

Anellierungen, Makrocyclisierungen, Pinacolkupplungen und Heterocyclensynthesen – alles mit niedervalentem Titan.

Neue Entwicklungen in der Chemie von niedervalentem Titan

Alois Fürstner* und Borislav Bogdanović*

Professor Henri B. Kagan zum 65. Geburtstag gewidmet

Unter den Anwendungen von niedervalentem Titan (Verbindungen mit niedervalenten Titanzentren) in der organischen Synthese ragt die reduktive Kupplung von Carbonylverbindungen zu Alkenen (McMurry-Reaktion) heraus. Anfang der 70er Jahre entdeckt, in der Folge stetig weiterentwickelt und bei zahlreichen Naturstoffsynthesen erprobt, hat sich diese Alkensynthese einen festen Platz im Repertoire der Synthesechemiker erobert. Die Möglichkeiten von niedervalentem Titan sind damit jedoch keineswegs erschöpft: So haben die letzten Jahre neben einigen spektakulären Anwendungen konventioneller McMurry-Reaktionen – etwa bei der Taxolsynthese – auch eine erheb-

liche Erweiterung des Anwendungsbereichs reduktiver Carbonylkupplungen gebracht. Unter anderem konnten neuartige und effiziente Zugänge zu diversen Heterocyclen eröffnet werden, die auf intramolekularen Kreuzkupplungen von funktionellen Gruppen beruhen, die bislang zum Teil als inert gegenüber Titan galten. Anwendungen dieser Methode im Bereich der Indol- und Pyrrolalkaloidsynthese illustrieren die neuen Möglichkeiten. Parallel dazu wurden erheblich vereinfachte Methoden zur Durchführung von McMurry-Typ-Reaktionen entwickelt. Dazu zählen die besonders benutzerfreundliche Instant-Methode, die erstmalige Durchführung von Keton-Amid-Kupplungen mit kata-

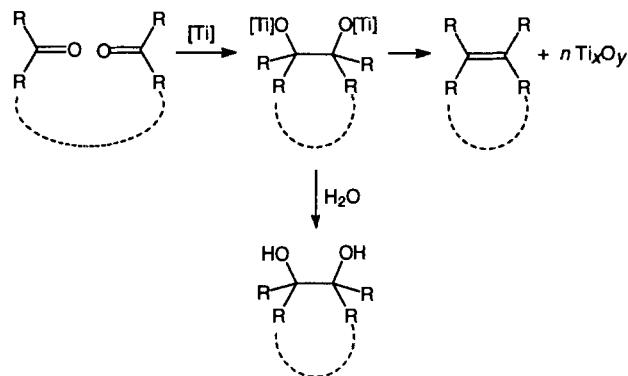
lytischen Mengen an Titansalzen sowie die ebenfalls erstmalige Verwendung von kommerziell erhältlichem Titanpulver als Reagens. Nicht zuletzt wurde durch detaillierte Untersuchungen diverser klassischer McMurry-Reagentien ein vertieftes Verständnis der Natur und Wirkungsweise von niedervalentem Titan erreicht, das die Revision einiger bisheriger Vorstellungen über den Verlauf reduktiver Carbonylkupplungen notwendig macht.

Stichworte: Alkene · Carbonylverbindungen · Heterocyclen · McMurry-Reaktion · Titanverbindungen

1. Einleitung

Ein großes Interesse an niedervalenten Titanspezies entstand erst in den 60er Jahren, als Vol'pin und Shur^[11] sowie van Tamelen et al.^[12] erkannten, daß diese molekularen Stickstoff unter milden Bedingungen zu fixieren vermögen. Van Tamelens Gruppe gelang auch die reduktive Dimerisierung von Alkoholen zu Kohlenwasserstoffen^[12a]. Kurz danach beschrieben die Arbeitsgruppen von Mukaiyama, Tyrlík und McMurry etwa gleichzeitig und unabhängig voneinander die reduktive Kupplung von Aldehyden oder Ketonen zu Alkenen mit Hilfe von niedervalentem Titan (Schema 1)^[3–6]. Diese Umsetzung kann durch Senkung der Reaktionstemperatur auf der intermediären Pinacolstufe angehalten werden.

Nach einem ihrer Entdecker heute im allgemeinen als McMurry-Reaktion bezeichnet, hat diese reduktive C-C-Verknüpfung rasch große Bedeutung für die präparative organische Chemie erlangt. Sie bewährte sich als Schlüsselschritt zahlreicher Naturstoffsynthesen ebenso wie bei der Synthese sterisch



Schema 1. Prinzip der McMurry-Reaktion. [Ti] = niedervalentes Titan.

gehinderter, theoretisch interessanter Alkene. Besondere Aufmerksamkeit verdient der starke Templateffekt von niedervalentem Titan: Da sich bei intramolekularen McMurry-Kupplungen die erzielten Ausbeuten an Cycloalken als weitgehend unabhängig von der Ringgröße erwiesen, eröffnete sich ein effizienter Zugang zu mittleren und großen Ringen. Diese Anwendungen wurden in mehreren ausgezeichneten Übersichtsartikeln

[*] Priv.-Doz. Dr. A. Fürstner, Prof. Dr. B. Bogdanović
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr
Telefax: Int. + 208/306-2980

zusammengefaßt^[7, 8]. Daher konzentrieren wir uns hier auf die Diskussion der jüngsten Entwicklungen in diesem Gebiet.

Dazu zählt unter anderem der Nachweis, daß bislang als wenig reaktiv oder gar als inert geltende funktionelle Gruppen wie Ester, Amide, Urethane, Harnstoffe etc. intramolekularen Kreuzkupplungen mit Aldehyden und Ketonen auf breiter Front zugänglich sind. Dies erlaubt die Synthese neuer Produkttypen wie aromatischer Heterocyclen^[9–18] durch reduktive Carbonylkupplungen und eröffnet Anwendungsmöglichkeiten im Bereich der Alkaloidsynthese sowie in der pharmazeutischen Chemie. Parallel zu der Erweiterung der strukturellen Basis wurden auch erhebliche Fortschritte in methodischer Hinsicht erzielt, die in der Entwicklung einer besonders benutzerfreundlichen Instant-Methode^[17], einer darauf aufbauenden katalytischen Variante^[18] sowie in der erstmaligen Nutzung von kommerziell erhältlichem Titanpulver als McMurry-Reagens resultierten^[18].

Weiterhin haben sich neue Einsichten in die bislang relativ wenig beachteten anorganischen Aspekte der McMurry-Reaktion ergeben, d. h. in die Natur und Wirkungsweise der beteiligten Titanspezies^[19]. So konnten detaillierte Vorstellungen über das klassische McMurry-Reagens aus $TiCl_3$ und $LiAlH_4$ ^[20] sowie über niedervalente Titanspezies aus $TiCl_x$ ($x = 3, 4$) und Mg ^[21] entwickelt werden. Auch der Reaktionsverlauf von Carbonylkupplungen unter Einsatz der $TiCl_3/LiAlH_4$ -, $TiCl_3/Zn(Cu)$ -Kombinationen^[22] sowie von $TiCl_2 \cdot 2 LiCl$ ^[22, 23] wurde im wesentlichen aufgeklärt. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse machen nicht nur eine Revision bisheriger Vorstellungen notwendig, sondern bestätigen die bereits früher von uns geäußerte Vermutung, wonach Titanhalogenide in Lösung von den gängigen Reduktionsmitteln nicht zu metallischem Titan reduziert werden, sondern daß je nach Herstellung strukturell unterschiedliche, niedervalente Titanreagentien vorliegen und wirksam sein können^[24].

2. Neuere Anwendungen von niedervalentem Titan in der organischen Synthese

2.1. Konventionelle McMurry-Kupplungen: Naturstoffe und Naturstoffanaloga

Die McMurry-Reaktion hat seit ihrer Entdeckung in zahlreichen Naturstoffsynthesen als Schlüsselschritt gedient. Besonders die im Bereich der Terpene anzutreffende Vielfalt an Ringsystemen verschiedener Größe bietet ein ideales Betätigungsgebiet, um die Vorteile intramolekularer Carbonylkupplungen unter Beweis zu stellen^[25]. Fiel die Wahl zunächst meist auf wenig funktionalisierte Zielmoleküle, so konnten die Anwendungen durch die im Laufe der Zeit gewonnene Einsicht in die Kompatibilität diverser funktioneller Gruppen mit niedervalentem Titan^[7, 8] auf höher substituierte Produkte ausgedehnt werden. Die in Abbildung 1 gezeigten Naturstoffe geben ein Bild vom aktuellen Stand der Entwicklung.

Dabei bilden (poly)oxygenierte Verbindungen wegen der ausgeprägten Affinität von niedervalentem Titan zu Sauerstoff eine besondere Herausforderung. Ein markantes Beispiel ist Clives Totalsynthese von (+)-Compactin **8** ($R = H$, Schema 2) bzw. von (+)-Mevinolin **9** ($R = Me$). So gelang die Anellierung des A-Rings von **12**, einem Zwischenprodukt dieser Synthese, erst nach sorgfältiger Optimierung der Reaktionsbedingungen^[29, 30]. Nur mit Hilfe des aus $TiCl_3$ und $2C_8K$ erzeugten Titan-Graphit^[24, 31] konnte diese Cyclisierung reproduzierbar und mit guten Ausbeuten bewerkstelligt werden.

Im selben Zusammenhang verdienen jene spärlichen Berichte besondere Beachtung, in denen selektiv zwei von drei Carbonylgruppen eines Substrats cyclisiert werden, ohne die verbleibende Carbonylgruppe zu beeinträchtigen. Eine frühe Synthese von (\pm)-Estronmethylether **14**^[32] sowie von (+)-9(11)-Dehydroestrone-methylether **15**^[33], ein effizienter Zugang zu Isokhusimon

Alois Fürstner, geboren 1962 in Bruck/Mur, studierte Chemie an der Technischen Universität Graz, wo er 1987 bei Prof. H. Weidmann promoviert wurde. Nach einem Postdoktorat in der Arbeitsgruppe von Prof. W. Oppolzer an der Universität Genf habilitierte er sich an der TU Graz für das Fach Organische Chemie (1992). Seit 1993 ist er Arbeitsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr und lehrt an der Universität Dortmund. Er war Gastprofessor an der Université Claude Bernard – Lyon I in Villeurbanne (1994) und erhielt ein Dozentenstipendium vom Fonds der Chemischen Industrie. Seine Forschungsinteressen umfassen die Entwicklung neuer metallorganischer Synthesemethoden und deren Anwendung in der Natur- und Wirkstoffchemie, die Nutzung und Charakterisierung trägegebundener Reagentien sowie die homogene Katalyse.



A. Fürstner



B. Bogdanović

Borislav Bogdanović studierte Chemie an der Universität Belgrad und promovierte 1962 bei Prof. G. Wilke an der Technischen Hochschule Aachen. Seit 1960 ist er im Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr tätig, heute als Leiter einer Katalyseabteilung. Seit seiner Habilitation (1974) lehrt er an der Universität Bochum und war als Gastprofessor sowie zu Forschungsaufenthalten an den Universitäten von Pisa, Paris-Süd, Toulouse und Lyon. Er wurde mit dem Ruhrpreis für Kunst und Wissenschaft der Stadt Mülheim an der Ruhr sowie mit dem Deutsch-französischen Forschungspreis der Alexander-von-Humboldt-Stiftung ausgezeichnet. Im Mittelpunkt seiner breiten Forschungsinteressen auf dem Gebiet der metallorganischen Chemie und der Katalyse stehen derzeit Arbeiten über Metallhydride als Energiespeicher sowie über „anorganische Grignard-Reagentien“.

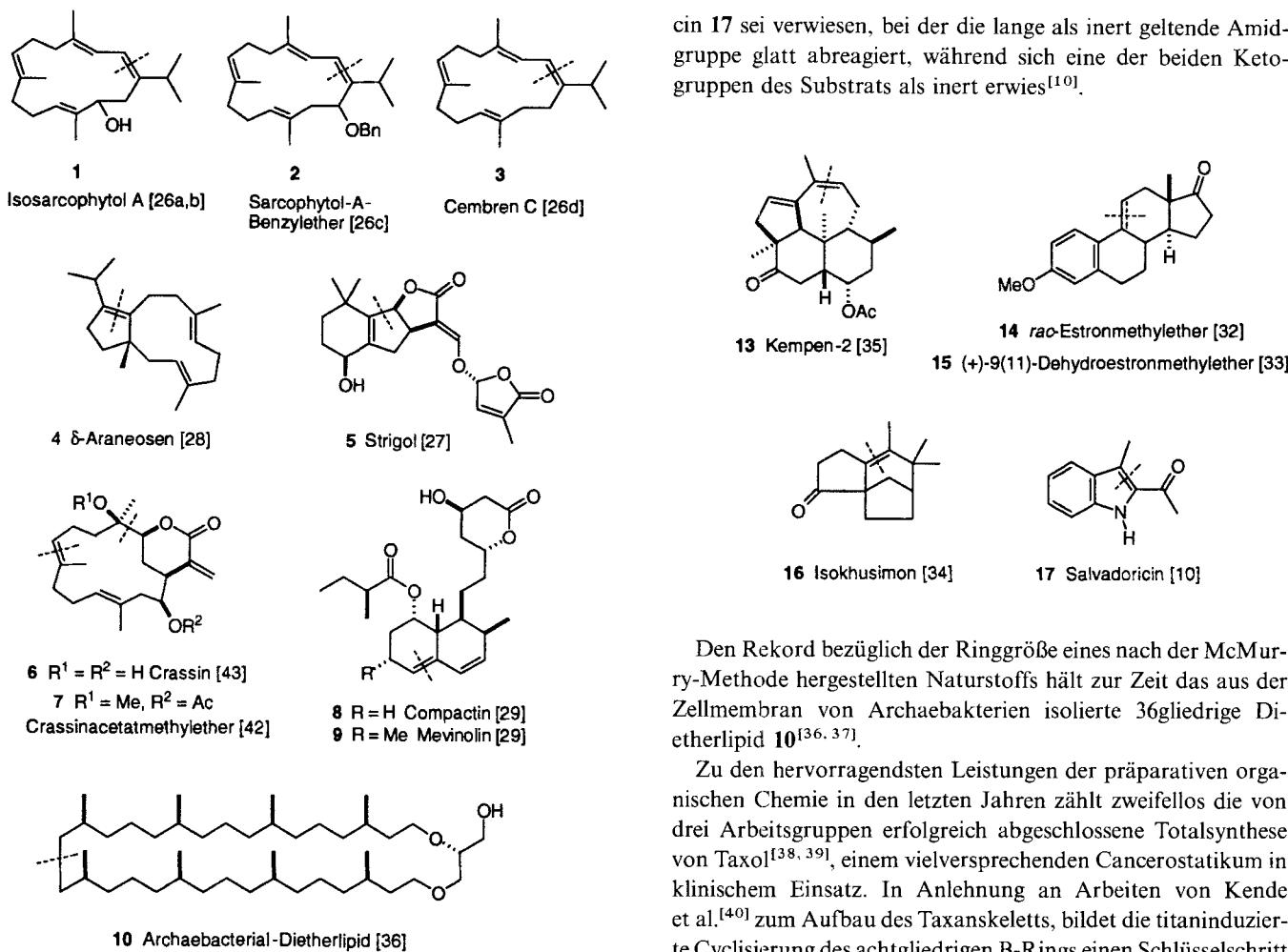
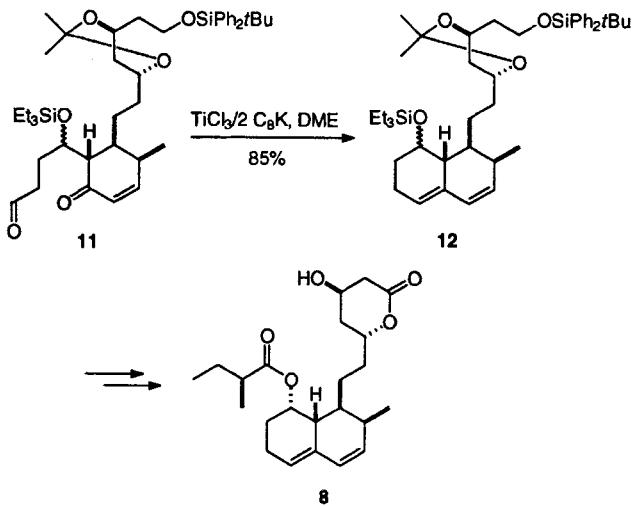


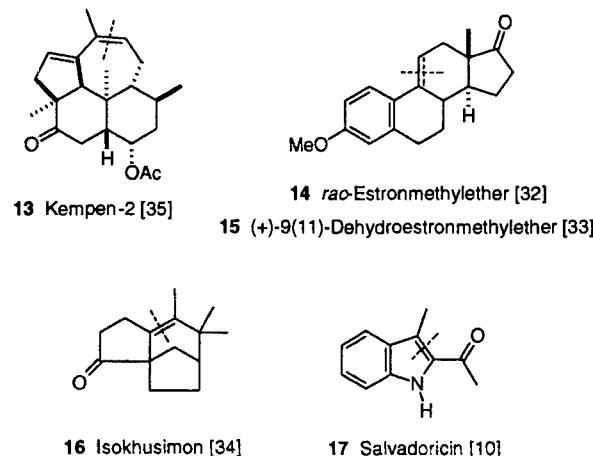
Abb. 1. Mit McMurry-Reaktionen synthetisierte Naturstoffe. Siehe auch Lit. [26–29, 36, 42, 43].



Schema 2. Synthese von 8.

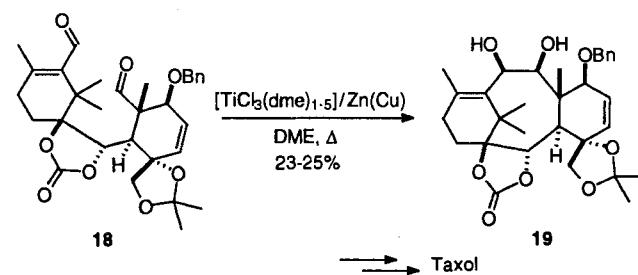
14^[34] sowie eine elegante Synthese des tetracyclischen Diterpens Kempen-2 **13**^[35] belegen diese erstaunliche Semikompatibilität ungeschützter Carbonylgruppen gegenüber aktiviertem Titan. Auch auf die in Abschnitt 3.4 diskutierte, reduktive Cyclisierung eines Diketoamids zum einfachen Alkaloid Salvadorin-

cin **17** sei verwiesen, bei der die lange als inert geltende Amidgruppe glatt abreagiert, während sich eine der beiden Ketogruppen des Substrats als inert erwies^[10].



Den Rekord bezüglich der Ringgröße eines nach der McMurry-Methode hergestellten Naturstoffs hält zur Zeit das aus der Zellmembran von Archaeabakterien isolierte 36gliedrige Dietherlipid **10**^[36, 37].

Zu den hervorragendsten Leistungen der präparativen organischen Chemie in den letzten Jahren zählt zweifellos die von drei Arbeitsgruppen erfolgreich abgeschlossene Totalsynthese von Taxol^[38, 39], einem vielversprechenden Cancerostatikum in klinischem Einsatz. In Anlehnung an Arbeiten von Kende et al.^[40] zum Aufbau des Taxanskeletts, bildet die titaninduzierte Cyclisierung des achtgliedrigen B-Rings einen Schlüsselschritt von Nicolaous Synthese^[39] dieses strukturell außerordentlich anspruchsvollen Zielmoleküls. Ausgehend vom konformativ präorganisierten Dialdehyd **18** wurde mit $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]$ /Zn(Cu) das gewünschte Pinacol **19** in 23–25 % Ausbeute im Gemisch mit drei Nebenprodukten erhalten (Schema 3).

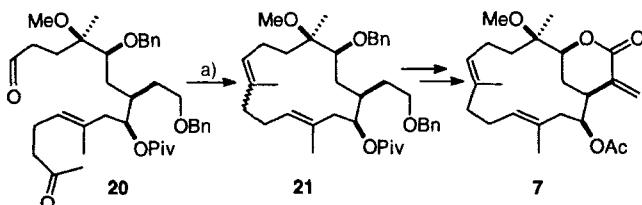


Schema 3. Titanvermittelte Synthese von 19.

Trotz der vergleichsweise geringen Ausbeute markiert diese Anwendung einen Meilenstein der Chemie niedervalenten Titans. Auch bei der Synthese zahlreicher Taxolanaloga kamen titaninduzierte Pinacolkupplungen zum Einsatz^[41].

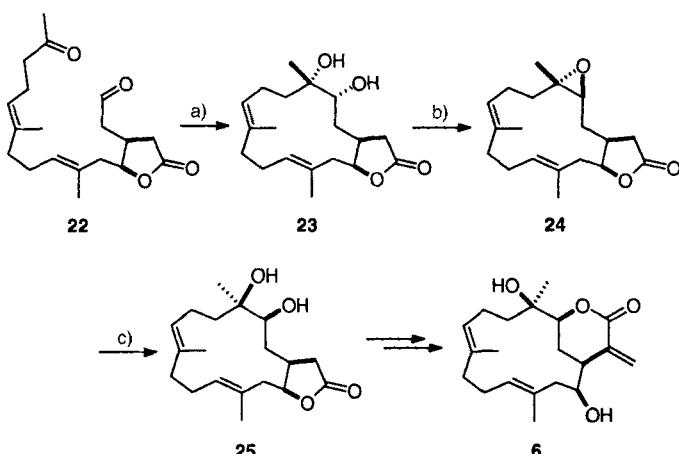
Instruktiv ist auch der Vergleich zweier Synthesen von Crassin **6**, einem diterpenoiden Cembranoid mit antibiotischer und antineoplastischer Wirkung. Daubens Zugang baut auf der Bildung der trisubstituierten Doppelbindung an C7-C8 des Makrocyclus auf^[42]. Dazu wird der Ketoaldehyd **20** mit niedervalen-

tem Titan ($\text{TiCl}_3/\text{Zn}(\text{Cu})$) umgesetzt und die in guter Ausbeute erhaltene Verbindung **21** ($E:Z = 4:3$) im Anschluß mit wenigen Standardschritten in **7** überführt (Schema 4). Im Gegensatz dazu beruht McMurrys Crassin-Synthese auf einer intramolekularen



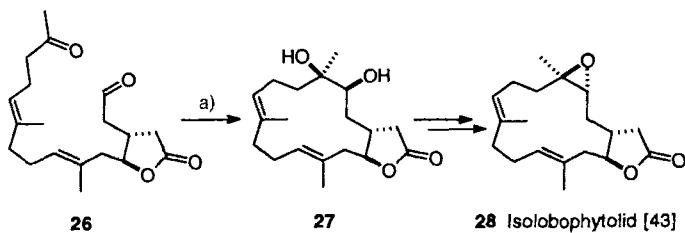
Schema 4. Schlüsselschritt der Crassinacetatmethylethersynthese von Dauben. a) TiCl_3 , $\text{Zn}(\text{Cu})$, DME, Rückfluß, $E:Z = 4:3$ (65 % Ausbeute).

ren Pinacolisierung unter Bildung der C3-C4-Dioleinheit des 14gliedrigen Ringsystems^[43]. Da sich jedoch das bei der Cyclisierung von **22** erhaltenen Hauptprodukt **23** als Isomer des benötigten Diols **25** erwies, war zur Komplettierung seiner Synthese eine Korrektur der Konfiguration an beiden chiralen Zentren unumgänglich, die geschickt via Epoxid **24** erreicht werden konnte (Schema 5).



Schema 5. Synthese von Crassin nach McMurry. a) $[\text{TiCl}_3(\text{dme}),_s]/\text{Zn}(\text{Cu})$, DME, RT, 20 % (+ Isomere (30 %)). b) (i) MsCl , Pyridin; (ii) Benzyltrimethylammoniumhydroxid, Benzol, 68 %. c) $\text{H}_2\text{O}, \text{HClO}_4$, THF, 77 %.

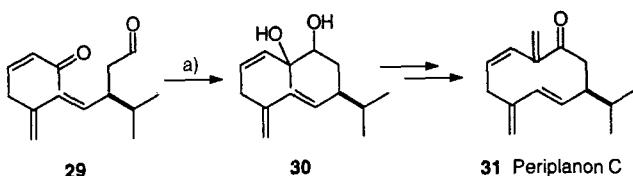
McMurry erkannte ferner die nahe Verwandtschaft zwischen Crassin **6** und Isolobophytolide **28**^[43]: Während der für die Crassinsynthese benötigte Vorläufer **22** eine *cis*-anellierte Butyrolactonstruktur enthält, kann aus der analogen *trans*-anellierten Verbindung **26** durch intramolekulare Pinacolbildung eine Zwischenstufe zur Synthese von **28** zugänglich gemacht werden (Schema 6). Wieder fallen alle vier stereoisomeren Diole an.



Scheme 6. Synthese von Isolobophytolid durch intramolekulare Pinacolkupplung. a) $[\text{TiCl}_3(\text{dme}),_s]/\text{Zn}(\text{Cu})$, DME, RT, 21 % (+ isomere Diol (37 %)).

Zudem wurde als Nebenreaktion eine titaninduzierte Ketolactoncyclisierung (siehe Abschnitt 3.3) beobachtet. Dennoch zeigen diese Synthesen, daß grundsätzlich auch (poly)oxygenierte Substrate selektiven, titanvermittelten Carbonylkupplungen unterliegen können.

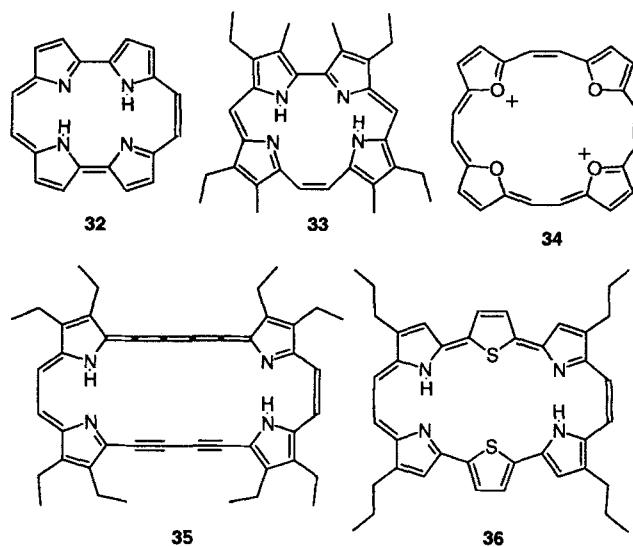
Die bereits an diesen Beispielen deutlich gewordene Problematik der titanvermittelten Pinacolbildung wird auch aus einigen weiteren Anwendungen ersichtlich. Trotz intensiver Bemühungen ist die Stereochemie eines durch reduktive Carbonylkupplung gebildeten cyclischen 1,2-Diols nach wie vor nicht mit Sicherheit vorhersehbar^[44] geschweige denn kontrollierbar. Dies zeigt auch die Synthese von Periplanon C **31** mit einer in guter Ausbeute, aber mit geringer Stereoselektivität verlaufenden Bildung des zehngliedrigen Diols **30** als Schlüsselschritt (Schema 7)^[45]. Auch bei der Pinacolisierung von N-ge-



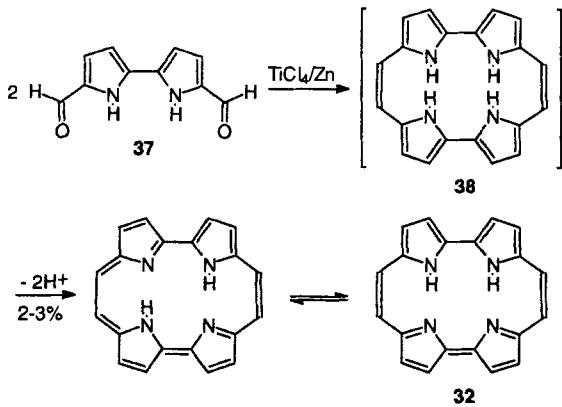
Scheme 7. Synthese von Periplanon C. a) $[\text{TiCl}_3(\text{dme}),_s]/\text{Zn}(\text{Cu})$, DME, 60 % (Gemisch der vier diastereomeren Diol).

schützten Aminoaldehyden zu C_2 -symmetrischen Diolen, die als potentielle HIV-Protease-Inhibitoren für die Therapie von Interesse sind, ist die auf Titanverbindungen gestützte Methode der von Pedersen et al. entwickelten Pinacolisierung mit $[\text{VCl}_3(\text{thf})_2][\text{Zn}_2\text{Cl}_6]$ als Reagens in bezug auf die erzielte Diastereoselektion unterlegen^[46, 47].

Zahlreiche Anwendungen fand die McMurry-Reaktion bei der Herstellung von nichtnatürlichen Porphyrinderivaten. Ausgelöst durch Pionierarbeiten der Arbeitsgruppe von Vogel^[48], die in der Synthese von Porphycen **32**, Corrphycen **33** und zahlreichen expandierten Porphyrin-Analoga (z.B. **35**) gipfelten, folgten zahlreiche konzeptionell eng verwandte Synthesen. Dabei wurden unter anderem Porphyrinanaloga erhalten, in denen eine oder mehrere Pyrroleinheiten durch andere heterocyclische Reste (Furane, Thiophene etc.) ersetzt sind und/oder ein um



zusätzliche Heteroarene erweitertes Ringsystem vorliegt (z.B. 34, 36)^[49]. Diese Verbindungen dienen dem Studium der Aromatizität expandierter Annulene und finden zum Teil in der photodynamischen Tumortherapie Anwendung. Wie bei der Porphycensynthese gezeigt wurde, beruht ihre Herstellung auf einer doppelten (Kreuz-)Kupplung geeigneter, zwei oder mehr heterocyclische Einheiten umfassender 1,ω-Diale (Schema 8). Da nur das (*Z*)-Isomer des nach der ersten Kupplung gebildeten Alkens zum Ringschluß führen kann, sind solche Tandemcyclisierungen jedoch in der Regel wenig ergiebig.

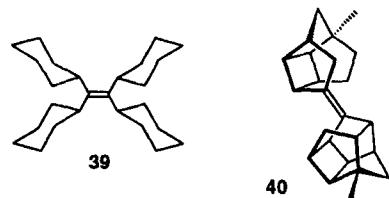


Schema 8. Synthese von 32.

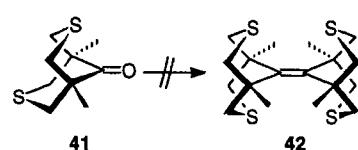
2.2. Konventionelle McMurry-Kupplungen: Nichtnaturstoffe

Titaninduzierte Carbonylkupplungen eignen sich wegen der aus der Entstehung von Titanoxiden als anorganischen Nebenprodukten resultierenden Triebkraft hervorragend zur Synthese gespannter Alkene. Wenngleich die Herstellung des lange gesuchten Tetra-*tert*-butylethens selbst bei Anwendung der McMurry-Reaktion bislang scheiterte, konnten doch zahlreiche Olefine erhalten werden, die von theoretischem Interesse sind und auf anderen Wegen nicht oder nur schwer zugänglich wären^[7, 8].

In diesem Zusammenhang kann als neueres Beispiel die Herstellung von Tetracyclohexylethenen **39** genannt werden^[50], das eine Barriere von $18.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ bezüglich der Rotation der Cyclohexylgruppen aufweist. Auch das Käfige enthaltende Alken **40** wurde

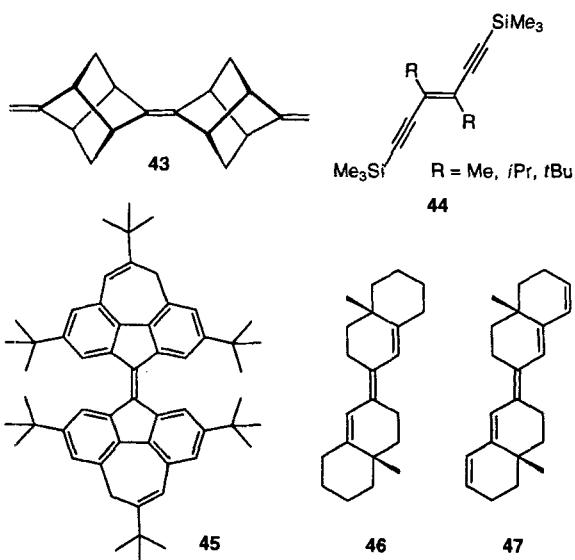


synthetisiert^[51], während die Dimerisierung von **41** zum „tied-back“ Tetra-*tert*-butylethenderivat **42** versagte und offenbar die Grenze der Methode markiert (Schema 9)^[52]. Es wurde abgeschätzt, daß sich Produkte mit einer Spannungsenergie von $\leq 19 \text{ kcal mol}^{-1}$ durch McMurry-Kupplungen herstellen lassen^[8].

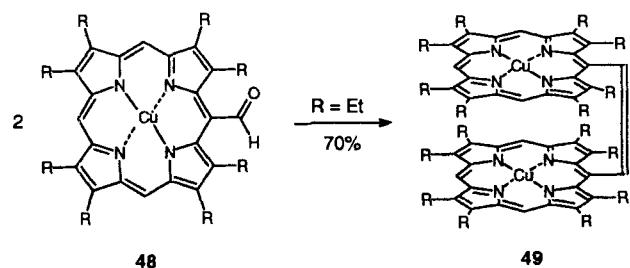


Schema 9.

Eigenschaften hergestellt. Dazu zählen das stabförmige Distellen **43** (Wechselwirkung nicht konjugierter Doppelbindungen)^[53], (*E*)-konfigurierte Endiine **44** (Propargyl-Stabilisierungsenergie)^[54], das Trien **46** und das Pentaen **47** (kinetische

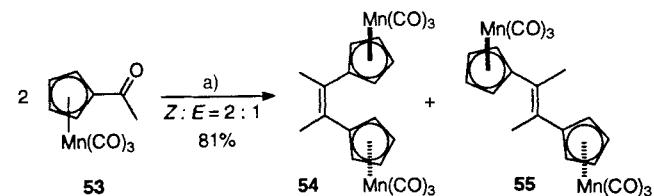
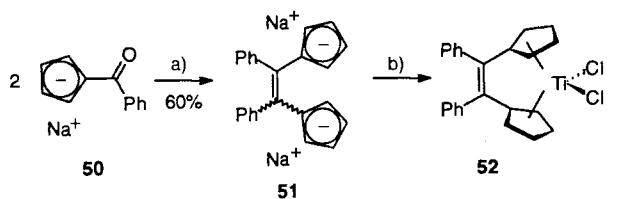


und thermodynamische Parameter der *anti-syn*-Isomerisierung)^[55] sowie das axial-chirale Bi fluorenylidenderivat **45**, das aus dem entsprechenden Keton als Gemisch der (*E*)- und (*Z*)-Isomere entsteht^[56]. Obgleich man bei der Dimerisierung von 5-Formylporphyrinen wie **48** aus thermodynamischen Gründen lediglich das (*E*)-Alken erwarten sollte, fällt auch das (*Z*)-konfigurierte Produkt **49** in großen Anteilen – in einigen Fällen sogar als Hauptprodukt – an (Schema 10)^[57]. Dies weist auf eine Präorganisation des Substrats durch starke π - π -Stapelung vor der C-C-Knüpfung hin.



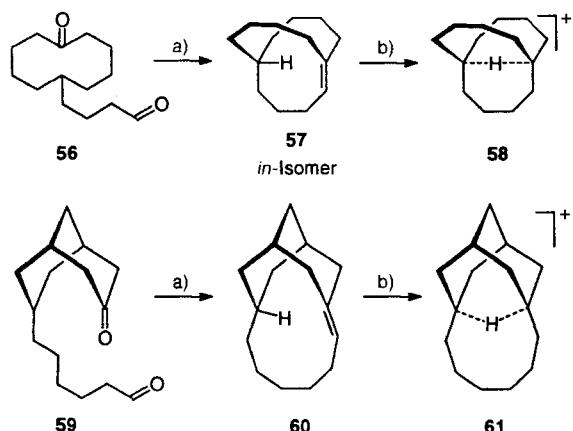
Schema 10. Synthese von 49.

Auch bei der Herstellung und Funktionalisierung von metallorganischen Verbindungen kam die McMurry-Reaktion wiederholt zur Anwendung. So wurden ausgehend von den acylierten Cyclopentadienylderivaten **50** und **53** der ethenverbrückte *ansa*-Titanocenkomplex **52**^[58] bzw. die zweikernigen Cyclopentadienyltricarbonylmangan-Komplexe **54** und **55**^[59] synthetisiert (Schema 11). Diferrocenylketon kann durch McMurry-Kupplung zu Tetraferrocenylethen dimerisiert werden, das eine stark verdrillte, propellerartige Konformation aufweist^[60]. Für weitere Anwendungen im Bereich von π -komplexierten Substraten siehe Lit.^[61].



Schema 11. Synthese von 52 und 54, 55. a) Ti-Graphit. b) TiCl_4 , 25%.

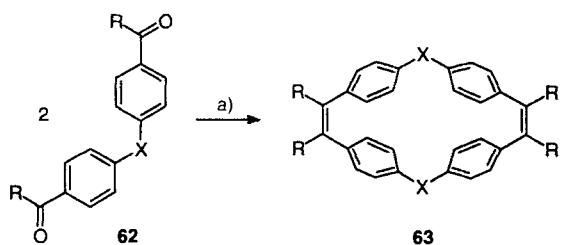
Auch eine Reihe intramolekularer Carbonylkupplungen ist im Licht der erzeugten Produktstrukturen erwähnenswert. Ein Highlight bilden die Studien zu bicyclischen Carbokationen, die eine Dreizentren-Zweielektronen-C-H-C-Bindung aufweisen (Schema 12). Diese wurden durch McMurry-Kupplung geeig-



Schema 12. Synthese von 58 und 61. a) TiCl_3 , $\text{Zn}(\text{Cu})$, DME. b) H^+ .

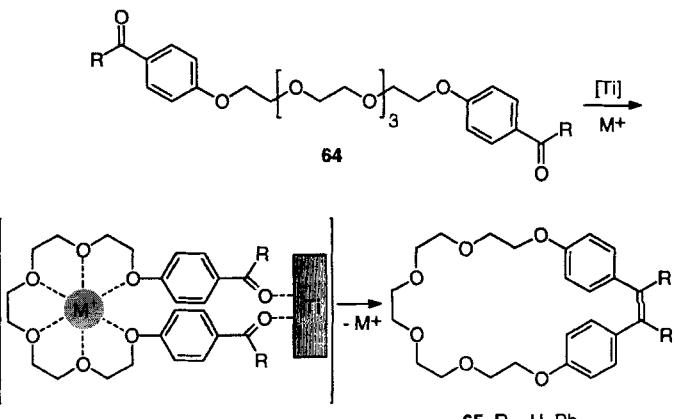
neter Ketoaldehyd-Vorstufen wie 56 zu Brückenkopfalkenen vom Typ 57 und anschließende Protonierung erhalten^[62]. Es ist bemerkenswert, daß das bicyclische Alken 57 nur in Form des *in*-Isomers auftritt, während die Bildung des analogen *out*-Isomers nicht beobachtet wurde. Ähnliche Arbeiten von Sorensen et al. widmen sich der Abhängigkeit des nichtklassischen Carbokationencharakters von 61 von der Kettenlänge der Alkylbrücke^[63].

Stellvertretend für andere Makrocyclensynthesen sei lediglich die Herstellung diverser Cyclophane wie 63 (Schema 13)^[64–66]



Schema 13. Synthese von 63. X = O, CH_2 ; R = H, CH_3 , Ph; a) TiCl_4 , $\text{Zn}(\text{Cu})$, DME, 72 h, hohe Verdünnung.

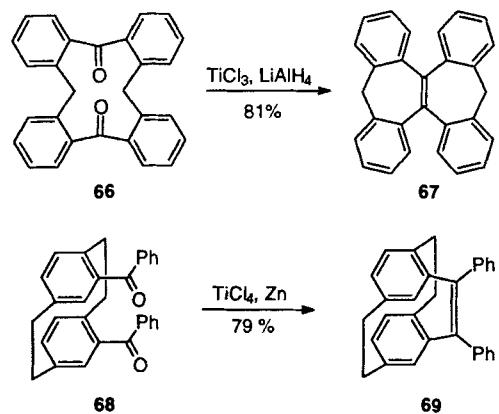
und damit verwandter Kronenether-verbrückter Stilbenderivate 65 (Schema 14)^[66–68] genannt. Da letztere photochemisch schaltbar sind, aber nur die (*Z*)-Isomere geeignete Kationen komplexieren können, sind sie ein Modell eines binären, chemischen Speichers. Allerdings erwies sich ihre Stabilität als für



Schema 14. Synthese von 65. $[\text{Ti}]$ = niedervalentes Titan.

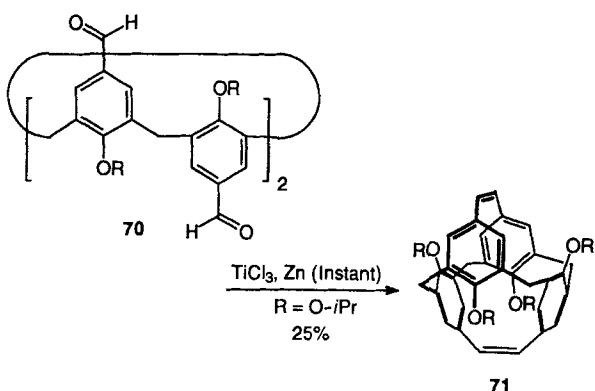
praktische Zwecke unzureichend. Durch den Vergleich der Effizienz unterschiedlicher niedervalenter Titanspezies bei der Herstellung solcher kronenetherartigen Phane konnte Einsicht in den lange vermuteten, experimentell aber wenig untersuchten Templateeffekt dieses Metalls gewonnen werden^[68]. In einigen Fällen ist die Präorganisation der Substrate durch das niedervalente Titan offenbar so stark, daß sich Macrocyclen, die bis zu 36 Ringglieder enthalten, selbst ohne Anwendung des Verdünungsprinzips in hervorragenden Ausbeuten bilden^[18, 66, 68].

Eine Reihe transanularer Carbonylkupplungen wurde beschrieben (Schema 15). Dazu zählt etwa das Abschnüren höhe-



Schema 15. Transanulare Carbonylkupplungen.

rer Orthocyclophanderivate wie 66 zu 67^[69]. Trotz erheblicher sterischer Hinderung gelang auch die reduktive Cyclisierung von 68 zum dreifach verbrückten Cyclophan 69^[70]. Konformativ fixierte und hoch gespannte Calix[4]arenderivate konnten aus geeigneten Diacetyl-Vorstufen erzeugt werden^[71]. Selbst die Herstellung des doppelt verbrückten Derivats 71 verlief erfolgreich (Schema 16). Dabei zeigte sich, daß die im Zuge reduktiver



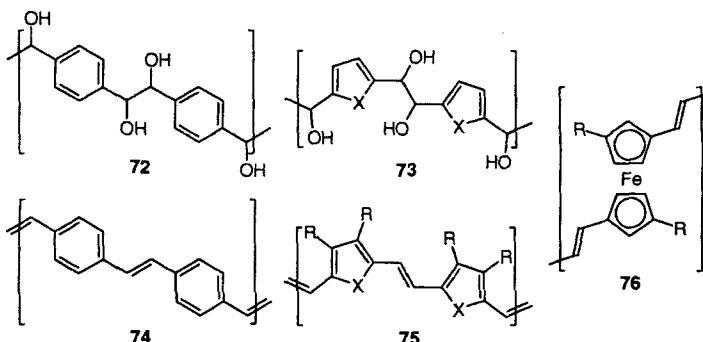
Schema 16. Synthese von 71.

Indolsynthesen entwickelte, besonders einfach durchzuführende Instant-Methode (siehe Abschnitt 3.4.1)^[17] auch auf konventionelle McMurry-Reaktionen anwendbar ist.

2.3. Konventionelle McMurry-Kupplungen: Polymersynthesen

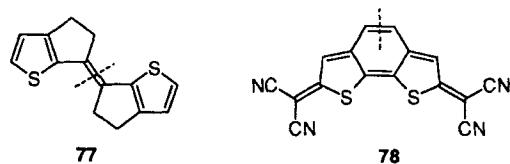
In den letzten Jahren wurden Synthesen von Polyvinylenderivaten oder Polypinacolen durch Umsatz von Dicarbonylverbindungen mit niedervalentem Titan beschrieben. Solche Polyreaktionen gelingen mit Substraten, die steif genug sind, um keine intramolekularen Konkurrenzreaktionen zuzulassen.

So konnten etwa aus Terephthalaldehyd und aus 2,5-Diformylfuran bei 0 °C die Polypinacole 72 bzw. 73 mit $M_n = 2850$ bzw. 5540 erhalten werden^[72]. Die Bildung des bei Rückflußtemperatur anfallenden Poly(1,4-phenylen-vinylen) 74 bzw. Poly(2,5-difurylen-vinylen) 75 (X = O, R = H) wird durch die geringe Löslichkeit beeinträchtigt: Da das entstehende Produkt frühzeitig aus der Reaktionslösung ausfällt, sind die erreichbaren Molmassen gering^[72]. Dies lässt sich durch Anbringen von solubilisierenden Seitenketten an den Monomeren verbessern. So liegt M_n für Poly(3,4-dibutoxy-2,5-thienylen-vinylen) 75 (X = S, R = OBu) bei 35000^[73], für Alkylgruppen tragendes Poly(3,3'-ferrocenylen-vinylen) 76 immerhin noch bei bis zu 10000^[74].



Eine andere Einsatzmöglichkeit der McMurry-Reaktion in der Polymerchemie liegt in der Bereitstellung neuer Monomere mit interessanten Eigenschaften. So wurde das symmetrische, verbrückte 1,2-Dithienylethen 77 hergestellt, das nach elektro-

chemischer Polymerisation zu einem Material mit geringem Bandabstand E_g und guter elektrochemischer Reversibilität führt^[75]. Wird Verbindung 78, welche durch intramolekulare McMurry-Kupplung und anschließender Oxidation mit Brom

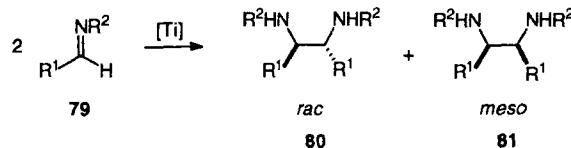


erhältlich ist, mit typischen organischen Elektronendonoren wie Tetrathiafulvalen verpreßt, so weisen die gebildeten Charge-Transfer-Komplexe ebenfalls günstige elektrische Leitfähigkeiten auf^[76].

3. Neue Substrattypen und methodische Weiterentwicklungen

3.1. Dimerisierung von Iminen und Iminiumsalzen

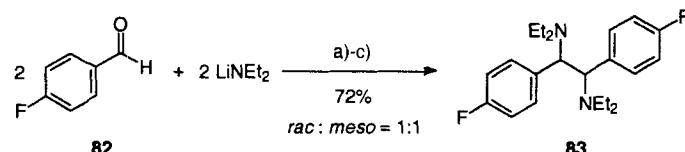
Analog zur Pinacolisierung von Carbonylverbindungen gelingt auch die reduktive Kupplung von Aldiminien zu *vic*-Diaminen mit Hilfe niedervalenter Titanspezies (Schema 17)^[77, 78]. Die Reaktion verläuft besonders glatt mit Iminen aromatischer Aldehyde ($R^1 = \text{Aryl}$) und ist mit einer Reihe funktioneller Gruppen kompatibel.



Schema 17. Synthese von 80 und 81. [Ti] = niedervalentes Titan.

Wird ein Aldehyd mit einem Lithiumamid umgesetzt, das in situ gebildete Halbaminalsalz im Anschluß mit TiCl_4 und das bei freiwerdende Iminiumion mit niedervalentem Titan behandelt, erhält man nach wässriger Aufarbeitung ebenfalls die entsprechenden *vic*-Diamine^[78]. Diese als Eintopfreaktion durchzuführende, reduktiv-aminierende C-C-Verknüpfung erlaubt zahlreiche strukturelle Variationen sowohl in bezug auf den Aldehyd als auch auf die Aminkomponente (Schema 18).

Die gebildeten *vic*-Diamine fallen in der Regel als Gemische aus *meso*- und *rac*-Form an. Letztere kann abgetrennt und durch fraktionierte Kristallisation in die optischen Antipoden

Schema 18. Reduktiv-aminierende Kupplung nach Seebach: a) TiCl_4 . b) niedervalentes Titan aus TiCl_4/Mg . c) H_3O^+ .

aufgespalten werden. Die so erhaltenen enantiomerenreinen Diamine haben als Chelatliganden in der asymmetrischen Katalyse sowie als chirale Auxiliare große präparative Bedeutung. Reduktive Kupplungen von Iminen können auch mit anderen Reduktionsmitteln als Titan durchgeführt werden, wobei zum Teil günstigere *rac:meso*-Verhältnisse erzielt werden^[79].

3.2. Acylsilane

Acylsilane ähneln in ihrem chemischen Verhalten in vielerlei Hinsicht sterisch gehinderten Ketonen. Trotz dieser nahen Verwandtschaft waren McMurry-Reaktionen von Acylsilanen nicht bekannt, sieht man von einer mit geringer Ausbeute verlaufenden intramolekularen Kreuzkupplung eines Acylsilans mit einem Aldehyd ab^[80].

Erst jüngst konnte jedoch gezeigt werden, daß aromatische Acylsilane **84** sich als Substrate für inter- und intramolekulare Alkensynthesen eignen^[81]. Die besten Ausbeuten am jeweiligen 1,2-disilylierten Stilbenderivat **85** wurden mit niedervalentem Titan auf anorganischen Trägern (Al_2O_3 , TiO_2 oder NaCl)^[66] erzielt (Schema 19). Aus den beobachteten Substituenteneffek-



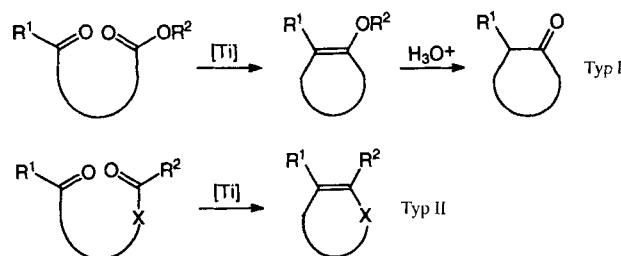
Schema 19. Reduktive Kupplung von Aroylsilanen. a) [Ti] auf Al_2O_3 (aus $\text{TiCl}_3 + 2 \text{Na}/\text{Al}_2\text{O}_3$), X = H: 67% + 10%; X = Br: 33% + 43% (Hydrolyseprodukt des Silylenolethers); X = OMe: 56% + 6% (Hydrolyseprodukt des Silylenolethers).

ten geht ferner klar hervor, daß der kritische Schritt bei dieser Umsetzung die Desoxygierung der intermediär anfallenden C-silylierten Pinacolate ist, zu der Brook-Umlagerungen unter Bildung von Silylenolethern des Typs **86** als Folge silatropher Wanderungen in Konkurrenz treten können^[81]. Analoge McMurry-Reaktionen mit aliphatischen Acylsilanen blieben jedoch bislang ohne nennenswerten Erfolg.

3.3. Keton-Ester-Cyclisierungen

Bereits im Jahr 1983 berichteten McMurry et al. über eine wichtige Erweiterung der Substratpalette für titaninduzierte Cyclisierungen. Es wurde gezeigt, daß Ketoester von niedervalentem Titan zu Enolethern gekuppelt werden, die nach saurer Aufarbeitung der Reaktionsgemische zu den entsprechenden Cyclanonen führen (Schema 20, Typ I)^[82].

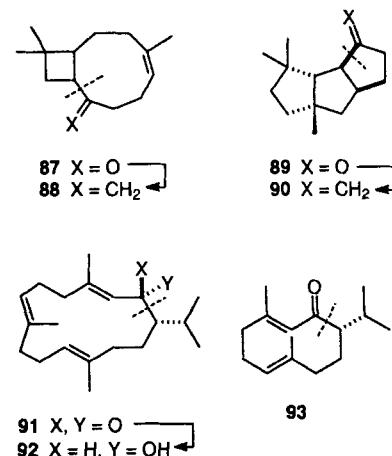
Formal ist diese Umsetzung eine intramolekulare Alkyldienierung eines Esters und damit eine chemisch besonders attraktive, weil seltene Transformation^[83]. Allerdings hängt der Erfolg in hohem Maß von der sorgfältigen Optimierung der Reaktionsbedingungen ab, wobei eine niedervalente Titanspezies aus $\text{TiCl}_3/\text{LiAlH}_4$, die durch Zusatz von Triethylamin modifiziert werden muß, die besten Ergebnisse liefert. Auch Titan-Graphit ist als Reagens geeignet^[31]. Im Gegensatz zu



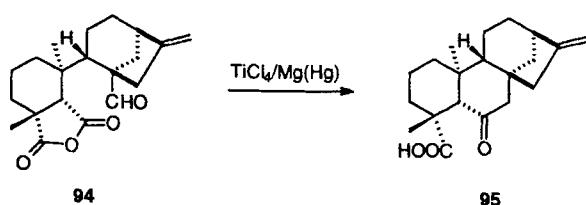
Schema 20. Intramolekulare Kreuzkupplungen. Näheres siehe Text. [Ti] = niedervalentes Titan.

konventionellen Diketon- und Dialdehydkupplungen erzielt man bei der Bildung mittlerer Ringe via Keton-Ester-Cyclisierungen etwas geringere Ausbeuten^[82]. Auch ein starker Einfluß der Kettenlänge und des sterischen Anspruchs von R^2 auf den Erfolg der Reaktion wurde festgestellt^[9a].

Diese attraktive Umsetzung fand jedoch nur wenige Anwendungen in der Naturstoffsynthese. Zu nennen sind die Bildung des neungliedrigen Rings von Isocaryophyllen **88**^[84], die Anellierung des C-Rings von Capnellen **90**^[85], sowie aus jüngster Zeit die Synthesen von Cembrene **92** und Acoragermacron **93**,

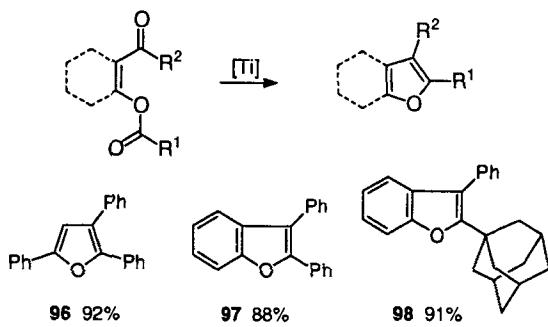


die beide auf der Kreuzkupplung eines α,β -ungesättigten Esters mit einem Keton beruhen^[86]. Eng verwandt ist auch die in Schema 21 gezeigte Cyclisierung eines cyclischen Anhydrids mit einer benachbarten Aldehydfunktion^[87].



Schema 21. Synthese von **95**.

Eine konzeptionelle Erweiterung stellen intramolekulare Alkyldienierungen vom Typ II (Schema 20, X = O) dar. Mit ihrer Hilfe sind aromatische Heterocyclen wie Furane und Benzo[b]-furane aus einfachen Vorstufen zu erhalten (Schema 22)^[9, 88].



Schema 22. [Ti] = niedervalentes Titan.

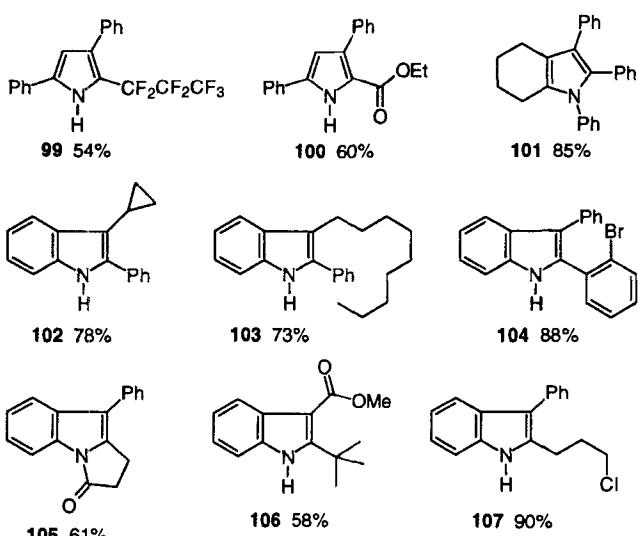
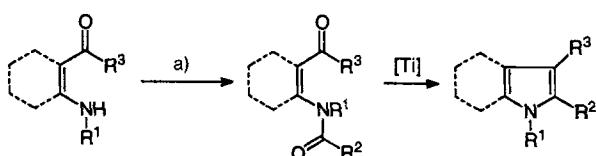


Abb. 2. Durch McMurry-Reaktion synthetisierte Pyrrol- und Indolderivate sowie Ausbeuten.

3.4. Titanvermittelte Pyrrol- und Indolsynthesen

Obwohl Amide als inert gegenüber niedervalentem Titan galten^[7a], erwiesen sich intramolekulare Typ-II-Alkylidenerungen von Acylamidocarbonylverbindungen (Schema 20, X = NH, NR) als außerordentlich effizienter Zugang zu substituierten Pyrrol- und Indolderivaten^[9–18].

Diese neue Heteroarensynthese (Schema 23) durch intramolekulare Kreuzkupplung von zwei funktionellen Gruppen mit

Schema 23. Reduktive Indol- und Pyrrolsynthese durch intramolekulare Keton-Amid-Kupplung; R¹ = H, Alkyl, Aryl, Tosyl; R² = H, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, OR, NR₂; R³ = Alkyl, Aryl, Heteroaryl, (H). a) Acylierung. [Ti] = niedervalentes Titan.

stark unterschiedlichem Redoxpotential zeigt das folgende Profil:

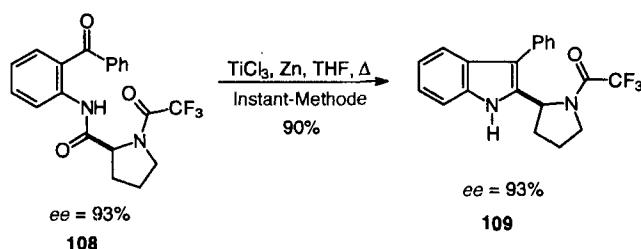
1) Die Reaktion erwies sich als äußerst flexibel in bezug auf das Substitutionsmuster in der Enaminregion des gebildeten Produkts. Besonders leicht ist der Substituent R² zu variieren: Da alle Arten von Carbonsäureamiden glatt der reduktiven Cyclisierung unterliegen^[9, 17], kann durch Acylierung einer Aminocarbonyl-Stammverbindung mit unterschiedlichen Säurederivaten und anschließender Kupplung der so erhaltenen Oxoamide der Rest R² beliebig verändert werden (Schema 23). Dadurch wird das Verfahren für Anwendungen in der pharmazeutischen Chemie zum Erstellen von Struktur/Wirkungs-Beziehungen attraktiv. Solche Strukturvariationen können auch als kombinatorischer Schritt durchgeführt werden^[89]. In Abbildung 2 sind einige der synthetisierten Produkte nebst Ausbeuten zusammengestellt. 2) Im Unterschied zu vielen klassischen Methoden, etwa der Indolsynthese nach Fischer, ist das Substitutionsmuster des gebildeten Produkts eindeutig definiert und die Bildung von Regiosomeren ausgeschlossen. 3) Trotz des hohen Reduktionsvermögens von niedervalentem Titan besteht eine

große Kompatibilität mit vielen potentiell reduzierbaren und/oder säurelabilen funktionellen Gruppen. Tabelle 1 gibt einen Überblick^[9–18]. 4) Bereits vorhandene chirale Zentren in den

Tabelle 1. Titanvermittelte Heterocyclensynthesen: Verhalten funktioneller Gruppen.

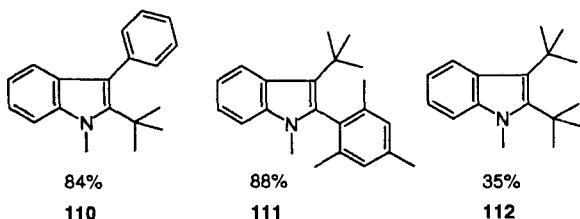
kompatibel	semikompatibel	inkompatibel
Alken	Acetal	Acyloin
Alkylchlorid	Alkin	Nitro
Amid (entfernt)	Aryliodid	
Amin	Carbonsäure	
Arylbromid	Dithioacetal	
Arylchlorid	Keton (entfernt)	
Arylfluorid	Cyclopropyl	
Cyclopropyl	Ester (entfernt)	
Ester (entfernt)	Ether	
Ether	Heterocyclen (Benzofuran, Furan, Pyridin, Thiazol etc.)	
Heterocyclen (Benzofuran, Furan, Pyridin, Thiazol etc.)	Nitril	
Nitril	Sulfonamid	
Sulfonamid	Trifluormethyl	

Substraten werden unter den Reaktionsbedingungen nicht racemisiert (Schema 24)^[17]. 5) Die Methode eignet sich auch zur Herstellung sterisch gehinderter Produkte, wie aus der Bildung

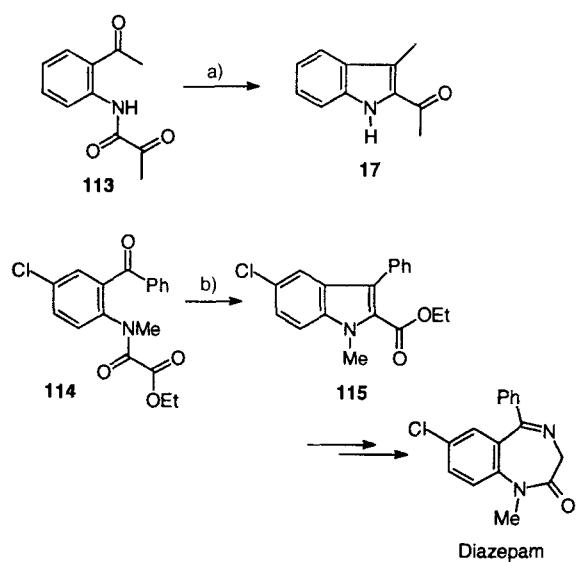


Schema 24. Synthese von 109.

der Indolderivate 110–112 ersichtlich ist^[17]. Das bei der Bildung von 2,3-Di-*tert*-butyl-1-methylindol 112 als Nebenprodukt (15%) anfallende 2,2-Di-*tert*-butyl-3-indolinon erlaubt

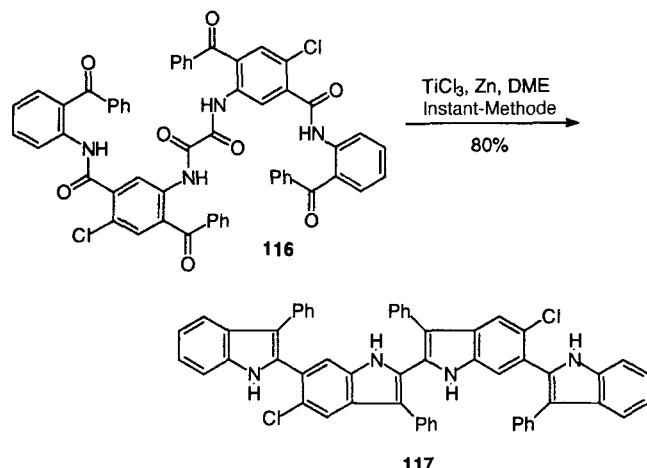


Rückschlüsse auf den Mechanismus der Reaktion. 6) Die Reaktion wird vermutlich durch Zwei-Elektronen-Reduktion der Carbonylgruppe ausgelöst, während keine Elektronen auf die Amidgruppe übertragen werden. Das dabei gebildete titankomplexierte „Carbonyldianion“ (side-on-Komplex der Carbonylgruppe) fungiert als Nucleophil und greift das benachbarte Amid unter Bildung der C-C-Bindung an. Abschließende Desoxygenierung des entstehenden Titandiolats führt zum aromatischen Heterocyclus^[17]. Dieser Mechanismus steht mit den beobachteten Selektivitäten in Einklang und wird durch Ergebnisse elektrochemischer Experimente gestützt. Wie aus den in Abschnitt 4.1 zusammengefaßten Daten hervorgeht, dürften ähnliche nucleophile dianionische Intermediate auch bei konventionellen McMurry-Reaktionen eine größere Rolle spielen als bislang vermutet. 7) Ein besonders auffallendes Merkmal dieser Cyclisierung ist ihre ausgeprägte Chemo- und Regioselektivität. Die Bildung des Indol- sowie des Pyrrolrings durch Kupplung einer Carbonylgruppe mit einem benachbarten Amid ist gegenüber anderen titaninduzierten Reaktionen polyfunktionaler Substrate deutlich bevorzugt. Entfernte Amid-, Ester- und selbst Ketogruppen sind hingegen inert gegenüber [Ti], wie die regioselektive und racemisierungsfreie Cyclisierung des N-trifluoracetylierten Prolinderivats **108** (Schema 24)^[17], sowie die Herstellung von **115**^[10, 17], einer bekannten Vorstufe zu Diazepam, durch regioselektive Keton-Amid-Kupplung zeigen (Schema 25). Im letztgenannten Fall wurde die ebenfalls mögliche Keton-Ester-Cyclisierung als Nebenreaktion nicht beobachtet. Besonders augenscheinlich ist die Bevorzugung der Indolbildung bei der Cyclisierung des Brenztraubensäureamids **113** zu



Schema 25. a) Titan-Graphit, DME, Rückfluß, 0.5 h, 60%. b) Ti-Graphit, DME, Rückfluß, 1 h, 94%.

Salvadoricine **17**^[10]: In diesem Fall ist die Keton-Amid-Cyclisierung sogar der ebenfalls denkbaren McMurry-Kupplung der beiden Ketogruppen überlegen (Schema 25). Diese ausgeprägte Triebkraft titaninduzierter Indolbildungen zeigt sich auch an den Synthesen der Alkaloide Secofascaplysin **157**^[13] und Lukianol A **165**^[15] durch selektive Keton-Amid-Kupplungen polyfunktionaler Vorstufen (siehe Abschnitt 3.4.4). 8) Diese ausgeprägte Selektivität ermöglicht die Durchführung von Polycyclisierungsreaktionen unter Bildung von Oligo-Heteroarenstrukturen genau definierter Länge und Substitutionsmuster wie **117** (Schema 26)^[14]. 9) Die hohe Triebkraft titaninduzierter Indolbildungen macht die Anwendung des Verdünnungsprinzips



Schema 26. Synthese von **117**.

überflüssig^[9, 14, 17, 18]. Die Reaktionen verlaufen in der Regel selbst bei einer Konzentration von 0.1 M des jeweiligen Substrats mit guten Ausbeuten. 10) Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, daß unterschiedliche Titanspezies der formalen Oxidationsstufen 0, +I und +II in der Lage sind, diese Reaktion zu bewirken^[17]. Dadurch können die Versuchsbedingungen vereinfacht und optimal an die Gegebenheiten des jeweiligen Substrats angepaßt werden.

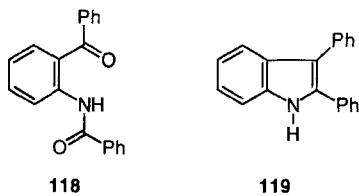
Keton-Amid-Kupplungen dieser Art wurden ursprünglich mit Titan-Graphit^[31] als Reagens durchgeführt, das durch Reduktion von $TiCl_3$ mit drei Äquivalenten des Kalium-Graphit-Laminats C_8K (d. h. formal einer Ti^0 -Spezies) erhalten wurde. In C_8K sind die 4s-Elektronen des Kaliums im Leitungsband des Graphits delokalisiert: Die Reduktion eines Metallsalzes findet daher an jeder Stelle der ausgedehnten Oberfläche des Laminats statt, was einen hohen Verteilungsgrad und eine exzelle Reaktivität der entstehenden Partikel gewährleistet^[24, 91]. Da diese an der Oberfläche des Graphits adsorbiert vorliegen, sind sie zudem gegen vorzeitige Aggregation geschützt^[92]. Dieses Metallaktivierungsverfahren hat sich auch bei zahlreichen anderen Fällen hervorragend bewährt.

Clive et al. berichteten jedoch im Zug einer Totalsynthese von Compactin (siehe Abschnitt 2.1), daß die formal einwertige Titanspezies, die bei der Reduktion von $TiCl_3$ mit lediglich zwei Äquivalenten C_8K gebildet wird, höhere Ausbeuten und besser reproduzierbare Ergebnisse liefert^[29, 30]. Eine umfangreiche, vergleichende Studie von titaninduzierten Indolbildungen mit

diesen beiden Modifikationen von Titan-Graphit hat Clives Beobachtung bestätigt, weshalb die Verwendung des Reagens aus $TiCl_3/2 C_8K$ uneingeschränkt empfohlen wird^[17].

Da „ Ti^0 “ offenbar weder unabdingbar noch notwendigerweise optimal ist, wurden im Anschluß zahlreiche weitere, niedervalente Titanspezies an einer Modellreaktion auf ihre Eignung als Kupplungsreagentien hin überprüft. Obschon unterschiedlich effizient, haben alle untersuchten, formal null-, ein- oder zweiwertigen Titanspezies das 2-Benzamidobenzophenon **118** zu 2,3-Diphenyldiol **119** zu kuppeln vermocht (Tabelle 2)^[17]. Dies hat die bereits früher geäußerte Vermutung experimentell bestätigt, wonach unterschiedliche McMurry-Reagentien existieren und aktiv sein können^[24].

Tabelle 2. Reduktive Cyclisierung von **118** zu **119**: Screening unterschiedlicher, niedervalenter Titanreagentien.



Reagens	formale Oxidations- stufe	Ausb. [%] [a]	Reagens	formale Oxidations- stufe	Ausb. [%] [a]
$TiCl_3 + 3C_8K$	0	90	$[Ti(biphenyl)_2]$	0	70
$TiCl_3 + 2C_8K$	+1	90	$[TiHCl \cdot (thf)_{0.5}]$	+II	85
$TiCl_4 + 4K[BEt_3H]$	0	67 [b]	$[Cp_2Ti(PMe_3)_2]$	+II	79
Ti-Cluster [c]	0	45 [b]	$[TiH_2 \cdot (thf)_2(MgCl_2)_k]$	+II	69
$[Ti(toluol)_2]$	0	75			

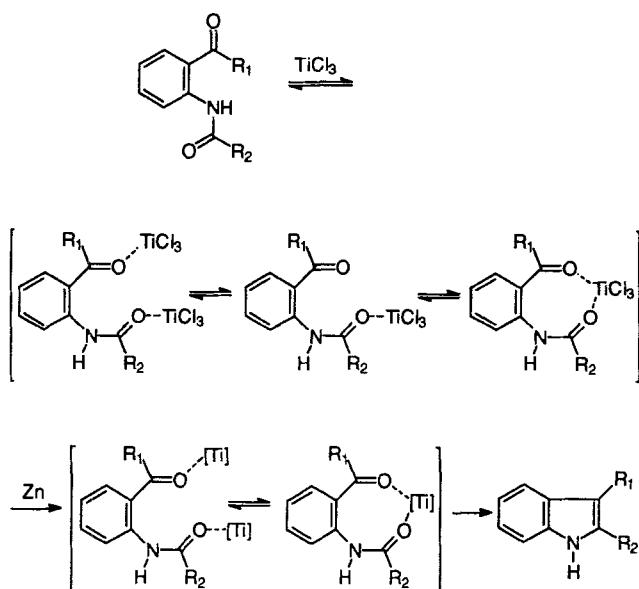
[a] Ausbeute des isolierten Produkts, sofern nicht anders angegeben. [b] GC-Ausbeute.
[c] Elektrochemisch erzeugte Cluster.

3.4.1. Die Instant-Methode

Konventionell werden McMurry-Reaktionen – von wenigen Ausnahmen abgesehen – in zwei Stufen durchgeführt^[7, 8]. Zunächst wird mit Hilfe eines geeigneten Reduktionsmittels $TiCl_x$ ($x = 3, 4$) zur aktiven Spezies reduziert und erst im Anschluß mit dem jeweiligen Substrat umgesetzt. Im Glauben, metallisches Titan erzeugen zu müssen, wurde häufig auf aggressive und mit Carbonylgruppen inkompatible Reduktionsmittel wie K , C_8K , Na , Li , $LiAlH_4$ etc. zurückgegriffen, was dieses zweistufige Vorgehen unabdingbar macht.

Durch die Einsicht, daß Carbonylkupplungen keinesfalls nur mit metallischem Titan durchgeführt werden können, ließ sich ein alternatives, wesentlich vereinfachtes Verfahren entwickeln (Schema 27): Dabei versetzt man zunächst das jeweilige Substrat mit $TiCl_x$ und reduziert dieses erst im Anschluß innerhalb des sich bildenden Komplexes mit Hilfe eines schonenden Reduktionsmittels wie Zinkstaub oder Eisenpulver zu einer niedervalenten Titanspezies $[Ti]$. Diese als Instant-Methode^[17] bezeichnete Variante hat mehrere Vorteile:

1) Reagens und Substrat werden präorganisiert: Die aktive Spezies $[Ti]$ wird regioselektiv an der Stelle erzeugt, an der sie in der Folge zur Reaktion kommt. 2) Beide Teilschritte einer Carbonylkupplung, d. h. Darstellung und Umsetzung der aktiven Spezies, werden zu einem Arbeitsgang vereint. Durch den Ver-



Schema 27.

zicht auf aggressive Reduktionsmittel sind Kupplungen nach dem Instant-Verfahren einfach durchzuführen und leicht auf große Maßstäbe^[90] übertragbar. 3) Ferner resultiert eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Lediglich bei säurelabilen Derivaten stößt die Methode an Grenzen. 4) Instant-Kupplungen können selbst in nichtetherischen Lösungsmitteln wie Ethylacetat, Acetonitril oder DMF durchgeführt werden.

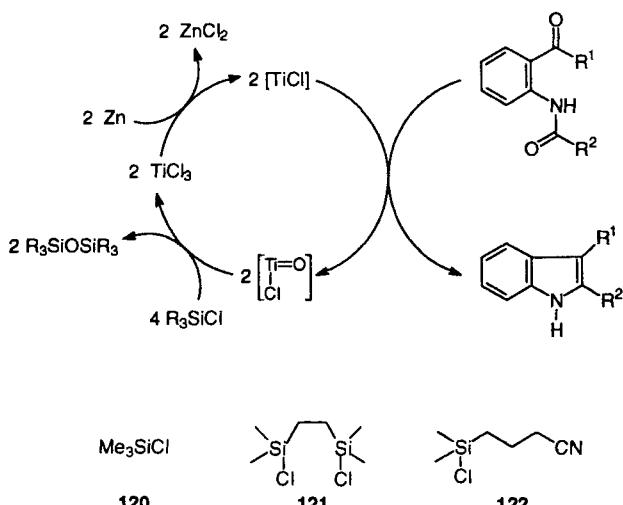
Diese Methode hat sich besonders im Bereich der reduktiven Heterocyclensynthesen bewährt, kann jedoch gleichermaßen auf konventionelle, inter- und intramolekulare McMurry-Kupplungen von (Di)-Aldehyden bzw. (Di)-Ketonen angewendet werden^[17]. Dies wurde neuerdings durch die Bildung konformativ fixierter Calix[4]arenderivate bekräftigt (siehe Abschnitt 2.2)^[17a].

Zink als Reduktionsmittel für $TiCl_x$ wurde bereits vor der Entwicklung der Instant-Methode eingesetzt^[3, 93, 94]. Der konzeptionelle Unterschied und methodische Fortschritt liegt im bewußten Verzicht auf jedwede Präreduktion der Titanspezies^[17]. Dieses Vorgehen ist nicht nur angesichts der erzielten Ergebnisse gerechtfertigt, sondern wurde durch die in Abschnitt 4.4 zusammengefaßten Arbeiten zur Natur niedervalenten Titans vollständig legitimiert: Danach ist Zink nur dann in der Lage, $TiCl_3$ zu niedervalentem Titan ($TiCl_2$) zu reduzieren, nachdem dessen Redoxpotential durch Koordination an eine Carbonylverbindung hinreichend abgesenkt worden ist^[22]. Ein zweistufiges Vorgehen ist daher bei Verwendung von Zink als Reduktionsmittel sinnlos.

3.4.2. Titankatalysierte Carbonylkupplungen

Die Triebkraft titanvermittelter Carbonylkupplungen resultiert aus der Bildung von Titanoxiden. Da diese jedoch zu stabil sind, um in Gegenwart reduzierbarer Substrate wieder zu niedervalentem Titan $[Ti]$ reduziert werden zu können, mußten bislang alle Reaktionen mit mindestens stöchiometrischen Mengen, in der Praxis stets mit (großen) Überschüssen an Titan durchgeführt werden^[7, 8].

Mit der Instant-Methode können aktivierte Titanspezies [Ti] aus $TiCl_x$ in Gegenwart des jeweiligen Substrats erzeugt werden. Läßt sich das bei der Reaktion primär anfallende Titanoxochlorid in situ in $TiCl_x$ zurückverwandeln, so schließt sich ein Katalysekreislauf (Schema 28)^[18]. Der dafür nötige, metathetische



Schema 28. Titankatalysierte Indolsynthese. Der gezeigte Katalysezyklus stellt lediglich eine formale Wiedergabe des Reaktionsablaufs dar. Die Natur der involvierten niedervalenten Spezies wurde nicht näher untersucht, die in Abschnitt 4.4 zusammengefaßten Ergebnisse legen jedoch die intermediente Bildung von $TiCl_2$ als aktiver Spezies aus $TiCl_x/Zn$ nahe.

Ligandenausch läßt sich durch Zusatz von Chlorsilanen als oxophilen Verbindungen erreichen. Wie Tabelle 3 zeigt, genügen wenige Mol-% $TiCl_3$, um Oxoamide glatt zu den entsprechenden Indolen zu kuppeln, sofern die Reaktionen unter Instant-Bedingungen in Gegenwart von Chlorsilanen durchgeführt werden.

Tabelle 3. Ausgewählte Beispiele titankatalysierter Indolsynthesen.

R^1	R^2	R^3	$TiCl_3$ [Mol-%]	Chlor-silan	Ausb. [%]
H	Ph	Ph	10	120	80
H	Ph	Ph	5	120	71
H	Ph	Ph	2	121	85
H	CF_3	Ph	10	120	88
H	$CF_2CF_2CF_3$	Ph	11	120	73
H	$(CH_2)_4CH_3$	Ph	10	120	77
H	Ph	CH_3	8	122	82
CH_3	Ph	$(CH_2)_3CH_3$	8	122	67
H	<i>N</i> -Trifluoracetyl-2-pyrrolidinyl	Ph	17	120	67

[a] Ausbeute des isolierten Produkts.

Kontrollexperimente belegen, daß es sich bei diesen Kupplungen in der Tat um titankatalysierte Prozesse handelt^[18]. Ohne Zugabe von $TiCl_3$ werden die Substrate zwar umgesetzt, das gewünschte Indol jedoch nur in untergeordnetem Maß ge-

bildet. Die zum Erreichen guter Ausbeuten notwendige Menge an $TiCl_3$ wird durch die Wahl des Chlorsilans bestimmt. Sind bei Verwendung von $TMSCl$ 120 5–10 Mol-% an $TiCl_3$ notwendig, so kann mit $ClMe_2SiCH_2CH_2SiMe_2Cl$ 121 diese Menge auf 1–2 Mol-% gesenkt werden. Die in diesem Fall entropisch begünstigte, intramolekulare Siloxanbildung dürfte die höhere Wechselzahl (turnover number, TON) bedingen.

Die Herstellung von Indolderivaten mit einer Alkylgruppe an C3 bedarf besonderer Sorgfalt bei der Auswahl des Additivs. Da die notwendigen Oxoamide eine geringere Cyclisierungseigenschaft aufweisen, konkurriert die nichtkatalysierte Zersetzung des Substrats mit der titankatalysierten Carbonylkupplung. Letztere kann jedoch durch Verwendung von $ClMe_2Si(CH_2)_3CN$ 122 hinreichend beschleunigt werden: Dieses kommerziell erhältliche Additiv verbindet durch seine Nitrilgruppe eine Affinität zu Titan mit der Oxophilie eines Chlorsilans, so daß der entscheidende Transfer des Sauerstoffs vom Titan zum Silicium intramolekular erfolgt, was die Regenerierung von $TiCl_x$ und damit den katalytischen Kreislauf begünstigt^[18]. Mit 122 als Additiv lassen sich auch in 3-Position alkylierte Indolderivate nach der katalytischen Methode in guten Ausbeuten erhalten (Tabelle 3).

Auch andere Reaktionen, die von frühen Übergangsmetallen in niederen Oxidationsstufen induziert werden, können durch Verwendung von Chlorsilanen katalytisch durchgeführt werden: So ließen sich bereits titankatalysierte Stickstoff-Fixierungen^[95] sowie Nozaki-Hiyama-Reaktionen mit katalytischen Mengen an $CrCl_2$ erfolgreich verwirklichen^[96].

3.4.3. Kommerziell erhältliches Titanpulver als McMurry-Reagens

Die durch eine oberflächliche Oxidschicht bedingte, extreme Passivierung von kommerziell erhältlichem Titan ließ dieses als Reagens für Carbonylkupplungen ausscheiden^[97]. Es sei daran erinnert, daß Titan nicht zuletzt wegen seiner außerordentlichen Resistenz als Werkstoff große Bedeutung erlangt hat, als Chemikalie jedoch keine Rolle spielt.

Nach unseren Untersuchungen des katalytischen Verfahrens lag eine Neubewertung von Titanpulver als Reagens nahe. Dabei konnte gezeigt werden, daß sich zahlreiche Carbonylkupplungen mit einer Kombination von Titanpulver (100–325 mesh) und $TMSCl$ in guten Ausbeuten durchführen lassen^[18]. Trotz langer Reaktionszeiten erscheint dieses Verfahren wegen der hohen Ausbeuten, der guten Selektivitäten und der besonders einfachen Durchführung attraktiv. Da nur toxikologisch unbedenkliche Titanverbindungen eingesetzt, alle anderen Fremdionen aber vermieden werden, sollte diese Methode für die Synthese pharmazeutisch relevanter Produkte geeignet sein.

Nach dem derzeitigen Stand lassen sich mit einem Titan/ $TMSCl$ -Gemisch aromatische sowie α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen reduktiv kuppln. Das Reagens übt dabei eine ausgeprägte Templatwirkung aus, die sich in guten Ausbeuten bei Makrocyclisierungen ohne Anwendung langwieriger Zutropftechniken zeigt. Auch die neu entwickelten Heterocyclensynthesen durch reduktive Oxoester- bzw. Oxoamid-Cyclisierung sind mit Ti/ $TMSCl$ möglich. Einige repräsentative Beispiele sind in Tabelle 4 gezeigt^[18]. Durch Zugabe katalytischer

Tabelle 4. Ausgewählte Carbonylkupplungen mit kommerziell erhältlichem Titanpulver als Reagens.

Substrat	Produkt (Ausb. [%])
123	124 (94)
125	126 (88)
127	128 R = Ph (92) R = Me (81)
Retinal 129	130 (85)
131	132 (84)
133	134 (90)

scher Mengen an $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$ oder $[\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3]$ können die meist langen Reaktionszeiten deutlich verkürzt werden. Aliphatische Aldehyde und Ketone lassen sich jedoch bislang mit dieser Reagenskombination nicht erfolgreich umsetzen. Dieses scharfe Profil ermöglicht die Durchführung chemo- und regioselektiver Kupplungen: So wird z.B. Androsta-1,4-dien-3,17-dion 131 ausschließlich an der Enongruppe dimerisiert, während die ungeschützte aliphatische Ketogruppe die Reaktion unbeschadet übersteht^[18].

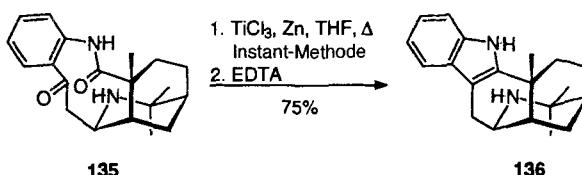
$^{29}\text{Si-NMR}$ -Untersuchungen geben Hinweise darauf, daß das Chlorsilan nicht nur zum Abbau der passivierten Oberfläche des Titans führt, sondern die beobachtete Aktivierung ein komplexer (Redox-)Vorgang ist^[18]. Dies wird durch elektronenmikroskopische Untersuchungen bestätigt, die deutlich die von Chlorsilan bewirkten Änderungen im Gefüge des Titanpulvers zeigen^[18].

3.4.4. Titaninduzierte Heterocyclensynthesen: Anwendungen im Natur- und Wirkstoffbereich

Die in Abschnitt 3.4 diskutierte Selektivität titaninduzierter Heterocyclensynthesen bildet die Voraussetzung für Anwendungen dieses Verfahrens im Natur- und Wirkstoffbereich. So hat die Umsetzung des Brenztraubensäureamids 113 zu Salvadoricin 17 geführt (Schema 25)^[10], wobei die Bevorzugung der Keton-Amid- gegenüber der ebenfalls möglichen Keton-Keton-Kupplung im Gegensatz zu allen früheren Erfahrungen^[7, 8] mit niedervalentem Titan steht und auf die besondere Triebkraft reduktiver Heteroarenbildungen hinweist. Im Licht dieser Er-

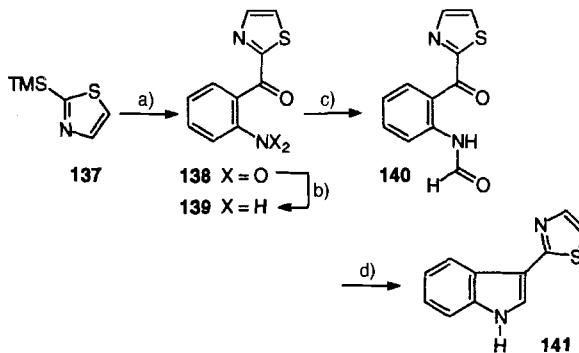
fahrung mag die selektive Keton-Amid-Kupplung des polyfunktionellen Substrats 114 zu 115, einer bekannten Vorstufe von Diazepam, nicht überraschen. Ursprünglich mit Titan-Grafit durchgeführt^[10], läßt sich diese Cyclisierung auch mit der Instant-Methode im Vielgramm-Maßstab bewerkstelligen^[17, 90].

Ebenfalls unter Instant-Bedingungen gelingt die transanulare Kupplung von 135 zu (+)-Aristotelin 136 (Schema 29)^[17]. Da das Produkt wegen seiner basischen Stickstoff-Funktion an die Lewis-sauren Titansalze stark koordiniert, muß das Reaktionsgemisch mit EDTA-Lösung extraktiv aufgearbeitet werden.



Schema 29. Synthese von 136.

Besonders einfach ist die Synthese von Camalexin 141, einer Verbindung der Klasse der 3-(2-Thiazolyl)-substituierten Indolalkaloide^[12]. Dieses Phytoalexin aus *Camelina sativa* ist in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 50 % zugänglich. Acylierung von kommerziell erhältlichem 2-Trimethylsilylthiazol 137 mit 2-Nitrobenzoylchlorid, Hydrierung der Nitrogruppe des dabei erhaltenen Ketons 138, N-Formylierung des gebildeten Amins 139 und abschließende Kupplung von 140 unter Instant-Bedingungen liefert den gewünschten Naturstoff (Schema 30). Mit anderen Acylierungsmitteln als Ameisensäure können auf gleiche Weise beliebige Analoga von Camalexin dargestellt werden, die sich vom Naturstoff durch den Substituenten an C2 unterscheiden.

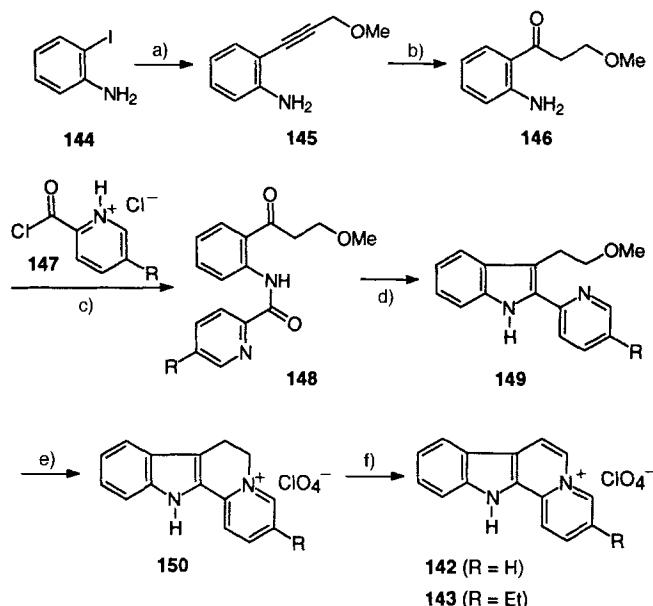


Schema 30. Synthese von Camalexin 141: a) 2-Nitrobenzoylchlorid, CH_2Cl_2 , 83 %. b) H_2 (1 atm), Pd/C (5 %), EtOAc , 98 %. c) $\text{HCOOH}/\text{Ac}_2\text{O}$, 87 %. d) (i) TiCl_3 (5 Äquiv.), Zn-Staub (5 Äquiv.), DME, Rückfluß. (ii) EDTA-Dinatriumsalz, H_2O , 71 %.

Mit Hilfe der titanvermittelten Indolbildung konnten zwei flexible Wege zur Klasse der Indolo[2,3-a]chinolinizin-Alkaloide eröffnet werden^[12, 13]. Das Interesse an dieser Gruppe von Naturstoffen ist in letzter Zeit stark gestiegen, nachdem ihre Befähigung zur Intercalation in DNA und die daraus resultierende physiologische Aktivität erkannt worden sind.

Unsere erste Synthese^[12] geht von 2-Iodanilin 144 aus, das in zwei Schritten in das Keton 146 überführt wird. Will man

Indolopyridocolin **142**, die Stammverbindung dieser Naturstoffklasse, synthetisieren, acyliert man das Amin mit Pyridin-2-carbonsäurechlorid **147** ($R = H$) und kuppelt das resultierende Ketoamid **148** ($R = H$) mit Titan-Graphit zum Indol **149** ($R = H$; Schema 31). Spaltung des Methylethers mit BBr_3 führt zur spontanen Cyclisierung des C-Rings, der mittels 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) aromatisiert werden kann (**150** → **142**, $R = H$).

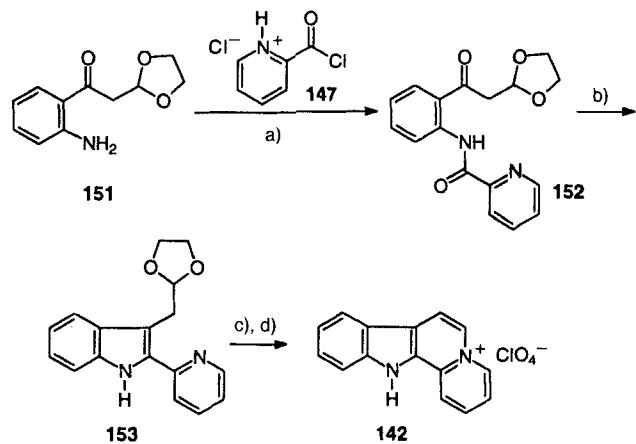


Schema 31. Synthesen der Perchloratsalze von 6,7-Dihydroflavopereirin **150** ($R = \text{Et}$), Indolopyridocolin **142** und Flavopereirin **143**: a) Propargylmethylether (2 Äquiv.), PdCl_2 (10 Mol-%), CuI (10 Mol-%), PPh_3 (20 Mol-%), NEt_3 , ca. 25°C , 16 h, 96%. b) HgSO_4 (10 Mol-%), $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, 48 h, Rückfluß, 53%. c) **147**, CH_2Cl_2 , Pyridin, DMAP (in katalytischen Mengen), 89% ($R = H$), 85% ($R = \text{Me}$). d) Ti-Graphit ($\text{TiCl}_3/\text{C}_8\text{K} = 1:2$), THF, Rückfluß, 2.5–4.5 h, 62% ($R = H$), 52% ($R = \text{Me}$). e) (i) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78°C (1 h) → -15°C (5 h); (ii) HCl , CHCl_3 ; (iii) NaClO_4 , H_2O , 79% ($R = H$), 67% ($R = \text{Me}$). f) (i) DDQ, HOAc , Rückfluß; (ii) NaOH , CHCl_3 ; (iii) NaClO_4 , H_2O , 74% **142**, 78% **143**.

Die einzelnen Verbindungen der genannten Alkaloidgruppe unterscheiden sich im wesentlichen nur im Substitutionsmuster des D-Rings. Somit lassen sie sich durch Acylierung von **146** mit einem entsprechend substituierten Pyridin-2-carbonsäurederivat auf analogem Weg erhalten, wie durch die Synthese von 6,7-Dihydroflavopereirin **150** ($R = \text{Et}$) und Flavopereirin **143** ($R = \text{Et}$) exemplarisch gezeigt wurde^[1,2]. Dies illustriert erneut die bereits in Kapitel 3.4 diskutierte Flexibilität der titangestützten Methode in bezug auf den Substituenten an C2 des gebildeten Indols.

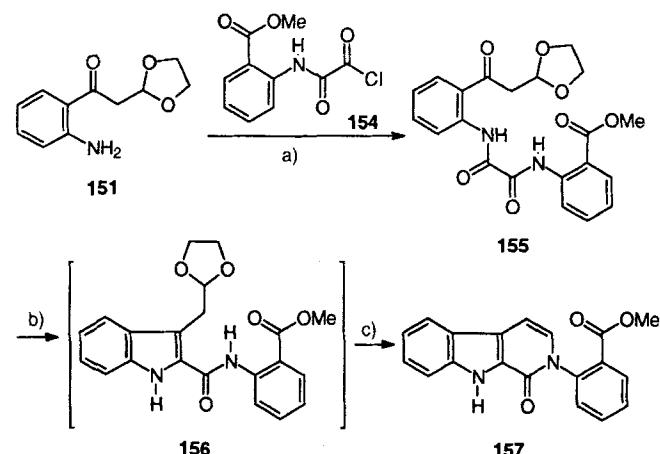
Alternativ kann Verbindung **151**, die leicht aus 2-Nitroacetophenon zugänglich ist, zur Synthese von Indolo[2,3-*a*]chinolin-Alkaloiden verwendet werden (Schema 32)^[1,3]. In diesem Fall bildet sich der aromatische C-Ring des gewünschten Produkts während der Hydrolyse des Acetals nach erfolgter Indolbildung.

Extrakte von Meeresschwämmen der Art *Fascaplysinopsis* sind durch ihre antimikrobielle, cytotoxische und antivirale Aktivität aufgefallen. Diese geht auf strukturell neuartige Alkalide zurück, zu denen Secofascaplycin **157** zählt. Verbindung **151**, die sich bei der Herstellung von Indolopyridocolin bewährt hat,



Schema 32. Alternative Synthese von Indolopyridocolin **142**: a) CH_2Cl_2 , Pyridin, DMAP (in katalytischen Mengen), 0°C → ca. 25°C , 4 h, 89%. b) (i) Ti-Graphit ($\text{TiCl}_3/\text{C}_8\text{K} = 1:2$), THF, Rückfluß, 6.5 h; (ii) EDTA-Dinatriumsalz, H_2O , 57%. c) HCl , THF, Rückfluß, 8 h. d) (i) Ac_2O , Rückfluß; (ii) NaClO_4 , H_2O , 77% (über Stufen c) und d)).

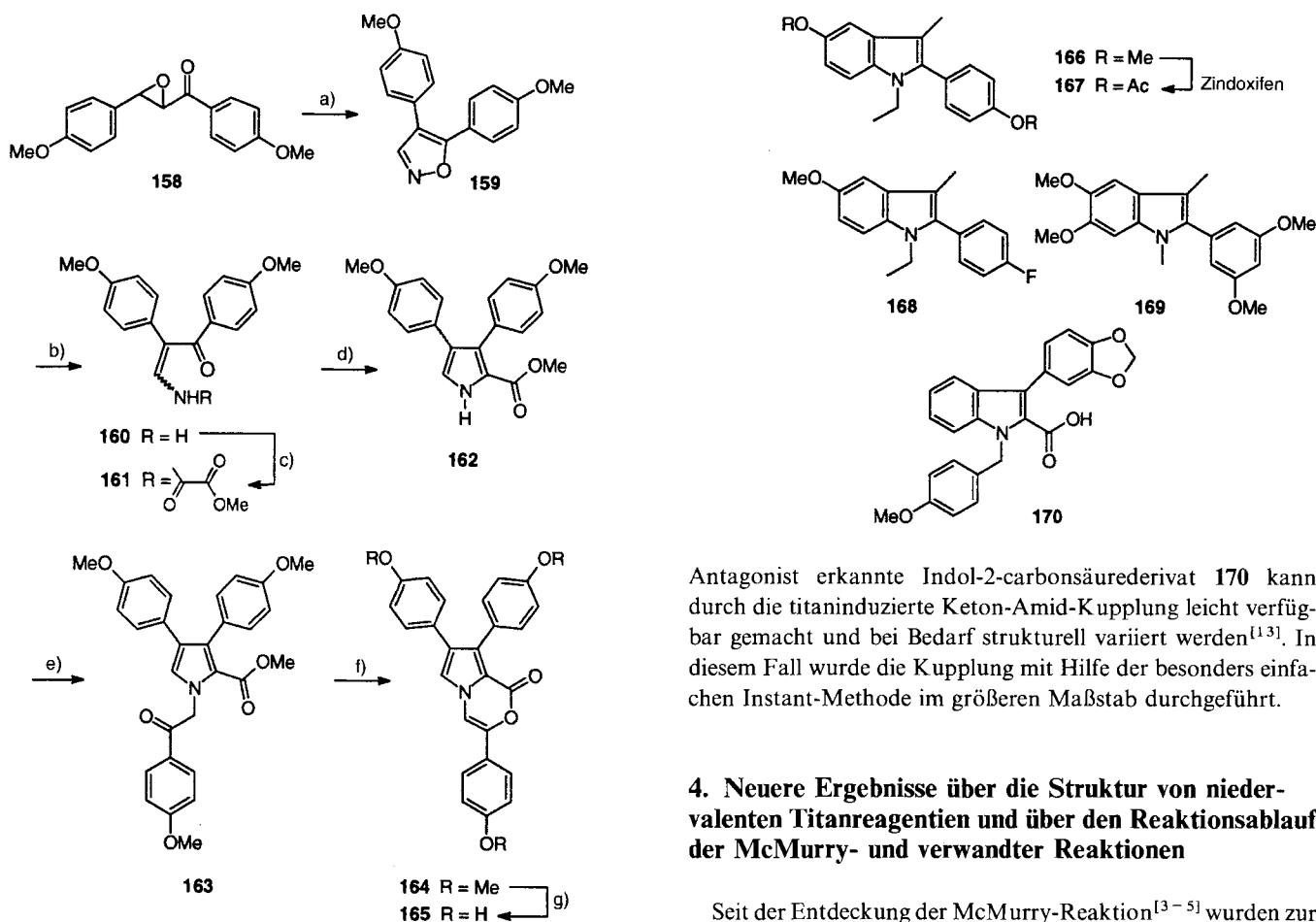
bietet sich auch als Ausgangsmaterial für eine Totalsynthese dieses Naturstoffs an (Schema 33). Durch N-Acylierung mit dem aus Anthranilsäuremethylester und Oxalylchlorid leicht zugänglichen Säurechlorid **154** erhält man in guter Ausbeute die



Schema 33. Synthese von Secofascaplysin **157**: a) CH_2Cl_2 , Pyridin, 20 h, 66%. b) Ti-Graphit ($\text{TiCl}_3/\text{C}_8\text{K} = 1:2$), THF, 0°C (21 h) → Rückfluß (5 h). c) Aq. HCl (5%), THF, 60°C , 5 h, 60% (über beide Stufen).

polyfunktionelle Verbindung **155**. Dieses Substrat mit fünf verschiedenen Carbonylfunktionen reagiert in Gegenwart von Titan-Graphit in einer chemo- und regioselektiven Kupplung des Ketons mit dem benachbarten Amid zum Indol **156**, während die anderen potentiell reduzierbaren Gruppen (entferntes Amid, Ester, Acetal) nicht angegriffen werden^[1,3]. Hydrolytische Aufarbeitung des Rohprodukts liefert in 60% Ausbeute das gewünschte Alkaloid.

In den drei letztgenannten Synthesen kam Titan-Graphit ($\text{TiCl}_3/2\text{C}_8\text{K}$) als Kupplungsreagens^[17, 31] zum Einsatz. Die aus den Aldol-Substrukturen resultierende Empfindlichkeit der jeweiligen Substrate gegenüber Lewis-Säuren wie TiCl_3 macht die Instant-Methode in diesen Fällen wenig geeignet. Dies gilt auch für die ersten Totalsynthesen der Pyrrolalkaloide Lukianol A **165** und Lamellarin-*O*-dimethylether **163** (Schema 34).



Schema 34. Synthese zweier Pyrrolalkaloide: a) (i) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_2O , Rückfluß; (ii) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, Pyridin, EtOH , Rückfluß, 67% (beide Stufen). b) H_2 (1 atm), Pd/C (5%), THF, 94%, $Z:E = 1:1$. c) CIOCCOOMe , Pyridin, THF, 73%, $Z:E = 2.5:1$. d) Ti-Graphit ($\text{TiCl}_3 \cdot \text{C}_8\text{K} = 1:2$), DME, Rückfluß, 52%. e) $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{COCH}_2\text{Br}$, K_2CO_3 , Aceton, Rückfluß, 91%. f) $\text{KO}t\text{Bu}$, H_2O , Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{ca. } 25^\circ\text{C}$; (ii) Ac_2O , NaOAc , Rückfluß, 59% (über beide Stufen). g) BBR_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{ca. } 25^\circ\text{C}$, 99%.

Diese bislang wenig untersuchten Naturstoffe stammen trotz offensichtlicher struktureller Ähnlichkeit aus nicht verwandten Meerestieren. Ihre Synthese geht von 4,4'-Dimethoxychalcon aus, das in zwei Stufen in das Isoxazol 159 überführt werden kann. Reduktive Spaltung seiner N-O-Bindung und Acylierung des so erhaltenen Ketoamins 160 mit Methyloxalylchlorid liefert das säurelabile Ketoamid 161, das bei Behandlung mit Titan-Graphit regioselektiv zu Pyrrol 162 cyclisiert. N-Benzylie rung und anschließende Manipulation der Schutzgruppen führen in guten Ausbeuten sowohl zu Lamellarin-*O*-dimethyl ether 163 sowie zum entsprechenden Enollacton Lukianol A 165^[15].

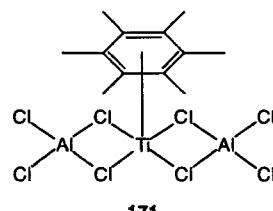
Neben diesen Anwendungen im Naturstoffbereich konnten die Vorzüge der titaninduzierten Heterocyclensynthese auch bei der Herstellung pharmakologischer Wirkstoffe unter Beweis gestellt werden. So wurde das gegen östrogenabhängige Tumore aktive Indolderivat Zindoxyphen 167 in wenigen Stufen aus 2-Amino-5-methoxyacetophenon erhalten^[11]. Wieder sind wegen der Flexibilität der Methode zahlreiche bislang unbekannte Analoga (z.B. 168, 169) dieses Cancerostaticums auf einfache Weise zugänglich, die dem Studium der Struktur/Wirkungs-Beziehungen dienen. Auch das kürzlich als Endothelin-Rezeptor-

Antagonist erkannte Indol-2-carbonsäurederivat 170 kann durch die titaninduzierte Keton-Amid-Kupplung leicht verfügbar gemacht und bei Bedarf strukturell variiert werden^[13]. In diesem Fall wurde die Kupplung mit Hilfe der besonders einfachen Instant-Methode im größeren Maßstab durchgeführt.

4. Neuere Ergebnisse über die Struktur von niedervalenten Titanreagentien und über den Reaktionsablauf der McMurry- und verwandter Reaktionen

Seit der Entdeckung der McMurry-Reaktion^[3–5] wurden zur Herstellung niedervalenter Titanreagentien unterschiedliche Reduktionsmittel und Methoden verwendet. Bei den ersten reduktiven Kupplungen von Ketonen und Aldehyden zu Alkenen wurden $\text{Mg}^{[4]}$ bzw. $\text{Zn}^{[3]}$ in THF als Reduktionsmittel für Titantri- oder -tetrachlorid eingesetzt; im ersten Falle wurde dabei $[\text{TiCl}_3(\text{thf})_3]$ vor der Zugabe der Carbonylverbindung mit Mg vorreduziert, im zweiten TiCl_4 in Gegenwart der Carbonylkomponente mit Zn-Pulver zur Reaktion gebracht. Eine breite Anwendung für die McMurry- und andere Reaktionen^[99] fand das von McMurry et al.^[5] eingeführte Reagens aus TiCl_3 und 0.5 Äquivalenten LiAlH_4 (siehe auch Abschnitt 4.1.1). Die Kombination TiCl_4/Mg -Amalgam, aber auch der definierte Hexamethylbenzol-Ti^{II}- π -Komplex 171 erwiesen sich nach Corey et al.^[103] als bevorzugte Reagentien für die Kupplung von Aldehyden und Ketonen zu Pinacolen^[104].

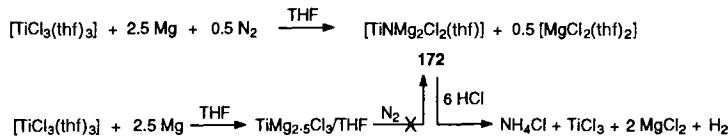
Auf der Suche nach Verbesserung der Effektivität und Reproduzierbarkeit von McMurry-Reaktionen wurden in den 70er Jahren nacheinander $\text{K}^{[105]}$, $\text{Li}^{[106]}$ und Zn in Gegenwart von Pyridin^[194] sowie ein Zn/Cu -Paar^[193b] (im folgenden $\text{Zn}(\text{Cu})$) in THF oder DME als Reduktionsmittel für TiCl_3 und TiCl_4 eingeführt. Tkatchenko et al.^[107] zeigten, daß auch mit dem definierten Ti^0 -Komplex Bis(benzol)titan McMurry-Kupplungen sowie Desoxygenierungen von ungesättigten Alkoholen zu Alkenen möglich sind (siehe auch Tabelle 2). Das aus TiCl_3 und C_8K herstellbare niedervalente Titan erwies sich als ausgezeich-



netes Reagens für inter- und intramolekulare Kupplungen von Aldehyden und Ketonen^[29–31] und ermöglichte die in den Abschnitten 3.3 und 3.4 beschriebenen Synthesen von Furanen, Pyrrolen und Indolen. Als effizientestes Reagens für alle Arten von reduktiven Kupplungen wird derzeit das von McMurry et al.^[93a] optimierte System $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]/\text{Zn}(\text{Cu})/\text{DME}$ empfohlen^[8]. Die Prozesse bei den reduktiven Kupplungen von Aldehyden und Ketonen zu Alkenen an durch Beschuß mit Ar^+ reduzierten TiO_2 -Einkristalloberflächen wurden von Barreau et al.^[108] mit Hilfe der temperaturprogrammierten Desorption studiert. Über die Eignung des von Bönnemann et al.^[109] aus TiCl_4 und $\text{K}[\text{BEt}_3\text{H}]$ hergestellten Ti^0 -Kolloids als Kupplungsreagens liegt bisher nur ein Einzelergebnis vor (siehe Tabelle 2)^[17]. Die neueren methodischen Entwicklungen sind in den Abschnitten 3.4.1–3.4.3 und 4.1–4.4 dieses Aufsatzes erörtert worden.

Im Vergleich zu ihrer weit verbreiteten Anwendung in der organischen Synthese liegen aus der Vergangenheit nur relativ wenige, eingehende Untersuchungen über die Natur und Wirkungsweise von niedervalenten Titanreagentien vor, die im folgenden kurz zusammengefaßt sind.

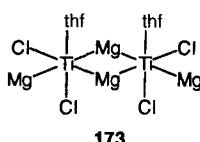
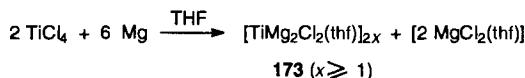
Bei der N_2 -Fixierung (siehe Abschnitt 1) mit dem $\text{TiCl}_3/\text{Mg}/\text{THF}$ -System konnten Yamamoto et al.^[110] einen Komplex der Zusammensetzung $[\text{TiNMg}_2\text{Cl}_2(\text{thf})]$ **172** isolieren, dessen Hydrolyse Ammoniak liefert (Schema 35). Auch in Abwesenheit von Stickstoff werden bei der Reduktion von TiCl_3 mit Mg in THF 2.5 mol Mg pro mol TiCl_3 verbraucht, wobei sich die resultierende THF-Lösung für die N_2 -Fixierung als inaktiv erwies^[110] (Schema 35).



Schema 35.

Durch Reduktion von TiCl_4 mit Mg in THF lässt sich nach Sobota et al.^[111] der schwarze Komplex $[\text{TiMg}_2\text{Cl}_2(\text{thf})]_{2x}$ **173** (Schema 36) herstellen. Wegen der chemischen Eigenschaften und des Diamagnetismus wurde für **173** eine dimere (oder oligomere) Struktur mit direkten Ti-Mg-Bindungen vorgeschlagen^[112].

Untersuchungen über die Natur der durch Reduktion von TiCl_3 oder TiCl_4 mit Li, K, Mg und LiAlH_4 in siedendem THF erhältlichen niedervalenten Titanspezies führten Geise et al.^[113] Anfang der achtziger Jahre durch. Die höchsten Ausbeuten bei



Schema 36. Postulierte Struktur von 173.

der McMurry-Kupplung von Benzophenon oder Cyclohexanon zu den entsprechenden Alkenen wurden bei der Vorreduktion von TiCl_3 in Molverhältnissen von 1:3.2 (Li, K), 1:1.7 (Mg) und 1:0.5 (LiAlH_4) erzielt. Bei den qualitativen ESR-Untersuchungen des Reduktionsprozesses wurde beobachtet, daß nach beendeten Reduktionen keine von Ti^{III} -Zentren herrührenden Signale mehr auftreten. Wegen der Menge der bei den Reduktionen verbrauchten Reduktionsmittel, der ESR- und anderer Ergebnisse, wurde für die aktiven Titanspezies postuliert, daß sie aus Aggregaten von metallischen Titanpartikeln adsorbiert an einem der anorganischen Träger (KCl , MgCl_2 usw.) bestehen sollen; die mit den verschiedenen Reduktionsmitteln erhaltenen Partikel würden sich in der Art der an ihrer Oberfläche gebundenen Liganden H, Cl oder THF unterscheiden.

Dies und die Ergebnisse früherer^[93b] Arbeiten führen zu der Annahme, bei den für die McMurry-Reaktion aktiven Titanspezies handele es sich unabhängig von der Herstellungsmethode um feinverteilte Ti^0 -Partikel, die sich lediglich in der Korngröße, spezifischen Oberfläche und Morphologie voneinander unterscheiden^[7a]. Für den Mechanismus der McMurry-Reaktion wird allgemein angenommen, die C-C-Kupplung vollziehe sich durch Dimerisierung der an der Oberfläche der Titanpartikel gebundenen Ketylradikale zum Pinacolat, gefolgt von stufenweiser Spaltung der C-O-Bindungen zum Alken und zu oberflächenoxidierten Titanpartikeln^[7a, 44].

Dieser bis heute^[8] weitverbreiteten^[7c, d, 114] Vorstellung stehen jedoch seit geraumer Zeit zahlreiche Hinweise gegenüber^[31a, b, 94, 103], daß TiCl_4 oder TiCl_3 in Lösung von den üblichen Reduktionsmitteln nicht zu metallischem Titan reduziert werden, und daß das Vorhandensein nullwertigen Titans keine Voraussetzung für die McMurry-Reaktion ist^[108].

Im folgenden geben wir einen Überblick über neuere Untersuchungen zur Struktur und Wirkungsweise gängiger und zugleich einiger neuer niedervalenter Titanreagentien. Wie sich herausstellte, führen Reduktionen von TiCl_3 mit LiAlH_4 (oder MgH_2), Mg und mit $\text{Zn}(\text{Cu})$ (in diesem Fall nur in Gegenwart des Carbonylsubstrats) in THF oder DME wie vermutet^[24] zu strukturell und in ihrer Reaktivität unterschiedlichen niedervalenten Titankomplexen und in keinem Fall zu nullwertigen Titanpartikeln.

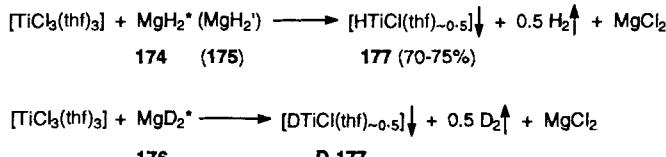
4.1. Chlorohydridotitan $[\text{HTiCl}(\text{thf})_{~0.5}]$ als aktive Spezies des McMurry-Reagens

4.1.1. Charakterisierung von $[\text{HTiCl}(\text{thf})_{~0.5}]_x$ und die Neuformulierung der McMurry-Reaktion

Das katalytisch hergestellte feste^[115] und gelöste Magnesiumhydrid^[116] (im folgenden als MgH_2^* **174** bzw. MgH_2' **175** bezeichnet) können als Reagentien zur Herstellung von intermetallischen Verbindungen und deren Hydriden in hochreaktiver Form verwendet werden^[19]. $[\text{TiCl}_3(\text{thf})_3]$ reagiert mit beiden aktiven Formen des Magnesiumhydrids in THF bei Raumtemperatur unter Entwicklung von Wasserstoff^[20]. Eine genaue Untersuchung der H_2 -Entwicklung ergab, daß mit steigendem $\text{MgH}_2'/\text{TiCl}_3$ -Verhältnis die H_2 -Menge zunächst zunimmt, und ab einem Molverhältnis von 1:1 bei 0.5 H_2/Ti konstant bleibt. Dieses Ergebnis gab einen ersten Hinweis dafür, daß unter den

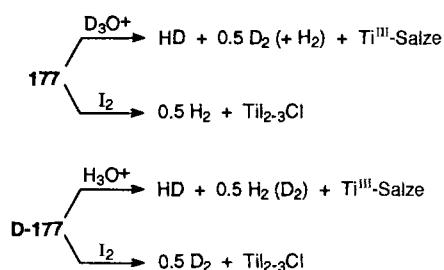
gewählten Bedingungen die Ti^{III}-Zentren formal nur bis zur Oxidationsstufe +II reduziert werden.

Bei der Umsetzung im Molverhältnis 1:1 fällt aus der THF-Lösung ein hochpyrophorer, schwarzer, röntgenamorpher Feststoff aus, der sich als das bis dahin unbekannte Chlorohydridotitan [HTiCl(thf)_{~0,51}] **177** (Schema 37) erwies; die deuterierte Verbindung **D-177** wird analog dargestellt.



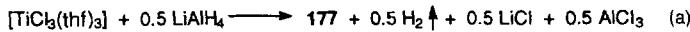
Schema 37. Synthese von 177 und D-177.

Die Deuterolyse von **177** liefert HD und D₂ (neben wenig H₂) sowie Ti^{III}-Salze, und die Hydrolyse von **D-177** ergibt HD, H₂ und Ti^{III}-Salze. Bei der Iodolyse von **177** bzw. **D-177** entstehen 0.5H₂ bzw. D₂ pro Ti (Schema 38). Das Vorliegen von hydridisch gebundenem Wasserstoff in **177** kann daher als gesichert gelten.



Schema 38. Umsetzungen mit 177 und D-177.

Wiederholte Synthesen des McMurry-Reagens ergaben, daß auch in diesem Falle **177** als Reaktionsprodukt entsteht. Die Reduktion von $TiCl_3$ mit 0.5 mol $LiAlH_4$ in THF verlief unter H_2 -Entwicklung (0.5 mol H_2 /mol Ti), und durch Zugabe von Pentan zur Reaktionsmischung ließ sich ein schwarzes, röntgenamorphes Pulver in 46% Ausbeute isolieren, das mit dem bereits hergestellten **177** im IR-Spektrum und in der Zusammensetzung übereinstimmte. Wie weiter unten gezeigt wird, ist **177** als Reagens für die McMurry-Reaktion voll aktiv. Die Bildung des McMurry-Reagens kann demnach wie folgt formuliert werden [Gl. (a)].



Die Umgebung des Titanzentrums in **177** wurde mit Röntgenabsorptionsspektroskopie (EXAFS)^[117] untersucht. Nach dem Vergleich des EXAFS-Spektrums von **177** mit dem einer Titanfolie konnte ausgeschlossen werden, daß **177** aus Titanpartikeln oder -Nanopartikeln^[113] besteht. Nach den Aussagen der EXAFS-Analyse befinden sich in der Umgebung des Titanabsorbers von **177** sowohl Sauerstoff- (0.4 Atome im Abstand

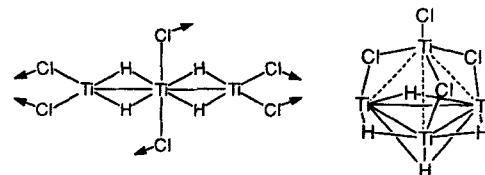
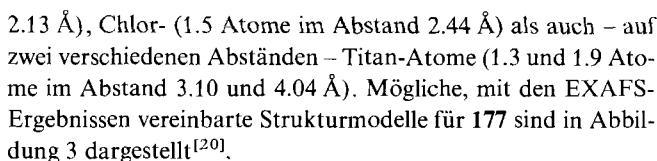
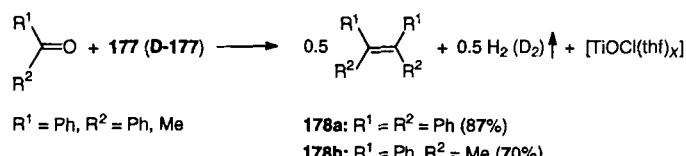


Abb. 3. Mögliche Strukturen von 177 (ohne THF-Moleküle).

Die Komplexe **177** und **D-177** erwiesen sich als für die reduktive Kupplung von Benzophenon zu Tetraphenylethen **178a** sowie von Acetophenon zu 2,3-Diphenyl-2-but-en **178b** aktiv (Schema 39)^[118]. Während der Reaktionen entstehen jeweils 0.5 mol H₂ bzw. D₂ pro mol Ti. Als anorganisches Endprodukt konnte Titan(III)-oxychlorid nachgewiesen werden, d. h. daß die McMurry-Reaktion mit **177** oder **D-177** so verläuft, wie in Schema 39 gezeigt ist.



Schema 39

Da die reduktive Kupplung von Carbonylverbindungen mit **177** unter den gleichen Bedingungen und mit ähnlichen Ausbeuten die jeweiligen Alkene liefert wie mit dem McMurry-Reagens^[113a, 119], und da außerdem **177** aus dem Reaktionsgemisch $TiCl_3/0.5\ LiAlH_4/THF$ isoliert werden kann [Gl. (a)], darf als erwiesen gelten, daß **177** und nicht feinkörniges Titan^[113] die aktive Spezies des häufig verwendeten McMurry-Reagens ist.

Um einen möglichst vollständigen Einblick in das Reaktionsgeschehen zu erhalten, wurden die McMurry- und verwandte Reaktionen jeweils bei tiefen Temperaturen gestartet, und in deren Verlauf die Reaktionstemperatur programmiert bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels erhöht. Dabei wurden durch Probenentnahme, rasche Hydrolyse der Proben und darauf folgende GC-Analyse die auftretenden organischen Zwischen- bzw. Endprodukte identifiziert und quantifiziert. Das Reaktionsprofil der McMurry-Reaktion von Acetophenon mit 177 als Reagens (Schema 39) zeigt Abbildung 4. Bereits bei tiefen Temperaturen kommt es zur Bildung des Pinacolates, während dieses erst bei höheren Temperaturen in das Alken umgewandelt wird. Das Auftreten von 2,3-Diphenyl-2-butanol **181** (Schema 40) als Nebenprodukt liefert einen experimentellen Hinweis für die stufenweise (radikalische)^[7a] Eliminierung von TiOCl aus dem Pinacolat **180**.

Von besonderem Interesse ist, daß zu Anfang der Reaktion noch eine mögliche Vorstufe des Pinacolats abgefangen werden

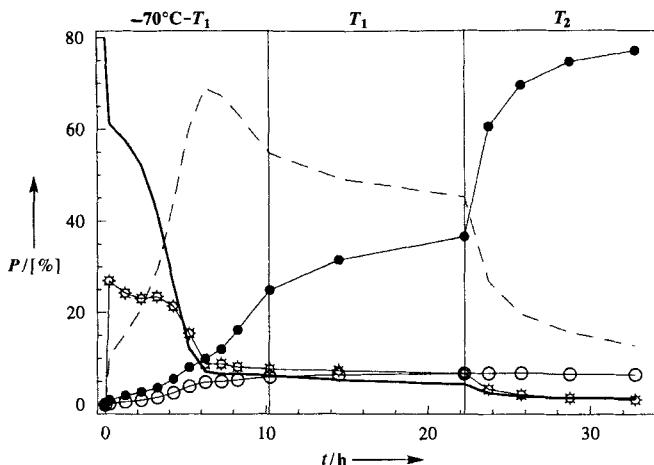


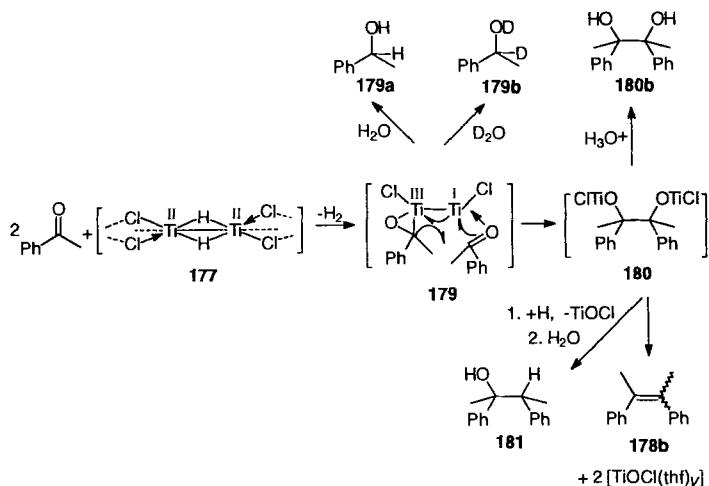
Abb. 4. Reaktionsverlauf der Kupplung von Acetophenon mit $[HTiCl(\text{thf})_{\sim 0.5}]$ 177 als Reagens (Molverhältnis 1:1) in THF; die Proben wurden mit H_2O hydrolysiert; (—) Acetophenon, (●) 2,3-Diphenyl-2-but-en 178b, (⊛) 1-Phenylethanol 179a, (---) 2,3-Diphenyl-2,3-butandiol 180b, (○) 2,3-Diphenyl-2-butanol 181; T_1 = Raumtemperatur; T_2 = Siedetemperatur. P = Produktverteilung.

Das hiermit wahrscheinlich gewordene Auftreten des side-on an das Titan koordinierten Acetophenons (linke Seite der Formel 179, Schema 40) als eine Vorstufe des Pinacolates bei der McMurry-Reaktion spricht eher für einen nucleophilen Reaktionsmechanismus als für einen radikalischen beim C-C-Kupplungsschritt aromatischer Ketone^[123]. Nach diesem Mechanismus und auf Basis der für 177 vorgeschlagenen Strukturmodelle (Abb. 3)^[20] kann man sich den Ablauf des C-C-Kupplungsschrittes an der Oberfläche der unlöslichen $[HTiCl(\text{thf})_{\sim 0.5}]$ -Partikel 177 (Schema 40) wie folgt vorstellen: Nachdem der Hydridligand in 177 durch das Keton verdrängt worden ist (die H_2 -Entwicklung findet bereits bei tiefer Temperatur statt^[20]!), koordiniert das Keton side-on an die freigewordene Stelle am Titanzentrum. Die anschließende C-C-Verknüpfung zum Pinacolat 180 findet durch einen nucleophilen Angriff des side-on-komplexierten und reduzierten Ketons an die Carbonylgruppe eines am benachbarten Titanatom koordinierten (jedoch nicht reduzierten) Ketonmoleküls statt (179). Alternativ könnte das „Keton-Dianion“ nucleophil ein freies Ketonmolekül angreifen (in Schema 40 nicht gezeigt).

4.1.2. Carbenoide Reaktionen von $[HTiCl(\text{thf})_{\sim 0.5}]$

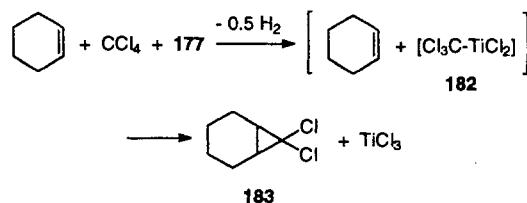
Weitere Analogien im Reaktionsverhalten zwischen 177 und dem McMurry-Reagens sind an den Reaktionen mit geminalen Dichlorverbindungen erkennbar.

Die Synthesen von 7,7-Dichlornorcaran 183 aus Cyclohexen und Tetrachlorkohlenstoff sowie von Tetraphenylethen 178a aus Dichlordiphenylmethan in Gegenwart des McMurry-Reagens wurden von Mukaiyama et al.^[125] bzw. von Olah et al.^[126] beschrieben. Zu den gleichen Reaktionsprodukten in ähnlichen Ausbeuten führen auch die analogen Reaktionen mit 177. Da gleich zu Beginn der Reaktionen ca. 0.5 mol H_2 pro mol 177 freigesetzt werden^[124] und TiCl_3 als anorganisches Endprodukt entsteht, lassen sich die Reaktionen mit den titanhaltigen Carbenoiden 182 und 184 (Schema 41 bzw. 42)^[127, 128] als Zwischenstufen formulieren. Im Fall der in Schema 42 gezeigten Reaktion konnte durch Auffangen mit Ethanol unter Bildung von Chlordiphenylmethan 185 als Reaktionsprodukt (Abb. 5) das Auftreten von 184 als Vorstufe zum Alken 178a eindeutig gezeigt werden^[124].

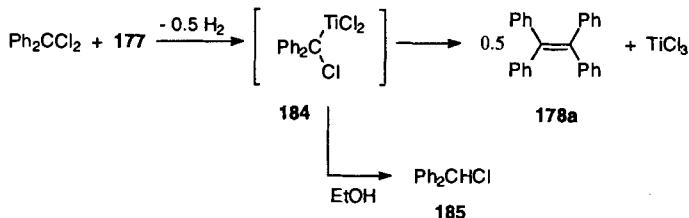


Schema 40. Umsetzung von Acetophenon mit 177 und Folgereaktionen.

konnte, die bei der Hydrolyse 1-Phenylethanol 179a liefert. Der Anteil an Hydrolyseprodukt 179a (Abb. 4) beträgt 20–25 % zu Beginn und strebt im weiteren Verlauf der Reaktion gegen Null. 179a erscheint daher als Hydrolyseprodukt des postulierten^[9a, 12, 16, 17, 93b, 106] „Keton-Dianion“-Zwischenproduktes der McMurry-Reaktion (siehe linke Seite der Formel 179 in Schema 40). Diese Annahme wurde durch ein Deuterolyseexperiment bei tiefer Temperatur unterstützt, wobei in 23% Ausbeute das zu 98% in 1-Position deuterierte 1-Phenylethanol 179b entstand. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß ein „Keton-Dianion“ die Vorstufe des Titanpinacolates 180 ist. Die Existenz von „Dianionen“ aromatischer Ketone wurde durch Röntgenstrukturanalysen von Dilithiumbenzophenon^[120] und Ytterbiumbenzophenon^[121] belegt. In beiden Fällen ist die Carbonylgruppe side-on an das Metallzentrum gebunden. Zr- und Hf-Komplexe mit side-on-koordinierten Carbonylverbindungen sind ebenfalls bekannt und treten als Zwischenstufen von C-C-Kupplungen auf^[122].



Schema 41. Synthese von 183.



Schema 42. Synthese von 185 und 178a.

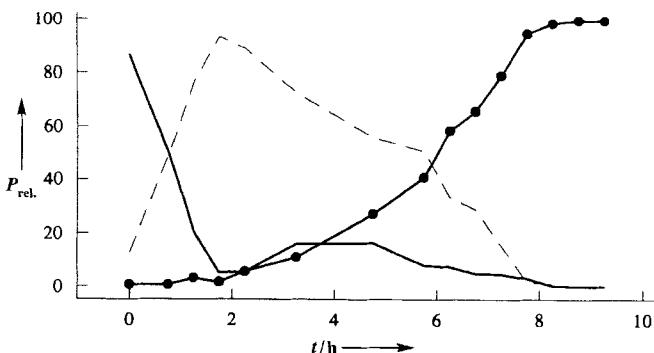
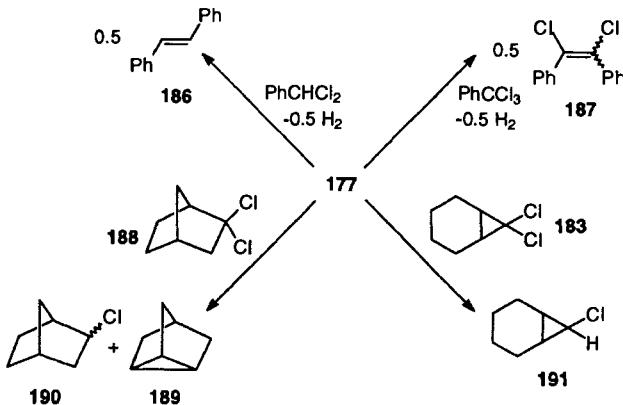


Abb. 5. Reaktionsverlauf der Kupplung von Chlordiphenylmethan mit $[HTiCl(THF)_{0.2-0.3}]$ 177 als Reagens (Molverhältnis 1:1) in THF; die Proben wurden mit EtOH protolysiert; (—) Diphenylmethylenechlorid, (●) Tetraphenylethen 178a; (---) Diphenylchlormethan 185. P_{rel} = relativer Produktanteil.

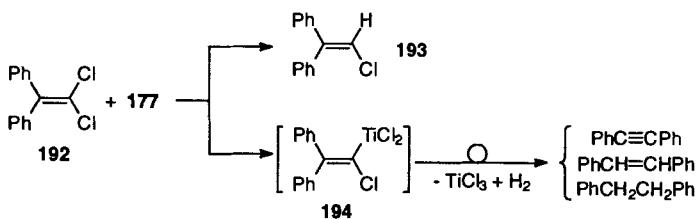
Auch die Umwandlungen von Benzalchlorid in (*E*)-Stilben 186 (97%, Schema 43) sowie von Benzotrichlorid zu 1,2-Dichlorstilben 187 (81%) in Gegenwart von 177 verlaufen wahr-



Schema 43.

scheinlich ebenfalls über titanhaltige Carbenoid-Zwischenstufen. Eine für Carbene typische Umlagerung zum Nortricyclan 189 (im Gemisch mit 2-Chlornorbornan 190) konnte bei der Reaktion von 2,2-Dichlornorbornan 188 mit 177 beobachtet werden. 7,7-Dichlornorcaran 183 lieferte dagegen mit 177 nur das Monoenthalogenierungsprodukt 7-Chlornorcaran 191.

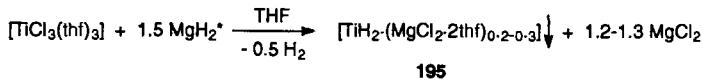
Bei der Reaktion von 1,1-Dichlor-2,2-diphenylethen 192 mit 177 (Schema 44) konnte die für Carbenoide charakteristische Fritsch-Bultenberg-Wiechell-Umlagerung^[127] (über 194) anhand der Produkte Diphenylacetylen, Stilben und 1,2-Diphenylethan (Gesamtausbeute ca. 25%) nachgewiesen werden. Als Hauptprodukt (ca. 75%) entstand jedoch das 1-Chlor-2,2-diphenylethen 193^[124].



Schema 44. Fritsch-Bultenberg-Wiechell-Umlagerung von 192.

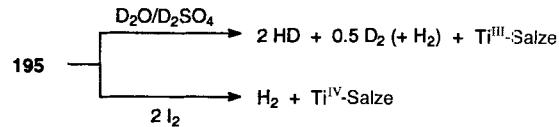
4.2. $[TiH_2 \cdot (MgCl_2 \cdot 2\text{thf})_{0.2-0.3}]$ – ein neuartiges, hochreaktives Titandihydrid

Läßt man $TiCl_3$ mit $MgH_2^{[115]}$ in THF nicht im Molverhältnis von 1:1 sondern von 1:1.5 reagieren, so läßt sich aus dem Reaktionsgemisch in 77% Ausbeute der schwarze, hochpyrophore, röntgenamorphe Feststoff $[TiH_2 \cdot (MgCl_2 \cdot 2\text{thf})_{0.2-0.3}]$ 195 (Schema 45) isolieren^[129]. Die Deuterolyse von 195 liefert



Schema 45. Synthese von 195.

2.5 mol eines Gemisches aus HD , D_2 und wenig H_2 pro mol Titan mit dem H/D-Verhältnis von 2/3; bei der Iodolyse von 195 entsteht 1.0 mol H_2 pro mol Titan (Schema 46). Es handelt sich demnach um ein Ti^{II} -Dihydrid. Da 195 mit einem relativ konstanten Anteil von 0.2–0.3 mol $MgCl_2$ pro Mol Titan anfällt, der sich durch Waschen mit THF kaum vermindern läßt, ist anzunehmen, daß in 195 $MgCl_2$ sowie $MgCl_2 \cdot 2\text{thf}$ chemisch gebunden sind.



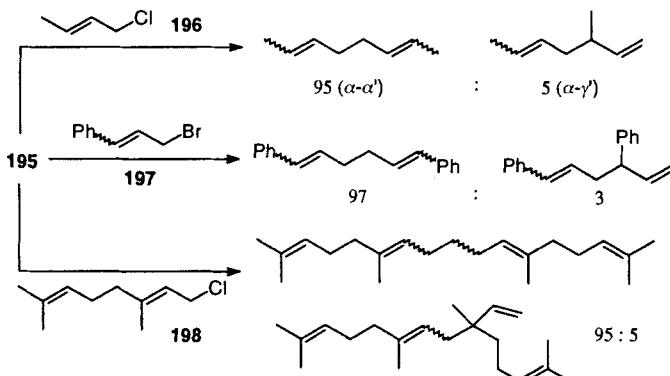
Schema 46. Umsetzungen mit 195.

Die Eigenschaften des neuen Titandihydrids weichen stark von denen des bisher bekannten anorganischen Feststoffs TiH_2 ^[130] ab. Im Gegensatz zu TiH_2 zeigt 195 eine gewisse – wenn auch geringe – Löslichkeit in THF (ca. 0.015 mol L^{-1} bei 20°C), die wahrscheinlich auf der solubilisierenden Wirkung von $MgCl_2 \cdot 2\text{thf}$ beruht. 195 ist thermisch wesentlich instabiler als TiH_2 ^[130]. In siedendem THF, 1,4-Dioxan, Toluol oder Tetramethylethylendiamin spaltet 195 innerhalb von wenigen Stunden Wasserstoff quantitativ ab. Als Dehydrierungsprodukte entstehen feinverteiltes Titan und $MgCl_2$ oder ein $MgCl_2$ -Donoraddukt. Beim Umgang mit festem 195 ist Vorsicht geboten, da sich der hochpyrophore Feststoff ab ca. 90°C explosiv (!) zersetzt. Die stark exotherme Zersetzung von festem 195 ist wahrscheinlich auf die Reaktion des niedervalenten Titans mit dem komplexgebundenen THF zurückzuführen^[129].

Nach vorläufigen Untersuchungen^[129] eignet sich 195 als Reagens für die Desoxygierung und die Dehalogenierung von organischen Verbindungen. So werden Acetophenon und Benzophenon von 195 in einer McMurry-Reaktion in die entsprechenden Alkene umgewandelt, wohingegen Diisopropylketon, Cyclohexanon und 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon zu den entsprechenden sekundären Alkoholen reduziert werden; Benzaldehyd wird zu Toluol reduziert. 1,2-Diole und Epoxide lassen sich mit 195 in teilweise recht hohen Ausbeuten zu Alkenen desoxygieren. Erwähnenswert sind ferner die mit 195 durchführbaren Reduktionen von *n*-Hexanol zu *n*-Hexan, von Cy-

clohexanol zu Cyclohexan, und von 1,6-Hexandiol und 1,8-Octandiol zu Gemischen von *n*-Alkanen und Monoalkoholen. Allerdings wurden bei diesen Reaktionen bisher nur Umsätze von 40–50 % erreicht.

1,2-Dichlor-, 1-Chlor-2-hydroxy- und 1,2-Dibromcyclohexan ließen sich mit **195** in hohen Ausbeuten zu Cyclohexen enthalogenieren. Von Interesse ist auch die in einigen Fällen mit **195** als Reagens beobachtete, regioselektive Kupplung von Allylhalogeniden zu 1,5-Dienen. So konnten (*E*)-Crotylchlorid **196**, Cinnamylbromid **197** und Geranylchlorid **198** auf diesem Wege in Gesamtausbeuten von 85–98 % und mit α - α' / α - γ' -Selektivitäten von 95/5 oder 97/3 zu den entsprechenden 1,5-Dienen dimerisiert werden (Schema 47)^[131]. Hoch regio- und stereoselektive reduktive Kupplungen von Allylhalogeniden zu 1,5-Dienen sind erst seit kurzem mit Hilfe von aktiviertem Barium^[132] möglich.



Schema 47. Kupplung der Allylhalogenide **196**–**198**.

4.3. Niedervalente Titankomplexe aus Titanhalogeniden und Magnesium in THF – $[\text{Ti}(\text{MgCl}_2)(\text{thf})_x]$ als anorganische Grignard-Verbindung

Wie in Abschnitt 4 erörtert, wurde die Reaktion von Titanchloriden mit Magnesium in THF in der Vergangenheit intensiv untersucht, insbesondere im Hinblick auf die Herstellung von Katalysatoren und Reagentien für die McMurry-Reaktion^[113], N₂-Fixierung^[110], H₂-Fixierung oder andere Reaktionen^[111, 112]. Nach unseren Untersuchungen^[21] verläuft die Reduktion von α -TiCl₃ (oder TiCl₄) mit überschüssigem Magnesium in THF bei Raumtemperatur zweistufig (Abb. 6 und Schema 48). In der ersten, relativ schnellen Stufe der Reaktion werden 1.5 mol Mg pro mol Ti verbraucht, so daß das Mg:Ti-Verhältnis in Lösung auf den Wert von 1.5 (im Falle von TiCl₄ auf 2.0) ansteigt (Abb. 6). Bei der Protolyse der schwarzen Lösung (Schema 48) entstehen 1.5 mol H₂ pro mol Ti sowie Ti^{III}. Dies bedeutet, daß in Lösung das Titan formal in der Oxidationsstufe 0 vorliegt. Wird die Reaktion bis zu dieser Stufe in einer mit MgCl₂ gesättigten THF-Lösung durchgeführt, kristallisieren 0.5 mol MgCl₂ pro mol Ti aus der übersättigten Lösung aus. Dies zeigt, daß bei der Reaktion 0.5 mol freies MgCl₂ pro mol Ti entstehen. In der ersten Stufe der Reaktion findet demnach die Bildung von 0.5 mol MgCl₂ und von 1 mol des Dimetallkomplexes $[\text{TiMgCl}_2(\text{thf})_x]$ **199** (Schema 48) statt.

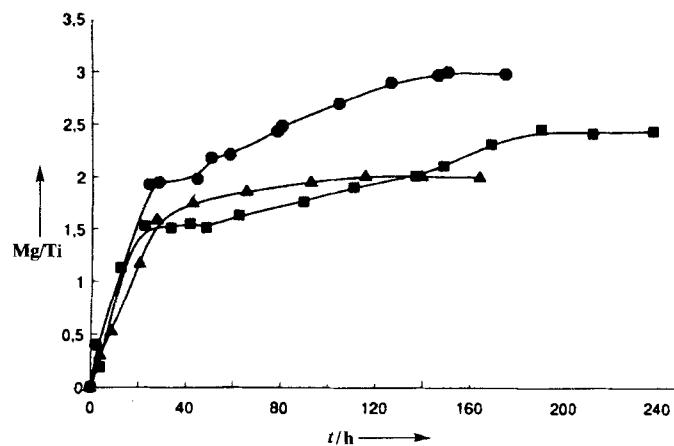
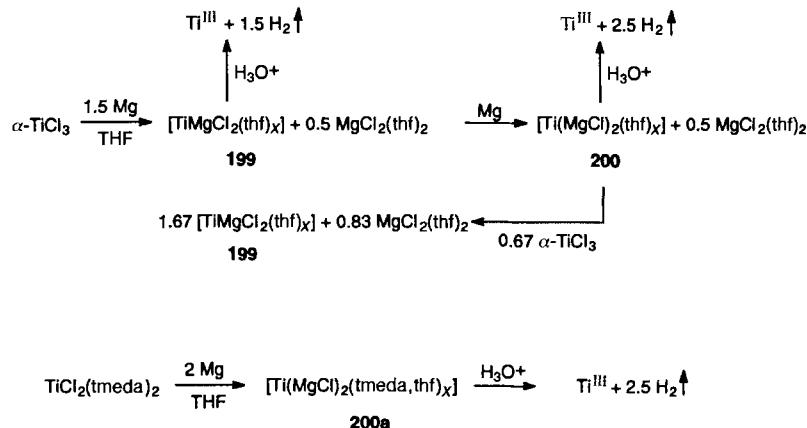


Abb. 6. Der Anstieg des Mg/Ti-Verhältnisses in Lösung während der Reaktion von α -TiCl₃ (■), TiCl₄ (●) und $[\text{TiCl}_2(\text{tmida})_2]$ (▲) mit Magnesiumspänen (Molverhältnis ca. 10:1) in THF bei Raumtemperatur.

Im zweiten, wesentlich langsameren Reaktionsschritt wird die Auflösung von einem weiteren mol Mg pro mol Ti beobachtet (Abb. 6). Die Existenz des stärker reduzierten Komplexes $[\text{Ti}(\text{MgCl}_2)(\text{thf})_x]$ **200** wird durch Hydrolyse zu 2.5 mol H₂ pro mol Ti und Ti^{III} (Schema 48) belegt, was einer formalen Oxidationsstufe des Titanzentrums in **200** von –II entspricht. Wie die Reaktion mit TiCl₃ zeigt, ist die Reduktion von **199** zu **200** reversibel. Der Verbrauch von insgesamt 2.5 mol Mg pro mol Ti bei der Reaktion von TiCl₃ mit Mg und die Bildung eines Komplexes mit dem Ti:Mg:Cl-Verhältnis von 1:2:2 aus TiCl₄ und Mg (Schema 48) bestätigen die früheren Ergebnisse von Yamamoto et al.^[110] (Schema 35) und Sobota et al.^[111, 112] (Schema 36).

Das Komplexsystem **200a** mit dem Ti:Mg:Cl-Verhältnis von 1:2:2 ist auch aus $[\text{TiCl}_2(\text{tmida})_2]$ ^[134] und Mg in THF zugänglich, wobei auf diesem Wege kein MgCl₂ als Nebenprodukt gebildet wird. Dementsprechend wird das Plateau des Mg/Ti-Verhältnisses (Abb. 6) nach der Aufnahme von 2.0 mol Mg pro mol Ti erreicht, und bei der Hydrolyse werden wiederum 2.5 mol H₂ pro mol Ti (Schema 48) abgegeben. Die Komplexe **199**, **200** und **200a** können nach Entfernen des Lösungsmittels als schwarze, röntgenamorphe Pulver mit variablem THF- bzw. TMEDA-Gehalt erhalten werden.



Schema 48.

Der Komplex **200** wurde als Feststoff und in Lösung strukturell EXAFS-spektroskopisch^[117] (Titan-K-Kante) untersucht. Danach weist **200** den bisher kürzesten beobachteten Ti-Mg-Abstand von 2.72 Å auf, der nach Vergleich mit röntgenographisch bestimmten Übergangsmetall-Mg-Abständen in Übergangsmetall-Mg-Komplexen^[135–137] auf eine kovalente Ti-Mg-Bindung hindeutet. Nach der Auswertung des EXAFS-Spektrums besteht die Umgebung des Titanzentrums in **200** aus 1.4(4) Sauerstoff- (2.03 Å), 5(2) Kohlenstoff- (3.02 Å), 2.2(4) Magnesium- (2.72 Å) und 3.6(7) Chloratomen (4.05 Å). Die Ergebnisse der EXAFS-Analyse deuten auf zwei THF-Liganden und zwei an Cl-Atome gebundene Mg-Atome in der Koordinationssphäre des Titans in **200** hin. Das einfachste, auf Basis der EXAFS-Daten denkbare Strukturmodell für **200** ist das eines Dimers, in dem, wie in Abbildung 7 a, die beiden Titaneinheiten über Chlorbrücken verbunden sind. Eine ähnliche dimere Struktur mit Halogenbrücken wurde früher von Green et al.^[135] durch Röntgenstrukturanalyse des kristallinen Komplexes $\{[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{H})\text{MgBr}(\text{OEt}_2)\text{MgBr}(\text{C}_6\text{H}_{11})]\}_2$ **201** (Abb. 7 b) festgestellt. Das durch EXAFS-Analyse, Vergleich mit **201** und chemische Reaktivität (siehe oben) gestützte Strukturmodell für **200** unterscheidet sich von dem ursprünglichen Strukturvorschlag^[112] (Formel 173) unter anderem durch das Fehlen von direkten Ti-Cl-Bindungen.

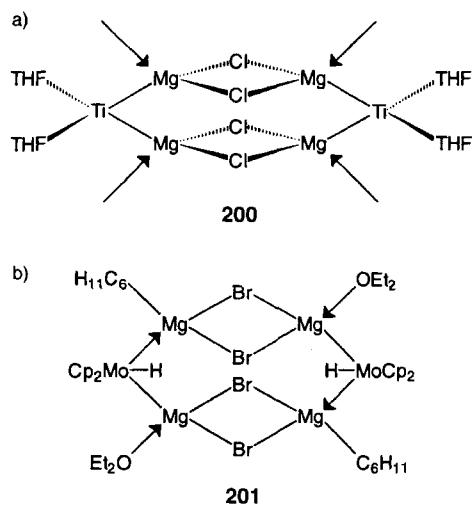
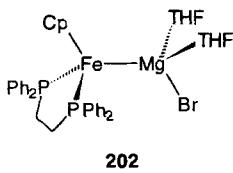


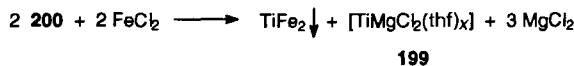
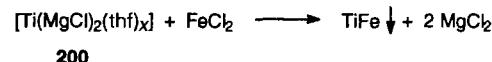
Abb. 7. a) Strukturmodell für $[\text{Ti}(\text{MgCl})_2(\text{thf})_3]$ 200 (nach chemischen und spektroskopischen Ergebnissen). b) Kristallstruktur des anorganischen Grignard-Komplexes $\{[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{H})\text{MgBr}(\text{OEt}_2)\text{MgBr}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2]\}_2$ 201 [135].

Der Molybdänkomplex **201**^[135] wie auch der Eisenkomplex nach Felkin^[136] [$\text{CpFe}(\text{diphos})\text{MgBr}(\text{thf})_2$] (diphos = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan) **202** wurden vor 20 Jahren entdeckt.



Der Komplex **200** und andere kürzlich von uns beschriebene^[133] rein anorganische Komplexe der allgemeinen Formel $\{ [M(MgCl)_n \cdot (thf)_x]_p \}$ ($M = Ni, Fe, Pd, Pt, Ru, Rh, Ir; n = 1, 2, 3$) können ebenso als anorganische Grignard-Analoga bezeichnet werden. Als anorganische Grignard-

Reagentien eignen sich die Komplexe $\left[\{M(MgCl)_n(THF)_x\}_p\right]$ für die naßchemischen Synthesen von hochaktiven, nanokristallinen Metallen, Intermetallen und Legierungen^[19, 133]. So reagiert **200** mit $FeCl_2$ in THF zu einem feinkörnigen hochaktiven Pulver, das nach dem Mößbauer-Spektrum aus den intermetallischen Phasen $TiFe$ und $TiFe_2$ im Verhältnis von ca. 2:1 besteht; elementares Eisen konnte in der Probe nicht nachgewiesen werden. Die Bildung der beiden intermetallischen Verbindungen kann durch die Gleichungen in Schema 49 beschrieben werden, wobei bei der Bildung von $TiFe_2$ der lösliche Ti^0 -Komplex **199** als Nebenprodukt entsteht^[133].



Schema 49.

Es war von Interesse festzustellen, wie sich die beiden löslichen Titankomplexe **199** und **200** als Reagenzien für die Carbonylkupplung verhalten. Wie das Reaktionsprofil der Umsetzung von Acetophenon mit **200** (Molverhältnis 1:1:1; Abb. 8)

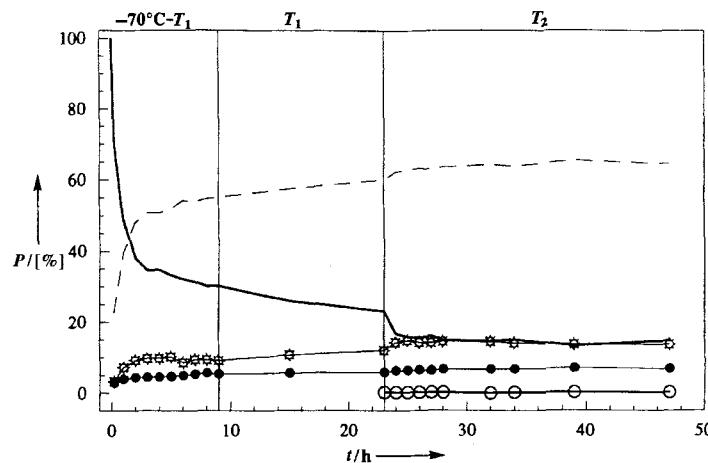
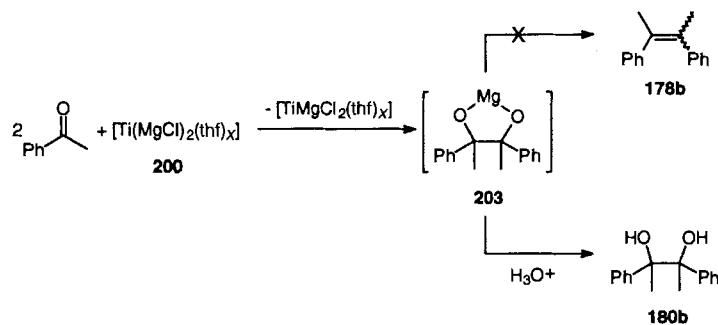


Abb. 8. Reaktionsverlauf der Kupplung von Acetophenon mit $[\text{Ti}(\text{MgCl}_2)_2(\text{thf})_x]_{200}$ als Reagens (Molverhältnis 1.1:1) in THF; die Proben wurden mit H_2O hydrolysiert; (—) Acetophenon, (---) 2,3-Diphenyl-2,3-butadiol **180**a****, (●) 1-Phenylethanol **179**a****, (●) 2,3-Diphenyl-2-buten **178**b**** (○) 2,3-Diphenyl-2-butin **181**. T_1 = Raumtemperatur; T_2 = Siedetemperatur. P = Produktverteilung.

zeigt, entsteht bei der Reaktion das erwartete 2,3-Diphenyl-2-but en in nur geringer Menge, da die Reaktion auf der Pinacolstufe stehenbleibt. Einen nahezu identischen Reaktionsverlauf wie der in Abbildung 8 dargestellte nimmt auch die Reaktion von Acetophenon mit dem Ti^0 -Komplex **199**. Außerdem ändert sich die Verteilung der Reaktionsprodukte nur unbedeutend, wenn die Molverhältnisse **199** und **200**/Acetophenon von 2:1 zu 1:2 variiert werden.

Eine mögliche Erklärung für dieses unerwartete Ergebnis ist, daß bei der Reaktion von **200** (oder **199**) mit Acetophenon nicht das Titan-, sondern das Magnesiumpinacolat **203** (Schema 50)



Schema 50.

entsteht. Aus Magnesiumpinacolaten ist bekanntlich eine Abspaltung von Magnesiumoxiden unter Bildung von Alkenen nicht möglich.

Es stellte sich jedoch heraus, daß die McMurry-Kupplung von Acetophenon zum Alken mit dem System $\text{TiCl}_3/\text{Mg}/\text{THF}$ dennoch in hohen Ausbeuten realisiert werden kann. Anstelle der Vorreduktion von TiCl_3 mit Mg in siedendem THF^[113a] und bei Raumtemperatur zu den löslichen Komplexen **199** bzw. **200** (Schema 48), wurde in dem betreffenden Versuch TiCl_3 nach der Instant-Methode^[117] (Abschnitt 3.4.1) in Gegenwart von Acetophenon mit Mg-Pulver umgesetzt. Wie Abbildung 9

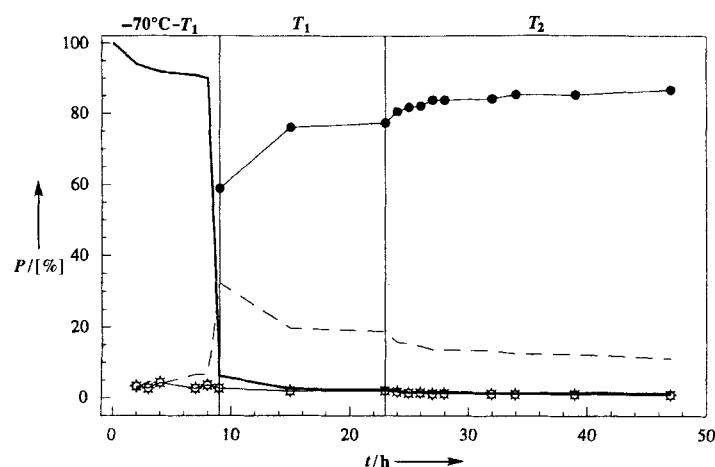
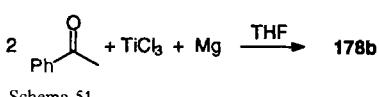


Abb. 9. Reaktionsverlauf der Kupplung von Acetophenon im TiCl_3/Mg -System unter Instant-Bedingungen (Molverhältnis 1:1.1:4.4) in THF; die Proben wurden mit H_2O hydrolysiert; (—) Acetophenon, (---) 2,3-Diphenyl-2,3-butandiol **180b**, (●) 2,3-Diphenyl-2-butene **178b**, (◆) 1-Phenylethanol **179a**. T_1 = Raumtemperatur; T_2 = Siedetemperatur. P = Produktverteilung.

zeigt, kommt es bei diesem Vorgehen, über die Zwischenstufe des Pinacolates, bereits bei Raumtemperatur zur Bildung des Alkens **178b**, dessen Ausbeute bei Siedetemperatur auf über 80% ansteigt (Schema 51)^[1138].

Wie der Vergleich der Abbildungen 8 und 9 lehrt, kann die reduktive Kupplung von Acetophenon, unter sonst identischen Bedingungen, je nach Vorreduktions- oder Instant-Methode zu



Schema 51.

verschiedenen Produkten führen: zum Pinacol **180b** oder zum Alken **178b**. Bei dem Versuch nach der

Instant-Methode (Schema 51) müssen an dem Prozeß von **199** oder **200** verschiedene, wahrscheinlich Ti^{I} - und/oder Ti^{II} -Spezies (siehe Abschnitte 4.1 und 4.4 sowie Lit.^[103, 104]) beteiligt sein^[139].

4.4. Vergleich zwischen $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]$ /Zn(Cu) und $\text{TiCl}_2 \cdot \text{LiCl}$ als Kupplungsreagentien in der McMurry-Reaktion

Nach dem 1989 von McMurry beschriebenen Vorgehen^[193a] wird zur Durchführung der McMurry-Reaktion der $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]$ -Komplex in siedendem DME mit dem Zn(Cu)-Paar vorreduziert und die so erhaltene aktive Titansuspension darauf folgend bei Rückflußtemperatur mit dem Carbonylsubstrat zum Alken umgesetzt. Es wird vermutet^[7a, 8], daß auch in diesem Falle feinverteiltes metallisches Titan die aktive Spezies ist.

Anstelle der Vorreduktion von Titanhalogeniden mit Zink wurde kürzlich, insbesondere für die titaninduzierten Pyrrol- und Indolsynthesen^[9–18] die in Abschnitt 3.4.1 erörterte Instant-Methode^[117] vorgeschlagen. Dabei wird auf Vorreduktion bewußt verzichtet und direkt TiCl_3 gelöst in DME in Gegenwart des Carbonylsubstrates mit Zinkpulver zur Reaktion gebracht. Als eine Ursache für die ausgezeichneten Ergebnisse bei der Synthese von Indolen nach dieser Methode wird der Umstand angesehen, daß die Reduktion des Ti^{III} -Zentrums innerhalb der IR-spektroskopisch nachweisbaren TiCl_3 -Substrat-Komplexe (Schema 27) erfolgt.

4.4.1. Versuche zur Reduktion von $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]$ mit Zn in DME

Bei den Bemühungen zur Aufklärung der Wirkungsweise des präparativ bedeutenden $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]$ /Zn- oder Zn(Cu)-Reagens wurde zunächst versucht, die Natur der aktiven Spezies zu erhellen, die in diesem System nach der Vorreduktions-Methode entsteht. Hierzu wurden die getrennten Feststoffe und Filtrate, die durch 20ständiges Kochen von $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]$ mit Zn(Cu), mit Zn(Cu) in Gegenwart von Pyridin oder mit aktivem Zink (Zn^*)^[140] erhalten worden waren, einzeln auf ihre Aktivität für die McMurry-Kupplung von Acetophenon zu 2,3-Diphenyl-2-butene **178b** getestet. Dabei erwiesen sich alle drei isolierten Feststoffe als Kupplungsreagentien voll aktiv, während von den Filtraten nur dasjenige aus dem Versuch mit Zn^* eine geringfügige Aktivität zeigte^[141]. Überraschenderweise konnten die isolierten Feststoffe mit kombinierten TEM-EDX-Analysen (Transmission Electron Microscopy – Energy Dispersive X-ray), Röntgenpulveranalysen und IR-Spektren nur als Gemische der Edukte identifiziert werden, d. h. es konnten keinerlei Hinweise für die Bildung niedervalenter Titanspezies gefunden werden! Das mehrstündige Kochen des $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]$ /Zn(Cu)-Gemisches vor der Zugabe des Carbonylsubstrates bei der McMurry-Kupplung zu Pinacolen oder Alkenen ist daher überflüssig^[22, 124].

Wie die im folgenden Abschnitt beschriebenen Versuche zeigen, findet die Reduktion von TiCl_3 durch Zn erst in Gegenwart des (koordinierten) Acetophenons statt, d. h. die McMurry-Reaktion in diesem System verläuft in jedem Fall nach der Instant-Methode^[117].

4.4.2. Stöchiometrie und Reaktionsablauf der McMurry-Kupplung von Acetophenon mit $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]/\text{Zn}(\text{Cu})$ in DME

Die Bildung eines Donor-Acceptor-Komplexes zwischen Acetophenon und TiCl_3 in DME kann durch die Verschiebung der Carbonylvalenzschwingung von Acetophenon von 1680 cm^{-1} nach 1620 cm^{-1} im IR-Spektrum des festen Acetophenon- TiCl_3 -Adduktes **204** (Schema 52) belegt werden. Da TiCl_3 durch $\text{Zn}(\text{Cu})$ erst in Gegenwart des Acetophenons reduziert wird, ist davon auszugehen, daß durch die Komplexbildung das Reduktionspotential des TiCl_3 -Acetophenon-Systems im Vergleich zu dem von TiCl_3 gesenkt wird, und daß die Reaktion mit der Reduktion eines TiCl_3 -Acetophenon-Komplexes durch $\text{Zn}(\text{Cu})$ beginnt (Schema 52). Diese Vorstellung wird durch die Ergebnisse unterstützt, wonach die McMurry-Reaktion von Acetophenon selbst mit Metallen wie Fe und Sn als Reduktionsmittel für TiCl_3 gelingt (siehe unten), die in der Spannungsreihe noch wesentlich tiefer als Zn stehen.

Das mit dem $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]/\text{Zn}(\text{Cu})$ -Reagens von -60°C bis zur Siedetemperatur von DME erhaltene Reaktionsprofil ist in Abbildung 10 gezeigt. Auffällig ist, daß zwischen 0°C und Raumtemperatur die Reaktion auf der Pinacolatstufe stehenbleibt. Erst durch mehrstündigiges Erhitzen des Reaktionsgemisches zum Sieden wird das Pinacolat quantitativ in das 2,3-Diphenyl-2-butene **178b** umgewandelt. Dies ermöglichte es, die Stöchiometrie der beiden Reaktionsschritte aufzuklären.

In DME gelöstes $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]$, Acetophenon und $\text{Zn}(\text{Cu})$ (Molverhältnis 1:1:2.3) wurden zwischen -50 und 0°C zur Reaktion gebracht und anschließend nicht umgesetztes $\text{Zn}(\text{Cu})$ und entstandenes $[\text{TiCl}_2 \cdot \text{ZnCl}_2(\text{dme})_{2.2}]$ **206** (Schema 52) von der Reaktionslösung abgetrennt. Beim Stehenlassen der Lösung bei 0°C schied sich weiteres violettes **206** ab, während in der Lösung der Komplex **205a** neben wenig ZnCl_2 verblieb. Die

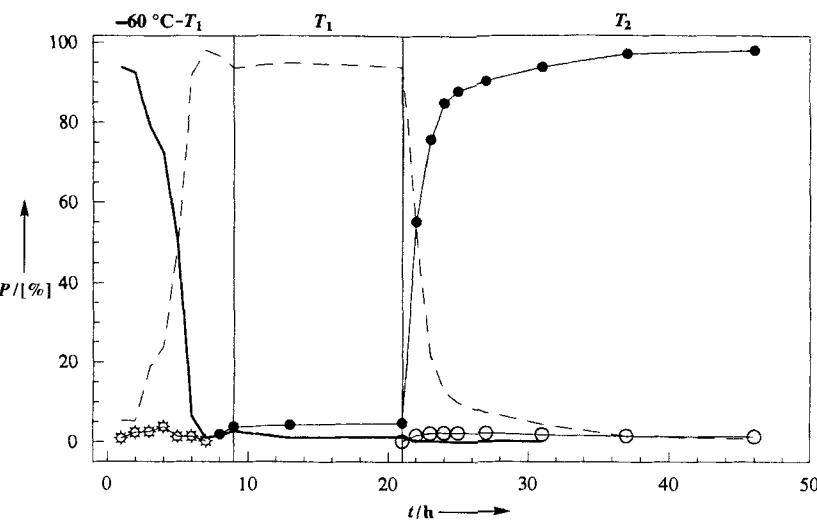
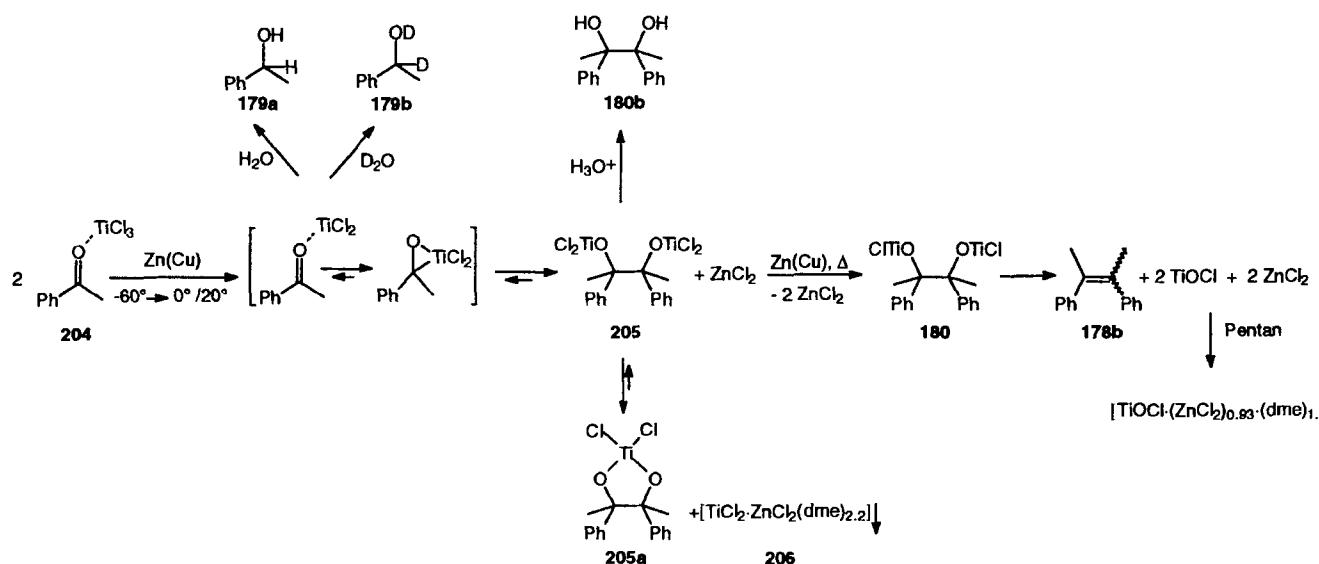


Abb. 10. Reaktionsverlauf der Kupplung von Acetophenon mit $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]/\text{Zn}(\text{Cu})$ -Reagens (Molverhältnis 1:4:16) in DME; die Proben wurden mit H_2O hydrolysiert: (—) Acetophenon (---) 2,3-Diphenyl-2,3-butanol **180b**, (●) 2,3-Diphenyl-2-butene **178b**, (⊗) 1-Phenylethanol **179a**, (○) 2,3-Diphenyl-2-butanol **181**. T_1 = Raumtemperatur; T_2 = Siedetemperatur. P = Produktverteilung.

geringe Löslichkeit von **206** bewirkt anscheinend die Disproportionierung des zunächst gebildeten Titanpinacolats **205** zu **205a** und **206**, in denen die Titanzentren die Oxidationsstufen +IV bzw. +II aufweisen (Schema 52). Aus der Menge der entstandenen Komplexe **205a** und **206** läßt sich schließen, daß die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches auf der Pinacolatstufe **205** + ZnCl_2 entspricht und daß die Disproportionierung (**205** \rightarrow **205a** + **206**) praktisch vollständig abläuft. Aus diesen Ergebnissen folgt weiter, daß die Reaktion bis zur Pinacolatstufe mit dem Verbrauch von 1 mol $\text{Zn}(\text{Cu})$ pro mol **205** einhergeht, was formal eine vorübergehende Reduktion dreiwertiger Titanzentren zu zweiwertigen einschließt. In der Pinacolatstufe **205** liegen wiederum Ti^{III} -Zentren vor.

In einem weiteren Versuch wurden Acetophenon, $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]$ und $\text{Zn}(\text{Cu})$ im Molverhältnis 1:1:1 in DME 48 h zum Sieden erhitzt (Tabelle 5, Nr. 3), was in 84% Ausbeute zum Alken **178b** und zum vollständigen Verbrauch von $\text{Zn}(\text{Cu})$ führt.



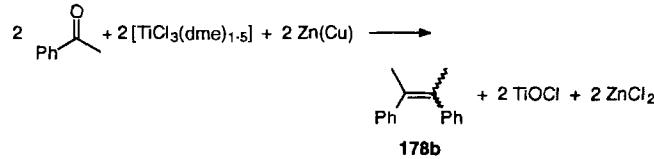
Schema 52. Synthesen mit **204**.

Tabelle 5. Reduktive Kupplung von Acetophenon (AC) mit dem $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]/\text{Zn}(\text{Cu})$ -Reagens in DME; Einfluß der Reaktionstemperatur und der Variation des Molverhältnisses der Reaktanten auf die Verteilung der Reaktionsprodukte.

Nr.	AC: $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]:\text{Zn}(\text{Cu})$	$T [^\circ\text{C}]$	$t [\text{h}]$	Ausb. [%] [b]		
				AC	180b	178b
1	1:0.5:0.5	0 [a]	1.5	3.8	93.8	2.3
			16.6	9.4	38.4	36.8
2	1:1:1	0 [a] [a]	161.5	5.2	7.9	46.9
			1.5	1.0	94.5	3.6
			16.6	0.5	19.6	76.5
3	1:1:1	[a] 0 [a]	161.5	0	3.7	93.5
			48		84 [c]	
			1.5	2.2	96.2	1.6
4	1:2:1	[a] 0 [a]	16.6	0	3.3	93.7
			161.5	0	1.7	93.9
			40.5	0	3.3	94.9
5	1:2:2	0 [a] [a]	1.5	0.7	97.5	1.9
			16.6	0	1.6	97.0
			40.5	0	0.7	98.0
6	1:4:16	−60 → 0 [a]	7	1.0	98.0	0
			46	0	0.7	98.0

[a] Siedetemperatur. [b] Nach der Hydrolyse. [c] Ausbeute des isolierten Produkts.

te. Aus der Reaktionslösung fiel nach Zugabe von Pentan ein Feststoff mit der Formel $[\text{TiOCl} \cdot (\text{ZnCl}_2)_{0.9}(\text{dme})_{1.5}]$ aus (Schema 52). Der Gesamtverbrauch von ca. 2 mol $\text{Zn}(\text{Cu})$ pro mol **178b** und die Zusammensetzung des anorganischen Endproduktes der Reaktion (TiOCl) zeigen, daß zur Pinacolat→Alken-Umwandlung ein weiteres Moläquivalent $\text{Zn}(\text{Cu})$ nötig ist. Der Gesamtverlauf der McMurry-Reaktion von Acetophenon mit dem $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]/\text{Zn}(\text{Cu})$ -Reagens kann demnach wie in Schema 53 wiedergegeben werden.



Schema 53.

Der vorgestellte Reaktionsablauf (Schemata 52 und 53) wird durch Experimente unterstützt, in denen das Molverhältnis Acetophenon: $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1.5}]:\text{Zn}(\text{Cu})$ variiert wurde (Tabelle 5). Werden die Komponenten im Molverhältnis 1:0.5:0.5 (Nr. 1) eingesetzt, so kann eine hohe Ausbeute an Pinacol (93.8 %), jedoch eine Alkenausbeute von maximal ca. 50 % erreicht werden. Ab dem Verhältnis 1:1:1 (Nr. 2–6) können in Übereinstimmung mit Schema 53 in jedem Fall hohe Alkenausbeuten erzielt werden. Mit der Erhöhung der eingesetzten Mengen an Titan- und Zinkreagentien wird jedoch die Pinacolat→Alken-Umwandlung zunehmend schneller. Hohe Überschüsse der Reagentien (Nr. 6) sind nicht unbedingt notwendig, da bereits mit dem 1:2:2-Verhältnis (Nr. 5) nach 16.5 h eine Ausbeute von 95 % an Alken erreicht werden kann. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang, daß mit dem 1:2:2-Molverhältnis der Reaktanten hohe Ausbeuten an Alken **178b** (90–92 %) auch mit Fe- oder Sn-Pulver als Reduktionsmittel erzielt werden konnten^[22, 124].

4.4.3. McMurry-Kupplung von Acetophenon mit $\text{TiCl}_2 \cdot \text{LiCl}$

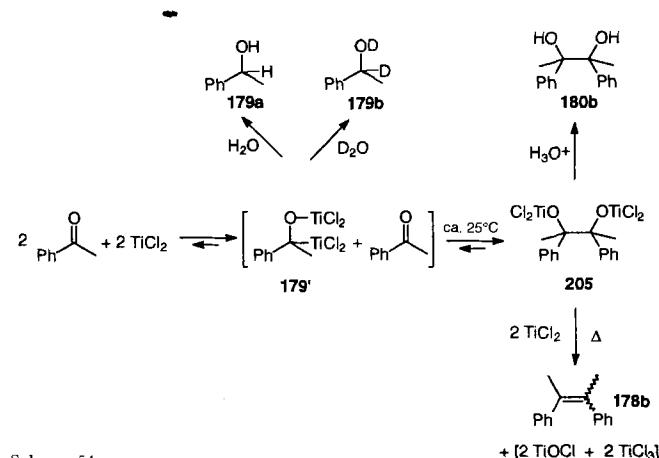
Eine weitere Unterstützung für den in den Schemata 52 und 53 vorgestellten Reaktionsablauf lieferten die Experimente, in denen zum Vergleich das von Eisch et al.^[23] vorgeschlagene $\text{TiCl}_2 \cdot \text{LiCl}$ -Reagens für die McMurry-Kupplung von Acetophenon eingesetzt wurde (Tabelle 6).

Wie das Reaktionsprofil der 1:1-Reaktion (Abb. 11) zeigt, wird in diesem Fall das Pinacolat **205** bei Raumtemperatur in hohen Ausbeuten (91.4 %) gebildet (Schema 54). Bei Siedetem-

Tabelle 6. Reduktive Kupplung von Acetophenon mit dem $\text{TiCl}_2 \cdot \text{LiCl}$ -Reagens in DME; Einfluß der Reaktionstemperatur und der Variation des Molverhältnisses der Reaktanten auf die Verteilung der Reaktionsprodukte.

Nr.	AC: $\text{TiCl}_2 \cdot \text{LiCl}$	$T [^\circ\text{C}]$	$t [\text{h}]$	Ausb. [%] [b]		
				AC	180b	178b
1	1:1	−70 → 20 20 [a]	9	4.1	91.4	1.1 [c]
			15		16.2	46.0 [c]
2	1:2	20 [a]	0.5			90 [d]
			48			91 [d]

[a] Siedetemperatur. [b] Nach der Hydrolyse. [c] Siehe Abb. 11. [d] Ausbeute des isolierten Produkts.



Schema 54.

peratur (Tabelle 6 und Abb. 11) wird in Abwesenheit einer weiteren Menge an TiCl_2 , eine Alkenausbeute von maximal 46 % erreicht. Die Bildung des Alkens **178b** (Abb. 8) ist begleitet von einer partiellen Rückbildung des Acetophenons, was bedeutet, daß die Pinacolatbildung reversibel ist^[142]. Die teilweise Umkehrung der Pinacolatbildung setzt wahrscheinlich die für den Pinacolat→Alken-Schritt als Reduktionsmittel benötigte Menge an TiCl_2 frei (Schema 54). Dies impliziert, daß TiCl_2 für die Alkenbildung aus dem Pinacolat nur als Ein-Elektron-Reduktionsmittel wirken kann. In Übereinstimmung damit werden bei Verwendung von Acetophenon: $\text{TiCl}_2 \cdot \text{LiCl}$ -Gemischen in Molverhältnissen von 1:2 und 1:4 in beiden Fällen hohe Ausbeuten an Alken erzielt (Tabelle 6).

Von Interesse ist wiederum das intermediäre Auftreten des Hydrolyseproduktes 1-Phenylethanol **179a** (Schema 54) zu Anfang der Reaktion (Abb. 11). Auch in diesem Falle (siehe Abb. 4, Abschnitt 4.1.1) lieferte ein Deuterolysexperiment volldeuteriertes 1-Deutero-1-phenylethanol **179b** (Schema 54). Bei dem side-on-koordinierten Acetophenon- TiCl_2 -Komplex

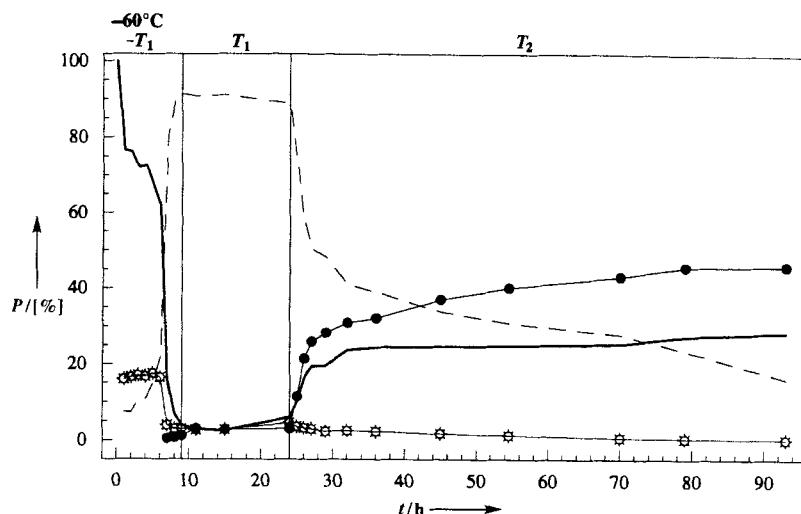


Abb. 11. Reaktionsverlauf der Kupplung von Acetophenon mit $\text{TiCl}_2 \cdot \text{LiCl}$ -Reagens (Molverhältnis 1:1) in DME; die Proben wurden mit H_2O hydrolysiert; (—) Acetophenon, (---) 2,3-Diphenyl-2,3-butandiol **180b**, (●) 2,3-Diphenyl-2-butene **178b**, (◇) 1-Phenylethanol **179a**, T_1 = Raumtemperatur; T_2 = Siedetemperatur. P = Produktverteilung.

kann es sich diesmal sowohl um einen wie in Schema 52 formal vierwertigen als auch um den dreiwertigen Titankomplex **179'** handeln (Schema 54).

4.5. Abschließende Bemerkungen und Ausblick

Die oben zusammengefaßten Ergebnisse bezüglich der Stöchiometrie und des Reaktionsablaufes der reduktiven Kupplung von Acetophenon unter Einsatz von verschiedenartigen niedervalenten Titanreagentien erlauben neue, differenzierte Einblicke in die Mechanismen der McMurry- und verwandter Reaktionen. Beim Einsatz von **177** als Reagens wird Titan während der Reaktion formal von der Oxidationsstufe +II (in **177** und im Pinacolat **180**) auf +III (in **179** und TiOCl) oxidiert. Wegen der homolytischen Dissoziation des Hydridliganden steht ein zusätzliches Elektron für die Reaktion zur Verfügung. **177** verhält sich daher als (starkes) Zwei-Elektronen-Reduktionsmittel; es genügt daher ein Verhältnis von Keton:**177** von 1:1, um hohe Alkenausbeuten zu erreichen. TiCl_2 dagegen fungiert für die Alkenbildung anscheinend als ein Ein-Elektron-Reduktionsmittel (ca. 50 % Ausbeute an Alken bei einem 1:1-Verhältnis der Reaktanten), wobei während der Reaktion (Schema 54) wiederum Ti^{II} zu Ti^{III} oxidiert wird. Die Ergebnisse bezüglich der Kupplungsreaktion mit dem $[\text{TiCl}_3(\text{dme})_{1,3}]$ -Zn(Cu)-Reagens (Schema 52) zeigen deutlich, daß in jedem der beiden Reaktionsschritte eine Ein-Elektron-Reduktion von Ti^{III} mit Zn enthalten ist. An der Reaktion sind daher kurzlebige Ti^{II} -Zwischenstufen beteiligt. Die Reduktion von Ti^{III} zu Ti^{II} mit den schwachen Reduktionsmitteln Zn, Fe und Sn wird erst durch die Gegenwart des (komplexierten) Carbonylsubstrates ermöglicht.

Wie diese Untersuchungen zeigen, weisen die niedervalenten Titankomplexe $[\text{HTiCl}(\text{thf})_{0,5}]^{[20]}$, $[\text{TiH}_2 \cdot (\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{thf})_{0,2-0,3}]^{[1,29]}$, $[\text{TiMgCl}_2(\text{thf})_x]$, $[\text{Ti}(\text{MgCl})_2(\text{thf})_x]^{[2,1]}$ und $[\text{TiCl}_2 \cdot \text{LiCl}]^{[22,23]}$ spezifische Reaktivitäten auf. Es besteht die Aussicht, daß der Einsatz von solch definierten niedervalenten Titankomplexen, anstelle der *in situ* erzeugten Reagentien, in

manchen Fällen Verbesserungen der Reproduzierbarkeit und Ausbeute bei Synthesen mit sich bringen wird. Zudem besteht die Möglichkeit durch Ligandenvariation bei Ti^{II} -Komplexen oder durch die Wahl des jeweiligen Reduktionsmittels, gezielt in das Reaktionsgeschehen einzutreten und dadurch die Selektivität der Reaktionen zu erhöhen. Neue Impulse für die präparative Chemie sind möglicherweise auch von den Reaktionen reaktiver Zwischenstufen, wie der vermuteten Keton-Titanchlorid-Komplexe **179** und **179'** oder der „Titancarbenoide“ wie **182** und **184**, mit anderen als den bisher verwendeten Reaktionspartnern zu erhoffen.

Wir danken den im Literaturverzeichnis genannten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für ihre wertvollen, mit Eigeninitiative und in vortrefflicher Teamarbeit entstandenen Beiträge. B. B. dankt Prof. J. Rozière und Frau Dr. D. J. Jones, Universität Montpellier, Frankreich, für die EXAFS-Untersuchungen. Für die finanzielle Förderung bedanken wir uns bei der Volkswagen-Stiftung sowie beim Fonds der Chemischen Industrie.

Eingegangen am 29. März 1996 [A 161]

- [1] a) M. E. Vol'pin, V. B. Shur, *Nature* **1966**, *209*, 1236; b) M. E. Vol'pin, V. B. Shur, R. V. Kudryavtsev, L. A. Prodaiko, *Chem. Commun.* **1968**, 1038; c) Y. G. Borodko, I. N. Ivleva, L. M. Kachapina, E. F. Kvashina, A. K. Shilova, A. E. Shilov, *ibid.* **1973**, 169; d) M. E. Vol'pin, *Pure Appl. Chem.* **1972**, *30*, 607; e) Siehe auch: H. H. Brintzinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4305, 4307.
- [2] a) E. E. van Tamelen, G. Boche, S. W. Ela, R. B. Fechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5707; b) E. E. van Tamelen, G. Boche, R. Greeley, *ibid.* **1968**, *90*, 1677; c) E. E. van Tamelen, R. B. Fechter, S. W. Schneller, G. Boche, R. H. Greeley, B. Åkermark, *ibid.* **1969**, *91*, 1551; d) E. E. van Tamelen, H. Rudler, *ibid.* **1970**, *92*, 5253; e) E. E. van Tamelen, *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 361; f) E. E. van Tamelen, B. Åkermark, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1552.
- [3] T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna, *Chem. Lett.* **1973**, 1041.
- [4] S. Tylik, I. Wolochowicz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2147.
- [5] J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708.
- [6] Bereits zuvor gab es titanvermittelte Alkensynthesen von Carbonylverbindungen. So wurde etwa beim Versuch, Natrium-Benzophenonketylradikal mit TiCl_4 „umzumettallieren“, Tetraphenylethen in guten Ausbeuten erhalten. Diese Beobachtungen hatten jedoch keine Auswirkung auf die Entwicklung der präparativen Chemie. a) E. Blanck, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *724*, 56; b) W. Hieber, R. E. Nitzschmann, *Z. Naturforsch. B* **1963**, *18*, 413.
- [7] a) J. E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513; b) D. Lenoir, *Synthesis* **1989**, 883; c) G. M. Robertson in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, *S*, 563; d) R. G. Dushin in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: L. S. Hegedus), Pergamon, Oxford, **1995**, *S*, 1071; e) C. Betschart, D. Seebach, *Chimia* **1989**, *43*, 39; f) J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 405; g) P. C. Auderset, T. C. C. Gartenmann, E. R. F. Gesing, *Kontakte (Darmstadt)*, **1985**, *14*; h) Y. Dang, H. J. Geise, *Janssen Chim. Acta* **1988**, *6*, 3; *ibid.* **1989**, *7*, 3; i) P. Welzel, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1983**, *31*, 814; j) B. König, *J. Prakt. Chem.* **1995**, *337*, 250. Übersichten über andere Anwendungen von niedervalentem Titan: j) J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 281; k) T. L. Ho, *Synthesis* **1979**, *1*; l) H. N. C. Wong, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 145; m) Y. Dang, H. J. Geise, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *405*, 1; n) Übersicht über die Nutzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{II}}$: S. L. Buchwald, R. B. Nielsen, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1047.
- [8] a) T. Lectka in Lit. [8b], S. 85; b) *Active Metals. Preparation, Characterization, Applications* (Hrsg.: A. Fürstner), VCH, Weinheim, **1996**.
- [9] a) A. Fürstner, D. N. Jumbam, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5991; b) A. Fürstner, D. N. Jumbam, H. Weidmann, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 6695.
- [10] A. Fürstner, D. N. Jumbam, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 211.
- [11] A. Fürstner, D. N. Jumbam, G. Seidel, *Chem. Ber.* **1994**, 1125.
- [12] A. Fürstner, A. Ernst, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 773.
- [13] A. Fürstner, A. Ernst, H. Krause, A. Ptock, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7329.
- [14] A. Fürstner, A. Ptock, H. Weintritt, R. Goddard, C. Krüger, *Angew. Chem. 1995*, *107*, 725; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 678. [15] A. Fürstner, H. Weintritt, A. Hupperts, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6637.
- [16] A. Fürstner, D. N. Jumbam, N. Shi, *Z. Naturforsch. B* **1995**, *50*, 326.
- [17] A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215.

- [18] A. Fürstner, A. Hupperts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468.
[19] Kurze Übersicht: L. E. Aleandri, B. Bogdanović in Lit. [8b], S. 299.
[20] L. E. Aleandri, S. Becke, B. Bogdanović, D. J. Jones, J. Rozière, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *472*, 97.
[21] L. E. Aleandri, B. Bogdanović, A. Gaidies, D. J. Jones, S. Liao, A. Michalowicz, J. Rozière, A. Schott, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 87.
[22] B. Bogdanović, A. Bolte, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *502*, 109.
[23] J. J. Eisch, X. Shi, J. Lasota, Z. *Naturforsch. B* **1995**, *50*, 342.
[24] A. Fürstner, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 164.
[25] Übersicht: J. E. McMurry, R. G. Dushin, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1991**, *8*, 15.
[26] a) Y. Li, W. Li, Y. Li, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 1225; b) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 2953; c) W. Li, J. Mao, Y. Li, Y. Li, *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, *26*, 445; d) Y. Li, W. Li, Y. Li, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 721; e) W. Li, Y. Li, Y. Li, *ibid.* **1992**, *22*, 817.
[27] U. Berlage, J. Schmidt, U. Peters, P. Welzel, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 3091.
[28] L. Jenny, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 715.
[29] D. L. J. Clive, K. S. K. Murthy, A. G. H. Wee, J. S. Prasad, G. V. J. da Silva, M. Majewski, P. C. Anderson, C. F. Evans, R. D. Haugen, L. D. Heerze, J. R. Barrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3018.
[30] a) D. L. J. Clive, K. S. K. Murthy, C. Zhang, W. D. Hayward, S. Daigneault, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 509; b) D. L. J. Clive, C. Zhang, K. S. K. Murthy, W. D. Hayward, S. Daigneault, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6447.
[31] Titan-Graphit-Kombinationen: a) A. Fürstner, H. Weidmann, *Synthesis* **1987**, 1071; b) A. Fürstner, R. Csuk, C. Rohrer, H. Weidmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1729; c) G. P. Boldrini, D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *280*, 307; d) siehe auch: M. A. Araya, F. A. Cotton, J. H. Matonic, C. A. Murillo, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5424.
[32] F. E. Ziegler, H. Lim, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5229.
[33] K. Mikami, K. Takahashi, T. Nakai, T. Uchimaru, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10948.
[34] Y. J. Wu, D. J. Burnell, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 4369.
[35] W. G. Dauben, I. Farkas, D. P. Bridon, C. P. Chuang, K. E. Henegar, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5883.
[36] a) T. Eguchi, T. Terachi, K. Kakinuma, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 137; b) T. Eguchi, T. Terachi, K. Kakinuma, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 2175.
[37] Für die Synthese eines 36gliedrigen Rings eines Nichtnaturstoffes siehe Lit. [18, 66].
[38] a) Übersicht: K. C. Nicolaou, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2247; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2079; b) R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597, 1599; c) J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1886; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723.
[39] a) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renauld, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorenson, *Nature* **1994**, *367*, 630; b) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, P. G. Nantermet, C. F. Claiborne, J. Renauld, R. K. Guy, K. Shibayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645; c) K. C. Nicolaou, J. J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorenson, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C. K. Hwang, M. Nakada, P. G. Nantermet, *ibid.* **1995**, *117*, 634.
[40] A. S. Kende, S. Johnson, P. Sanfilippo, J. C. Hodges, L. N. Junghheim, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3513.
[41] a) K. C. Nicolaou, Z. Yang, E. J. Sorenson, M. Nakada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1024; b) K. C. Nicolaou, C. F. Claiborne, P. G. Nantermet, E. A. Couladouros, E. J. Sorenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1591; c) C. S. Swindell, W. Fan, P. G. Klimko, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 4959; d) C. S. Swindell, W. Fan, J. Org. Chem. **1996**, *61*, 1109; e) C. S. Swindell, M. C. Chander, J. M. Heering, P. G. Klimko, L. T. Rahman, J. V. Ramam, H. Venkataraman, *ibid.* **1996**, *61*, 1101.
[42] W. G. Dauben, T. Z. Wang, R. W. Stephens, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 2393.
[43] J. E. McMurry, R. G. Dushin, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6942.
[44] Für Modellrechnungen siehe: J. E. McMurry, N. O. Siemers, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 7891.
[45] J. E. McMurry, N. O. Siemers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 4505.
[46] Titanvermittelte Pinacolierung von Aminoaldehydderivaten: a) D. J. Kempf, D. W. Norbeck, L. M. Codavoci, X. C. Wang, W. E. Kohlbrenner, N. E. Wideburg, D. A. Paul, M. F. Knigge, S. Vasavandana, A. Craig-Kennard, A. Saldivar, W. Rosenbrook, J. J. Clement, J. J. Plattner, J. Erikson, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2687; b) D. J. Kempf, T. J. Sowin, E. M. Doherty, S. M. Hannick, L. M. Codavoci, R. F. Henry, B. E. Green, S. G. Spanton, D. W. Norbeck, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5692. Für V^{2+} als Pinacolbildner siehe: c) J. H. Freudenberger, A. W. Konradi, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8014; V^{2+} -vermittelte Pinacolierung von Aminoaldehydderivaten: d) A. W. Konradi, S. F. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 28; e) B. Kammermeier, G. Beck, D. Jacobi, H. Jendralla, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 685; f) B. Kammermeier, G. Beck, W. Holla, D. Jacobi, B. Napierski, H. Jendralla, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 307; g) M. T. Reetz, N. Grieboenow, *Liebigs Ann.* **1996**, 335.
[47] Für weitere Beispiele zur Bildung von Germischen stereoisomerer Diole bei titanvermittelten Pinacolierungen siehe: a) N. Kato, H. Kataoka, S. Ohbuchi, S. Tanaka, H. Takeshita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 354; b) N. Kato, X. Wu, H. Nishikawa, K. Nakanishi, T. Takeshita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 1047.
[48] a) E. Vogel, M. Köcher, H. Schmickler, J. Lex, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 262; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 257; b) E. Vogel, P. Koch, X. L. Hou, J. Lex, M. Lausmann, M. Kisters, M. A. Aukauloo, P. Richard, R. Guillard, *ibid.* **1993**, *105*, 1670 bzw. **1993**, *32*, 1600; c) J. L. Sessler, E. A. Brucker, S. J. Weghorn, M. Kisters, M. Schäfer, J. Lex, E. Vogel, *ibid.* **1994**, *106*, 2402 bzw. **1994**, *33*, 2308; d) D. O. Martire, N. Jux, P. F. Aramendia, R. M. Negri, J. Lex, S. E. Braslavsky, K. Schaffner, E. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9969; e) R. Guillard, M. A. Aukauloo, C. Tardieu, E. Vogel, *Synthesis* **1995**, 1480.
[49] a) G. Märkl, H. Sauer, P. Kreitmeyer, T. Burgemeister, F. Kastner, G. Adolin, H. Nöth, K. Polborn, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1151; b) Z. Hu, C. Scordilis-Kelley, M. P. Cava, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 1879; c) F. Ellinger, A. Gieren, T. Hübler, J. Lex, F. Lucchesini, A. Merz, R. Neidlein, J. Salbeck, *Monaish. Chem.* **1993**, *124*, 931; d) G. DeMunno, F. Lucchesini, R. Neidlein, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6863; e) D. C. Miller, M. R. Johnson, J. A. Ibers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2877; f) T. Kawase, H. R. Darabi, R. Uchiyama, M. Oda, *Chem. Lett.* **1995**, 499; g) Z. Hu, J. L. Atwood, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8071, zit. Lit.
[50] I. Columbus, S. E. Biali, J. Org. Chem. **1994**, *59*, 3402.
[51] A. P. Marchand, A. Zope, F. Zaragoza, S. G. Bott, H. L. Ammon, Z. Du, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1687.
[52] P. R. Brooks, R. Bishop, D. C. Craig, M. L. Scudder, J. A. Counter, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5900.
[53] R. Gleiter, O. Borzyk, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1094; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1001.
[54] W. R. Roth, H. Hopf, C. Horn, *Chem. Ber.* **1994**, 1781.
[55] W. von E. Doering, Y. Q. Shi, D. C. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10763.
[56] U. Grieser, K. Hafner, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 7759.
[57] a) M. O. Senge, K. R. Gerzhevsk, M. G. H. Vicente, T. P. Forsyth, K. M. Smith, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 745; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 750; b) M. G. H. Vicente, K. M. Smith, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4407; c) L. Jaquinod, D. J. Nurco, C. J. Medforth, R. K. Pandey, T. P. Forsyth, M. M. Olmstead, K. M. Smith, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1085; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1013.
[58] P. Burger, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *407*, 207.
[59] S. Pittier, G. Huttner, O. Walter, L. Zsolnai, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *454*, 183.
[60] a) B. Bildstein, P. Denifl, K. Wurst, M. André, M. Baumgarten, J. Friedrich, E. Ellmerer-Müller, *Organometallics* **1995**, *14*, 4334; b) Alternative Synthese: D. Schütte, T. Oeser, H. Irngartinger, M. Wießler, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 5163.
[61] J. Besançon, J. Szymoniak, C. Moise, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *426*, 325.
[62] a) J. E. McMurry, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10167; b) *ibid.* **1990**, *112*, 869; c) J. E. McMurry, T. Lectka, C. N. Hodge, *ibid.* **1989**, *111*, 8867; d) *ibid.* **1984**, *106*, 6450; e) J. E. McMurry, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 47.
[63] T. S. Sorensen, S. M. Whitworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8135.
[64] a) H. P. Michels, M. Nieger, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1994**, 1167; b) F. Vögtle, C. Thilgen, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1176; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1162.
[65] a) H. F. Grützmacher, A. Mehdizadeh, A. Müllerstedt, *Chem. Ber.* **1994**, 1163; b) H. F. Grützmacher, G. Nolte, *ibid.* **1994**, 1157; c) H. F. Grützmacher, E. Neumann, *ibid.* **1993**, 1495; d) H. F. Grützmacher, E. Neumann, F. Ebmeyer, K. Albrecht, P. Schelenz, *ibid.* **1989**, 2291.
[66] A. Fürstner, G. Seidel, *Synthesis* **1995**, 63.
[67] a) A. Merz, A. Karl, T. Futterer, N. Stacherdinger, O. Schneider, J. Lex, E. Luboch, J. F. Biernat, *Liebigs Ann.* **1994**, 1199; b) J. Tirado-Rives, M. A. Oliver, F. R. Froncsek, R. D. Gandour, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1627.
[68] A. Fürstner, G. Seidel, C. Kopiske, C. Krüger, R. Mynott, *Liebigs Ann.* **1996**, 655.
[69] a) W. Y. Lee, C. H. Park, Y. D. Kim, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4074; b) W. Y. Lee, C. H. Park, H. J. Kim, S. Kim, *ibid.* **1994**, *59*, 878.
[70] H. Hopf, C. Mlynek, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1361.
[71] a) P. Lhoták, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 645; b) A. Arduini, S. Fanni, A. Pochini, A. R. Sicuri, R. Ungaro, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7951.
[72] a) A. W. Cooke, K. B. Wagener, *Macromolecules* **1991**, *24*, 1404; b) *Synth. Met.* **1989**, *29*, E525.
[73] a) S. Iwatsuki, M. Kubo, Y. Itoh, *Chem. Lett.* **1993**, 1085; b) M. Rehahn, A. D. Schlüter, *Macromol. Chem. Rapid Commun.* **1990**, *11*, 375; c) W. J. Feast, I. S. Millichamp, *Polym. Commun.* **1983**, 102; d) R. Bayer, O. Nuyken, *Kautsch. Gummi Kunstst.* **1996**, *49*, 28.
[74] T. Itoh, H. Saitoh, S. Iwatsuki, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1995**, *33*, 1589.
[75] J. Roncalli, C. Thobie-Gautier, E. H. Elandaloussi, P. Frère, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2249.

- [76] S. Yoshida, M. Fujii, Y. Aso, T. Otsubo, F. Ogura, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3077.
- [77] a) P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis* **1988**, 255; b) P. Mangeney, F. Grosjean, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 2675.
- [78] a) C. Betschart, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2215; b) C. Betschart, B. Schmidt, D. Seebach, *ibid.* **1988**, *71*, 1999.
- [79] a) R. Imwinkelried, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1496; b) E. J. Enholm, D. C. Forbes, D. P. Holub, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 981; c) T. Imamoto, S. Nishimura, *Chem. Lett.* **1990**, 1141; d) K. Takaki, Y. Tsubaki, S. Tanaka, F. Beppu, Y. Fujiwara, *ibid.* **1990**, 203; e) H. Tanaka, H. Dhimane, H. Fujita, Y. Ikemoto, S. Torii, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 3811; f) N. Kise, H. Oike, E. Okazami, M. Yashimoto, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3980; g) M. Shimizu, T. Iida, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1995**, 609; g) A. Alexakis, I. Aujaud, T. Kanger, P. Mangeney, *Org. Synth.*, im Druck. Wir danken Professor Alexakis für die Einsicht in dieses Manuskript. h) S. V. Pansare, M. G. Malusare, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 2859.
- [80] Zitiert in Lit. [7a, 8] als unveröffentlichte Ergebnisse.
- [81] A. Fürstner, G. Seidel, B. Gabor, C. Kopiske, C. Krüger, R. Mynott, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8875.
- [82] J. E. McMurry, D. D. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1660.
- [83] Für andere Methoden zur Alkylidierung von Estern siehe unter anderem: a) K. A. Brown-Wensley, S. L. Buchwald, L. Cannizzo, L. Clawson, S. Ho, D. Meinhardt, J. R. Stille, D. Straus, R. H. Grubbs, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1733; b) S. H. Pine, *Org. React.* **1993**, *43*, 1; c) J. R. Stille in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: L. S. Hegedus), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 577; d) K. Takai, T. Kakiuchi, Y. Kataoka, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668, zit. Lit.
- [84] J. E. McMurry, D. D. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 1885.
- [85] M. Iyoda, T. Kushida, S. Kitami, M. Oda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1607.
- [86] a) W. Li, Y. Li, Y. Li, *Chem. Lett.* **1994**, 741; b) *Synthesis* **1994**, 678; c) *ibid.* **1994**, 267.
- [87] C. A. Davis, J. R. Hanson, F. G. Tellado, *J. Chem. Res. Synop.* **1989**, 226.
- [88] A. Banerji, S. K. Nayak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 150.
- [89] A. Fürstner, A. Ernst, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [90] A. Fürstner, G. Seidel, A. Hupperts, *Org. Synth.*, eingereicht.
- [91] A. Fürstner in Lit. [8b], S. 381.
- [92] F. Hofer in Lit. [8b], S. 427
- [93] a) J. E. McMurry, T. Lectka, J. G. Rico, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3748; b) J. E. McMurry, M. P. Fleming, K. L. Kees, L. R. Krebski, *ibid.* **1978**, *43*, 3255.
- [94] D. Lenoir, *Synthesis* **1977**, 553.
- [95] a) M. Hori, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1480; b) M. Mori, M. Kawaguchi, M. Hori, S. I. Hamaoka, *Heterocycles* **1994**, *39*, 729; c) M. Kawaguchi, S. I. Hamaoka, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 6907.
- [96] A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533.
- [97] Frühe Versuche, kommerziell erhältliches Titanpulver für reduktive Kupplungen zu nutzen, waren erfolglos [93b].
- [98] A. Fürstner, B. Tesche, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [99] Weitere wertvolle Syntheseanwendungen fand das McMurry-Reagens unter anderem bei der Desoxygenierung von Aren-1,4-endoxiden zu Arenen [7b, 100], von 2-En-1,4-dienen zu konjugierten Dienen [101] und von Sulfonen zu Sulfiden [102].
- [100] a) P. Müller, J.-P. Schaller, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1608; b) Y. Tobe, H. Ishii, S. Saiki, K. Kakiuchi, K. Naemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11604; c) C. Valdés, U. P. Spitz, S. W. Kubik, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1885.
- [101] a) H. M. Waborsky, H. H. Wüst, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5807; b) G. Solladié, A. Girardin, G. Lang, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2620; c) G. Solladié, V. Berl, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 3477; d) G. Solladié, G. B. Stone, A. Rubro, *ibid.* **1993**, 1803; e) G. Solladié, G. B. Stone, C. Hamdouchi, *ibid.* **1993**, 1807.
- [102] E. Akgün, K. Mahmood, C. A. Mathis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 761.
- [103] E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 260.
- [104] Mit dem $TiCl_4$ -Mg-Amalgam-Reagens können in THF ohne Vorreduktion bei Siedetemperatur auch hohe Ausbeuten an Alkenen aus Aldehyden und Ketonen erzielt werden: A. R. Carroll, W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1439.
- [105] J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 896.
- [106] J. E. McMurry, L. R. Krebski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3229.
- [107] H. Ledon, I. Tkatchenko, D. Young, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 173.
- [108] a) H. Idress, K. G. Pierce, M. A. Barreau, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 715; b) K. G. Pierce, M. A. Barreau, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2405, zit. Lit.
- [109] H. Bönnemann, B. Korall, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1490.
- [110] A. Yamamoto, S. Go, M. Ookawa, M. Takahashi, S. Ikeda, T. Kei, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3110.
- [111] a) B. Jezowska-Trzebiatowska, P. Sobota, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *76*, 43; b) P. Sobota, B. Jezowska-Trzebiatowska, J. Wroblewski, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.* **1980**, *28*, 679.
- [112] P. Sobota, B. Jezowska-Trzebiatowska, *Coord. Chem. Rev.* **1978**, *26*, 71.
- [113] a) R. Dams, M. Malinowski, I. Westdorp, H. J. Geise, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 248; b) R. Dams, M. Malinowski, H. J. Geise, *Transition Met. Chem. (London)* **1982**, *7*, 37; c) *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1981**, *90*, 1141.
- [114] Siehe z. B.: F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **1995**, S. 1007.
- [115] a) B. Bogdanović, S. Liao, M. Schwickardi, P. Sikorsky, B. Spliethoff, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 845; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 818; b) B. Bogdanović, G. Koppetsch, M. Schwickardi in *Organometallic Syntheses*, Vol. 4 (Hrsg.: R. B. King, J. J. Eisch), Elsevier, Amsterdam, **1988**, S. 404; c) B. Bogdanović, P. Bons, S. Konstantinović, M. Schwickardi, U. Westeppe, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1371; d) B. Bogdanović, G. Koppetsch, S. Liao, K. Schlichte, M. Schwickardi, P. Sikorsky, B. Spliethoff, U. Westeppe in Lit. [115e], S. 41; e) *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: W. A. Herrmann), Thieme, Stuttgart, **1996**.
- [116] a) B. Bogdanović, P. Bons, M. Schwickardi, K. Seevogel, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1041; b) B. Bogdanović, P. Bons, M. Schwickardi in Lit. [115e], S. 43.
- [117] H. Bertagnoli, T. S. Ertel, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 15; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 45.
- [118] Auch für die Cyclisierung von aromatischen Acylamidocarbonylverbindungen zu Indolen (vgl. Tabelle 2) [17] und von Ketoestern zu Enolethern (F. Schmidt, R. Lett, *Journées de Chimie Organique*, Palaiseau, Frankreich, **1995**, S. A-313) wurde 177 erfolgreich eingesetzt.
- [119] F. A. Bottino, P. Finocchiaro, E. Libertini, A. Reale, A. Recca, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1982**, 77.
- [120] B. Bogdanović, C. Krüger, B. Wermecke, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 844; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 817.
- [121] a) Z. Hou, H. Yamazaki, K. Kobayashi, Y. Fujiwara, H. Taniguchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992** 722; b) *Organometallics* **1992**, *11*, 2711.
- [122] a) D. M. Roddick, J. E. Bercaw, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1579; b) P. Hofman, P. Stauffert, M. Frede, K. Tatsumi, *ibid.* **1989**, *122*, 1559; c) G. Erker, U. Dorf, P. Czisch, J. L. Petersen, *Organometallics* **1986**, *5*, 668, zit. Lit.
- [123] Bezuglich der Diskussion des Mechanismus des C-C-Kupplungsschrittes bei der McMurry-Reaktion und anderer Argumente zugunsten des nucleophilen Reaktionsmechanismus [9a, 17].
- [124] A. Bolte, Dissertation, Universität Bochum, **1995**.
- [125] T. Mukaiyama, M. Shiono, K. Watanabe, M. Onaka, *Chem. Lett.* **1975**, 711; siehe auch M. Mitani, Y. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 284.
- [126] G. A. Olah, G. K. Surya Prakash, *Synthesis* **1976**, 607.
- [127] a) G. Boche, M. Marsch, A. Müller, K. Harms, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1081; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1279; b) A. Maercker, *ibid.* **1993**, *105*, 1072 bzw. **1993**, *32*, 1023.
- [128] H. C. Stiasny, R. W. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 619.
- [129] a) B. Becker, B. Bogdanović, *Z. Naturforsch. B* **1995**, *50*, 476; b) B. Becker, Dissertation, Universität Bochum, **1995**.
- [130] a) G. Brendell, *Ullmanns Encycl. Tech. Chem.* 4. Aufl. 1972–1984 **1977**, *13*, 129; b) *Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol.* 3rd. Ed. 1978–1984 **1980**, *12*, 777.
- [131] In anderen Beispielen lagen die α - α' / α - γ' -Selektivitäten niedriger.
- [132] Übersicht: A. Yanagisawa, H. Yamamoto in Lit. [8b], S. 61.
- [133] L. E. Aleandri, B. Bogdanović, P. Bons, C. Dürr, A. Gaidies, T. Hartwig, S. C. Hackett, M. Lagarden, U. Wilczok, R. A. Brand, *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 1153.
- [134] J. J. H. Edema, R. Duchateau, S. Gambarotta, R. Hynes, E. Gabe, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 154.
- [135] a) M. L. H. Green, G. A. Moser, I. Packer, F. Petit, R. A. Forder, K. Prout, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 839; b) K. Prout, R. A. Forder, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1975**, *31*, 852; c) S. G. Davies, M. L. H. Green, K. Prout, A. Coda, V. Tazzoli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 135.
- [136] a) H. Felkin, P. J. Knowles, B. Meunier, A. Mitschler, L. Ricard, R. Weiss, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 44; b) H. Felkin, P. J. Knowles, B. Meunier, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *146*, 151.
- [137] K. Jonas, G. Koepke, C. Krüger, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 901; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 923.
- [138] J. Rieke-Zapp, Diplomarbeit, Universität Bonn, **1995**.
- [139] Nach vorläufigen Ergebnissen gilt dies auch für die in Lit. [113a] beschriebenen Versuche, bei denen $TiCl_3$ bei Siedetemperatur mit Mg vorreduziert wurde: B. Bogdanović, J. Rieke-Zapp, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [140] Hergestellt aus $ZnCl_2$ und Magnesiumanthracen-3THF im Molverhältnis von 1:1; a) H. Bönnemann, B. Bogdanović, R. Brinkmann, B. Spliethoff, D. W. He, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *451*, 23; b) B. Bogdanović, K. Schlichte, unveröffentlichte Ergebnisse (1993).
- [141] Die beobachtete schwache Kupplungsaktivität des Filtrates in diesem Falle ist auf das gelöste $[TiCl_3(dme)]_{1,5}$ in Kombination mit den feinstverteilten, nichtfiltrierbaren Zn^{2+} -Partikeln zurückzuführen [22].
- [142] a) R. S. P. Coutts, P. Wailes, R. L. Martin, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *50*, 145; b) J. E. McMurry, W. Choy, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1800; c) B. P. Mundy, R. Srinivas, Y. Kim, T. Dolph, R. J. Warnet, *ibid.* **1982**, *47*, 1657; d) B. P. Mundy, D. R. Bruss, Y. Kim, R. D. Larsen, R. J. Warnet, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3927.