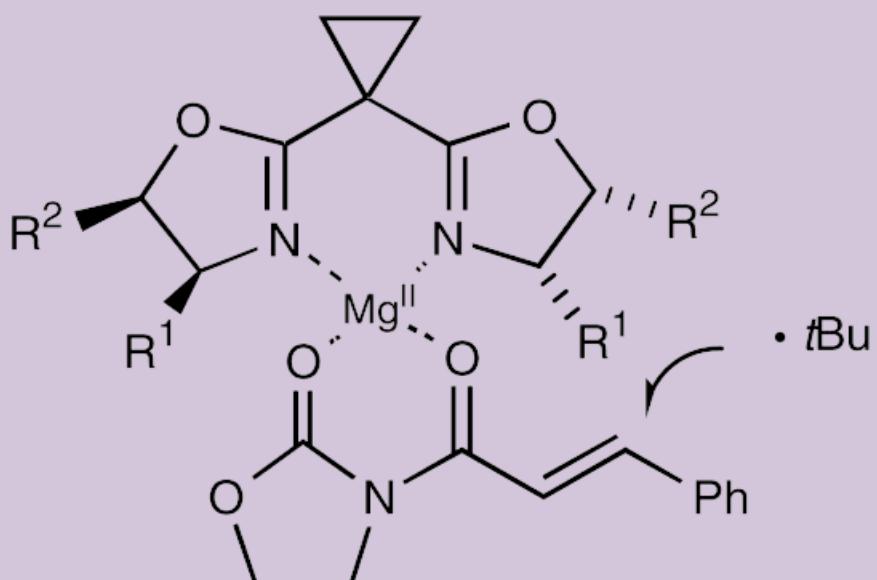
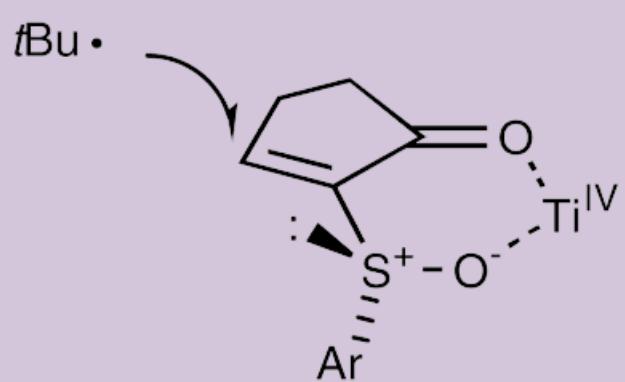


Reaktionen freier Radikale

-

Lewis-Säuren

Komplexe Chelate Katalyse



Die Verwendung von Lewis-Säuren bei Reaktionen freier Radikale

Philippe Renaud* und Michèle Gerster

Lange Zeit hat die Chemie der Radikale ein Schattendasein geführt, doch mittlerweile wird sie intensiv erforscht und hat eine interessante Entwicklung vollzogen. Immer häufiger werden radikalische Reaktionsschritte in komplexe Totalsynthesen integriert. Die stereochemischen Aspekte von Radikalreaktionen sind besonders in den vergangenen zehn Jahren untersucht worden. Während diastereoselektive Reaktionen bei cyclischen Systemen sowie Cyclisierungen heute etabliert sind, ist über die Möglichkeit diastereoselektiver Reaktionen an acyclischen Systemen erst in jüngerer Zeit

berichtet worden – doch auch hier gibt es Fortschritte. Durch die Verwendung von Lewis-Säuren, die zuerst bei Polymerisationen, später zur Kontrolle der Diastereoselektivität und der Reaktivität eingesetzt worden sind, ist der Radikalchemie ein neues Arbeitsfeld eröffnet worden. Auch enantioselektive Radikalreaktionen werden zur Zeit intensiv untersucht, und erste Ergebnisse erscheinen vielversprechend. So wurde kürzlich über die erfolgreiche enantioselektive Katalyse von Radikalreaktionen berichtet. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über die Entwicklung der durch Lewis-Säuren

gesteuerten Radikalreaktionen. Polymerisationen, stereoselektive Reaktionen (Substrat- und Auxiliarkontrolle) sowie enantioselektive Radikalreaktionen werden diskutiert. Mit den verschiedenen Funktionen, die dabei vom Metallzentrum übernommen werden (einfache Komplexierung, Chelatisierung, Templateffekte etc.), können die Ergebnisse interpretiert werden.

Stichwörter: Chelate • Lewis-Säuren • Radikale • Radikalreaktionen • Stereoselektive Reaktionen

1. Einleitung

Die Haltung der Synthesechemiker gegenüber freien Radikalen hat sich in den vergangenen fünfzehn Jahren grundlegend geändert. Zuvor waren freie Radikale hauptsächlich als interessante reaktive Zwischenstufen von nur eingeschränktem präparativem Nutzen betrachtet worden, und die wenigen bekannten glatt verlaufenden Radikalreaktionen galten als Ausnahmen. In den 80er Jahren wurden jedoch vermehrt Synthesemethoden mit freien Radikalen entwickelt, hauptsächlich basierend auf Organoquecksilber- und Organozinnreagentien. Seit jüngerer Zeit sind auch Atom- und Gruppentransferreaktionen sowie reduktive und oxidative Ein-Elektronen-Übertragungsprozesse sehr populär.^[1]

Parallel zu dieser Entwicklung wurde der stereochemische Verlauf von Radikalreaktionen untersucht, und dabei wurden Ergebnisse erzielt, die die ursprünglichen Erwartungen sogar übertrafen.^[2] Interessanterweise sind die Regeln zur Erklärung des stereochemischen Verlaufs von Radikalreaktionen den Gesetzmäßigkeiten sehr ähnlich, die für ionische und

konzertierte Reaktionen gelten. Für Radikale als ungeladene Spezies sind Lösungsmittelleffekte und die Einflüsse komplexierbarer Agentien, die für ionische und konzertierte Reaktionen mitunter unabdingbar sind, erst seit kurzem Gegenstand der Untersuchungen. Es ist bekannt, daß sich Radikalreaktionen durch Grenzorbitalbetrachtungen interpretieren lassen. Je nach Art des Radikals dominieren entweder SOMO-LUMO- oder SOMO-HOMO-Wechselwirkungen.^[3] Wie bei pericyclischen Reaktionen kann man erwarten, daß Lewis-Säuren auf den Verlauf von Radikalreaktionen einen starken Einfluß haben sollten. Sowohl die Reaktivität als auch die Regio- und Stereoselektivität sollten sich durch die Zugabe von Lewis-Säuren beeinflussen lassen.

In der jüngeren Vergangenheit konnten die meisten dieser Erwartungen experimentell bestätigt werden. Durch die Verwendung von komplexierbaren Agentien, hauptsächlich von Lewis-Säuren, ließ sich der stereochemische Verlauf von Radikalreaktionen deutlich beeinflussen. Auch die Geschwindigkeit der Reaktionen ließ sich beeinflussen, und somit konnte der Weg zur Katalyse radikalischer Reaktionen eröffnet werden. Da Effekte dieser Art für zukünftige präparative Anwendungen von großer Bedeutung sind, möchten wir die bisher erzielten Ergebnisse auf dem Gebiet Lewis-Säure-gesteuerter Radikalreaktionen in diesem Aufsatz zusammenfassen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Kontrolle des stereochemischen Verlaufs.

[*] Prof. P. Renaud, Dr. M. Gerster

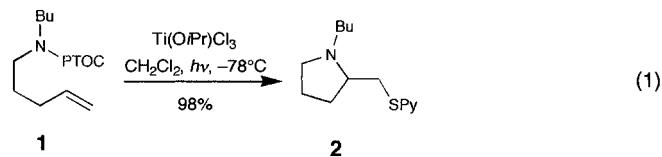
Université de Fribourg
Institut de Chimie Organique
Pérolles, CH-1700 Fribourg (Schweiz)
Fax: (+41) 26-300-97-39
E-mail: philippe.renaud@unifr.ch

2. Kontrolle der Reaktivität und der Regioselektivität

Die ersten Anwendungen für Lewis-Säuren gab es bei radikalischen Polymerisationen.^[4] So wurde zum Beispiel festgestellt, daß die Homopolymerisation von Acrylnitril und Methylmethacrylat durch die Zugabe von $ZnCl_2$ beschleunigt wird, und auch bei Copolymerisationen wurden überraschende Ergebnisse erhalten:^[5] In Abwesenheit von Lewis-Säuren werden regelmäßige, alternierende Polymere nur aus solchen Monomerenpaaren gebildet, die aus einem starken Elektronenacceptor und aus einem starken Elektronendonator bestehen. Monomere mit weniger stark ausgeprägten Donor/Acceptor-Eigenschaften führen zu Polymeren von nur mäßiger Alternanz. Ein Durchbruch gelang mit den Arbeiten von Bamford et al.^[6] und Hirooka et al.,^[7] denen die Herstellung regelmäßiger 1:1-Copolymere aus Propylen und Acrylnitril in Gegenwart von $EtAlCl_2$ gelang. Aufbauend auf diesen Arbeiten wurden verschiedene Lewis-Säuren in Polymerisationen eingesetzt, wobei mit Zink-, Aluminium-, Bor- und Zinnderivaten die besten Ergebnisse erhalten wurden. Zum Beispiel können Allylborhalogenide selbst in katalytischen Mengen die Alternanz der Monomerbausteine beeinflussen.^[8] Die durch Aluminiumporphyrine initiierte Polymerisation von Alkylmethacrylaten wird durch sterisch anspruchsvolle Lewis-Säuren wie Methylaluminumbis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxid) (MAD)^[9] und Aluminiumtris(2,6-diphenylphenoxid) (ATPH)^[10] stark beschleunigt.

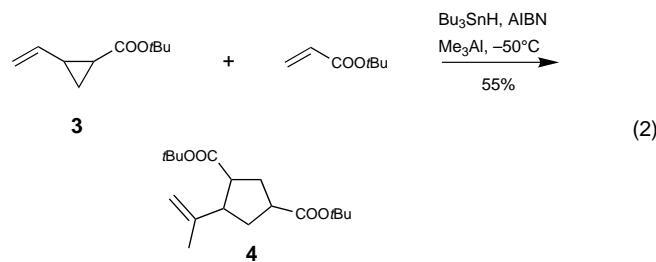
Den Ergebnissen der Untersuchungen von Polymerisationen zufolge können Lewis-Säuren zur Kontrolle der Reaktivität von Radikalen eingesetzt werden, allerdings wurde in der klassischen Synthese von dieser Möglichkeit bis vor kurzem kein Gebrauch gemacht. Eines der ersten Beispiele dafür betrifft Aminylradikale, von denen bekannt ist, daß sie durch Protonierung aktiviert werden können.^[11] Denselben

Effekt üben Lewis-Säuren auf Aminylradikale aus.^[12, 13] So cyclisiert beispielsweise das PTOC-Carbamat **1** nahezu quantitativ (GC-Analyse) in Gegenwart von $Ti(OiPr)_3Cl_3$ [Gl. (1); PTOC = Pyridin-2-thion-N-oxycarbonyl].^[12] Unter streng



neutralen Bedingungen (ohne Lewis- oder Brønsted-Säure) wird kein cyclisches Produkt gebildet. Die Ausbeute am Cyclisierungsprodukt **2** ist größer als die molare Menge an eingesetzter Lewis-Säure, was auf katalytische Wirkung der Lewis-Säure schließen läßt.^[14]

Auch die Komplexierung der Alkenkomponente sollte zu einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit der Radikaladdition führen, da komplexierte Alkene gegenüber Alkylradikalen mit ausgeprägt nucleophilem Charakter reaktiver sein sollten. Diese Überlegungen wurden durch Ab-initio-Rechnungen^[15] und einige bereits früher beschriebene Ergebnisse bestätigt. So führt die radikalische Alkenylierung des Vinylcyclopropylesters **3** mit Acrylsäureestern in Gegenwart von Me_3Al bei tiefer Temperatur in hohen Ausbeuten zum Cyclopentanderrivat **4** [Gl. (2); AIBN = Azobisisobutyronitril].^[16] Ohne



Philippe Renaud wurde 1959 in Neuchâtel geboren. Nach dem Studium an der Universität von Neuchâtel wechselte er an die ETH Zürich und schloß dort 1986 seine Doktorarbeit unter der Anleitung von D. Seebach ab. Von Oktober 1986 bis Dezember 1987 schloß sich ein Postdoktorandenforschungsaufenthalt bei M. A. Fox an der University of Texas an. 1988 begann Renaud mit seinen eigenen wissenschaftlichen Arbeiten an der Universität von Lausanne. Er wurde 1992 und 1993 durch ein Alfred-Werner-Stipendium gefördert. Im Oktober 1993 erfolgte die Berufung als Associate Professor an die Universität Fribourg. Seine Arbeitsgruppe befaßt sich dort mit organischer Synthesechemie, vor allem der Chemie freier Radikale mit Schwerpunkt auf stereochemischen Aspekten.



P. Renaud

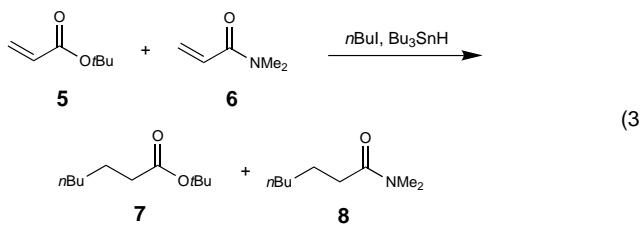


M. Gerster

Michèle Gerster wurde 1969 in Sion, Schweiz, geboren und studierte Chemie an der Universität von Lausanne. Vor ihrer Doktorarbeit arbeitete sie bei R. K. Haynes in Sydney an der Totalsynthese von Verbindungen mit Antimalariawirkung. 1997 erhielt sie ihren Doktorgrad von der Universität Fribourg für eine von Professor Renaud betreute Arbeit mit dem Titel „Study of the Influence of Lewis Acids on the Stereoselectivity of Radical Reactions“. Gegenwärtig arbeitet sie als Postdoktorandin in Cambridge, Großbritannien, wo sie sich in der Arbeitsgruppe von S. V. Ley mit der Totalsynthese biologisch aktiver Verbindungen beschäftigt.

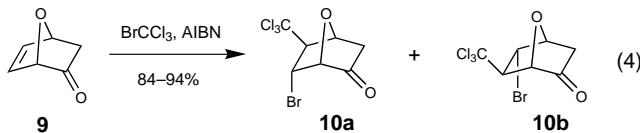
Me_3Al findet bei -50°C keine Umsetzung statt. Dieser Befund läßt sich mit der Komplexierung der Esterfunktion entweder der Cyclopropyl- oder der Acrylateinheit erklären.

Noch überzeugender demonstrierten Sato et al. den Einfluß der Lewis-Säure: Sie untersuchten die relative Reaktivität von *tert*-Butylacrylat **5** und *N,N*-Dimethylacrylamid **6** gegenüber der Addition von *n*-Butylradikalen [Gl. (3)].^[17] In



Abwesenheit von Lewis-Säuren reagiert der Ester schneller, und **7** ist das Hauptprodukt der Reaktion (**7:8** = 68:32). Bei Zugabe eines Äquivalents Bis(2,4,6-trimethylphenoxy)aluminiumchlorid hingegen ist die Ausbeute der Addition an das Acrylamid deutlich höher, und **8** wird zum Hauptprodukt (**7:8** = 24:76). Diese Umkehr des Produktverhältnisses läßt sich damit erklären, daß das Amid basischer ist und somit bevorzugt an die Lewis-Säure koordiniert. Interessanterweise wirkt sich der Aktivierungseffekt der Lewis-Säure auch positiv auf die Gesamtausbeute aus (41 → 78%). Dies zeigt, wie gut Lewis-Säuren mit Radikalkettenreaktionen vereinbar sind.

Auch die Regioselektivität der radikalischen Addition an 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-on **9** wird durch die Gegenwart von Lewis-Säuren beeinflußt [Gl. (4)].^[18] Die Kharasch-Re-



aktionsartige Addition von Bromtrifluoromethan an **9** führt durch Addition an C5 hauptsächlich zum Produkt **10a** (**10a:10b** = 74:26). Werden Lewis-Säuren wie $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$ zugesetzt, kehrt sich die Regioselektivität um, und **10b** wird zum Hauptprodukt der Reaktion (**10b:10a** = 26:74). Diese Selektivitätsumkehr läßt sich anhand der HOMO-Koeffizienten am Alken **5** erklären. Rechnungen ergaben, daß durch eine Protonierung der Carbonylgruppe der Koeffizient an C6 größer wird als der an C5.^[18]

3. Kontrolle der Diastereoselektivität

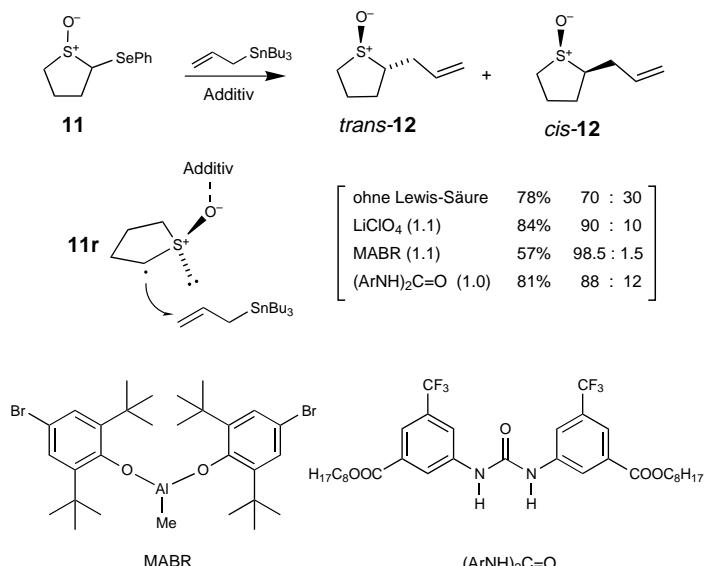
Besondere Aufmerksamkeit wurde Methoden zur Kontrolle der Diastereoselektivität gewidmet, da trotz aller Fortschritte auf diesem Gebiet die Beherrschung des stereochemischen Verlaufs von Radikalreaktionen noch eine große Hürde für mögliche Anwendungen in der organischen Synthese ist. Der besseren Übersichtlichkeit halber betrachten wir in diesem Abschnitt zum einen die Komplexbildung mit einzähnigen Liganden (einfache Komplexierung), zum an-

deren die mit mehrzähnigen Liganden (Chelatisierung). Die Liganden sind dabei entweder die Radikale selbst oder aber Radikalacceptoren. Die Reaktionsführung mit derartigen Komplexen führt zu einer bemerkenswerten Erhöhung der Stereoselektivität.

3.1. Einfache Komplexierung

3.1.1. Cyclische Radikale

Untersuchungen zur 1,2-asymmetrischen Induktion in Gegenwart von Additiven wurden bei Radikalen durchgeführt, die aus cyclischen Sulfoxiden und Alkoholen hergestellt wurden. So gab es z.B. bei Experimenten mit cyclischen Sulfinamiden^[19] und Sulfoxiden^[20, 21] interessante Lösungsmittelleffekte, die auf die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen sind.^[22] Bei der Verwendung oxophiler Lewis-Säuren wurden noch beeindruckendere Ergebnisse erzielt: So gelang die Allylierung von **11** in Gegenwart von Lithiumperchlorat (Schema 1) mit einer sehr viel

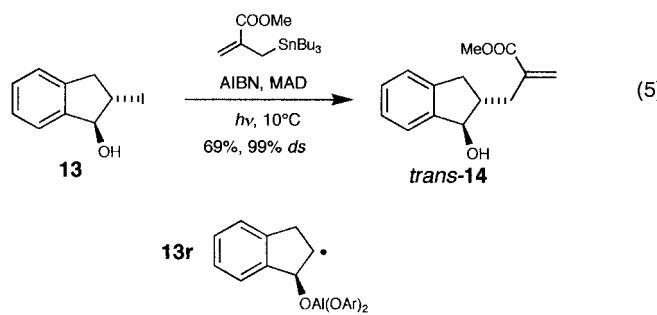


Schema 1. Allylierung von **11** (Näheres siehe Text).

größeren Stereoselektivität.^[20, 21] Auch die Verwendung voluminöser Lewis-Säuren erwies sich als durchführbar und hatte keinen nachteiligen Effekt auf die Ausbeuten. In Gegenwart von Methylaluminiumbis(4-brom-2,6-di-*tert*-butylphenoxy) (MABR) wird das *trans*-Isomer von **12** mit 98.5% *ds* gebildet.^[21] Gute Stereoselektivität (bis zu 90% *ds*) wird auch dann noch erreicht, wenn nur 10 Mol-% MABR eingesetzt werden. Auf ähnlichen Prinzipien beruht die Durchführung von Reaktionen in Gegenwart von Diarylharnstoffderivaten, die zweifach wasserstoffverbrückte Komplexe bilden.^[23] In all diesen Systemen binden die Additive an das Sauerstoffatom der Sulfinylgruppen, wodurch eine gute sterische Differenzierung der beiden Seiten erreicht wird.

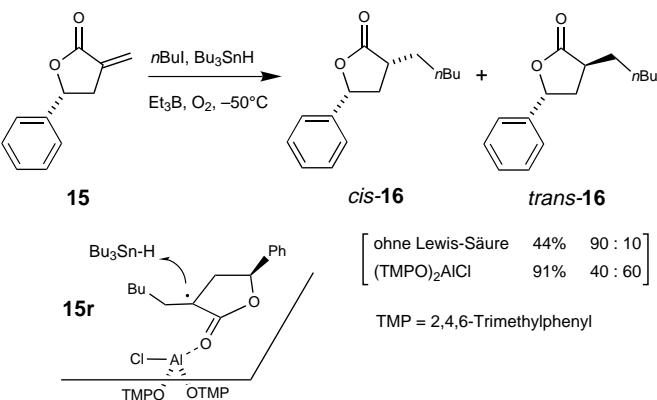
Voluminöse Methylaluminiumdiphenoxide fördern auch die selektive radikalische Deuterierung und Allylierung des

Iodhydrins **13**, die mit *ds*-Werten von über 99 % verläuft [Gl. (5)]. Die Bildung eines Aluminiumalkoxidderivats ge-



lang dabei vor der eigentlichen Radikalreaktion durch Umsetzung des Alkohols mit MAD (1 Äquiv.).^[24, 25] Sterisch anspruchsvolle Schutzgruppen können mit den voluminösen Aluminiumverbindungen bezüglich der Stereoselektivität nicht konkurrieren. So wird der entsprechende *tert*-Butyldiphenylsilylether nur mit 89 % *ds* deuteriert.

Über Lewis-Säure-kontrollierte 1,3-asymmetrische Induktionen ist nur an einer Stelle berichtet worden:^[26] Die radikalische Addition an das α -Methylenbutyrolacton **15** führt in Abwesenheit einer Lewis-Säure zu *cis*-**16** als Hauptprodukt (90 % *ds*, Schema 2). In Gegenwart von Bis(2,4,6-trimethylphenoxy)aluminiumchlorid hingegen wird die Stereoselektivität umgekehrt, und *trans*-**16** wird mit 60 % *ds* erhalten. Diese Umkehr des Produktverhältnisses lässt sich, wie in Schema 2 dargestellt, durch die Koordinierung der Carbonylgruppe des Lactonradikals **15r** an das Aluminiumzentrum erklären.

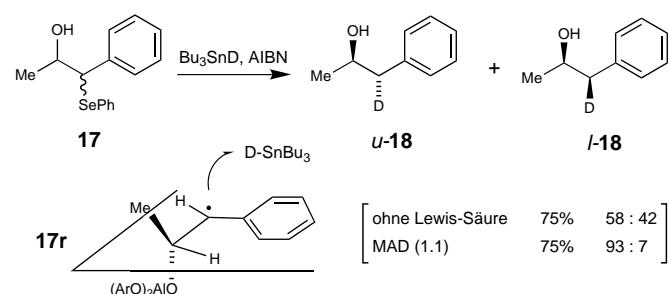


Schema 2. Einfluß von Lewis-Säuren auf Ausbeute und Produktverhältnis bei der radikalischen Addition an **15**.

3.1.2. Acyclische Radikale

Die Kontrolle der Diastereoselektivität bei Reaktionen offenkettiger Verbindungen ist seit langem ein Problem und daher noch immer eine große Herausforderung für Organiker; inzwischen gibt es aber vielversprechende Ansätze zur Verwendung von Lewis-Säuren, um dieses Problem zu lösen. So konnte an mehreren Beispiele gezeigt werden, daß für Radikalreaktionen frühe Übergangszustände charakteristisch sind und daß daher die Konformation der Radikale von

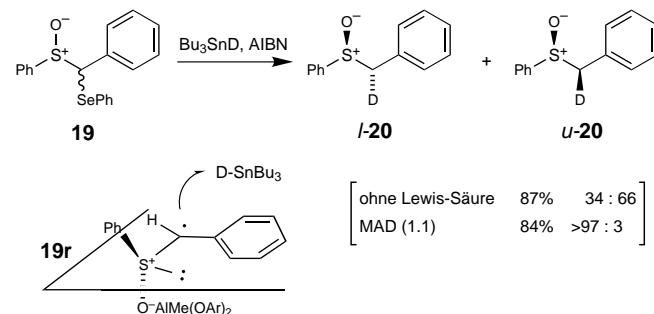
herausragender Bedeutung ist. Ein zweckmäßiges Mittel, die Konformation zu fixieren, besteht in der Chelatisierung (siehe Abschnitt 3.2). Darüber hinaus kann auch die einfache Komplexierung zur Kontrolle der Konformation und daher zur Differenzierung der diastereotopen Seiten eines Radikals eingesetzt werden. Bei dieser Vorgehensweise ist jedoch noch ein zusätzlicher Faktor notwendig, z.B. das Vorhandensein von $A^{1,3}$ -Spannung, um die Konformation des Radikals zu kontrollieren.^[27] Benzylradikale mit einem benachbarten Chiralitätszentrum erfüllen diese Voraussetzung, und bei ihren Umsetzungen lassen sich auch hohe Stereoselektivitäten erzielen, wenn die Größen der Substituenten am stereogenen Zentrum sich genügend voneinander unterscheiden. So wird das aus **17** erzeugte 2-Hydroxy-1-phenylpropylradikal in nur mäßiger Selektivität durch Bu_3SnD deuteriert (*u*-**18**:*l*-**18** = 58:42; Schema 3).^[28] In Gegenwart von 1.1 Äqui-



Schema 3. Einfluß von Lewis-Säuren auf die radikalische Deuterierung von **17**.

valenten MAD hingegen wird ein Produktgemisch von *u*-**18**:*l*-**18** = 93:7 erhalten. In diesem Fall wird intermedial das Aluminiumalkoholat **17r** gebildet, in dem die drei Substituenten am stereogenen Zentrum deutlich unterschiedlich groß sind. Das auf einer Minimierung der $A^{1,3}$ -Spannung beruhende Modell des Reaktionsverlaufs ist in Schema 3 dargestellt. Weder in diesem Beispiel noch in dem des Iodhydrins **13** [Gl. (5)] verläuft die Reaktion über die Bildung eines Komplexes. Vielmehr wird im jeweiligen Reaktionsverlauf eine kovalente O-Al-Bindung geknüpft.

Ein weiteres, ähnliches Beispiel ist die Komplexbildung zwischen Sulfoxiden und Lewis-Säuren. Das Sulfoxid **19** wird ohne Zusatz von Lewis-Säuren zu *u*-**20** als Hauptprodukt deuteriert (Schema 4). In Gegenwart sterisch anspruchsvoller

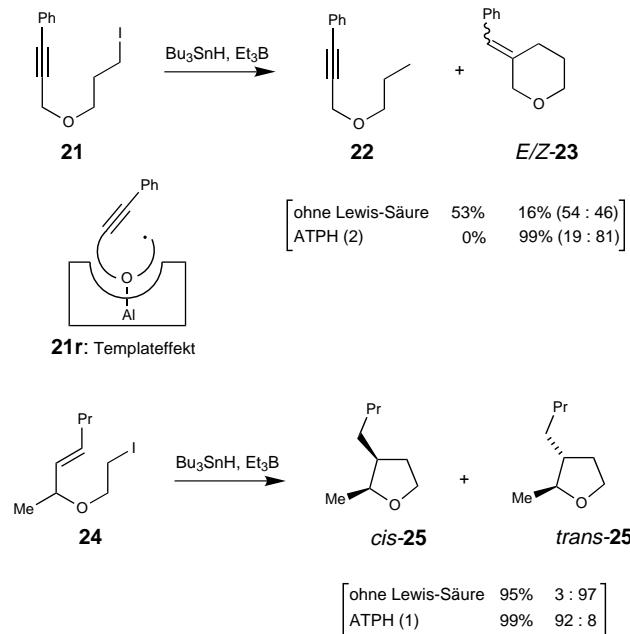


Schema 4. Einfluß von Lewis-Säuren auf die radikalische Deuterierung von **19**.

Lewis-Säuren wie MAD oder MABR wird die Stereoselektivität hingegen umgekehrt, und *l*-**20** wird mit über 97% *ds* gebildet. Zur Erklärung dieses Ergebnisses wurde das auf der Minimierung von $A^{1,3}$ -Spannung beruhende Modell **19r** herangezogen.^[29] Interessanterweise hat die Monokomplexierung zwei Konsequenzen: Zum einen wird dadurch die Konformation des Radikals, in der das freie Elektronenpaar am Schwefelatom in einer Ebene mit dem Arylring liegt, gegenüber der bevorzugt, in der das Sauerstoffatom und der Arylring coplanar sind. Zum anderen wird durch die außergewöhnliche Größe der Lewis-Säure eine Seite des Radikals vollständig abgeschirmt. Ein ähnlicher, wenn auch sehr viel kleinerer Effekt wurde bei der radikalischen, reduktiven, ebenfalls durch $A^{1,3}$ -Spannung beeinflussbaren Alkylierung von Enaminen festgestellt. In diesem Fall wurde zur Komplexbildung der Sulfonylgruppe Lithiumperchlorat zugesetzt.^[30]

3.1.3. Cyclisierungen

Maruoka et al. berichteten über einen bemerkenswerten Templateffekt bei der Cyclisierung substituierter Propargyl- und Allylether: Aluminiumtris(2,6-diphenylphenoxid) (ATPH) hat einen drastischen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Reaktion.^[31] So führt beispielsweise die Umsetzung von **21** mit Bu_3SnH/Et_3B unter neutralen Bedingungen hauptsächlich zum Reduktionsprodukt **22** neben einer geringen Menge am Cyclisierungsprodukt **23** (Schema 5). In Gegenwart von

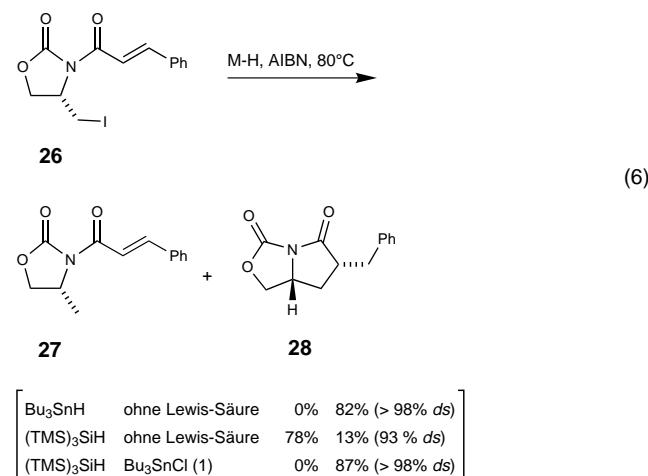


Schema 5. Templateeffekt bei der Cyclisierung substituierter Propargyl- und Allylether.

ATPH hingegen erhält man fast ausschließlich **23**, noch dazu mit einem guten (*E*)/(*Z*)-Diastereomerenverhältnis. Zur Erklärung wird ein Templateffekt postuliert, bei dem die Komplexbildung zu einer größeren räumlichen Nähe zwischen der Radikalstelle und der Alkineinheit führt. Werden diesel-

ben Versuche mit **24** als Ausgangsmaterial durchgeführt, erhöht sich nicht nur die Ausbeute am Cyclisierungsprodukt, sondern es kann auch der stereochemische Verlauf der Reaktion vollständig umgekehrt werden. Ohne Lewis-Säuren-Zusatz wird in guter Übereinstimmung mit den Beckwith-Houk-Regeln^[32] *trans*-**25** (97% *ds*) als Hauptisomer gebildet. In Gegenwart von zwei Äquivalenten ATPH hingegen erhält man als Hauptprodukt *cis*-**25** (92% *ds*). Unter den herkömmlichen Bedingungen von Radikalreaktionen läßt sich eine derartige Inversion der Selektivität nicht erreichen.

Ein weiteres Beispiel für den Einfluß von Lewis-Säuren auf radikalische Cyclisierungen ist in Gleichung (6) dargestellt.^[33]



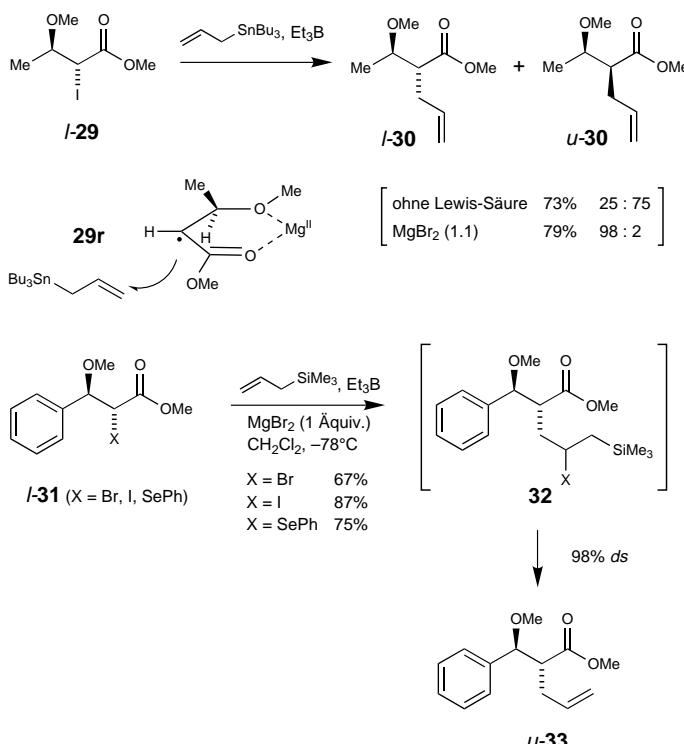
Das Iodid **26** wird durch langsame Zugabe von Bu_3SnH bei 80°C in das Cyclisierungsprodukt **28** umgewandelt. Unter sonst identischen Reaktionsbedingungen führt die Umsetzung von **26** mit $(TMS)_3SiH$ hingegen hauptsächlich zum Reduktionsprodukt **27** (TMS = Trimethylsilyl). Diese unterschiedlichen Reaktionsverläufe sind überraschend, da von $(TMS)_3SiH$ bekannt ist, daß es primäre Alkylradikale um eine Größenordnung langsamer reduziert als Bu_3SnH . Erklären läßt sich dies im Cyclisierungsfall durch die intermediäre Bildung von Bu_3SnI , das als Lewis-Säure wirken kann. Tatsächlich führen Versuche, in denen die Reaktion mit $(TMS)_3SiH$ in Gegenwart eines Äquivalents Bu_3SnCl durchgeführt wird, zu ähnlichen Ergebnissen wie Umsetzungen mit Bu_3SnH . Die Funktion der Lewis-Säure besteht darin, die Population desjenigen *N*-Enoyloxazolidinon-Rotamers zu erhöhen, dessen Konformation die Cyclisierung begünstigt. Auch die Art der Lewis-Säure (Bu_3SnCl oder Bu_3SnBr) spielt für die Diastereoselektivität dieser Reaktion eine Rolle, die Gründe hierfür sind allerdings noch unklar.

3.2. Chelatisierung

3.2.1. Komplexierte Radikale

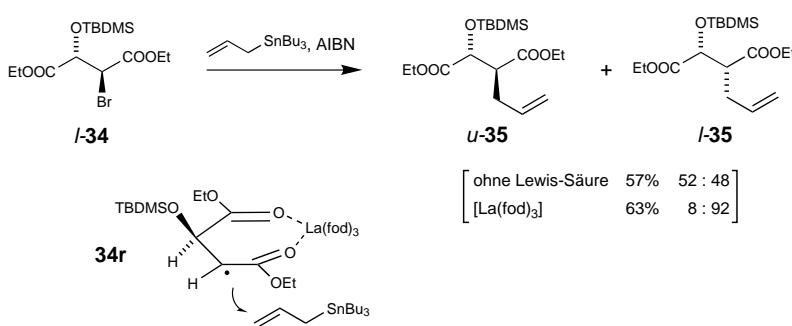
Seit der Entdeckung einer durch acyclische Radikale vermittelten, stereoselektiven Reaktion durch Hart et al.^[34] haben Untersuchungen an β -Hydroxy- und β -Alkoxy-Esterenolatradikalalen große Aufmerksamkeit auf sich gezogen. In

Abwesenheit von Lewis-Säuren wird der stereochemische Verlauf der Reaktion durch die Konformation der anfänglich gebildeten Radikale bestimmt, und zur Interpretation der Ergebnisse wurden Modelle vorgeschlagen, die auf der Minimierung von $A^{1,2}$ - und $A^{1,3}$ -Spannung beruhen.^[27, 35] Aufbauend auf diesen Arbeiten berichteten Guindon et al. von der ersten Chelat-kontrollierten Radikalreaktion.^[36] Sie stellten eine vollständige Umkehr der Stereoselektivität fest, wenn 2-Iod-3-methoxy-2-methylbutansäuremethylester in Gegenwart von MgI_2 radikalisch reduziert wurde.^[37] Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte man bei der Allylierung von 2-Iod-3-methoxybutansäuremethylester **I-29**: ist keine Lewis-Säure zugegen, wird hauptsächlich **u-30** gebildet (Schema 6). In Gegenwart von drei Äquivalenten $MgBr_2$ hingegen wird das *like*-Isomer **I-30** mit ausgezeichneter Diastereoselektivität gebildet.^[37] Ursache dafür ist eine durch die Chelatisierung bedingte Kontrolle der Reaktionsverlaufs (siehe **29r**). Interessanterweise beeinflusst die Chelatisierung auch die Effizienz dieses Prozesses: Die Reaktion verläuft selbst bei niedriger Temperatur ($-78^\circ C$) mit Lewis-Säuren deutlich schneller als ohne. Diesen Effekt machte man sich bei der Allylierung von Verbindungen wie **I-31** mit Allyltrimethylsilan in Gegenwart von Triethylboran als Radikalstarter zunutze.^[38] Die Reaktion verläuft über das Intermediat **32**, das rasch zu **u-33** zerfällt. Schlüsselschritt dieser Reaktion ist ein Atomtransfer (Br/I) oder ein Gruppentransfer (PhSe), der durch die Chelatisierung begünstigt wird.



Schema 6. Chelat-kontrollierte Radikalreaktionen.

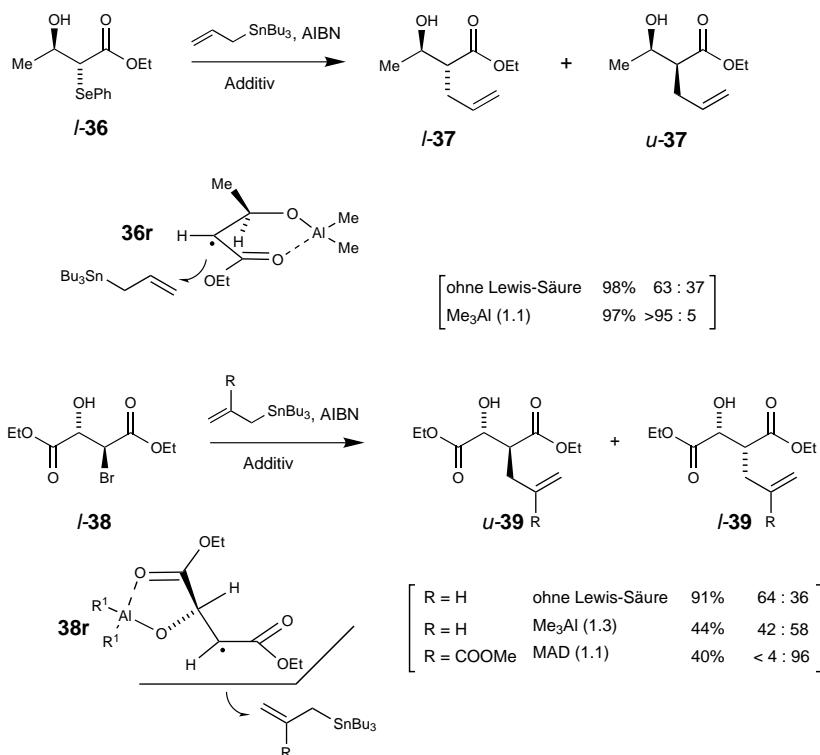
Es wurden auch Untersuchungen zur stereochemischen Kontrolle bei der Allylierung von 3-Brom-2-oxysuccinaten durchgeführt,^[39] dabei wurden mit Silylthern wie **I-34** zufriedenstellende bis gute Ergebnisse erzielt. Die Allylierung verläuft in Abwesenheit von Lewis-Säuren nicht stereoselektiv, doch wird in Gegenwart von Lanthantris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluor-2,2-dimethyloctan-3,5-dion), $[La(fod)_3]$, der Diester **I-35** mit 92 % *ds* erhalten (Schema 7). Zur Erklärung dieser Stereoselektivität wird die Bildung des sieben-

Schema 7. Erhöhung der Stereoselektivität bei der Allylierung von **I-34**.

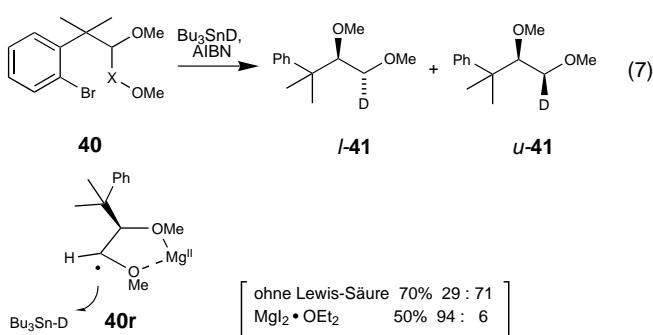
gliedrigen Chelatringes **34r** postuliert. Der Raumbedarf der voluminösen *tert*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-Schutzgruppen verhindert die Bildung von fünf- und sechsgliedrigen Chelatringen unter Beteiligung des Ether-Sauerstoffatoms.

Sehr gute Stereoselektivitätskontrolle wurde schließlich bei ungeschützten β -Hydroxyestern erzielt (Schema 8): 3-Hydroxy-2-phenylselanylbutansäureethylester **I-36** wird in Gegenwart von 1.1 Äquivalenten Me_3Al mit über 95 % *ds* über das cyclische Radikal **36r** zu **I-37** allyliert.^[40] Ohne Additiv wird ebenfalls bevorzugt **I-37** gebildet, doch ist vermutlich wegen intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen die Diastereoselektivität sehr viel niedriger (61 % *ds*).^[41] Interessanterweise ist dieses Verfahren auch bei der Umsetzung des Malonsäurederivats **I-38** erfolgreich. Sowohl in Abwesenheit als auch in Gegenwart von Me_3Al ist die Stereoselektivität hierbei gering, durch Zugabe von MAD lässt sich die Stereoselektivität aber auf über 96 % *ds* zugunsten des *like*-Isomers **I-39** steigern. Dies ist auf den fünfgliedrigen Chelatring (**38r**) zurückzuführen, in dem die $A^{1,3}$ -Spannung minimal ist. Diese Ergebnisse sind komplementär zu den in Schema 7 gezeigten Arbeiten von Nagano et al. Die An- oder Abwesenheit der OH-Schutzgruppe führt somit zur Bildung ganz anderer Chelate.

Eine ebenfalls präparativ nützliche Gruppe von Intermediaten sind 1-Oxy-funktionalisierte Radikale. Sofern sie in Nachbarstellung ein Chiralitätszentrum haben, lassen sich bei ihren Reaktionen gut 1,2-asymmetrische Induktionen erzielen. Giese et al. und Curran et al. haben dies durch ein Modell erklärt, das dem für die nucleophile Addition an Carbonylverbindungen entwickelten Felkin-Anh-Modell ähnelt.^[42] Besteht sich am stereogenen Zentrum ein Heteroatom, so ist die stereochemische Kontrolle auch durch Chelatisierung

Schema 8. Erhöhung der Stereoselektivität bei der Allylierung ungeschützter β -Hydroxyester.

möglich. Das erste Beispiel für ein solches System ist in Gleichung (7) dargestellt.^[43] Unter Neutralbedingungen wird



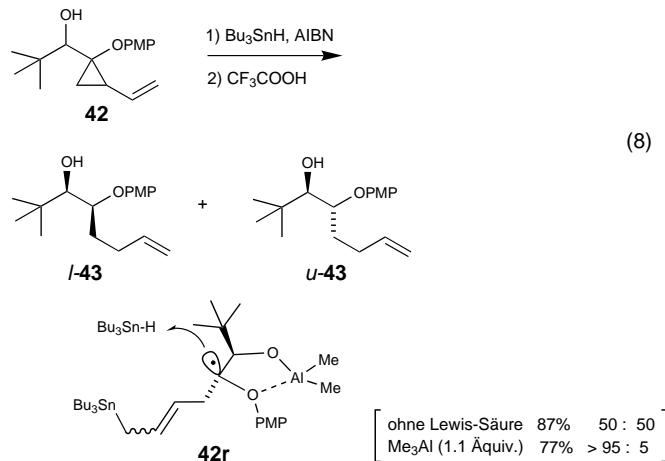
in Übereinstimmung mit dem Felkin-Anh-Modell *u*-41 mit 71% *ds* gebildet (70% Ausbeute); in Gegenwart von $MgI_2 \cdot OEt_2$ hingegen findet eine Chelat-kontrollierte Reaktion statt, und *I*-41 wird mit 94% *ds* erhalten (50% Ausbeute). Das für diese Reaktion vorgeschlagene Modell **40r** ist das Radikalanalagon des für nucleophile Additionen entwickelten cyclischen Cram-Modells.

Zu einem überraschenden Ergebnis gelangt man bei der radikalischen Öffnung des Cyclopropanrings von **42**. Nach der Protodestannyllierung des intermediär gebildeten Allylstannans wird in Gegenwart von Me_3Al das einfach geschützte Diol *I*-43 mit unerwartet hoher (> 95% *ds*) Stereoselektivität gebildet [Gl. (8); PMP = *p*-Methoxyphenyl].^[44] Die Bildung des Hauptprodukts kann hier nicht durch das cy-

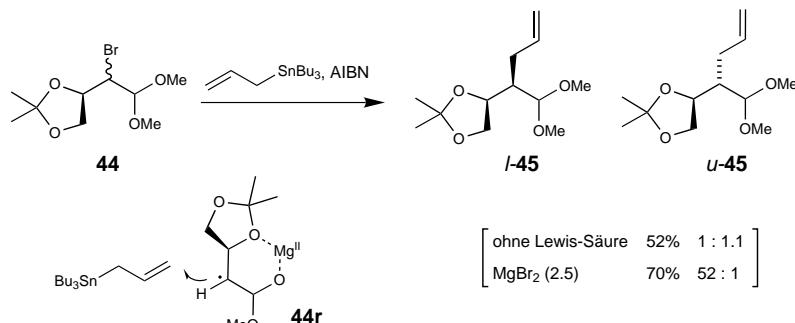
clische Cram-Modell erklärt werden, vielmehr wird das Ergebnis dann plausibel, wenn die Pyramidalisierung des Radikals **42r** und der Angriff von der sterisch abgeschirmteren Seite *syn* zur *tert*-Butylgruppe berücksichtigt wird (man könnte dies als „cyclisches Anti-Cram-Modell“ bezeichnen). Sterische Wechselwirkungen zwischen den beiden vicinalen Alkylgruppen sind durchaus von großer Bedeutung und dominieren die Wechselwirkung zwischen der *tert*-Butylgruppe und dem eintretenden Zinnhydrid.

Nagano et al. berichteten über die hochstereoselektive, Chelat-kontrollierte Allylierung und Deuterierung von 2,2'-Dialkoxo-substituierten Radikalen.^[45] Die radikalische Allylierung des Bromacetals **44** führt in Gegenwart von 2.5 Äquivalenten $MgBr_2 \cdot OEt_2$ zu *I*-45 (> 98% *ds*, Schema 9). Diese Stereoselektivität lässt sich am besten mit der intermediären Bildung des sechsgliedrigen Chelattrings **44r** erklären.

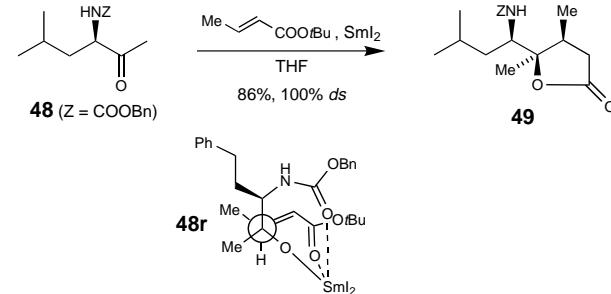
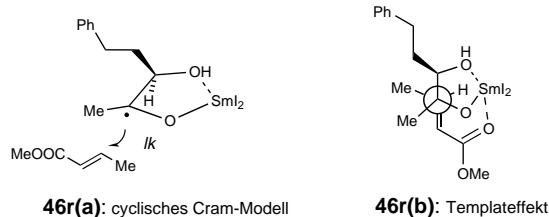
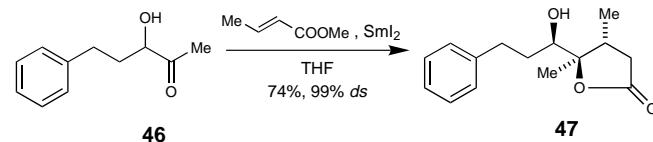
Über Chelat-gesteuerte Radikalreaktionen von Ketyl-Radikalen, die bei der



Ein-Elektronen-Reduktion von Ketonen mit SnI_2 entstehen, ist mehrfach berichtet worden, und mehrere Übersichten zu

Schema 9. Chelat-kontrollierte Allylierung von **44**.

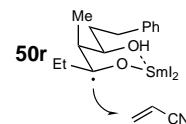
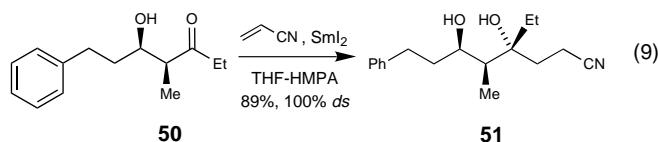
diesem Thema sind erschienen.^[46] Daher beschränken wir uns hier auf einige ausgewählte Beispiele; zwei typische Beispiele für 1,2-asymmetrische Induktionen sind in Schema 10 dargestellt. Die Reduktion des α -Hydroxyketons **46** mit SmI_2 in Gegenwart von Methylcrotonat liefert hochstereoselektiv das



Schema 10. Beispiele für 1,2-asymmetrische Induktionen.

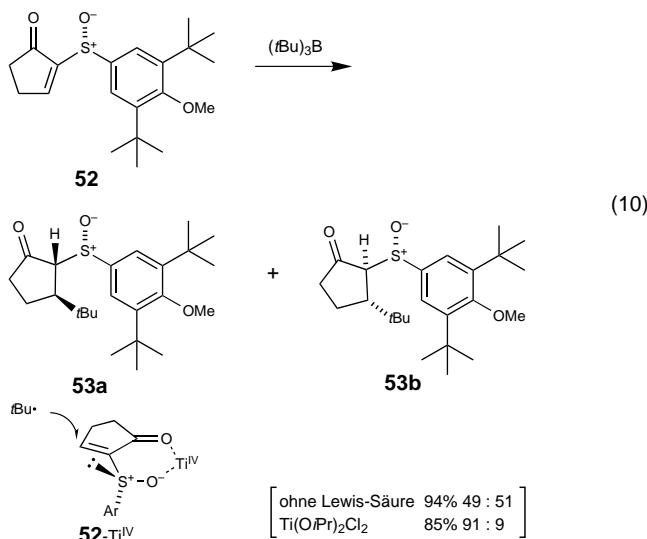
Lacton **47**.^[47, 48] Die Bildung eines fünfgliedrigen Rings durch Chelatisierung von Samarium(III) erklärt die *like*-Topizität (*lk*) bei der Bildung des ersten stereogenen Zentrums (siehe **46r(a)**, cyclisches Cram-Modell). Die Konfiguration am zweiten stereogenen Zentrum wird, wie bei **46r(b)** gezeigt, durch die Koordinierung der Estergruppe des Methylcrotonats an das Samarium(III)-Kation kontrolliert. Dieses beeinflusst daher nicht nur die Konformation des Radikals, sondern bringt auch den Radikalacceptor in die Nähe des Radikalzentrums (Templateffekt). Ähnliche Chelateffekte treten auch bei α -Aminoketonen auf: So führt die Umsetzung von **48** mit SmI_2 in Gegenwart von *tert*-Butylcrotonat zum Lacton **49** als dem einzigen von vier möglichen Isomeren.^[48] Die Stereoselektivität lässt sich am besten, wie bei **48r** gezeigt, durch eine Chelatisierung und durch die Komplexierung des Radikalacceptors an das Samarium-Kation erklären.^[49]

Sechsgliedrige Chelatringe werden auch bei Umsetzungen von β -Hydroxyketonen postuliert. Ein typisches Beispiel hierfür ist in Gleichung (9) dargestellt (HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid). Das β -Hydroxyketon **50** wird durch SmI_2 unter vollständiger Stereokontrolle reduktiv mit Acrylnitril gekuppelt, wobei das cyclische Intermediat **50r** durchlaufen wird.^[50]

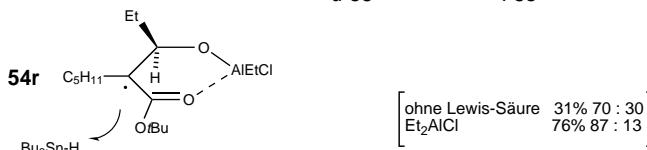
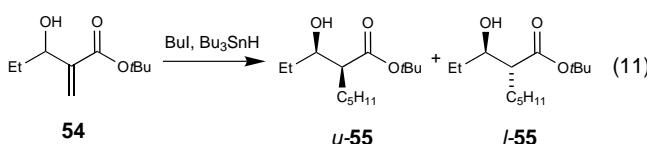


3.2.2. Komplexierte Olefine

Es wurde auch versucht, radikalische Additionen an chirale Olefine Chelat-gesteuert durchzuführen. Toru et al. berichteten über hohe β -Stereoselektivitäten bei der radikalischen Addition an das 2-Arylsulfinylcyclopentenon **52** in Gegenwart von Lewis-Säuren wie $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$ (91 % *ds*), ZnBr_2 oder MgCl_2 [Gl. (10)].^[51] Ebenso kann die α -Stereoselektivität



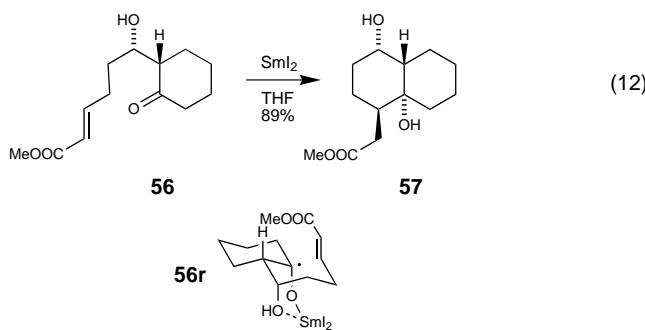
tät radikalischer Additionen an α,β -ungesättigte Ester wie **54** durch Lewis-Säuren gesteuert werden [Gl. (11)]. Bei Ver-



wendung von Et_2AlCl z.B. entsteht aus dem cyclischen Radikal **54r** das *unlike*-Isomer **u-55** als Hauptprodukt (70 → 87 % *ds*),^[17] und wiederum wirkt sich die Komplexiereung positiv auf die Ausbeute der Reaktion aus (31 → 76 %).

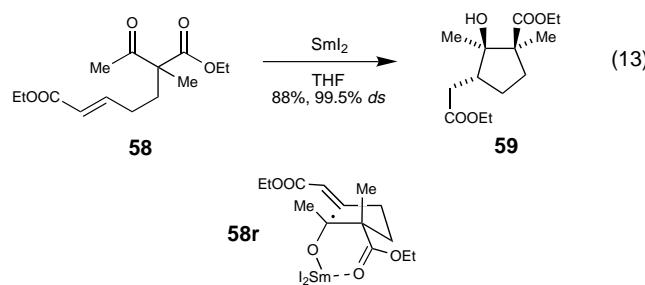
3.2.3. Cyclisierungen

Alle bekannten Beispiele für Cyclisierungen betreffen durch SmI_2 gebildete Ketylradikale. Der Übersichtsartikel von Molander et al.^[1h] behandelt dieses Thema ausführlich, weshalb an dieser Stelle nur einige ausgewählte Beispiele vorgestellt werden. Im folgenden werden drei der wichtigsten Reaktionsklassen diskutiert. Die erste betrifft die über Hydroxygruppen gesteuerte, intramolekulare Keton-Olefin-Kupplung,^[52-54] für die ein typisches Beispiel in Gleichung (12) gezeigt ist. Die Umsetzung des Ketons **56** mit



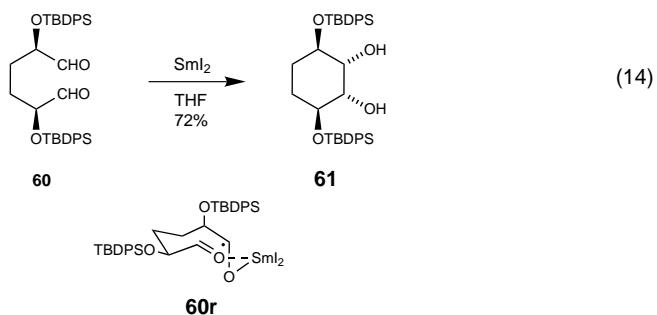
SmI_2 führt zur *trans*-verknüpften, bicyclischen Verbindung **57** in einer Ausbeute von 89%.^[52] Die Konfiguration des Produkts lässt sich mit dem sechsgliedrigen Chelatring **56r** erklären.

Die Cyclisierung von β -Dicarbonylverbindungen ist ein zweites Beispiel, bei dem die Chelatisierung genutzt wird, um optimale Ausbeuten und hohe Stereoselektivität zu erzielen. So berichteten Molander et al. z. B. von der hochstereoselektiven Cyclisierung des β -Ketoesters **58** zum polysubstituierten Cyclopentan **59** [Gl. (13)].^[55] Dabei wird durch die Chelati-

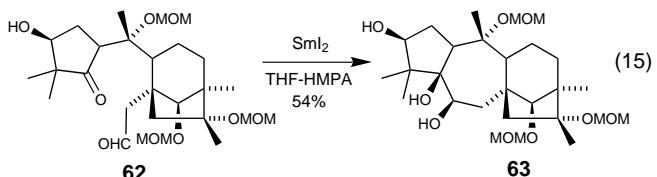


sierung von Samarium(III) ein sechsgliedriges, cyclisches Ketyl-Intermediat gebildet, das nach dem Beckwith-Houk-Modell^[32] über den sesselförmigen Übergangszustand **58r** cyclisiert.

Die Pinakolkupplung ist die dritte und letzte Klasse von radikalischen Cyclisierungen, die unter Chelatkontrolle durchgeführt werden können. So sind die hohen Stereoselektivitäten bei der intramolekularen Pinakolkupplung nach McMurry auf Chelatkontrolle zurückzuführen,^[56] wobei die Verwendung von SmI_2 eine höchst attraktive Alternative zum herkömmlichen McMurry-Verfahren ist.^[57] Die Kupplung von Dialdehyden wie **60** führt in guten Ausbeuten und mit hoher Stereoselektivität zu entsprechenden Diolen [Gl. (14); $\text{TBDPS} = \text{tert-Butyldiphenylsilyl}$]. Dabei wird das neunglei-



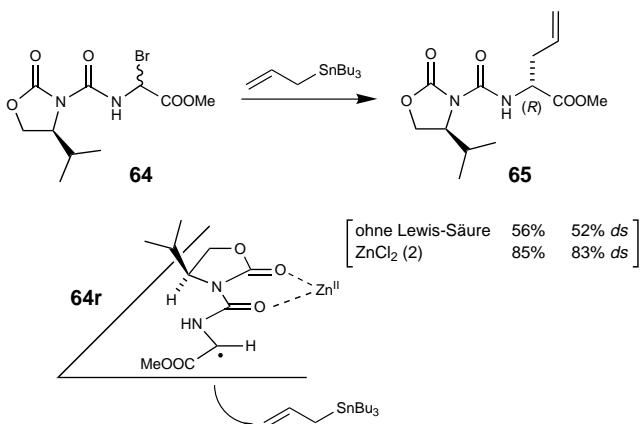
drige cyclische Ketylradikal **60r** als Zwischenstufe durchlaufen.^[58] Matsuda et al. nutzten eine Samarium-vermittelte Pinakolkupplung als Schlüsselschritt bei der Synthese von (–)-Grayanotoxin III. Zu diesem Zweck wurde der Ketoaldehyd **62** mit SmI_2 versetzt und so in das *cis*-Diol **63** überführt [Gl. (15); $\text{MOM} = \text{Methoxymethyl}$].^[59]



3.3. Chirale Auxiliare

3.3.1. Intermolekulare Reaktionen

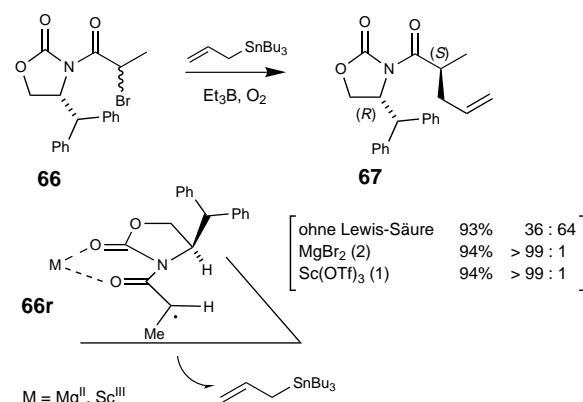
Die Verwendung chiraler Auxiliare erwies sich für die Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen durch Radikalreaktionen als überaus nützlich.^[60] Wenn das Auxiliar direkt an das radikalische Zentrum gebunden ist, wurde bei konformativ eingeschränkten Verbindungen wie C_2 -symmetrischen Amiden, sterisch überfrachteten Systemen und Sulfonamiden hohe Stereoselektivität erreicht. Die Komplexbildung mit Lewis-Säuren ist eine vielversprechende Alternative zur Kontrolle der Konformation von Radikalen. Yamamoto et al. berichteten, daß die Allylierung des chiralen Glycinderivats **64** stereoselektiv verläuft, wenn sie in Gegenwart von Zinkchlorid durchgeführt wird (Schema 11).^[61]



Schema 11. Erhöhung der Stereoselektivität bei der Allylierung von **64**.

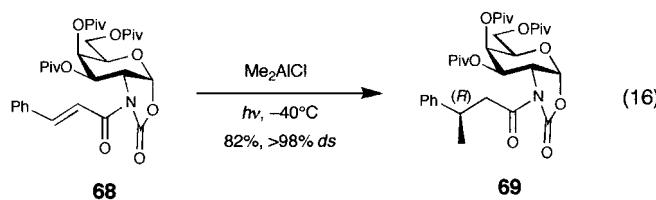
Dabei übernimmt das Zinkchlorid auch die Rolle des Radikalstarters.

Die Verwendung von Auxiliaren auf Oxazolidinonbasis bei Lewis-Säure-gesteuerten Radikalreaktionen ist ein weiterer, vielversprechender Ansatz. Sibi et al. berichteten über die ungewöhnlich hohe Stereoselektivität bei einem von Diphenylalaninol abgeleiteten Oxazolidinon:^[62] In Abwesenheit von Lewis-Säuren verläuft die Allylierung von **66** nicht stereoselektiv, da bei der radikalischen Zwischenstufe mindestens vier Rotamere im Gleichgewicht vorliegen (Schema 12). In Gegenwart von zwei Äquivalenten $MgBr_2$ oder einem Äquivalent Scandiumtriflat hingegen gelingt die Umsetzung mit hervorragender stereochemischer Kontrolle. (*R,S*)-**67** wird dabei bevorzugt gebildet, mit über 99% *ds*. Als Erklärung dafür dient die Chelatisierung des zweizähnigen Radikalliganden durch die Lewis-Säure (siehe **66r**).



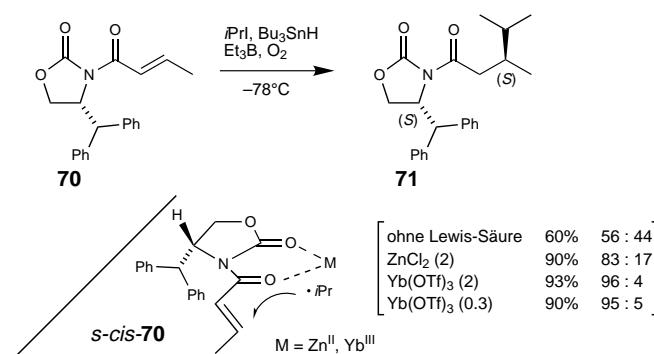
Schema 12. Erhöhung der Stereoselektivität bei der Allylierung von **66**.

Das chirale Auxiliar kann auch an die Olefineinheit gebunden sein. Diese Strategie hat mehrere Vorteile und ist vor allem bei Cycloadditionen intensiv untersucht worden. Diese Arbeiten haben wichtige Informationen über Konformationen und Reaktivitäten von Lewis-Säure-aktivierten Alkenen geliefert. Darüber hinaus bietet die größere Basizität ungesättigter Systeme im Vergleich zu der von gesättigten die Möglichkeit zur Katalyse.^[63] Kunz et al. berichteten über die Addition von Methylradikalen an chirale Oxazolidinone in Gegenwart von Me_2AlCl .^[64] Dieses wird dabei in großem Überschuß verwendet und dient sowohl als Radikalquelle wie auch als Lewis-Säure. Mit hervorragender Diastereoselektivität verläuft die Umsetzung mit dem bicyclischen Kohlenhydrat-Oxazolidinon **68** mit vier Äquivalenten Me_2AlCl [Gl. (16)].



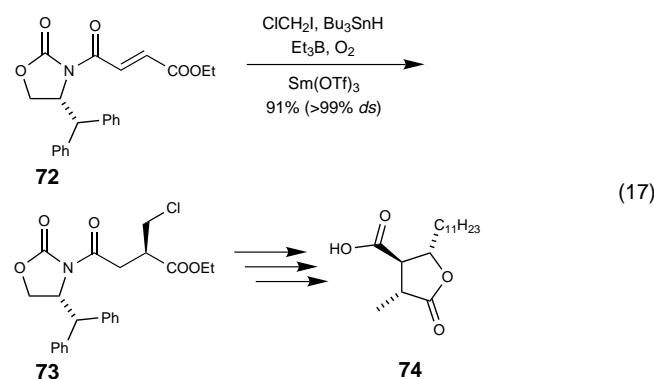
Sibi et al. erzielten gute α -Stereoselektivitäten bei radikalischen Additonen an *N*-Propenoyloxazolidinone.^[65] Eine Kontrolle des stereochemischen Verlaufs lässt sich auch hier, ähnlich wie bei der in Schema 12 beschriebenen Reaktion,

durch Chelatisierung erreichen, und auch hohe β -Stereoselektivitäten lassen sich in derartigen Systemen erzielen. Die radikalische Addition an das *N*-Butenoyloxazolidinon **70** führt in Gegenwart von Lewis-Säuren wie Zinkchlorid (83% *ds*) oder Ytterbiumtriflat (96% *ds*) bevorzugt zu (*S,S*)-**71** (Schema 13).^[66] Selbst bei Zugabe von nur 0.3 Äquivalenten Ytterbiumtriflat lässt sich kaum eine Verringerung

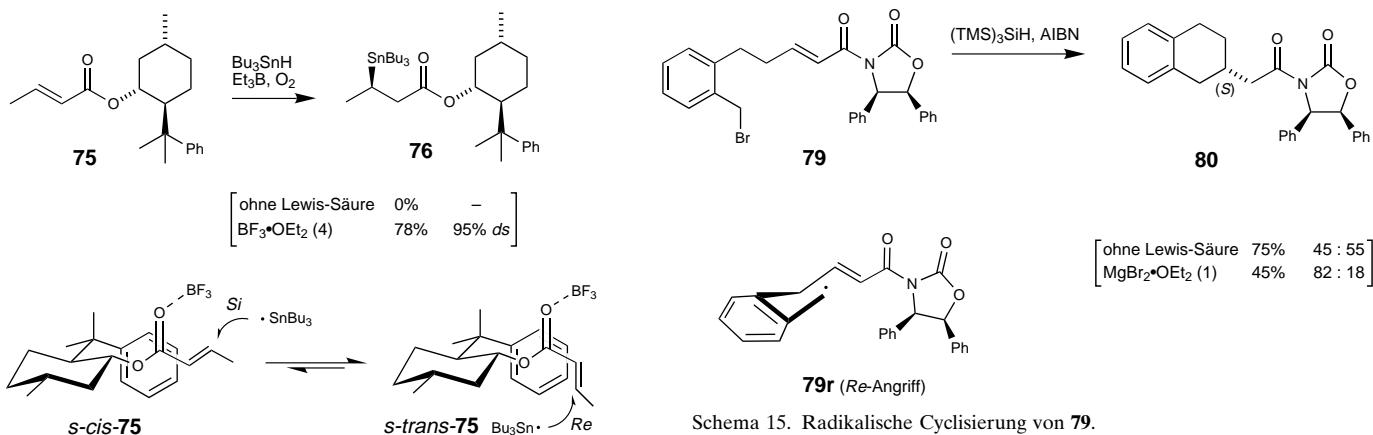


Schema 13. Erhöhung der Ausbeute und der Stereoselektivität bei der radikalischen Addition an **70**.

der Diastereoselektivität oder der Ausbeute feststellen. Ein weiterer Vorteil von Ytterbiumtriflat liegt in dessen Verträglichkeit mit geringen Mengen Wasser, die häufig gerade bei katalytischen Anwendungen von klassischen Lewis-Säuren problematisch sein können. Das Ergebnis dieser Umsetzungen lässt sich am besten durch die Addition des Radikals von der *Si*-Seite an das durch Komplexierung bevorzugt in der *s-cis*-Konformation vorliegende *N*-Butenoyloxazolidinon **70** erklären. Diese Strategie wurde ausgehend von **72** auf die Synthese von (–)-Nephrosteransäure **74** angewendet [Gl. (17)].^[67]

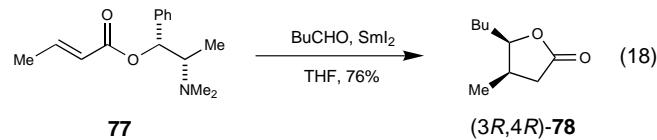


Die Anknüpfung von chiralen Hilfsgruppen an Esterfunktionen ist bei radikalischen Reaktionen recht selten, da die Kontrolle der Konformationen ((*E*)/(*Z*) und *s-cis/s-trans*) problematisch ist. Nishida et al. haben für dieses Problem bei der radikalischen Hydrostannylierung von 8-Phenylmenthylcrotonat **75** eine Lösung gefunden:^[68] Bei Verwendung von $BF_3 \cdot OEt_2$ ist die *s-trans*-Konformation bevorzugt, und der Angriff des Radikals erfolgt bevorzugt von der *Re*-Seite (Schema 14). Fukuzawa et al. entwickelten eine hohenantioselektive Synthese von γ -Butyrolactonen, die auf einer SmI_2 -



Schema 14. Beispiel für die Verwendung chiraler Esterauxiliare.

induzierten Kupplung von Aldehyden und Ketonen mit Acrylaten und Crotonsäureestern in Gegenwart von *N*-Methylephedrin beruht.^[69] Ein typisches Beispiel ist in Gleichung (18) gezeigt: Die Addition des aus Pentanal ge-

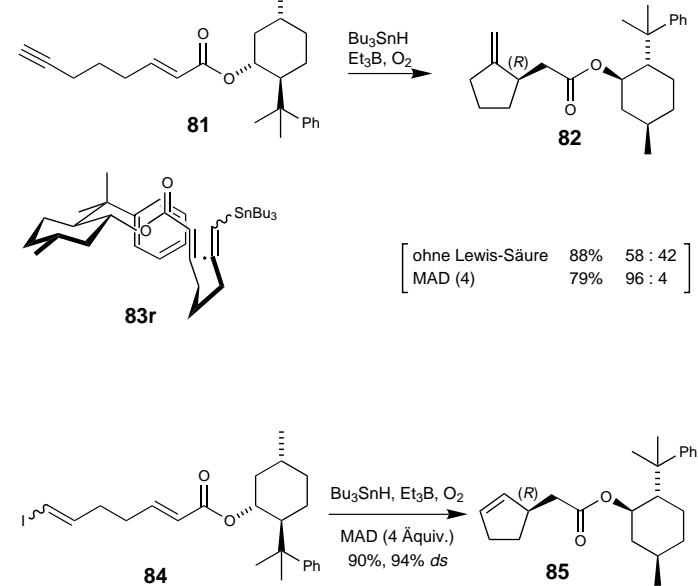


bildeten Ketylradikals an das Crotonat 77 liefert das disubstituierte γ -Butyrolacton 78 mit einem *cis:trans*-Verhältnis von 97:3 und einem *ee*-Wert von 94 % für das *cis*-Isomer. In diesem Fall verläuft die Reaktion wegen der beiden prochiralen Zentren mit hoher Seitenselektivität und mit hoher Ausbeute am Kupplungsprodukt; das chirale Auxiliar wird dabei im Laufe der Lactonisierung glatt abgespalten. Die Bedeutung der Samarium-Chelatisierung bei dieser Umsetzung wird durch die mangelnde Selektivität offenbar, die auftritt, wenn die Reaktion mit HMPA als Cosolvans durchgeführt wird.

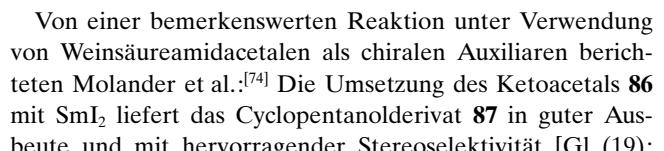
3.3.2. Cyclisierungen

Die radikalische Cyklisierung des *N*-Alkenoyloxazolidinons 79 ist von Badone et al. untersucht worden (Schema 15).^[70] Um dabei wenigstens eine mäßige Stereoselektivität zu erreichen, ist die Zugabe von MgBr_2 notwendig. Der stereochemische Verlauf dieser Reaktion ist recht überraschend. Berechnungen deuten darauf hin, daß ein *s-cis*-Chelat-Übergangszustand, vermutlich wegen attraktiver van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen den Arylgruppen, bevorzugt von der *Re*-Seite angegriffen werden sollte.

Nishida et al. haben die Verwendung ungesättigter Phenylmethylester auf Cyklisierungen ausgedehnt (siehe Schema 14 für intermolekulare Reaktionen): Gute bis hervorragende Stereoselektivitäten stellten sie bei Cyklisierungen von Vinylradikalen fest, die aus 81 und 84 gebildet wurden (Schema 16).^[71–73] Das Modell hierfür ähnelt im Grunde dem Modell für intermolekulare Reaktionen. Dabei liegt das Radikal 83r bevorzugt (*Z*)-konfiguriert und in einer *s-trans*-Konformation vor.

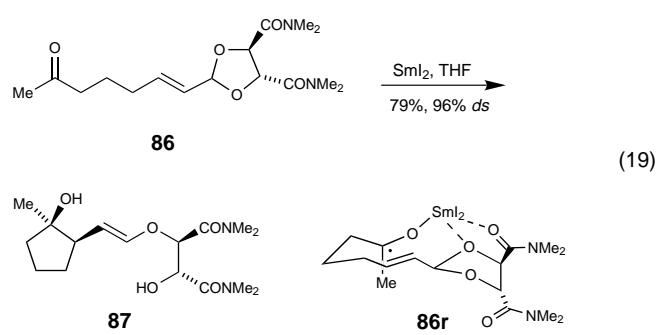


Schema 15. Radikalische Cyklisierung von 79.



Schema 16. Radikalische Cyklisierung von 81 und 84.

Von einer bemerkenswerten Reaktion unter Verwendung von Weinsäureamidacetalen als chirale Auxiliare berichteten Molander et al.:^[74] Die Umsetzung des Ketoacetals 86 mit SmI_2 liefert das Cyclopentanolderivat 87 in guter Ausbeute und mit hervorragender Stereoselektivität [Gl. (19);



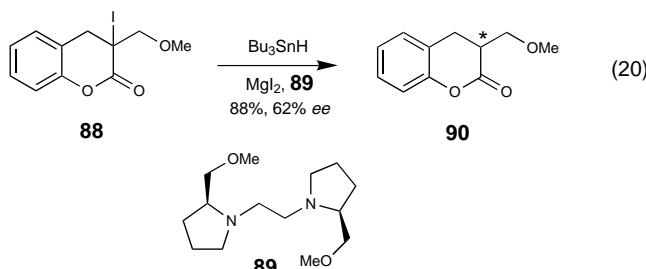
cis:trans = 99:1, 99 % *ds* für das *cis*-Isomer]. Diese Selektivität läßt sich mit dem hochgeordneten, tricyclischen Übergangszustand 86r erklären, den das dreizähnige Ketylintermediat ermöglicht.

4. Enantioselektive Reaktionen

Lewis-Säuren sind bei hohenenantioselektiven ionischen, aber auch konzertierten Reaktionen wie Diels-Alder-Reaktionen häufig eingesetzt worden.^[75] Die Entwicklung enantioselektiver Radikalreaktionen, die von chiralen Lewis-Säuren vermittelt oder gar katalysiert werden, ist noch eine große Herausforderung. Erste Ergebnisse aus verschiedenen Arbeitskreisen liegen aber bereits vor.

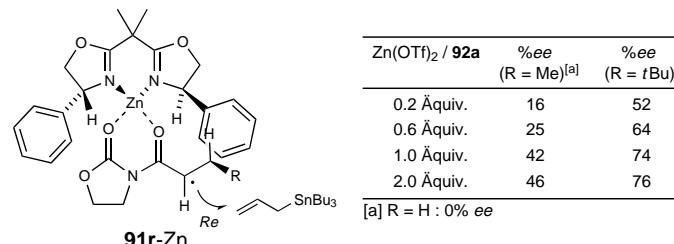
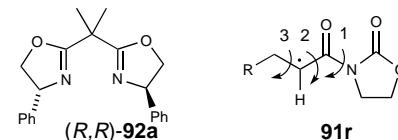
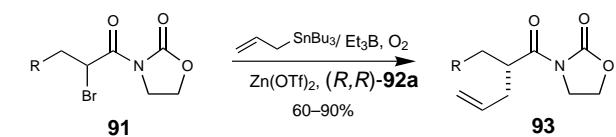
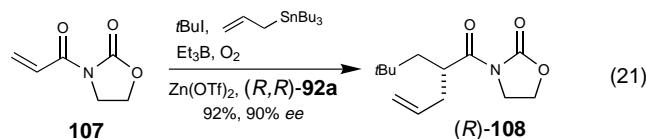
4.1. Komplexierte Radikale durch Homolyse von C-X-Bindungen

Hoshino et al. berichteten von der enantioselektiven Reduktion des α -Iodlactons **88** mit Tributylzinnhydrid in Gegenwart von einem Äquivalent MgI_2 und dem Diaminliganden **89** [Gl. (20)].^[76] Dabei wird das Lacton **90** in 88 % Ausbeute und



mit 62 % ee gebildet. An diesem System lassen sich mehrere wichtige Eigenschaften enantioselektiver Radikalreaktionen zeigen: Zum einen schränkt die bicyclische Struktur des Substrats die Zahl möglicher Radikalkonformationen ein. Zum anderen sollte die Methoxygruppe an der Chelatisierung der Lewis-Säure teilnehmen und dadurch eine hochgeordnete Radikalkonformation erreicht werden. Interessanterweise führen auch weniger als äquimolare Mengen an $MgI_2/89$ (0.5 Äquiv.) zu beachtlichen Enantioselektivitäten (52 % ee).

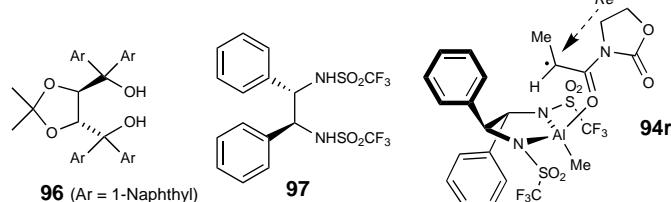
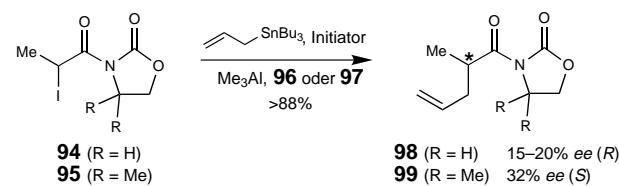
Kürzlich stellten Porter et al. eine Methode zur enantioselektiven Allylierung von *N*-(α -Bromalkanoyl)oxazolidinonen des Typs **91** vor, die in Gegenwart von Zinktriflat und dem Bisoxazolin-Liganden (*R,R*)-**92a** durchgeführt wird (Schema 17).^[77] Die bei dieser Reaktion erreichbaren Enantioselektivitäten hängen von der Größe des Substituenten R und der Menge der zugesetzten chiralen Lewis-Säure ab. Dies deutet darauf hin, daß der Bildung des Radikals **91r** ein Gleichgewicht zwischen dem Bromid **91** und der Lewis-Säure vorausgeht. Die nur mäßige Enantioselektivität wird mit einer nichtselektiven Parallelreaktion von unkomplexiertem **91** erklärt, die mit der Lewis-Säure-vermittelten Reaktion konkurriert. Höhere Enantioselektivitäten werden erreicht, wenn diese Radikale durch eine radikalische Addition an Acryloyloxazolidinon [Gl. (21)] gebildet werden. Durch die



Schema 17. Enantioselektive radikalische Allylierung.

Chelatisierung des Zinkions wird die Rotation 1 um die N-C(O)-Bindung des Radikals **91r** erschwert. Interessanterweise wird dadurch auch die Rotation 2 um C(O)-C(2) behindert, wodurch das *s-cis*-Konformer begünstigt wird (dieser Effekt ist bei der Komplexbildung ungesättigter Ester und Amide weit verbreitet^[78, 79]). Die Rotation 3 um die C(2)-C(3)-Bindung schließlich wird durch die Allyl-1,3-Spannung eingeschränkt. Nach diesen Überlegungen wurde der **91r**-Zn-Modellkomplex vorgeschlagen, um die bevorzugte Allylierung von der *Re*-Seite zu erklären.

Die Allylierung der *N*-(α -Iodpropionyl)oxazolidinone **94** und **95** wurde in unserer eigenen Arbeitsgruppe untersucht (Schema 18).^[80] Die daraus gebildeten Radikale **94r** und **95r**



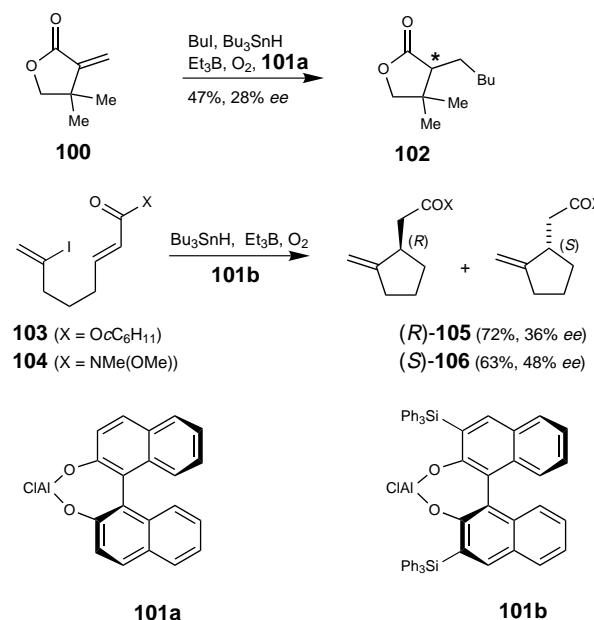
Schema 18. Allylierung von **94** und **95**.

wurden in nur niedrigen Enantioselektivitäten von maximal 34 % ee allyliert. Es besteht eine Analogie zwischen der Umsetzung mit Coreys (*S,S*)-Bis(trifluormethylsulfonyl)amid **97** als Ligand und der Diels-Alder-Reaktion.^[81] Ein für beide Reaktionstypen ähnliches Modell des Reaktionsverlaufs beruht auf der Annahme der einfachen Komplexbildung des

Radikals an der exocyclischen Carbonylgruppe, wodurch das Radikal eine *s-trans*-Konformation einnähme. Die Umsetzungen mit dem TADDOL **96** als Ligand hingegen sind gegenwärtig nur schwer zu erklären.

4.2. Radikalische Additionen an komplexierte Olefine

Sato et al. berichteten über die radikalische Addition an das Methylenlacton **100** in Gegenwart von Aluminium-BINOLat **101a**, bei der das α -Pentyllacton **102** mit 28% *ee* erhalten wird (Schema 19).^[17] Nishida et al. stellten die intramolekulare Addition an den α,β -ungesättigten Ester **103** vor, die in Gegenwart von vier Äquivalenten **101b** mit



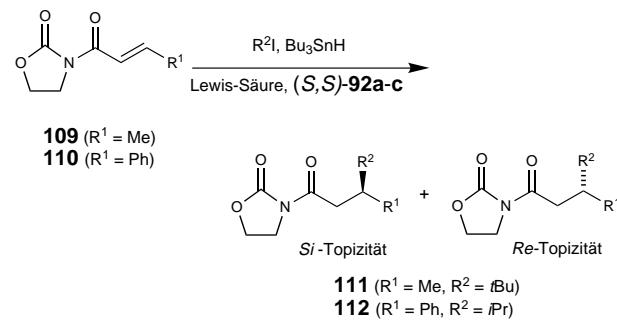
Schema 19. Additionen an komplexierte Olefine.

36% *ee* verläuft.^[82] Auch mit dem Weinreb-Amid **104** werden ähnliche Enantioselektivitäten erzielt (48% *ee*), doch ist dabei die chirale Induktion gerade umgekehrt. Diese Ergebnisse wurden mit dem Vorliegen von *s-cis*- und *s-trans*-Konformationen des Esters bzw. des Amids erklärt.

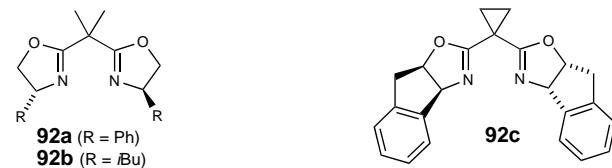
Die Addition des *tert*-Butylradikals an das Acrylamid **107** und die anschließende Allylierung liefern in Gegenwart des Bisoxazolins **92a** das Amid **108** in hohen Ausbeuten und mit hervorragender Enantioselektivität [Gl. (21)].^[83] Interessanterweise verläuft diese Reaktion mit höherer Selektivität als die in Schema 17 dargestellte Allylierung des Bromids **91**.^[77, 83] Dies ist zurückzuführen auf die größere Basizität des Alkenoyloxazolidinons als die von Alkanoyloxazolidinonen sowie auf eine größere Reaktivität der komplexierten Alkenoyle gegenüber Radikalen als die unkomplexierter Alkenoyle. Eine derartige Erhöhung der Reaktivität ist sicherlich im Fall der Bromabstraktion aus **91** weniger ausgeprägt, sofern sie überhaupt auftritt.

Das erste Beispiel für eine β -Enantioselektivität stammt von Sibi und Porter et al.:^[84] Die Addition von Alkyradikalen an **109** und **110** verläuft in Gegenwart der Bisoxazoline **92a**

oder **92b** mit vielversprechenden *ee*-Werten von bis zu 82% (Schema 20). Selbst mit weniger als äquimolaren Mengen der Lewis-Säure verläuft die Reaktion noch immer enantioselektiv, sogar bei 0.05 Äquivalenten noch mit 40% *ee*. Zink und



Substrat / Produkt	Topizität	Lewis-Säure	Ligand	T [°C]	% Ausb.	% ee
109 / 111	<i>Re</i>	Zn(OTf)2 (1.0)	92a	-78	90	82
109 / 111	<i>Re</i>	Zn(OTf)2 (0.2)	92a	-78	71	70
109 / 111	<i>Re</i>	MgBr2(1.0)	92a	-78	78	82
110 / 112	<i>Re</i>	Mgl2(1.0)	92a	-78	88	47
110 / 112	<i>Si</i>	Mgl2(1.0)	92b	-78	88	74
110 / 112	<i>Si</i>	Mgl2(0.05)	92b	-78	57	40
110 / 112	<i>Re</i>	Mgl2(0.30)	92c	-78	91	97
110 / 112	<i>Re</i>	Mgl2(0.05)	92c	-78	92	90
110 / 112	<i>Re</i>	Mgl2(0.30)	92c	25	87	93



Schema 20. β -Enantioselektive radikalische Additionen.

Magnesium sind für diese Umsetzung am besten geeignet. Die Interpretation der Ergebnisse wird dadurch erschwert, daß homochirale Bisoxazoline mit Arylresten wie **92a** und ihre alkylsubstituierten Gegenstücke wie **92b** bei ihren Reaktionen entgegengesetzte Topizitäten aufweisen. Kürzlich konnten Sibi et al. die Reaktionsbedingungen optimieren.^[85] Mit MgI₂ und 30 Mol-% des Liganden **92c** wurden bei -78 °C hervorragende Enantioselektivitäten von 97% *ee* erhalten. Daß es sich hierbei um eine echte katalytische Reaktion handelt, wird dadurch bestätigt, daß selbst bei Verwendung von nur 5 Mol-% des Katalysators noch *ee*-Werte von 93% erreicht werden. Sogar bei Raumtemperatur läßt sich eine Enantioselektivität von 93% *ee* erzielen, wenn 30 Mol-% Katalysator eingesetzt werden. Für diese Reaktion wurde ein Modell vorgeschlagen, bei dem der Ligand-MgI₂-Komplex in einer oktaedrischen Geometrie vorliegt.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Der Einsatz von Lewis-Säuren eröffnet für Radikalreaktionen neue Anwendungen in der organischen Synthese im allgemeinen und in der asymmetrischen Synthese im speziellen. Die Popularität dieser Strategie hat – gemessen an der

großen Zahl der zu berücksichtigen Parameter – sehr rasch zugenommen. Radikalkettenreaktionen sind vom Standpunkt der Kinetik aus betrachtet komplex, und ein Elektronentransfer zwischen den Radikalen und den Metallzentren muß ausgeschlossen werden. Erfreulicherweise erwiesen sich mehrere, auf Hauptgruppenmetallen, Lanthanoiden oder Übergangsmetallen basierende Lewis-Säuren als kompatibel mit Radikalreaktionen. Oft wurden verbesserte Ausbeuten erhalten, und hocheffiziente radikalische Additionen konnten bei tiefen Temperaturen (-78°C und tiefer) durchgeführt werden. Darüber hinaus deuten erste Ergebnisse auf die Möglichkeit hin, Lewis-Säure-vermittelte Radikalreaktionen katalytisch durchzuführen. Bislang wurde dies lediglich anhand der radikalischen Addition an komplexierte Olefine demonstriert. Generell besteht die Möglichkeit der Katalyse aber auch bei Atomabstraktionsreaktionen. Derartige katalytische Effekte sind für die Entwicklung enantioselektiver Radikalreaktionen von besonderer Bedeutung.

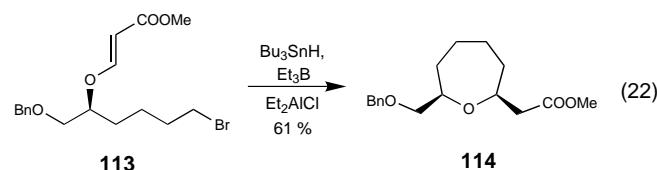
Ein weiterer bemerkenswerter Aspekt der zukünftigen Anwendung Lewis-Säure-vermittelter Radikalreaktionen liegt in ihrer möglichen Einbindung in Reaktionskaskaden. Das Knüpfen mehrerer Bindungen in einem Eintopfverfahren ist typisch für die Chemie der Radikale und vom präparativen Standpunkt aus betrachtet sehr attraktiv. Lewis-Säuren können dazu genutzt werden, die Chemo-, Regio- und Stereoselektivität solcher Prozesse zu steuern.

Addendum

Nach der Fertigstellung des Manuskripts wurden mehrere Anwendungen von Lewis-Säuren in Radikalreaktionen beschrieben. Diese neuen Ergebnisse werden hier in der Reihenfolge entsprechend der Gliederung des Aufsatzes zusammengefaßt.

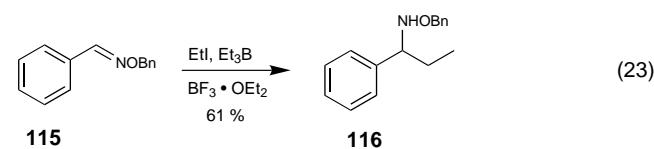
Addendum zu Abschnitt 2

Die Beschleunigung der intramolekularen Addition an α,β -ungesättigte Ester wurde beschrieben.^[86] So entsteht das Oxepan **114** augehend vom β -Alkoxyacrylat **113** in Anwesenheit von Et_2AlCl bei 0°C mit einer Ausbeute von 61 % [Gl. (22)]; ohne Lewis-Säure wird bei dieser Temperatur kein



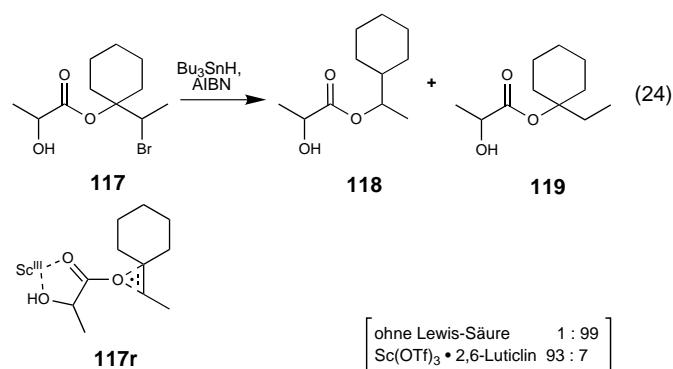
Produkt erhalten. Mehrere Zuschriften erschienen über intramolekulare Radikaladditionen an Imine und Oximether. Mit einfachen Aldoximethern wurden deutliche Erhöhungen der Reaktionsgeschwindigkeit erreicht.^[87] Beispielsweise verläuft die Reaktion des Aldoximethers **115** mit $\text{Et}_3\text{B}/\text{EtI}$ in Anwesenheit von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ problemlos und führt zu **116** in

61 % Ausbeute, während ohne Zusatz einer Lewis-Säure nur 19 % erhalten werden [Gl. (23)]. Diese Reaktion läßt sich am



besten mit anionischen Reaktionen verglichen, bei denen herkömmliche organometallische Reagentien verwendet werden, vor allem, was die Kompatibilität mit funktionellen Gruppen betrifft. Interessanterweise wird bei Verwendung von Ethylradikalen kein Zinnhydrid benötigt. Ein ähnlicher Effekt wurde kürzlich von Bertrand et al. beschrieben, wobei ein Kettenmechanismus mit der Bildung des Ethylradikals direkt aus Et_3B und ein Stickstoff-zentriertes Radikal als Zwischenprodukt vorgeschlagen wird.^[88] Sofern es sich bei den Iminen und Oximethern um Glykolsäurederivate handelt, haben Lewis-Säuren nur einen geringfügigen Effekt auf die Reaktionsgeschwindigkeit und die Stereoselektivität der Radikaladditionen.^[88, 89]

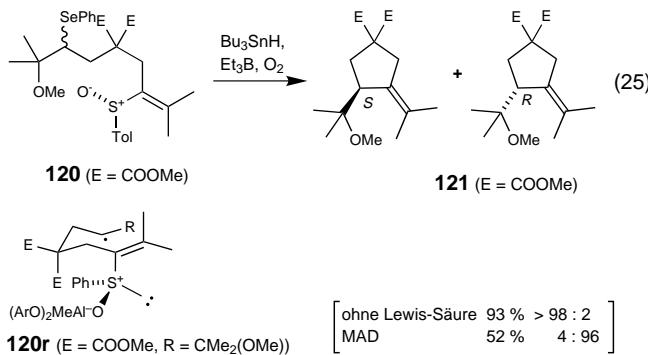
Die Ergebnisse zur Reaktivitätssteigerung werden am besten durch die Erhöhung der Elektrophilie des komplexierten Radikals oder des komplexierten Radikalacceptors erklärt. Die Stabilisierung des polaren Übergangzustands einer Radikalreaktion ist eine Alternative, die erst kürzlich untersucht wurde. Lewis-Säuren erhöhen wirksam die Geschwindigkeit der 1,2-Acyloxy-Umlagerung von β -(Alkyl-oxy)alkylradikalen (Surzur-Tanner-Umlagerung) – und zwar um bis zu drei Zehnerpotenzen.^[90] Ein typisches Beispiel ist in Gleichung (24) gezeigt: Das Lactat **117** liefert nach Reduktion mit Tributylzinnhydrid **118** (umgelagertes Produkt) und



119 (reduziertes Produkt) im Verhältnis 1:99, doch in Anwesenheit von Scandium(III)-triflat wird das umgelagerte Produkt **118** bevorzugt gebildet (**118:119** = 93:7). Da die Surzur-Tanner-Umlagerung zuvor wegen ihrer Langsamkeit nur begrenzt präparativ nutzbar war, dürfte die Lewis-Säure-vermittelte Beschleunigung die Anwendungsbreite der Reaktion deutlich erweitern. Interessanterweise wird auf der Grundlage von Berechnungen ein Dreizentren-Übergangszustand (**117r**) postuliert, der durch Protonierung der Estercarbonylgruppe bevorzugt ist.^[91] Dies könnte einen interessanten Einfluß auf den stereochemischen Verlauf der Umlagerung haben.

Addendum zu Abschnitt 3.1.3

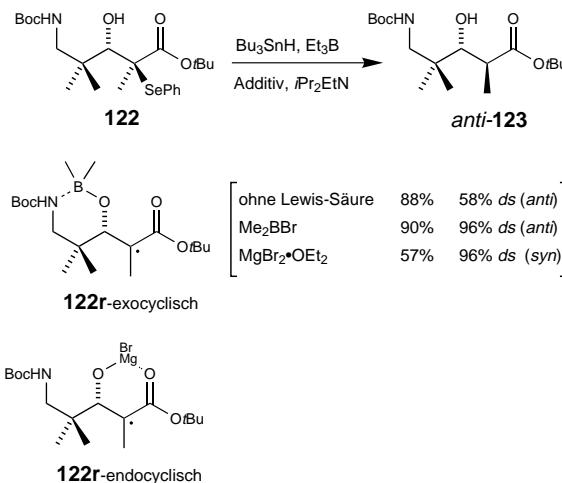
Malacria et al. berichteten über einen radikalischen Cyclisierungs- β -Eliminierungs-Tandem-Prozeß, der zu optisch aktiven Methylencyclopentanderivaten führt.^[92] Der stereochemische Verlauf der Reaktion kann leicht durch Komplexierung des sterisch anspruchsvollen MAD umgekehrt werden [Gl. (25)]: Die Cyclisierung des Alkenylsulfoxids **120** liefert



(S)-**121** (96% ee; 93% Ausbeute); mit MAD erhält man hingegen (*R*)-**121** mit >92% ee, wenn auch in geringerer Ausbeute (52%). Dieses Resultat lässt sich mit der einfachen Komplexierung durch das Sulfoxid erklären (**121r**).

Addendum zu Abschnitt 3.2.1

Über eine elegante Kontrolle der Konfiguration von β -Hydroxy- γ -aminoesterenolat-Radikalen berichteten Guindon et al.^[93] Durch die Wahl der Lewis-Säure wurde ein Übergang von einem endocyclischen zu einem exocyclischen Radikal ermöglicht (Schema 21). So erhält man bei der



Schema 21. Übergang von einem endocyclischen zu einem exocyclischen Radikal beim Wechsel der Lewis-Säure.

Reduktion des Selanyl-substituierten Esters **122** ohne Lewis-Säure **anti-123** mit geringer Diastereoselektivität (58% ds). Bei Zusatz von Me_2BBr wird das *anti*-Isomer durch die Bildung eines exocyclischen Radikals (**122r-exocyclic**) bevorzugt gebildet (96% ds). Eine Umkehrung der Stereose-

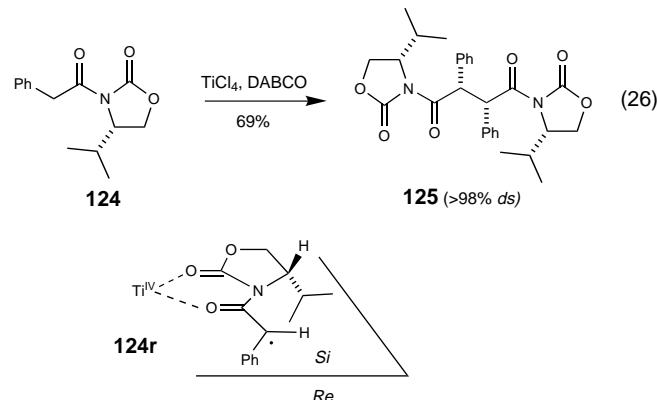
lektivität tritt mit dem stark oxophilen $\text{MgBr} \cdot \text{OEt}_2$ (*syn*-**123**, 96% ds) ein; dies kann durch die Bildung eines endocyclischen Radikals als Zwischenprodukt (**122r-endocyclic**) erklärt werden.

Addendum zu Abschnitt 3.3.2

Toru et al. berichteten ausführlich über Reaktionen cyclischer 2-(Arylsulfinyl)-2-cycloalkenone^[94] [Gl. (10)] sowie über verwandte Reaktionen in acyclischen Systemen, bei denen Wasserstoffbrücken eine wichtige Rolle spielen.^[95]

Addendum zu Abschnitt 3.3

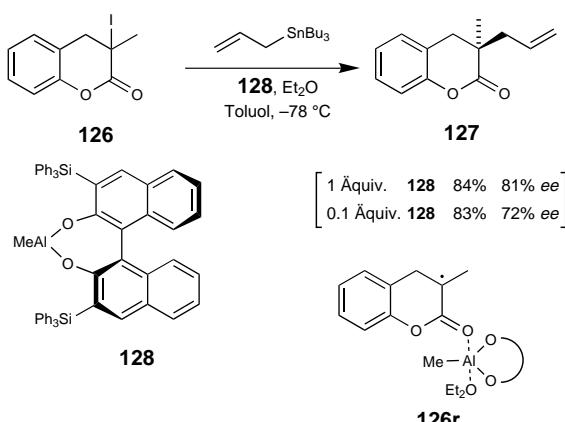
Kise et al. beschrieben stereoselektive oxidative Dimerisierungen, bei denen *in situ* Titanenolate mit Oxazolidinonen als chirale Auxiliare gebildet werden:^[96] Die Behandlung von *N*-(Phenylacetyl)oxazolidinon **124** mit TiCl_4 liefert das Dimer (*S,S*)-**125** als einziges Diastereomer [Gl. (26); DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan]. Das Ergebnis wird durch den



Angriff des chelatisierten Radikals **121r** an der sterisch weniger gehinderten *Si*-Seite erklärt. Über weitere Untersuchungen zur Verwendung chiraler Ester wurde berichtet,^[97, 98] und die dort erwähnten Resultate bestätigen die Schlussfolgerungen von Nishida et al. (Schemata 14 und 16).

Addendum zu Abschnitt 4

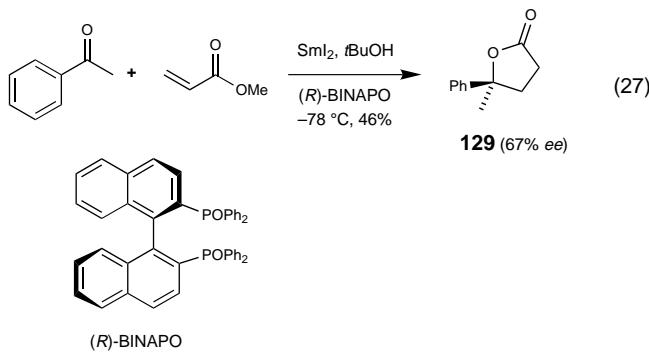
Hoshino et al. berichteten über eine Erweiterung ihrer vorherigen Arbeiten [Gl. (20)]. Sie führten Allylierungen in Gegenwart von $\text{Me}_3\text{Al}/3,3'$ -Bis(triphenylsilyl)binaphthol **128** durch,^[99] dabei wurden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 91% erreicht. Als typisches Beispiel wird die Allylierung des α -Iodlactons **126** zu **127** in Gegenwart von einem Äquivalent **128** (Schema 22) mit einer Ausbeute von 84% und einer Enantioselektivität von 81% ee aufgeführt. Interessanterweise hängt das Ausmaß der asymmetrischen Induktion drastisch von der Anwesenheit eines Äquivalents Et_2O als Additiv ab. Daher wird die Bildung des ungewöhnlichen, fünffach koordinierten Komplexes **126r** postuliert. Dies ist eine Ausnahme von der bekannten Neigung von Aluminium, vierfach koordinierte Komplexe zu bilden. Ein weiterer interessanter Aspekt der Arbeit ist, daß weniger als äquimolare Mengen einer Lewis-Säure eine gute Induktion bewirken. So wird **127**

Schema 22. Et_2O -abhängige Allylierung des Iodlactons **126**.

mit 72 % *ee* erhalten, und dies mit nur 0.1 Äquivalenten der Lewis-Säure **128**.

Porter et al. entwickelten die in Schema 17 dargestellte Reaktion noch weiter. Sie stellten fest, daß bei radikalischen Allylierungen von Oxazolidinonderivaten Allylsilane bessere Enantioselektivitäten ergeben als Allylstannane.^[100] Der Lewis-Säure-Charakter des Stannylbromid-Nebenprodukts wirkt sich negativ auf die Reaktion aus. Dieser unerwünschte Effekt kann wirksam durch die Verwendung entsprechender Iodide als Edukte unterdrückt werden. Sibi et al. untersuchten die Verwendung von Pyrazol-Templaten anstelle des Oxazolidinons, um β -Enantioselektivitäten zu erhalten.^[101] Sie erhielten geringere Enantioselektivitäten als mit Oxazolidinonen (Schema 20) – und zudem umgekehrte.

Das erste Beispiel einer SmI_2 -vermittelten enantioselektiven Ketyl-Radikal-Addition an ein Olefin wurde von Mikami et al. beschrieben [Gl. (27)]:^[102] Die Addition von Acetophenon an Methylacrylat lieferte das Lacton **129** mit einer



Ausbeute von 46 % und einem Enantiomerenüberschuß von 67 %, wofür zwei Äquivalente des chiralen Liganden (*R*)-BINAP verwendet wurden.

Die Autoren bedanken sich beim Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung ihrer Arbeiten (Projekt 20-45'755.95 und CHiral2-Projekt 20-48'164.96). M.G. ist dem Stipendienfonds der Chemischen Industrie, Basel, für die finanzielle Unterstützung zu Dank verpflichtet. Dank gilt auch den Professoren K. Maruoka und M. Sibi für ihre Einwilligung, einige ihrer

Ergebnisse zu zitieren, die zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung noch nicht veröffentlicht waren.

Eingegangen am 7. Juli 1997,
Addendum am 24. Juli 1998 [A240]
Übersetzt von Dr. Rüdiger Faust, Heidelberg

- [1] Kürzlich erschienene Übersichten: a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**; b) G. Pattenden, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 361–382; c) D. P. Curran in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 715; d) C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237–1286; e) W. B. Motherwell, D. Crich, *Free-Radical Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1992**; f) A. L. J. Beckwith, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *143*–151; g) G. G. Melikyan, *Synthesis* **1993**, *833*–850; h) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338; i) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339–363; j) S. Z. Zard, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 723–737; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 673–685.
- [2] a) B. Giese, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 993–1104; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 969–1146; b) N. A. Porter, B. Giese, D. P. Curran, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 296–304; c) T. V. RajanBabu, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 139–145; d) W. Smadja, *Synlett* **1994**, 1–26; e) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [3] B. Giese, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 771–782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753–764.
- [4] J. Penelle, A. B. Padias, J. H. K. Hall, H. Tanaka, *Adv. Polym. Sci.* **1992**, *102*, 73–103.
- [5] *Alternating Copolymers* (Hrsg.: J. M. G. Cowie), Plenum, New York, **1985**.
- [6] C. H. Bamford, S. Brumby, R. P. Wayne, *Nature* **1966**, *209*, 292–294; C. H. Bamford in Lit. [5], S. 75–152.
- [7] M. Hirooka, H. Yabuuchi, S. Morita, S. Kawasumi, K. Nakaguchi, *J. Polym. Sci. Part B* **1967**, *5*, 47–55.
- [8] M. Hirooka, K. Mashita, T. Kato, T. Kondo, S. Yasui, S. Morita, *ACS Polymer Preprints* **1978**, *19*, 3.
- [9] M. Kuroki, T. Watanabe, T. Aida, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5903–5904.
- [10] K. Maruoka, M. Akakura, H. Yamamoto, *Synlett* **1995**, 81–82.
- [11] M. B. Gasc, A. Lattes, J. J. Perie, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 703–731; M. Newcomb, T. M. Deeb, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3163–3165; M. Newcomb, M. U. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1675–1678; M. Newcomb, T. M. Deeb, D. J. Marquardt, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2317–2328; M. Newcomb, D. J. Marquardt, T. M. Deeb, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2329–2344; M. Newcomb, D. J. Marquardt, M. U. Kumar, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2345–2352; B. J. Maxwell, C. H. Schiesser, B. A. Smart, J. Tsanaktsidis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 2385–2387.
- [12] M. Newcomb, C. Ha, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6493–6496.
- [13] B. J. Maxwell, J. Tsanaktsidis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 533–534; W. R. Bowman, P. T. Stephenson, A. R. Young, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11445–11462. Vergleiche auch die Reaktion in Gegenwart von Redoxsystemen: F. Minisci, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 165–171; J.-L. Bourgeois, L. Stella, J.-M. Surzur, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 61–64; L. Stella, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 368–80; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 337–349.
- [14] Eine ausführliche Diskussion der Aktivierung von Dialkylaminylradikalen durch Lewis-Säuren ist nach Fertigstellung dieses Manuskripts erschienen: C. Hau, O. M. Musa, F. N. Martinez, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2704–2710.
- [15] T. Clark, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1774–1776.
- [16] K. S. Feldman, A. L. Romanelle, J. R. E. Ruckle, G. Jean, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 100–110.
- [17] H. Urabe, K. Yamashita, K. Suzuki, K. Kobayashi, F. Sato, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3576–3577.
- [18] J.-P. Vionnet, K. Schenk, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2490–2499.

- [19] A. Waldner, A. De Mesmaeker, P. Hoffmann, T. Mindt, T. Winkler, *Synlett* **1991**, 101–104.
- [20] P. Renaud, M. Ribezzo, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7803–7805.
- [21] P. Renaud, N. Moufid, L. H. Kuo, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3547–3552.
- [22] Giese berichtete bereits früher von Lösungsmittelleffekten bei Reaktionen von 2-Ethoxy- und 2-Hydroxy-substituierten cyclischen Radikalen.^[2a]
- [23] D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259–3261.
- [24] N. Moufid, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1001–1005.
- [25] Ein ähnliches, frühes Beispiel mit einem Lithiumalkoholat: Lit. [1a], S. 63.
- [26] H. Urabe, K. Kobayashi, F. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1043–1044.
- [27] B. Giese, W. Damm, R. Batra, *Chemtracts: Org. Chem.* **1994**, *7*, 355–370.
- [28] N. Moufid, P. Renaud, C. Hassler, B. Giese, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1006–1012.
- [29] P. Renaud, T. Bourquard, M. Gerster, N. Moufid, *Angew. Chem. 1994*, *106*, 1680–1682; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1601–1603; P. Renaud, T. Bourquard, P. A. Carrupt, M. Gerster, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1048–1063; P. Renaud, *Chimia* **1997**, *51*, 236–238.
- [30] P. Renaud, P. Björup, P.-A. Carrupt, K. Schenk, S. Schubert, *Synlett* **1992**, 211–213; S. Schubert, P. Renaud, P.-A. Carrupt, K. Schenk, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2473–2489.
- [31] T. Ooi, Y. Hokke, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1230–1231; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1183–1185.
- [32] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925–3941; D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959–974.
- [33] M. P. Sibi, J. G. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3063–3064.
- [34] D. J. Hart, H.-C. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3749–3752; D. J. Hart, H.-C. Huang, R. Krishnamurthy, T. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7507–7519.
- [35] D. J. Hart, R. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4457–4470.
- [36] Y. Guindon, J.-F. Lavallée, M. Llinas-Brunet, G. Horner, J. Rancourt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701–9702.
- [37] Y. Guindon, B. Guérin, C. Chabot, N. Mackintosh, W. W. Ogilvie, *Synlett* **1995**, 449–451.
- [38] Y. Guindon, B. Guérin, C. Chabot, W. Ogilvie, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12528–12535.
- [39] H. Nagano, Y. Kuno, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 987–988; H. Nagano, Y. Kuno, Y. Omori, M. Iguchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 389–394.
- [40] M. Gerster, L. Audergon, N. Moufid, P. Renaud, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6335–6338.
- [41] Beispiele von Wasserstoffbrückenbindungen in ähnlichen Systemen: D. P. Curran, A. C. Abraham, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4821–4840; D. P. Curran, P. S. Ramamoorthy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4841–4858; S. Hanessian, H. Yang, R. Schaum, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2507–2508; E. P. Kündig, L. H. Xu, P. Romanens, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4047–4050.
- [42] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199–2204; B. Giese, W. Damm, J. Dickhaut, F. Wetterich, S. Sun, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6097–6100; Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1656–1661; J. E. Eksterowicz, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 427–430; W. Damm, J. Dickhaut, F. Wetterich, B. Giese, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 431–434.
- [43] P. Renaud, M. Gerster, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6607–6608.
- [44] M. Gerster, K. Schenk, P. Renaud, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2523–2525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2396–2399.
- [45] H. Nagano, Y. Azuma, *Chem. Lett.* **1996**, 845–846.
- [46] a) Lit. [1h]; b) F. Matsuda, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1995**, *53*, 987–998.
- [47] M. Kawatsura, F. Matsuda, H. Shirahama, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6900–6901.
- [48] M. Kawatsura, F. Deckura, H. Shirahama, F. Matsuda, *Synlett* **1996**, 373–376.
- [49] Siehe auch: C. Alvarez-Ibarra, A. G. Csaký, I. Lopez de Silanes, M. L. Guiroga, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 479–484.
- [50] M. Kawatsura, K. Hosaka, F. Matsuda, H. Shirahama, *Synlett* **1995**, 729–732.
- [51] T. Toru, Y. Watanabe, M. Tsusaka, Y. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10464–10465; T. Toru, Y. Watanabe, N. Mase, M. Tsusaka, T. Hayakawa, Y. Ueno, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 711–714.
- [52] M. Kito, T. Sakai, K. Yamada, F. Matsuda, H. Shirahama, *Synlett* **1993**, 158–162.
- [53] M. Kito, N. Haruta, H. Shirahama, F. Matsuda, *Synlett* **1996**, 1057–1060.
- [54] G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 872–882.
- [55] G. A. Molander, C. Kenny, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4367–4370; G. A. Molander, C. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236–8246.
- [56] J. E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513–1524.
- [57] J. L. Namy, J. Souppé, H. N. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 765–766; G. A. Molander, C. Kenny, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2132–2134.
- [58] J. L. Chiara, W. Cabri, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1125–1128.
- [59] T. Kan, F. Matsuda, M. Yanagiya, H. Shirahama, *Synlett* **1991**, 391–392; T. Kan, S. Hosokawa, S. Nara, M. Oikawa, S. Ito, F. Matsuda, H. Shirahama, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5532–5534.
- [60] Siehe Lit. [2e], Kap. 5.
- [61] Y. Yamamoto, S. Onuki, M. Yumoto, N. Asao, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 421–422.
- [62] M. P. Sibi, J. Ji, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 198–200; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 190–192.
- [63] I. R. Hunt, C. Rogers, S. Woo, A. Rauk, B. A. Keay, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1049–1056.
- [64] K. Rück, H. Kunz, *Synthesis* **1993**, 1018–1028.
- [65] M. P. Sibi, J. Ji, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6090–6091.
- [66] M. P. Sibi, C. P. Jasperse, J. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10779–10780.
- [67] M. P. Sibi, J. Ji, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 266–268; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 274–276.
- [68] M. Nishida, A. Nishida, N. Kawahara, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3574–3575.
- [69] S.-I. Fukuzawa, K. Seki, M. Tatsuzawa, K. Mutoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482–1483.
- [70] D. Badone, J. M. Bernassau, R. Cardamone, U. Guzzi, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 575–578; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 535–538.
- [71] M. Nishida, E. Ueyama, H. Hayashi, Y. Ohtake, Y. Yamaura, E. Yanaginuma, O. Yonemitsu, A. Nishida, N. Kawahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6455–6456.
- [72] M. Nishida, H. Hayashi, O. Yonemitsu, A. Nishida, N. Kawahara, *Synlett* **1995**, 1045–1046.
- [73] M. Nishida, H. Hayashi, Y. Yamaura, E. Yanaginuma, O. Yonemitsu, A. Nishida, N. Kawahara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 269–272.
- [74] G. A. Molander, J. C. McWilliams, B. C. Noll, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1265–1276.
- [75] I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, Weinheim, **1993**; R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [76] M. Murakata, H. Tsutsui, O. Hoshino, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 481–482.
- [77] J. H. Wu, G. Zhang, N. A. Porter, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2067–2070. Weiterführende Arbeiten zu diesem Thema wurden nach Fertigstellung dieses Manuskripts veröffentlicht: N. A. Porter, J. H. Wu, G. Zhang, A. D. Reed, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6702–6703; J. H. Wu, G. Zhang, N. A. Porter, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2067–2070.
- [78] C. Chapuis, J. Jurczak, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 436–444.
- [79] W. Oppolzer, C. Chapuis, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1397–1401.
- [80] A.-R. Fhal, P. Renaud, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2661–2664.
- [81] E. J. Corey, S. Sarshar, J. Bordner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7938–7939.
- [82] M. Nishida, H. Hayashi, A. Nishida, N. Kamahara, *Chem. Commun.* **1996**, 579–580.
- [83] J. H. Wu, R. Radinov, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029–11030.
- [84] M. P. Sibi, J. Ji, J. H. Wu, S. Gürtler, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200–9201.
- [85] M. P. Sibi, J. Ji, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800–3801.
- [86] Y. Yuasa, W. Sato, S. Shibuya, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 573–585.

- [87] H. Miyabe, R. Shibata, C. Ushiro, T. Naito, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 631–634.
- [88] M. P. Bertrand, L. Feray, R. Nouguier, L. Stella, *Synlett* **1998**, 780–782.
- [89] H. Miyabe, C. Ushiro, T. Naito, *Chem. Commun.* **1997**, 1789–1790.
- [90] E. Lacôte, P. Renaud, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2369–2371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2259–2262.
- [91] H. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1087–1093.
- [92] E. Lacôte, B. Delouvré, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2219–2221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2116–2118.
- [93] Y. Guindon, Z. Liu, G. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9289–9290.
- [94] N. Mase, Y. Watanabe, Y. Ueno, T. Toru, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7794–7800.
- [95] N. Mase, S. Wake, Y. Watanabe, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5553–5556.
- [96] N. Kise, K. Kumada, Y. Terao, N. Ueda, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2697–2708.
- [97] A. Katsumata, T. Iwaki, K. Fukumoto, M. Ihara, *Heterocycles* **1997**, 46, 605–616.
- [98] E. Lee, J.-W. Jeong, Y. Yu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7765–7768.
- [99] M. Murakata, T. Jono, Y. Mizuno, O. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11713–11714.
- [100] N. A. Porter, J. H. L. Wu, G. Zhang, A. D. Reed, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6702–6703.
- [101] M. P. Sibi, J. J. Shay, J. Ji, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5955–5958.
- [102] K. Mikami, M. Yamakoa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4501–4504.