

Eine besonders gelungene Radikalkettenreaktion:
die Vier-Komponenten-Kupplung mit einer radi-
kalischen Carbonylierung als erstem Schritt.

Radikalische Carbonylierungen – gestern und heute

Ilhyong Ryu* und Noboru Sonoda

Radikalische Carbonylierungen sind zwar seit den frühen fünfziger Jahren bekannt, fanden aber bis vor kurzem nur wenig Beachtung. Erst mit der Entwicklung moderner Methoden der Radikalchemie wurde das große Synthesepotential dieser Reaktionen deutlich, die eine einfache Möglichkeit zum Einbau von CO in organische Verbindungen eröffnen. So können primäre, sekundäre und tertiäre Alkylbromide oder -iodide mit Tributylzinnhydrid und Kohlenmonoxid effizient in die entsprechenden Aldehyde überführt werden, und aromatische sowie α,β -ungesättigte Aldehyde sind aus Aryl- bzw. Vinylidiodiden zugänglich. Führt man die Reaktionen in Gegenwart von Alkenen mit einem elektronenziehenden Substituenten durch,

addieren die intermediär gebildeten Acylradikale an die Doppelbindung, wodurch die Synthese einer breiten Palette von unsymmetrischen Ketonen möglich wird. Diese Drei-Komponenten-Kupplung kann auch erfolgreich auf radikalische Allylierungen ausgedehnt werden, wobei Halogenide, Kohlenmonoxid und Allyltributylstannan direkt β,γ -Enone liefern. In einem bemerkenswerten Eintopfverfahren lassen sich Alkylhalogenide sogar mit einer Mischung aus Alken, Allyltributylstannan und Kohlenmonoxid umsetzen, was unter Knüpfung von drei C-C-Bindungen einen einfachen Zugang zu β -funktionalisierten δ,ϵ -ungesättigten Ketonen eröffnet. Die Addition von 4-Pentenylradikalen an CO ist ein interessantes Beispiel

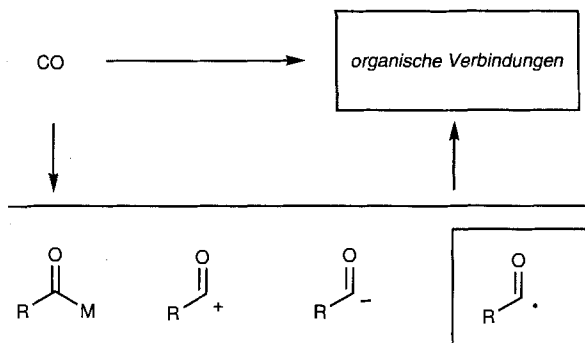
für eine intramolekulare Variante der Carbonylierung. Diese Acylradikal-Cyclisierung ist eine synthetisch wertvolle Methode zur Herstellung von Cyclopentanonen. Schließlich können auch Elektronen-Oxidationen effizient mit radikalischen Carbonylierungen kombiniert werden. Die in diesem Übersichtsartikel zusammengestellten Ergebnisse sollen deutlich machen, welche Bedeutung heute radikalische Prozesse in Carbonylierungen haben, einem Gebiet, das bis vor wenigen Jahren ausschließlich der Übergangsmetallchemie vorbehalten war.

Stichworte: Carbonylierungen • C-C-Verknüpfungen • Kohlenmonoxid • Radikale • Synthesemethoden

1. Einleitung

Der Einbau von Kohlenmonoxid in organische Verbindungen ist von großer präparativer Bedeutung, die zur Entwicklung von zuverlässigen und nützlichen Carbonylierungsreaktionen führte. Im Mittelpunkt des Interesses stehen hierbei Übergangsmetalle, und einige Verfahren wurden zu wichtigen industriellen Prozessen ausgebaut. Exemplarisch seien hier nur die Reppe-Reaktion, die Roelen-Reaktion und die Monsanto-Essigsäure-Synthese genannt. Zur Zeit stehen dem Chemiker unterschiedlichste Übergangsmetallkomplexe für katalytische Carbonylierungen zur Verfügung^[1]. Dennoch erfordern die Vorgaben der modernen chemischen Industrie stets Verbesserungen, und somit hält die Suche nach neuen, selektiven, milden, billigen und sicheren Carbonylierungsreagentien unvermindert an.

Der Einbau von Kohlenmonoxid in organische Verbindungen gelingt aber nicht nur mit Übergangsmetallen. So können sowohl kationische als auch anionische Intermediate mit CO zu Carbonylverbindungen reagieren (Schema 1)^[2, 3]. Wie sieht es



Schema 1. Mögliche Intermediate bei Carbonylierungen mit CO.

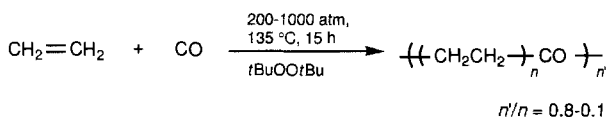
aber mit radikalischen Carbonylierungen aus? Wurde das Potential der modernen Radikalchemie für diesen Reaktionstyp ausgeschöpft? Diese einfachen Fragen veranlaßten uns Ende der achtziger Jahre, mit eigenen Studien auf diesem damals weitgehend unerforschten Gebiet zu beginnen. Die ersten Arbeiten über radikalische Carbonylierungen gehen auf Coffman und Mitarbeiter zurück, die 1952 eine Peroxid-initiierte Copolymerisation von Ethylen und CO beschrieben^[4]. Leider wurden solche Reaktionen wenig beachtet, da sie drastische Reaktionsbedingungen erfordern (CO-Druck >1000 atm) und kinetische

[*] Prof. I. Ryu, Prof. N. Sonoda
Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Osaka University
Suita, Osaka 565 (Japan)
Telefax: Int. + 6/879-7402
E-mail: ryu@chem.eng.osaka-u.ac.jp

Studien fehlten. 1990 gelang es uns, in einer effizienten Kettenreaktion Radikale in Gegenwart von Zinnhydrid an Kohlenmonoxid zu addieren und so Aldehyde aus Halogeniden zu synthetisieren^[5]. Diese Arbeit war für uns und andere der Ausgangspunkt, radikalische Carbonylierungen, die lange im Schatten von Übergangsmetallvermittelten Reaktionen standen, als wertvolle Synthesemethode neu zu untersuchen. Unser Aufsatz soll eine erste vollständige Übersicht über die bis heute bekannten radikalischen Carbonylierungen geben. Neue Aspekte der radikalischen Copolymerisation von Ethylen und CO, die im Hinblick auf biologisch abbaubare Polymere von Interesse sind, werden nicht behandelt.

2. Frühe Arbeiten

Das Abfangen von Methylradikalen durch Kohlenmonoxid wurde erstmals 1939 von Faltings beschrieben^[6], der die Bildung von Aceton bei UV-Bestrahlung von Ethan und CO beobachtete. Die erste präparative Anwendung radikalischer Carbonylierungen gelang 1952 Coffman, Brubaker und Hoehn bei DuPont mit der ersten Peroxid-initiierten Copolymerisation von Ethylen und Kohlenmonoxid (Schema 2)^[4]. Der Anteil an

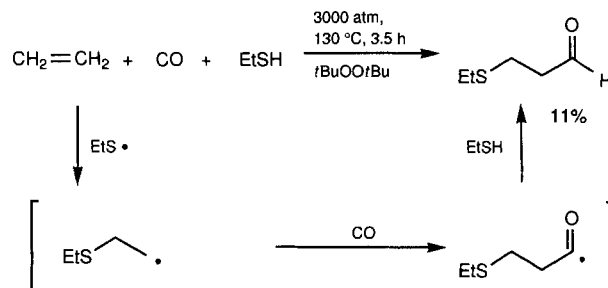


Schema 2. Radikalische Copolymerisation von Ethen und CO (1952).

CO in den entstehenden Polyketonen hängt vom Verhältnis CO/C₂H₄ ab, kann aber auch bei großem Überschuß an CO nicht auf mehr als 50% gesteigert werden^[7, 8]. Die Arbeiten von Coffman et al. sind das erste Beispiel für eine effiziente radikalische

Addition an Kohlenmonoxid. Sie waren der Ausgangspunkt für alle weiteren Entwicklungen auf dem Gebiet der radikalischen Carbonylierungen, auch über die Synthese von Polyketonen hinaus^[9].

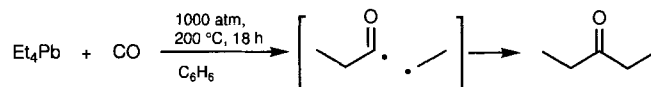
Spätere Arbeiten von DuPont hatten die Synthese von Aldehyden aus einem Alkanthiol, CO und Ethen (Schema 3)^[10]



Schema 3. Thioformylierung von Ethen (1956).

oder Ethin^[11] zum Ziel. Die Resultate waren allerdings wenig vielversprechend, da die Ausbeuten auch bei extrem hohem Druck (3000 atm) nicht auf mehr als 11% gesteigert werden konnten.

1957 beschrieb Cramer die Pyrolyse von Tetraethylblei bei 200 °C und 1000 atm CO, bei der unter anderem Diethylketon entstand (Schema 4)^[12]. Wie bereits von Faltings postuliert, verläuft die Reaktion über die Kupplung von Acyl- und Alkylradikalen. Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen geben α-Phe-



Schema 4. Bildung von Diethylketon aus Tetraethylblei und CO (1957). Eine Ausbeute wurde nicht angegeben.

Ilhyong Ryu, geboren 1951 in der Nähe von Nagoya (Japan), studierte Chemie an der Nagoya University und promovierte 1978 bei Professor Noboru Sonoda an der Osaka University, wo er anschließend JSPS-Postdoktorand und wissenschaftlicher Mitarbeiter war. 1987 wurde er zum Assistant Professor und 1995 zum Associate Professor ernannt. 1991–1992 verbrachte er bei Professor Howard Alper einen Forschungsaufenthalt an der University of Ottawa. 1990 wurde er mit dem Progress Award of Synthetic Organic Chemistry, Japan, ausgezeichnet. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die Entwicklung neuer Synthesemethoden mit reaktiven Intermediaten wie Radikalen und Organometallverbindungen.

Noboru Sonoda, geboren 1933 in Osaka (Japan), studierte Chemie an der Osaka University und promovierte dort 1961. Im gleichen Jahr wurde er zum Assistant Professor ernannt, 1967 zum Associate Professor, und seit 1973 ist er Full Professor an der Osaka University. 1993–1995 war er dort Dekan der Faculty of Engineering. Zu seinen vielen Auszeichnungen gehören der Chemical Society of Japan Award for Young Chemists (1965), der Synthetic Chemistry Award, Japan (1987), der Chemical Society of Japan Award (1990) und der Japan Petroleum Institute Award (1995). Seine Forschungsschwerpunkte umfassen die Entwicklung neuer Synthesemethoden mit Schwefel-, Selen-, Tellur-, Silicium- und Zinnverbindungen sowie neue Verfahren zur Carbonylierung.



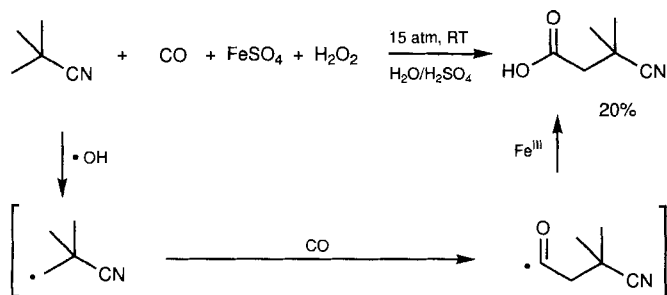
I. Ryu



N. Sonoda

nylethylradikale keine Carbonylverbindungen, was auf die Stabilität dieser Intermediate zurückzuführen ist.

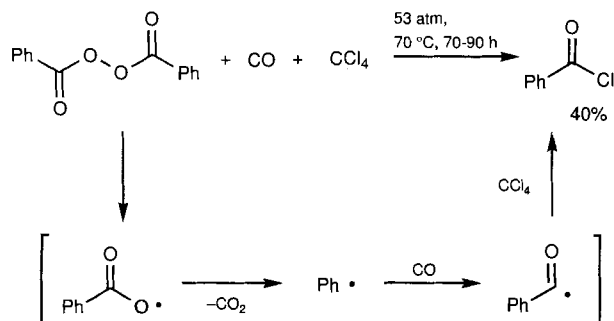
1958 berichteten Coffman et al. sowie Chiusoli und Minisci unabhängig voneinander über Versuche, radikalische Additionen an Kohlenmonoxid auch zur Synthese von Carbonsäuren zu nutzen. So liefert die Umsetzung von *tert*-Butylcyanid mit Fentons Reagens (FeSO_4 , H_2O_2) und CO β -Cyanisovaleriansäure sowie Dimere (Schema 5)^[13]. Als ersten Schritt des Mechanis-



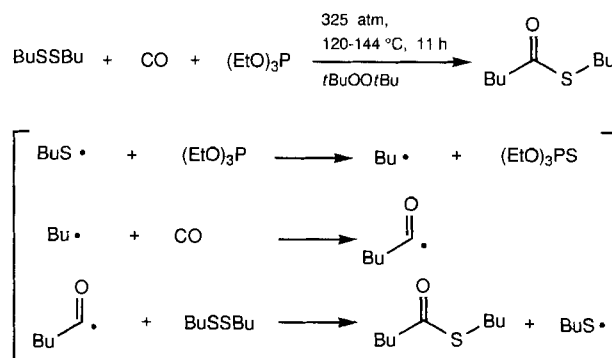
Schema 5. Radikalische Carboxylierung mit CO bei Raumtemperatur (RT) (1958).

mus schlagen die Autoren die H-Abstraktion durch Hydroxylradikale vor, die aus Fe^{II} und H_2O_2 entstehen. Die intermediär gebildeten Alkylradikale reagieren dann mit Kohlenmonoxid zu Acylradikalen, die durch Fe^{III} zu Acylkationen oxidiert werden. Die Ausbeuten an Carbonsäuren sind im allgemeinen niedrig. Zudem ist wegen der fehlenden Selektivität der H-Abstraktion durch Hydroxylradikale keine große Variation hinsichtlich der Ausgangsverbindungen möglich. Allerdings waren diese Arbeiten für die weitere Entwicklung radikalischer Carbonylierungen wichtig, da hier erstmals der Einbau von CO in „nichtaktivierte“ C-H-Bindungen bei sehr niedrigem Druck (1–50 atm) gelungen war. Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wurde auch Pimelinsäure aus Cyclohexanon und CO unter β -Bindungsbruch der intermediär gebildeten Cyclohexyloxyradikale synthetisiert^[13, 14].

Walling und Mitarbeiter trugen in den Anfangsjahren ebenfalls zur Entwicklung radikalischer Carbonylierungen bei: Die Zersetzung von Dibenzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff liefert bei 70 °C und 53 atm CO Benzoylchlorid in 40 % Ausbeute (Schema 6)^[15]. Der Mechanismus beinhaltet die Addition der durch Decarboxylierung gebildeten Phenylradikale an Kohlenmonoxid und die nachfolgende Cl-Abstraktion vom Lösungsmittel. Eine interessante Synthese von Thiovaleriansäure-S-butylester aus Dibutyldisulfid, Kohlenmonoxid und Triethylphosphit wurde ebenfalls von Walling et al. publiziert (Schema 7)^[16].



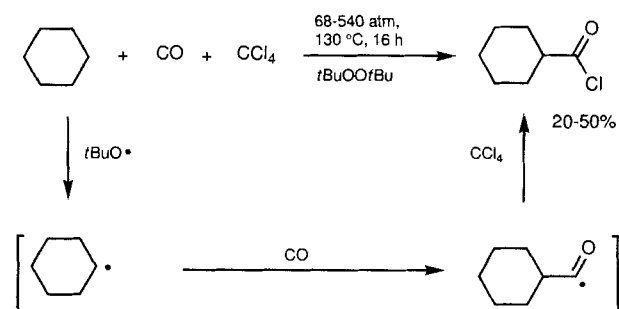
Schema 6. Carbonylierung von Ph^\bullet (1960).



Schema 7. Bildung eines Thioesters aus einem Disulfid, Triethylphosphit und CO (1960).

Als Nebenprodukt entsteht Dibutylsulfid, doch ist die Selektivität zugunsten des Thioesters bei 325 atm CO sehr hoch. Unter photochemischen Bedingungen läuft die Reaktion sogar bei 1 atm CO ab. Die Autoren schlagen den in Schema 7 gezeigten Mechanismus vor, wobei in einer Kettenreaktion Dibutyldisulfid nicht nur als Quelle für die Butylradikale dient, sondern auch effektiv die intermediär gebildeten Acylradikale abfängt.

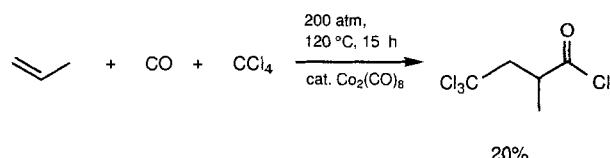
Thaler entwickelte eine Synthese von Cyclohexancarbonsäurechlorid durch Umsetzung von Cyclohexanon und CCl_4 (2:1) mit CO unter drastischen Bedingungen (Schema 8)^[17, 18]. Die Re-



Schema 8. Synthese eines Säurechlorides aus Cyclohexanon, CO und CCl_4 (1966).

aktion wird durch H-Abstraktion von Cyclohexanon durch *tert*-Butoxyradikale initiiert, die aus dem Peroxid bei 130 °C entstehen, und durch die im letzten Schritt gebildeten Trichlormethylradikale pflanzt sich die Kette fort. Allerdings sind CO-Drücke von über 200 atm notwendig, um die direkte Reaktion unter Bildung von Cyclohexylchlorid zu unterdrücken.

1970 beschrieben Tsuji und Susuki die Reaktion von Alkenen mit CO und CCl_4 in Gegenwart von katalytischen Mengen an Metallcarbonylen wie $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$, $[\{\text{CpFe}(\text{CO})_2\}_2]$ oder $[\text{CpMo}(\text{CO})_3]_2$, die einen Zugang zu β -Trichlormethyl-substituierten Säurechloriden eröffnete (Schema 9)^[19]. Tetrachlor-



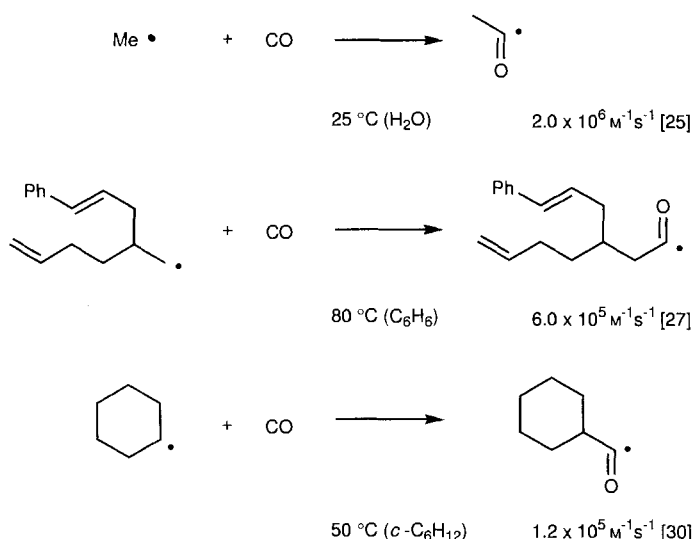
Schema 9. Carbonylierung von Propen mit CO und CCl_4 (1970).

kohlenstoff dient dabei als Lösungsmittel, und ein hoher Druck von 160–200 atm CO ist erforderlich. Zwar ist nicht klar, ob diese Carbonylierungen über Radikale verlaufen, doch sind sie deutlich besser als die von Foster et al. beschriebenen Reaktionen, bei denen zusätzlich Peroxide als Initiatoren verwendet werden mußten und zudem noch niedrigere Ausbeuten erzielt wurden^[10].

Mit Ausnahme weniger Studien, die allerdings nicht im Hinblick auf Synthesen durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 7), blieb in den folgenden Jahren das Synthesepotential radikalischer Carbonylierungen weitgehend ungenutzt. 1990 begannen wir uns mit diesen Reaktionen zu beschäftigen^[5]. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften von Acylradikalen sind allerdings gut untersucht^[20]. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Verfahren zur Bildung von Acylradikalen aus Acylseleniden^[21] entwickelt, wodurch die Anwendung der Acylradikale in der organischen Synthese belebt und allgemein etabliert wurde^[22].

3. Kinetische Studien

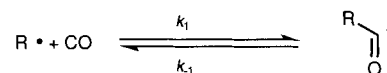
Kinetische Studien sind für die Entwicklung und das Verständnis von Radikalreaktionen essentiell. Als wir Ende der achtziger Jahre mit unseren Arbeiten begannen, lagen nur Daten über Gasphasenreaktionen von Methyl- und Ethylradikalen mit Kohlenmonoxid vor^[23, 24]. Das Fehlen zuverlässiger Daten für die entsprechenden Reaktionen in Lösung erklärt auch, warum radikalische Carbonylierungen vor 1990 nur wenig genutzt wurden. Die Situation änderte sich erst, als die Ergebnisse kinetischer Studien von Bakac et al., von Boese und Goldman sowie von uns vorlagen (Schema 10). Es wurde deutlich, daß die Addition von Alkylradikalen an CO in Lösung wesentlich schneller verläuft als anhand der Daten für die Gasphasenreaktion erwartet wurde. So wurde für die Reaktion von Methylradikalen in Wasser die Geschwindigkeitskonstante k_1 zu $2.0 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei 25 °C bestimmt^[25, 26], die damit 300mal größer ist als der Wert für die Gasphasenreaktion^[23c]. Auch die kinetischen



Schema 10. Geschwindigkeitskonstanten für die Carbonylierung von Alkylradikalen in Lösung.

Parameter der Addition von primären Alkylradikalen an Kohlenmonoxid in Benzol liegen seit kurzem vor^[27, 28]. Die Reaktion weist eine Aktivierungsenergie von $6.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ und eine Geschwindigkeitskonstante von $6.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei 80 °C auf, die somit zwischen den Werten für die Addition von primären Alkylradikalen an Acrylsäurenitril ($1.1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 69 °C) und an Styrol ($1.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 69 °C) liegt^[29]. 1992 ermittelten Goldman und Boese die Geschwindigkeitskonstante für die Reaktion des Cyclohexylradikals mit CO in Cyclohexan ($1.2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 50 °C)^[30]. Dieser Wert ist in Einklang mit der von uns bestimmten und auf 50 °C umgerechneten Geschwindigkeitskonstante für primäre Alkylradikale ($2.7 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 50 °C).

Da die Addition von Radikalen an CO reversibel ist (Schema 11), geben die Geschwindigkeitskonstanten k_{-1} der Decar-



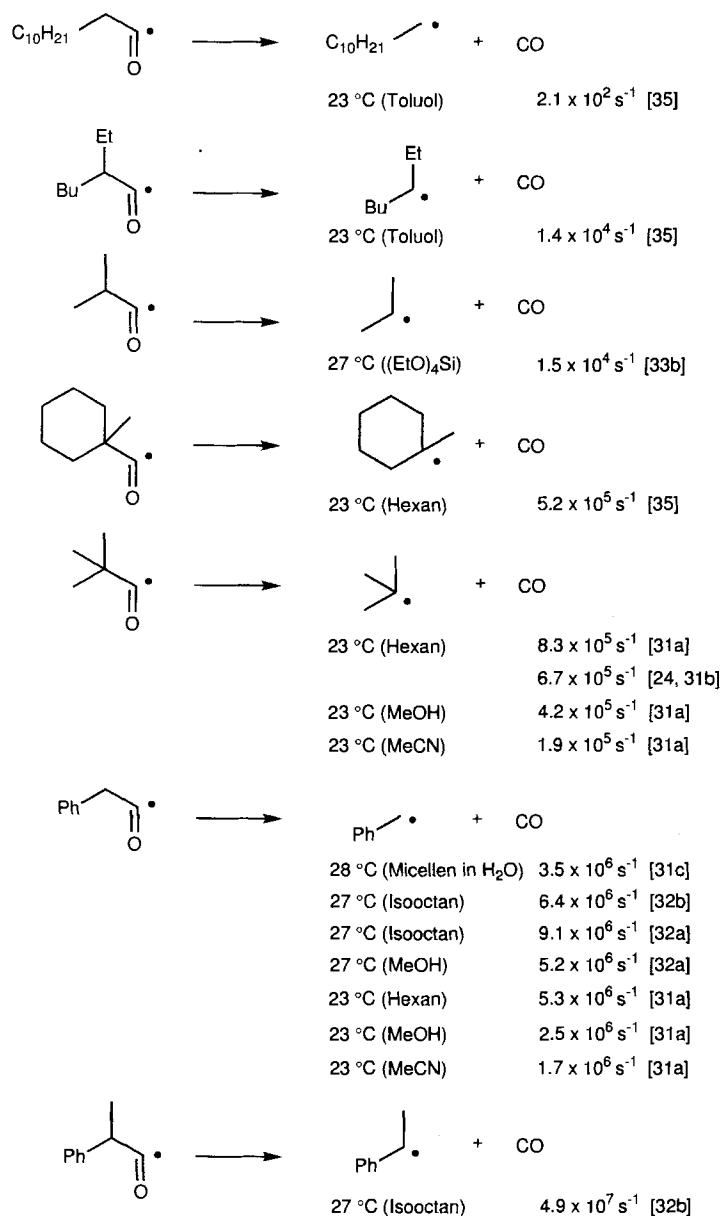
Schema 11. Carbonylierungs-Decarbonylierungs-Gleichgewicht.

bonylierung von Acylradikalen wertvolle Hinweise für die Planung radikalischer Carbonylierungen. Für Pivaloyl- und Phenylacetylradikale wurden die kinetischen Parameter der Decarbonylierungen in Lösung eingehend untersucht. Die Geschwindigkeitskonstanten betragen bei 23 °C in Hexan für Pivaloylradikale $k_{-1} = 6.7 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ ^[24] ($8.3 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ ^[31a]) und für Phenylacetylradikale $k_{-1} = 5.3 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ ^[31a] (Schema 12). Die Lösungsmittelabhängigkeit der Konstanten k_{-1} ^[31a, 32] ist auf die Polarität der Acylradikale zurückzuführen; in polaren Lösungsmitteln ist die Decarbonylierung langsamer als in unpolaren.

Abgesehen von diesen Untersuchungen mit Pivaloyl- und Phenylacetylradikalen gibt es nur wenige kinetische Studien zur Decarbonylierung von primären und sekundären Acylradikalen. Während vereinzelt Geschwindigkeitskonstanten für sekundäre Acylradikale in Lösung ermittelt wurden^[33], waren bis vor kurzem für primäre Acylradikale nur Daten aus Untersuchungen in der Gasphase bekannt^[34]. 1995 publizierten Chatgililoglu und Lucarini kinetische Parameter für die Decarbonylierung von primären ($k_{-1} = 1.3 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$), sekundären ($k_{-1} = 3.9 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$) und tertiären Acylradikalen ($k_{-1} = 1.0 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$) in Toluol bei 80 °C^[35]. Die Geschwindigkeit der Decarbonylierung nimmt dementsprechend in der Reihe Phenylacetyl- > Pivaloyl- > sekundäres Acyl- > primäres Acylradikal ab^[36].

4. Radikalische Formylierungen: die Synthese von Aldehyden

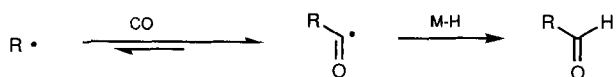
Die Umwandlung von Halogeniden in Aldehyde gehört zu den nützlichsten Carbonylierungen. Einer der wichtigsten Übergangsmetallvermittelten Prozesse ist die palladiumkatalysierte Formylierung von Allyl-, Benzyl- und Arylhalogeniden mit CO und H-Donoren wie molekularem Wasserstoff, Hydrosilanen, Formiat-Ionen und Zinnhydriden^[1, 37]. Allerdings führt die im



Schema 12. Geschwindigkeitskonstanten für die Decarbonylierung von Acylradikalen in Lösung.

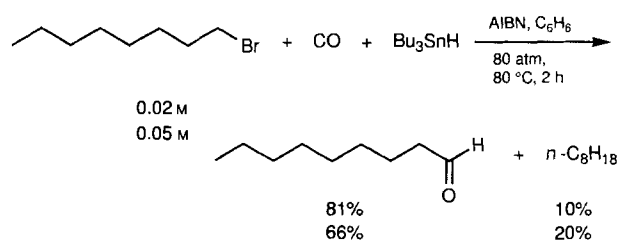
Vergleich zu den Reaktionen der genannten Vorstufen langsamere oxidative Addition von einfachen Alkylhalogeniden an Metallzentren in einigen Fällen zum Scheitern der übergangsmetallkatalysierten Reaktion^[38, 39]. Ein weiterer Nachteil besteht in der leichten β -Hydrid-Eliminierung und der nachfolgenden Isomerisierung der intermediär gebildeten Organometallspezies^[40]. Grundlegend neue Perspektiven sollten deshalb radikalische Carbonylierungen eröffnen (Schema 13), da hier β -Eliminierungen und Isomerisierungen keine Rolle spielen.

Die ersten Versuche zur Synthese von Aldehyden durch radikalische Carbonylierungen waren wegen der niedrigen Ausbeu-



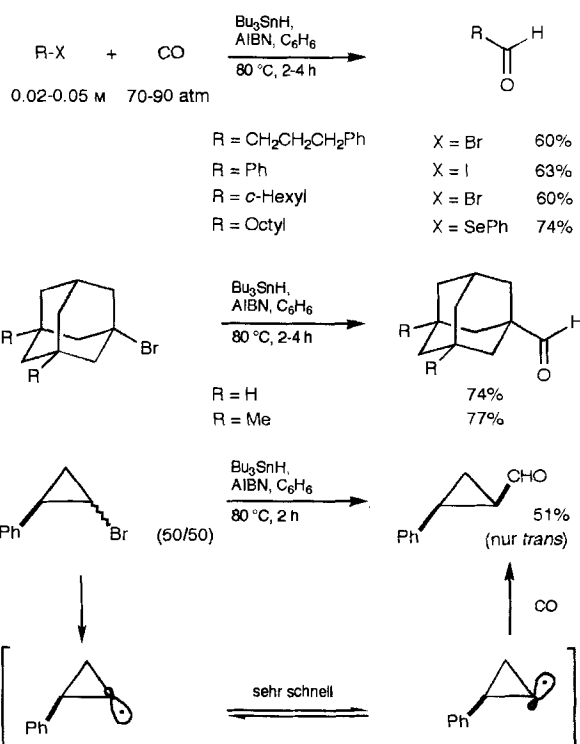
Schema 13. Konzept zur radikalischen Formylierung.

ten und der hohen CO-Drücke wenig vielversprechend (Schema 3), wobei das Hauptproblem die wenig effiziente Bildung der kettenfortpflanzenden Alkylradikale ist. Diese Schwierigkeit konnte dadurch umgangen werden, daß die Radikale durch die etablierte Methode der Reduktion von Halogeniden mit Tributylzinnhydrid^[41] gebildet werden. Tatsächlich führte dieses Konzept zum Erfolg und brachte den Durchbruch für radikalische Carbonylierungen. Wir konnten zeigen, daß CO-Drücke von weniger als 90 atm ausreichen, um Alkylbromide und -iodide mit Tributylzinnhydrid und katalytischen Mengen an 2,2'-Azobisisobutyronitril (AIBN) zu formylieren^[5]. Diese grundlegenden Arbeiten führten zur ersten brauchbaren Synthese von Aldehyden durch radikalische Carbonylierungen. So entsteht aus 1-Octylbromid Nonanal in guter Ausbeute, wobei die Selektivität (Formylierung/Reduktion) zugunsten des Aldehyds bei höherer Verdünnung besser ist (Schema 14).



Schema 14. Radikalische Formylierung von Octylbromid.

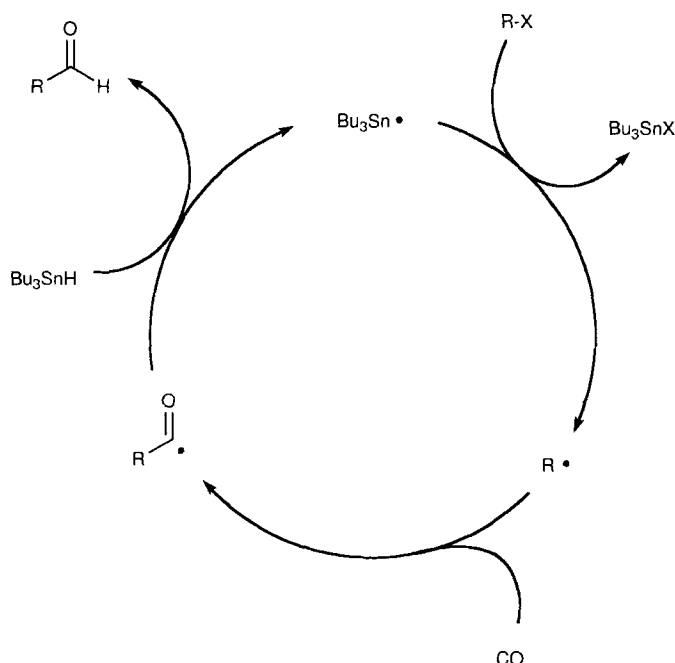
In Schema 15 sind weitere Beispiele für radikalische Formylierungen zusammengestellt. Sekundäre Alkylbromide können problemlos in die entsprechenden Aldehyde überführt werden, während die Ausbeuten mit tertiären Alkylbromiden vom Substrat abhängen. So wird 1-Bromadamantan glatt formyliert,



Schema 15. Radikalische Formylierung von Alkylhalogeniden.

während aus *tert*-Butylbromid Pivalinaldehyd nur in niedrigen Ausbeuten entsteht. Radikalische Carbonylierungen sind nicht auf Alkylhalogenide beschränkt: Aus Aryliodiden können die entsprechenden aromatischen Aldehyde synthetisiert werden^[42]. Die Formylierung von 2-Phenylcyclopropylbromid verläuft mit ausgezeichneter *trans*-Selektivität, was auf den Angriff von CO von der sterisch weniger gehinderten Seite zurückzuführen ist^[43]. Schließlich können außer Halogeniden auch Selenide als Radikalvorstufen eingesetzt werden.

Der Mechanismus der radikalischen Formylierung ist in Schema 16 gezeigt. Die Kettenreaktion wird durch Thermolyse von AIBN zum Cyanisopropylradikal und nachfolgende H-Ab-



Schema 16. Mechanismus der radikalischen Formylierung von RX (R = Alkyl, Aryl, Vinyl).

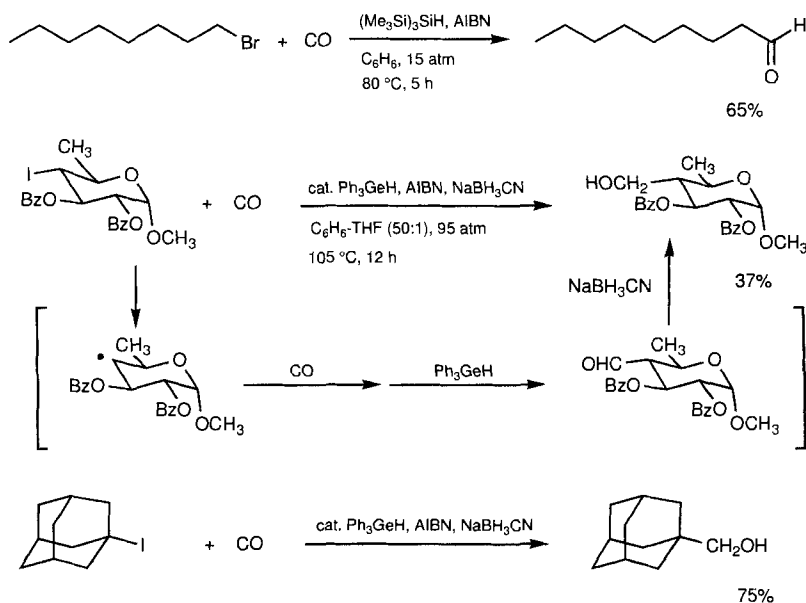
straktion von Tributylzinnhydrid initiiert. Die entstehenden Stannylnadikale reagieren mit den Halogeniden zu den kettenfortpflanzenden Alkylradikalen, die sich an CO addieren. Im letzten Schritt werden durch H-Übertragung von Tributylzinnhydrid auf die Acylradikale die Aldehyde gebildet und die Kettenreaktion durch die freigesetzten Stannylnadikale fortgesetzt.

Sowohl Alkyl- als auch Aryl- und Vinylhalogenide sind geeignete Vorstufen für radikalische Formylierungen. Allerdings scheitern die Reaktionen, wenn durch die in Abschnitt 3 beschriebene leichte Decarbonylierung intermediär stabile Radikale (z.B. Benzylradikale) entstehen. Auch Allylradikale sowie durch Cyan- oder Carbonyl-, aber auch durch Alkoxy substituenten stabilisierte Radikale können unter den genannten Bedingungen nicht formyliert werden. Bei sehr niedriger Halogenid-Konzentration (0.02–0.05 M) und hohem CO-Druck (70–90 atm)

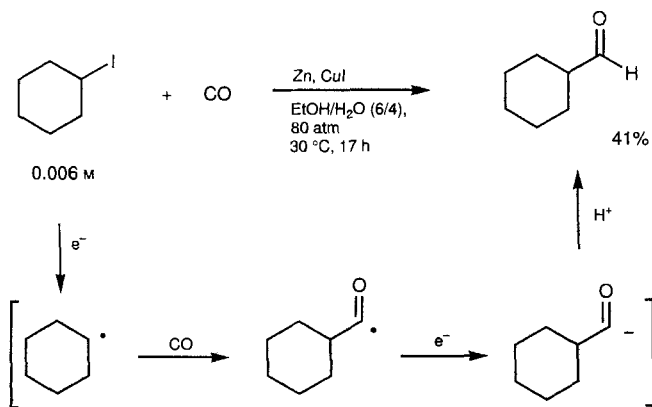
lassen sich auch solche Verbindungen carbonylieren. Eine andere Möglichkeit, das Verhältnis Carbonylierung/Reduktion günstig zu beeinflussen, besteht im Einsatz von H-Donoren, die Halogenide wesentlich langsamer reduzieren. So kann mit Tris(trimethylsilyl)silan (TTMSS)^[44], das im Vergleich zu Tributylzinnhydrid sechsmal langsamer mit primären Alkylradikalen reagiert, der CO-Druck auf unter 50 atm gesenkt werden (Schema 17)^[45].

1993 beschrieben Gupta und Kahne die Hydroxymethylierung von Alkylididen mit Natriumcyanoborhydrid und katalytischen Mengen an Triphenylgerman/AIBN unter CO (Schema 17)^[46]. Die Produkte entstehen durch radikalische Formylierung und In-situ-Reduktion der gebildeten Aldehyde. Eine radikalische Carbonylierung von Alkylididen kann auch in wässrigen Lösungsmitteln in Gegenwart eines Zink-Kupfer-Paares (Luche-System) erreicht werden^[47]. Cyclohexyl- und 1-Adamantylidid lassen sich so in die entsprechenden Aldehyde überführen (Schema 18)^[48]. Da die Ein-Elektronen-Reduktion sekundärer und tertiärer Alkylradikale mit Zink sehr langsam ist, können diese Intermediate von Kohlenmonoxid abgefangen werden. Primäre Alkylradikale werden allerdings unter den Reaktionsbedingungen schnell zu Carbanionen reduziert, so daß die Aldehyde nur in geringen Ausbeuten entstehen.

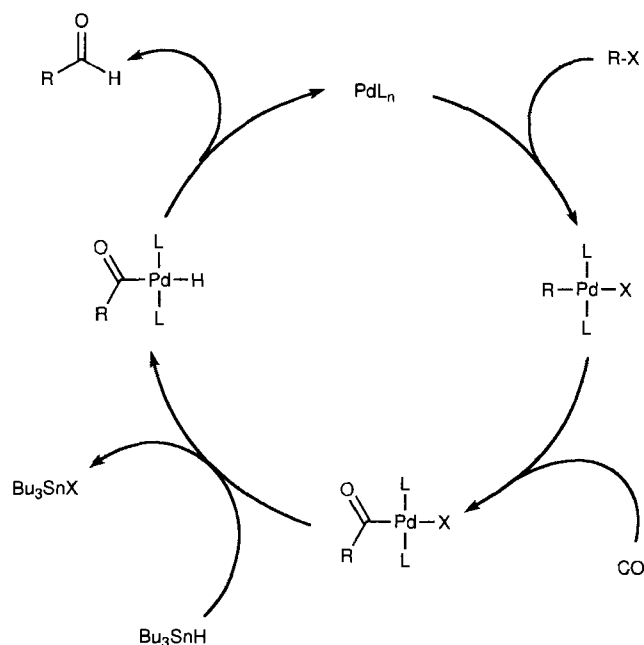
Interessanterweise lassen sich Formylierungen in Gegenwart von Kohlenmonoxid und Tributylzinnhydrid auch durch Palladium(0) katalysieren. So zeigten Stille und Baillargeon, daß Aryl-, Allyl- und Vinylhalogenide in Gegenwart von Tetraakis(triphenylphosphan)palladium in die entsprechenden Aldehyde in guten Ausbeuten überführt werden können^[37d]. Der postulierte Mechanismus beinhaltet die oxidative Addition des Halogenids an das Metallzentrum, die anschließende CO-Insertion und die reduktive Eliminierung (Schema 19). Dieser Prozeß ist eine wichtige Ergänzung zu radikalischen Formylierungen, die bei Allyl- und Benzylverbindungen ungeeignet sind. Umgekehrt versagen palladiumkatalysierte Reaktionen meist bei Alkylhalogeniden, wo die radikalische Methode zu guten Ergebnissen führt.



Schema 17. Radikalische Formylierungen mit TTMSS oder mit Ph_3GeH ($[\text{RX}] = 0.03\text{--}0.05\text{ M}$).



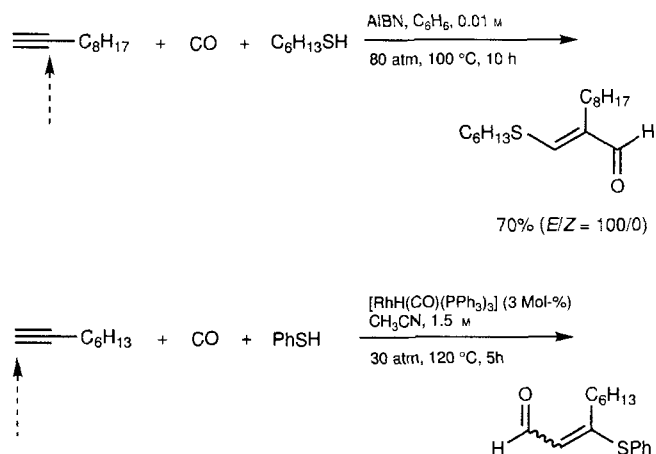
Schema 18. Zn/Cu-vermittelte radikalische Formylierung von Cyclohexyliodid.



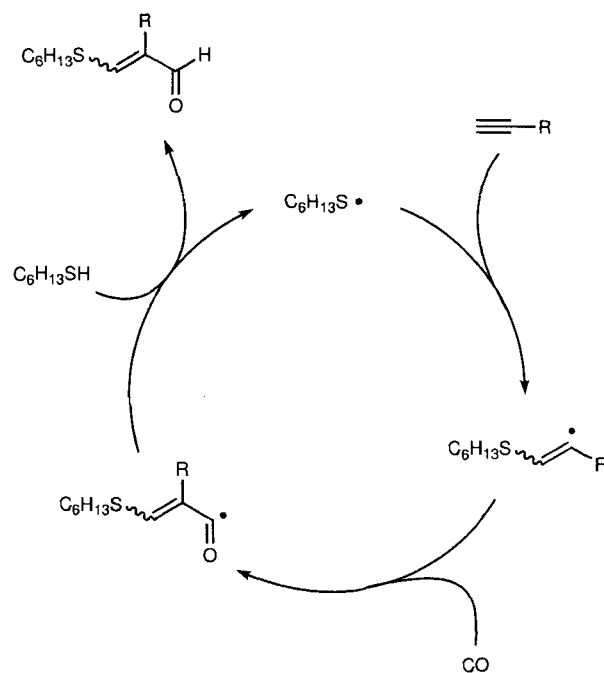
Schema 19. Mechanismus der Pd-katalysierten Formylierung von RX nach Stille (R = Aryl, Vinyl, Allyl).

Radikalische Formylierungen können nicht nur mit Halogeniden, sondern auch mit Alkinen, 1,6-Dienen und Vinylcyclopropanen durchgeführt werden. Die folgenden drei Beispiele demonstrieren das Synthesepotential solcher Reaktionen, die durch Addition von Heteroatom-zentrierten Radikalen an die ungesättigten C-C-Bindungen initiiert werden und einen Zugang zu Heteroatom-substituierten Aldehyden eröffnen.

Yoshida und Mitarbeiter beschrieben 1992 die Umsetzung von endständigen Alkinen mit aromatischen oder aliphatischen Thiolen und AIBN sowie CO, die in mäßigen bis guten Ausbeuten α,β -ungesättigte β -Thioaldehyde liefert (Schema 20)^[49]. Der Mechanismus dieser Reaktion ist in Schema 21 gezeigt. Es entsteht ausschließlich das *trans*-Isomer, was auf eine thermodynamische Kontrolle hindeutet. Mit Alkanthiolen werden die Aldehyde wegen der größeren S-H-Bindungsdissoziationsenergie^[50] in höheren Ausbeuten erhalten als mit Thiophenol, da die unerwünschte direkte Reduktion zu Vinylsulfiden unterdrückt wird. Ogawa, Sonoda und Mitarbeiter zeigten kürzlich, daß die Thioformylierung von Alkinen auch durch Rhodiumkomplexe katalysiert werden kann (Schema 20)^[51]. Interessanterweise ist



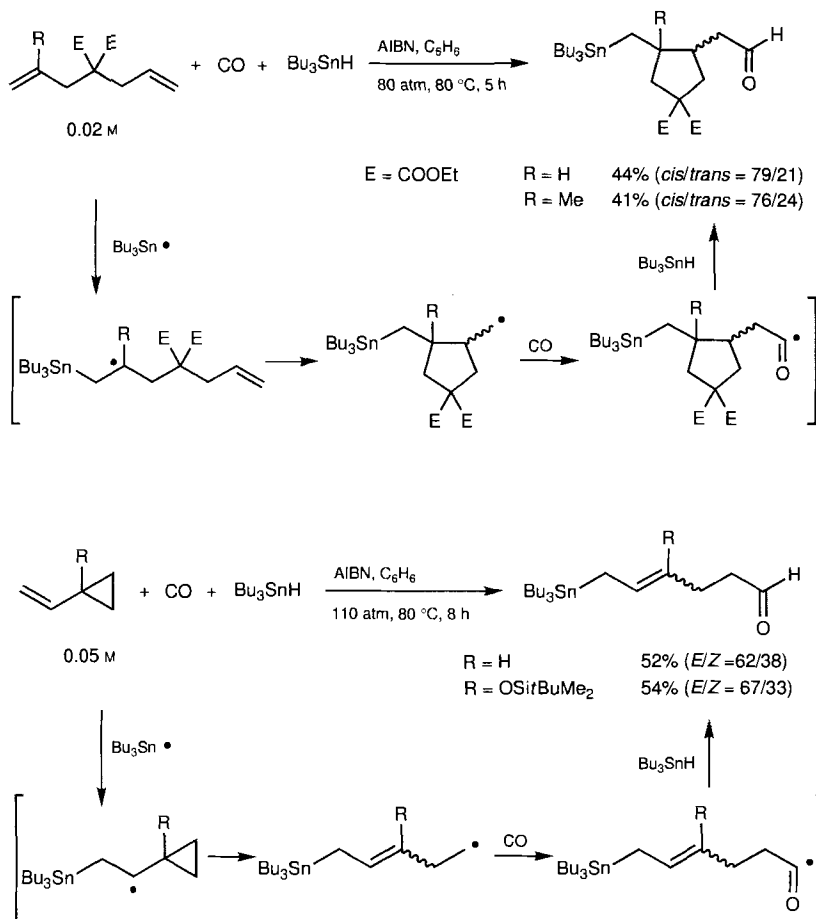
Schema 20. Zwei Varianten der Thioformylierung von Alkinen. Die Stelle der Carbonylierung ist jeweils durch gestrichelte Pfeile gekennzeichnet.



Schema 21. Mechanismus der Thioformylierung von Alkinen nach Yoshida.

die Regioselektivität dieser Addition im Vergleich zu der der radikalischen Variante umgekehrt.

Im Mittelpunkt des Interesses übergangsmetallkatalysierter Carbonylierungen steht zur Zeit die Silylformylierung organischer Verbindungen^[52]; die entsprechenden Stannylformylierungen wurden bisher kaum untersucht. 1994 gelang uns die Stannylformylierung von 1,6-Dienen^[53]. Durch eine 5-*exo*-trig-Cyclisierung entstehen dabei Cyclopentane mit Stannylmethyl- und Formylmethylsubstituenten an benachbarten C-Atomen (Schema 22). Als Nebenprodukte werden die reduzierten cyclischen Verbindungen ohne Einbau von CO gebildet^[54]. Da die Addition von Stannylradikalen an Doppelbindungen reversibel ist, sind Diene, die nur relativ langsam eine 5-*exo*-trig-Reaktion eingehen, für radikalische Formylierungen weniger gut geeignet.



Schema 22. Stannyldarmierung von 1,6-Dienen und Vinylcyclopropanen.

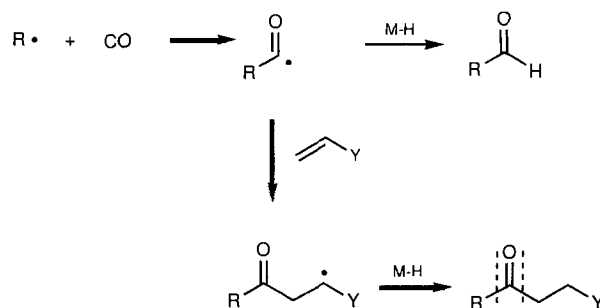
So gibt 1,6-Heptadien das Cyclisierungsprodukt nur in niedriger Ausbeute, da die Rückreaktion zum Stannyldarmierung und zum Dien mit der Cyclisierung konkurriert. Der Versuch, radikalische Silyldarmierungen von 1,6-Dienen auch mit TTMSS zu realisieren, schlug wegen der bevorzugten intramolekularen S_H2 -Reaktion am Siliciumatom fehl^[55]. Vinylcyclopropane werden glatt stannyldarmiert, wobei durch Ringöffnung der intermediär gebildeten Cyclopropylmethylradikale γ,δ -ungesättigte Aldehyde mit der Stannyldarmierung in der Allylposition entstehen (Schema 22)^[56].

Zum Verständnis der aufgeführten Reaktionen können die von Chatgililoglu und Lucarini kürzlich publizierten kinetischen Daten für die H-Abstraktionen von Tributylzinnhydrid sowie TTMSS durch Acylradikale in unpolaren Lösungsmitteln beitragen^[35]. Bei 23 °C reagieren primäre Acylradikale mit einer Geschwindigkeitskonstante von $4.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ mit Tributylzinnhydrid und von $1.6 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ mit TTMSS. Diese Werte sind etwas kleiner als die für die entsprechende H-Übertragung auf Alkylradikale (für Hexylradikale und Tributylzinnhydrid: $k = 1.1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 23 °C)^[57]. Luszyk, Ingold und Mitarbeiter ermittelten für die D-Abstraktion von Tributylzinnhydrid durch Propanoylradikale eine Geschwindigkeitskonstante von $3.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei 23 °C in Hexan^[24]. Die Reaktion von Isopropanoylradikalen mit Thiophenol ist mit $k = 4.4 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (23 °C, Hexan) um eine Größenordnung schneller als die entsprechende Zinnhydrid-Reduktion.

5. Synthese von Ketonen

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gab es, abgesehen von Polymerisationen, bis vor kurzem keine brauchbaren Synthesen von unsymmetrischen Ketonen durch radikalische Carbonylierungen. Allerdings wird die Addition von Acylradikalen an Alkene schon lange als Methode zur Synthese solcher Ketone genutzt. Bereits 1949 beschrieben Kharasch und Mitarbeiter die Peroxid-initiierte Kettenreaktion der Addition von Aldehyden an Alkene zur Herstellung von Ketonen^[58, 59]. Ein Überblick über aktuelle Beispiele soll das Potential dieser Methode zur Synthese von Ketonen verdeutlichen^[60]. Zur Bildung von Acylradikalen bietet sich eine breite Palette an Ausgangsverbindungen an. Zum Einsatz kommen unter anderem Acylselenide/Zinnhydrid^[60a], Acyltelluride/ $h\nu$ ^[22e], Chromcarbenkomplexe/ Cu^{II} ^[60b], Acylcobalt^[22f, 60c, 60e] sowie Aldehyde/ NO_3^+ ^[60d]. Da Acylradikale nucleophil sind, begünstigen elektronenziehende Substituenten an der Doppelbindung die Addition an Alkene. Auch kinetische Daten für die Reaktionen in Lösung deuten darauf hin, daß Acylradikale mit elektronenarmen Alkenen sehr schnell reagieren. So wurde von Fischer und Mitarbeitern die Geschwindigkeitskonstante der Addition von Pivaloylradikalen an Acrylnitril zu $5.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei 27 °C bestimmt, die damit ähnlich groß ist wie die der analogen Addition von *tert*-Butylradikalen ($k = 1.0 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$

oder $2.4 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 27 °C)^[61]. Ermutigt durch den Erfolg radikalischer Formylierungen mit Tributylzinnhydrid^[5], erwarteten wir, daß mit dem Drei-Komponenten-System Halogenid, CO und Alken ein einfacher Zugang zu unsymmetrischen Ketonen möglich ist (Schema 23). Bei der Reaktion handelt es sich



Schema 23. Konzept zur Synthese von unsymmetrischen Ketonen.

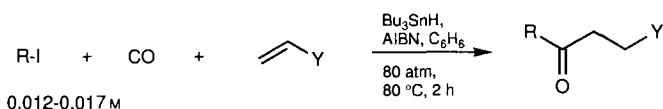
formal um eine doppelte Alkylierung von CO, und die Umsetzung ähnelt der Organotetracarbonylferrat-Chemie von Cooke^[62].

Tatsächlich konnten wir kürzlich die Addition von Alkylradikalen an Kohlenmonoxid mit der Addition an elektronenarme Alkene koppeln und zur Synthese unsymmetrischer Ketone nutzen^[63]. Allerdings müssen Nebenreaktionen, wie die Bildung von Aldehyden durch H-Übertragung auf Acylradikale und die

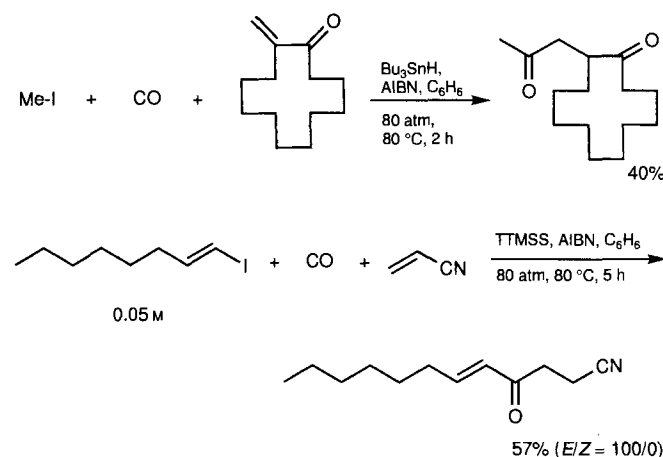
direkte Addition des Alkylradikals an die Doppelbindung^[64], unterdrückt werden. Optimale Bedingungen wurden durch Variation der Menge an Alken und durch niedrige Konzentrationen der Radikalvorstufen ($[RI] < 0.02 \text{ M}$) erhalten. Die hohe Verdünnung sollte das Verhältnis $[\text{Acyldradikal}]/[\text{Alkylradikal}]$ steigern, da die Konzentration an gelöstem Kohlenmonoxid unverändert bleibt.

Diese von uns entwickelte Drei-Komponenten-Kupplung hat sich als generelle Methode zur Synthese unsymmetrischer Ketone mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen erwiesen. Sie eröffnet einen einfachen Zugang zu β -Cyan-, β -Acyl- und β -Alkoxycarbonylketonen aus Alkylhalogeniden, CO und substituierten Alkenen (Schema 24). Mit Styrol als Alkenkomponente sind die Keton-Ausbeuten etwas niedriger. Bei allen Reaktionen in Gegenwart von Tributylzinnhydrid sind relativ hohe CO-Drücke von 70–90 atm notwendig, um die direkte Reduktion der Alkylradikale durch H-Übertragung von Zinnhydrid oder die direkte Addition an das Alken zu unterdrücken. Ein geringerer CO-Druck sollte bei Verwendung von Radikalüberträgern mit weniger ausgeprägten H-Donor-Eigenschaften ausreichen. Tatsächlich können unsymmetrische Ketone aus primären Alkylhalogeniden mit TTMSS bereits bei 20 atm CO synthetisiert werden. Sekundäre und tertiäre Alkylhalogenide erfordern dagegen auch mit TTMSS hohe CO-Drücke. Ein weiterer Vorteil von TTMSS besteht in der Möglichkeit, bei den Reaktionen ohne Ausbeuteverlust nur einen geringen Überschuß (1.2 Äquiv.) an Alken zu verwenden, was auf die im Vergleich zu Tributylzinnhydrid langsamere H-Übertragung auf Acyldradikale zurückzuführen ist^[35].

Die Überlegenheit von TTMSS macht sich besonders bei der Umsetzung von Vinylhalogeniden bemerkbar (Schema 24). Da die H-Übertragung von Tributylzinnhydrid auf Vinylradikale



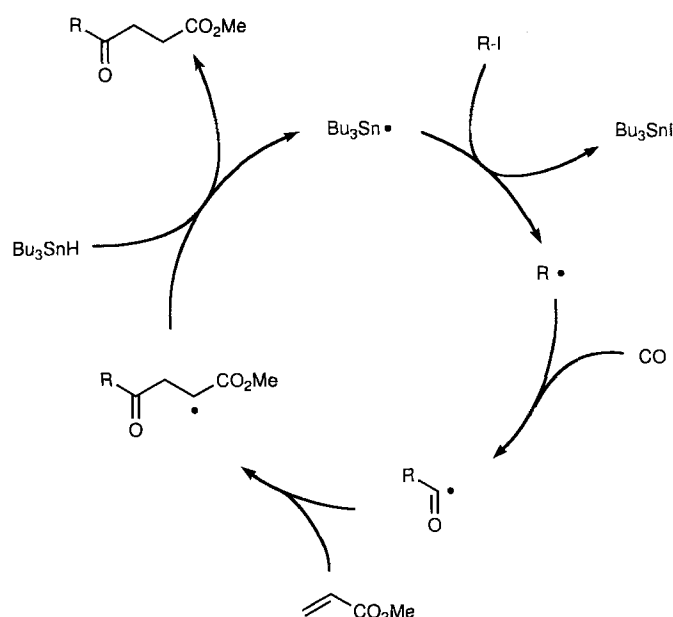
R = <i>n</i> -Hexyl	Y = COMe	68%
R = CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Y = CO ₂ Me	60%
R = <i>c</i> -Hexyl	Y = CN	60%
R = 1-Adamantyl	Y = CN	46%



Schema 24. Beispiele für Ketonsynthesen.

wegen der Bildung einer starken C-H-Bindung schneller ist als die auf Alkylradikale^[65], wird das Vinylhalogenid meist direkt reduziert. So liefert die Reaktion von (*E*)-1-Iodoocten-1 (0.025 M) mit CO (80 atm), Acrylsäurenitril (1.5 Äquiv.) und Zinnhydrid als Hauptprodukt 1-Octen (45%) und wenig Cyanethyloctenylketon (15%). Mit TTMSS wird das gewünschte α,β -ungesättigte Keton in 57% Ausbeute erhalten (Schema 24).

Die in Schema 25 gezeigte Kettenreaktion erklärt den Mechanismus der radikalischen Synthese von unsymmetrischen Ketonen. Dieses neue, effiziente Verfahren eröffnet einen bequemen Zugang zu einer Vielzahl funktionalisierter unsymmetrischer Ketone, wobei durch Einsatz von TTMSS das Anwendungsspektrum noch erweitert werden kann.

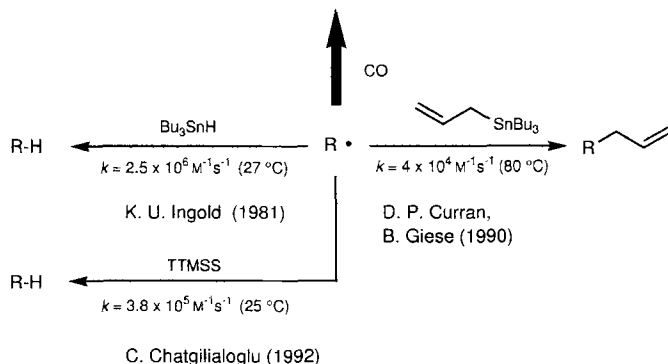


Schema 25. Mechanismus der radikalischen Synthese von unsymmetrischen Ketonen.

An dieser Stelle ist es interessant, auf die Effizienz von Alkylradikalen in radikalischen Carbonylierungen einzugehen. Wie in Abschnitt 3 erwähnt, liegt die Geschwindigkeit der Addition von primären und sekundären Alkylradikalen an Kohlenmonoxid im Bereich der entsprechenden Addition von primären Alkylradikalen an reaktive Alkene, und die Reaktionen sollten sich auch unter einem CO-Druck von nur 1 atm durchführen lassen. Dennoch erfordern radikalische Carbonylierungen häufig hohe CO-Drücke. Warum? Der Grund liegt in unerwünschten Konkurrenzreaktionen^[66]. So konkurrieren in der oben beschriebenen Drei-Komponenten-Kupplungsreaktion mit TTMSS die direkte H-Übertragung, die Addition der Alkylradikale an Alkene und die Decarboxylierung der Acyldradikale mit der Bildung der unsymmetrischen Ketone. Es ist wichtig festzuhalten, daß die radikalische Carbonylierung in Gegenwart von TTMSS mit primären Alkylradikalen wesentlich effektiver als mit sekundären und tertiären Radikalen verläuft, was unserer Ansicht nach die unterschiedlichen Decarboxylierungsgeschwindigkeiten widerspiegelt (siehe Schema 12).

Niedrige CO-Drücke sollten also dann bei radikalischen Carbonylierungen von primären Alkylradikalen ausreichen, wenn

ein langsamer Radikal-Ketten-Überträger verwendet wird. Allylzinnverbindungen scheinen hierfür ideal geeignet. Curran, Giese und Mitarbeiter ermittelten für die Addition von primären Alkylradikalen an Allyltributylzinn Geschwindigkeitskonstanten von $4 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei 80°C ^[67]; diese Reaktion ist somit wesentlich langsamer als die H-Abstraktion von Tributylzinnhydrid (Schema 26)^[57, 65]. Eine direkte Addition der Alkyl-



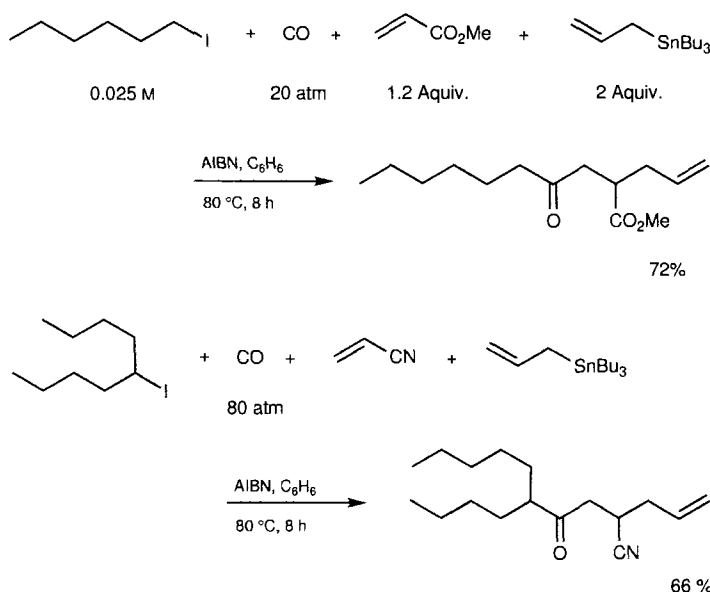
Schema 26. Geschwindigkeitskonstanten k für die konkurrierenden Reaktionen von primären Alkylradikalen.

radikale an die Doppelbindung sollte deshalb nicht mit der Addition an CO konkurrieren können. Wegen der langsamen Kettenreaktion von Allylzinnverbindungen^[68, 69], sind diese nicht nur im Hinblick auf den Mechanismus von Interesse, sondern eröffnen auch neue Perspektiven für Synthesen.

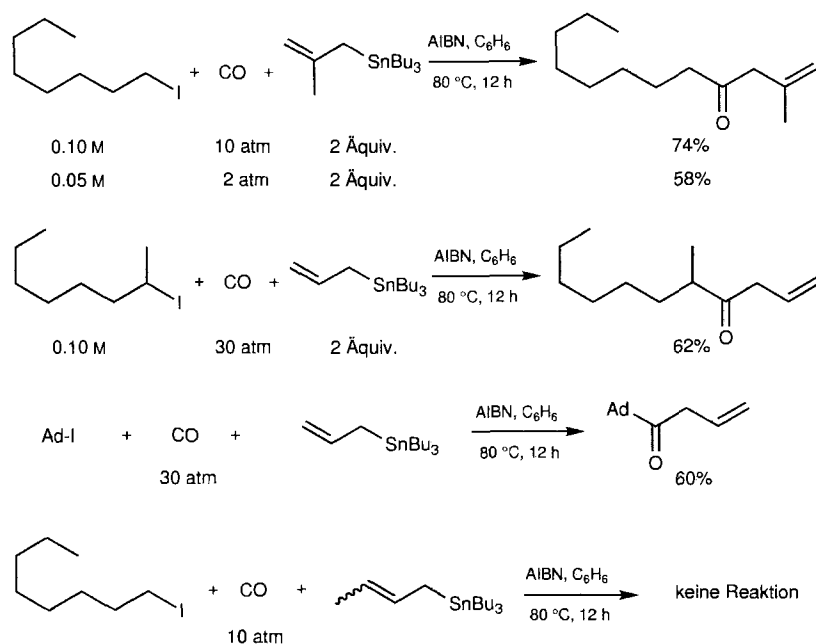
Die Kupplung von Alkyljodiden, CO und Allylzinnverbindungen liefert tatsächlich β,γ -ungesättigte Ketone in guten Ausbeuten (Schema 27)^[70, 71]. Der CO-Druck kann bei der Carbonylierung von 1-Iodooctan wie erwartet unter 10 atm gesenkt werden. Selbst bei 2 atm CO entsteht das Allyloctylketon noch in 58 % Ausbeute. Für sekundäre (Octyl) und tertiäre Alkylradikale (Adamantyl) geben höhere CO-Drücke (30 atm) bessere

Selektivitäten zugunsten der Carbonylierungsprodukte, da die direkte Allylierung durch Addition der Alkylradikale an Allylzinn unterdrückt wird. Methallylzinn kann ebenfalls als Alkenkomponente eingesetzt werden, während die Addition an die entsprechende Crotylverbindung vermutlich wegen sterischer Hinderung nicht möglich ist^[68].

Mit elektronenarmen Alkenen lassen sich sogar Vier-Komponenten-Kupplungen von Alkylhalogeniden, Kohlenmonoxid, dem Alken und Allylzinn realisieren. Unterschiedlichste β -(Cyan-, Formyl-, Acyl- und Alkoxy-carbonyl-)funktionalisierte δ,ϵ -ungesättigte Ketone werden so in einer Eintopfreaktion zugänglich^[72]. Zwei Beispiele sind in Schema 28 gezeigt. In der Radikalchemie spiegelt sich die Effizienz der Kettenfortpflanzung nicht unbedingt in der Zahl der Schritte wider, was



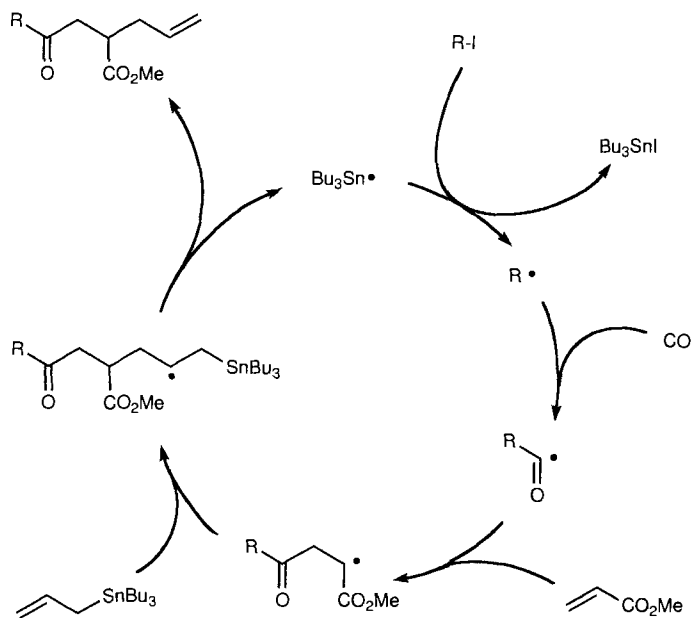
Schema 28. Allylzinnvermittelte Synthese von funktionalisierten Ketonen.



Schema 27. Allylzinnvermittelte Synthese von β,γ -ungesättigten Ketonen. Ad = 1-Adamantyl.

auch für die hier beschriebene radikalische Carbonylierung mit Allylzinn gilt. So liefert die Vier-Komponenten-Reaktion auch bei niedrigen Konzentrationen ($[\text{RX}] = 0.025 \text{ M}$) höhere Ausbeuten als die entsprechende Drei-Komponenten-Umsetzung ohne elektronenarmes Olefin. Die unerwünschte Drei-Komponenten-Reaktion eines Alkylradikals mit einem reaktiven Alken und Allylzinn ohne Einbau von CO^[73] wurde durch Verwendung von annähernd stöchiometrischen Mengen an elektronenarmem Alken unterdrückt. Die Vier-Komponenten-Kupplung kann auch erfolgreich mit Vinyl- und Aryljodiden durchgeführt werden, wobei allerdings wegen der stärkeren $\text{sp}^2\text{-C-I}$ -Bindungen höhere Konzentrationen ($[\text{RI}] = 0.1 \text{ M}$) erforderlich sind.

Schema 29 zeigt den Mechanismus der radikalischen Kettenreaktion: Durch Stannylnradikale wird ein Iodatom vom Alkyljodid abstrahiert, die gebildeten Alkylradikale reagieren mit Kohlenmonoxid zu Acylradikalen, die sich an ein



Schema 29. Mechanismus der Synthese von funktionalisierten Ketonen.

Alken addieren. Eine S_H2' -Reaktion mit Allylzinn liefert schließlich die gewünschten Produkte, wobei gleichzeitig kettenfortpflanzende Stannylradikale freigesetzt werden.

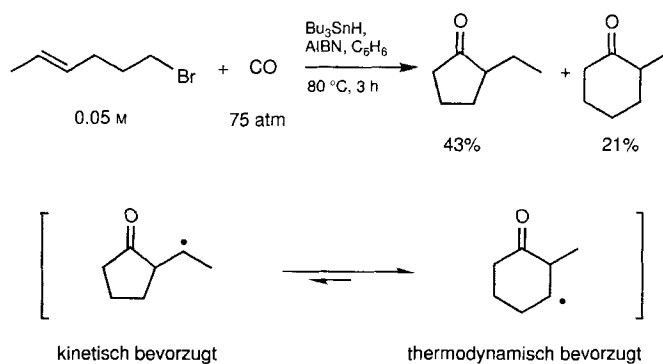
6. Synthese von cyclischen Carbonylverbindungen

Die Addition von Radikalen an Kohlenmonoxid sollte sich ideal mit radikalischen Cyclisierungen kombinieren lassen und einen einfachen Zugang zu cyclischen Ketonen eröffnen. Wir untersuchten deshalb (4+1)-Anellierungen von 4-Pentenylradikalen und CO mit dem Ziel, auch Cyclopentanone durch radikalische Carbonylierung herzustellen (Schema 30).



Schema 30. Konzept zur Carbonylierung/Cyclisierung von 4-Pentenylradikalen.

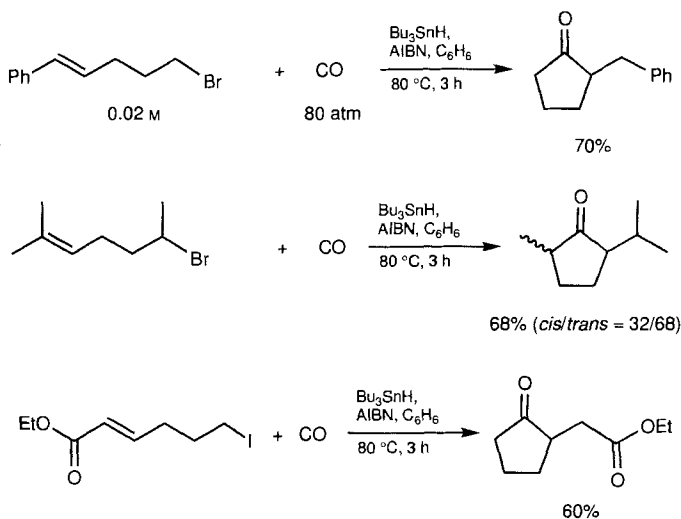
Die Umsetzung von 4-Hexenylbromid mit Tributylzinnhydrid und Kohlenmonoxid liefert ein Gemisch aus 2-Ethylcyclopentanone und 2-Methylcyclohexanon (Schema 31)^[74]. Das Cyclopentanone entsteht durch 5-*exo*-trig Cyclisierung der durch Addition an CO gebildeten 5-Heptenoylradikale und nachfolgende H-Übertragung^[75]. 2-Methylcyclohexanon resultiert vermutlich aus einer Isomerisierung des zunächst gebildeten 1-(2-Oxocyclopentyl)ethylradikals zum thermodynamisch stabileren 2-Methyl-3-oxocyclohexylradikal. Eine solche Isomerisierung des kinetisch bevorzugten Produktes tritt auch bei der entsprechenden Cyclisierung von Vinylradikalen auf^[76]. Allerdings unterscheiden sich die Geschwindigkeiten der 5-*exo*-Cyclisierungen dieser beiden σ -Radikale. So wurde von Chatgililoglu und Mitarbeitern für die Cyclisierung von 5-Hexenylradikalen bei 80 °C eine Geschwindigkeitskonstante von $6.5 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ be-



Schema 31. Carbonylierung und Cyclisierung eines 4-Hexenylradikals.

stimmt^[77], während Vinylradikale wesentlich schneller cyclisieren ($1.2 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$, 80 °C), wie Beckwith und Mitarbeiter zeigten^[76a].

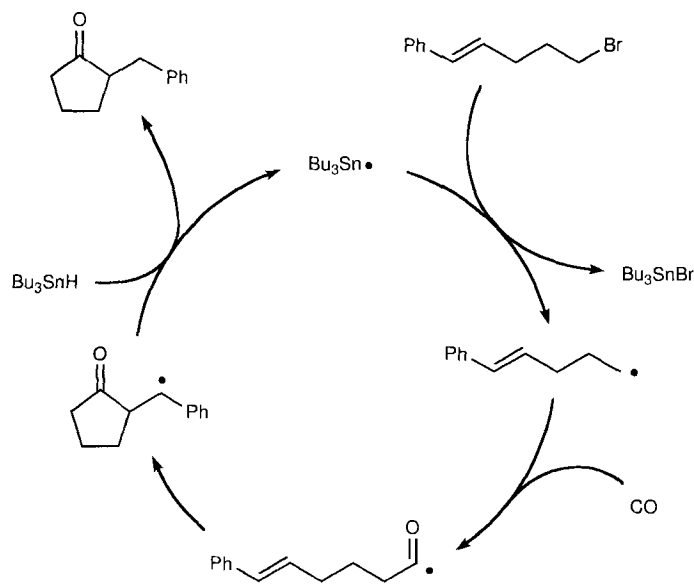
Durch geeignete Wahl der Substituenten an der Doppelbindung kann die unerwünschte Isomerisierung unterdrückt werden. So führt der Einbau von Dialkyl- oder Phenylresten an C-5 zur selektiven 5-*exo*-Cyclisierung (Schema 32). Auch eine Ester-



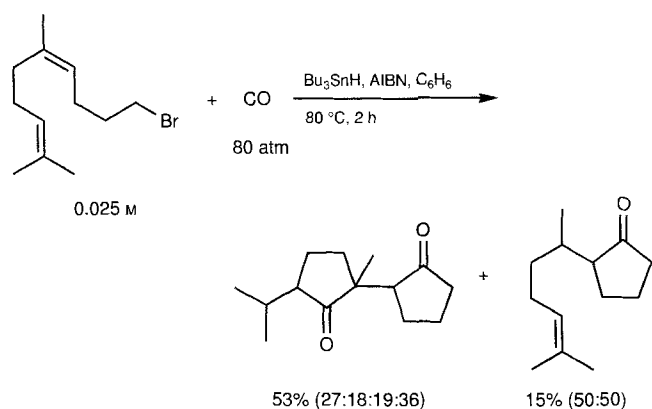
Schema 32. Synthese von Cyclopentanonen.

gruppe verhindert die 6-*endo*-Cyclisierung, und es entsteht ausschließlich der Fünfring. Die Reaktionssequenz aus radikalischer Carbonylierung und radikalischer Cyclisierung ist somit allgemein zur Synthese von unterschiedlich substituierten Cyclopentanonen aus Alkenylhalogeniden und Kohlenmonoxid geeignet^[78]. Der Mechanismus der Radikal-Kettenreaktion ist in Schema 33 am Beispiel von 2-Benzylcyclopentanone gezeigt.

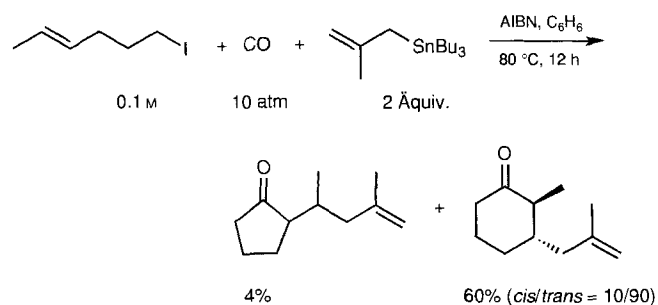
Radikalische Carbonylierungen lassen sich auch gut mit Tandem-Cyclisierungen kombinieren. So liefern Dienylbromide in Gegenwart von Tributylzinnhydrid und Kohlenmonoxid als Hauptprodukt 1,4-Diketone (Schema 34)^[74, 79]. Eine andere Strategie besteht im Abfang der intermediär gebildeten cyclischen Radikale mit Allylzinnverbindungen. So entstehen aus 4-Hexenyljodid, CO (10 atm) und Methallylzinn in Gegenwart von AIBN glatt δ,ϵ -ungesättigte Ketone, wobei das Verhältnis von Fünfring- zu Sechsringsprodukt 6:94 beträgt (Schema 35)^[70]. Diese Selektivität unterscheidet sich deutlich



Schema 33. Mechanismus der Synthese von Cyclopentanonen.



Schema 34. Eine Kaskadenreaktion aus Carbonylierung und Tandem-Cyclisierung.

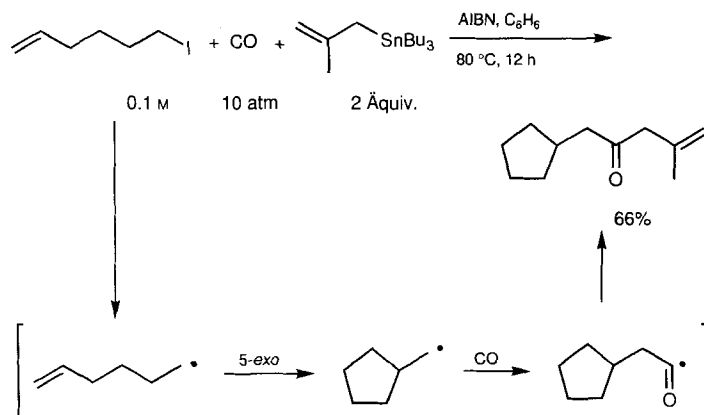


Schema 35. Carbonylierung und Cyclisierung mit Methallylzinn.

von der der Reaktionen mit Tributylzinnhydrid, die bevorzugt zum Cyclopentanon führen (Schema 31). Offensichtlich wird wegen der im Vergleich zur H-Abstraktion langsamen Addition der intermediär gebildeten Radikale an die Allylzinnverbindung nach Gleichgewichtseinstellung das thermodynamisch stabilere Produkt gebildet.

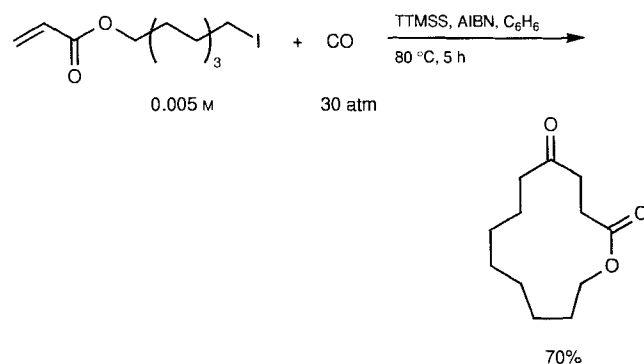
Das Konzept der (4+1)-Anellierung konnte nicht auf analoge (5+1)-Reaktionen übertragen werden, da die Addition von 5-Hexenylradikalen an CO nicht mit der schnellen 5-*exo*-Cycli-

sierung zum Cyclopentylmethylradikal konkurrieren kann^[70]. In diesen Fällen geht der Addition an Kohlenmonoxid eine Cyclisierung voraus, und als Hauptprodukt entsteht (Cyclopentylmethyl)methylketon in 66% Ausbeute (Schema 36).



Schema 36. Cyclisierung und Carbonylierung von 5-Hexenylradikalen.

Vielversprechende Perspektiven ergeben sich durch (n+1)-Anellierungen bei der Synthese von Makrocyclen, wo die intramolekulare Addition der Radikale *endo*-selektiv verläuft^[80]. So können makrocyclische 4-Oxolactone bequem und in guten Ausbeuten aus entsprechenden Acryloxy-substituierten Alkyljodiden und CO in Gegenwart von TTMSS hergestellt werden (Schema 37)^[81]. Diese (n+1)-Anellierungen eröffnen nicht nur



Schema 37. Synthese eines makrocyclischen Oxolactons durch (n+1)-Anellierung.

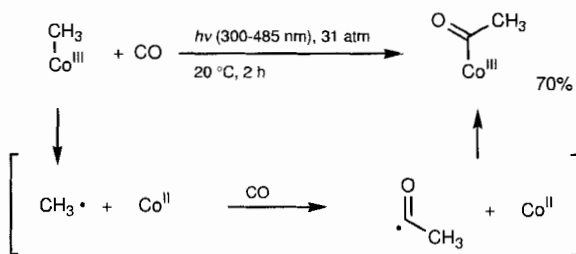
einen Zugang zu zehngliedrigen Makrocyclen, sondern auch zu größeren Ringen^[82]. Nach unserer Kenntnis existieren keine Beispiele für übergangsmetallvermittelte (n+1)-Makrocyclisierungen unter Einbau von Kohlenmonoxid^[83].

7. Durch C-M-, C-H- und C-C-Bindungsbruch induzierte radikalische Carbonylierungen

Bereits in den fünfziger Jahren wurde vermutet, daß die Addition von Methylradikalen an Kohlenmonoxid ein außerordentlich effizienter Prozeß ist^[84], da die Reaktion wegen der Instabilität von Methylradikalen nur eine geringe Aktivierungsenergie aufweist. Die Ergebnisse der kinetischen Studien von

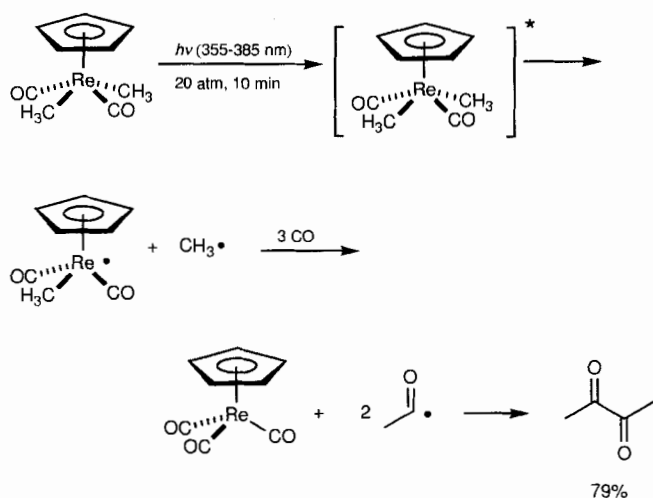
Bakac und Mitarbeitern bestätigen diese Annahme^[25]. Über einige Beispiele für den Abfang von Methylradikalen mit CO wurde in den achtziger Jahren berichtet. So beschreibt Kräutler 1984 die Bildung von Acetylcobalamin durch Bestrahlung von Methylcobalamin mit sichtbarem Licht in CO-Atmosphäre (Schema 38)^[85]. Kurze Zeit später erhielten Bergman und Gold-

Arbeiten von Sen und Lin über die Carboxylierung von Methan mit Kohlenmonoxid und Peroxodisulfat^[88]. Peroxodisulfat ist ein sehr starkes Oxidationsmittel^[89]. Es wird unter milden Bedingungen zu $\text{SO}_4^{\cdot-}$ thermolysiert, das durch H-Abstraktion von Methan Methylradikale freisetzt (Schema 40). Deren Addition an CO führt zu Acylradikalen, die in situ zu Essigsäure



Schema 38. Carbonylierung von Methylcobalamin (kurz $\text{CH}_3\text{-Co}^{\text{III}}$) durch UV-Bestrahlung.

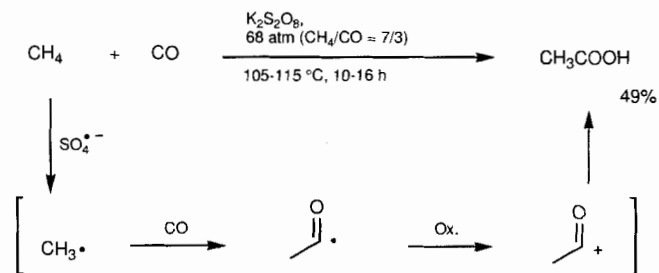
berg nach UV-Bestrahlung von Dicarbonyl(cyclopentadienyl)-dimethylrhenium unter 20 atm CO Diacetyl in 79% Ausbeute^[86]. Die Bildung des Produktes verläuft offensichtlich nicht über eine Radikal-Kettenreaktion. Vielmehr wird die Metall-Kohlenstoff-Bindung photochemisch unter Freisetzung von Methylradikalen gespalten. Durch Addition an CO entstehen Acetylradikale, die zu Diacetyl dimerisieren (Schema 39). Die



Schema 39. Photocarbonylierung von Bergmans Rheniumkomplex.

Studien von Bergman und Goldberg sind für das Verständnis des Mechanismus übergangsmetallinduzierter Carbonylierungen von besonderem Interesse, da deutlich wird, daß unter photochemischen Bedingungen nun auch radikalische Reaktionswege in Betracht gezogen werden müssen.

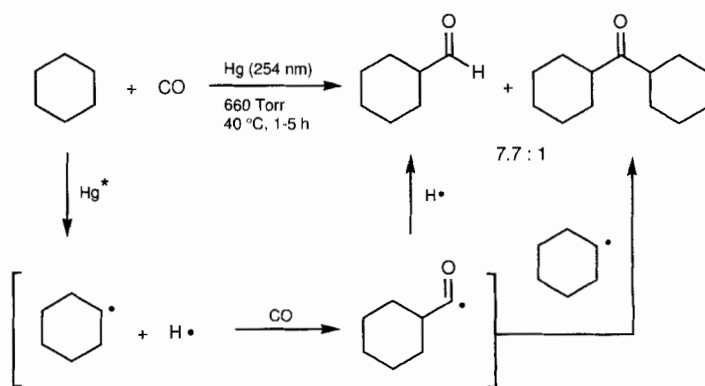
Die Funktionalisierung von Alkanen ist, besonders im Hinblick auf industrielle Prozesse, von immenser Bedeutung, und der Einbau von CO in nichtaktivierte C-H-Bindungen ist eine große Herausforderung für Chemiker^[87]. Wie in Abschnitt 2 erwähnt, wurde das Potential der radikalischen Carbonylierung von Alkanen zwar bereits in den fünfziger Jahren erkannt, doch erst 1992 begann die Erforschung dieses attraktiven Gebiets mit



Schema 40. Synthese von Essigsäure durch oxidative Carbonylierung von Methan.

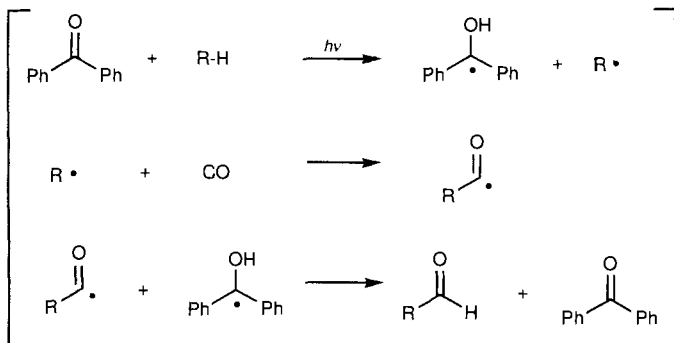
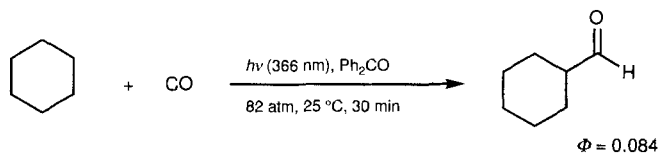
oxidiert werden. Analoge Carbonylierungen von kurzkettigen Kohlenwasserstoffen können auch in Gegenwart von molekularem Sauerstoff und katalytischen Mengen an RhCl_3 ^[90] oder Pd/Cu ^[91] realisiert werden.

Tanaka und Mitarbeiter beschrieben bereits 1987 die erste photochemische Synthese von Aldehyden aus Alkanen mit $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PMe}_3)_2]$ als Übergangsmetallkatalysator^[92], entsprechende radikalische Varianten wurden allerdings erst später untersucht. 1991 beschrieben Crabtree und Ferguson die Hg-photosensibilisierte Reaktion von Cyclohexan im CO-Strom, bei der neben Dicyclohexyl die Carbonylierungsprodukte Cyclohexanaldehyd und Dicyclohexylketon entstehen (Schema 41)^[93]. 1992 entdeckten Goldman und Boese, daß auch aro-

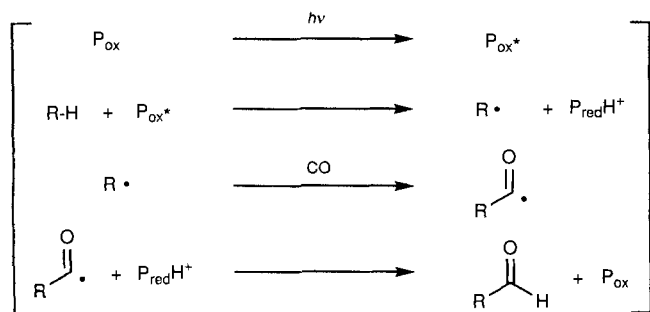
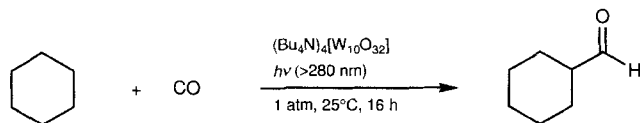


Schema 41. Hg-photosensibilisierte Carbonylierung von Cyclohexan.

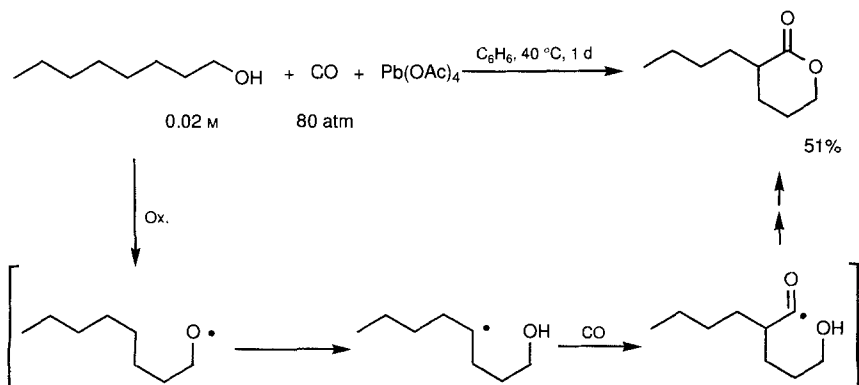
matische Ketone wie Benzophenon und 2-Trifluormethylbenzophenon die Formylierung von Cyclohexan photokatalysieren^[30] (Schema 42), und Hill und Jaynes zeigten kürzlich, daß Polywolframate gute Katalysatoren für photochemische radikalische Carbonylierungen von Alkanen sind^[94]. So liefert die Umsetzung von Cyclohexan mit $(\text{Bu}_4\text{N})_4[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]$ bei einer Wechselzahl von 54 in 16 h selektiv Cyclohexancarbaldehyd in 8% Ausbeute (Schema 43). Bei Bestrahlung mit einer Hg-Mitteldrucklampe mit Pyrex-Filter verläuft die Reaktion bereits bei



Schema 42. Durch Benzophenon photokatalysierte Carbonylierung von Cyclohexan. Φ = Quantenausbeute.



Schema 43. Durch Polywolframat katalysierte photochemische Carbonylierung von Cyclohexan. P = Katalysator.

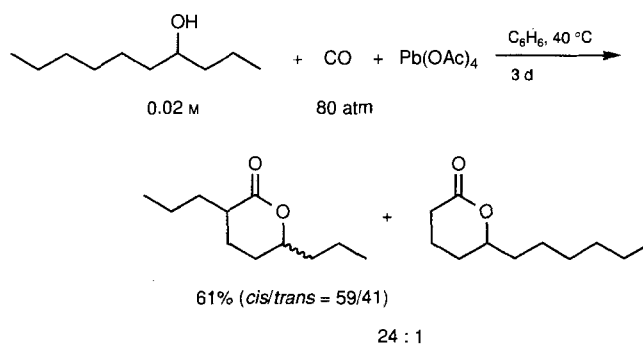


Schema 44. Bleitetraacetat-induzierte Carbonylierung von 1-Octanol.

1 atm CO. Sowohl die Wechselzahl als auch die Produktselektivität übertreffen die von früher publizierten Beispielen.

Diese Carbonylierungen weisen oft eine geringe Selektivität gegenüber unterschiedlichen C-H-Bindungen auf, so daß nur mit cyclischen Alkanen einheitliche Produkte erhalten werden.

Wir interessieren uns deshalb für die gezielte δ -Carbonylierung von gesättigten Alkoholen durch eine wohlbekannte Radikalreaktion: die 1,5-H-Verschiebung in Alkoxyradikalen^[95]. So konnten wir die Bleitetraacetat-induzierte Oxidation von Alkoholen^[96] zur Synthese von δ -Lactonen aus gesättigten Alkoholen und CO nutzen (Schema 44)^[97]. Dieses Verfahren kann allgemein zur gezielten Carbonylierung von primären und sekundären Alkoholen mit primären und/oder sekundären Kohlenstoffzentren in δ -Positionen eingesetzt werden. Stehen sowohl ein primäres als auch ein sekundäres Reaktionszentrum für eine H-Abstraktion zur Verfügung, beträgt die Selektivität für den Einbau von CO 24:1 zugunsten des sekundären Kohlenstoffatoms (Schema 45). Die Strategie der 1,5-H-Übertragung in Carbonylie-

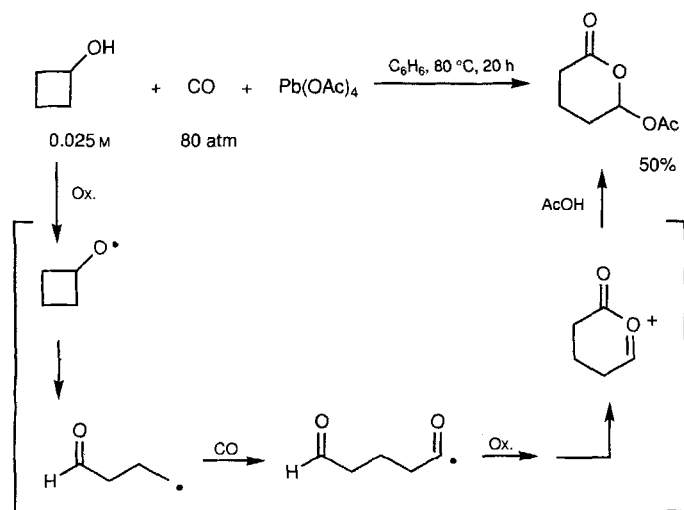


Schema 45. Bleitetraacetat-induzierte Carbonylierung von 4-Decanol.

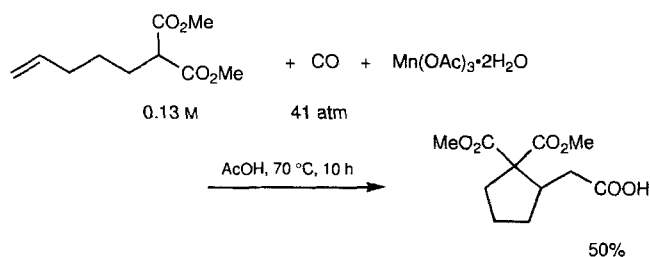
rungen wurde auch in Naturstoffsynthesen angewendet. So ist ausgehend von kommerziell erhältlichem (*R*)-2-Hexanol und Kohlenmonoxid ein Pheromon der Holzbiene in einer Stufe zugänglich.

Ein anderes Konzept zur Bildung von Radikalen besteht in der Oxidation von Cyclobutanolen mit Bleitetraacetat, wobei unter β -Bindungsbruch δ -Oxoalkylradikale entstehen. Aus 1-substituierten Cyclobutanolen werden mit Kohlenmonoxid nach Oxidation der intermediär gebildeten Acylradikale 5-Oxocarbonsäuren erhalten^[98]. Diese Reaktion erscheint überraschend, da Carbonsäuren durch Bleitetraacetat decarboxyliert werden können^[99]. Eine Analyse der NMR-Spektren des Rohproduktes ergab allerdings, daß zunächst Säureanhydride entstehen, die in Gegenwart von Bleitetraacetat stabil sind und erst bei der Aufarbeitung zu den Carbonsäuren hydrolysiert werden. In 1-Position unsubstituierte Cyclobutanole reagieren mit Bleitetraacetat und CO zu Acetoxy- δ -lactonen in mäßigen Ausbeuten (Schema 46).

Das hohe Synthesepotential radikalischer Carbonylierungen mit Mangan(III) als Oxidationsmittel wird anhand der Arbeiten von Ryu und Alper deutlich^[100]. So liefert die Reaktion von 4-Pentenylmalonsäuredimethylester mit 2.5 Äquivalenten Mangan(III)-acetat-Dihydrat unter 41 atm CO die gewünschte cyclische Carbonsäure in 50% Ausbeute (Schema 47).



Schema 46. Carbonylierung von Cyclobutanol.



Schema 47. Oxidative Carbonylierung mit Mangan(III)-acetat.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Die Organische Chemie wurde im letzten Jahrzehnt maßgeblich durch die Entwicklung und die Anwendung von modernen Radikalreaktionen geprägt^[10,11]. Dies veranlaßte uns, auch radikalische Carbonylierungen als nützliche Synthesemethode neu aufzugreifen. Dieser Aufsatz sollte zeigen, daß sich radikalische Carbonylierungen heute als wichtiges und vielseitiges Verfahren zum Einbau von Kohlenmonoxid in organische Verbindungen etabliert haben. Besonders vielversprechend sind dabei Kombinationen mit Zinn- oder Silylradikal-vermittelten Kettenreaktionen, die einen neuartigen Zugang zu einer Vielzahl von Carbonylverbindungen eröffnen.

Radikalische Carbonylierungen weisen einige bemerkenswerte Eigenschaften auf: Ein großer Vorteil von Radikalreaktionen besteht darin, daß viele funktionelle Gruppen toleriert werden, so daß die Carbonylierung von hochfunktionalisierten Verbindungen ohne aufwendige Schutzgruppenstrategien möglich ist. Sehr viele unterschiedliche Alkyl/halogenide können als Vorstufen verwendet werden, während übergangsmetallvermittelte Carbonylierungen wegen der Instabilität von Metall-Kohlenstoff-Bindungen und der damit verbundenen Isomerisierungen für solche Ausgangsverbindungen weniger gut geeignet sind. Radikalische Carbonylierungen lassen sich auf der Grundlage der vorliegenden kinetischen Befunde ideal mit Mehrkomponenten-Kupplungen an elektronenarme Alkene und Allylzinnverbindungen kombinieren. Besonders attraktiv sind auch radikalische Cyclisierungen in Verbindung mit Carbonylierungen, da so ein einfacher Zugang zu cyclischen Carbonylverbindun-

gen eröffnet wird. Schließlich kann CO auch durch reduktive oder oxidative metallinduzierte Radikalreaktionen eingebaut werden. Bei allen beschriebenen Reaktionen handelt es sich um Eintopfsynthesen, die in einem Autoklaven durchgeführt werden.

Lange Zeit wurden radikalische Carbonylierungen wenig beachtet; erst in den letzten Jahren wurde das große Synthesepotential dieser Reaktionen deutlich, mit denen auch ohne Übergangsmetalle der Einbau von Kohlenmonoxid in organische Verbindungen möglich ist. Radikalische Carbonylierungen sollten daher in Zukunft einen festen Platz im Methodenrepertoire der Organischen Chemie einnehmen und zu vielen interessanten Anwendungen führen.

Wir danken unseren Doktoranden und wissenschaftlichen Mitarbeitern Kazuya Kusano, Norio Masumi, Hiroshi Yamazaki, Mitsuharu Hasegawa, Akio Kurihara, Yukihiko Tamura, Kiyoto Nagahara, Hiroshi Fukushima, Hideo Muraoka, Tohru Okuda, Sumiaki Yamasaki, Shinji Tsunoi, Dr. Nobuaki Kambe und Dr. Akiya Ogawa. Unser Dank gilt auch Prof. Mitsuo Komatsu, Dr. Cathleen M. Crudden und Dr. David C. Falbes für hilfreiche Diskussionen. Finanzielle Unterstützung gewährte das japanische Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur. I. R. dankt für einen Daicel Chemical Award in Synthetic Organic Chemistry.

Eingegangen am 11. August 1995 [A 128]
Übersetzt von Dr. Torsten Linker, Würzburg

- [1] a) *Organic Synthesis via Metal Carbonyls*, Vol. 2 (Hrsg.: I. Wender, P. Pino), Wiley, New York, 1977; b) *New Synthesis with Carbon Monoxide* (Hrsg.: J. Falbe), Springer, Berlin, 1980; c) H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *Carbonylation: Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*, Plenum, New York, 1991; d) G. P. Chiusoli, *Transition Met. Chem.* **1991**, 16, 553.
- [2] C. Narayana, M. Periasamy, *Synthesis* **1985**, 253.
- [3] a) Selen-katalysierte Carbonylierungen: N. Sonoda, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 699; b) Carbonylierungen mit Organoborane: A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, London, 1988, S. 274.
- [4] M. M. Brubaker, D. D. Coffman, H. H. Hoehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1509.
- [5] I. Ryu, K. Kusano, A. Ogawa, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1295.
- [6] K. Faltings, *Ber.* **1939**, 72B, 1207.
- [7] D. D. Coffman, P. S. Pinkney, F. T. Wall, W. H. Wood, H. S. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3391.
- [8] Zu verwandten Arbeiten siehe: C. Walling, *J. Polym. Sci.* **1955**, 16, 315; Y. Chatani, T. Takizawa, S. Murahashi, Y. Sakata, Y. Nishimura, *ibid.* **1961**, 55, 811; P. Colombo, M. Steinberg, J. Fontana, *J. Polym. Sci. B Polym. Lett.* **1963**, 1, 447; P. Colombo, M. Steinberg, D. Macchia, *J. Polym. Sci. A Gen. Pap.* **1963**, 1, 483; A. Somazzi, N. Cardi, F. Garbassi, C. Chatgililoglu, US-A 5369187, 1994.
- [9] Übersichtsartikel über frühere Arbeiten: a) C. Walling, *Free Radicals in Solution*, Wiley, New York, 1957, S. 273; b) H. Wilms, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Bd. 14/1, 1961, S. 1154.
- [10] R. E. Foster, A. W. Larchar, R. D. Lipscomb, B. C. McKusick, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5606.
- [11] J. C. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5314; siehe auch Lit. [49] und Abschnitt 4.
- [12] R. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 6215.
- [13] D. D. Coffman, R. Cramer, W. E. Mochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2882.
- [14] G. P. Chiusoli, F. Minisci, *Gazz. Chim. Ital.* **1958**, 88, 43.
- [15] C. Walling, E. S. Savas, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1738.
- [16] C. Walling, O. H. Basedow, E. S. Savas, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2181.
- [17] W. A. Thaler, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4278.
- [18] W. A. Thaler, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1902.
- [19] T. Susuki, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2982.
- [20] Übersichtsartikel aus den siebziger Jahren über Synthesen mit Acylradikalen: a) M. G. Vinogradov, G. I. Nikishin, *Usp. Khim.* **1971**, 40, 1960; *Russ. Chem. Rev.* **1971**, 40, 916; b) T. Caronna, F. Minisci, *Rev. React. Species Chem. React.* **1976**, 1, 263; c) P. I. Abell in *Free Radicals*, Vol. 2 (Hrsg.: J. K. Kochi), Wiley, New York, 1973, Kap. 13.
- [21] J. Pfenniger, W. Graf, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 1562.

- [22] Neuere Untersuchungen mit unterschiedlichen Acylradikalvorstufen: Acylselenide: a) D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4003; b) C. E. Schwartz, D. P. Curran, *ibid.* **1990**, *112*, 9272; c) D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1429; Acylsulfide: d) J. H. Penn, F. Liu, *ibid.* **1994**, *59*, 2608; Acyltelluride: e) D. Crich, C. Chen, J.-T. Hwang, H. Yuan, A. Papadatos, R. I. Waller, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8937; Acylcobaltverbindungen: f) D. J. Coveney, V. F. Patel, G. Pattenden, D. M. Thompson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2721.
- [23] a) J. A. Kerr, J. G. Calvert, *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 1022; b) K. W. Watkins, W. W. Thompson, *Int. J. Chem. Kinet.* **1973**, *5*, 791; c) K. W. Watkins, W. W. Word, *ibid.* **1974**, *6*, 855; d) C. Anastasi, P. R. Maw, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1982**, *78*, 2423.
- [24] Übersichtsartikel zur Chemie von Acylradikalen, in dem besonders kinetische und spektroskopische Untersuchungen behandelt werden: C. E. Brown, A. G. Neville, D. M. Rayner, K. U. Ingold, J. Luszyk, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 363. Wir danken Dr. J. Luszyk für Vorabinformationen.
- [25] A. Bakac, J. H. Espenson, V. G. Young, Jr., *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4959.
- [26] $[CO](1\text{ atm}) = 0.00096\text{ M}$ (Wasser): *Solubility Data Series, Carbon Monoxide* (Hrsg.: R. W. Cargill), Pergamon, New York, **1990**, S. 2.
- [27] K. Nagahara, I. Ryu, N. Kambe, M. Komatsu, N. Sonoda, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7384.
- [28] $[CO](1\text{ atm}) = 0.0084\text{ M}$ (Benzol): *Solubility of Gases in Liquids* (Hrsg.: P. G. T. Fogg, W. Gerrard), Wiley, New York, **1991**, S. 274.
- [29] A. Citterio, A. Arnoldi, F. Minisci, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2674.
- [30] W. T. Boese, A. S. Goldman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2119.
- [31] a) Y. P. Tsentalovich, H. Fischer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 729; b) A. G. Neville, C. E. Brown, D. M. Rayner, J. Luszyk, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1869; c) F. L. Cozens, J. C. Scaiano, *ibid.* **1993**, *115*, 5204.
- [32] a) L. Lunazzi, K. U. Ingold, J. C. Scaiano, *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 529; b) N. J. Turro, I. R. Gould, B. H. Baretz, *ibid.* **1983**, *87*, 531.
- [33] a) M. J. Perkins, B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 297; b) J. Lipscher, H. Fischer, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 2555.
- [34] Übersichtsartikel: H. Fischer, H. Paul, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 200.
- [35] a) C. Chatgililoglu, M. Lucarini, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1299; b) C. Chatgililoglu, C. Ferreri, M. Lucarini, P. Pedrielli, G. F. Pedulli, *Organometallics* **1995**, *14*, 2672. Wir danken Dr. C. Chatgililoglu für Vorabinformationen.
- [36] Relative Geschwindigkeitskonstanten der Decarbonylierung von Acylradikalen: a) D. E. Applequist, L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2194; b) D. E. Applequist, J. H. Klug, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1729.
- [37] a) R. W. Bates, C. J. Gabel, J. Ji, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6993; b) Y. Misumi, Y. Ishii, M. Hidai, *J. Mol. Cat.* **1993**, *78*, 1; c) R. Takeuchi, Y. Tsuji, M. Fujita, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1831; d) V. P. Baillargeon, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 452.
- [38] a) J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1987**; b) A. Yamamoto, *Organotransition Metal Chemistry*, Wiley, New York, **1986**; c) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
- [39] Ausnahmen davon sind die Synthesen von Aldehyden mit Acylcarbonylferraten in stöchiometrischen Mengen: a) M. Ryang, I. Rhee, S. Tsutsumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1964**, *37*, 341; b) M. Ryang, S. Tsutsumi, *Synthesis*, **1971**, 55; c) Y. Takegami, Y. Watanabe, H. Masada, I. Kanaya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 1456; d) M. P. Cooke, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6080.
- [40] Metallkatalysierte Carbonylierung von Alkylhalogeniden: a) H. Urata, H. Maekawa, S. Takahashi, T. Fuchikami, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4320; b) T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6923; c) Lit. [37c].
- [41] J. G. Noltes, G. J. M. Van der Kerk, *Chem. Ind.* **1959**, 294.
- [42] I. Ryu, K. Kusano, N. Masumi, H. Yamazaki, A. Ogawa, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6887.
- [43] Verwandte Zinnhydrid-Reduktionen: H. Schumann, B. Pachaly, B. C. Schütze, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *265*, 145.
- [44] a) C. Chatgililoglu, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188; b) *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 1229.
- [45] I. Ryu, M. Hasegawa, A. Kurihara, A. Ogawa, S. Tsunoi, N. Sonoda, *Synlett* **1993**, 143.
- [46] V. Gupta, D. Kahne, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 591. Die Bedeutung niedriger Konzentrationen für eine effiziente Formylierung mit Zinnhydrid wurde in dieser Arbeit übersehen.
- [47] C. Dupuy, C. Petrier, L. A. Sarandeses, J. L. Luche, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 643.
- [48] S. Tsunoi, I. Ryu, H. Fukushima, M. Tanaka, M. Komatsu, N. Sonoda, *Synlett* **1995**, 1249.
- [49] S. Nakatani, J.-i. Yoshida, S. Iose, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 880.
- [50] a) M. V. Encinas, P. J. Wagner, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1357; b) J. A. Franz, B. A. Bushaw, M. S. Alnajjar, *ibid.* **1989**, *111*, 268.
- [51] A. Ogawa, M. Takeba, J.-i. Kawakami, I. Ryu, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7564.
- [52] a) F. Monteil, I. Matsuda, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4419; b) I. Ojima, E. Vidal, M. Tzamaroudaki, I. Matsuda, *ibid.* **1995**, *117*, 6797; c) Y. Fukumoto, N. Chatani, S. Murai, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4187; d) M. E. Wright, B. B. Cochran, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2059.
- [53] I. Ryu, A. Kurihara, H. Muraoka, S. Tsunoi, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7570.
- [54] S. Hanessian, R. Léger, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3115.
- [55] a) K. J. Kulicke, C. Chatgililoglu, B. Kopping, B. Giese, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 935; b) B. Kopping, C. Chatgililoglu, M. Zehnder, B. Giese, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3994; c) K. Miura, K. Oshima, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **1992**, 2477.
- [56] I. Ryu, H. Muraoka, S. Tsunoi, N. Kambe, N. Sonoda, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [57] C. Chatgililoglu, K. U. Ingold, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7739.
- [58] M. S. Kharasch, W. H. Urry, B. M. Kuderna, *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 248.
- [59] a) W. H. Urry, E. S. Huyser, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4876; b) T. M. Partrick, Jr., *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1009, 1269; c) W. H. Urry, D. J. Trecker, H. D. Hartzler, *ibid.* **1964**, *29*, 1663; d) Übersichtsartikel: C. Walling, E. S. Huyser, *Org. React.* **1963**, *13*, 91.
- [60] a) D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1777; b) H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1994**, 2017; c) R. Scheffold, R. Orlinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7200; d) T. Shono, T. Soejima, K. Takigawa, Y. Yamaguchi, H. Maekawa, S. Kashimura, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4161; e) T. Punniyamurthy, B. Bhatia, J. Iqbal, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 850; f) P. Gottschalk, D. C. Neckers, *ibid.* **1985**, *50*, 3498; g) R. Stringat, G. Fabre, R. Fellous, P. Paquet, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4303.
- [61] F. Jent, H. Paul, E. Roduner, M. Heming, H. Fischer, *Int. J. Chem. Kinet.* **1986**, *18*, 1113.
- [62] M. P. Cooke, Jr., R. M. Parلمان, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5222.
- [63] I. Ryu, K. Kusano, H. Yamazaki, N. Sonoda, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5003.
- [64] Übersichtsartikel zur C-C-Bindungsknüpfung durch Addition von Radikalen an Alkene: B. Giese, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753; *ibid.* **1985**, *97*, 555 bzw. **1985**, *24*, 553; *ibid.* **1989**, *101*, 993 bzw. **1989**, *28*, 969.
- [65] M. Newcomb, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151.
- [66] Dies ist auch auf die begrenzte Löslichkeit von CO zurückzuführen [26, 28].
- [67] D. P. Curran, P. A. van Elburg, B. Giese, S. Gilges, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2861.
- [68] G. E. Keck, E. J. Enholm, J. B. Yates, M. R. Wiley, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4079.
- [69] a) M. Kosugi, K. Kurino, K. Takayama, T. Migita, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *56*, C11; b) J. Grignon, M. Pereyre, *ibid.* **1973**, *61*, C33.
- [70] I. Ryu, H. Yamazaki, K. Kusano, A. Ogawa, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8558.
- [71] Zu einer Methode mit Palladium siehe: K. Yasui, K. Fugami, S. Tanaka, Y. Tamaru, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1365.
- [72] I. Ryu, H. Yamazaki, A. Ogawa, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1187.
- [73] K. Mizuno, M. Ikeda, S. Toda, Y. Otsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1288.
- [74] I. Ryu, K. Kusano, M. Hasegawa, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1018; D. P. Curran, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127.
- [75] Beispiele für Cyclisierungen von 5-Hexenoylradikalen: a) E. J. Walsh, Jr., J. M. Messinger II, D. A. Grudowski, C. A. Allchin, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4409; b) J. Luszyk, E. Luszyk, B. Maillard, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2923; c) L. Chen, G. B. Gill, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2593; d) M. D. Bachi, E. Bosch, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1234; e) D. Batty, D. Crich, S. M. Fortt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1366; f) D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4003; g) *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5442; h) D. L. J. Clive, H. W. Manning, T. L. B. Boivin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 972; i) C. E. Schwartz, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9272; j) S. P. Green, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1753; k) P. A. Evans, J. D. Roseman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 31.
- [76] a) A. L. J. Beckwith, D. M. O'Shea, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4525; b) G. Stork, R. Mook, Jr., *ibid.* **1986**, *27*, 4529.
- [77] M. Ballestri, C. Chatgililoglu, N. Cardì, A. Sommazzi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1787.
- [78] Neuere Beispiele für Übergangsmetallvermittelte Reaktionen: a) T. Sugihara, C. Copéret, Z. Owczarczyk, L. S. Haring, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923; b) Y. Ishii, C. Gao, W.-X. Xu, M. Iwasaki, M. Hidai, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6818.
- [79] Tandem-Reaktionen von geminalen Radikalacceptoren/donoren als Synthesebausteinen: I. Ryu, N. Sonoda, D. P. Curran, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177.
- [80] Pionierarbeiten über radikalische Makrocyclisierungen: a) N. A. Porter, V. H.-T. Chang, D. R. Magnin, B. T. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3554; b) N. A. Porter, B. Lacher, V. H.-T. Chang, D. R. Magnin, *ibid.* **1989**, *111*, 8309; c) D. M. Scott, A. T. McPhail, N. A. Porter, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1178.

- [81] I. Ryu, K. Nagahara, H. Yamazaki, S. Tsunoi, N. Sonoda, *Synlett* **1994**, 643.
- [82] Makrocyclisierung von Acylradikalen: a) D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4008; b) M. P. Astley, G. Pattenden, *Synthesis* **1992**, 101.
- [83] a) R. Baker, R. C. Cookson, J. R. Vinson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 515; b) B. M. Trost, J. R. Granja, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1044.
- [84] a) M. Szwarc, *Chem. Rev.* **1950**, *47*, 75; b) D. H. Volman, W. M. Graven, *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 919; c) G. B. Porter, S. W. Benson, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2773; d) J. G. Calvert, J. T. Gruver, *ibid.* **1958**, *80*, 1313.
- [85] B. Kräutler, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1053.
- [86] K. I. Goldberg, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1285.
- [87] Übersichtsartikel: a) C. L. Hill, *Synlett* **1995**, 127; b) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154; c) D. H. R. Barton, D. Doller, *ibid.* **1992**, *25*, 504; d) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 245.
- [88] M. Lin, A. Sen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 892.
- [89] F. Minisci, A. Citterio, C. Giordano, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 27.
- [90] M. Lin, A. Sen, *Nature* **1994**, *368*, 613.
- [91] M. Kurioka, K. Nakata, T. Jintoku, Y. Taniguchi, K. Takaki, Y. Fujiwara, *Chem. Lett.* **1995**, 244.
- [92] a) T. Sakakura, M. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 758; b) T. Sakakura, T. Sodeyama, K. Sasaki, K. Wada, M. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7221.
- [93] R. R. Ferguson, R. H. Crabtree, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5503.
- [94] B. S. Jaynes, C. L. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4704.
- [95] a) D. H. R. Barton, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *16*, 1; b) D. P. Curran, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6051.
- [96] M. L. Mihailovic, Z. Cekovic, L. Lorenc in *Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds* (Hrsg.: W. J. Mijs, C. R. H. I. de Jonge), Plenum, New York, **1986**; S. 758.
- [97] S. Tsunoi, I. Ryu, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5473.
- [98] S. Tsunoi, I. Ryu, Y. Tamura, S. Yamasaki, N. Sonoda, *Synlett* **1994**, 1009.
- [99] R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Org. React.* **1972**, *19*, 279.
- [100] I. Ryu, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7543.
- [101] Übersichtsartikel: a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**; b) D. J. Hart, *Science* **1984**, *223*, 883; c) D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 417 and 489; d) in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, Vol. 4, Kap. 4.1 und 4.2; e) C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237; f) W. B. Motherwell, D. Crich, *Best Synthetic Methods, Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1991**; g) D. H. R. Barton, *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 3; h) A. L. J. Beckwith, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 143; i) A. Ghosez, B. Giese, W. Mehl, J. O. Metzger, H. Zipse, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Bd. E19a, **1989**, Teil 1 und 2; j) P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2091.

Nur Kopieren ist teurer...

... und zudem mühsamer! Diplomanden und Doktoranden können die "Angewandte" für weniger als zehn Mark pro Heft 2x im Monat druckfrisch frei Haus erhalten. Beim derzeitigen Umfang der "Angewandten" (über 3500 Seiten pro Jahr) macht das lächerliche vier Pfennige pro Seite!

Jetzt mit *Chemistry - A European Journal*.

Mehr Infos unter:

Tel 06201/606147

Fax 06201/606117

Am besten gleich melden.

VCH, Leserservice, Postfach 10 11 61, 69451 Weinheim

