

Radikale durch Heterocyclen-Öffnung

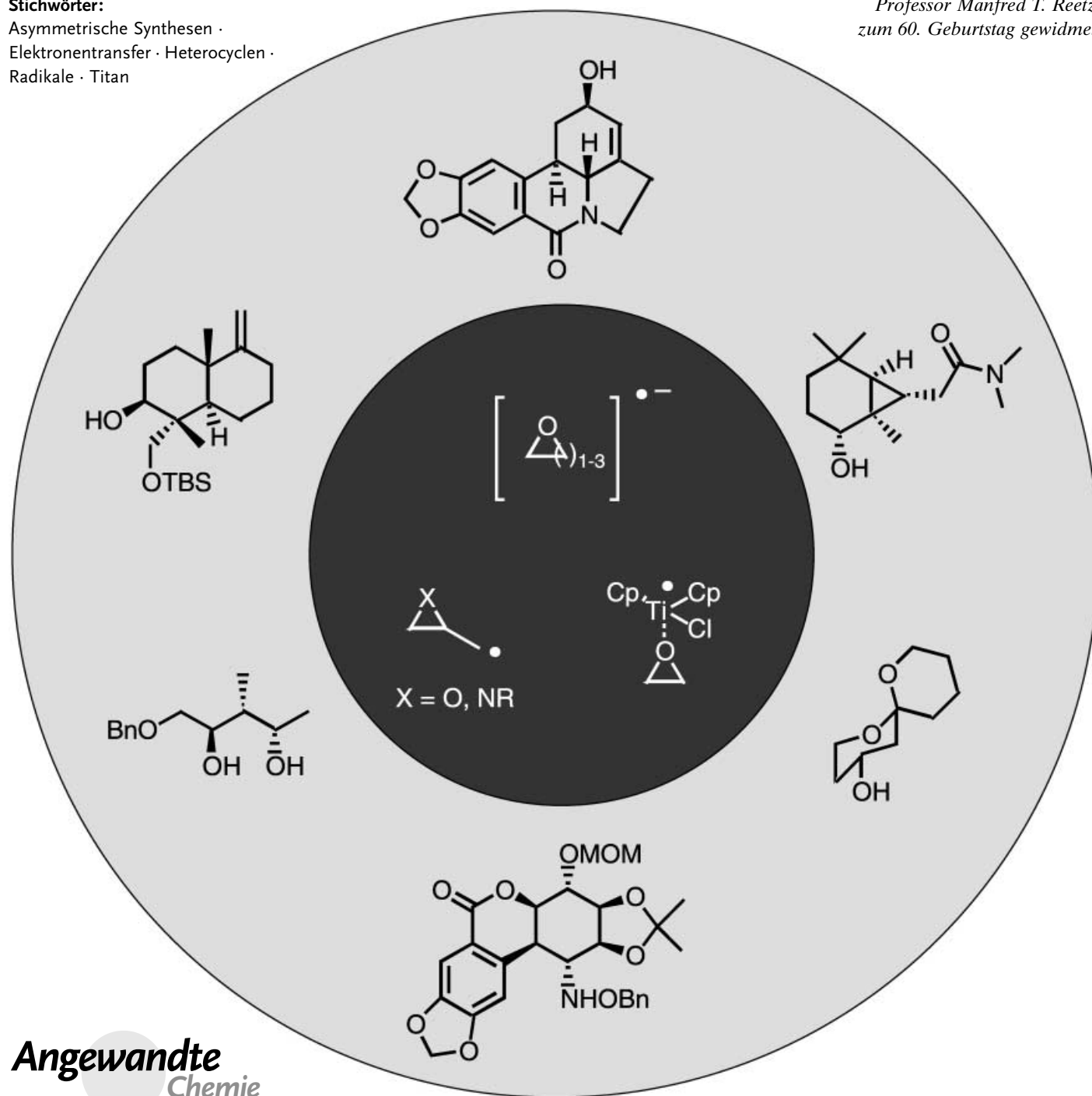
Gespannte Heterocyclen in der Radikalchemie

Andreas Gansäuer,* Thorsten Lauterbach und Sanjay Narayan

Stichwörter:

Asymmetrische Synthesen ·
Elektronentransfer · Heterocyclen ·
Radikale · Titan

Professor Manfred T. Reetz
zum 60. Geburtstag gewidmet



In den vergangenen Jahrzehnten ist die Zahl der Anwendungen von Radikalen in der Synthese durch die Einführung effizienter Ketten- und Elektronentransfer-Reaktionen sprunghaft angestiegen. Insbesondere gespannte Heterocyclen haben sich als nützliche und leicht zugängliche Radikalvorstufen erwiesen. Die Erzeugung von Carbinylradikalen der Heterocyclen hat viele elegante Anwendungen von Heteroatom-zentrierten Radikalen ermöglicht, z. B. β -Fragmentierungen, Cyclisierungen und intramolekulare Wasserstoffatom-abstraktionen. Mit aromatischen Radikalanionen gelingt der direkte Elektronentransfer auf gespannte Heterocyclen. Die folgende Ringöffnung vereint die Vorzüge von metallorganischer Chemie und Radikalchemie bei der Synthese funktionalisierter Organolithium-reagentien. Epoxide werden mit hoher Regioselektivität durch stöchiometrische oder katalytische Mengen an Titanocen(III)-Reagentien zu β -Titanoxyradikalen geöffnet. Dadurch sind zahlreiche neue Anwendungen in der Naturstoffsynthese denkbar.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	5715
2. Epoxid-, Oxetan- und Aziridinöffnung durch Bildung der entsprechenden Carbinylradikale	5715
3. Reduktive Öffnung von Heterocyclen durch Elektronentransfer von aromatischen Radikalanionen	5720
4. Epoxidöffnung durch Elektronentransfer von Metallkomplexen	5722
5. Zusammenfassung und Ausblick	5728

1. Einleitung

Während der vergangenen Jahrzehnte hat sich die Radikalchemie zu einem zentralen Forschungsgebiet der Organischen Chemie entwickelt.^[1] Der wohl wichtigste Grund dafür ist die Entwicklung effizienter Kettenreaktionen.^[1]

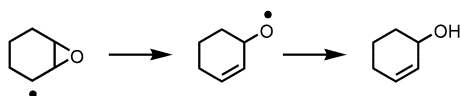
Gespannte Heterocyclen, die effizient radikalisch geöffnet werden können, spielen als Radikalvorstufen eine besondere Rolle. Aus diesen Verbindungen konnten drei wichtige Arten von reaktiven Intermediaten hergestellt werden: Heteroatom- und Kohlenstoff-zentrierte Radikale sowie Radikalanionen. Dieser Aufsatz fasst die relevanten historischen und aktuellen Entwicklungen auf diesem Gebiet zusammen.^[2]

2. Epoxid-, Oxetan- und Aziridinöffnung durch Bildung der entsprechenden Carbinylradikale

2.1. Epoxidöffnungen

2.1.1. Frühe Beispiele

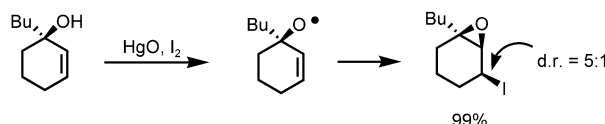
Die erste Öffnung eines Heterocyclen durch freie Radikale wurde 1963 beschrieben. Durch Wasserstoffatom-Abstraktion aus Epoxiden konnten Epoxycarbinylradikale erhalten werden, die durch Spaltung der C-O-Bindung reagierten (Schema 1).^[3] Die Analogie zur Öffnung der Cyclopropylcarbinylradikale wurde umgehend erkannt.^[2c]



Schema 1. Erste Epoxycarbinylradikal-Öffnung durch Gritter et al.^[3]

2.1.2. Kinetik und Mechanismus der Epoxidöffnung

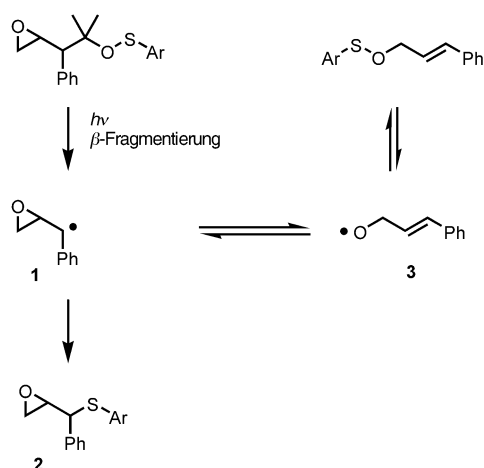
Zunächst wurde gezeigt, dass die Ringöffnung wie bei Cyclopropylcarbinylradikalen reversibel verläuft. Im Fall der Epoxidöffnung können die Radikale jedoch hoch selektiv abgefangen werden. Die elektrophilen Allyloxyradikale können in hohen Ausbeuten durch Bu_3SnH reduziert werden.^[4,5] Die komplementäre Synthese von Iodepoxiden aus Allylalkoholen ist mittels elektrophiler Abfangreagentien wie HgO/I_2 ^[6] (Schema 2) oder Diacetoxyiodosobenzol möglich.^[7]



Schema 2. Erste Abfangreaktion von Epoxycarbinylradikalen durch Sugimone et al.^[6]

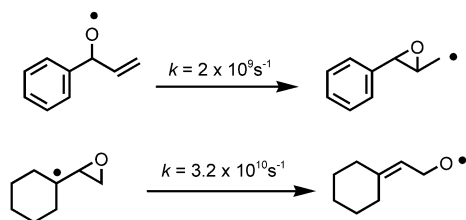
Neuere Experimente und Rechnungen bestätigten die Reversibilität der Epoxidöffnung (Schema 3).^[8] Ausgehend von Radikal **1** wurde nach längeren Reaktionszeiten ausschließlich das Abfangprodukt **2** des Epoxycarbinylradikals erhalten. Es konnte gezeigt werden, dass **3** dabei intermediär gebildet wird. Rechnungen zufolge ist **1**, vermutlich wegen der Konjugation mit dem aromatischen System, um 20 kJ mol^{-1} stabiler als **3**.

[*] Prof. Dr. A. Gansäuer, T. Lauterbach, Dr. S. Narayan
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53127 Bonn (Deutschland)
Fax: (+49)-228-73-4760
E-mail: andreas.gansaeuer@uni-bonn.de



Scheme 3. Reversible Abfangen von Epoxycarbonylradikalen nach Wiest et al.^[8] Ar = *p*-NO₂C₆H₄.

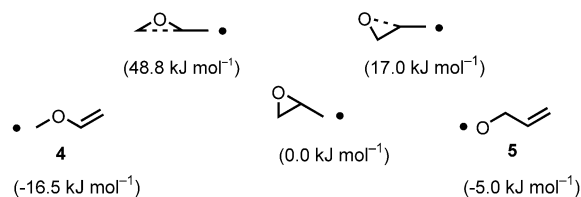
In frühen Arbeiten zur Kinetik der Reaktionen wurden als untere Grenzen für die Geschwindigkeit der Ringöffnung des Epoxycarbonylradikals Werte von $4 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ (durch EPR-Spektroskopie)^[9] und 10^{10} s^{-1} (durch Konkurrenzexperimente zwischen Cyclopropan- und Epoxidöffnung)^[10] ermittelt. Die ersten spektroskopischen Hinweise auf die Existenz des Epoxycarbonylradikals lieferten EPR-spektroskopische Spin-Trapping-Methoden.^[11] Direkte Messung der Geschwindigkeitskonstanten bestätigte die kinetischen Grenzwerte (Schema 4).^[12,13]



Scheme 4. Kinetische Daten der Epoxycarbonylradikal-Öffnung.

Die kinetischen Untersuchungen haben also ein vollständiges quantitatives Bild der Epoxycarbonylradikalöffnung ergeben und gezeigt, dass dieser Schritt eine der schnellsten Radikalreaktionen ist.^[14]

Durch Ab-initio-Rechnungen wurden wichtige Informationen über die Intermediate bei der Ringöffnung erhalten.^[15,16] Sowohl die Spaltung der C-O- als auch der C-C-Bindung verläuft exotherm (Schema 5). Gemäß dieser Rech-



Scheme 5. Rechnerische Analyse der Ringöffnung nach Radom et al.^[16]

nungen ist **4** um 11.5 kJ mol^{-1} stabiler als **5**, der Übergangszustand der C-O-Bindungsspaltung ist jedoch um ca. 30 kJ mol^{-1} günstiger als der für die Spaltung der C-C-Bindung. In Übereinstimmung mit dem Experiment ist deshalb die Bildung von **5** kinetisch bevorzugt.

2.1.3. Anwendungen der Epoxidöffnung in der Synthese

Einzigartige Reaktionswege wie Cyclisierungen, Wasserstoffatom-Abstraktionen, Gruppentransfer-Reaktionen und β -Fragmentierungen werden ausgehend von Allyloxylradikalen^[17] möglich. Die Epoxidöffnung weckte schnell reges Interesse bei Synthesechemikern. Ein weiterer wichtiger Grund für ihren Erfolg ist der einfache Zugang zu zahlreichen wertvollen Edukten wie „Sharpless-Epoxiden“,^[18] Vinylepoxiden und Ketoepoxiden.

2.1.3.1. Epoxidöffnung durch Spaltung einer C-O-Bindung

2.1.3.1.1. Erzeugung von Radikalen durch Kettenreaktionen

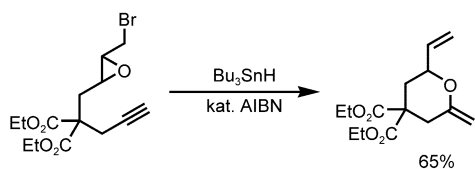
Die ersten Versuche zur Anwendung von Alkoxyradikalen bei der Knüpfung von C-O-Bindungen bestanden in 5-*exo*- und 6-*exo*-Cyclisierungen zu Tetrahydrofuranen und -pyranen (Schema 6).^[19] Etwas kompliziertere Tandemsequenzen finden sich in zahlreichen Synthesen. Im ersten Beispiel wurden Reaktionen von **6** und verwandten Systemen beschrieben (Schema 7).^[20] Der Bildung von Alkoxyradikalen folgte eine 1,5-Wasserstoffatom-Abstraktion zum Radikal



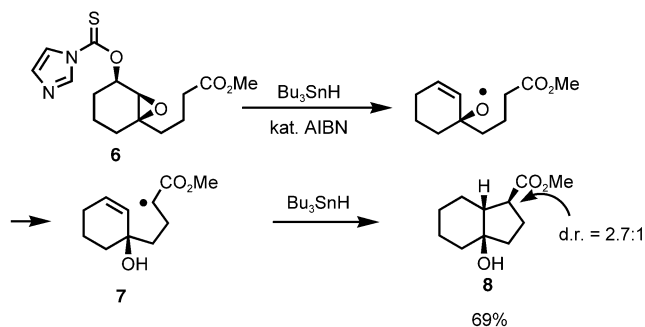
Andreas Gansäuer wurde in Paris, Frankreich, geboren. Nach dem Studium der Chemie an den Universitäten Bonn und Oxford promovierte er in der Gruppe von Prof. M. Reetz am MPI für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. B. M. Trost an der Stanford University habilitierte er sich 1999 bei Prof. R. Brückner in Göttingen. Seit 2000 ist er Professor für Organische Chemie an der Universität Bonn.



Thorsten Lauterbach wurde in Aurich, Ostfriesland, geboren und studierte Chemie an den Universitäten Göttingen und Barcelona. Zurzeit arbeitet er an seiner Promotion in der Gruppe von Prof. A. Gansäuer.



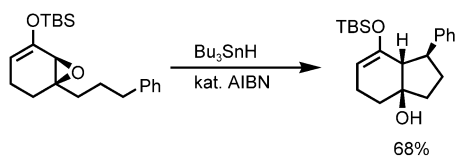
Schema 6. Synthese von Enothern nach Murphy et al.^[19]



Schema 7. Sequenz aus Ringöffnung, Wasserstoffatom-Abstraktion und Cyclisierung nach Rawal et al.^[20]

7. Nach Cyclisierung und Reduktion wurde der bicyclische Hydroxyester **8** erhalten, der, wie seine Derivate, ein wertvolles Intermediat bei der Synthese herzaktiver Steroide ist.

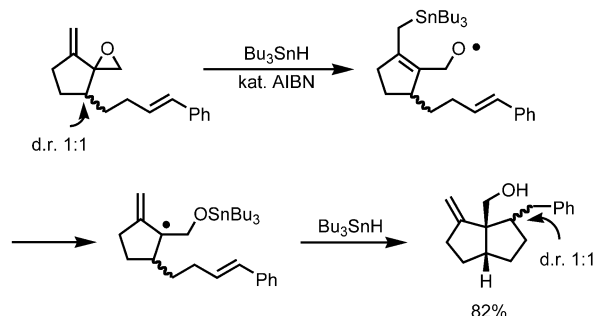
Der präparative Nutzen der Tandemsequenz wurde durch Verwendung von Enolacetaten,^[21a] Silylenoethern^[21b] und Ketonen^[21c] als Radikalvorstufen weiter gesteigert (Schema 8). Unter Atomtransfer-Bedingungen konnten Iodalkane als Produkte erhalten werden.^[22]



Schema 8. Synthese bicyclischer Enoether durch Kim et al.^[21b]
TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Auch Tributylstannylradikale wurden an Vinylepoxide addiert, um Epoxycarbonylradikale zu erzeugen.^[23] Durch Wanderung der Tributylzinn-Gruppe entsteht ein Allylradikal,

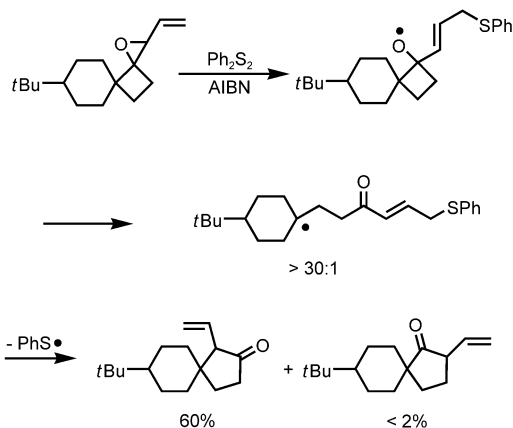
das in Cyclisierungen und intermolekularen Additionen verwendet wurde (Schema 9). Über Wanderungen von Silylgruppen wurde ebenfalls berichtet.^[24]



Schema 9. Epoxidöffnungs-Tandemsequenz mit [1,5]-Wanderung der Bu₃Sn-Gruppe von Kim et al.^[23]

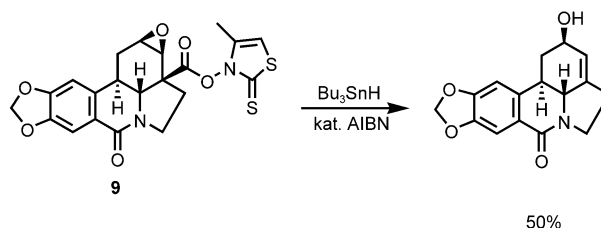
Die Addition Schwefel-zentrierter Radikale an Vinyl-epoxide kam in Modellstudien zur DNA-Spaltung zur Anwendung.^[25]

Auch β -Spaltungen, bei denen Carbonylgruppen und Alkylradikale entstehen, wurden häufig beschrieben.^[17] Ein Beispiel hierfür ist die Ringerweiterung in Schema 10.^[26]



Schema 10. β -Fragmentierungssequenz zur Synthese von Spiroketonen nach Kim et al.^[26a]

Epoxycarbonylradikale wurden auch in der Naturstoff-synthese verwendet. Die Epoxidöffnung in **9** wird durch radikalische Decarboxylierung eingeleitet (Schema 11). Das



Schema 11. Schlüsselschritt der Synthese von Desoxyglycorin.

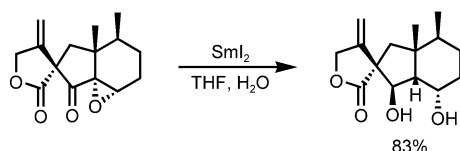


Sanjay Narayan wurde in Varanasi, Indien, geboren. Er studierte Chemie an der Mumbai University und promovierte in der Gruppe von Dr. V. K. Jain. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. K. J. Szabo in Stockholm stieß er 2001 zur Gruppe von Prof. A. Gansäuer.

Produkt ist eine wichtige Zwischenstufe in der Synthese von (+)-Desoxyglycorin.^[27] Schlüsselintermediate für Prostaglandin-B1-Derivate konnten durch Kombination von Cyclopropylcarbinyl- und Epoxycarbinylradikal-Umlagerungen erhalten werden.^[28a,b]

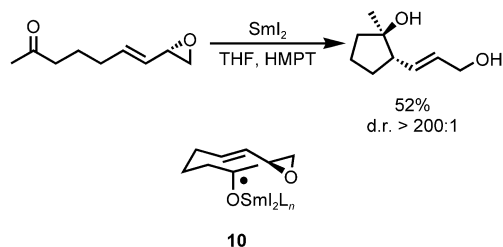
2.1.3.1.2. Erzeugung von Radikalen durch Elektronentransfer

Die Anwendungsbreite der Epoxycarbinylradikal-Öffnung ist durch die Synthese von Radikalen mittels Elektronentransfer von SmI_2 weiter vergrößert worden. α,β -Epoxyketone erwiesen sich als besonders wertvolle Edukte, da sie einerseits gut aus α,β -ungesättigten Ketonen zugänglich sind, und andererseits in α -Stellung zur Epoxyfunktion leicht Ketylradikale gebildet werden.^[29] Nach Epoxidöffnung unter protischen Bedingungen können die Ketone zur Herstellung von cyclischen Verbindungen oder 1,3-Diolen verwendet werden (Schema 12). α,β -Epoxyamide erwiesen sich ebenfalls als geeignete Edukte für den Elektronentransfer.^[29d]



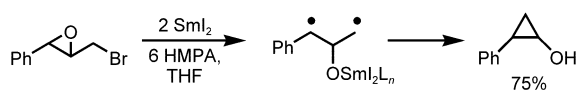
Schema 12. Ringöffnung und Reduktion eines Epoxyketons mit SmI_2 .

Epoxycarbinylradikale wurden auch durch intramolekulare Addition von Ketylradikalen an Vinylepoxide erhalten (Schema 13).^[30] Die beobachteten Selektivitäten stehen im



Schema 13. Addition von Ketylradikalen an Vinylepoxide nach Molander et al.^[30]

Einklang mit einem radikalischen Prozess mit **10** als Übergangszustand. Bei intermolekularen Reaktionen^[31] konnte der Mechanismus nicht eindeutig bestimmt werden, da ein Reaktionspfad über Allylanionen nicht ausgeschlossen werden kann.^[32] Cyclopropanole konnten aus α -Bromepoxiden mit SmI_2 erhalten werden (Schema 14).^[33]

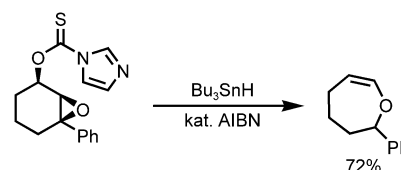


Schema 14. Synthese von Cyclopropanolen nach Kim et al.^[33]

2.1.3.2. Epoxidöffnung durch Spaltung der C-C-Bindung

Die ersten C-C-Bindungsspaltungen wurden bereits früh durch Einführung von Phenyl- oder Vinylsubstituenten verwirklicht, welche die Radikale stabilisieren.^[34] Die ersten komplexen Moleküle wurden bei der Synthese von Tetrahydrofuran-Derivaten^[35] mit einer Reaktionssequenz erhalten, die der Umsetzung von Vinylcyclopropanen ähnelt.^[36]

Ringerweiterungen führten zu Oxepan- und Oxocanvorstufen^[37] (Schema 15) sowie Chromenen.^[38] Die Öffnung naphthylsubstituierter Epoxide durch SmI_2 verlief nur teilweise über radikalische Prozesse, da anionische Reaktionen nicht vollständig unterdrückt werden konnten.^[39]

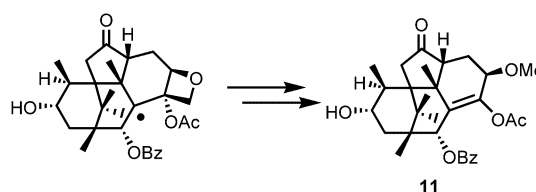


Schema 15. Synthese von cyclischen Enolethern nach Marples et al.^[37]

2.2. Oxetan- und β -Lactonöffnung

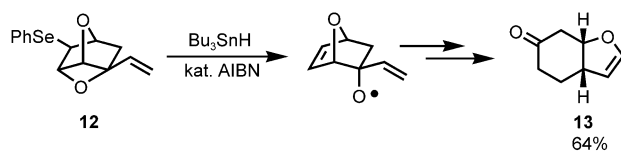
Öffnungen von Oxetan- und β -Lactonringen über Carbinylradikale wurden seltener beschrieben als Epoxidöffnungen. Allerdings verlaufen die Reaktionen analog zu den Umsetzungen der Epoxide unter Fragmentierung zu Homoallyloxylradikalen. Die Geschwindigkeitskonstante der Öffnung des 3-Methyl-3-oxetanylcarbinylradikals beträgt 890 s^{-1} .^[9]

Die Anwendungen in der Synthese beschränkten sich bisher wegen der unzureichenden Zugänglichkeit der Edukte auf spezielle Systeme. Aus Taxol wurde durch Umlagerungen eine Radikalvorstufe gebildet, die in einer Studie zur Synthese von Desoxytaxolen zu **11** geöffnet (Schema 16).^[40]



Schema 16. Öffnung eines Oxetanylcarbinylradikals nach Farina et al.^[40] Bz = Benzoyl.

Vinylloxetane wurden in Tributylstannyltransfer-Reaktionen geöffnet.^[41] Die Vierringe in Oxetanonylcarbinylradikalen, die aus β -Lactonen erhalten wurden, öffneten sich deutlich schneller (10^6 – 10^7 s^{-1}) als diejenigen in Oxetanylcarbinylradikalen. Nach Decarboxylierung wurden Allyl- und Cyclohexadienylradikale erhalten.^[42] Kürzlich wurde eine radikalische Alternative zur anionischen Oxy-Cope-Umlagerung beschrieben; der Schlüsselschritt bei der Synthese von **13** ist die Öffnung des Oxetans **12** (Schema 17).^[43]



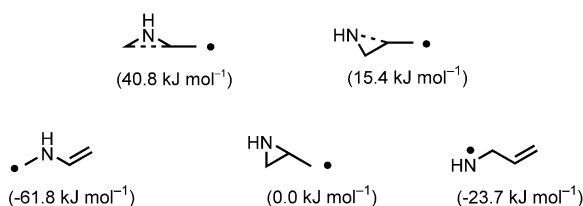
Schema 17. Radikalische Alternativroute zur Oxy-Cope-Umlagerung nach Renaud et al.^[43]

2.3. Öffnung von Aziridinen

Die Öffnung von Aziridinyldicarbonylradikalen ist den Reaktionen von Epoxiden ähnlich. Diese Reaktion nimmt unter den Methoden zur Synthese der präparativ äußerst wertvollen Aminylradikale^[44] einen besonderen Platz ein.

2.3.1. Mechanismus der Aziridinöffnung

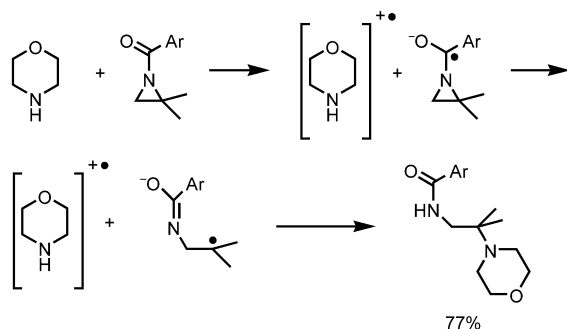
Die Energiebarriere für die C-C-Bindungsspaltung ist in Aziridinen hoch (40.8 kJ mol⁻¹), die C-N-Bindungsspaltung ist deutlich günstiger (15.4 kJ mol⁻¹). Analog zur Epoxidöffnung ist daher die C-N-Bindungsspaltung trotz der geringeren Stabilität des Produktes (–61.8 kJ mol⁻¹ bzw. –23.7 kJ mol⁻¹) kinetisch bevorzugt (Schema 18).^[16]



Schema 18. Rechnerische Analyse der Aziridinyldicarbonylradikalöffnung nach Radom et al.^[16]

2.3.2. Anwendungen in der Synthese

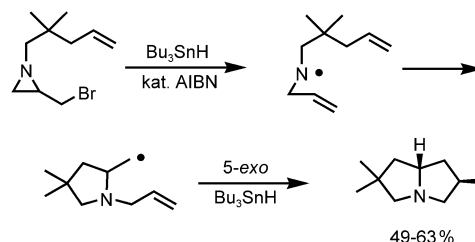
Die Ringöffnung wurde zuerst für *N*-acylierte Aziridine beschrieben.^[45] Die hierbei entscheidenden Ketylradikale wurden durch Elektronentransfer von leicht oxidierbaren Nucleophilen wie Aminen oder von Metallen gebildet. Nach Ringöffnung wurden stets die höher substituierten Alkylradikale erhalten (Schema 19).



Schema 19. Erste Aziridinyldicarbonylradikalöffnung durch Stamm et al.^[45] Ar = *p*-NO₂C₆H₄.

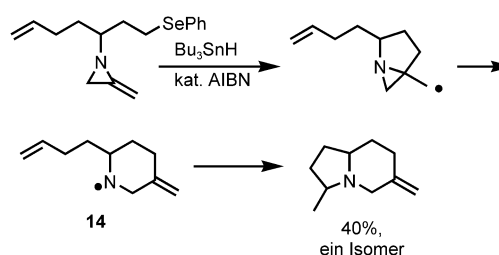
Bei der Öffnung von Aziridinyldicarbonylradikalen, die durch Kettenreaktionen erhalten wurden, werden ausschließlich unter C-N-Bindungsspaltung die Aminylradikale gebildet.^[46] Nach Aktivierung durch Komplexierung mit MgBr₂^[44] cyclisieren die Radikale zu Pyrrolidinen. Eine effiziente Methode zur Spaltung der C-C-Bindung wurde bis heute allerdings nicht beschrieben.^[47,48]

Auch die gut zugänglichen 2-(Brommethyl)aziridin-Derivate wurden bei Ringöffnungen eingesetzt.^[49] Durch Tandemcyclisierungen wurden Pyrrolizidine erhalten (Schema 20). Mit SmI₂ wurden 2-Acylaziridinringe über Aziridinyldicarbonylradikale geöffnet. Als Produkte erhält man geschützte β-Aminoketone, -ester und -amide.^[50]



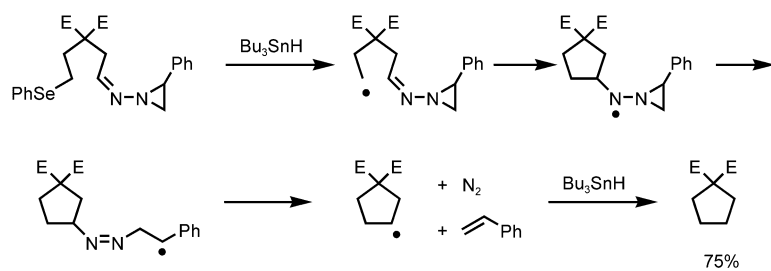
Schema 20. Tandemsequenz zur Synthese von Pyrrolizinen nach De Kimpe et al.^[49]

Pyrrolidin-Derivate wurden kürzlich in einer [3+2]-Anellierungssequenz erhalten, die mit der Öffnung eines Aziridinyldicarbonylradikals eingeleitet wird.^[51] Auch 2-Methylenaziridine konnten als Edukte für eine interessante Synthese von Aziridinyldicarbonylradikalen etabliert werden.^[52] Öffnung des Dreirings führt zum cyclischen Aminylradikal **14**, das entweder reduziert oder in einer weiteren Cyclisierung eingesetzt werden konnte (Schema 21).



Schema 21. Tandemsequenz zur Synthese von Octahydroindolizinen nach Shipman et al.^[52]

Eine sehr elegante Anwendung der Aziridinöffnung wurde für *N*-(1-Aziridinyl)imine beschrieben.^[53] Nach Radikaladdition und Öffnung des Aziridinrings werden durch Fragmentierung Distickstoff und Styrol abgespalten. So entsteht ein cyclisches Radikal, das in Tandemreaktionen weiter umgesetzt werden konnte (Schema 22). Da diese Reaktion formal die Produkte der äußerst seltenen 5-*endo*-Cyclisierung liefert, wurde sie bei der Synthese vieler komplexer Naturstoffe aus Aziridinyliminen angewendet, z.B. Modhephen,^[53d] Zizaen^[53f] und Desoxypancratistatin.^[53h]



Schema 22. Aziridinylimine als Radikalvorstufen nach Kim et al.^[53] E = COOR.

Die Öffnung der Carbonyl- und Heterocarbonylradikale von Epoxiden, Oxetanen, β -Lactonen und Aziridinen hat sich also in zahlreichen wichtigen Synthesen bewährt. Fast jede beliebige Radikalvorstufe kann in diesen Reaktionen eingesetzt werden.

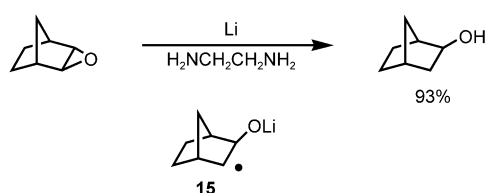
3. Reduktive Öffnung von Heterocyclen durch Elektronentransfer von aromatischen Radikalanionen

Die Öffnung von heterocyclischen Radikalanionen vereint die Vorzüge der metallorganischen Chemie und der Radikalchemie.

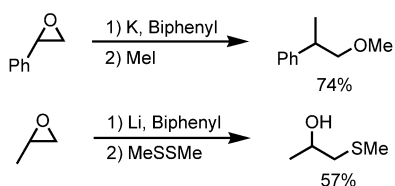
3.1. Epoxidöffnung

3.1.1. Frühe Beispiele und Mechanismus

Die erste reduktive Epoxidöffnung durch Elektronentransfer gelang unter den Bedingungen der Birch-Reduktion.^[54] Dabei wurde das lithiierte Radikalanion **15** gebildet (Schema 23). Im aciden Medium erfolgt vollständige Protonierung der präparativ interessanten β -Lithiumalkoxide, die auch auf anderem Wege zugänglich sind.^[55]



Schema 23. Birch-Reduktion von Norbornenoxid.

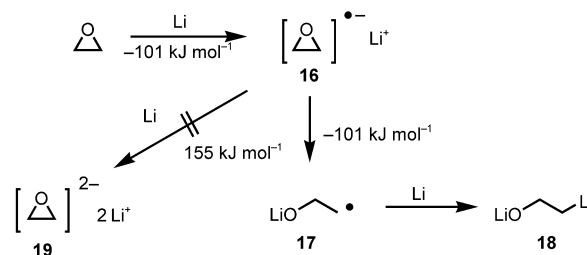


Schema 24. Epoxidöffnung mit Arenradikalanionen nach Bartmann et al.^[56]

Der erste direkte Elektronentransfer auf Epoxide unter nicht protischen Bedingungen wurde mit aromatischen Radikalanionen als Reduktionsmittel erreicht.^[56] Mit alkylsubstituierten Epoxiden wurden stets die weniger substituierten Organolithiumverbindungen erhalten (Schema 24). Waren Ester- und Phenylsubstituenten vorhanden, so wurde diese Selektivität umgekehrt: Auf diese Weise konnten Enolate und Benzylolithiumverbindungen hergestellt werden.

Da die β -Lithiumalkoxide thermisch labil sind, wurden die Reaktionen bei -90°C durchgeführt. Die Intermediate konnten nur mit sehr reaktiven Elektrophilen wie H_2O , D_2O , CO_2 , MeI und Disulfiden abgefangen werden.

Houk und Cohen et al. führten umfassende Rechnungen zur Epoxidöffnung durch (Schema 25).^[57] Ihr wichtigstes Ergebnis war die Identifizierung des lithiierten Radikalanions **16** als entscheidendes Intermediat. Die stark exotherme Öffnung von **16** (-101 kJ mol^{-1}) liefert **17**, das zu **18** reduziert wird. Das Dianion **19** wird nicht gebildet. Die Rechnungen zeigten zudem, dass **20** ca. 10 kJ mol^{-1} stabiler als **21** ist (Schema 26), und bestätigten so das experimentelle Ergebnis. Der Grund hierfür liegt in der höheren Stabilität des tertiären Alkoxids, die den gegenläufigen Trend der Radikalstabilität überkompensiert.^[58] Die Epoxidöffnung verläuft irreversibel.^[59]



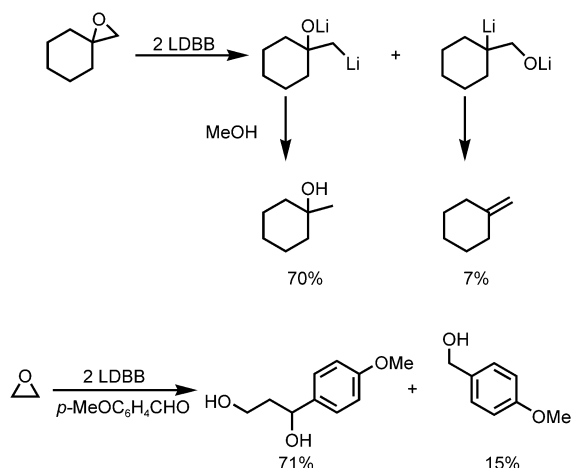
Schema 25. Analyse der Epoxidöffnung durch Elektronentransfer von Houk und Cohen et al.^[57]



Schema 26. Berechnete Stabilitäten der regioisomeren Produkte der Epoxidöffnung.

3.1.2. Anwendungen in der Synthese

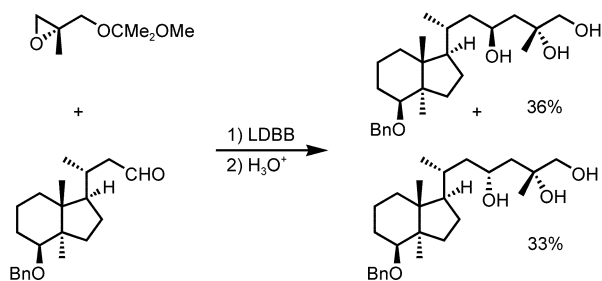
Die Anwendungsbreite der reduktiven Epoxidöffnung wurde umgehend untersucht.^[60] Die Regioselektivität der Ringöffnung ist zwar hoch, jedoch nicht immer vollständig. Zudem werden Hydridübertragungen als Nebenreaktion beobachtet (Schema 27).



Schema 27. Anwendungsbreite der reduktiven Epoxidöffnung. LDBB = Lithium-4,4'-di-*tert*-butylbiphenylen.

Stabile Organolithiumverbindungen konnten aus 1,2-disubstituierten Epoxiden nur erhalten werden, wenn keine Eliminierungen möglich waren. Eines der wenigen Beispiele hierfür ist die Öffnung von Cyclohexenoxid. Aus Vinyl-epoxiden wurden Allyllithiumverbindungen erhalten, die allerdings erst nach Transmetallierung zu Cer- oder Titan-organischen Verbindungen stereoselektive Additionen an Aldehyden eingingen.

Enantiomerenreine Epoxide erwiesen sich als hervorragende Edukte für den Elektronentransfer. Als Beispiel ist die formale Synthese von Calcitriollacton^[61] gezeigt (Schema 28). Allerdings war die Diastereoselektivität der



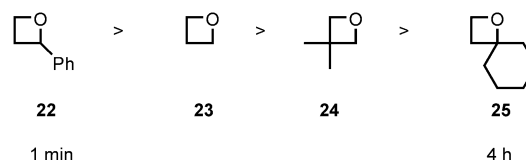
Schema 28. Synthese modifizierter Steroide durch reduktive Epoxidöffnung. Bn = Benzyl.

Schlüsselreaktion niedrig. Die Reaktion wurde später für die Synthese von 1,3-Diolen genau untersucht, die niedrigen Diastereoselektivitäten konnten jedoch nicht verbessert werden.^[62] Auch über strukturelle Modifizierungen von Zuckern^[63] und Steroiden^[64] sowie Öffnungen von α,β -Epoxyketonen^[65] wurde berichtet.

Welches Reduktionsmittel vorliegt, wird von der Menge an Lithium bestimmt.^[66] Mit zwei oder mehr Äquivalenten Lithium werden Dianionen erhalten, die deutlich besser reduzieren als die aromatischen Radikalanionen.

3.2. Oxetan- und Tetrahydrofuranöffnungen

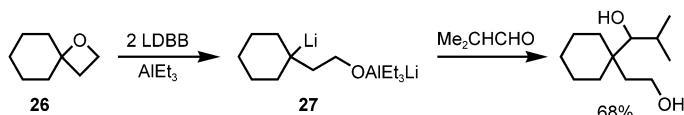
Ringe, die größer sind als Epoxide, werden wegen der geringeren Ringspannung schlechter reduziert. Oxetane konnten allerdings bei 0°C durch aromatische Radikalanionen zu γ -Lithiumalkoxiden geöffnet werden.^[67] Die Reaktivität bei der Ringöffnung hängt stark vom Substitutionsmuster ab (Schema 29).



Schema 29. Die Geschwindigkeit der Oxetanöffnung hängt vom Substitutionsmuster ab.

Die Oxetane **23**, **24**, und **25** reagierten vermutlich nach dem gleichen Mechanismus wie Epoxide und ergaben die niedriger substituierten Organolithiumverbindungen nach Reaktionszeiten bis zu 4 h.^[57] **22** verhielt sich in zweierlei Hinsicht anders. Die Reduktion verlief deutlich schneller, aber mit umgekehrter Regioselektivität. Die Umsetzung von **22** sollte daher eher als Spaltung eines Benzylethers durch Reduktion des Phenylsubstituenten^[68] betrachtet werden und nicht als Elektronentransfer-Reaktion des Heterocyclus.

Durch Komplexierung mit AlMe_3 konnte die Regioselektivität der Ringöffnung von **26** zu **27** umgekehrt werden (Schema 30).^[69] Durch Verlängerung der C-O-Bindung zum



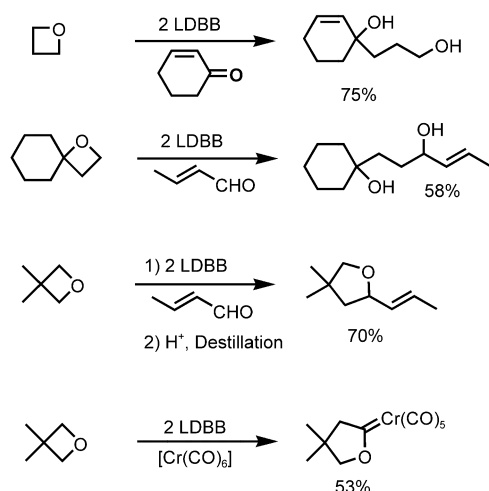
Schema 30. Umkehrung der Regioselektivität der Oxetanöffnung durch Komplexierung.

höher substituierten Kohlenstoffatom wird die LUMO-Energie dieser Bindung gesenkt, und der Elektronentransfer ist bereits bei -78°C möglich.

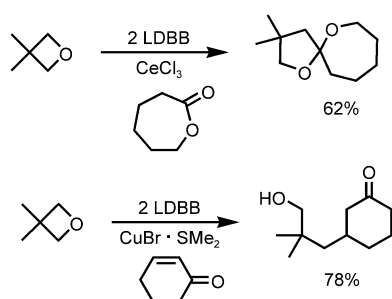
Diese Methoden wurden in einigen nützlichen Anwendungen der Oxetanöffnung eingesetzt (Schema 31).^[69] Da keine Eliminierungen möglich sind, können die thermisch stabilen Organolithiumverbindungen auch mit weniger reaktiven Elektrophilen wie $\text{Cr}(\text{CO})_6$ umgesetzt werden.^[70]

Transmetallierungen, z. B. mit CeCl_3 oder Kupfersalzen,^[71] bieten wertvolle Zugänge zu 1,4-Additionen sowie zu Synthesen von Spiroketalen und Oxaspirolactonen (Schema 32). Zahlreiche enantiomerenreine Substrate für die Synthese biologisch aktiver Substanzen wurden auf diese Weise hergestellt, oft allerdings mit niedrigen Selektivitäten.^[72]

Tetrahydrofuran-Derivate, die normalerweise gegenüber Elektronentransfer inert sind, wurden durch Komplexierung mit $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ aktiviert. So gelangte man zu präparativ

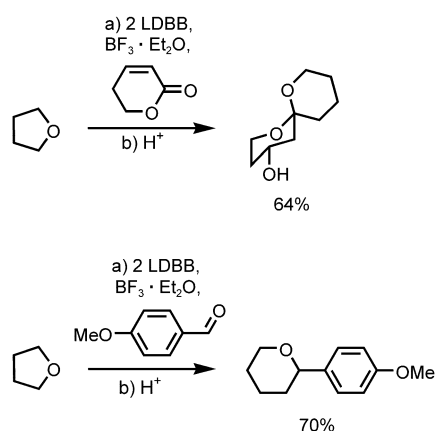


Schema 31. Anwendungen der reduktiven Oxetanöffnung.



Schema 32. Transmetalierungen nach Oxetanöffnung.

interessanten Organolithiumverbindungen (Schema 33).^[73,74] Wie erwartet wurden die höher substituierten Organolithiumverbindungen erhalten, die Selektivitäten waren hervorragend (94:6 bis zu >99:1).^[73] Analog zu den Oxetanen, ergaben phenylsubstituierte Tetrahydrofurane die Benzylthiumverbindungen.^[74,75] Bisher ist es nicht gelungen, Tetrahydropyrane reaktiv zu öffnen.^[66]



Schema 33. Reduktive Öffnung des Tetrahydrofuranrings.

Die Reihe der Sauerstoffheterocyclen zeigt, dass die Verringerung der Ringspannung eine Öffnung merklich erschwert. Milde Reaktionsbedingungen wurden nur bei Lewis-Säure-Komplexierung erreicht.

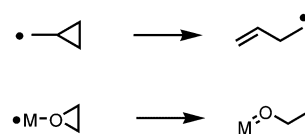
3.3. Öffnung von Stickstoff- und Schwefelheterocyclen

Am Beispiel der Sauerstoffheterocyclen haben wir gezeigt, dass eine Verringerung der Ringspannung die Öffnung merklich erschwert. Wegen der längeren C-N- und C-S-Bindungen sind die Stickstoff- und Schwefelheterocyclen noch weniger gespannt als ihre Sauerstoffanaloge. Daher sollten die σ^* -Orbitale energetisch höher liegen und schlechter an Elektronentransfer-Reaktionen teilnehmen können. Die reduktive C-N- und C-S-Bindungsspaltung sollte demnach schwieriger sein. Tatsächlich konnten bisher nur phenylsubstituierte Heterocyclen reduziert werden. Da bei diesen Reaktionen vermutlich eine Reduktion des Phenylsubstituenten der Ringöffnung vorausgeht, werden sie hier nicht besprochen.^[76–78]

4. Epoxidöffnung durch Elektronentransfer von Metallkomplexen

4.1. Einleitung

Ein weiterer vielversprechender Ansatz für die Erzeugung von Radikalen besteht in der Aktivierung des Heterocyclen durch eine Lewis-Säure und Elektronentransfer zum Heterocyclen durch Metallkomplexe. Dieses Konzept wurde erstmals 1988 von Nugent und RajanBabu ausführlich beschrieben (Schema 34).^[79] Ähnliche Umsetzungen wurden allerdings schon vorher durchgeführt.

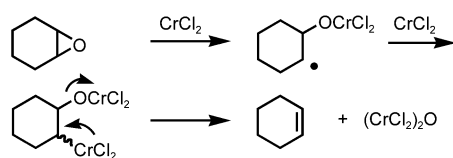


Schema 34. Synthese von β -Metalloxyradikalen aus Epoxiden nach der Strategie von Nugent und RajanBabu.^[79]

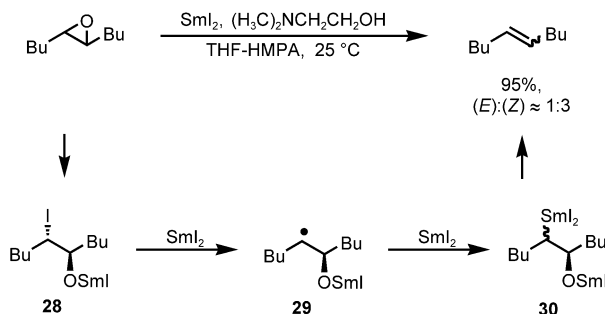
4.2. Epoxid-Desoxygenierungen

Desoxygenierungen waren die ersten metallvermittelten reduktiven Epoxidöffnungen. Bei der Desoxygenierung von Styrol- und Cyclohexenoxid wurden β -Metalloxyradikale erstmals als entscheidende Intermediate erkannt (Schema 35).^[80] Da in dieser Arbeit keine Aspekte der Stereoselektivität behandelt wurden, ist ihre präparative Bedeutung gering.

Schema 36 zeigt ein Beispiel für eine optimierte Desoxygenierung mit SmI_2 .^[81–83] Wahrscheinlich verläuft die Reaktion über den Samariumkomplex von Iodhydrin **28**, der durch eine metallvermittelte $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion gebildet wird. Das entscheidende Radikalintermediat **29** wird anschließend



Schema 35. Erster Einsatz von β -Metalloxyradikalen durch Kochi et al.^[80]



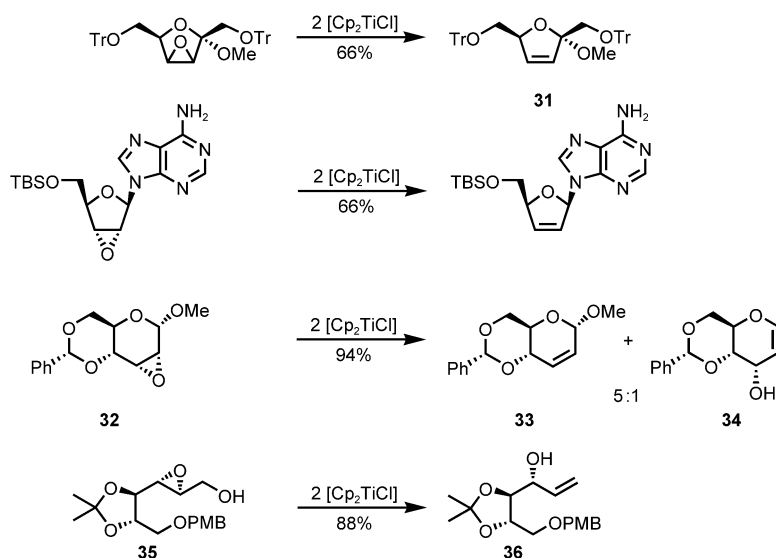
Schema 36. Epoxid-Desoxygenierung mit Sml_2 .

durch Reduktion der C-I-Bindung gebildet, also nicht durch direkte Epoxidöffnung durch Elektronentransfer. Die geringe Stereoselektivität der Desoxygenierung wurde damit erklärt, dass **29** konfiguratив labil ist und/oder seine Reduktion zu **30** und die Eliminierung unselektiv verlaufen.

Reaktionen, die über Zwei-Elektronen-Prozesse wie oxidative Insertionen oder $\text{S}_{\text{N}}2$ -artige Reaktionen mit Metallreagentien verlaufen, zeigen oft hervorragende Stereoselektivitäten.^[84] Diese Reaktionen sind nicht Thema des vorliegenden Aufsatzes. Soll ein Reagens Epoxidöffnungen durch Elektronentransfer bewirken, so müssen $\text{S}_{\text{N}}1$ - und $\text{S}_{\text{N}}2$ -Prozesse unterdrückt werden. Dieses Ziel konnte durch Verwendung nicht nucleophiler Liganden erreicht werden, die durch σ - und/oder π -Donorcharakter zudem die Lewis-Acidität des Metallzentrums herabsetzen.

Als besonders geeignete, hoch chemoselektive Reagentien erwiesen sich Derivate von Titanocen(III)-chlorid, $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. Da Titanocen(II)-Reagentien, die in Gegenwart starker Reduktionsmittel gebildet werden, nicht immer durch schrittweisen Elektronentransfer reagieren, werden sie hier nicht besprochen.^[85,86] Nugent und RajanBabu konnten zeigen, dass mit gereinigtem $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ sowohl bei der Desoxygenierung von *cis*- als auch von *trans*-5-Decen 3:1 bis 4:1 Gemische von (*E*)- und (*Z*)-Decen erhalten werden.^[79c,d] In beiden Reaktionen wurde also das gleiche, relativ langlebige β -Titanoxyradikal als Intermediat gebildet. Der Elektronentransfer verlief daher in beiden Reaktionen schrittweise.

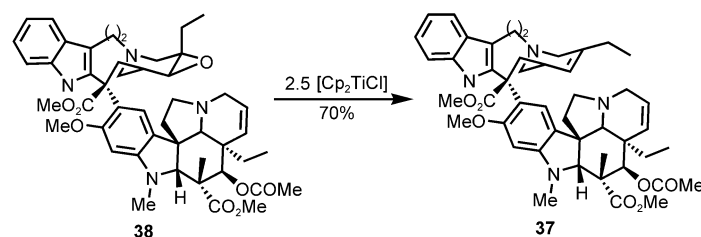
Als präparativ wertvoll erwies sich die Desoxygenierung hoch funktionalisierter Substrate (Schema 37). Die Synthese von **31**^[79d] in 66 % Ausbeute belegt dies eindrucksvoll. Andere Herstellungsversuche scheiterten an der hohen Empfindlichkeit von **31** gegen Säure.^[87] Mit dem Glucose-Derivat **32** wurde in hervorragender Ausbeute (94 %) eine 5:1-Mischung der Isomere **33** und **34** isoliert. Allerdings waren weder Epoxidöffnung noch Eliminierung regioselektiv.^[79d] Die äußerst nützliche Desoxygenierung chiraler Epoxide wie **35**



Schema 37. Anwendungen der Titanocen-vermittelten Epoxid-Desoxygenierung. PMB = *p*-MeOC₆H₄CH₂, Tr = Triphenylmethyl.

führt zu enantiomerenreinen sekundären Allylalkoholen wie **36**.^[88] So konnte das Problem der Racematspaltung nach Sharpless elegant umgangen werden, die maximal 50 % Ausbeute ergibt.^[89]

Anhydrovinblastin (**37**), ein wichtiges Intermediat in der Synthese des Tumortherautikums Navelbin, konnte aus Leurosin (**38**), einem gut verfügbaren Alkaloid der madagassischen Strandschnecke, in 70 % Ausbeute durch Desoxygenierung mit Cp_2TiCl erhalten werden (Schema 38).^[90] Über stereospezifische Desoxygenierungen in Naturstoffen der Cryptophycin-Familie aus *Nostocaceae* wurde ebenfalls berichtet.^[91]



Schema 38. Synthese von Anhydrovinblastin (**37**) nach Doris et al.^[90]

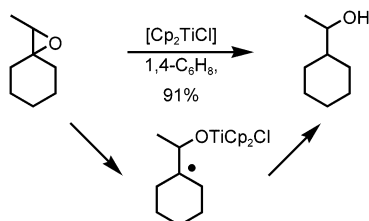
4.3. Reduktive Epoxidöffnungen zu Alkoholen

4.3.1. Einführung

Die Diskussion der Reaktionen der β -Titanoxyradikale unter Aufbau neuer Bindungen soll mit Reduktionen durch Wasserstoffatomendonoren begonnen werden. Dadurch werden der Reaktionsmechanismus und Reaktivitätsprinzipien der Epoxidöffnung leichter verständlich.

Titanocen(III)-chlorid^[79c,d] ist das beste Reagens für reduktive Epoxidöffnungen. β -Titanoxyradikale können mit 1,4-Cyclohexadien oder *tert*-Butylthiol effizient reduziert

werden. Die hohe Regioselektivität der Öffnung unsymmetrischer Epoxide (Schema 39) zu den niedriger substituierten Alkoholen ist besonders bemerkenswert. Für monosubstituierte Epoxide wurde allerdings bis zu 33 % Desoxygenierung beobachtet.^[79d] Die Methode ist komplementär zu typischen Epoxidöffnungen mit Hydriden nach dem S_N2-Mechanismus^[92] und diesen bezüglich der Toleranz funktioneller Gruppen sogar überlegen.



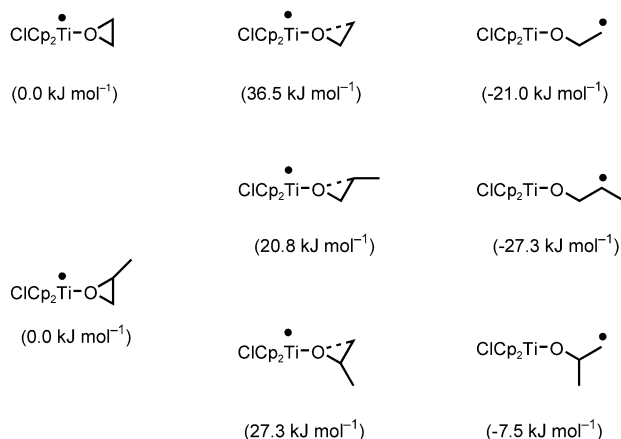
Schema 39. Mechanismus der [Cp₂TiCl]-vermittelten reduktiven Epoxidöffnung.

tuerte Epoxide wurde allerdings bis zu 33 % Desoxygenierung beobachtet.^[79d] Die Methode ist komplementär zu typischen Epoxidöffnungen mit Hydriden nach dem S_N2-Mechanismus^[92] und diesen bezüglich der Toleranz funktioneller Gruppen sogar überlegen.

4.3.2. Struktur des Titanocen-Reagens und Mechanismus

Daasbjerg und Skrydstrup et al. haben kürzlich in einer elektrochemischen Untersuchung gezeigt, dass die Reduktion von [Cp₂TiCl₂] in Lösung sowohl mit Zink als auch mit Mangan zur selben redoxaktiven Spezies führt.^[93] Wahrscheinlich handelt es sich dabei um [Cp₂TiCl], das mit seinem Dimer im Gleichgewicht steht.^[94]

Die Übergangszustände und Intermediate der Epoxidöffnung wurden mithilfe von DFT-Methoden untersucht (Schema 40).^[95] Wie experimentell gefunden wurde, sind

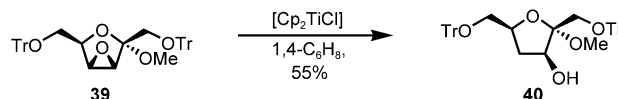


Schema 40. Rechnerische Analyse der [Cp₂TiCl]-vermittelten Epoxidöffnung durch Grimme et al.^[95]

alle Ringöffnungen exotherm. Die höher substituierten Radikale werden bevorzugt gebildet. In Übereinstimmung mit dem Hammond-Postulat^[96] werden frühe Übergangszustände durchlaufen. Die Spindichte ist hauptsächlich am Titanzentrum lokalisiert. Für Propenoxid wurde die Regioselektivität der Ringöffnung korrekt zu 9:1 vorhergesagt.

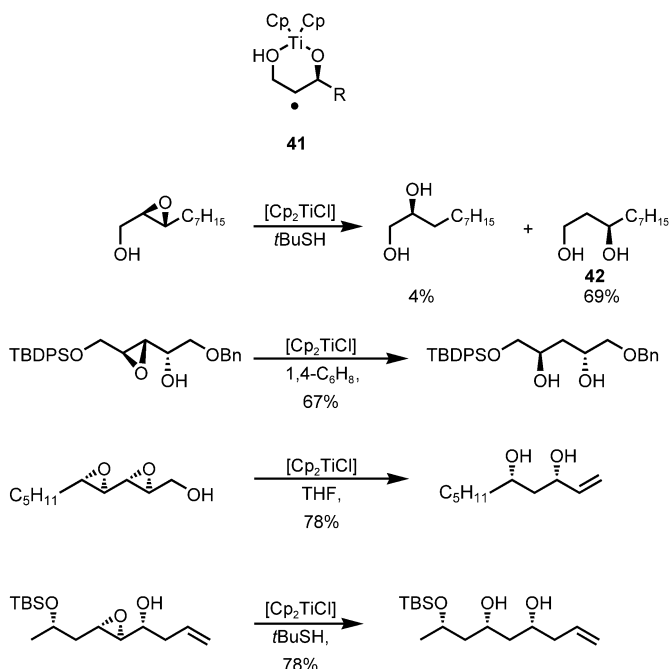
4.3.3. Anwendungen in der Synthese

Hoch selektive Ringöffnungen sind nicht auf unsymmetrisch substituierte Epoxide beschränkt. Mit 1,2-disubstituierten Epoxiden konnten aus elektronischen Gründen^[97] in vielen Fällen sehr gute Ergebnisse erzielt werden, z. B. bei der Synthese von **40** aus **39** (Schema 41).^[79d] 2,3-Epoxyalkohole^[18]



Schema 41. Regioselektive Öffnung 1,2-disubstituierter Epoxide nach Nugent und RajanBabu.^[79d]

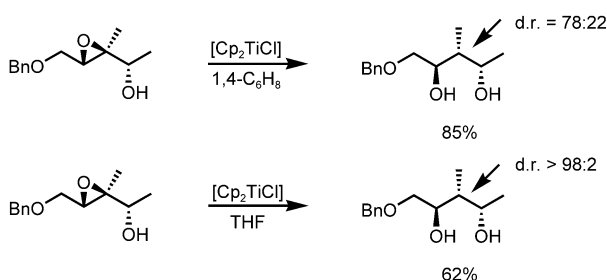
waren in dieser Reaktion besonders attraktive Substrate. Chelatisierte Radikale wie **41** wurden als Schlüsselintermediate bei der Bildung von 1,3-Diolen postuliert (Schema 42).



Schema 42. Synthese von 1,3-Diolen aus „Sharpless-Epoxiden“ mit [Cp₂TiCl]. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

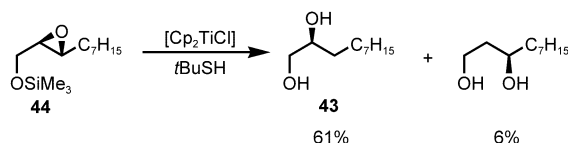
Nugent und RajanBabu konnten diese Radikale als Erste reduzieren: Sie erhielten 1,3-Diole wie **42** mit ausgezeichneter Regioselektivität (94:6).^[79d] 1,3-Diole mit komplexeren Strukturen konnten ebenfalls hergestellt werden.^[98–100] Auch präparativ interessante 2-Methyl-1,3-diol-Einheiten erwiesen sich als gut zugänglich (Schema 43).^[101] Mit THF als Wasserstoffatomdonor wurden zudem bessere Selektivitäten erhalten.^[102]

Die Ringöffnung von 3-Heptyl-2-Hydroxymethyl-Oxiran liefert selektiv das 1,3-Diol **42** (Schema 42, oben). Das entgegengesetzte Regioisomer, **43**, wird durch Reaktion mit **44** erhalten, in dem die Hydroxygruppe als Trimethylsilyl-



Scheme 43. Stereoselektiver Zugang zu Stereotriaden durch Titanocen-vermittelte Epoxidöffnung nach Chakraborty et al.^[101]

ether vorliegt (Schema 44).^[79d] Besonders was die milden Reaktionsbedingungen betrifft, können beide Methoden durchaus mit anderen regioselektiven nucleophilen Öffnun-

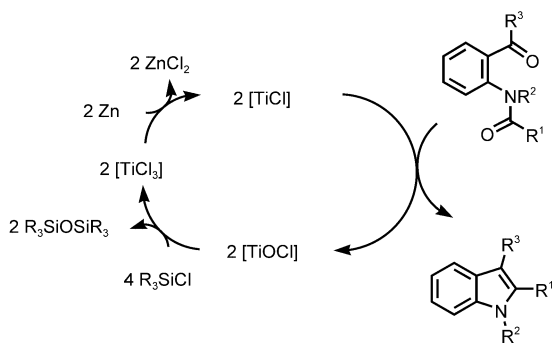


Scheme 44. $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ -vermittelte Synthese von 1,2-Diolen aus „Sharpless-Epoxiden“.

gen von Epoxyalkoholen verglichen werden.^[103] α,β -Epoxyketone konnten mit $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ in guten bis sehr guten Ausbeuten geöffnet werden.^[104] $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ war SmI_2 dabei in einigen Fällen überlegen.^[29]

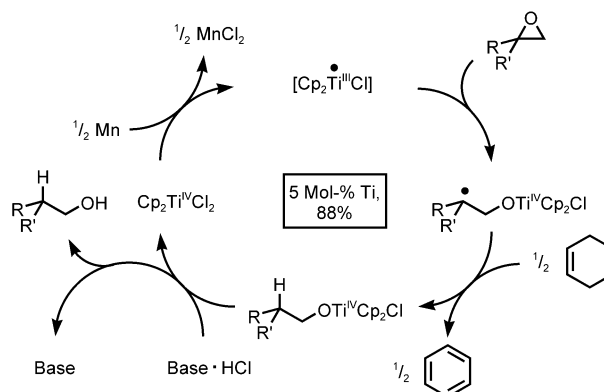
4.3.4. Titanocen-katalysierte reduktive Epoxidöffnung

Die Liganden wurden bei stöchiometrischen Anwendungen von Titanocen-Komplexen bisher noch nicht variiert.^[105] Allerdings wäre dies für reagenskontrollierte katalytische Reaktionen^[106,2a] von großem Interesse. Das konzeptionell verwandte Problem einer katalytischen Reaktionsführung^[107] von McMurry-Kupplungen,^[108] Nozaki-Hiyama-Reaktionen^[109] und Pinakolkupplungen^[110] wurde von Fürstner et al. und Hirao et al. durch In-situ-Silylierung von Titan-, Vanadium- und Chromoxiden und -alkoxiden mit Me_3SiCl gelöst. (Schema 45). Dieses Konzept konnte später erfolgreich auf andere Anwendungen übertragen werden.^[111–113]



Scheme 45. Titankatalysierte McMurry-Reaktion nach Fürstner.^[108]

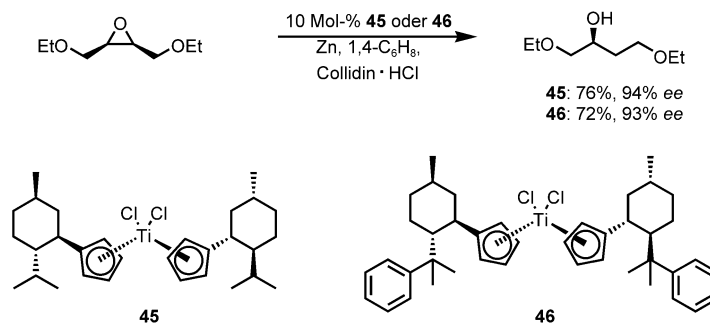
Bei der Epoxidöffnung erwies sich Me_3SiCl jedoch als ungeeignet für eine Ti-O-Bindungsspaltung. Durch die hohe Lewis-Acidität des Siliciums führt Me_3SiCl selbst zu ungewünschten Epoxidöffnungen. Dagegen sind Hydrochloride von Pyridin-Derivaten^[114,115] hervorragende Additive für die Katalyse. Lutidin-Hydrochlorid und das weniger hygroskopische und daher in der Praxis bevorzugte Collidin-Hydrochlorid lieferten in Kombination mit Mangan als Reduktionsmittel die besten Ergebnisse. So bleiben sämtliche Vorteile der stöchiometrischen Reaktion bei der katalytischen Reaktion erhalten. Der Katalysezyklus ist in Schema 46 gezeigt.



Scheme 46. Titanocen-katalysierte reduktive Epoxidöffnung. $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}' = \text{Me}$, Base = 1.5 Äquiv. 2,4,6-Collidin.

Die Öffnung von Epoxyketonen, die zu den empfindlichen β -Hydroxyketonen führt, gelang kürzlich ebenfalls mit katalytischen Mengen $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$.^[104] Die katalytischen Bedingungen bewährten sich außerdem in der enantioselektiven Öffnung von *meso*-Epoxiden durch Elektronentransfer von enantiomerenreinen Titanocen-Derivaten.^[116]

Gemäß der Literatur zur asymmetrischen Katalyse schienen Titanocene und Zirconocene^[105] mit von Menthol^[117] und Phenylmenthol^[118] abgeleiteten Liganden wegen ihrer tiefen chiralen Tasche geeignete Katalysatoren zu sein (Schema 47). Überraschenderweise erwies sich **45** mit Menthyl-Substituent dem Phenylmenthyl-Derivat **46** als mindestens ebenbürtig, obwohl Phenylmenthyl-Derivate in der asymmetrischen Synthese Menthyl-Derivaten normalerweise deutlich überlegen sind.^[119] Es konnte aber gezeigt werden, dass die Strukturen

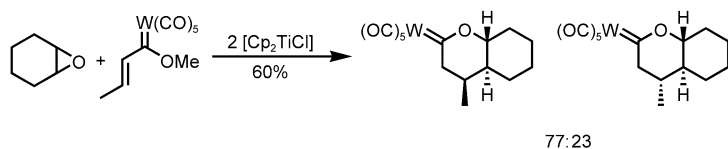


Scheme 47. Titanocen-katalysierte enantioselektive Epoxidöffnung.

beider Komplexe sowohl im Kristall als auch in Lösung vergleichbar sind.^[120] Die Titanocen-katalysierte Epoxidöffnung unterscheidet sich konzeptionell von Epoxidöffnungen nach einem S_N2-Mechanismus.^[121]

4.4. Intermolekulare Additionen an aktivierte C-C-Doppelbindungen

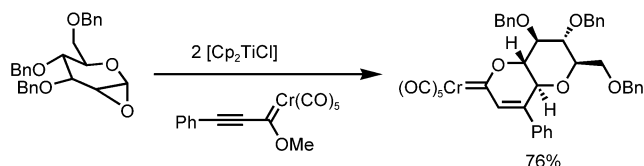
Die unter sehr milden Bedingungen generierten β-Titanoxyradikale haben sich als hervorragende reaktive Intermediate für intermolekulare C-C-Bindungsknüpfungen erwiesen.^[79b,d] Dabei werden δ-Hydroxyester und Lactone erhalten, die wertvolle Synthesebausteine darstellen. Wegen β-Eliminierungen als Nebenreaktionen gelingen analoge Umsetzungen mit metallorganischen Reagentien wie Cupraten nicht.



Schema 48. Synthese funktionalisierter Wolframcarbene nach Merlic et al.^[122]

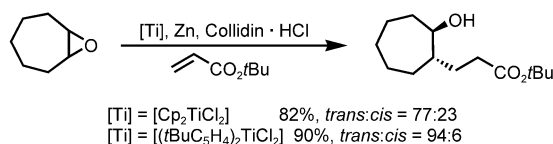
Radikale, die aus Epoxiden erhalten wurden, konnten an α,β-ungesättigte Carbenkomplexe als reaktive Radikalacceptoren addiert werden (Schema 48).^[122] Dieses Konzept wurde sowohl auf Carbene übertragen, die sich von Zuckern ableiten, als auch auf Additionsreaktionen von Radikalen aus Glycalepoxiden an ungesättigte Carbene (Schema 49).^[123] Die Produkte sind interessant für die Synthese biologisch aktiver Verbindungen. Die gleiche Reaktion wurde später auch mit organischen Acceptoren in vergleichbaren Ausbeuten und Selektivitäten durchgeführt.^[124]

Die katalytischen Reaktionsbedingungen sind sehr gut geeignet für die Synthese von δ-Hydroxyestern, δ-Lactonen und δ-Hydroxynitrilen.^[115c] Alkylsubstituierte Titanocene sind effiziente Katalysatoren für die oft



Schema 49. Die erste Verwendung von Glycalepoxiden als Radikalvorstufen durch Dötz und Gomes da Silva.^[123]

hoch diastereoselektiven radikalischen Additionen an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen (Schema 50).^[116c] Dass man dabei bevorzugt die *trans*-Isomere erhält, konnte in Übereinstimmung mit Gieses *anti*-Regel^[125] mit der Abschirmung durch die sperrigen Liganden erklärt werden.



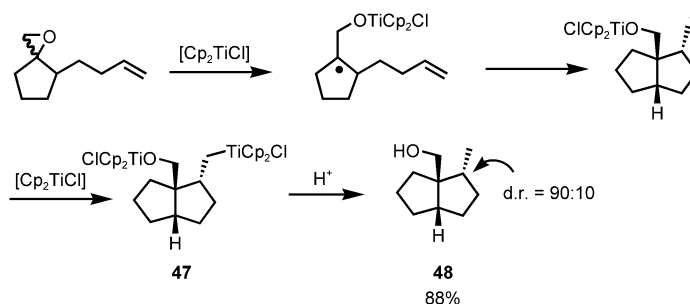
Schema 50. Titanocen-katalysierte Addition von Epoxiden an Acrylsäureester.

4.5. Titanocen-vermittelte und -katalysierte Cyclisierungen

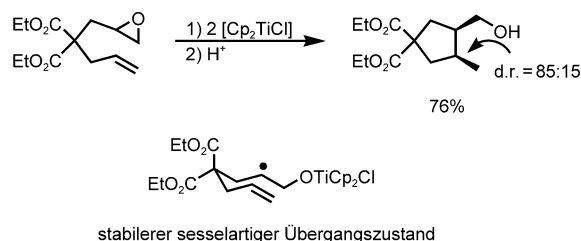
Für die Entwicklung der Radikalchemie waren Cyclisierungsreaktionen,^[126] besonders 5-exo-Cyclisierungen,^[127] von herausragender Bedeutung. Titanocen-vermittelte Umsetzungen haben vor allem bei der Synthese hoch funktionalisierter Verbindungen wichtige Beiträge geliefert.

Schema 51 zeigt der Mechanismus der Bildung eines Bicyclo[3.3.0]-Systems.^[79a,d] Dass tatsächlich titanorganische Verbindungen wie **47** gebildet werden, konnte bei der Synthese von **48** durch Abfangreaktionen mit D₂SO₄ oder I₂ gezeigt werden.^[79a,d] Die relative Konfiguration des Hauptprodukts steht in Einklang mit den Regeln von Beckwith und Houk.^[128] Schema 52 zeigt eine Umsetzung, die über einen stabileren sesselartigen Übergangszustand verläuft.

Die Cyclisierung erwies sich besonders bei der Umsetzung hoch funktionalisierter Radikale als wertvoll, z. B. bei der Herstellung von **49** (Schema 53). Unter polaren Bedingungen werden die funktionellen Gruppen in **49** nicht toleriert. Seit sie erstmals beschrieben wurde, hat sich die

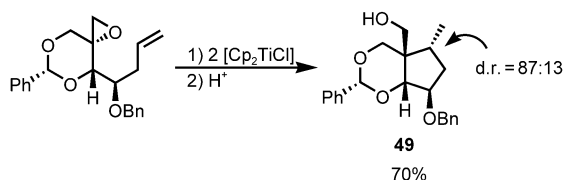


Schema 51. Titanocen-vermittelte Cyclisierung von ungesättigten Epoxiden.



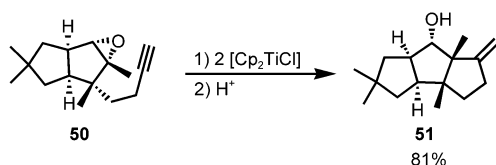
Schema 52. Kontrolle der Diastereoselektivität in Titanocen-vermittelten Cyclisierungen.

Cyclisierung in vielen Anwendungen bewährt. So konnte eine stereospezifische Cyclisierungs-Eliminierungs-Sequenz zur hoch selektiven Synthese interessanter *exo*-Cyclopentyliden-Derivate entwickelt werden.^[129] Die Cyclisierung des Ep



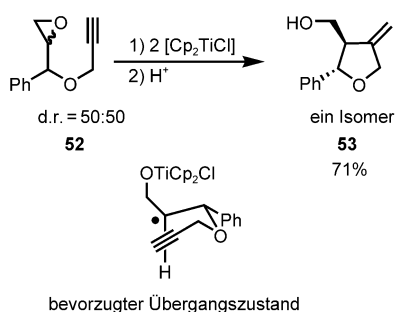
Schema 53. Synthese hoch funktionalisierter Carbocyclen aus Kohlenhydraten nach Nugent und RajanBabu.^[79d]

oxyalkins **50** ergab **51**, eine Zwischenstufe in der Synthese von (\pm)-Ceratopicanol (Schema 54).^[130] Unter den Bedingungen freier Radikalreaktionen war es nicht möglich, die intermediären Vinylradikale kontrolliert abzufangen.



Schema 54. 5-*exo*-Cyclisierung auf dem Weg zu Ceratopicanol nach Clive et al.^[130]

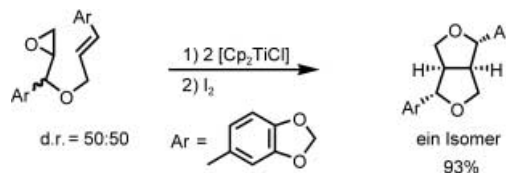
Titanocen-vermittelte 5-*exo*-Cyclisierungen haben sich in der Synthese von Tetrahydrofuran-Derivaten bewährt, die zu zahlreichen Naturstoffen umgesetzt wurden (Schema 55).^[131]



Schema 55. Diastereokonvergente Synthese substituierter Tetrahydrofuran-Derivate durch Roy et al.^[131]

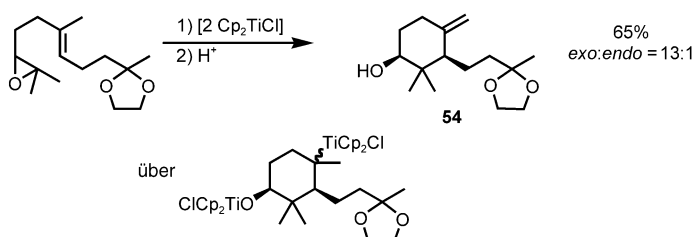
Diese äußerst wertvolle Methode nutzt die konfigurationslabilität der Radikale aus, um aus dem Diastereomerenmisch **52** in einer diastereokonvergenten Reaktion ein einziges Isomer von **53** zu erhalten.^[131b] Die *trans*-Anordnung der $(\text{Cp}_2\text{TiCl})\text{OCH}_2$ - und der Phenylgruppe wurde durch sterische Wechselwirkungen zwischen der Acetylen- und der sperrigen $(\text{Cp}_2\text{TiCl})\text{OCH}_2$ -Gruppe erzwungen.

Furanolignane wie (\pm)-Sesamin wurden durch Abfangen eines durch Cyclisierung erhaltenen titanorganischen Intermediats mit Iod und anschließende $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion hergestellt (Schema 56). Erst kürzlich wurden Titanocen-vermittelte Reaktionen eingesetzt, um größere Ringe durch 6-*exo*-, 6-*endo*- und 7-*endo*-Cyclisierungen zu erhalten. So wurden Synthesen von cyclischen Terpenoiden aus acyclischen



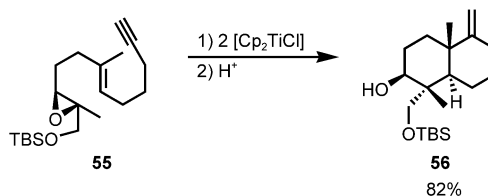
Schema 56. Stereokonvergente Synthese von Sesamin durch Roy et al.^[131]

Epoxypolyenen^[132a] und von Achilleol^[132b] entwickelt. Schema 57 zeigt, dass die Reaktion durch eine β -Hydrideliminierung zum Olefin **54** abgeschlossen wird. Dieser Verlauf erinnert an Hydrozirconierungen mit dem Schwartz-Reagens.^[133]



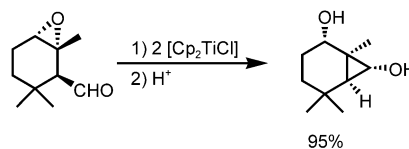
Schema 57. Synthese von Achilleol mit einem 6-*endo*-Cyclisierungsschritt durch Barrero et al.^[132]

Für die Synthese von (\pm)-Smenospondiol aus **55** (Schema 58) und von A- und C-Ring-Synthons für Paclitaxel wurden 6-*endo*-6-*exo*-Tandemsequenzen entwickelt. Diese Reaktionen verlaufen in Benzol-THF (5:1) unter Rückfluss am besten.^[134]



Schema 58. Tandemsequenz in der Synthese von Smenospondiol durch Takahashi et al.^[134]

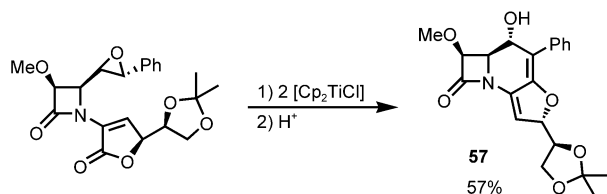
Einige interessante und ungewöhnliche Cyclisierungen sind erst kürzlich beschrieben worden. Über eine einzigartige 3-*exo*-Cyclisierung mit Aldehyden als Radikalacceptoren wurde bei einer Synthese von Cyclopropanolen berichtet (Schema 59).^[135] Cyclobutanole und Cyclopentanoole konnten



Schema 59. 3-*exo*-Cyclisierungen mit Aldehyden nach Fernández-Mateos et al.^[135]

ebenso effizient erhalten werden, was mit anderen Methoden nur selten gelingt. Die Reduktion der stark elektrophilen Alkoxyradikale durch Titanocen-Derivate wurde als Triebkraft der Reaktion diskutiert.

Überraschenderweise addieren β -Titanoxyradikale sogar an die Carbonylgruppe von Butenoliden (Schema 60).^[136a] So können Verbindungen wie **57** hergestellt werden, die große Bedeutung für die Synthese neuer β -Lactam-Antibiotika haben. Auf anderem Weg sind diese Zwischenstufen deutlich weniger leicht erhältlich. Weitere interessante β -Lactame sind die Produkte von Cyclisierungen mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen^[136b] und Aldehyden.^[136c]

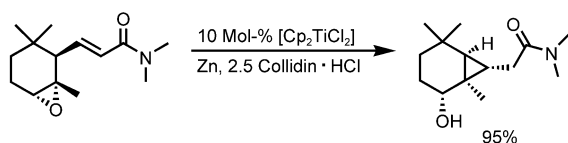


Schema 60. Synthese funktionalisierter β -Lactame nach Grande et al.^[136a]

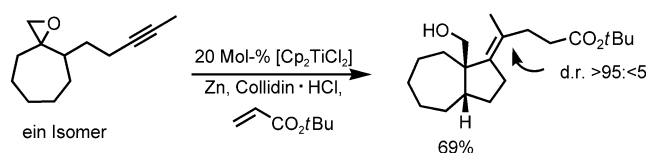
Als ersten Schritt auf dem Weg zu praktikablen Reagenskontrollierten Cyclisierungen wurden Titanocen-katalysierte Umsetzungen ungesättigter Epoxide beschrieben.^[115a,c] Schlüsselschritte der Mechanismen sind Protonierungen von Ti-O- und Ti-C-Bindungen durch Collidin-Hydrochlorid. Auf diese Weise wurden einige nützliche Heterocyclen erhalten.^[137]

Nicht nur 5-*exo*-Cyclisierungen können durchgeführt werden.^[138] Auch die Herstellung von Cyclopropanolen gelingt in gepufferten Reaktionsgemischen in Gegenwart von Collidin-Hydrochlorid. Durch Radikaladdition entstehen hierbei Alkoxy-Radikale, die wahrscheinlich durch Wasserstoffatom-Abstraktion vom Lösungsmittel THF reduziert werden; diese Reaktion wird durch polare Effekte unterstützt.^[139] Cyclopropan-Derivate mit verschiedenartigen Substitutionsmustern sind durch effiziente 3-*exo*-Cyclisierungen in hohen Ausbeuten zugänglich (Schema 61).

Ein attraktives Merkmal der Radikalcyclisierungen besteht darin, dass durch die Umsetzung ein neues Radikal entsteht.^[140] Daher können weitere C-C-Bindungen geknüpft werden. Derartige Tandemreaktionen^[141,142] sind außerordentlich nützlich bei der Synthese komplexer Moleküle. Die Bedingungen der Titanocen-katalysierten Reaktionen sind geeignet für solche Tandemreaktionen.^[143] Schema 62 zeigt ein Beispiel, in dem ein Vinylradikal als entscheidendes Intermediat auftritt. Die Reaktionen mit Alkinen erlauben



Schema 61. Titanocen-katalysierte 3-*exo*-Cyclisierung.



Schema 62. Titanocen-katalysierte radikalische Tandemreaktion.

also einen schnellen Zugang zu polycyclischen Verbindungen mit exocyclischen Doppelbindungen, die für die Synthese modifizierter Steroide von großem Interesse sind.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Epoxide, Aziridine und andere gespannte Heterocyclen sind leicht zugängliche Radikalvorstufen. Sie haben in vielen Synthesen Anwendung gefunden, die Mechanismen dieser Reaktionen sind eingehend untersucht worden. Durch drei komplementäre Ringöffnungsmethoden können unterschiedliche Radikale erhalten werden – oft mit sehr hoher Regioselektivität. Reaktionen von Heteroatom-zentrierten Radikalen (Wasserstoffatom-Abstraktionen, Cyclisierungen und Fragmentierungen) und β -Titanoxyradikalen aus Epoxidöffnungen sind dabei von besonderer Bedeutung.

Durch das tiefe Verständnis der kinetischen und theoretischen Details der Mechanismen sind die Reaktionen gut vorhersagbar. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Anwendung bei der Synthese komplexer Moleküle. Wir erwarten daher, dass die hier beschriebenen Reaktionen in Zukunft häufiger in der Natur- und Wirkstoffsynthese eingesetzt werden.

Wir danken der Deutsche Forschungsgemeinschaft (Gerhard-Hess-Programm) und dem Fonds der Chemischen Industrie (Dozentenstipendium für A.G.) für die finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 11. Februar 2003 [A583]

- [1] a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon–Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**; b) W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1991**; c) J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1995**; d) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1996**; e) T. Linker, M. Schmittel, *Radikale und Radikationen in der Organischen Synthese*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; f) *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 1–2* (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [2] Übersichten zu Einzelaspekten: a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771; b) J. J. Lie, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1; c) A. Gansäuer in *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2* (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 207.
- [3] E. C. Sabatino, R. J. Gritter, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3437.
- [4] D. H. R. Barton, R. S. H. Motherwell, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2363.
- [5] a) J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5399; b) A. L. J. Beckwith, B. P. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4415.

- [6] H. Sugimoto, J. B. Wang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1629.
- [7] P. Galatsis, S. D. Millan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7493.
- [8] J. Amaudrut, O. Wiest, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1251.
- [9] D. Laurie, D. C. Nonhebel, C. J. Suckling, J. C. Walton, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5869.
- [10] K. W. Krosley, G. J. Gleicher, *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, 6, 228.
- [11] a) L. Grossi, S. Strazzari, *Chem. Commun.* **1997**, 917; b) L. Grossi, S. Strazzari, B. C. Gilbert, A. C. Whitwood, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8366.
- [12] F. E. Ziegler, A. K. Petersen, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2666.
- [13] V. Krishnamurthy, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1572.
- [14] M. Newcomb in *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1, (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 317.
- [15] D. J. Pasto, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 252.
- [16] D. M. Smith, A. Nicolaides, B. T. Golding, L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10223.
- [17] Neuere Übersichten: a) J. Hartung in *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 417; b) J. Hartung, T. Gottwald, K. Spehar, *Synthesis* **2002**, 1469.
- [18] Neuere Übersicht: T. Katsuki in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 2 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 621.
- [19] a) A. Johns, J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 837; b) R. C. Gash, F. MacCorquodale, J. C. Walton, *Tetrahedron* **1989**, 45, 5531; c) A. Johns, J. A. Murphy, M. S. Sherburn, *Tetrahedron* **1989**, 45, 7835.
- [20] V. H. Rawal, R. C. Newton, V. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5181.
- [21] a) V. H. Rawal, V. Krishnamurthy, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3439; b) S. Kim, J. S. Koh, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7391; c) V. H. Rawal, V. Krishnamurthy, A. Fabre, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2899.
- [22] V. H. Rawal, S. Iwasa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4867.
- [23] a) S. Kim, S. Lee, J. S. Koh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5106; b) S. Kim, S. K. Koh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1377.
- [24] J. Robertson, J. N. Burrows, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3777.
- [25] a) A. P. Breen, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 191; b) A. P. Breen, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 193.
- [26] a) S. Kim, S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6575; b) P. Galatsis, S. D. Millan, T. Faber, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1215; c) V. H. Rawal, H. M. Zhong, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5197; d) M. Afzal, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 937.
- [27] a) A. G. Schultz, M. A. Holoboski, M. S. Smyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7904; b) A. G. Schultz, M. A. Holoboski, M. S. Smyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6210.
- [28] a) F. E. Ziegler, A. K. Petersen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 809; b) F. E. Ziegler, A. K. Petersen, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2707.
- [29] a) G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2596; b) M. Kito, T. Sakai, N. Haruta, H. Shirahama, F. Matsuda, *Synlett* **1996**, 1057; c) E. Hasegawa, K. Ishiyama, F. Fujita, T. Kato, T. Abe, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2396; d) B. H. Lee, M. F. Clothier, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1795; e) G. A. Molander, C. del Pozo Losada, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1935; f) L. A. Paquette, H. L. Wang, Z. Su, *Synthesis* **1998**, 1123; g) G. A. Molander, C. del Pozo Losada, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5819; h) O. Hamelin, Y. Wang, J.-P. Deprés, A. E. Greene, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4484; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4314.
- [30] G. A. Molander, S. R. Shakaya, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5885.
- [31] a) J. M. Aurrecochea, E. Iztueta, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7129; b) J. M. Aurrecochea, M. Solay, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2501.
- [32] G. A. Molander, B. E. La Belle, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5259.
- [33] H. S. Park, S. H. Chung, Y. H. Kim, *Synlett* **1998**, 1073.
- [34] E. L. Stogryn, M. H. Gianni, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3025.
- [35] K. S. Feldman, T. E. Fisher, *Tetrahedron* **1989**, 45, 2969.
- [36] a) K. Miura, K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5135; b) K. S. Feldman, A. L. Romanelli, R. E. Ruckle, Jr., R. F. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3300.
- [37] D. A. Corser, B. A. Marples, R. K. Dart, *Synlett* **1992**, 987.
- [38] J. A. Murphy, C. W. Patterson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 867.
- [39] E. Hasegawa, M. Takahashi, T. Horaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5215.
- [40] a) S.-H. Chen, S. Huang, J. Kant, C. Fairchild, J. Wei, V. Farina, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5028; b) S.-H. Chen, S. Huang, Q. Gao, J. Golik, V. Farina, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1475.
- [41] S. Kim, K. M. Lim, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1152.
- [42] a) D. Crich, X.-S. Mo, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8624; b) D. Crich, X.-S. Mo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8298.
- [43] R. Chuard, A. Giraud, P. Renaud, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4499; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4323.
- [44] Neuere Übersicht: L. Stella in *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 407.
- [45] a) H. Stamm, P. Assithianakis, B. Buchholz, R. Weiss, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5021; b) H. Stamm, P. Assithianakis, R. Weiss, G. Bentz, B. Buchholz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 753; c) D. Archier-Jay, N. Besbes, A. Laurent, H. Stamm, R. Tardivel, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2271; d) J. Werry, H. Stamm, P.-Y. Lin, R. Falkenstein, S. Gries, H. Irngartinger, *Tetrahedron* **1989**, 45, 5015.
- [46] a) J. M. Dickinson, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 434; b) J. M. Dickinson, J. A. Murphy, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1317.
- [47] A. L. Schwan, M. D. Refvik, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4901.
- [48] B. A. Marples, R. C. Toon, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4873.
- [49] a) N. De Kimpe, D. De Smaele, P. Bogaert, *Synlett* **1994**, 287; b) N. De Kimpe, R. Julie, D. De Smaele, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1221; c) D. De Smaele, P. Bogaert, N. De Kimpe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9797; d) K. A. Tehrani, T. Nguyen Van, M. Karikomi, M. Rottiers, N. De Kimpe, *Tetrahedron* **2002**, 58, 7145.
- [50] G. A. Molander, P. J. Stengel, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8887.
- [51] O. Kitagawa, Y. Yamada, H. Fujiwara, T. Taguchi, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3983; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3865.
- [52] N. Prévost, M. Shipman, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2383; b) N. Prévost, M. Shipman, *Tetrahedron* **2002**, 58, 7165.
- [53] a) S. Kim, I. S. Kee, S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9882; b) S. Kim, I. S. Kee, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4213; c) S. Kim, J. H. Cheong, K. S. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6069; d) H. Y. Lee, S. Kim, *Chem. Commun.* **1996**, 1539; e) H. Y. Kang, W. S. Hong, S. H. Lee, K. I. Choi, H. Y. Koh, *Synlett* **1997**, 33; f) S. Kim, J. H. Cheong, *Synlett* **1997**, 947; g) H. Y. Lee, S. Lee, D. Kim, B. K. Kim, J. S. Bahn, S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7713; h) G. E. Keck, T. T. Wager, S. F. McHardy, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9164; i) D. A. Ellis, D. J. Hart, L. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9357.
- [54] a) A. J. Birch, *J. Proc. R. Soc. N. S. W.* **1949**, 83, 245; b) A. S. Hallsworth, H. B. Henbest, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4604; c) H. C. Brown, S. Ikegami, J. H. Kawakami, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3243; d) R. A. Benkesser, A. Rappa, L. A. Wolsieffer, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3391.
- [55] a) J. Barluenga, F. J. Fañanás, J. Villamaña, M. Yus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2685; b) J. Barluenga, J. Flórez, M. Yus, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1153; c) J. Barluenga, J. L. Fernández-Simón, J. M. Concellón, M. Yus, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 915; d) J. Barluenga, J. L. Fernández-Simón, J. M. Concellón, M. Yus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3339.

- [56] E. Bartmann, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 629; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 653.
- [57] A. E. Dorigo, K. N. Houk, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8976.
- [58] J. D. Cox, G. Pilcher, *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*, Academic Press, London, **1970**.
- [59] J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 83.
- [60] T. Cohen, I.-H. Jeong, B. Mudryk, M. Bhupathy, M. M. A. Awad, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1528.
- [61] R. E. Conrow, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5533.
- [62] a) A. Bachki, F. Foubeto, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1907; b) A. Bachki, F. Foubeto, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2997.
- [63] a) T. Soler, A. Bachki, L. R. Falvello, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3939; b) T. Soler, A. Bachki, L. R. Falvello, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 493.
- [64] M. Yus, T. Soler, F. Foubelo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 801.
- [65] R. Jankoska, G. L. Mhehe, H.-J. Liu, *Chem. Commun.* **1999**, 1581.
- [66] a) M. Yus, R. P. Herrera, A. Guijarro, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3455; b) M. Yus, R. P. Herrera, A. Guijarro, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2574.
- [67] B. Mudryk, T. Cohen, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5657.
- [68] I. D. Entwistle, W. W. Wood in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 402.
- [69] B. Mudryk, T. Cohen, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5760.
- [70] E. Licandro, S. Maiorana, A. Papagni, A. Zanotti-Gerosa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1623.
- [71] B. Mudryk, C. A. Shook, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6389.
- [72] A. Bachki, L. R. Falvello, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2633.
- [73] B. Mudryk, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1866.
- [74] D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **1992**, 48, 3585.
- [75] a) U. Azzena, S. Demartis, M. G. Fiori, G. Melloni, L. Pisano, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8123; b) U. Azzena, S. Demartis, G. Melloni, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4913.
- [76] a) J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1649; b) J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3210.
- [77] J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron* **1994**, 50, 5775.
- [78] a) J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron* **1997**, 53, 5563; b) M. Yus, F. Foubelo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2469.
- [79] 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.
- [80] J. K. Kochi, D. M. Singleton, L. J. Andrews, *Tetrahedron* **1968**, 24, 3503.
- [81] Einige Übersichten zu SmI₂: a) H. B. Kagan, J.-L. Namy, *Tetrahedron* **1986**, 42, 6573; b) H. B. Kagan, *New J. Chem.* **1990**, 14, 453; c) J. A. Soderquist, *Aldrichimica Acta* **1991**, 24, 15; d) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29; e) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307; f) T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 355; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 345; g) A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745.
- [82] P. Girard, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693.
- [83] M. Matsukawa, T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 2101.
- [84] Beispiele: a) K. B. Sharpless, M. A. Umbreit, M. T. Nieh, T. C. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6538; b) H. Su, L. Walder, Z.-d. Zhang, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1073; c) P. Bonhote, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1425.
- [85] R. Schobert, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 869; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 855.
- [86] M. Berry, S. G. Davies, M. L. H. Green, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 99.
- [87] O. R. Martin, R. J. Rafka, W. A. Szarek, *Carbohydr. Res.* **1989**, 185, 77.
- [88] J. S. Yadav, T. Shekharam, V. R. Gadgil, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 843.
- [89] V. S. Martin, S. S. Woodward, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6237; Übersicht: R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 231.
- [90] a) C. Hardouin, E. Doris, B. Rousseau, C. Mioskowski, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1151; b) C. Hardouin, E. Doris, B. Rousseau, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6571.
- [91] T. Golakoti, J. Ogino, C. E. Heltzel, T. L. Husebo, C. M. Jensen, L. K. Larsen, G. M. L. Petterson, R. E. Moore, S. L. Mooberry, T. H. Corbett, F. A. Valeriote, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12030.
- [92] Übersicht: S. Murai, T. Murai, S. Kato in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 871.
- [93] R. J. Enemærke, G. H. Hjöllund, K. Daasbjerg, T. Skrydstrup, *C. R. Acad. Sci. Ser. IIc* **2001**, 4, 435.
- [94] Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5717.
- [95] S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [96] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 334.
- [97] A. G. Myers, R. Glatthar, M. Hammond, P. M. Harrington, E. Y. Kuo, J. Liang, S. E. Schaus, Y. Wu, J.-N. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5380.
- [98] S. Weigand, R. Brückner, *Synlett* **1997**, 225.
- [99] J. S. Yadav, D. Srinivas, *Chem. Lett.* **1997**, 905.
- [100] K. B. Jørgensen, T. Suenaga, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8855.
- [101] T. K. Chakraborty, S. Dutta, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1257.
- [102] T. K. Chakraborty, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2313.
- [103] J. M. Finan, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2719.
- [104] C. Hardouin, F. Chevallier, B. Rousseau, E. Doris, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1046.
- [105] a) R. L. Halterman, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 965; b) R. L. Halterman in *Metallocenes*, Vol. 1 (Hrsg.: A. Togni, R. L. Halterman), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 455.
- [106] Übersichten: a) P. Renaud, M. Gerster, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2704; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2562; b) B. P. Roberts, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 35; c) M. P. Sibi, N. A. Porter, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 163; d) M. P. Sibi in *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 461.
- [107] a) A. Fürstner, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1071; b) A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 567.
- [108] A. Fürstner, A. Hupperts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4468.
- [109] a) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2533; b) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12349.
- [110] a) T. Hirao, T. Hasegawa, Y. Muguruma, I. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 366; b) T. Hirao, *Synlett* **1999**, 175.
- [111] a) R. Nomura, T. Matsuno, T. Endo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11666; b) E. J. Corey, G. Z. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2045.
- [112] a) A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457; b) A. Gansäuer, *Synlett* **1997**, 363; c) A. Gansäuer, M. Moschioni, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923.

- [113] a) M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3357; b) M. Bandini, P. G. Cozzi, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2417; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2327.
- [114] a) A. Gansäuer, *Synlett* **1998**, 810; b) A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465.
- [115] a) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Commun.* **1998**, 2143; c) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849; Umsetzung in Pinakolkupplungen: d) A. Gansäuer, D. Bauer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070; e) A. Gansäuer, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673; Übersichten: f) A. Gansäuer, *Synlett* **1998**, 801; g) A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465.
- [116] a) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, T. Lauterbach, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 785; c) A. Gansäuer, H. Bluhm, B. Rinker, S. Narayan, M. Schick, T. Lauterbach, M. Pierobon, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531.
- [117] E. Cesarotti, H. B. Kagan, R. Goddard, C. Krüger, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *162*, 297.
- [118] R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, *Organometallics* **1988**, *7*, 883.
- [119] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 953.
- [120] A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, M. Keller, *Organometallics* **2001**, *20*, 914.
- [121] Neuere Übersicht: E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421.
- [122] a) C. A. Merlic, D. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9855; b) C. A. Merlic, D. Xu, M. C. Nguyen, V. Truong, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 227.
- [123] K. H. Dötz, E. Gomes da Silva, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8291.
- [124] J. D. Parrish, R. D. Little, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1439.
- [125] B. Giese, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 969.
- [126] B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, J. Dickhaut, G. Thoma, K. J. Kulicke, F. Trach in *Organic Reactions* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1996**, S. 301.
- [127] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [128] a) A. L. J. Beckwith, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073; b) D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3943; c) D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959; d) T. V. RajanBabu, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 139.
- [129] T. B. Lowinger, L. Weiler, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1636.
- [130] a) D. L. J. Clive, S. R. Magnusson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 15; b) D. L. J. Clive, S. R. Magnusson, H. W. Manning, D. L. Mayhew, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2095.
- [131] a) G. Maiti, S. C. Roy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 403; b) P. K. Mandal, G. Maiti, S. C. Roy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2829; c) P. K. Mandal, S. C. Roy, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11395; d) K. K. Rana, C. Guin, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9337; e) K. K. Rana, C. Guin, S. C. Roy, *Synlett* **2001**, 1249; f) S. C. Roy, K. K. Rana, C. Guin, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3242.
- [132] a) A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074; b) A. F. Barrero, J. M. Cuerva, E. J. Alvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, R. Chahboun, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793.
- [133] J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 402; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333.
- [134] a) Y. Haruo, T. Hasegawa, H. Tanaka, T. Takahashi, *Synlett* **2001**, 1935; b) K. Nakai, M. Kamoshita, T. Doi, H. Yamada, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7855.
- [135] A. Fernández-Mateos, E. Martín de la Nava, G. P. Coca, A. R. Silvo, R. R. González, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607.
- [136] a) G. Ruano, M. Grande, J. Anaya, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8243; b) J. Anaya, A. Fernández-Mateos, M. Grande, J. Martiáñez, G. Ruano, M. R. Rubio-González, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 241; c) G. Ruano, J. Martiáñez, M. Grande, J. Anaya, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2024.
- [137] a) A. Gansäuer, M. Pierobon, *Synlett* **2000**, 1357; b) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Synthesis* **2001**, 2500.
- [138] A. Gansäuer, T. Lauterbach, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [139] a) C. Walling, *Free Radical Reactions in Solution*, Wiley, New York, **1957**; b) V. Paul, B. P. Roberts, C. R. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 1953.
- [140] J. Robertson, J. Pillai, R. K. Lush, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 94.
- [141] a) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115; c) M. Malacria, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289.
- [142] Beispiele: a) G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6765; b) G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303; c) G. Stork, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 149.
- [143] A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3341; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206.