

Radikale in der Organischen Synthese

◆ Die Schwerpunkte des Jahres 2001 im Bereich 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 enantioselektive 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. Neue Synthesestrategien für bislang schwer oder gar nicht zugängliche Radikale sowie Reaktionen von Heteroatom-zentrierten Radikalen werden ebenfalls von zahlreichen

Arbeitsgruppen bearbeitet.

Daneben sind viele theoretische und mechanistische Arbeiten (häufig mit physikochemischem bzw. bioorganischem Hintergrund) zu Radikalreaktionen erschienen, wie beispielsweise Untersuchungen zu den Cyclisierungen von Endiinen durch Hopf und Schreiner,²⁾ bzw. Enin-Alleinen durch Schmittel.³⁾ Interessant ist auch eine erneute Untersuchung von Bartons Gif-Systemen durch Stavropoulos, bei der gezeigt werden konnte, dass in diesen die Chemie, entgegen Bartons Annahme, doch durch Kohlenstoff- und Sauerstoff-zentrierte Radikale bestimmt wird.⁴⁾ Diese Arbeiten, sowie unter anderem auch die Untersuchungen zu Radikalreaktionen und Elektronentransfer in der DNA, zu dem im vergangenen Jahr viele Beiträge insbesondere von Giese geliefert wurden,⁵⁾ müssen hier leider unberücksichtigt bleiben.

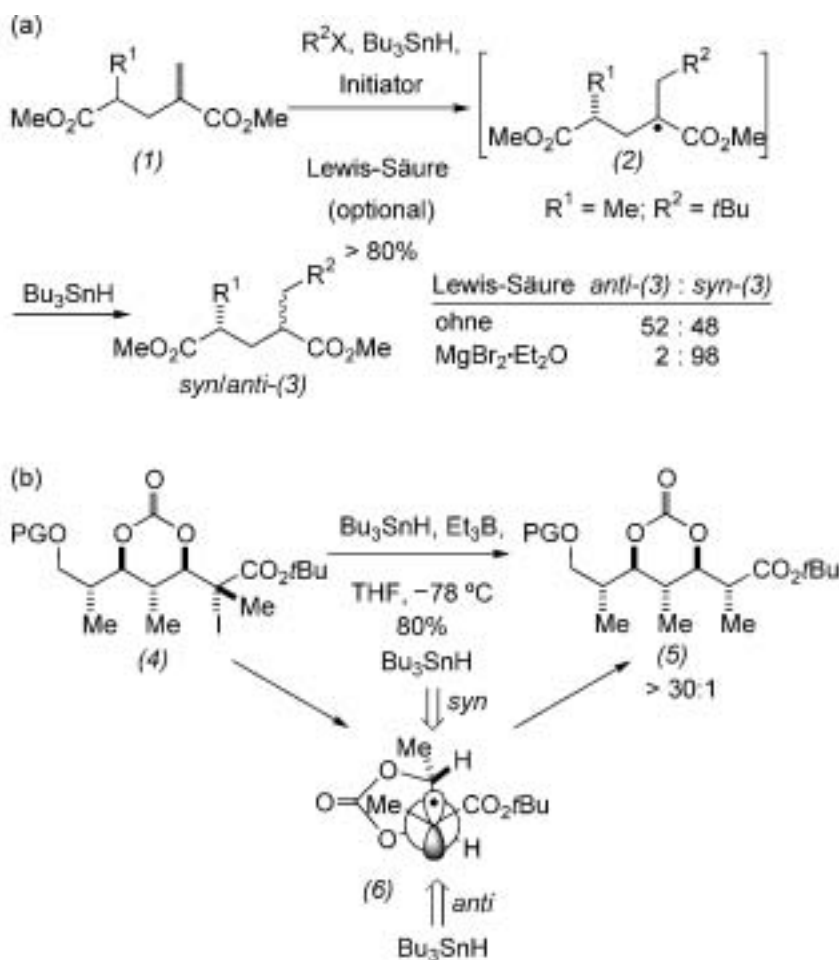
Intermolekulare stereoselektive Radikalreaktionen

◆ 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 Glutaratradikals (2) zu *syn/anti*-(3) durch Tributylzinnhydrid (Abbildung 1a).⁶⁾ 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 Chelatierung mit einer Lewis-Säure die Wasserstoffatomübertragung 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), die zur sterischen Abschirmung der *syn*-Seite im intermediär gebildeten α -ständigen Radikal (6) führt (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 Zinophorins diente.⁷⁾

Die stereoselektive Synthese mit Hilfe von Übergangsmetallkomplexen hat sich in ionischen Reaktionen sehr bewährt. Merlic konnte nun zeigen, dass sich dieses Konzept auch zur diastereoselektiven radikalischen Reduktion von Arylketon-Chromtricarboxylkomplexen eignet (Abbildung 2a).⁸⁾ 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 wei-

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



teren Redoxschritt zum Lacton (9). Ausgehend von enantiomerenreinen Chromtricarbylkomplexen konnte diese Sequenz auch auf die Synthese von enantiomerenreinen Lactonen erweitert werden.

Über eine enantioselektive Dimerisierung von Radikalen bzw. Radikalkationen wurde erstmals von Schäfer berichtet.⁹⁾ Durch Oxidation der Ytterbium- bzw. Titan-Enolate vom 3-Phenylacetyl-2-oxazolidinon (10) durch das Ferroceniumkation in $[\text{Fe}(\text{Cp})_2]\text{BF}_4$ in Anwesenheit eines chiralen Diols, z.B. TADDOL, gelang die enantioselektive Kupplung zum Homodimer (11) (Abbildung 2b). Die hohe Enantioselektivität dieser Reaktion wird mit der Bildung eines intermediären tetraedrisch koordinierten Titanokomplexes 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 Zimtsäureamid (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).¹⁰⁾ Interessanterweise konnten die beiden Enantiomere von (14) bei gleichem chiralen Liganden (15) nur durch Austausch der Lewis-Säure MgI_2 gegen $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 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-Biradikal reagierenden Benzaldehyd mit einer sehr hohen *cis*-Selektivität abläuft, während die *cis*-Selektivität bei aliphatischen Aldehyden, die sowohl aus dem Singulett- als auch dem Triplettzustand heraus reagieren können, deutlich geringer ist (Abbildung 3).¹¹⁾ Dieses unterschiedliche Verhalten lässt sich mit der konformativ flexiblen Geometrie des intermediären Triplett-1,4-Diradikals erklären, das nach Minimierung der

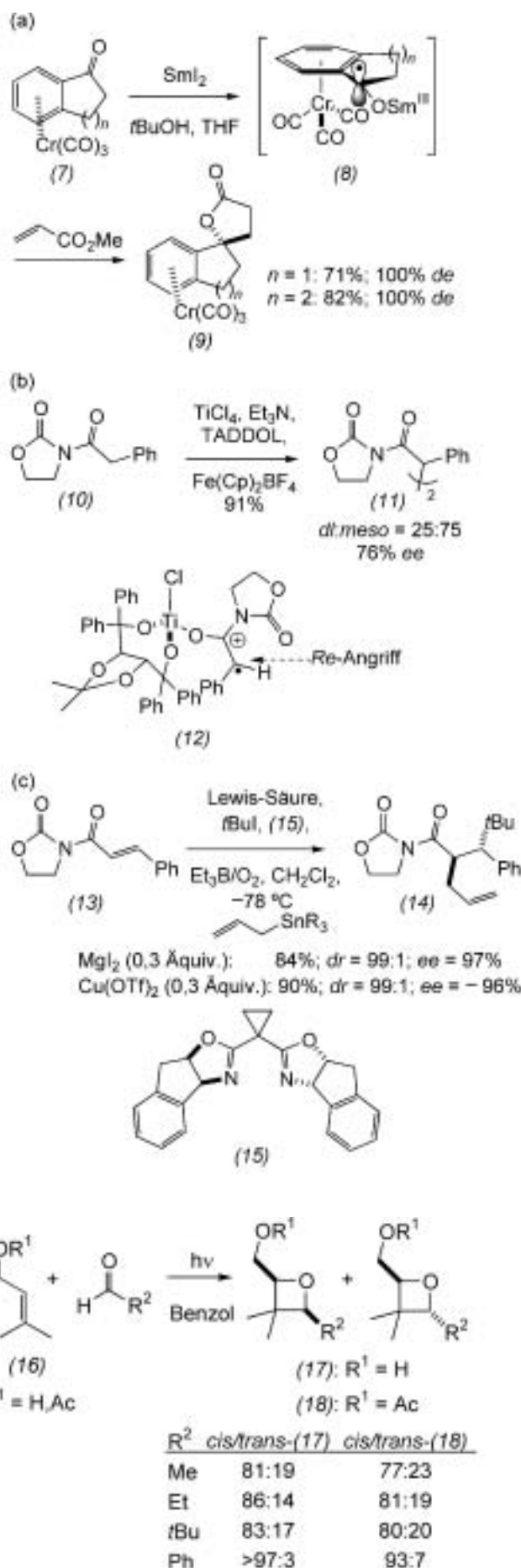
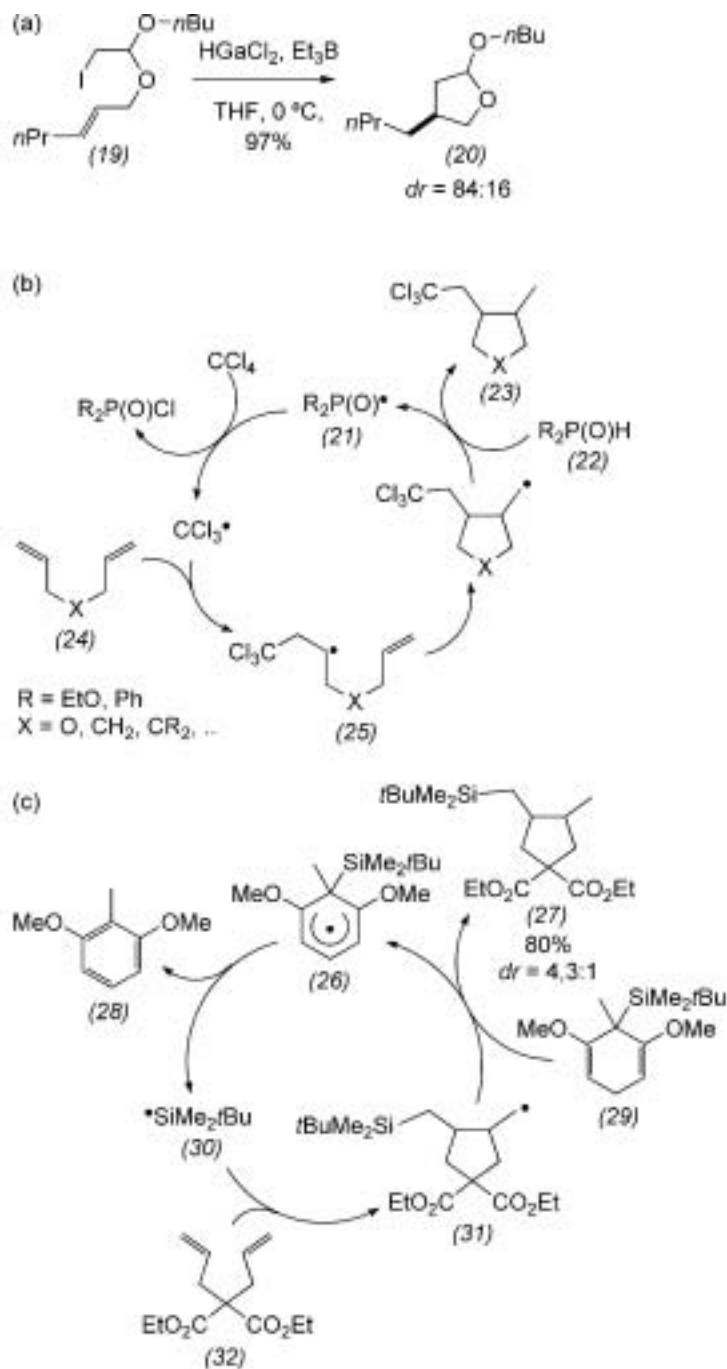


Abb. 2.
Stereoselektive radikalische Kupplungen

Abb. 3.
Diastereoselektivität der Paternò-Büchi-Reaktion

Abb. 4.
Zinnfreie Wasserstoffatom-Quellen



sterischen Wechselwirkungen strebt, während die Rekombination der Singulett-Biradikale unabhängig von der Konformation ohne Aktivierungsenergie erfolgt.

Radikale ohne Zinn

◆ Bei der Suche nach untoxischen Alternativen für die Zinnreagenzien werden zur Zeit zwei unterschiedliche Strategien verfolgt, nämlich die Entwicklung von zinnfreien Wasser-

stoffatomüberträgern, sowie radikalische Redoxprozesse, welche – im Gegensatz zu den Reduktionen durch Wasserstoff – den Vorteil haben, dass funktionalisierte Produkte erhalten werden können.

Das Galliumhydrid HGaCl_2 , das aus Galliumtrichlorid und Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (Red-Al), in situ erhältlich ist, kann als Wasserstoffüberträger eingesetzt werden, ist aber im Gegensatz zu Tributylzinnhydrid sehr leicht aus

der Reaktionsmischung zu entfernen.¹²⁾ Die Triethylboran-induzierte Cyclisierung von Halogenacetalen des Typs (19) gelingt mit diesem Reagenz 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.¹³⁾ Phosphonylradikale des Typs (21) können durch Erhitzen von Phosphiten oder Phosphinen (22) mit Peroxiden erhalten werden und in Radikalcyclisierungen^{13a)} oder direkten radikalischen Reduktionen^{13b)} eingesetzt werden (Abbildung 4b). Studer berichtete bereits im vorvergangenen Jahr über silylierte Cyclohexadiene (29) als neuartige H-Transferreagenzien.^{14a)} Die treibende Kraft ist hierbei die Ausbildung eines stabilen aromatischen Systems in (28) unter Abspaltung eines Silylradikals (30). Letzteres kann durch Addition an π -Systeme ebenfalls synthetisch genutzt werden, wobei hydrosilylierte Produkte des Typs (27) über eine Tandem-Additions-Cyclisierungs-Sequenz mit guten Diastereoselektivitäten erhalten werden (Abbildung 4c).^{14b)}

Im Zuge der Suche nach umweltfreundlichen Bedingungen für Radikalchemie gab es auch interessante Entwicklungen für Radikalreaktionen, die in wässrigen Medien durchgeführt werden können. Hartung nutzte L-Cysteinethylester als Reduktionsmittel zur Synthese von Tetrahydrofuranen (35) durch Cyclisierung von Alkoxyradikalen (34) (Abbildung 5a).¹⁵⁾ 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.¹⁶⁾ Bemerkenswerter Weise verläuft die Triethylboran-induzierte Radikalcyclisierung des Allyliodacetats (36) zum Lacton (37) in Wasser mit einer

wesentlich besseren Ausbeute als in organischen Lösungsmitteln (Abbildung 5b).¹⁷⁾ 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 (z. B. 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-Reagenz in der organischen Radikalchemie etabliert.¹⁸⁾ Wegen der schlechten Löslichkeit von Mangan(III)-acetat in organischen Solventien wurden die Reaktionen oftmals in Essigsäure durchgeführt, was aus vielerlei Gründen unzweckmäßig 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.¹⁹⁾

Jahn berichtete über eine stereoselektive Tandem-Anion-Michael-Addition/Radikalcyclisierung von Enolaten zur Synthese von hochsubstituierten Cyclopentanen.²⁰⁾ 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. Die Stereochemie in dem 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 geeigneter Katalysator für die Luftoxidation von primären und sekundären Alkoholen zu Aldehyden bzw. Ketonen.²¹⁾ Durch Anbindung von TEMPO an eine Festphase kann der Katalysator zurück gewon-

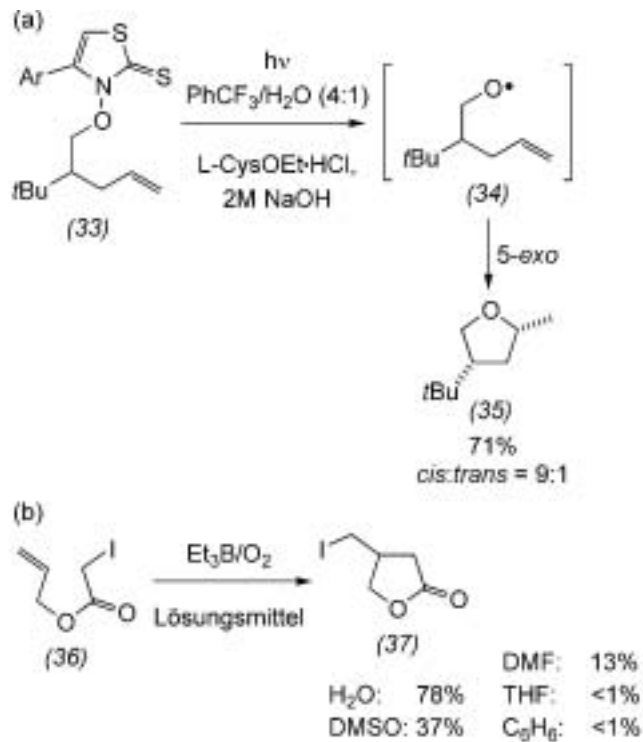


Abb. 5.
Radikalreaktionen
in wässrigen Lö-
sungsmitteln

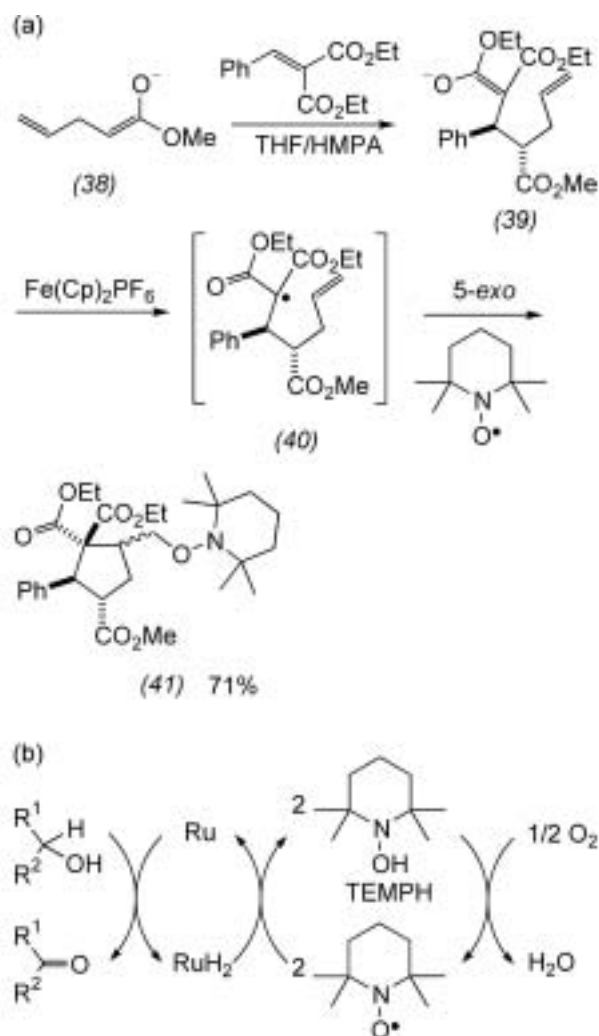


Abb. 6.
Übergangsmetal-
vermittelte Radikal-
reaktionen

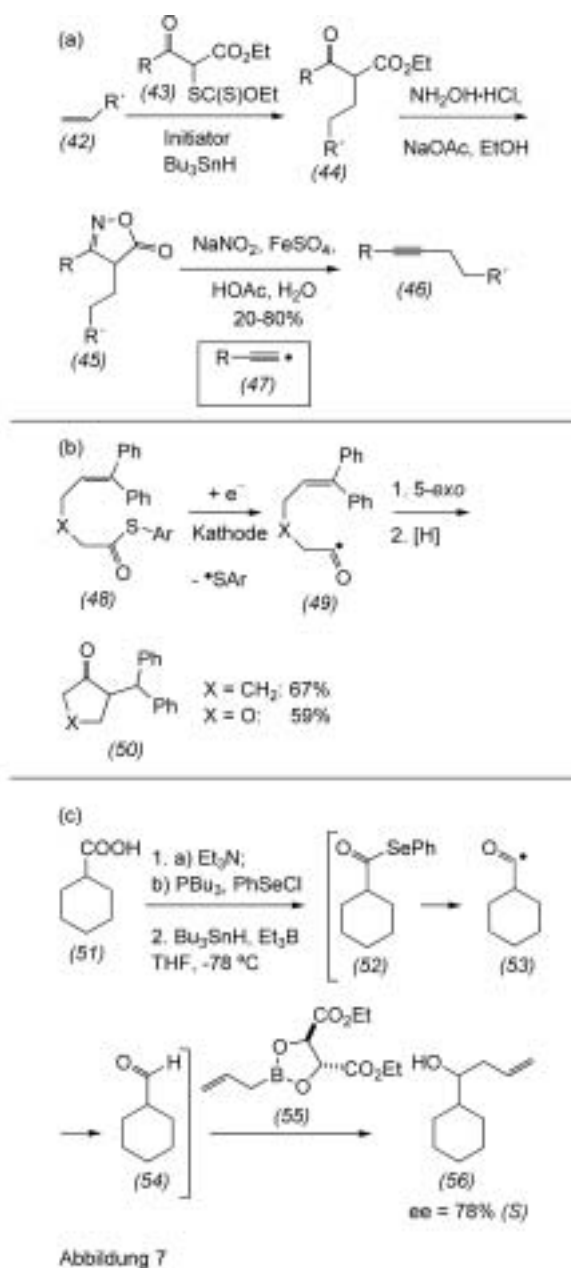
Abb. 7.
Alkinyl- und Acylradikale

Abbildung 7

nen werden.²²⁾ Die mechanistische Untersuchung des Systems $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]/\text{TEMPO}$ zeigte, dass offenbar ein Rutheniumhydrid $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3]$ die katalytisch aktive Spezies ist.^{21a)} TEMPO fungiert als Mediator für den Wasserstoffatomtransfer und wird unter aeroben Bedingungen regeneriert oder zu TEMPH unter stöchiometrischen anaeroben Bedingungen reduziert (Abbildung 6b).

Schwer zugängliche Radikale, Reaktionen mit Stickstoff-zentrierten Radikalen

◆ Alkinylradikale sind wegen ihrer hohen Reaktivität interessante Intermediate, aber aus diesem Grund auch nur sehr schwer zugänglich. Zard stellte jetzt ein Synthesäquivalent für Alkinylradikale vor (Abbildung 7a).²³⁾ Die Schlüsselreaktion hierbei ist die Spaltung von Isoxazolidinen des Typs (45) mittels Salpetriger Säure in Alkine (46). Da die Isoxazoline sehr

bequem durch Radikaladdition von Xanthogenaten (43) an ein Alken (42) und anschließende Cyclisierung mit Hydroxylammoniumchlorid erhalten werden können, entsteht das Alkin (46) somit formal durch Addition eines praktisch nicht zugänglichen Alkinylradikals (47) an das eingesetzte Olefin.

Die Generierung von Acylradikalen und ihre Reaktionen insbesondere mit Alkenen haben sich als wichtige Methode zur Bildung von C-C-Bindungen bewährt. Das Problem hierbei war bislang, dass Acylradikale in guten Ausbeuten nur über die Zinnhydridmethode generiert werden konnten. Eine quasi reagenzfreie Methode zur Darstellung von Acylradikalen wurde von Ozaki beschrieben.²⁴⁾ Durch direkte Elektrodreduktion von Thioestern (48) werden Acylradikale (49) erhalten, die durch intramolekulare Cyclisierung an C-C-Doppelbindungen abgefangen werden können, wobei cyclische Ketone (50) in guten Ausbeuten erhalten werden (Abbildung 7b). Eine milde und selektive Methode zur Umwandlung von Carbonsäuren (51) in Homoallylalkohole (56) in einem Eintopfverfahren über eine intermediäre Bildung von Acylradikalen (53) wurde von Renaud entwickelt.²⁵⁾ Obwohl dieses Verfahren bislang nicht ohne Zinnhydride auskommt, besteht es durch die hohe Enantioselektivität bei der Verwendung von chiralen Allylboronaten (55) zur Reduktion des intermediären Aldehyds (54).

Während Kohlenstoff- und Sauerstoff-zentrierte Radikale lange Zeit die synthetische Radikalchemie dominiert haben, finden sich in letzter Zeit zunehmend Arbeiten zu Stickstoff-zentrierten Radikalen, die für die stereoselektive Synthese von Stickstoff-haltigen Heterocyclen interessant sein können. So können ungesättigte Alkoxy-carbonylazide (57) unter Einwirkung von Eisen(II)-chlorid zu 4,5-disubstituierten Oxazolidinonen (61) und (62) mit hoher Diastereoselektivität cyclisiert werden (Abbildung 8a), die die intermediäre Bildung eines Stickstoff-zentrierten Radikals (58) vermuten lässt,

das im 5-exo-Sinn an die Doppelbindung addiert.²⁶⁾ Urethanylradikale (64) mit einem Chiralitätszentrum in α -Stellung können aus Sulfenamiden (63) durch Reaktion mit Butylzinnhydrid generiert werden und cyclisieren zu den entsprechenden 1,3-Oxazolan-2-onen (65) (Abbildung 8b).²⁷⁾ Zwar ist die Diastereoselektivität dieser Cyclisierung bislang noch nicht befriedigend, was an einer möglichen Reversibilität des Cyclisierungsschritts liegen könnte, die durch das Substitutionsmuster am Stickstoff bedingt ist, aber nach weiteren Optimierungen der Reaktionsbedingungen könnte diese Reaktion, nach Hydrolyse des Urethangerüsts, einen interessanten neuen Zugang zu α -Aminosäuren eröffnen.

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

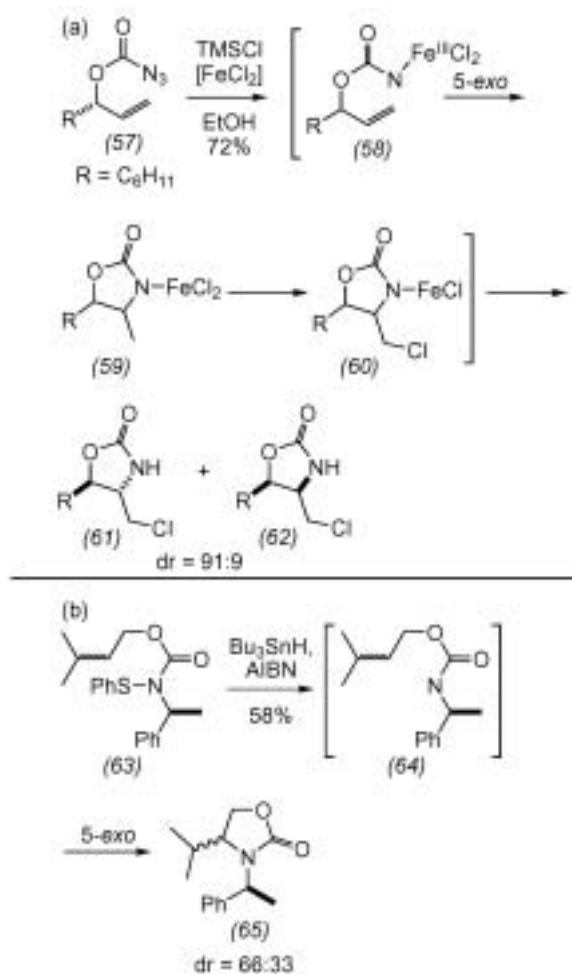


Abb. 8.
 Heterocyclensynthesen mit Stickstoff-zentrierten Radikalen

- 1) a) J. A. Murphy, *Pure Appl. Chem.* 2000, 72, 1327; b) J. C. Walton, P. A. Baguley, *Angew. Chem.* 1998, 110, 3272.
- 2) M. Prall, A. Krüger, P. R. Schreiner, H. Hopf, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 4386.
- 3) a) M. Schmittel, M. Maywald, *Chem. Commun.* 2001, 155; b) M. Schmittel, J.-P. Steffen, M. Maywald, B. Engels, H. Helten, P. Musch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 2001, 1331.
- 4) P. Stavropoulos, R. Çelenligil-Çetin, A. E. Tapper, *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 745.
- 5) Beispiele: a) B. Giese, *Chimia* 2001, 55, 275; b) B. Giese, J. Amaudrut, A.-K. Köhler, M. Spormann, S. Wessely, *Nature* 2001, 412, 318.
- 6) A. Hayen, R. Koch, W. Saak, D. Haase, J. O. Metzger, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 12458.
- 7) 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.
- 8) C. A. Merlic, J. C. Walsh, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2265.
- 9) P. Q. Nguyen, H. J. Schäfer, *Org. Lett.* 2001, 3, 2993.
- 10) M. P. Sibi, J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9472.
- 11) A. G. Griesbeck, S. Bondock, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6191.
- 12) S. Mikami, K. Fujita, T. Nakamura, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, *Org. Lett.* 2001, 3, 1853.
- 13) 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.
- 14) a) A. Studer, S. Amrein, *Angew. Chem.* 2000, 112, 3196; b) S. Amrein, A. Timmermann, A. Studer, *Org. Lett.* 2001, 3, 2357.
- 15) J. Hartung, R. Kneuer, K. Špehar, *Chem. Commun.* 2001, 799.
- 16) H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2001, 74, 225.
- 17) 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.
- 18) T. Linker, M. Schmittel, *Radikale und Radikationen in der Organischen Synthese*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- 19) G. Bar, A. F. Parsons, C. B. Thomas, *Chem. Commun.* 2001, 1350.
- 20) U. Jahn, *Chem. Commun.* 2001, 1600.
- 21) 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.
- 22) T. Fey, H. Fischer, S. Bachmann, K. Albert, C. Bolm, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8154; und zitierte Literatur.
- 23) P. Boutillier, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* 2001, 1304.
- 24) S. Ozaki, H. Yoshinaga, E. Matsui, M. Adachi, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2503.
- 25) C. Ollivier, P. Panchaud, P. Renaud, *Synthesis* 2001, 1573.
- 26) T. Bach, B. Schlummer, K. Harms, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 2581.
- 27) W. R. Bowman, D. R. Coghlán, H. Shah, *C. R. Acad. Sci. Paris, Chimie* 2001, 4, 625.