

## Ti-katalysierte Tandemreaktion

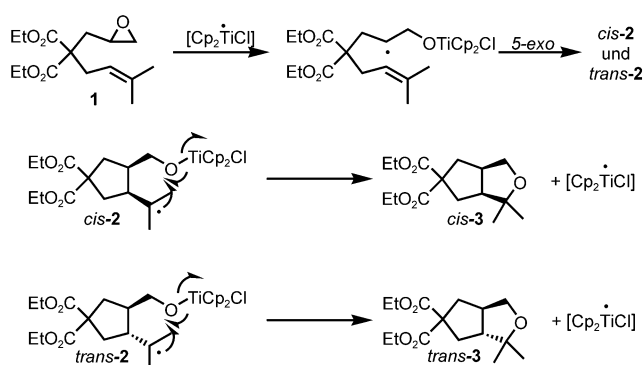
Eine radikalische Tandemreaktion mit  
homolytischer Substitution an einer  
Titan-Sauerstoff-Bindung\*\*

Andreas Gansäuer,\* Björn Rinker, Marianna Pierobon,  
Stefan Grimme,\* Mareike Gerenkamp und  
Christian Mück-Lichtenfeld

Professor Manfred T. Reetz  
zum 60. Geburtstag gewidmet

In den letzten Jahren wurden Radikale in zunehmendem Maße in der Synthese komplexer Moleküle eingesetzt. Dies geschah besonders im Hinblick auf milde Reaktionsbedingungen, hohe Toleranz gegen funktionelle Gruppen und breite Zugänglichkeit von interessanten Strukturen, oft in sequenziellen Reaktionen.<sup>[1]</sup>

Hier stellen wir unsere ersten Resultate einer neuen radikalischen Tandemreaktion vor,<sup>[1b]</sup> deren Schlüsselschritt die bisher unbekannte homolytische Substitution an einer Ti-O-Bindung unter Bildung eines Tetrahydrofurans ist. Die geplante Sequenz ist in Schema 1 dargestellt. Die ersten Stufen umfassen die Titanocen-vermittelte Öffnung von **1** mit nachfolgender Cyclisierung nach der Methode von Nugent und RajanBabu,<sup>[2]</sup> die wir in einer katalytischen Reaktion zur



**Schema 1.** Konzept der Titanocen-katalysierten Tandemreaktion mit Tetrahydrofuranbildung.

[\*] Prof. Dr. A. Gansäuer, B. Rinker, Dr. M. Pierobon  
Kekulé-Institut für Organische Chemie und  
Biochemie der Universität Bonn  
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53127 Bonn (Deutschland)  
Fax: (+49) 228-73-4760  
E-mail: andreas.gansaueuer@uni-bonn.de

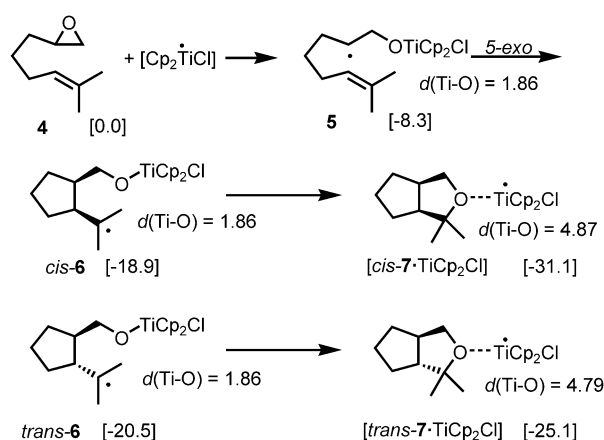
Prof. Dr. S. Grimme, M. Gerenkamp, Dr. C. Mück-Lichtenfeld  
Organisch-Chemisches Institut  
Universität Münster  
Corrensstraße 40, 49149 Münster (Deutschland)  
Fax: (+49) 251-83-36515  
E-mail: grimmes@uni-muenster.de

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Gerhard-Hess-Programm) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung.

Erzeugung der Radikale *cis*- und *trans*-**2** weiterentwickelt haben.<sup>[3]</sup>

Der zweite und konzeptionell neue Schritt besteht im intramolekularen Angriff des tertiären Radikalzentrums von **2** an der Ti-O-Bindung. Mechanistisch betrachtet handelt es sich dabei um eine homolytische Substitution des  $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ -Radikals.<sup>[4]</sup> In dieser Studie wurden somit erstmals Metall-Sauerstoff-Bindungen als neue und nützliche Klasse von Radikalacceptoren verwendet. Als Folge dieser Substitution wird der Redox-Katalysator  $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$  regeneriert. Unseres Wissens ist dieses Konzept einer katalytischen Redox-Isomerisierung bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Da die zweite Cyclisierung keine eingängige Reaktion ist – eine als stark angenommene Ti-O-Bindung wird unter Bildung einer C-O-Bindung gespalten –, berechneten wir die Umsetzung des Modell-Systems **4** mit Dichtefunktional(DFT)-Methoden wie in Schema 2 dargestellt.<sup>[5]</sup> Wie



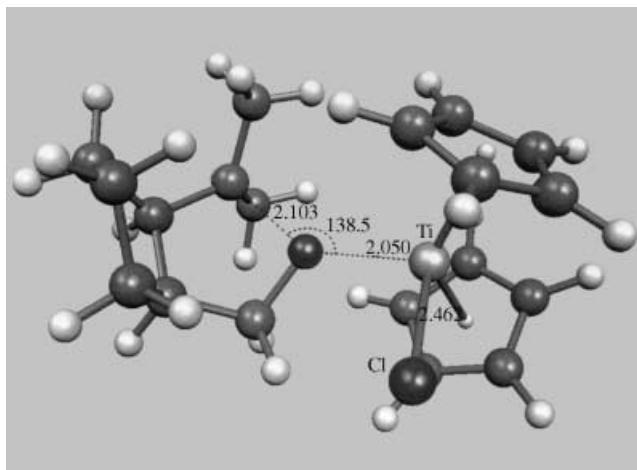
**Schema 2.** Intermediate bei der Umsetzung des Epoxids **4** nach DFT-Rechnung. Die relativen Energien in Klammern sind in  $\text{kcal mol}^{-1}$  angegeben und beziehen sich auf die getrennten Reaktanten (**4** und das  $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ -Radikal) (Bindungslängen in Å).<sup>[5]</sup>

erwartet,<sup>[1c,6]</sup> ist sowohl die Öffnung von **4** ( $-8.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) als auch die 5-*exo*-Cyclisierung von **5** ( $-12.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  für *trans*-**6**,  $-10.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  für *cis*-**6**) exotherm. Trotz der thermodynamischen Präferenz für *trans*-**6** ist die Bildung von *cis*-**6** nach den Beckwith-Houk-Regeln<sup>[6]</sup> und unseren eigenen Rechnungen mit vergleichbaren Systemen kinetisch bevorzugt. Eine detaillierte Analyse der Übergangsstrukturen bei Titanocen-vermittelten Cyclisierungen wird Gegenstand einer zukünftigen Veröffentlichung sein.

Die Schlüsselschritte der Tandemreaktion, d. h. die Bildung der  $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ -Komplexe von *cis*-**7** und *trans*-**7**, sind den Rechnungen zufolge ebenfalls exotherm ( $-12.2$  und  $-4.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Die Spaltung der Titan-Sauerstoff-Bindung sollte somit möglich sein. Die gegenüber *cis*-**7** niedrige Bildungsenergie von *trans*-**7** kann auf die hohe Spannung des resultierenden *trans*-verknüpften Bicyclo[3.3.0]-Systems zurückgeführt werden. Die in Schema 2 dargestellten Produktkomplexe,  $[\text{7} \cdot \text{TiCp}_2\text{Cl}]$ , sind etwas stabiler ( $-31.1$  und  $-25.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) als die getrennten Moleküle. Da Entropieeffekte die Trennung des Produktkomplexes begünstigen,

wird  $\Delta G$  aller Wahrscheinlichkeit nach negativ sein und der Katalysator, wie für eine effiziente Katalyse erwünscht, regeneriert.

Die relativen Energien der Übergangsstruktur sowie von **6** und **7** wurden durch MP2-Rechnungen bestätigt. Die Übergangsstruktur bei der Bildung von [*cis*-**7**-Cp<sub>2</sub>TiCl] ist in Abbildung 1 gezeigt. Dieser abschließende Ringschluss hat



**Abbildung 1.** Übergangsstruktur des Ringschlusses von *cis*-**6** zu [*cis*-**7**-TiCp<sub>2</sub>Cl] (Bindungslängen in Å).

eine niedrige Aktivierungsenergie (+11.4 kcal mol<sup>-1</sup>) und sollte daher auch bei niedrigen Temperaturen realisierbar sein. Die Ti-O- und C-O-Bindungen sind im Übergangszustand ähnlich lang. Dies deutet darauf hin, dass eine konzertierte homolytische Substitution<sup>[4]</sup> stattfindet, die der S<sub>N</sub>2-Reaktion mit anionischen Nucleophilen ähnelt. Die berechneten Spin-Dichten weisen eindeutig darauf hin, dass sich das Radikalzentrum vom Kohlenstoff zum Metall verschiebt (C +0.37, O -0.05, Ti +0.70).

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass sowohl aus kinetischen als auch aus thermodynamischen Gründen ausschließlich *cis*-**3** präparativ zugänglich sein wird. Bei Umsetzungen ähnlicher Substrate wie **1** wurden in Übereinstimmung mit den Beckwith-Houk-Regeln<sup>[1c,6]</sup> typischerweise Selektivitäten von 85:15 bis 90:10 zugunsten des *cis*-Isomers beobachtet.<sup>[2a,d,3a,b,e]</sup> Das einfach zugängliche Epoxyolefin **1** ist somit ein günstiger Ausgangspunkt für die präparativen Untersuchungen.

Wir haben das tertiäre Radikal **2** als Schlüsselintermediat für die Tandemreaktion gewählt, da es gegen H-Atom-Abstraktion oder Reduktion durch ein zweites Äquivalent des Titan(III)-Reagens zu einer metallorganischen Verbindung<sup>[2,3]</sup> relativ inert ist. Allerdings wurde in Abwesenheit anderer Reaktionskanäle diese Reduktion beobachtet.<sup>[7]</sup> Unsere Ergebnisse der Umsetzungen von **1** sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Reaktion verlief in THF oder Essigsäureethylester in Gegenwart von 10 Mol-% [Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>] als Katalysatorvorstufe und Reduktionsmittel (Mn- oder Zn-Staub, 2.0–0.2 Äquiv.) mit zufriedenstellender Ausbeute an *cis*-**3** von bis zu 66%. Eine Bildung von *trans*-**3** wurde

**Tabelle 1:** Optimierung der Titanocen-katalysierten Tandemreaktion von **1**.<sup>[a][8]</sup>

Nr.	Katalysator	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	[Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> ] (10 Mol-%)	THF, Zn (2 Äquiv.), Coll-HCl (2.5 Äquiv.)	57 <sup>[b]</sup>
2	[Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> ] (10 Mol-%)	THF, Mn (2 Äquiv.), Coll-HCl (2.5 Äquiv.)	51 <sup>[b]</sup>
3	[Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> ] (10 Mol-%)	THF, Mn (0.2 Äquiv.), Coll-HCl (0.5 Äquiv.)	66 <sup>[c]</sup>
4	[Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> ] (10 Mol-%)	EE, Zn (0.2 Äquiv.), Coll-HCl (0.5 Äquiv.)	63 <sup>[d]</sup>
5	[Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> ] (10 Mol-%)	THF, Mn (0.2 Äquiv.), Coll-HCl (0.5 Äquiv.)	66 <sup>[e]</sup>
6	[Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> ] (100 Mol-%)	THF, Zn (2 Äquiv.)	50 <sup>[b]</sup>
7	[CpTiCl <sub>3</sub> ] (10 Mol-%)	THF, Mn (0.2 Äquiv.), Coll-HCl (0.5 Äquiv.)	48 <sup>[f]</sup>

[a] Coll = Collidin, EE = Essigsäureethylester. [b] 24 h, RT. [c] 20 h, RT. [d] 60 h, RT. [e] 4 h, 70 °C. [f] 16 h, RT.

erwartungsgemäß nicht beobachtet. Die Verwendung von Mn und Zn führte zu fast identischen Resultaten (Einträge 1–4).

Die Experimente lassen darauf schließen, dass eine niedrige Konzentration des Titan(III)-Reagens aufgrund der Verlangsamung der unerwünschten Reduktion des tertiären Radikals für hohe Ausbeuten essenziell ist. Folglich ergibt die stöchiometrische Verwendung von [Cp<sub>2</sub>TiCl] (Eintrag 7) eine reduzierte Ausbeute. Die Verwendung von Essigsäureethylester mit Zn (Eintrag 4) ist vorteilhaft, da die Reduktion von Titan(IV) deutlich langsamer verläuft.

Aus *trans*-**2** wurden Produkte einer einfachen reduktiven Cyclisierung erhalten. Ein Zusatz von Collidinhydrochlorid (0.5 Äquiv., nicht optimiert) war notwendig, um den Katalysator durch Protonierung der Ti-O- und C-O-Bindung zu regenerieren.<sup>[2a,b,e]</sup> Eintrag 6 zeigt, dass Collidinhydrochlorid für die eigentliche Reaktion nicht essenziell ist. Ohne Reduktionsmittel wurde kein Produkt gebildet, d.h., die Umsetzung verläuft tatsächlich unter Titan(III)-Katalyse. Die Reaktion konnte durch Erhitzen auf 70 °C ohne Ausbeuterückgang beschleunigt werden (Eintrag 5). Die Beobachtung, dass [CpTiCl<sub>3</sub>] zu schlechteren Ergebnissen führt (Eintrag 7), stützt unseren mechanistischen Vorschlag. Mit diesem Katalysator sollte die Titan-Sauerstoff-Bindung aufgrund der höheren Lewis-Acidität des Titans und der reduzierten sterischen Wechselwirkung des Alkoxids stärker und somit schwieriger zu spalten sein.

Die Umsetzung ist wegen der katalytischen Reaktionsbedingungen und der in der Radikalchemie seltenen Atomökonomie<sup>[9]</sup> von besonderer Attraktivität. Der Einsatz anderer häufig verwendeter Elektronentransferreagentien wie SmI<sub>2</sub>,<sup>[10]</sup> CrCl<sub>2</sub><sup>[11]</sup> und VCl<sub>2</sub><sup>[12]</sup> führte nicht zu den gewünschten Produkten.

Weitere Tandemreaktionen mit ähnlichen Substraten wie **1** sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Mit trisubstituierten Olefinen (Einträge 1–4) verliefen die Reaktionen mit zufriedenstellenden Ausbeuten. Besonders interessant sind die spirotricyclischen Verbindungen **9**, **11** und **13**, für die keine einfachen Synthesewege bekannt sind. Der Wert der Titanocen-katalysierten Synthese wird insbesondere anhand des Bicyclo[4.3.0]-Systems **17** (Eintrag 5) deutlich. Anders als bei

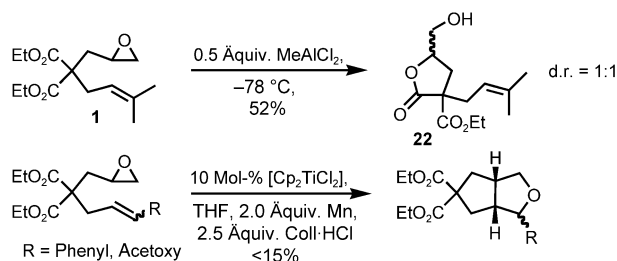
**Tabelle 2:** Anwendungsbreite der Titanocen-katalysierten Tandemreaktion.

Nr.	Reaktant	Produkt	Ausbeute [%]
1			61 <sup>[a]</sup>
2			62 <sup>[b]</sup>
3			62 <sup>[a]</sup>
4			64 <sup>[b]</sup>
5			66 <sup>[b]</sup> , d.r. = 88:12
6			60 <sup>[c]</sup> , d.r. = 80:20
7			63 <sup>[c]</sup> , d.r. > 98:2

[a] 10 Mol-%  $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ , Zn, EtOAc (0.02 M). [b] 10 Mol-%  $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ , THF (0.1 M), Mn. [c] 20 Mol-%  $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ , EtOAc (0.02 M), Zn.

unserem System verlaufen 6-*exo*-Cyclisierungen normalerweise weniger effizient als die entsprechenden 5-*exo*-Cyclisierungen.<sup>[1]</sup> 1,2-disubstituierte Olefine ergaben ebenfalls die gewünschten Produkte (Einträge 6 und 7). Mit der diastereo-konvergenten Synthese von **21** gelang die Herstellung einer tricyclischen Verbindung mit vollständiger Diastereoselektivität in nur drei Stufen aus kommerziellen Ausgangsmaterialien. Dies demonstriert das Potenzial unserer Reaktion für die Synthese komplexer Moleküle.

Auch wenn sämtliche experimentelle Daten und die Rechnungen auf den radikalischen Mechanismus hindeuten, untersuchten wir die Möglichkeit einer kationischen Reaktion.<sup>[13,14]</sup> **1** wurde dabei weder von  $\text{MnCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , Campher-sulfonsäure,  $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$  noch von 2,4,6-Collidinhydrochlorid zu **3** umgesetzt,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  führte zur Zersetzung. Im Fall von  $\text{MeAlCl}_2$ <sup>[13]</sup> konnte außer reisolierstem **1** (23 %) lediglich das Lacton **22** (52 %), wie in Schema 3 gezeigt, erhalten werden. Folglich ist eine nucleophile Substitution unter unseren Bedingungen unwahrscheinlich. Den beiden in Schema 3 dargestellten Beispielen zufolge ist die Oxidation des Radikals *cis*-**2** zu einem Kation durch einen Radical-Polar-Crossover-Mechanismus<sup>[14]</sup> und THF-Ringschluss durch  $\text{S}_\text{N}1$ -Reaktion ebenfalls unwahrscheinlich. In beiden Fällen wurden nur geringe Mengen (< 15 % gemäß NMR-Spektrum der Rohmischung) der gewünschten Produkte gebildet. Sowohl die Phenyl- als auch die Acetoxygruppe sollten die Oxidation des Radikals durch mesomere Effekte erleichtern. Zudem würde dieser Mechanismus die Gegenwart eines


**Schema 3.** Experimentelle Hinweise sprechen gegen die Bildung kationischer Intermediate bei der Umsetzung von **1**.

Oxidationsmittels voraussetzen. Unter unseren reduzierenden Bedingungen – ein Überschuss an Metallpulver ist stets zugegen – ist dies unwahrscheinlich.

Eingegangen am 20. Februar 2003,  
veränderte Fassung am 3. April 2003 [Z51240]

**Stichwörter:** Epoxide · Homolytische Substitution · Radikalreaktionen · Tandemreaktionen · Titan

- [1] a) *Radicals in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Renaud, M. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; b) A. J. McCarroll, J. C. Walton, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2225; c) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1996**; d) J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**.
- [2] a) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561; b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525; c) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408; d) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986.
- [3] a) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849; c) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909; d) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771; e) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Synthesis* **2001**, 2500; f) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3341; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206.
- [4] a) C. H. Schiesser, L. M. Wild, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13265; b) J. C. Walton, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 99.
- [5] Alle DFT-Rechnungen wurden mit dem Programmpaket Turbomole ausgeführt.<sup>[5a]</sup> Die Geometrien und Energien wurden mit dem BP-Funktional<sup>[5b,c]</sup> und dem TZVP-Basisatz<sup>[5d]</sup> unter Verwendung unbeschränkter Wellenfunktionen erhalten. Der Übergangszustand wurde durch Verwendung eines Eigenvektor-Following-Algorithmus bestimmt.<sup>[5e]</sup> Spindichten des Übergangszustandes wurden durch Mulliken-Populationsanalyse berechnet. a) Turbomole 5.3; R. Ahlrichs, M. Bär, H.-P. Baron, R. Bauernschmitt, S. Böcker, M. Ehrig, K. Eichkorn, S. Elliot, F. Furche, F. Haase, M. Häser, H. Horn, C. Huber, U. Huniar, M. Kattaneck, C. Kölmel, M. Kollwitz, K. May, C. Ochsenfeld, H. Öhm, A. Schäfer, U. Schneider, O. Treutler, M. von Armin, F. Weigend, P. Weis, H. Weiss, Universität Karlsruhe, **2002**; b) A. D. Becke, *Phys. Rev. B* **1988**, *38*, 3098; c) J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822; d) A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829; e) EF-Routine in Mopac6: J. Baker, *J. Comput. Chem.* **1986**, *7*, 385.

- [6] a) A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3925; b) D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959.
- [7] A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4074.
- [8] Allgemeines Syntheseprotokoll: Collidinhydrochlorid (79 mg, 0.5 mmol, 0.5 Äquiv.) wurde im Vakuum durch vorsichtiges Erwärmen getrocknet. Wasserfreies THF (10 mL), [Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>] (25 mg, 0.1 mmol, 0.1 Äquiv.) und Manganpulver (11 mg, 0.2 mmol, 0.2 Äquiv.) wurden zugegeben und die Suspension bei Raumtemperatur gerührt, bis eine grüne Farbe erhalten wurde. Nach Zugabe von **1** (284 mg, 1.0 mmol) wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von HCl (2N, 30 mL) und MTBE (Methyl-*tert*-butylether) (30 mL) beendet und die organische Phase abgetrennt. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan (2 × 30 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL), H<sub>2</sub>O (2 × 30 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch Chromatographie an SiO<sub>2</sub> gereinigt. *cis*-**3** wurde mit 66 % Ausbeute (189 mg) erhalten.
- [9] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.
- [10] Übersichten zu SmI<sub>2</sub>: a) H. B. Kagan, J.-L. Namy, *Tetrahedron* **1986**, 42, 6573; b) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29; c) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307; d) T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 355; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 345; e) A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745.
- [11] Übersicht: A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991.
- [12] a) J. H. Freudenberger, A. W. Konradi, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8014; b) A. W. Konradi, S. J. Kemp, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1316.
- [13] Y. Mi, J. V. Schreiber, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11290, zit. Lit.
- [14] Eine neuere Übersicht: J. A. Murphy in *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: P. Renaud, M. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 298, zit. Lit.