemerkenswerte  $C^{5x}C^{4x/9n}C^{5n/6x}$ -Sequenz mit transanularer Cyclisierung, die zur Synthese von *epi*-Illudol genutzt wurde, das in Schema 26 als noch geschützte Verbindung **92** gezeigt ist.<sup>[129]</sup> Für weitere CCC-Sequenzen sei auf eine Übersicht verwiesen.<sup>[17]</sup>

Mehrere Arbeitsgruppen untersuchten auch dreifache Cyclisierungen, die einer „Rundreise“ gleichkommen, d.h., es handelt sich um Isomerisierungen, bei denen ein als Zwischenstufe entstehendes Radikal schließlich an die Stelle addiert, an der zu Beginn das erste Radikal erzeugt wurde.<sup>[130]</sup> Behandelt man das Trienon **93** mit Zinnhydrid (Schema 27), entsteht eine Mischung aus den Isogymnomitren- (Hauptprodukt) und Gymnomitren-Vorläuferketonen **96** (Nebenprodukt). Der erste Schritt, eine  $C^{5x}$ -Cyclisierung, führt zum Radikal **94**, das bevorzugt in einer  $C^{6n}$ -Cyclisierung weiterreagiert, was für  $\alpha$ -Ketoradikale normal ist, wenngleich beträchtliches Geschick dazu nötig war.



Schema 26. Dreifache Cyclisierung nichtkonjugierter Triene und Diene.



Schema 27. Dreifache Cyclisierungen in der Art einer „Rundreise“ zur Bildung der Isogymnomitren- und Gymnomitren-Vorläuferketone.

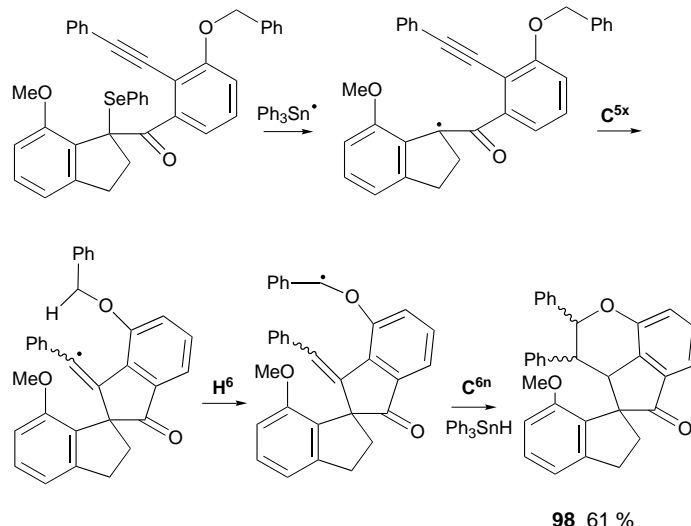
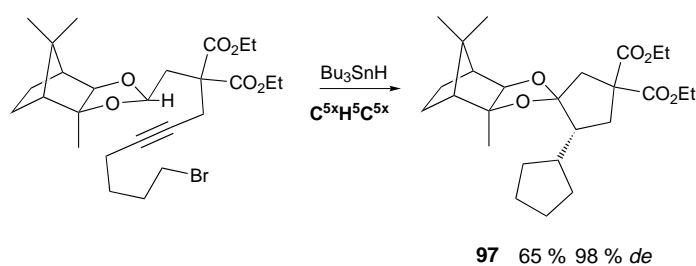
Von Zuckern sich ableitende Dodeca-1,6-dien-11-ine und Dodeca-6-en-1,11-diine reagieren bei Behandlung mit Triphenylzinnhydrid über eine „Rundreise“-Dreifachkaskade  $C^{5x}C^{5x}C^{6n}$  zu diastereomerenreinen 1,6-Dioxahydrindacen-<sup>[131]</sup> Diese Tetracyclen entstehen allerdings lediglich als Nebenprodukte, da sich die Kaskade nach zwei Cyclisierungen in den meisten Fällen nicht fortpflanzt. Die Reaktionen sind jedoch wegen ihrer Stereospezifität bemerkenswert und weil die durch das Radikal in Gang gebrachte dreifache Cyclisierung einer [2+2+2]-Cycloaddition äquivalent ist.

### 3.2. Andere mehrstufige Kaskaden mit Cyclisierungen

Vorzeitiger Wasserstofftransfer ist eine Möglichkeit, dass Sequenzen mit mehrfachen Cyclisierungen von ihrem ursprünglich geplanten Weg abkommen. So bog der Reaktionsverlauf bei dem Versuch von Malacria und Mitarbeiter, das Steroidgerüst mit Hilfe einer Sequenz aus mehreren Cyclisierungen zu synthetisieren, in eine  $CCH$ -Kaskade ab.<sup>[132]</sup> Ein Wasserstofftransfer von als passiv angenommenen Etherschutzgruppen kann zur Bildung dehydroxylierter Produkte führen.<sup>[133]</sup> Allerdings können Wasserstofftransfers auch von Vorteil sein, z.B. bei der  $CCCCHC$ -Reaktionsfolge (mit anschließender Eliminierung eines Trimethylsilylradikals), die bei der Synthese linearer Triquinanen nützlich war.<sup>[134]</sup>

$CHC$ -Sequenzen sind vergleichsweise gängig und erwiesen sich als recht nützlich. Stien et al. beschrieben ein chirales Acylradikal-Äquivalent als Teil der interessanten  $C^{5x}H^5C^{5x}$ -Sequenz in Schema 28 oben.<sup>[98]</sup> Die Alkineinheit ist hier bei beiden Cyclisierungen der Acceptor, und das Produkt **97** entsteht in guter Ausbeute und mit hohem Diastereomerenüberschuss. Das große Acylradikal-Äquivalent war für die Stereoselektivität und die bevorzugte Bildung des Konformers, das eine schnelle 1,5-Wasserstoffverschiebung begünstigt, wichtig.

Die Tatsache, dass über Radikale das quartäre Zentrum von Spiroverbindungen zugänglich ist, wurde bei Synthesen genutzt, die schließlich zu ( $\pm$ )-Fredericamycin führten. Dabei



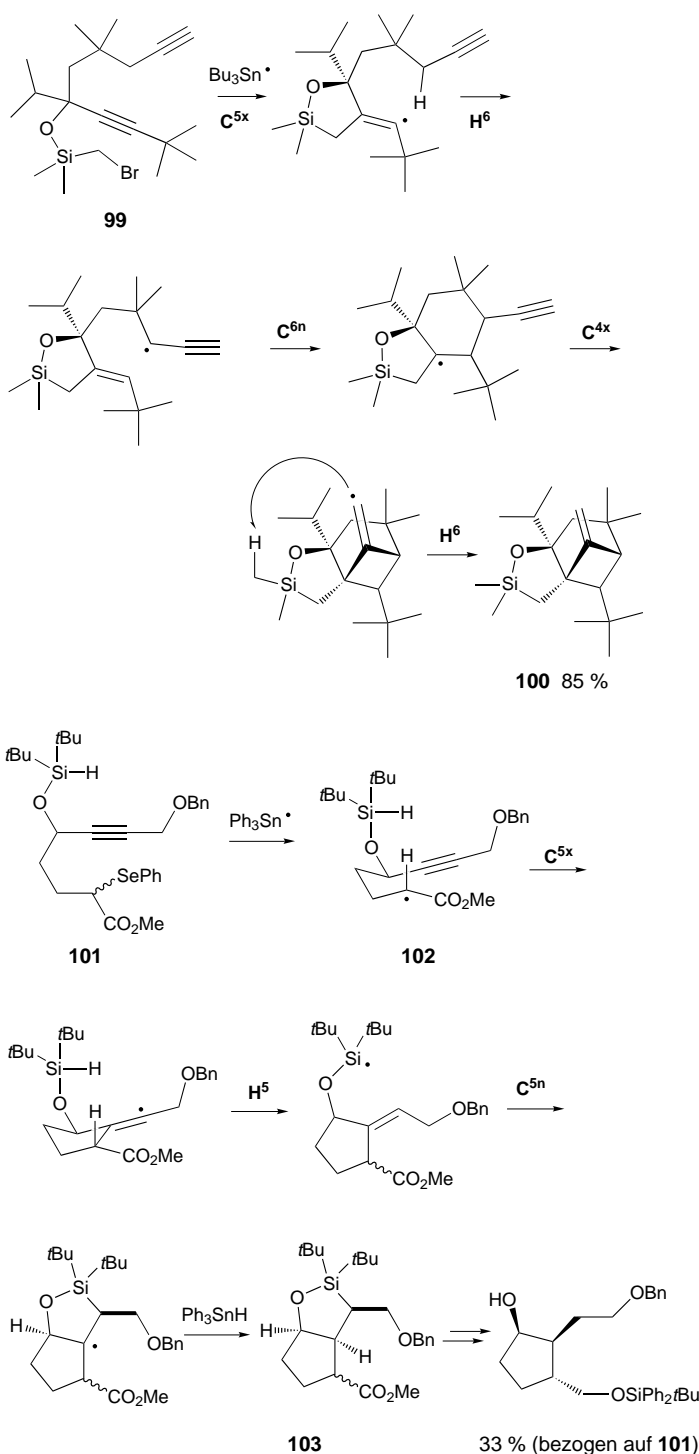
Schema 28. Kaskaden, die mit einer Cyclisierung und einer Wasserstoffverschiebung beginnen.

wurde zunächst über eine  $C^{5x}H^6C^{6n}$ -Kaskade der Spirocyclus **98** gebildet (Schema 28).<sup>[135]</sup>

Viele  $CHC$ -Sequenzen mit [(Brommethyl)dimethylsilyl]allyl- und -propargylethern wurden beschrieben.<sup>[17, 136]</sup> darunter eine  $C^{5x}H^5C^{5n}$ -Kaskade, die mit einer seltenen 5-*endo*-Cyclisierung ohne Einbeziehung von Ringheteroatomen endete.<sup>[136b]</sup> Auch ausgedehntere Kaskaden konnten entdeckt werden, darunter verschiedenste  $CHCF$ -Arten,<sup>[136c]</sup> doch die eindrucksvollste ist wahrscheinlich die vom Diin **99** ausgehende  $C^{5x}H^6C^{6n}C^{4x}H^6$ -Sequenz (Schema 29).<sup>[136e]</sup> Die ersten Schritte der Sequenz (5-*exo*-Cyclisierung, 1,6-Wasserstoffverschiebung, 6-*endo*-Cyclisierung) waren nicht allzu überraschend, doch daran schloß sich eine außergewöhnliche 4-*exo*-Cyclisierung an; beendet wurde die Sequenz durch eine 1,6-Wasserstoffverschiebung. Die Ausbeute von 85% für den Tricyclus **100** ist ebenso bemerkenswert wie die gute Stereoselektivität der Reaktion.

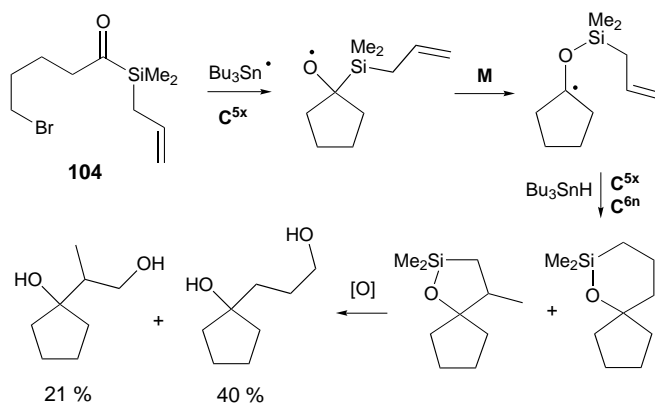
Auch eine  $C^{5x}H^5C^{5n}$ -Kaskade wurde beschrieben, die mit dem ungesättigten Selenid **101** begann und in 33% Ausbeute zu einer Vorstufe für die Synthese von Methyl-*epi*-jasmonat führte (Schema 29).<sup>[137]</sup> Die erste Cyclisierung geschieht ausgehend vom bevorzugten Konformer **102** des zu Beginn erzeugten Radikals, in dem die Estereinheit *trans* zur O-Si-Gruppierung steht. Die zweite Cyclisierung verläuft vermutlich wegen der längeren Si-O- und Si-C-Bindungen als üblicherweise ungünstige  $C^{5n}$ -Reaktion zu **103**.

Teil der radikalischen Brook-Umlagerung ist die konzentrierte 1,2-Verschiebung einer Siliciumgruppe von einem



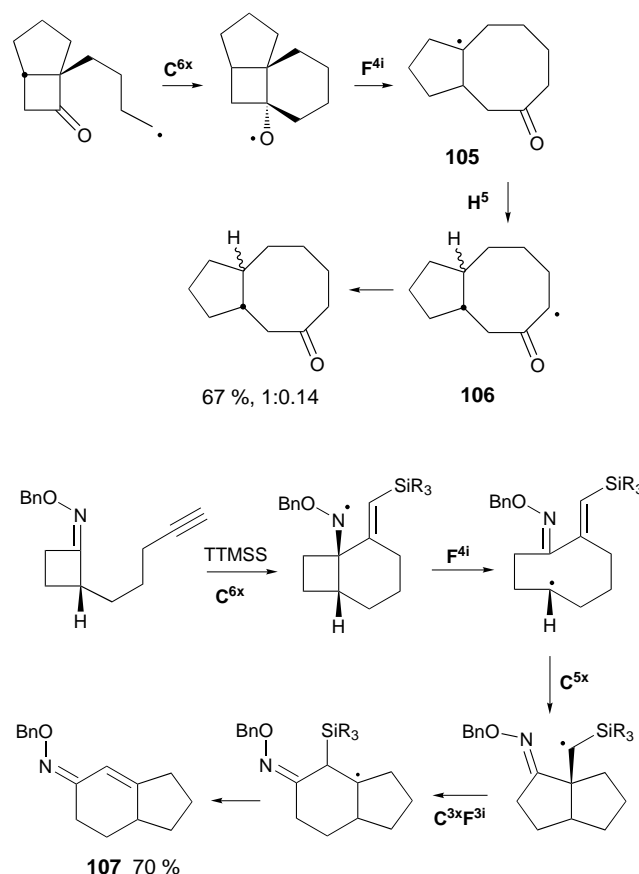
Schema 29. Kaskaden ausgehend von Silylethern.

Kohlenstoff- auf ein Sauerstoffradikal. Tsai et al. entwickelten daraus eine ergiebige Synthesemethode, bei der ein Acylsilan (z. B. **104**, Schema 30) als geminaler Radikalacceptor/donor wirkt.<sup>[138]</sup> Die zugrunde liegende Reaktionsfolge ist eine **CM**-Kaskade, bei der aus einem Cycloalkyloxyradikal ein Cycloalkylradikal entsteht. Der Vorteil dieser Reaktionsfolge kommt zum Tragen, wenn sich weitere Reaktionen anschließen, z. B. eine Cyclisierung, die nach Hydrolyse Dirole liefert.



Schema 30. Synthese cyclischer Dirole über eine radikalische Brook-Umlagerung.

Die **CF**-Ringerweiterungssequenz vom Dowd-Typ kann auf mehrere Arten in komplexere Kaskaden integriert werden, so als **CCF**-Reaktionsfolge<sup>[139]</sup> und als seltene **C<sup>6x</sup>F<sup>4i</sup>H<sup>5</sup>**-Sequenz (Schema 31), die zum Bicyclo[6.3.0]undecanon-Radikal **106** (einem  $\alpha$ -Acylradikal) als Zwischenstufe führt.<sup>[84c]</sup> Die Wasserstoffverschiebung in **105** ist wegen der weitgehenden *trans*-Konfiguration der beiden Ringe zueinander erlaubt.



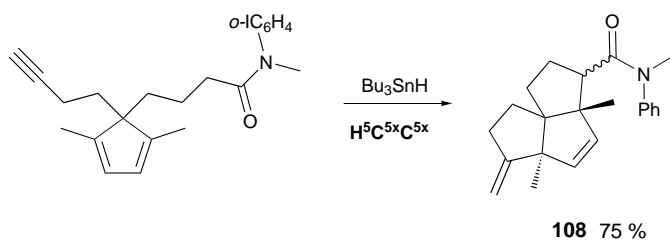
Schema 31. Synthese von Bicyclen über Sequenzen, die mit einer Cyclisierung und einer Ringspaltung beginnen.

Auch die Anwendungsbreite von **CFC**-Sequenzen wurde untersucht, wobei der Einfluss der Ringgröße und konkurrierende Wasserstofftransfers eingeschlossen wurden,<sup>[139]</sup> und eine Sequenz wurde zur Synthese von *cis*-Decalinen ein-

gesetzt.<sup>[140]</sup> Zahlreiche Permutationen des genialen Themas einer Cyclisierung an eine Methylencyclopropaneinheit mit anschließender Ringöffnung wurden ebenfalls untersucht.<sup>[141]</sup> Mit den sich daraus ergebenden, durch Zinnhydrid vermittelten **CFC**-Kaskaden konnte man Bicyclen<sup>[141c]</sup> und Spirocyclen<sup>[141d]</sup> synthetisieren. Die Reaktionsfolge wurde auch zu **CFCC**-Sequenzen für die Synthese von Tricyclen erweitert<sup>[141e]</sup> und vor allem zur diastereoselektiven Synthese von Paeonilacton B genutzt (siehe Schema 5, Abschnitt 1.2).<sup>[141b]</sup>

Pattenden et al. untersuchten ungewöhnliche Kaskaden mit einer Cyclisierung an einen Oximether, an die sich eine Fragmentierung zu einem Ring mittlerer Größe und eine transannulare Cyclisierung anschlossen. Die Reaktionssequenz ist von feinen strukturellen Unterschieden in den eingesetzten Verbindungen abhängig. Eine bemerkenswert komplizierte **C<sup>6x</sup>F<sup>4i</sup>C<sup>5x</sup>C<sup>3x</sup>F<sup>3i</sup>**-Sequenz mit zwei getrennten Ringerweiterungen führte zum bicyclischen Oximether **107** (Schema 31).<sup>[142]</sup> Auch andere Synthesen mit **CF**-Sequenzen wurden beschrieben.<sup>[143, 144]</sup>

Auf den Nutzen der PRT-Sequenzen wurde bereits hingewiesen (siehe Abschnitt 2.5). Sie halfen beispielsweise in einer **HCC**-Sequenz, mit der man das anguläre Triquinan **108** erhielt (Schema 32).<sup>[90a]</sup> Das Verfahren wurde weiterentwickelt und unter anderem zur Herstellung von  $\gamma$ -Lactamen eingesetzt.<sup>[132, 145]</sup>

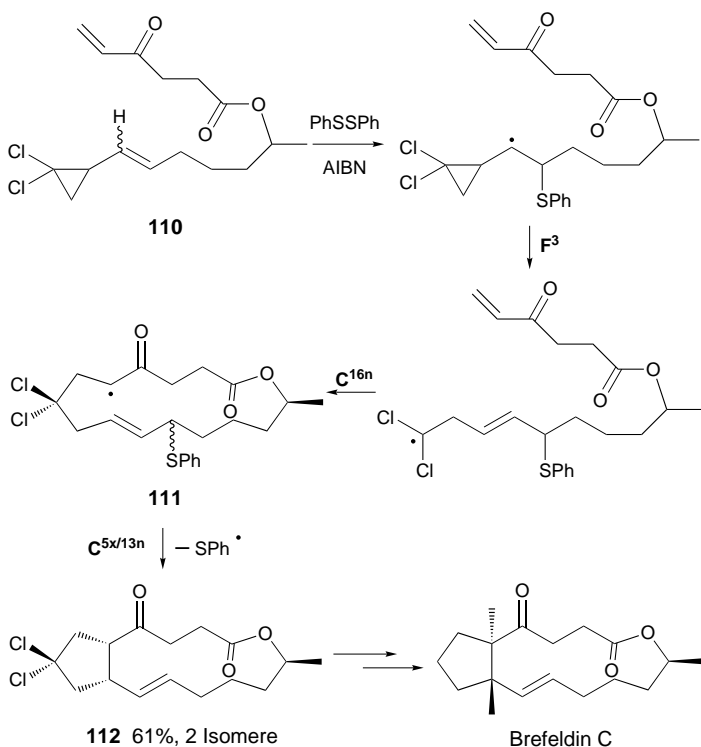
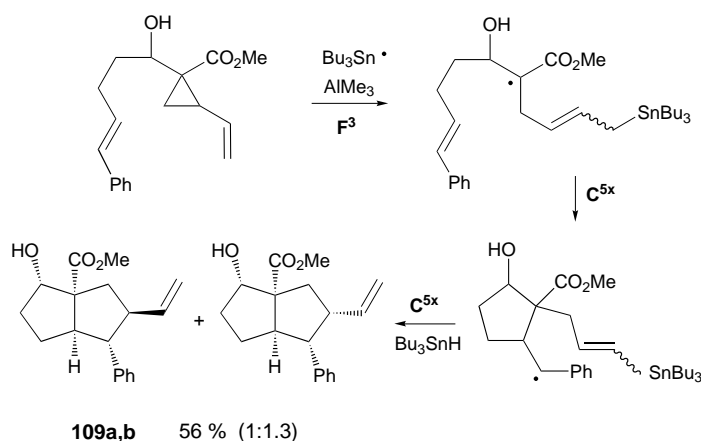


Schema 32. Dreistufige Kaskade in Verbindung mit der PRT-Technik.

### 3.3. Mehrstufige Kaskaden mit einer Ringspaltung als erstem Schritt

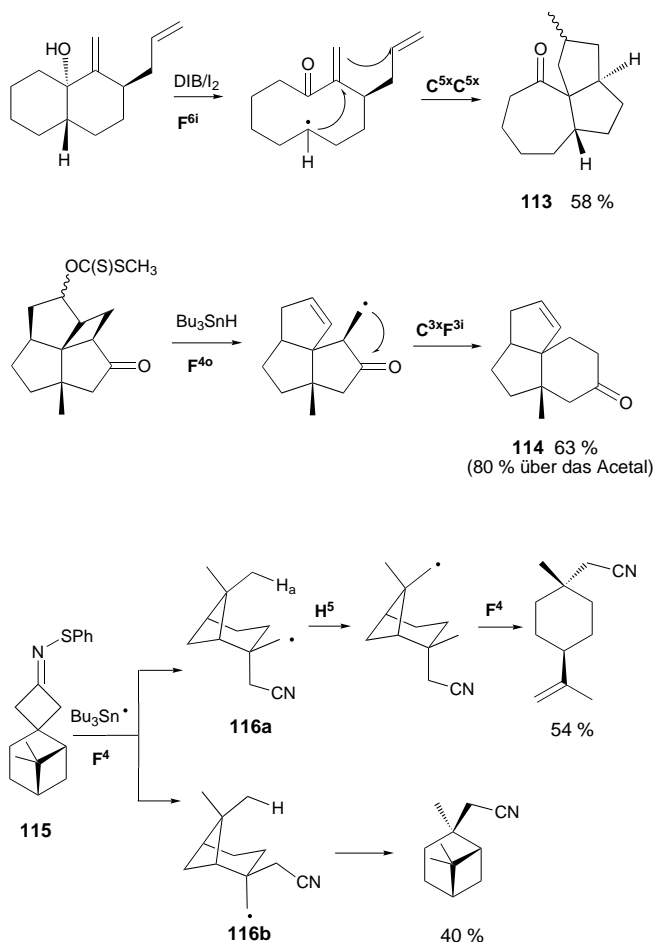
Die Butenylgruppe, die bei der Spaltung eines Cyclopropylmethylradikals entsteht, kann als Acceptor in einer nachfolgenden Cyclisierung dienen. Entsprechend fanden **FCC**-artige Kaskaden eine recht breite Anwendung. Ein neueres Beispiel belegt die ausgezeichnete Stereoselektivität, die eine Lewis-Säure induzieren kann: Renaud et al. entwarfen eine **F<sup>3</sup>C<sup>5x</sup>C<sup>5x</sup>**-Kaskade, die zu den funktionalisierten Bicyclo-[3.3.0]octanen **109a,b** führte (Schema 33).<sup>[146]</sup> Ohne Trimethylaluminium entstanden mindestens acht Stereoisomere. Mit der Lewis-Säure jedoch wurde die Stereoisomere so gesteuert, dass nur zwei Isomere in einer Gesamtausbeute von 56 % gebildet wurden.

Ein Weg zum Brefeldin-Gerüst führte über die Addition des Phenylsulfonylradikals an das Vinylcyclopropan **110**.<sup>[147]</sup> An die Ringöffnung schloß sich eine *endo*-Makrocyclisierung zur Zwischenstufe **111** an, die wiederum eine weitere Cyclisierung einging und schließlich ein Phenylsulfonylradikal abspaltete. Die vollständige **F<sup>3</sup>C<sup>16n</sup>C<sup>5x/13n</sup>**-Sequenz lieferte das 13-gliedrige cyclische Lacton **112** (Schema 33).



Schema 33. Kaskaden mit einer Ringspaltung als erstem Schritt, an den sich eine Cyclisierung anschließt.

Das tricyclische Teilgerüst **113** von Laurenen wurde mit einer **F<sup>6i</sup>C<sup>5x</sup>C<sup>5x</sup>**-Reaktionsfolge hergestellt (Schema 34).<sup>[148]</sup> Die stereochemische Kontrolle war für den Erfolg der Reaktion entscheidend; steht die allylische Seitenkette *cis* zur Hydroxygruppe, führt dies zur unerwünschten 1,5-Verschiebung des allylischen H-Atoms. Auch axiale Substituenten erwiesen sich als ungünstig im Hinblick auf die abschließende Cyclisierung. Crimmins et al. beschrieben eine Reihe von Kaskaden, die aus einer Ringöffnung und einer sich daran anschließenden Ringerweiterung bestehen, d. h. **FCF**-Sequenzen, beispielsweise die **F<sup>4o</sup>C<sup>3x</sup>F<sup>3i</sup>**-Sequenz, die zum tricyclischen Keton **114** führt (Schema 34).<sup>[149]</sup>



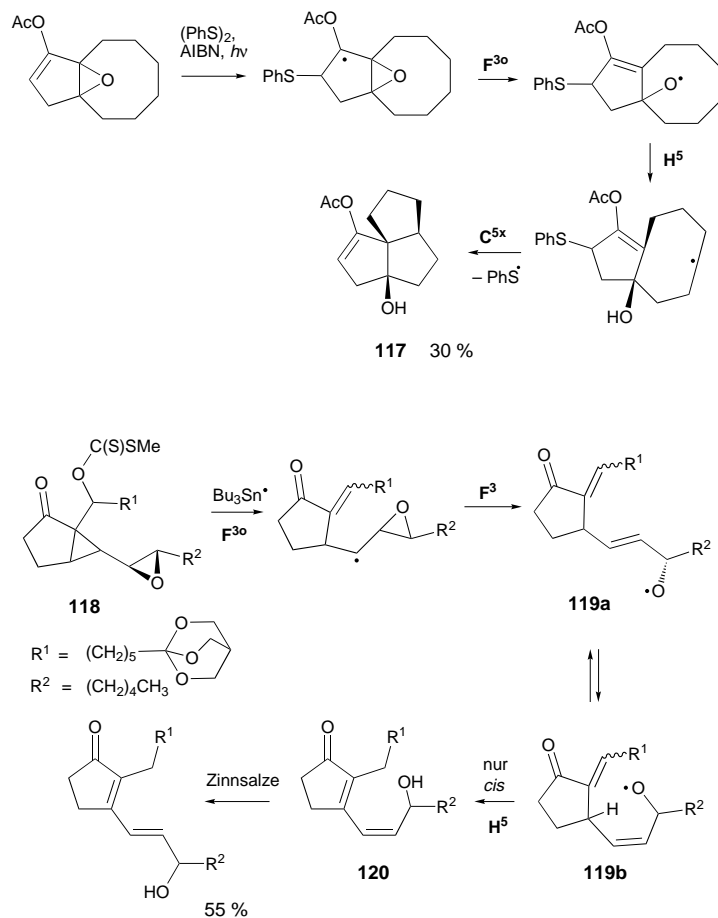
Schema 34. Kaskaden, bei denen Ringspaltungen, Cyclisierungen und Wasserstoffverschiebungen auftreten.

Iminylradikale entstehen bei der Behandlung polycyclischer Imine (z. B. **115**) mit Tributylzinnradikalen. Mit der Spaltung des viergliedrigen Rings startet man eine Kaskade, die bei bestimmten stereochemischen Anordnungen 1,5-Wasserstoffverschiebungen begünstigt.<sup>[150]</sup> Bei **116a** lief eine 1,5-Wasserstoffverschiebung und eine schnelle Spaltung des zweiten viergliedrigen Rings ( $F^4H^5F^4$ ) ab, beim isomeren Radikal **116b** hingegen trat keine weitere Umlagerung ein (Schema 34). Es ist bemerkenswert, dass  $H_a$  in **116a** leicht zu abstrahieren ist, obwohl dabei ein primäres Radikal entsteht.

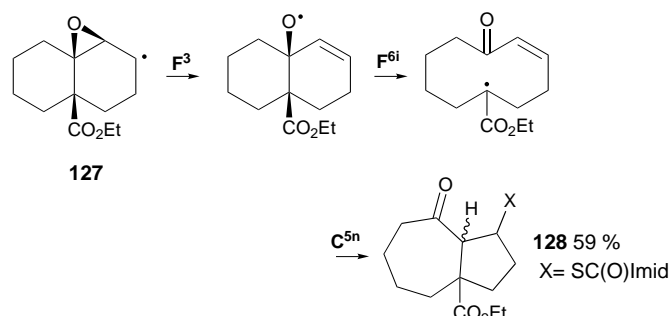
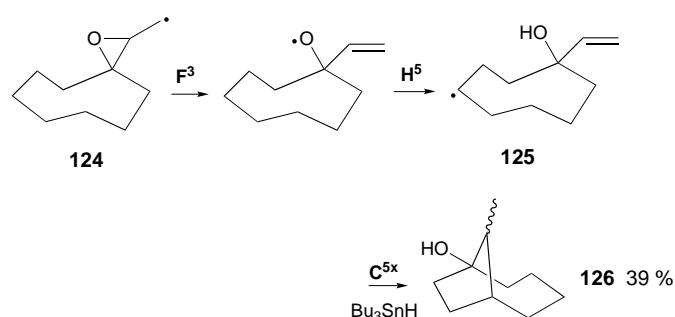
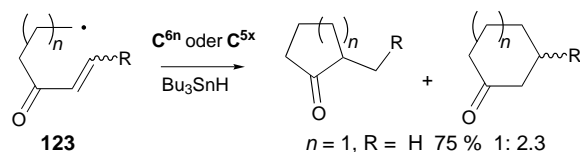
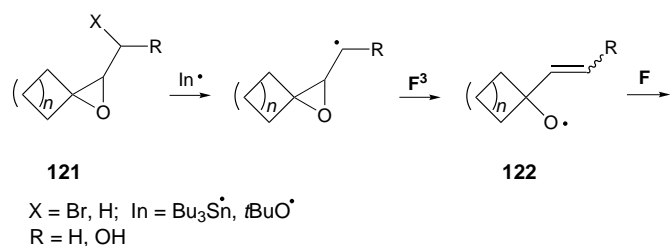
Elegante **FHC**-Sequenzen führten von bicyclischen Epoxiden zu linearen und zu angulären Triquinanen (**117**, Schema 35).<sup>[151, 152]</sup> Katalytische Mengen an Diphenyldisulfid dienten zur Vermittlung der Reaktionen. Ziegler und Peterson beschrieben eine ungewöhnliche Sequenz, die vom Epoxid **118** ausgeht und über eine  $F^3F^3H^5$ -Kaskade zum Kohlenstoffgerüst **120** von Prostaglandin  $B_1$  führt (Schema 35).<sup>[153]</sup> Zwei Dreiringöffnungen lieferten die Radikale **119a** und **119b**, die in einem schnellen Gleichgewicht stehen (vermutlich weil die Öffnung/Schließung des Epoxidrings reversibel ist). Nur das *cis*-Isomer **119b** kann eine 1,5-Wasserstoffverschiebung eingehen. Aus **120** entsteht direkt Prostaglandin  $B_1$  (Schema 35).

Das Potential einer Ringerweiterung von Cycloalkanonen um zwei C-Atome über eine **FFC**-Kaskade ausgehend von Spiroepoxiden **121** wurde eingehend untersucht (Schema 36).<sup>[154, 155]</sup> Die Reaktionen begannen alle unter der gleichen Voraussetzung: Eine Epoxidöffnung führt zu einem Alkoxyradikal **122**, in dem sich der zweite Ring öffnen sollte, sodass ein Alkylradikal **123** entsteht, das in der abschließenden Reaktion cyclisiert. Auf die Startverbindung bezogen ändert sich im Verlauf dieser Kaskade die Hybridisierung von fünf Atomen, gleichwohl wird dieser komplexen Reaktionskoordinate mit Leichtigkeit gefolgt. Die Enongruppierung der Zwischenstufe **123** sollte die *endo*-Cyclisierung begünstigen. Obwohl dies bei den meisten Ringgrößen zutrifft, war der Ringschluss doch nicht so selektiv, dass die Kaskade als allgemein anwendbare und ergiebige Ringerweiterung um zwei C-Atome gelten könnte. Hinzu kommt, dass bei größeren Ringen die 1,5-Wasserstoffverschiebung mit der Ringöffnung des Alkoxyradikals konkurrierte.<sup>[154a]</sup> So reagierte ein Radikal mit  $n=5$  (**124**) unter Ringöffnung und Wasserstoffverschiebung zum Vinylcyclooctylradikal **125**, das zum Bicyclo[4.2.1]nonanol **126** cyclisierte. Insgesamt entspricht dies einer  $F^3H^5C^{5x}$ -Reaktionsfolge.

Suárez et al. machten sich die leichte Ringspaltung von Cyclohexyloxyradikalen in einer Reihe von Kaskaden zunutze, bei denen aus dem Alkohol mit (Diacetoxyiod)benzol (DIB) und Iod das entsprechende Alkoxyradikal erzeugt wurde.<sup>[156]</sup> Bei den meisten Sequenzen wurde intermolekular



Schema 35. Mit Epoxidsplattungen beginnende Kaskaden.

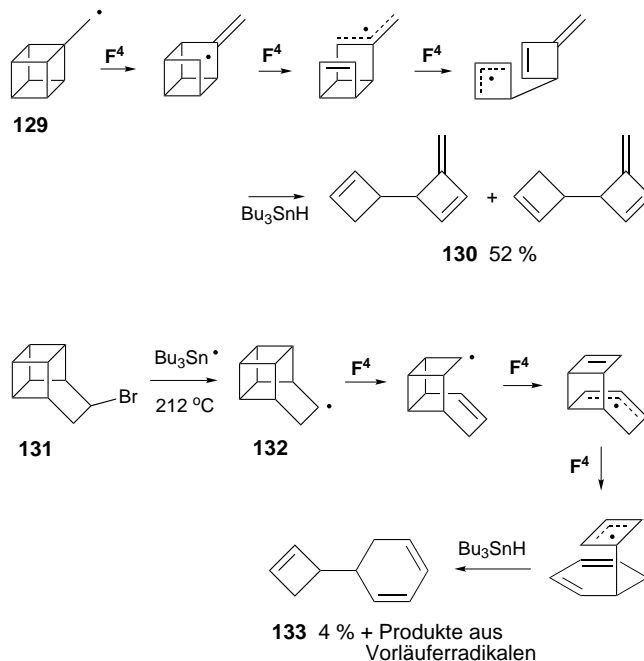


Schema 36. Kaskaden mit der Erweiterung/Umlagerung von Spiro- und tricyclischen Epoxiden.

Sauerstoff addiert, aber es wurde auch eine **FF**-Reaktionsfolge beschrieben, bei der im Verlauf der zweiten Fragmentierung ein Cyclopropylring geöffnet wurde.<sup>[156]</sup> Einer Kombination dieser Umlagerungen bediente man sich bei der Synthese von kondensierten Polycyclen wie **128**, die einen Ring mittlerer Größe enthalten (Schema 36).<sup>[157]</sup> Je nach den eingestellten Bedingungen war die Gesamtsequenz entweder **F<sup>30</sup>F<sup>6i</sup>** oder **F<sup>30</sup>F<sup>6i</sup>C<sup>5n</sup>**.

Die meisten Fragmentierungen, die bei Kaskadenreaktionen ablaufen, sind Drei- und Vierringspaltungen. Daraus folgt, dass Kaskaden mit drei oder mehr Fragmentierungen selten sind, da die Herstellung von Vorstufen mit so viel Ringspannung mit großen Problemen verbunden ist. Außerdem führen solche Kaskaden im Grunde genommen zum Abbau mühsam aufgebauter Strukturen und Symmetrien und sind darum gewöhnlich nur unter mechanistischen Gesichtspunkten von Interesse.

Gleichwohl wurden ein paar dreifache Fragmentierungen untersucht, vor allem solche, in denen Verbindungen mit Cubanstruktur und verwandten Strukturen als Vorstufen dienten. Das Cubylmethylradikal **129** kann auf mehrere Arten erzeugt werden und lagert sehr schnell in einer Serie von drei **F<sup>4</sup>**-Ringöffnungsschritten um (Schema 37). Unter geeigneten Bedingungen erhält man nur die beiden



Schema 37. Kaskaden mit drei Fragmentierungsschritten beim Cubylmethyl- und beim Basketylradikal.

isomeren Methylendicyclobutene **130**, obwohl man mit guten Wasserstoffdonoren die meisten Zwischenstufen abfangen konnte<sup>[158]</sup> und einige auch EPR-spektroskopisch charakterisiert wurden.<sup>[159]</sup> Die Ringöffnungsschritte sind streng stereoelektronisch kontrolliert, und für jeden dieser Schritte wurden die Geschwindigkeitskonstanten abgeschätzt.

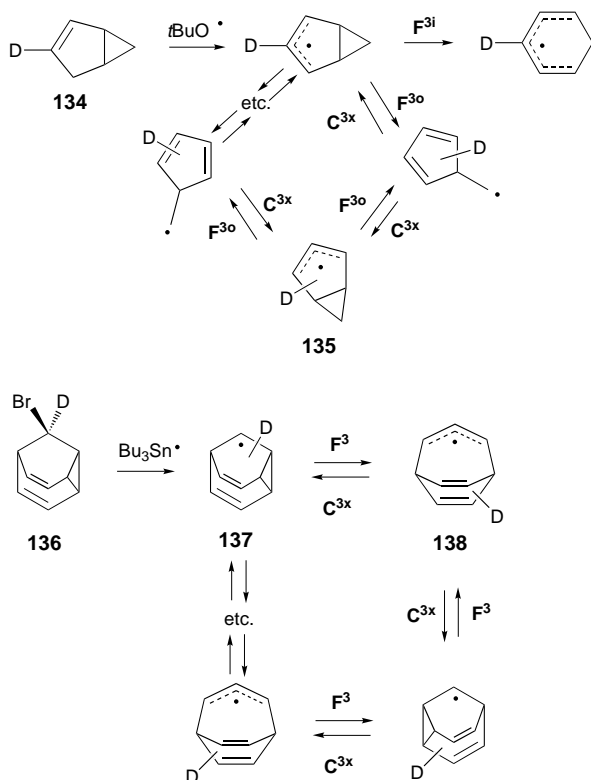
Erstaunlicherweise lagert das 9-Bishomocubyl- oder Basketylradikal **132** trotz seiner Spannung von ca. 470 kJ mol<sup>-1</sup> bei 150 °C nicht um. Dagegen führte die von Tributylzinnhydrid vermittelte Reaktion des Basketylradikals **131** bei 212 °C über eine **F<sup>4</sup>F<sup>4</sup>F<sup>4</sup>**-Kaskade analog der des Radikals **129** zum 5-(Cyclobut-2-enyl)cyclohexa-1,3-dien **133** (Schema 37).<sup>[160]</sup> Angesichts seiner inneren Spannung ist es verblüffend, dass das 9-Homocubylradikal selbst bei 220 °C nicht genauso reagierte.

#### 4. Sich wiederholende und endlose radikalische Kaskaden

Unter gewissen Umständen kann die Geschwindigkeit einer **C**-, **M**-, **H**- oder **F**-Umlagerung ähnlich oder sogar gleich sein wie die ihrer Umkehrreaktion. Wie bereits in der Einleitung erwähnt ist die Ringöffnung die Umkehrung der Cyclisierung und folglich ist eine teilweise oder vollkommene

Umkehr von Kaskaden mit  $\text{CF}^3$ -Sequenzen möglich. Insbesondere ist die  $\text{F}^3$ -Ringöffnung die Umkehrreaktion der  $\text{C}^3$ -Cyclisierung, sodass in speziellen Fällen, gewöhnlich mit symmetrischen Bi- und Polycyclen, entartete Kaskaden ablaufen können, die ein Radikal wieder zurück zu seiner ursprünglichen Struktur führen.

Eine solche Kaskade ist der „Rundgang“ oder „Wandel im Kreis“ des Bicyclo[3.1.0]hexenylradikals (Schema 38 oben). Bei der Wasserstoffabstraktion von Bicyclo[3.1.0]hex-2-en entsteht wie erwartet das Bicyclo[3.1.0]hexenylradikal, das



Schema 38. Sich wiederholende Kaskaden mit endlosen Sequenzen aus Ringöffnungs- und Cyclisierungsschritten.

unter Spaltung seiner Null-Brücke ( $\text{F}^{3i}$ ) zu einem Cyclohexadienylradikal umlagert und in der Folge Benzol bildet. Ersetzt man in der Vorstufe ein H-Atom durch Deuterium (**134**), dann findet man die Markierung statistisch auf alle möglichen Positionen des als Zwischenstufe auftretenden Cyclohexadienylradikals **135** verteilt. Dies erklärt man sich mit einer Kaskade einer nicht endenden Sequenz von  $\beta$ -Spaltungen ( $\text{F}^{3o}$ ) und Cyclisierungen ( $\text{C}^{3x}$ ), aus der die Produkte aufgrund der konkurrierenden  $\text{F}^{3i}$ -Ringspaltung abfließen.<sup>[161, 162]</sup> Eine Reihe substituierter Verbindungen wurde spektroskopisch untersucht.<sup>[162]</sup> In einem empfindlichen Gleichgewicht stehende Umlagerungsmöglichkeiten kann man leicht durch strukturelle Veränderungen in eine andere Richtung leiten. Dies wird dadurch belegt, dass das vinyloge Bicyclo[5.1.0]octa-2,4-dienylradikal keinen analogen Rundgang beschreitet.<sup>[163, 164]</sup>

Auch ein dreidimensionales Analogon dieser „Rundgang“-Umlagerung wurde gefunden. Bei der Reduktion von 9-Bromtricyclo[3.3.1.0<sup>2,8</sup>]nona-3,6-dien (9-Brombarbaralan) mit Tributylzinnhydrid entsteht Bicyclo[3.2.2]nona-2,6,8-trien

(83 %) neben nicht umgelagertem Barbaralan (2 %).<sup>[165]</sup> Spektroskopische Untersuchungen und Deuteriummarkierung (**136**) ergaben, dass eine bemerkenswerte Folge von Ringöffnungs- und Cyclisierungsschritten die Struktur fluktuierend macht und das ungepaarte Elektron gleichmäßig auf alle C-Atome verteilt (Schema 38).<sup>[166]</sup> Das Tricyclo[3.3.1.0<sup>2,8</sup>]nona-3,6-dienylradikal **137** geht über eine  $\text{F}^3$ -Ringspaltung in das Bicyclo[3.2.2]nona-2,6,8-trienylradikal **138** über. Diese Reaktion kann mit Hilfe von vier  $\text{C}^{3x}$ -Cyclisierungen umgekehrt werden. Das Radikal **138** ist allerdings durch eine Allyl-artige Elektronendelokalisierung stabilisiert und überwiegt darum im Gleichgewicht. Eine Reihe von  $(\text{C}^{3x}\text{F}^3)_n$ -Sequenzen (ein Teil davon ist in Schema 38 aufgeführt) verteilt das Deuterium auf alle Positionen.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Wissenschaft vom „Programmieren“ organischer Moleküle, um von ihnen aus über mehrstufige Sequenzen radikalischer Umlagerungen gezielt bestimmte Strukturen herstellen zu können, wird immer ausgefeilter. Es gibt eine phänomenale Vielfalt an unimolekularen radikalischen Kaskaden, bei denen ein einzelnes Molekül über eine Kombination von vier Arten von Umlagerungen und gelegentlich unter Zuhilfenahme von ausgefalleneren Reaktionsfolgen vollkommen umgebaut wird. Diese Kaskaden und nicht Änderungen an den funktionellen Gruppen sind der Hauptgrund für einschneidende Gerüstumlagerungen, wenngleich mit jeder Kaskade gewöhnlich bei der Start- und/oder Abbruchreaktion auch Änderungen an den funktionellen Gruppen einhergehen. Bei Sequenzen mit mehrfachen Cyclisierungen entstehen Polycyclen, bei Wasserstoffverschiebungen und Gruppenwanderungen werden hingegen die Radikalzentren verschoben. Ringspaltungen machen vorab eingeführte Bindungsknüpungen zwar rückgängig, können aber, da sie gewöhnlich Mehrfachbindungen mit sich bringen, Cyclisierungen nach sich ziehen.

Ein praktisches System zur Klassifizierung der radikalischen Kaskaden wurde erstellt, das auf der Kombination der Mechanismen der einzelnen Reaktionsschritte dieser Kaskaden beruht. Für jede Kaskade gibt es eine Buchstabengruppe, die die Reaktionsfolge anzeigt. Dieser Code gibt zudem Anhaltspunkte zum Reaktionsverlauf und hilft dabei, Kaskaden zueinander in Beziehung zu setzen, zu bewerten und zu vergleichen und ihre Mechanismen abzuleiten.

Dreistufige Kaskaden aus  $\text{C}^{5x}$ -Cyclisierungen ergeben typischerweise lineare und anguläre Triquinane und verwandte Polycyclen. Mit dieser Methode ließen sich viele Naturstoffe, die diese Gerüste ganz oder teilweise enthalten, synthetisieren, ebenso Analoga mit einem, zwei oder drei Sechsringen. Acylradikale cyclisieren vorzugsweise gemäß einer  $\text{C}^{6n}$ -Reaktion zu Sechsringen; dieser Reaktionsweg lässt sich auch durch den Einbau von Methylgruppen an ungesättigten Bindungen programmieren, wenn die Methylgruppen fünf Atome von den jeweils gebildeten Radikalzentren entfernt sind. Auf diese Weise konnten Steroidgerüste teilweise und vollständig aufgebaut werden. Die Stereoselektivität ist oft sogar bei acyclischen Vorstufen gut, doch wurden auch

Strategien entwickelt, um eine noch bessere stereochemische Kontrolle zu erreichen. Die Strategie mit einem einzelnen Ring als Templat beginnt mit Vorstufen, die einen Fünf- oder Sechsring enthalten, der dann die Stereochemie von zwei oder mehr Cyclisierungen steuert. Durch Kombination all dieser Parameter konnte man eindrucksvolle Synthesen vieler Arten von Naturstoffen aus den Reihen der Terpene, Steroide und Alkaloide durchführen.

Unter den vielen komplizierten Kaskaden mit Ringspaltungsschritten sind die Ringerweiterungen synthetisch am nützlichsten; sie eröffneten den Zugang zu einer Vielzahl an Ringen mittlerer Größe und zu Polycyclen. Die Ringspaltung ist die Umkehrung der Cyclisierung. Besonders bei symmetrischen Strukturen kann dies zu reversiblen Sequenzen führen und damit endlos sich wiederholende Kaskaden auslösen, die von wunderbar fluktuierenden Strukturen getragen werden.

Von den 64 möglichen dreistufigen Kaskaden sind bisher lediglich 16 untersucht, wobei der Schwerpunkt auf den Sequenzen **CCC**, **CHC**, **CFC** und **FCC** lag. Kaskaden, die mit einer Wasserstoffverschiebung oder Gruppenwanderung beginnen, wurden kaum berührt. Das Feld, auf dem man vierstufige und noch längere Kaskaden entdecken kann, ist noch viel weiter, da bis heute erst weniger als 10 dieser Arten von Sequenzen untersucht wurden. Selbstverständlich wird Kaskaden mit mehrfachen Cyclisierungen, und darunter wiederum besonders den mit der größeren Zahl an Cyclisierungen weiterhin das Hauptinteresse gelten, da sie zu den ergiebigsten Strategien für eine schnelle Synthese von Polycyclen gehören. Kaskaden zur Herstellung von Heterocyclen machen zurzeit nur einen geringen Teil aus, und es gibt offensichtlich große Erweiterungsmöglichkeiten z.B. auf die Synthese von N-Heterocyclen und Alkaloiden ebenso wie auf die von O- und S-Heterocyclen. Bis jetzt wurden nur wenige Kaskaden kinetisch und mechanistisch genau untersucht. Wie in den sich bildenden polycyclischen Zwischenstufen Ringe, ungesättigte Bindungen und Radikalzentren einzigartig angeordnet sein können, lädt zu sonst ungünstigen Reaktionsschritten ein und beschleunigt günstige. Der Zugang zur kinetischen und thermodynamischen Quantifizierung ungewöhnlicher und ausgefallener Schritte steht darum einladend offen.

*Wir danken Professor D. C. Nonhebel für wertvolle Kommentare und dem EPSRC für die finanzielle Unterstützung eines Teils der eigenen Forschungsarbeiten, die hier beschrieben sind.*

Eingegangen am 29. August 2000 [A429]  
Übersetzt von Dr. Hans Jörg Meier, Konstanz

- [1] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131–163; L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136.
- [2] R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, 48, 13103–13159.
- [3] T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**.
- [4] G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 831–844.
- [5] H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1361; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1332–1334.

- [6] A. L. J. Beckwith, K. U. Ingold in *Rearrangements in Ground and Excited States*, Vol. 1 (Hrsg.: P. de Mayo), Academic Press, New York, **1980**, S. 161–310.
- [7] J. C. Walton, *Methoden Org. Chem. (Houben Weyl)*, Vol. E17c, **1997**, S. 2438–2525, 2566–2588 und 2623–2676.
- [8] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- [9] J.-M. Surzur in *Reactive Intermediates*, Vol. 2 (Hrsg.: R. A. Abramovitch), Plenum, New York, **1982**, S. 121–295.
- [10] A. G. Fallis, I. M. Brinza, *Tetrahedron* **1997**, 53, 17543–17594.
- [11] W. R. Bowman, C. F. Bridge, P. Brookes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1–14.
- [12] J. C. Walton, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 99–107; C. H. Schiesser, L. M. Wild, *Tetrahedron* **1996**, 52, 13265–13314.
- [13] M. Golea, J. M. López-Romero, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2591–2594, zit. Lit.
- [14] C.-K. Sha, F.-K. Lee, C.-J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9875–9876.
- [15] R. J. Boffey, M. Santagostino, W. G. Whittingham, J. D. Kilburn, *Chem. Commun.* **1998**, 1875–1876.
- [16] K. U. Ingold, J. C. Walton, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 72–77.
- [17] M. Malacria, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 289–306.
- [18] Kaskaden, die mit einem Radikal an einem Ring beginnen, betrachtet man als acyclisch, obwohl dieser Ring die Stereoselektivität beeinflussen kann. Siehe: D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1996**, S. 116–146.
- [19] A. L. J. Beckwith, T. Lawrence, A. K. Serelis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 484–485.
- [20] A. L. J. Beckwith, G. Phillipou, A. K. Serelis, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2811–2814.
- [21] P. J. Parsons, P. A. Willis, S. C. Eyley, *Tetrahedron* **1992**, 48, 9461–9472.
- [22] J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2193–2196.
- [23] T. Morikawa, T. Nishiwaki, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2407–2410.
- [24] O. Rhode, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **2000**, 56, 6479–6488; U. Albrecht, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 903–906; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 910–913; H. M. R. Hoffmann, U. Herden, M. Breithor, O. Rhode, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8383–8400.
- [25] C. Chatgililoglu, D. Crich, M. Komatsu, I. Ryu, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1991–2069.
- [26] D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4003–4008.
- [27] L. Chen, G. B. Gill, G. Pattenden, H. Simonian, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 31–43.
- [28] E. Lee, J. W. Lim, C. H. Yoon, Y.-S. Sung, Y. Kim, M. Yun, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8391–8392.
- [29] E. Lee, C. H. Yoon, T. H. Lee, S. Y. Kim, T. J. Ha, Y.-S. Sung, S.-H. Park, S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7469–7478.
- [30] S. Ozaki, E. Matsui, J. Waku, H. Ohmori, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2705–2708.
- [31] a) R. C. Denis, J. Rancourt, È. Ghio, F. Boutonnet, D. Gravel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2091–2095; b) R. C. Denis, D. Gravel, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4531–4534.
- [32] S. R. Baker, K. I. Burton, A. F. Parsons, J.-F. Pons, M. Wilson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 427–436, zit. Lit.
- [33] W. R. Bowman, P. T. Stephenson, A. R. Young, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5623–5626.
- [34] H.-Y. Lee, S. Lee, D. Kim, B. K. Kim, J. S. Bahn, S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7713–7716.
- [35] J. L. Esker, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4933–4940.
- [36] A. J. Clark, R. P. Filik, J. L. Peacock, G. H. Thomas, *Synlett* **1999**, 441–443.
- [37] M. Newcomb, D. J. Marquardt, T. M. Deeb, *Tetrahedron* **1990**, 46, 2329–2344.
- [38] W. R. Bowman, D. N. Clark, R. J. Marmon, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1275–1294; W. R. Bowman, D. N. Clark, R. J. Marmon, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1295–1310.
- [39] R. Breslow, S. S. Olin, J. T. Groves, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1837–1840.
- [40] B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339–363.



- [41] G. G. Melikyan, *Synthesis* **1993**, 833–850.
- [42] P. A. Zoretic, H. Fang, A. A. Ribeiro, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4779–4785.
- [43] B. B. Snider, J. J. Patricia, S. A. Kates, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2137–2143.
- [44] B. B. Snider, Q. Zhang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3185–3187.
- [45] B. B. Snider, J. E. Merritt, M. A. Domboski, B. O. Buckman, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5544–5553.
- [46] S. Kim, D. H. Oh, *Synlett* **1998**, 525–527.
- [47] Man kann die gesamte Reaktionsfolge auch als **CCAF<sub>2</sub>**-Kaskade betrachten.
- [48] D. P. Curran, S.-C. Kuo, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5653–5661.
- [49] D. P. Curran, W. Shen, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 755–770.
- [50] C. E. Schwartz, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9272–9284.
- [51] Y. Ozlu, D. E. Cladingboel, P. J. Parsons, *Synlett* **1993**, 357–358.
- [52] P. J. Parsons, C. S. Penkett, M. C. Cramp, R. I. West, E. S. Warren, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 647–660.
- [53] P. J. Parsons, C. S. Penkett, M. C. Cramp, R. I. West, J. Warrington, M. C. Saraiwa, *Synlett* **1995**, 507–509.
- [54] K. A. Parker, D. Fokas, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3927–3932; K. A. Parker, D. Fokas, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3933–3938.
- [55] Y.-J. Chen, C.-M. Chen, W.-Y. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2961–2962.
- [56] Y.-J. Chen, W.-H. Chang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2536–2539.
- [57] C.-K. Sha, F.-K. Lee, C.-J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9875–9876.
- [58] I. Ryu, N. Sonoda, D. P. Curran, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177–194.
- [59] S. Kim, J. H. Cheong, J. Yoo, *Synlett* **1998**, 981–982.
- [60] S. Kim, J. H. Cheong, *Synlett* **1997**, 947–949.
- [61] G. E. Keck, T. T. Wager, S. F. McHardy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9164–9165.
- [62] S. Kim, G. H. Joe, J. Y. Do, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5521–5522.
- [63] M. Kizil, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1409–1410.
- [64] L. Fensterbank, M. Malacria, S. M. Sieburth, *Synthesis* **1997**, 813–854.
- [65] K. Tamao, N. Ishida, T. Tanaka, M. Kumada, *Organometallics* **1983**, *2*, 1694–1696.
- [66] H. Nishiyama, T. Kitajima, T. Matsumoto, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2298–2300.
- [67] A. M. Gómez, J. C. López, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3859–3870.
- [68] F. Belval, A. Fruchier, C. Chavis, J.-L. Montero, M. Lucas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 697–703.
- [69] A. Matzeit, H. J. Schäfer, C. Amatore, *Synthesis* **1995**, 1432–1444.
- [70] X. Hoang-Cong, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2125–2126.
- [71] T. L. Fevig, R. L. Elliott, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5064–5067.
- [72] S. Handa, G. Pattenden, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, *4*, 196–215.
- [73] J. D. Winkler, V. Sridar, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1708–1709.
- [74] J. D. Winkler, V. Sridar, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6219–6222.
- [75] a) A. G. Myers, K. R. Condroski, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7926–7927; b) A. G. Myers, K. R. Condroski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3057–3083.
- [76] S. Tomida, T. Doi, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2363–2366.
- [77] S. A. Hitchcock, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4843–4846; S. A. Hitchcock, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7448.
- [78] S. A. Hitchcock, S. J. Houldsworth, G. Pattenden, D. C. Pryde, N. M. Thomson, A. J. Blake, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3181–3206.
- [79] A. J. Blake, G. J. Hollingworth, G. Pattenden, *Synlett* **1996**, 643–644.
- [80] a) G. Pattenden, A. J. Smithies, D. S. Walter, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2413–2416; b) G. Pattenden, A. J. Smithies, D. Tapolczay, D. S. Walter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 7–19.
- [81] M. J. Begley, G. Pattenden, A. J. Smithies, D. S. Walter, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2417–2420.
- [82] P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2091–2115, zit. Lit.
- [83] L. Yet, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9349–9403.
- [84] a) P. Dowd, W. Zhang, K. Mahmood, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 39–50; b) W. Zhang, Y. Hua, S. J. Geib, G. Hoge, P. Dowd, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12579–12592; c) W. Zhang, M. R. Collins, K. Mahmood, P. Dowd, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2729–2732.
- [85] a) P. J. Parsons, M. Penverne, I. L. Pinto, *Synlett* **1994**, 721–722; b) A. Demircan, P. J. Parsons, *Synlett* **1998**, 1215–1216.
- [86] D. P. Curran, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6051–6059.
- [87] D. P. Curran, D. Kim, H. T. Liu, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5900–5902.
- [88] a) V. Snieckus, J.-C. Cuevas, C. P. Sloan, H. Liu, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 896–898; b) D. Denemark, P. Hoffmann, T. Winkler, A. Waldner, A. De Mesmaeker, *Synlett* **1991**, 621–624.
- [89] a) D. Denemark, T. Winkler, A. Waldner, A. De Mesmaeker, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3613–3616; b) L. Williams, S. E. Booth, K. Undheim, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13697–13708.
- [90] a) D. P. Curran, A. C. Abraham, H. T. Liu, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4335–4337; b) D. P. Curran, H. T. Liu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1377–1393; c) J. Esker, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2779–2786.
- [91] D. P. Curran, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3142–3147.
- [92] B. J. Arora, U. Veith, N. J. Taylor, B. J. Chapell, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8727–8728.
- [93] L. Giraud, P. Renaud, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9162–9163.
- [94] R. Gosain, A. M. Norrish, M. E. Wood, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6673–6676.
- [95] Z. Cekovic, D. Ilijev, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1441–1444.
- [96] E. Bosch, M. D. Bachi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5581–5582.
- [97] J. Robertson, M. A. Peplow, J. Pillai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5825–5828.
- [98] D. Stien, D. Crich, M. P. Bertrand, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10779–10788.
- [99] D. P. Curran, J. Xu, E. Lazzarini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 3049–3059; A. Martinez-Grau, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5679–5698; D. P. Curran, J. Xu, *Synlett* **1997**, 1102–1104.
- [100] S. Amrein, M. Bossart, T. Vasella, A. Studer, *J. Org. Chem.* **2000**, *70*, 4281–4288.
- [101] R. A. Batey, J. D. Harling, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11421–11444.
- [102] M. Fagnoni, P. Schmoldt, T. Kirschberg, J. Mattay, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6427–6444.
- [103] R. A. Batey, J. D. Harling, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8031–8052.
- [104] E. J. Enholm, Z. J. Jia, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 174–181.
- [105] Die Faktoren, die Ringöffnungsreaktionen steuern, werden in Lit. [7] und [90] diskutiert.
- [106] a) C. Roberts, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 879–885; b) R. A. Batey, P. Grice, J. D. Harling, W. B. Motherwell, H. S. Rzepa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 942–944.
- [107] M. P. Bertrand, R. Nougier, A. Archavlis, A. Carrière, *Synlett* **1994**, 736–738.
- [108] a) K. S. Feldman, C. J. Burns, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4601–4602; b) K. S. Feldman, H. M. Berven, A. L. Romanelli, M. Parvez, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6851–6856.
- [109] K. Miura, K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1543–1546.
- [110] A. Johns, J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 837–840.
- [111] R. C. Gash, F. MacCorquodale, J. C. Walton, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5531–5538.
- [112] D. De Smaele, P. Bogaert, N. De Kimpe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9797–9800.
- [113] B. De Boeck, N. Herbert, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6971–6974.
- [114] G. L. Lange, A. Merica, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7897–7900.
- [115] Y. Yamamoto, M. Ohno, S. Eguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9653–9661.
- [116] D. E. O'Dell, J. T. Loper, T. L. MacDonald, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5225–5229.
- [117] E. W. Della, C. H. Schiesser, D. K. Taylor, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 1329–1333.
- [118] E. W. Della, D. E. Pigou, C. H. Schiesser, D. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4659–4664.

- [119] a) X. C. Xing, M. Demuth, *Synlett* **1999**, 987–990; b) U. Hoffmann, Y. Gao, B. Pandey, S. Klinge, K.-D. Warzecha, C. Krüger, H. D. Roth, M. Demuth, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10358–10359.
- [120] C. Heinemann, X. C. Xing, K.-D. Warzecha, P. Ritterskamp, H. Gorner, M. Demuth, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 2167–2176.
- [121] P. A. Zoretic, M. Wang, Y. Zhang, Z. Shen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1806–1813.
- [122] P. A. Zoretic, Y. Zhang, H. Fang, A. A. Ribeiro, G. Dubey, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1162–1167.
- [123] a) P. A. Zoretic, Z. Chen, Y. Zhang, A. A. Ribeiro, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7909–7912; b) P. A. Zoretic, H. Fang, A. A. Ribeiro, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7213–7218.
- [124] L. Chen, G. B. Gill, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2593–2596.
- [125] G. Pattenden, L. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4191–4194.
- [126] S. Handa, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 843–845.
- [127] M. M. Dombroski, S. A. Kates, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2759–2769.
- [128] B. B. Snider, J. Y. Kiselgof, B. M. Foxman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7945–7952.
- [129] M. Elliott, A.-L. Dhimane, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3427–3428.
- [130] B. P. Haney, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2007–2013, zit. Lit.
- [131] J. Marco-Contelles, *Chem. Commun.* **1996**, 2629–2630.
- [132] S. Wu, M. Journet, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8601–8604.
- [133] E. Maudru, G. Singh, R. H. Wightman, *Chem. Commun.* **1998**, 1505–1506.
- [134] P. Devin, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6764–6765.
- [135] D. L. J. Clive, Y. Tao, A. Khodabocus, Y.-J. Wu, A. G. Angoh, S. M. Bennett, C. N. Boddy, L. Bordeleau, D. Kellner, G. Kleiner, D. S. Middleton, C. J. Nichols, S. R. Richardson, P. G. Vernon, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11275–11286.
- [136] a) L. Fensterbank, A.-L. Dhimane, S. Wu, E. Lacôte, S. Bogen, M. Malacria, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11405–11420; b) S. Bogen, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3992–3993; c) M. Journet, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1893–1896; d) S. Bogen, M. Gulea, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4920–4925; e) S. Bogen, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 819–825.
- [137] a) M. Sannigrahi, D. L. Mayhew, D. L. J. Clive, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2776–2788; b) D. L. J. Clive, W. Yang, *Chem. Commun.* **1996**, 1605–1606; c) D. L. J. Clive, M. Cantin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 319–320.
- [138] a) Y.-M. Tsai, K.-H. Tang, W.-T. Jiaang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7767–7770; b) Y.-M. Tsai, S.-Y. Chang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 981–982; c) Y.-M. Tsai, K.-H. Tang, W.-T. Jiaang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1303–1306.
- [139] C. Wang, X. Gu, M. S. Yu, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8355–8370.
- [140] H. Nemoto, M. Shiraki, N. Yamada, N. Raku, K. Fukumoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6355–6358.
- [141] a) R. J. Boffey, W. G. Whittingham, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5625–5628; b) R. J. Boffey, M. Santagostino, W. G. Whittingham, J. D. Kilburn, *Chem. Commun.* **1998**, 1875–1876; c) K. G. Pike, C. Destabel, M. Anson, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5877–5880; d) M. Santagostino, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1365–1368; e) M. Santagostino, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8863–8866; f) C. Destabel, J. D. Kilburn, J. Knight, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11267–11288 und 11289–11302.
- [142] G. J. Hollingworth, G. Pattenden, D. J. Schulz, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 381.
- [143] A. Nishida, H. Takahashi, H. Takeda, N. Takada, O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 902–904.
- [144] J. Malmström, V. Gupta, L. Engman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3318–3323.
- [145] J. Rancourt, V. Gorys, E. Jolicoeur, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5339–5342.
- [146] P. Renaud, L. Andrau, K. Schenk, *Synlett* **1999**, 1462–1464.
- [147] K. S. Feldman, H. M. Berven, A. L. Romanelli, M. Parvez, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6851–6856.
- [148] a) C. L. Mowbray, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 127–130; b) C. W. Ellwood, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1591–1594.
- [149] M. T. Crimmins, C. M. Dudek, A. W. H. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 181; M. T. Crimmins, Z. Wang, L. A. McKerlie, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1747.
- [150] J. Boivin, E. Fouquet, S. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1055–1057.
- [151] V. Krishnamurthy, V. H. Rawal, *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 341–344.
- [152] a) G. Chambournier, V. Krishnamurthy, V. H. Rawal, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6313–6316; b) V. H. Rawal, R. C. Newton, V. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5181–5183.
- [153] a) F. E. Ziegler, A. K. Petersen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 809–812; b) F. E. Ziegler, A. K. Petersen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2707–2714.
- [154] a) P. Galatsis, S. D. Millan, T. Faber, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1215–1220; b) S. Kim, S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6575–6578.
- [155] M. Afzal, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 937–945.
- [156] A. Boto, R. Hernández, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8209–8217, zit. Lit.
- [157] V. H. Rawal, H. M. Zhong, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5197–5200.
- [158] P. E. Eaton, Y. C. Yip, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7692–7697; S.-Y. Choi, P. E. Eaton, M. Newcomb, Y. C. Yip, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6326–6329.
- [159] E. W. Della, N. J. Head, P. Mallon, J. C. Walton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10730–10738.
- [160] G. T. Binnmore, E. W. Della, G. M. Elsey, N. J. Head, J. C. Walton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2759–2766.
- [161] K. U. Ingold, J. C. Walton, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 72–77.
- [162] R. Sustmann, F. Lübke, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 42–56; F. Lübke, R. Sustmann, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 57–70.
- [163] P. N. Culshaw, M. Dalton, F. MacCorquodale, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 531–536.
- [164] H.-G. Korth, R. Sustmann, W. Sicking, F.-G. Klärner, H. I. Tashtoush, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1917–1927.
- [165] J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 468–469; W. N. Washburn, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6235–6236.
- [166] J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 2169–2176.