

Radikale in der organischen Synthese

◆ Die Schwerpunkte des Jahres 2001 in der synthetischen organischen Radikalchemie decken sich im Wesentlichen mit denen, die bereits im vergangenen Jahr erkennbar waren, und zeigen die Weiterentwicklung auf diesen Gebieten. Neben neuen Verfahren für stereo- und enantioselective Radikalreaktionen nimmt die „Flucht vor der Tyrannei des Zinns“⁽¹⁾ mit der Suche nach alternativen, nicht-toxischen Wasserstoffatom-Donoren oder anderen Radikalfängern einen immer breiteren Raum ein. Daneben sind viele interessante theoretische und mechanistische Arbeiten (häufig mit physikochemischem oder bioorganischem Hintergrund) zu Radikalreaktionen erschienen, die hier leider unberücksichtigt bleiben müssen.

Abb. 1. Stereoselektive radikalische Reduktionen. PG = Schutzgruppe (tert-Butyl-diphenylsilyl, TBDPS).

Intermolekulare stereoselektive Radikalreaktionen

◆ Im Gegensatz zu cyclischen Systemen, in denen die Faktoren, die die Stereochemie von Radikalreaktionen bestimmen, inzwischen gut bekannt sind, finden stereoselektive Radikalreaktionen in offenkettigen Systemen erst in neuerer Zeit stärkere Beachtung. Metzger berichtete über eine stereoselektive Reduktion des Glutartrradikals (2) zu *syn/anti*-(3) durch Tributylzinnhydrid (Abbildung 1a).⁽²⁾ Während jedoch die 1,3-Stereoinduktion durch den Alkylrest in γ -Position für eine Diastereoselektion allein nicht ausreichend war, gelang nach Reduktion der konformativen Freiheitsgrade in (2) durch Chelatisierung mit einer Lewis-Säure die Übertragung des Wasserstoffatoms mit einer erstaunlichen Diastereoselektivität.

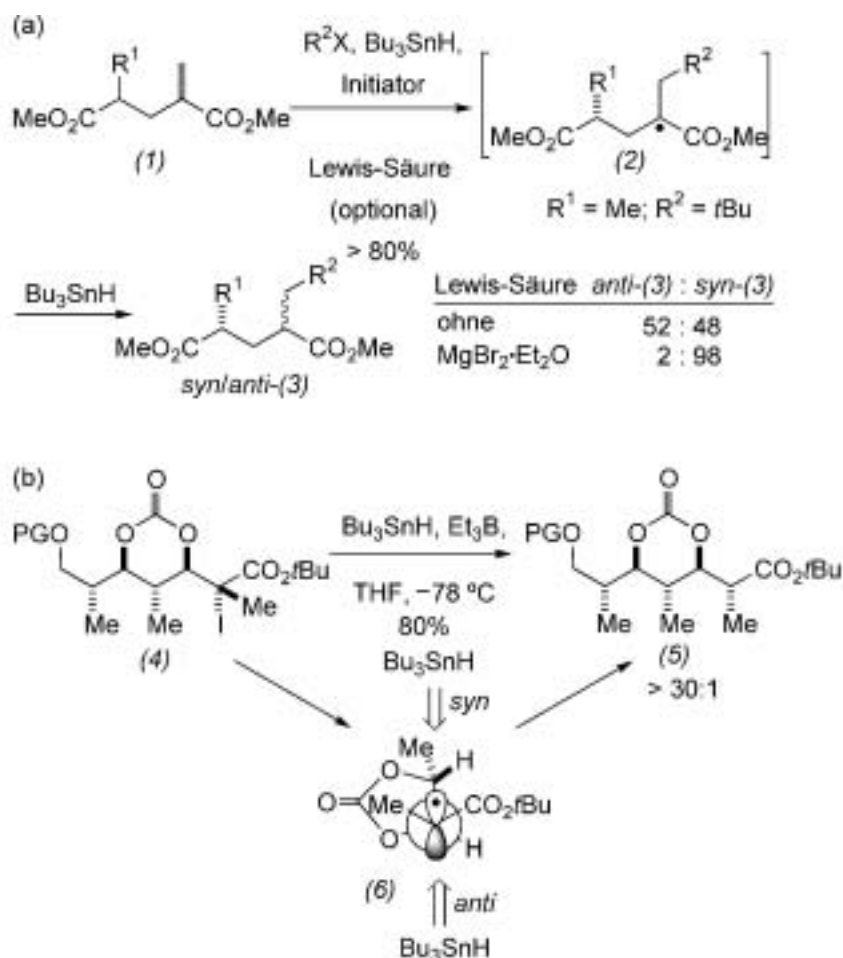
Eine effektive Methode zur stereoselektiven radikalischen Reduktion

von acyclischen 1,3-Diolen beruht auf der temporären Fixierung des Molekülgerüsts durch Bildung eines cyclischen Carbonats (4), das die *syn*-Seite im intermediär gebildeten α -ständigen Radikal (6) abschirmt (Abbildung 1b). Mit Hilfe dieses „exocyclischen Effekts“ gelang Guindon die hoch *anti*-stereoselektive Reduktion zur Verbindung (5), die als Synthesebaustein für die C7-C16-Untereinheit des Zincophorins diente.⁽³⁾

Die stereoselektive Synthese mit Übergangsmetallkomplexen hat sich in ionischen Reaktionen bewährt. Merlic konnte nun zeigen, dass sich dieses Konzept auch zur diastereoselektiven radikalischen Reduktion von Arylketon-Chromtricarbylkomplexen eignet (Abbildung 2a).⁽⁴⁾ Das als Reduktionsmittel dienende Samarium(II)-iodid liefert dabei zunächst durch Addition an die Carbonylgruppe in (7) das Ketylradikal (8), dessen Unterseite durch den Chromkomplex so abgeschirmt wird, dass das ungepaarte Elektron nur von der Oberseite her abgefangen werden kann, wie hier durch Addition an Methylacrylat. Das entstehende Radikaladdukt cyclisiert nach einem weiteren Redoxschritt zum Lacton (9). Ausgehend von enantiomerenreinen Chromtricarbyl-Komplexen konnte diese Sequenz auch auf die Synthese von enantiomerenreinen Lactonen erweitert werden.

Über eine enantioselective Dimerisierung von Radikalen und Radikalationen wurde erstmals von Schäfer et al. berichtet.⁽⁵⁾ Durch Oxidation der Ytterbium- oder Titan-Enolate von 3-Phenylacetyl-2-oxazolidinon (10) durch das Ferroceniumkation in $[\text{Fe}(\text{Cp})_2]\text{BF}_4$ in Anwesenheit eines chiralen Diols wie TADDOL gelang die enantioselective Kupplung zum Homodimer (11) (Abbildung 2b). Die hohe Enantioselectivität dieser Reaktion wird mit der Bildung eines intermediären tetraedrisch koordinierten Titankomplexes begründet, in dem die *si*-Seite abgeschirmt ist, so dass die Kupplung von der *re*-Seite erfolgen muss.

Das erste Beispiel für eine zweistufige, intermolekulare Tandem-Radikaladditionssequenz an ein Zimtsäu-



reamid (13), bei der gleich zwei C-C-Bindungen mit hoher Kontrolle über die absolute und relative Stereochemie gebildet werden, wurde von Sibi publiziert (Abbildung 2c).⁶⁾ Interessanterweise konnten die beiden Enantiomere von (14) bei gleichem chiralen Liganden (15) nur durch Austausch der Lewis-Säure MgI₂ gegen [Cu(OTf)₂] jeweils mit hohen *ee*-Werten erhalten werden.

Die systematische Untersuchung von Griesbeck zur Diastereoselektivität der Paternò-Büchi-Reaktion von Allylalkoholen mit Aldehyden, die auch den Einfluss von Wasserstoffbrücken berücksichtigt, zeigte, dass die Reaktion von freiem oder acetylierten Prenol (16) mit dem als Triplett-Diradikal reagierenden Benzaldehyd mit einer sehr hohen *cis*-Selektivität abläuft. Die *cis*-Selektivität bei aliphatischen Aldehyden, die sowohl aus dem Singulett- als auch dem Triplettzustand heraus reagieren können, ist hingegen deutlich geringer (Abbildung 3).⁷⁾ Dieses unterschiedliche Verhalten lässt sich mit der konformativ flexiblen Geometrie des intermediären Triplett-1,4-Diradikals erklären, das nach Minimierung der sterischen Wechselwirkungen strebt, während die Rekombination der Singulett-Diradikale unabhängig von der Konformation ohne Aktivierungsenergie erfolgt.

Radikale ohne Zinn

◆ Bei der Suche nach ungiftigen Alternativen für die Zinnreagentien werden zur Zeit zwei unterschiedliche Strategien verfolgt: die Entwicklung von zinnfreien Wasserstoffatomüberträgern sowie radikalische Redoxprozesse, die im Gegensatz zu den Reduktionen durch Wasserstoff den Vorteil haben, dass funktionalisierte Produkte erhalten werden können.

Das Galliumhydrid HGaCl₂, aus Galliumtrichlorid und Natriumbis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid, (Red-Al), in situ erhältlich, kann als Wasserstoffüberträger eingesetzt werden, ist aber im Gegensatz zu Tributylzinnhydrid sehr leicht aus der Reaktionsmischung zu entfernen.⁸⁾

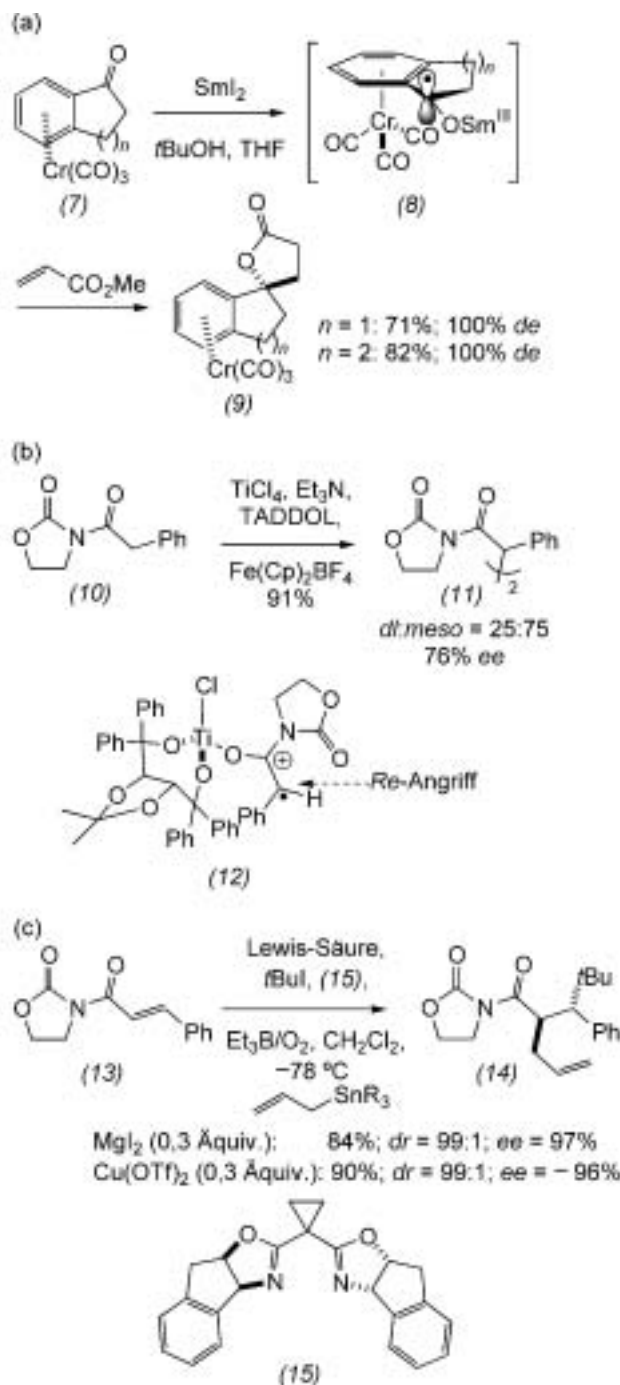


Abb. 2.
Stereo-selektive radikalische Kupplungen.

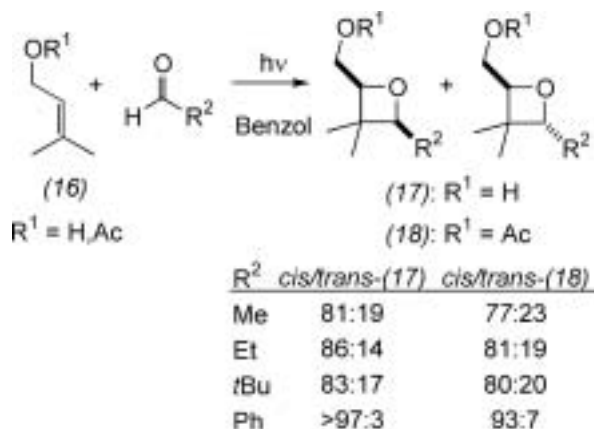
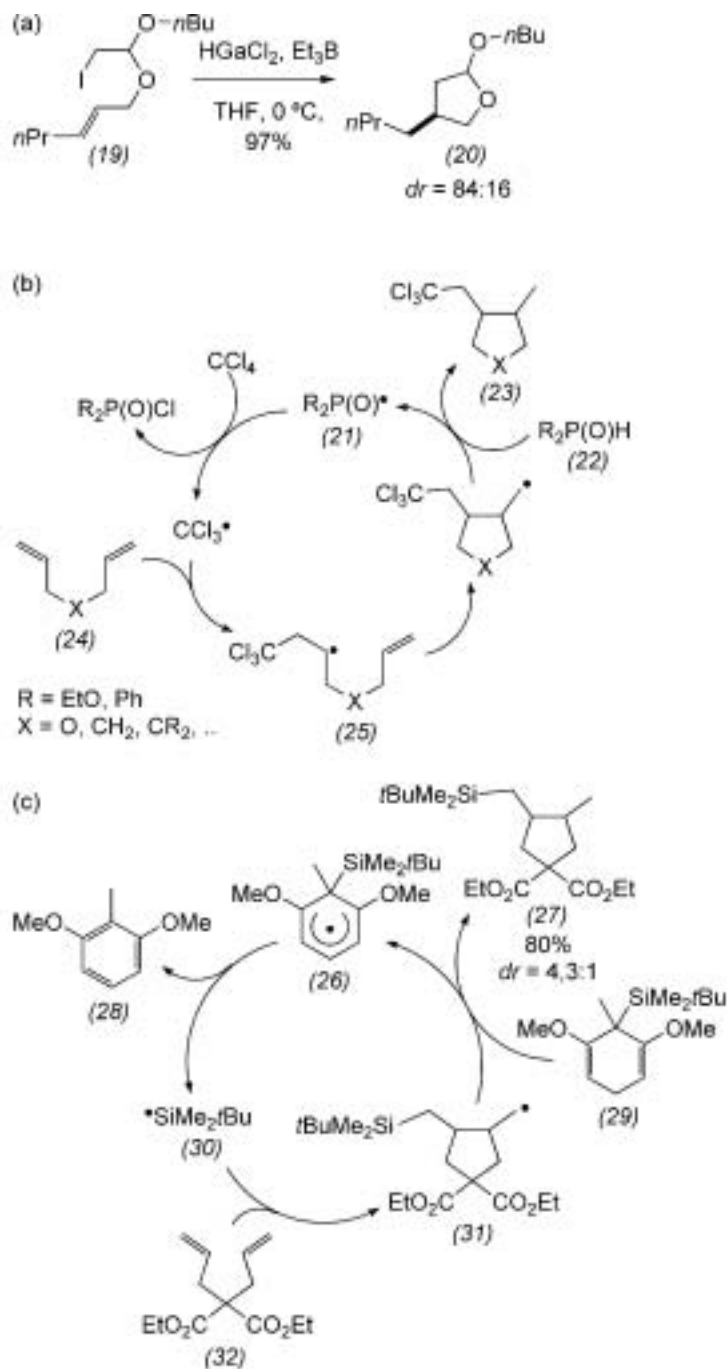


Abb. 3.
Diastereoselektivität der Paternò-Büchi-Reaktion.

Abb. 4.
Zinnfreie Wasserstoffatom-Quellen.



Die Triethylboran-induzierte Cyclisierung von Halogenacetalen des Typs (19) gelingt mit diesem Reagens in sehr guten Ausbeuten mit guten Diastereoselektivitäten (Abbildung 4a). Oshima berichtete ebenfalls über eine Variante dieses Verfahrens, die mit nur katalytischen Mengen des teuren Galliumtrichlorids auskommt.

Dialkylphosphite und Phosphin-oxide können ebenfalls in radikalischen Reduktionen genutzt werden.⁹⁾ Phosphonylradikale des Typs

(21) können durch Erhitzen von Phosphiten oder Phosphinen (22) mit Peroxiden erhalten werden und in Radikalcyclisierungen^{9a)} oder direkten radikalischen Reduktionen^{9b)} eingesetzt werden (Abbildung 4b). Studer berichtete bereits im vergangenen Jahr über silylierte Cyclohexadiene (29) als neuartige H-Transferreagentien. Die treibende Kraft ist hierbei die Ausbildung eines stabilen aromatischen Systems in (28) unter Abspaltung eines Silylra-

dikals (30). Letzteres kann durch Addition an π -Elektronensysteme ebenfalls synthetisch genutzt werden, wobei hydrosilylierte Produkte des Typs (27) über eine Tandem-Additions-Cyclisierungs-Sequenz mit guten Diastereoselektivitäten erhalten werden (Abbildung 4c).¹⁰⁾

Im Zuge der Suche nach umweltfreundlichen Bedingungen für die Radikalchemie gab es auch interessante Entwicklungen für Radikalreaktionen, die in wässrigen Medien durchgeführt werden können. Hartung nutzte L-Cysteinylester als Reduktionsmittel zur Synthese von Tetrahydrofuranen (35) durch Cyclisierung von Alkoxyradikalen (34) (Abbildung 5a).¹¹⁾ Hypophosphorige Säure in wässrigem Ethanol kann ebenfalls als Reduktionsmittel in Radikalreaktionen verwendet werden, diese Reaktionen verlaufen allerdings nur in Anwesenheit einer Base (Triethylamin oder Natriumhydrogencarbonat) mit sehr guten Ausbeuten.¹²⁾ Bemerkenswerterweise verläuft die Triethylboran-induzierte Radikalcyclisierung des Allyliodacetats (36) zum Lacton (37) in Wasser mit einer wesentlich besseren Ausbeute als in organischen Lösungsmitteln (Abbildung 5b).^{13a)} Die Ursache für diesen Effekt wird von Oshima einerseits in der hohen Dielektrizitätskonstante des Wassers, andererseits aber auch in dessen auf Wasserstoffbrücken beruhenden hohen Kohäsionskräften vermutet, die Reaktionen mit einem negativen Aktivierungsvolumen (wie Radikalcyclisierungen) begünstigen. Die Erzeugung von Radikalen durch Oxidation von Carbanionen oder Enolaten mit Übergangsmetallen oder Übergangsmetallkomplexen hat sich in den vergangenen Jahren als geeignete Alternative zur klassischen Radikalkettenchemie entwickelt. Mangan(III)-acetat wurde von Linker als besonders effektives SET-Reagens (SET = Single Electron Transfer) in der organischen Radikalchemie etabliert.¹⁴⁾ Da sich Mangan(III)-acetat in organischen Solventien schlecht löst, wurden die Reaktionen oft in Essigsäure durchgeführt, was aus einer Vielzahl von Gründen unzuweckmäßig sein kann.

Dieses Problem kann durch die Verwendung von ionischen Flüssigkeiten wie 1-Butyl-3-methylimidazolium-tetrafluoroborat, [bmim][BF₄], überwunden werden, das im Gemisch mit Dichlormethan ein gutes Lösungsmittel für Mn^{III}-vermittelte Radikalreaktionen ist.¹⁵⁾

Jahn berichtete über eine stereoselektive Tandem-Anion-Michael-Addition/Radikalcyclisierung von Enolaten zur Synthese von hochsubstituierten Cyclopentanen.¹⁶⁾ Das Esterenolat (39) einer Michael-Addition wird dabei durch das Ferroceniumsalz [Fe(Cp)₂]PF₆ zum Radikal (40) oxidiert, das anschließend im 5-exo-Sinn an die C-C-Doppelbindung cyclisiert (Abbildung 6a). Die Stereochemie im erhaltenen Cyclopentan (41) wird durch die Stereochemie im eingesetzten Esterenolat (38) gesteuert. Das System TEMPO (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl)/Übergangsmetall [Cu^{II}, Mn^{II}-Cu^{II}, Mn^{II}-Co^{II}, Ru^{II}] ist ein Katalysator für die Luftoxidation von primären und sekundären Alkoholen zu Aldehyden bzw. Ketonen.¹⁷⁾ Durch Anbindung von TEMPO an eine Festphase kann der Katalysator zurückgewonnen werden.¹⁸⁾ Die mechanistische Untersuchung des Katalysatorsystems [RuCl₂(PPh₃)₃]/TEMPO zeigte, dass offenbar ein Rutheniumhydrid [RuH₂(PPh₃)₃] die aktive Spezies ist.^{17a)} TEMPO fungiert als Mediator für den Wasserstoffatomtransfer und wird unter aeroben Bedingungen regeneriert oder zu TEMPH unter stöchiometrischen anaeroben Bedingungen reduziert (Abbildung 6b).

Eine erweiterte Fassung dieses Artikels finden Sie im Internet (www.gdch.de/nch/index.htm) unter „Trendberichte 2002“.

Uta Wille
Institut für Organische Chemie
Universität Kiel
uwille@oc.uni-kiel.de

- 1) a) J. A. Murphy, *Pure Appl. Chem.* 2000, 72, 1327; b) J. C. Walton, P. A. Baguley, *Angew. Chem.* 1998, 110, 3272.
- 2) A. Hayen, R. Koch, W. Saak, D. Haase, J. O. Metzger, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 12458.

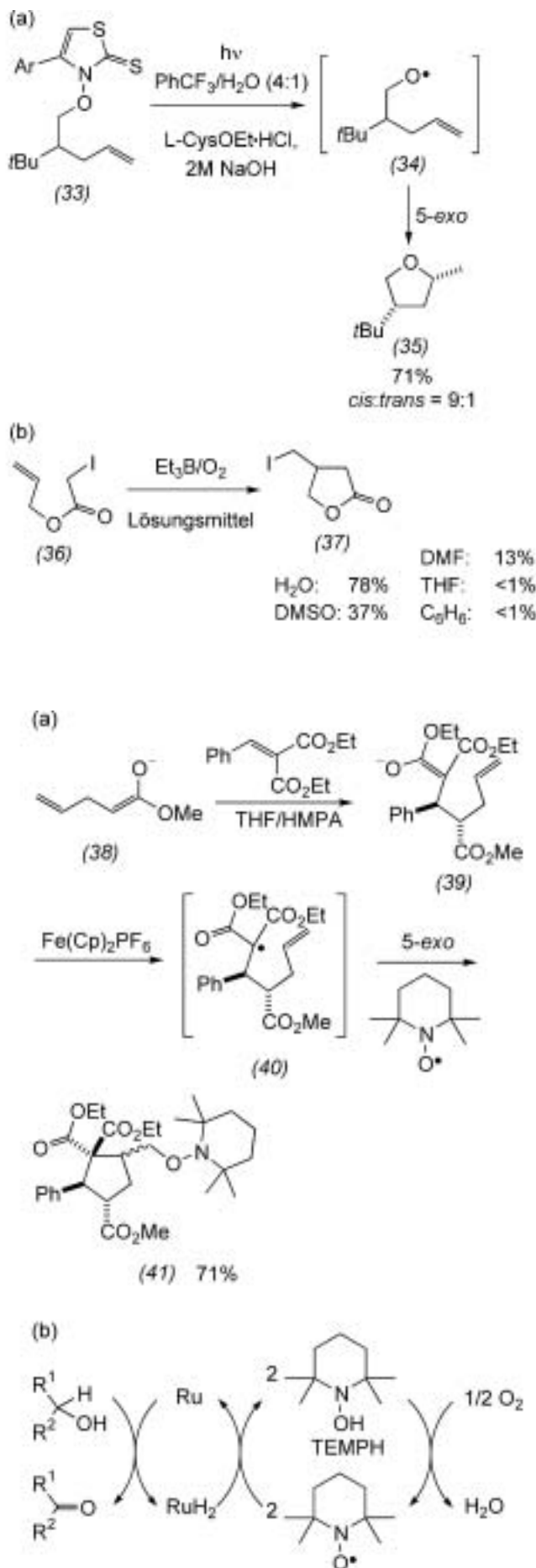


Abb. 5.
Radikalreaktionen
in wässrigen
Lösungsmitteln.

Abb. 6.
Übergangsmetall-
vermittelte Radikal-
reaktionen.

- 3) a) Y. Guindon, L. Murtagh, V. Caron, S. R. Landry, G. Jung, M. Bencheqroun, A.-M. Faucher, B. Guérin, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5427. *Analoge stereoselektive Reduktionen in α -Position gelangen auch in cyclischen Boronaten und Lactamen:* b) J.-P. Bouvier, G. Jung, Z. Liu, B. Guérin, Y. Guindon, *Org. Lett.* 2001, 3, 1391; c) Y. Guindon, M. Bencheqroun, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6041; c) Y. Guindon, B. Guérin, S. R. Landry, *Org. Lett.* 2001, 3, 2293.
- 4) C. A. Merlic, J. C. Walsh, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2265.
- 5) P. Q. Nguyen, H. J. Schäfer, *Org. Lett.* 2001, 3, 2993.
- 6) M. P. Sibi, J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9472.
- 7) A. G. Griesbeck, S. Bondock, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6191.
- 8) S. Mikami, K. Fujita, T. Nakamura, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, *Org. Lett.* 2001, 3, 1853.
- 9) a) J. M. Barks, B. C. Gilbert, A. F. Parsons, B. Upeandran, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3137; b) S. Takamatsu, S. Katayama, N. Hirose, M. Naito, K. Izawa, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7605.
- 10) S. Amrein, A. Timmermann, A. Studer, *Org. Lett.* 2001, 3, 2357.
- 11) J. Hartung, R. Kneuer, K. Špehar, *Chem. Commun.* 2001, 799.
- 12) H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2001, 74, 225.
- 13) a) H. Yorimitsu, T. Nakamura, H. Shinokubo, K. Oshima, K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 11041. *Rechnungen zeigen, dass im Fall von intermolekularen Radikaladditionen die relativen Energien der Übergangszustände durch polare Lösungsmittel erniedrigt werden können:* b) H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7776.
- 14) T. Linker, M. Schmittel, *Radikale und Radikationen in der Organischen Synthese*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- 15) G. Bar, A. F. Parsons, C. B. Thomas, *Chem. Commun.* 2001, 1350.
- 16) U. Jahn, *Chem. Commun.* 2001, 1600.
- 17) a) A. Dijkstra, A. Marino-González, A. Mairata i Payeras, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6826; b) M. Fabbrini, C. Galli, P. Gentili, D. Macchitella, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7551; c) A. Cechetto, F. Fontana, F. Minisci, F. Recupero, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6651; d) R. Ben-Daniel, P. Alsters, R. Neumann, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8650.
- 18) T. Fey, H. Fischer, S. Bachmann, K. Albert, C. Bolm, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8154, *zit. Lit.*

Metallkatalyse

◆ Die Olefinmetathese ist zu einem wichtigem Werkzeug der präparativen organischen Chemie geworden. Die enormen Fortschritte auf diesem Gebiet haben ihren Niederschlag in den Trendberichten der letzten Jahre gefunden. Die Einführung neuer Rutheniumkatalysatoren mit N-heterocyclischen Carbenliganden (NHC) hat die Anwendungsbreite der Reaktion enorm erweitert, deshalb steht die Metathese im Mittelpunkt des diesjährigen Trendberichts. Daneben werden aktuelle Entwicklungen aus der enantioselektiven Metallkatalyse und der metallkatalysierten C-C-Bindungsknüpfung vorgestellt.

Metathese

◆ Ausgehend vom klassischen Grubbs-Katalysator (1) gelang den Arbeitsgruppen von Herrmann, Grubbs und Nolan 1999 unabhängig voneinander die Entwicklung neuer hochaktiver Ru-Katalysatoren für die Olefinmetathese.¹⁾ Dabei wurde einer der beiden Phosphanliganden durch einen ungesättigten oder gesättigten N-heterocyclischen Carbenliganden (NHC) ersetzt. Die neuen Komplexe (2), (3) und (4) zeigen eine wesentlich höhere katalytische Aktivität als der zugrundeliegende Bisphosphan-komplex (1).

Grubbs konnte anhand von NMR-Studien wichtige Einblicke in mechanistische Details der Olefinmetathese gewinnen.²⁾ Der erste Schritt des Katalysezyklus, der Ersatz des Phosphanliganden durch ein Olefin, verläuft über einen dissoziativen Mechanismus und das 14-Elektronen-Intermediat (5). Ursache für die erhöhte katalytische Aktivität von (4) im Vergleich zu der von (1) ist dabei nicht die erhöhte Dissoziationsgeschwindigkeit des Phosphanliganden, sondern allein die erhöhte Selektivität von (5) bei der Koordination von π -Donoren (Olefine) in Anwesenheit von σ -Donoren (Phosphane).

In der Praxis der organischen Synthese macht sich die erhöhte Reaktivität der NHC-substituierten Komplexe vor allem bei der Umsetzung

von sterisch anspruchsvollen Substraten und mehrfach substituierten Olefinen bemerkbar. Der Aufbau von tri- und tetrasubstituierten Doppelbindungen, eine bisherige Domäne des Schrock'schen Mo-Katalysators, ist jetzt auch mit den robusteren Ru-Komplexen möglich.^{1b,c)} Eine weitere wichtige praktische Einschränkung des klassischen Katalysators (1) war der nur in Einzelfällen erfolgreiche Einsatz elektronenarmer Olefine. Fürstner und Grubbs zeigten, dass sich mit den neuen Komplexen (3) und (4) α,β -ungesättigte Ester und Amide in der Ringschlussmetathese (RCM) und in der Kreuzmetathese umsetzen lassen (Gleichung 1 und 2).³⁾

Gerade im Hinblick auf die praktische Anwendung der Metathese stellt sich die Frage, wie die Produkte möglichst einfach isoliert und der Katalysator regeneriert werden kann. Auf diesem Gebiet wurden erhebliche Fortschritte verzeichnet: Unterschiedliche Methoden der Immobilisierung führten zu katalytisch aktiven Systemen. Hoveyda nutzte eine reversible Fixierung des Katalysators an einem Dendrimer, Blechert immobilisierte den Katalysator an einem Merrifield-Polystyrol, und Buchmeiser fixierte Ru-NHC-Komplexe an einem monolithischen Material.⁴⁾ An dieser Stelle sei auch auf die Verwendung von superkritischem CO₂ als Lösungsmittel für die Olefinmetathese hingewiesen; dazu wurde nun auch der NHC-Komplex (3) eingesetzt.⁵⁾

Bezüglich ihrer katalytischen Aktivität sind die sperrigen NHC-Liganden in den Komplexen (3) und (4) optimal, durch ein gezieltes Design der Liganden lässt sich in Zukunft sicherlich auch die Selektivität verbessern. Ein erster Schritt in diese Richtung gelang Grubbs bereits durch den Einsatz von Ru-Komplexen in der asymmetrischen RCM. Die erreichten Enantioselektivitäten (39 – 90 %) lassen noch Potential für weitere Entwicklungen (Gleichung 3, Cy = Cyclohexyl).⁶⁾ Schon wesentlich ausgereifter dagegen sind die chiralen Mo-Komplexe von Schrock und Hoveyda, mit denen schon exzellente Enantiomerenüberschüsse (bis zu 98 %) in der asymmetrischen RCM erreicht