

## Flucht vor der Tyrannie des Zinns: auf der Suche nach metallfreien Radikalquellen

Paul A. Baguley und John C. Walton\*

Neben den vertrauteren ionischen Spaltungen haben sich in den letzten Jahren in der präparativen Chemie zunehmend homolytische Spaltungen etabliert, denn die Verwendung freier Radikale gewährleistet große Vielseitigkeit, Berechenbarkeit und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Zur Zeit dominieren auf diesem Gebiet zinnorganische Reagentien, die für Ringschluß- und Ringerweiterungsreaktionen sowie für Kaskadenreaktionen die Reagentien der Wahl sind. Zinnorganische Nebenprodukte lassen sich aber vom gewünschten Produkt meistens schlecht trennen. Dies und die neurotoxischen Eigen-

schaften vieler zinnorganischer Verbindungen sind der Grund dafür, daß Zinnreagentien für die Herstellung von Arzneimitteln und Nahrungsmitteln nicht in Frage kommen. Die Vorbehalte gegenüber Zinn gelten auch für andere Metalle, wenngleich in geringerem Ausmaß. Diese Nachteile haben eine Suche nach Methoden zur Bildung freier Radikale ohne Verwendung von Zinn (oder anderen Metallen) ausgelöst. In diesem Aufsatz werden Neuerungen auf diesem weit verzweigten Gebiet zusammengestellt; es werden die Methoden beschrieben, die auf neu konzipierten Zinnreagentien beruhen sowie auf siliciumorganischen

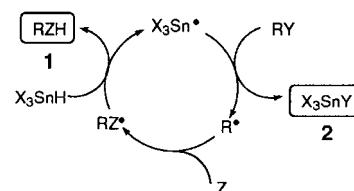
Ersatzreagentien, auf Thiocarbonylverbindungen und verwandten Schwefelreagentien, auf Cyclohexadienen, Tetrathiofulvalenen und anderen Verbindungen. Die Stärken und Schwächen der Reagentien werden kurz beschrieben, um den unzufriedenen Synthesechemikern einen Weg in zinnfreie Regionen der Radikal-Landschaft zu weisen (siehe ganzseitige Abbildung links).

**Stichwörter:** Radikale • Silicium • Synthesemethoden • Thiocarbonylverbindungen • Zinn

### 1. Einleitung

Die zunehmende Verwendung von Synthesemethoden, die auf homolytischen Reaktionen beruhen, ist hauptsächlich der außergewöhnlichen Flexibilität von zinnorganischen Reagentien zu verdanken, die eine außergewöhnliche Breite an Substraten und Reaktionsbedingungen zuläßt. Seit der Entdeckung der Radikalbildung durch zinnorganische Hydride ( $X_3SnH$ )<sup>[1]</sup> hat sich deren Anwendungsspektrum immer mehr erweitert. Momentan dominieren Zinnreagentien die Chemie der freien Radikale, und sie werden immer häufiger in der organischen Synthese eingesetzt.<sup>[2]</sup> Sie haben sich als sehr nützlich erwiesen bei der Einführung von Wasserstoff als Ersatz für funktionelle Gruppen, vor allem Halogenatome

sowie Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Sulfanyl-, Selanyl- und Carboxylatgruppen.<sup>[3]</sup> Zinnorganische Hydride vermitteln überdies radikalische Additionen an Alkene und Alkine (Z, Schema 1) bei reduktiven C-C-Bindungsknüpfungen,<sup>[4-6]</sup> wobei allerdings eine vorgeschaltete Wasserstoffübertragung auf



Schema 1. Reaktionsszyklus bei Verwendung von Organozinnhydriden.

das Radikal problematisch sein kann. Allylstannane sind weitverbreitete Allylierungsreagentien,<sup>[6]</sup> und Propinylstannane werden für die entsprechende Herstellung von Allenen eingesetzt.<sup>[7]</sup> Durch zinnorganische Reagentien vermittelte Ringerweiterungen um ein C-Atom von alicyclischen, polycyclischen und heterocyclischen  $\beta$ -Oxoestern verlaufen in hohen Ausbeuten und gelingen bei sehr unterschiedlichen Ringgrößen.<sup>[8, 9]</sup>

[\*] Prof. J. C. Walton  
University of St. Andrews  
School of Chemistry, St. Andrews  
Fife KY16 9ST (Großbritannien)  
Fax: (+ 44) 1334-463808  
E-mail: jcw@st-and.ac.uk  
Dr P. A. Baguley  
Oxford Asymmetry International  
151 Milton Park, Abingdon OX14 4SD (Großbritannien)

Besonders wichtig sind die auf Zinn basierenden Methoden bei radikalischen Ringschlußreaktionen, wie zahlreiche Beispiele in der neueren Literatur belegen. Ungesättigte Alkyl-, Aryl-, Vinyl-, Acyl-, Aminyl-, Alkoxy- und andere Heteroradikale propagieren ihre Reaktionscyclen, sorgfältig kontrolliert von den Zinnreagentien.<sup>[10-12]</sup> Fünfgliedrige Ringe sind ihre Spezialität, aber größere Ringe, komplizierte Polycyclen und viele Heterocyclen sind ebenfalls auf dem „Zinn-Amboß“ geschmiedet worden. Die Zinnhydridmethode ist so verbreitet, daß selbst Schlüsselschritte von Naturstoffsynthesen mit zinnorganischen Reagentien durchgeführt wurden.<sup>[13, 14]</sup> So verläuft die Synthese von ( $\pm$ )-Morphin nach Parker et al. über eine Zinnhydrid-vermittelte Bicyclisierung eines Arylradikals<sup>[15]</sup> und die Synthese des Prostaglandins PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  nach Stork et al. über eine *exo*-Cyclisierung eines Cyclopentyloxyalkyliodids mit *in situ* gebildetem Zinnhydrid.<sup>[16]</sup> Curran et al. haben einige bemerkenswerte Hydrid-vermittelte Synthesen von Triquinan-Naturstoffen beschrieben, darunter Silphiperfolen.<sup>[17]</sup> Kaskadenreaktionen gehören zu den schönsten Beispielen der organischen Synthesekunst, und die Organozinnhydrid-vermittelten Varianten sind hier an erster Stelle zu nennen.<sup>[18]</sup> Besonders bemerkenswert sind der Aufbau eines tetracyclischen Homosteroids, ausgehend von einem Tetraen-Selenoester,<sup>[19]</sup> über eine vierfache *endo*-Cyclisierungskaskade sowie der Abbau von Brommethylcubanen<sup>[20]</sup> und Basketanen<sup>[21]</sup> durch eine dreifache  $\beta$ -Spaltungs-kaskade.

Der Erfolg der Zinnreagentien hat ihnen ein derartiges Ansehen und eine solche Bekanntheit verschafft, daß sie bei homolytischen Reaktionen in der organischen Synthese und der chemischen Kinetik nahezu eine Monopolstellung einnehmen. Es verwundert daher nicht, daß diese Dominanz auch als „die Tyrannie des Zinns“ bezeichnet wird. Diese Vorherrschaft des Zinns hat jedoch ihren Preis, und die Hauptlasten, unter denen die Zinn-Vasallen zu leiden haben, sind zum einen die gefährliche Handhabung sowie die Beseitigung der toxischen Abfälle (2) und zum anderen die Neigung des Zinns zur vorzeitigen Übertragung von Wasserstoff. Mit Zinn kontaminierte Medikamente und Nahrungsmittelzusätze sind ungeeignet für den menschlichen Ver-

brauch. Daher besteht ein großer Bedarf an metallfreien Reagentien, damit das chemische Tor geöffnet werden, die Vasallen befreit werden und die radikalchemischen Methoden auch in der Lebensmittel- und Arzneimittelindustrie Einzug halten können.

Besondere Aufmerksamkeit richtete sich in jüngster Zeit auf die Bildung von Radikalen mit Reagentien auf Quecksilber-, Cobalt-, Mangan- oder Samariumbasis, und es sind einige faszinierende Umwandlungen gelungen. Diese Metalle sind jedoch an sich schon toxisch, und Verunreinigungen durch sie in Lebensmitteln oder Pharmazeutika können nicht toleriert werden. Dieser Aufsatz konzentriert sich deshalb auf die Suche nach metallfreien Methoden für die Radikalbildung, die Kettenfortpflanzung und die Vermittlung anderer homolytischer Prozesse.

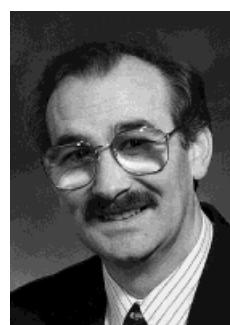
## 2. Des Tyrannen neue Kleider

Etliche Bemühungen der Zinnföderation sind der Entwicklung und der Herstellung neuer Zinnverbindungen gewidmet, die eine einfachere Handhabung oder eine Minimierung der zinnhaltigen Abfälle ermöglichen. Mit dem Pyridylstannan 3, hergestellt aus 4-Vinylpyridin, werden ähnlich hohe Produktausbeuten wie mit Tributylzinnhydrid erhalten.<sup>[22]</sup> Der Vorteil dieses Reagens ist, daß das als Nebenprodukt anfallende Organozinnhalogenid bei Verwendung von Ethylacetat/Hexan als Laufmittel *R*<sub>f</sub>-Werte von nahezu 0 aufweist, weshalb die Produkte chromatographisch einfach isoliert werden können (Schema 2).

Man kann auch extrem unpolare Reste am Zinnatom einführen; die entsprechenden Nebenprodukte werden dann vor dem Produkt eluiert. Bei einer solchen Methode wird die Produktmischung mit NaBH<sub>3</sub>CN im Überschuß in *tert*-Butylalkohol behandelt, so daß die Mischung anschließend das gewünschte Produkt und zurückgebildetes Organozinnhydrid enthält.<sup>[23]</sup> Das Produkt und das Organozinnhydrid werden säulenchromatographisch getrennt, wobei letzteres zuerst eluiert wird und wiederverwendet werden kann. Bei einer alternativen Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung

*John Walton wurde 1941 in St. Albans, Großbritannien, geboren. Er schloß sein Chemiestudium 1963 an der Sheffield University ab und fertigte seine Doktorarbeit bei Lord Tedder in Sheffield und Dundee an. 1970 wechselte er nach St. Andrews. Dort arbeitet er als Professor of Reactive Chemistry über präparative, mechanistische und ESR-spektroskopische Aspekte freier Radikale. 1994 erhielt Walton den Preis der Royal Society of Chemistry sowie die Silbermedaille für Organische Reaktionsmechanismen. Zu seinen Forschungsinteressen gehören Synthesemethoden, Kaskadenreaktionen sowie organische Leiter und magnetische Polymere.*

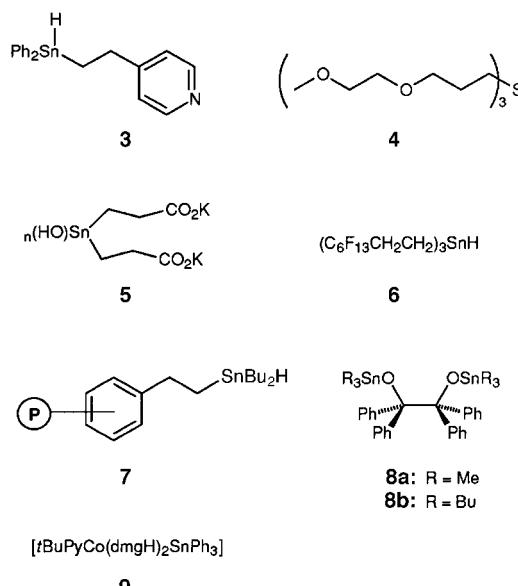
*Paul Baguley wurde 1973 in Warrington, Großbritannien, geboren und studierte Chemie an der University of Glasgow. Nach seinem Abschluß 1994 schloß er sich der Arbeitsgruppe von Professor Walton in St. Andrews an. In seiner Dissertation befaßte er sich hauptsächlich mit der Entwicklung und der Untersuchung alternativer Radikalquellen. Kürzlich wurde er von der Oxford Asymmetry International zum Senior Scientist ernannt.*



J. C. Walton



P. A. Baguley



Schema 2. Neue zinnorganische Reagentien für homolytische Reaktionen.

zunächst mit wasserhaltigem Diethylether verdünnt und mit einem leichten Überschuß an 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) versetzt; danach wird tropfenweise eine Lösung von Iod in Diethylether zugegeben, bis die Farbe des Iods gerade bestehen bleibt. Die Lösung wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und das Produkt mit Diethylether eluiert. Zinnhydride und Distannoxane verbleiben zusammen mit DBU-Hydrohalogeniden und unverbrauchtem DBU auf der Säule, während die Produkte nahezu zinnfrei erhalten werden.<sup>[24]</sup>

Die wasserlöslichen Zinnverbindungen **4**<sup>[25]</sup> und **5**<sup>[26]</sup> ermöglichen Reduktionen und Cyclisierungen in umweltfreundlichen wäßrigen Lösungen. Die Polarität von **4** erleichtert die Produktisolierung, die Synthese der Verbindung ist allerdings ziemlich aufwendig. Das Reagens **5** wird zusammen mit dem Substrat, mit NaBH<sub>4</sub> und mit dem wasserlöslichen Initiator 4,4'-Azobis(4-cyanvaleriansäure) (ACVA) in verdünnter wäßrig-alkalischer Lösung erhitzt. NaBH<sub>4</sub> reduziert dabei **5** zum Hydrid, aus dem in situ das entsprechende Zinnradikal entsteht.

Eine nur bedingt geeignete Methode zur Entfernung von Zinnverbindungen beruht auf der Nichtmischbarkeit von Hexan und Acetonitril: Bei der Extraktion gehen die zinnorganischen Spezies in die Hexanphase und das organische Produkt in die Acetonitrilphase über; allerdings verteilen sich manche Produkte auf beide Phasen, was dem Verfahren Grenzen setzt.<sup>[27]</sup> Bei einer Weiterentwicklung dieser Methode wird das fluorhaltige Reagens **6** verwendet, das in einer dreistufigen Synthese hergestellt werden kann.<sup>[28]</sup> Die Reaktionen werden in Trifluormethylbenzol durchgeführt, das dann im Vakuum entfernt und durch Dichlormethan/Perfluorcyclohexan ersetzt wird. Die fluorhaltigen Nebenprodukte verbleiben in der Fluorkohlenwasserstoffphase, was die Isolierung des gewünschten organischen Produkts in reiner Form erleichtert. Diese Methode wurde auf den katalytischen Einsatz von **6** ausgedehnt, wobei NaBH<sub>3</sub>CN als Reduktionsmittel fungiert.

Polymergebundene Zinnhydride sind vermutlich am besten geeignet für die Isolierung der gewünschten, nicht durch zinnhaltige Nebenprodukte belasteten organischen Verbindung.<sup>[29–31]</sup> Die Polymere sind im Reaktionsmedium unlöslich, so daß sie vom organischen Produkt einfach durch Filtration abgetrennt werden können. Anschließend können sie in der Regel wieder in die Hydride überführt und erneut eingesetzt werden. Polymere vom Typ **7** sollen für die Reduktion von Halogeniden und für Ringschlußreaktionen<sup>[29]</sup> geeignet sein, allerdings ist ihre Herstellung nicht gerade trivial.<sup>[29, 32]</sup>

Das bei Zinnhydriden weit verbreitete Problem der vorzeitigen Reduktion radikalischer Zwischenstufen könnte durch Verwendung von Distannanen oder anderen Vorstufen auf Zinnbasis umgangen werden. Die Verwendung von Benzopinacolbis(trimethylstannyl)ether **8a** als Quelle für Trimethylstannylradikale wurde in den 70er Jahren angepriesen.<sup>[33]</sup> Später wurde gezeigt, daß sich die bei Verwendung von **8a** aus Halogeniden und Seleniden gebildeten Alkylradikale an die C-N-Doppelbindung von *o*-Benzylformaldoxim addieren.<sup>[34]</sup> Wegen der Kosten und der Toxizität von Trimethylstannylderivaten wurde alternativ auch die Tributylverbindung **8b** eingesetzt, die in nahezu quantitativer Ausbeute aus Benzopinacol und Tributylstannylidimethylamin zugänglich ist.<sup>[35]</sup> Ein Nachteil dieser Methoden ist jedoch die mühevolle Entfernung sowohl der zinnhaltigen Verbindungen als auch des entstandenen Benzophenons.

Die Photolyse des (Triphenylzinn)cobaloxims **9** liefert ein Zinnradikal, das Cyclisierungen propagiert (dmgH = Dimethylglyoxim). Ein Vorteil liegt darin, daß das intermediär gebildete Co<sup>II</sup>-Radikal das cyclisierte Radikal oxidieren kann, wobei ein Olefin gebildet wird.<sup>[36]</sup> Wenngleich die Verwendung dieser neuen Zinnreagentien einige Vorteile bringt, so bleibt das grundsätzliche Problem der Toxizität des Zinns bestehen. Viele Radikalchemiker haben daher bei den etwas zahmeren Verwandten des Zinn-Tyrannen Zuflucht gesucht.

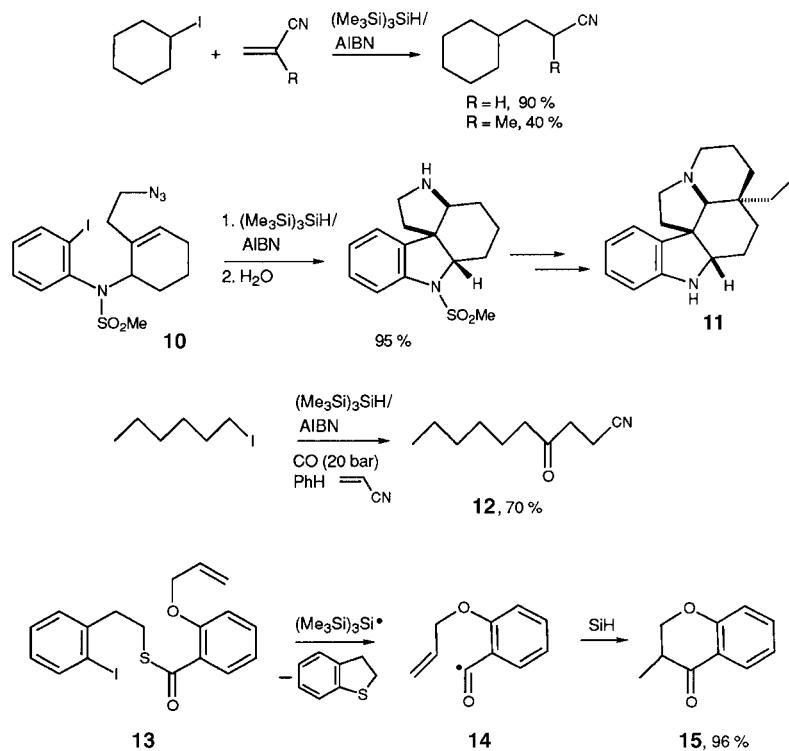
### 3. Ein Blick auf Silicium und Germanium: geschwisterliche Imitatoren des Tyrannen

Die Si-H-Bindung in trisubstituierten siliciumorganischen Verbindungen ist zu stark für eine einfache Wasserstoffübertragung, und Kettenprozesse sind deshalb nur schwer aufrechtzuerhalten. Obwohl Triethylsilan<sup>[37–39]</sup> und Diphenylsilan<sup>[40]</sup> als Alternativen für Organozinnhydride gehandelt wurden, ist doch die Zahl geeigneter Substrate begrenzt, und die Reaktionstemperatur ist oft sehr hoch (120–140 °C); es ist daher nicht sehr wahrscheinlich, daß sich eine dieser Verbindungen durchsetzen wird. Eine vernünftige Lösung für dieses Problem ist die Verwendung katalytischer Mengen eines Alkanthiols wie „*tert*-Dodecanthiol“ (XSH) in Gegenwart von Triethylsilan.<sup>[41]</sup> Nucleophile Alkylradikale abstrahieren Wasserstoff von Thiolen viel leichter als von elektronenreichen Trialkylsilanen, aber die resultierenden elektrophilen Thiyleradikale abstrahieren Wasserstoff von den Silanen viel leichter als Alkylradikale. Folglich werden das Thiol und das kettenfortpflanzende Silyleradikal zurückgebildet, und die Ausbeuten an RH übersteigen 90 %. Dieser als „polaritätsumgekehrte Katalyse“ bezeichnete Prozeß ist auch

bei der Hydrosilylierung von Alkenen unter Verwendung von Triethylsilan anwendbar:<sup>[42]</sup>



Der erfolgreichste und verbreitetste Ersatz für Zinnhydride ist zweifellos Tris(trimethylsilyl)silan<sup>[43, 44]</sup> – nicht nur, weil diese Verbindung kaum toxisch ist, sondern auch, weil sie weniger Nebenprodukte durch direkte Reduktion liefert. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Si-H-Bindung um ca. 5 kcal mol<sup>-1</sup> stabiler ist als die Sn-H-Bindung in Tributylzinnhydrid. Daher können radikalische Prozesse oft erfolgreich durchgeführt werden, wenn der Reaktionsmischung gleich zu Beginn eine äquimolare Menge an Silan zugegeben wird; im Unterschied dazu ist bei Verwendung von Zinnhydriden eine mühsame, langsame Zugabe bei hoher Verdünnung notwendig. Beispiele für (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH-vermittelte Reaktionen sind in Schema 3 zusammengefaßt: intermolekulare radikalische Additionen an Acrylnitril (R = H) und Methacrylnitril (R = Me),<sup>[44]</sup> ein intramolekularer doppelter Ringschluß des ungesättigten Aryliodids **10**<sup>[45]</sup> bei der Synthese von Aspidospermidin **11** sowie eine Dominoreaktion aus Carbonylierung und Addition unter Bildung des 3-Oxonitrils **12**<sup>[46]</sup>. Das durch Behandlung des Thioesters **13** mit (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH gebildete Arylradikal reagiert in einer intramolekularen homolytischen Substitution (S<sub>Hi</sub>) am Schwefelatom unter Bildung von Dihydrobenzothiophen und dem Acylradikal **14**, aus dem dann nach dem abschließenden Wasserstofftransfer unter Ringschluß das cyclische Keton **15** entsteht.



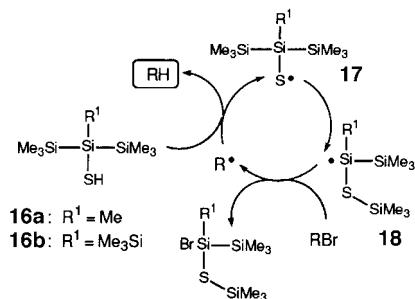
Schema 3. Typische Anwendungen für Tris(trimethylsilyl)silan.

Auch einige Varianten dieser Reaktion sind beschrieben worden.<sup>[47]</sup> Alkylierte heteroaromatische Einheiten wurden mit (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH (oder (Me<sub>3</sub>Si)<sub>4</sub>Si) aus einem Alkylhalogenid und einem protonierten Chinolin oder ähnlichen Heterocyclus hergestellt.<sup>[48]</sup> (Me<sub>3</sub>Si)<sub>4</sub>Si wurde auch statt Me<sub>3</sub>SnSnMe<sub>3</sub> bei einer effizienten Synthese des Krebsmedikaments Camptothecin eingesetzt.<sup>[49]</sup> Die radikalische Kaskadenreaktion verläuft hierbei über eine intermolekulare Addition eines Amidovinylradikals an Vinylisonitril unter Bildung eines Imidoylradikals, das dann zwei intramolekulare Cyclisierungen durchläuft. Ähnliche Reaktionen wurden auch für die Herstellung einiger Derivate durchgeführt.

(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH ist zweifellos ein vielseitiges Reagens, das für eine Reihe nützlicher Umwandlungen eingesetzt werden kann. Sein größter Nachteil ist die Neigung des (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si<sup>·</sup>-Radikals zur Addition an Mehrfachbindungen ((Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH ist sogar ein sehr effizientes Reagens für die Hydrosilylierung von Alkenen und Alkinen).<sup>[50]</sup> Andere Nachteile sind seine Kosten und die Tatsache, daß man es nur unter Argon handhaben kann; darum hat es bisher an der Herrschaft des Zinns kaum etwas ändern können. Eine Lösung für das Kostenproblem ist sein Einsatz in katalytischen Mengen in Kombination mit Natriumboranat, wobei das Reagens aus den als Nebenprodukt gebildeten Siliciumhalogeniden wieder regeneriert wird.<sup>[51]</sup> Mit einfachen Substraten werden zwar gute Ausbeuten erzielt, aber ein genereller Vorteil der homolytischen Prozesse fehlt, nämlich daß keine Schutzgruppen benötigt werden.

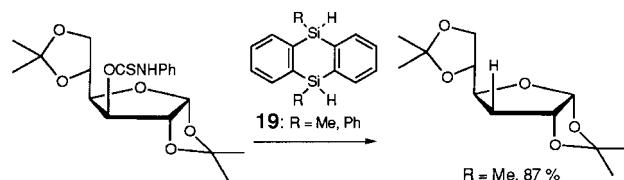
Auch andere Silane haben den Tyrannen Zinn herausfordert. Die Elektronegativität des Schwefels und die mögliche 3p-3p-Überlappung zwischen Silicium- und Schwefelatomen ließen eine Schwächung der Si-H-Bindung in Tri(alkylsulfanyl)silanen gegenüber der in Et<sub>3</sub>SiH erwarten. In einigen einfachen Experimenten mit Bromiden, Iodiden, Isocyaniden, Xanthogenaten und Phenylseleniden wurden mit (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH nahezu quantitative Ausbeuten an reduzierten Produkten erhalten.<sup>[52]</sup> Heptamethyltrisilan-2-thiol<sup>[53]</sup> **16a** und Tris(trimethylsilyl)silanthiol<sup>[54]</sup> **16b** enthalten Sulfanylgruppen, die leicht Wasserstoffatome auf C-zentrierte Radikale übertragen, wobei Thiylradikale **17** gebildet werden (Schema 4). Diese Reagentien profitieren dann von einer schnellen 1,2-Wanderung einer Me<sub>3</sub>Si-Gruppe vom Silicium- zum Schwefelatom unter Bildung von **17**, wobei Silylradikale **18** entstehen. Diese abstrahieren selektiv Halogenatome, was die Reduktion einer Reihe von organischen Halogeniden erleichtert.

Das Synthesepotential der (Trimethylsilyl)silanthiole ist wegen ihrer thermischen Labilität beschränkt und wegen der hohen Geschwindigkeit der Wasserstoffübertragung durch das Thiol, die ungefähr zehnmal schneller abläuft als bei der Verwendung von Tributylzinnhydrid. 9,10-Dihydro-9,10-disilaanthracene **19** fungieren unter milden Reaktionsbedingungen als effiziente Reduktionsmittel für Alkylhalogenide und – über O-Thiocarbonylderivate – als Desoxygenie-



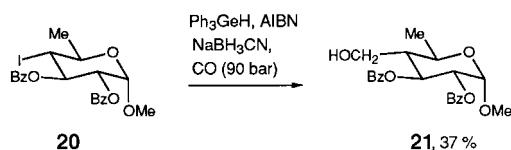
Schema 4. Radikalreaktionen mit (Trimethylsilyl)silanthiolen.

rungsmittel für Alkohole (Schema 5).<sup>[55, 56]</sup> Ihre einfache Herstellung<sup>[57]</sup> und die guten Ausbeuten bei ihren Reaktionen verheißen diesen Reagentien eine große Zukunft.



Schema 5. Verwendung von 9,10-Dihydro-9,10-disilaanthracen bei der Desoxygenierung von Alkoholen.

Tributylgermaniumhydrid hat eine relativ starke Ge-H-Bindung, weshalb bei seiner Verwendung eine direkte Reduktion des Substrats in der Regel nicht von Bedeutung ist.<sup>[58, 59]</sup> Auf diesem Vorteil gegenüber Zinnhydriden beruhen die wenigen Anwendungen von Germaniumhydriden. So kann die Addition von C-zentrierten Radikalen an Alkene mit nahezu äquimolaren Mengen an Halogenid und Alken durchgeführt werden. Die Synthese des Monosaccharids **21**, das für eine mechanistische Untersuchung der Wirkungsweise des komplexen Naturstoffs Calicheamicin benötigt wurde, illustriert die Verwendung von Germaniumhydriden (Schema 6).<sup>[60]</sup> Versuche zur Substitution des Iodatoms von **20** gegen einen Hydroxymethylrest mit ionischen Reagentien



Schema 6. Verwendung von Triphenylgermaniumhydrid bei einer reduktiven Carbonylierung.

scheiterten an Eliminierungen. Man versuchte deshalb, das entsprechende Alkyradikal in einer CO-Atmosphäre zu erzeugen. Die Zinnhydridmethode lieferte nur das Produkt einer direkten Reduktion, aber der Einsatz katalytischer Mengen an Ph<sub>3</sub>GeH zusammen mit NaBH<sub>3</sub>CN führte zur Isolierung des Monosaccharids **21** in 37% Ausbeute. Ein weiterer Vorteil dieser katalytischen Methode war die In-situ-Reduktion der Carbonylgruppe zur Hydroxygruppe. Einfachere Iodide wie Adamantyliodid reagieren in gleicher Weise mit Ausbeuten über 60%. Wegen der geringeren Reaktivität der Ge-zentrierten Radikale sind die Reduktio-

nen aber auf Iodide beschränkt. Darüber hinaus neigt Tributylgermaniumhydrid mehr zur Addition an Alkene als die entsprechende Zinnverbindung und ist deutlich teurer.

Tris(trimethylsilyl)german, (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>GeH, reduziert mit hohen Ausbeuten zahlreiche funktionelle Gruppen.<sup>[61]</sup> Allerdings ergaben Messungen mit der Hex-5-enyl-Radikaluhru, daß die Wassertoffabstraktion von (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>GeH durch primäre Alkyradikale sogar noch schneller erfolgt als vom Tributylzinnhydrid,<sup>[61]</sup> was die Nützlichkeit dieser Verbindung einschränkt.

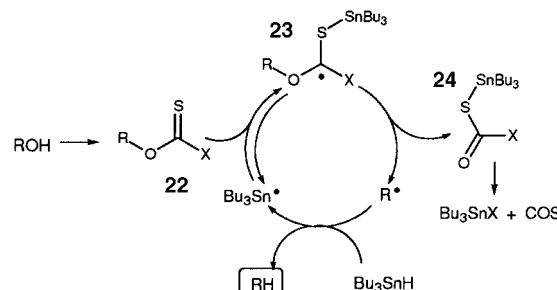
Mehrere Beispiele für präparative Vorteile von Silicium- und Germaniumreagentien sind in diesem Abschnitt vorgestellt worden. Viele Organiker haben eine oder mehrere dieser Verbindungen ausprobiert, waren dann aber doch von ihrem Preis, den Problemen bei der Handhabung und dem eng begrenzten Anwendungsspektrum enttäuscht. Sie sind unter die Knechtschaft des Zinns zurückgekehrt, nach dem Motto: „better the devil you know“.

#### 4. Zuflucht im geruchsbelasteten Reich des Schwefels

Um mit den bösen Unarten der Metalle endgültig zu brechen, hat man bei einer Vielzahl von Schwefelverbindungen ihre Neigung zur Homolyse untersucht. Vielversprechende Ergebnisse wurden vor allem bei Verbindungen mit einer Thiocarbonyleinheit erhalten.

##### 4.1. Das Thiocarbonyl-Dilemma: mit Zinn kollaborieren oder nicht

Die Barton-McCombie-Reaktion von Organozinnhydriden mit Thiocarbonylverbindungen **22** wird häufig zur Bildung von Radikalen aus primären und sekundären Alkoholen verwendet sowie als milde Methode zu deren Desoxygenierung.<sup>[62, 63]</sup> Vermutlich verläuft die Reaktion über eine reversible Addition des Stannyradikals an das Thiocarbonylschwefelatom unter Bildung des C-zentrierten Radikals **23**. Bei diesem erfolgt eine  $\beta$ -Spaltung zur entsprechenden Carbonylverbindung **24** und einem Alkyradikal, das dann ein Wasserstoffatom vom Organozinnhydrid abstrahiert (Schema 7).<sup>[64]</sup> Ursprünglich wurden hierfür Xanthogenate (**22**, X = SMe), Thiobenzoate (**22**, X = Ph) oder Thiocarbonylimidazole (**22**, X = Imidazolyl) eingesetzt; aber auch andere Derivate, vor



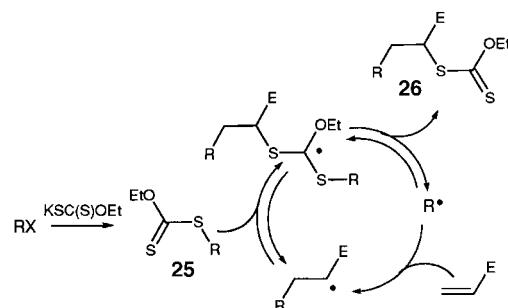
allem Thiocarbonate (**22**, X=OPh oder OMe), liefern befriedigende Ergebnisse.

Geeignete Herstellungsverfahren für solche Thiocarbonylverbindungen und Anwendungen dieser Methode bei Steroid-, Kohlenhydrat-, Terpenoid- und Nucleosidsynthesen sind in einer Monographie zusammengefaßt worden.<sup>[66]</sup> Der Nachteil der Methode ist, daß man sich dabei nicht vom tyrannischen Zinnhydrid befreien konnte. Man hat sich Möglichkeiten überlegt, dieses Problem zu umgehen. So reagieren bestimmte Alkohole mit Phenylisocyanaten in Gegenwart von Natriumhydrid in guten Ausbeuten zu *N*-Phenylthiocarbamaten (**22**, C=NPh).<sup>[67]</sup> Die Desoxygenierung von Alkoholen und von Zuckern verläuft mit diesen Substraten in Ausbeuten >80 %, wobei statt Zinn (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH/AIBN eingesetzt wird. Einige Phosphorderivate, darunter Hypophosphorige Säure und Di-*n*-butylphosphinoxid, sind ebenfalls gut als Wasserstoffdonoren geeignet. So werden *S*-Methyldithiocarbonate tertärer und sekundärer Alkohole in hoher Ausbeute durch das Phosphinoxid in siedendem Alkohol desoxygeniert; bei primären Alkoholen benötigt man höhere Temperaturen.<sup>[68]</sup> Man hat sich auch Methoden überlegt, bei denen der Einsatz des Zinns auf katalytische Mengen beschränkt wurde.<sup>[69, 70]</sup> Eine katalytische Menge an (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>O läßt sich mit einer etwa äquimolaren Menge des Polymethylhydrogensiloxans TMSO[Si(HO)(Me)]<sub>n</sub>TMS als Reduktionsmittel kombinieren (TMS = Trimethylsilyl). Das Organozinnoxid wird dann *in situ* zu Tributylzinnhydrid reduziert, das den Desoxygenierungsprozeß in Gang setzt. Diese Reaktion muß allerdings in *n*-Butanol durchgeführt werden, um eine effiziente Reduktion der Zinn-Nebenprodukte zu gewährleisten. Die Vorteile der Methode sind unter anderem sehr billige Reagentien, geringe Kontamination und gute Produktausbeuten, die ähnlich hoch sind wie bei der Methode mit äquimolaren Mengen an Reagens.

#### 4.2. Den Metallen mit Xanthogenaten entgehen

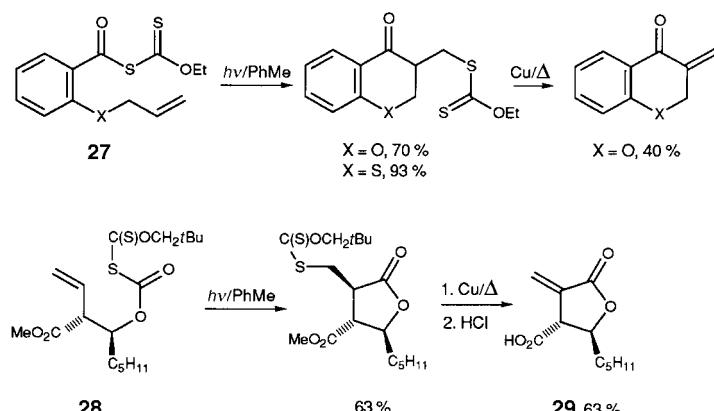
Besonders gründlich wurden Dithiocarbonate (Xanthogenate) und verwandte Verbindungen untersucht.<sup>[65]</sup> Nach Addition eines Radikals fragmentieren Ethoxyxanthogenate wie **25** (oder die entsprechenden Methoxyderivate) nicht wie bei der Barton-McCombie-Reaktion, sondern es findet eine C-S-Spaltung unter Bildung von R· und einem neuen Xanthogenat **26** statt. Das Radikal R· kann an ein Alken addieren oder, falls es ungesättigt ist, cyclisieren, bevor die Kette durch Addition an weiteres **25** fortgesetzt wird (Schema 8). Die Additionen der C-zentrierten Radikale an die Xanthogenate sind reversibel, aber bei kluger Wahl der Ausgangsxanthogenate und geeigneter Reaktionsführung kann in guten Ausbeuten (>60 %) eine Vielzahl an Xanthogenaten **26** hergestellt werden.

Xanthogenate des Typs **25** sind aus Alkylhalogeniden, Tosylaten, Methylsulfonaten etc. leicht zugänglich durch nucleophile Substitution mit Kalium-*O*-ethylxanthogenat, das wiederum aus KOEt und CS<sub>2</sub> in Ethanol erhalten wird. Die Kettenreaktion wird durch katalytische Mengen eines Peroxids in Gang gesetzt und liefert damit einen metallfreien Weg mit breitem Anwendungsspektrum für homolytische



Schema 8. Kettenfortpflanzungsschritte bei der Addition von aus *O*-Ethyldithiocarbonaten gebildeten Radikalen an Alkene.

inter-<sup>[71]</sup> und intramolekulare Synthesen,<sup>[72, 73]</sup> bei denen C-C-Bindungen geknüpft und Ringe mit unterschiedlichen Substitutionsmustern gebildet werden. Die Xanthogenatgruppe kann manchmal durch Reduktion mit Dilauroylperoxid in Propen-2-ol oder durch Behandlung mit DBU oder durch Erhitzen mit Cu-Pulver entfernt werden. Die entsprechenden *S*-Acylxanthogenate, z.B. **27**, sind geeignete Vorstufen für Acylradikale und erwiesen sich als nützliche Reagenzien für Additionen und Cyclisierungen.<sup>[70]</sup> Xanthogensäureanhydride, ROC(S)SC(S)OR, die sich von primären und sekundären Alkoholen ableiten, spalten bei der Photolyse Alkoxythiocarbonylradikale ab, und durch anschließenden schnellen Verlust der COS-Einheit liefern sie Radikale R·.<sup>[74]</sup> Wichtiger ist, daß *S*-Alkoxy carbonylxanthogenate vom Typ RO-C(O)SC(S)OCH<sub>2</sub>tBu durch CO<sub>2</sub>-Abspaltung aus den intermedial gebildeten Alkoxy carbonylradikalen sehr gute Radikalquellen sind, wobei gewöhnliche Xanthogenate gebildet werden (Schema 9).<sup>[75]</sup>



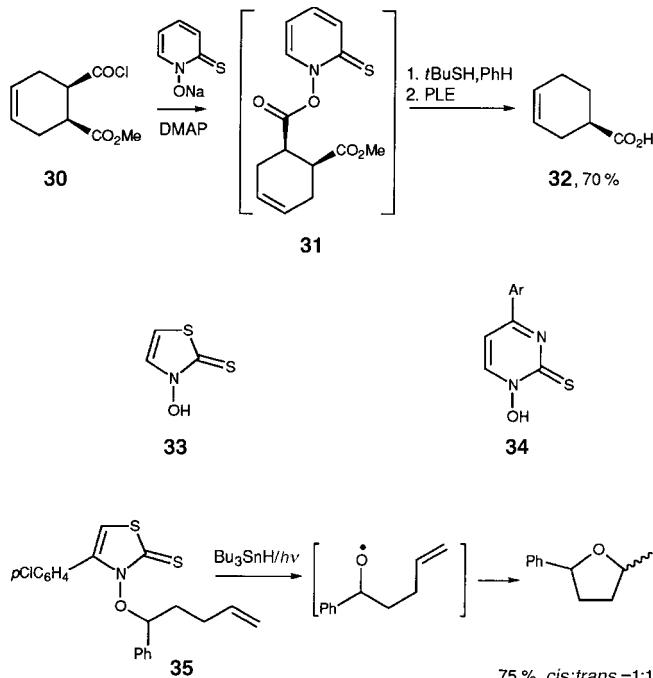
Schema 9. Homolytische Umwandlungen von *S*-Acyl- und *S*-Alkoxy carbonylxanthogenaten.

Unter präparativen Aspekten ist hervorzuheben, daß ungesättigte Radikale wie das aus **28** gebildete vor der CO<sub>2</sub>-Abspaltung cyclisieren, was einen einfachen Zugang zu Lactonen wie (±)-Cinnamolid und dem Antibakterizid (±)-Methylenolactocin **29** ermöglicht.<sup>[76, 77]</sup> Andere Verbindungen aus der Familie der Xanthogenate wie Thiocarbazone<sup>[78]</sup> und Iminodithiocarbonate<sup>[79]</sup> sind geeignete Vorstufen für N-zentrierte Radikale; für eine effiziente Kettenfortpflanzung werden hier allerding katalytische oder äquimolare Mengen an Zinnverbindungen benötigt.

### 4.3. Thiohydroxamsäureester auf dem Prüfstand: flexible Partner für Zinn und Schwefel

Die schon klassischen „Barton-Ester“, *O*-Acylderivate von *N*-Hydroxypyridin-2-thion wie **31**, werden häufig bei der Decarboxylierung von Carbonsäuren eingesetzt.<sup>[3, 80]</sup> Sie können zusammen mit einem Zinnhydrid verwendet werden, das aber oft unter nur geringer Effizienzeinbuße durch ein Thiol ersetzt werden kann (in der Regel 2-Methylpropan-2-thiol), wobei das als Nebenprodukt gebildete *tert*-Butylpyridylsulfid leichter zu entfernen ist. Der Erfolg dieser Methode beruht darauf, daß Sn- und S-zentrierte Radikale leicht an die Thionfunktion addiert werden können,<sup>[81]</sup> auf der Schwäche der N-O-Bindung und auf der Aromatisierung als thermodynamische Triebkraft.

Seit der Einführung der Barton-Ester wurden zahlreiche Anwendungen dieser radikalchemischen Methode beschrieben; Beispiele seien im folgenden genannt: 1. Die Umwandlung von Carbonsäuren in Thiole,<sup>[82]</sup> Cyanide<sup>[83]</sup> und Isothiocyanate,<sup>[83]</sup> 2. die Homologisierung von Carbonsäuren entweder um zwei Kohlenstoffatome unter Bildung von Amiden<sup>[84]</sup> und  $\alpha$ -Ketosäuren<sup>[85]</sup> oder um ein Kohlenstoffatom unter Bildung von Aldehyden<sup>[86]</sup> und 3. die Bildung von O-zentrierten Radikalen.<sup>[87]</sup> Besonders weit verbreitet ist die Methode bei reduktiven Decarboxylierungen. So wird die (*R*)-3-Cyclohexencarbonsäure **32** als Ausgangsverbindung für die Synthese des Naturstoffs FK506 eingesetzt (Schema 10).<sup>[88]</sup> Das Säurechlorid **30** wird in den entsprechenden Thiohydroxamsäureester **31** überführt, der dann mit 2-Methylpropan-2-thiol in Benzol langsam decarboxyliert wird; nach enzymatischer Hydrolyse entsteht das gewünschte Produkt.



Schema 10. Beispiele für Barton-Ester und alternative Thiohydroxamsäureester sowie deren Anwendungen in der Synthese. PLE = Schweineleberesterase.

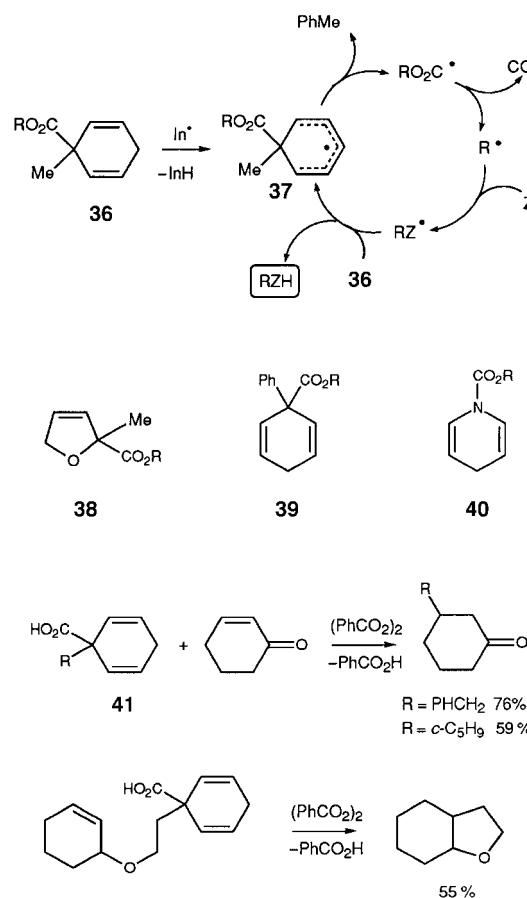
Einige alternative Thiohydroxamsäureester wurden untersucht,<sup>[3, 89]</sup> darunter *O*-Acylderivate von *N*-Hydroxythiazol-2(3*H*)-thion **33** und *N*-Hydroxy-2(1*H*)-pyrimidin-2-thion **34**.<sup>[90]</sup> *N*-Alkoxyderivate von 4-(*p*-Chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)thionen wie **35** liefern Alkoxyradikale, die bei entsprechender Funktionalisierung Ringschlußreaktionen eingehen, wobei in guten Ausbeuten Tetrahydrofuranderivate gebildet werden.<sup>[91]</sup> Die meisten dieser Alternativen erfordern schärfere Reaktionsbedingungen oder benötigen zinnorganische Reaktionspartner; der ursprüngliche Estertyp **31** ist also generell am besten geeignet.

Wenngleich die meisten der Reagenzien auf Schwefelbasis ihre optimale Wirkung im Zusammenspiel mit zinnorganischen Verbindungen erreichen, wurden auch nahezu metallfreie Systeme beschrieben. Die Hauptmisere dieser Chemie ist die Geruchsbelästigung, die mit dem Einsatz von Thiolen und vielen anderen Schwefelverbindungen einhergeht. Die Geruchswolken, die Produkte und Personen gleichermaßen einhüllen, führen zu sozialen Konflikten und Umweltkonflikten.

### 5. Verzicht auf das Zinn-Halogen-Chalkogen-Karussell zugunsten „proaromatischer“ Verbindungen

Mögliche Wege zur Vermeidung von Zinn hängen davon ab, ob die Wasserstoffabstraktion von einem geeigneten Substrat als erste Stufe der Kettenfortpflanzung möglich ist und nicht ein Halogen- oder Chalkogenatom substituiert wird. Da C-zentrierte Radikale bei H-Abstraktionen vergleichsweise unselektiv sind, haben die damit auftretenden Regioselektivitätsprobleme die Entwicklung vielseitig einsetzbarer Reagenzien verhindert. Eine Reihe von „proaromatischen“ Estern erfüllen aber durch allylische Aktivierung die Regioselektivitätskriterien, wobei außerdem die Rearomatisierung als Triebkraft für die Bildung des gewünschten Radikals genutzt wird.<sup>[92]</sup> 1-Methylcyclohexa-2,5-dien-1-carbonsäure, zugänglich durch Birch-Reduktion und Methylierung von Benzoesäure, diente hierbei als prototypisches Reagens; sie liefert eine Reihe von Estern des Typs **36**. Schema 11 zeigt deren allgemeine Wirkungsweise bei der Addition aus Alkoholen erhaltener Radikale an Alkene (Z). Bromierungs/Desoxygenierungs-Reaktionen verlaufen in Gegenwart von NBS im Überschuß in entsprechender Weise.<sup>[93]</sup> Gute bis mäßige Ausbeuten an Addukten (oder Bromiden) können ausgehend von **36** und den analogen, aus sekundären oder tertiären Benzylalkoholen erhältlichen 2-Methyl-2,5-dihydrofurancarbonsäureestern **38** hergestellt werden.

Die Vorteile dieser Reagenzien sind die harmlosen, flüchtigen Nebenprodukte, die Durchführbarkeit auch unter Verwendung metallfreier Initiatoren wie Dibenzoylperoxid und *tert*-Butylperbenzoat sowie die vergleichsweise geringe Geschwindigkeit der Wasserstoffübertragung durch **36**, was eine direkte Reduktion von R<sup>•</sup> unterdrückt. Allerdings sind die Reaktionsketten kurz, so daß relativ viel Initiator eingesetzt werden muß. Außerdem findet die  $\beta$ -Spaltung im intermediär gebildeten Cyclohexadienylradikal **37** teilweise in unerwünschter Weise unter Bildung von Me<sup>•</sup> und aromatischen



Schema 11. Verwendung von 1-Alkylcyclohexa-2,5-dien-1-carbonsäuren und -carbonsäureestern sowie verwandten Verbindungen als „proaromatische“ Radikalvorstufen.

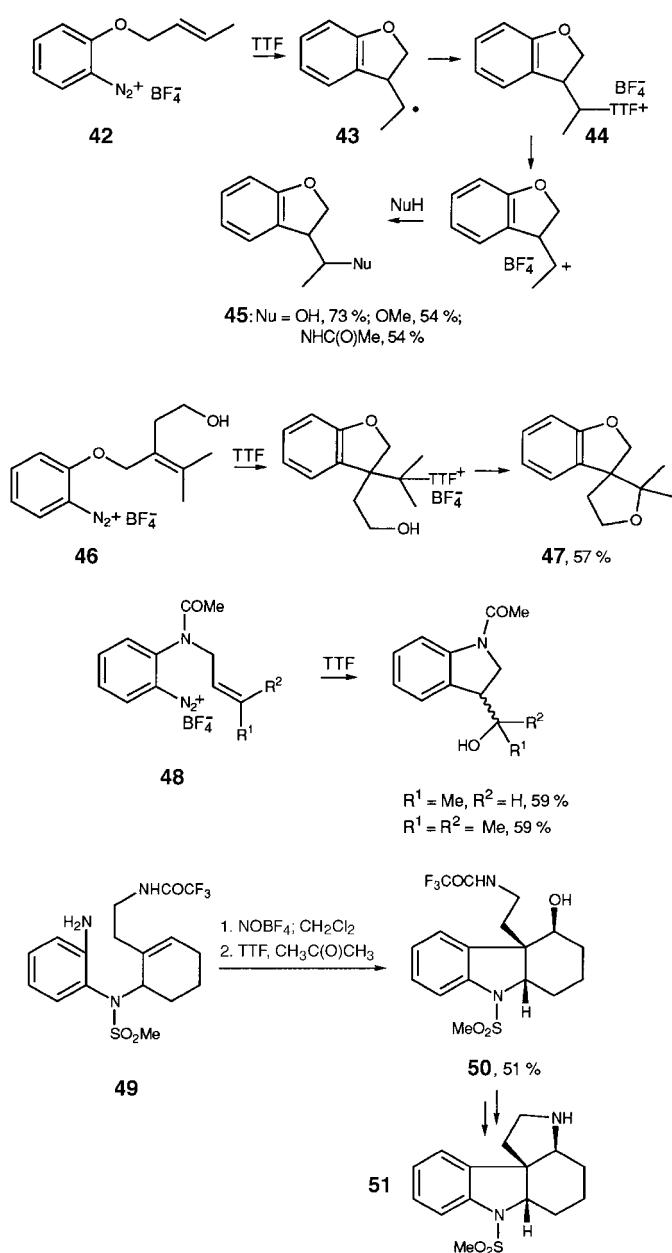
Ester  $\text{PhCO}_2\text{R}$  als Nebenprodukten statt. Zur Vermeidung dieses Problems richten sich gegenwärtige Untersuchungen auf die Ester der 1-Phenylcyclohexa-2,5-dien-1-carbonsäure **39** und auf N-Alkoxykarbonylderivate **40** von 1,4-Dihydropyridin, für die nur ein Fragmentierungsweg für die entsprechenden delokalisierten Radikale möglich ist.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse war anzunehmen, daß 1-Alkylcyclohexa-2,5-dien-1-carbonsäuren **41** in ähnlicher Weise einsetzbar sind.<sup>[94]</sup> In diesem Fall liefert die Fragmentierung des intermediären Cyclohexadienylradikals vorwiegend das gewünschte Radikal und Benzoësäure, die durch Extraktion leicht entfernt werden kann. Beispiele für inter- und intramolekulare Additionen sind in Schema 11 gezeigt. Vorzeitige Wasserstoffübertragung ist hierbei kein Problem, aber der Verlust des Hydroxyformylradikals  $\cdot\text{CO}_2\text{H}$  führt vor allem bei primären Radikalen zur Bildung von Alkylarenen  $\text{RPh}$  als Nebenprodukten.

## 6. Metall-Imitatoren: Überquerung der Tetrathiafulvalen-Brücke zwischen Radikalen und Kationen

Seit Radikale als reaktive Zwischenstufen in Lösung erkannt worden waren, kam auch die Bildung von Arylradikalen durch Behandlung von Aryldiazoniumsalzen mit  $\text{Cu}^{+}$

immer wieder sporadisch zur Anwendung. Ein Durchbruch wurde erreicht, als man das Metall durch das rein organische Tetrathiafulvalen (TTF) ersetzte.<sup>[95, 96]</sup> So liefert die Behandlung des Aryldiazoniumtetrafluoroborats **42** mit TTF in Aceton in recht guten Ausbeuten das Dihydrobenzofuran **45**. Auf eine Ein-Elektronenübertragung (single electron transfer, SET) und die Abspaltung von Stickstoff folgt dann eine 5-exo-Cyclisierung des Arylradiakals. Dabei entstehen das intermediäre Radikal **43** und das TTF-Radikalkation, die unter Bildung des Tetrathiafulvaleniumsalzes **44** gekuppelt werden. Die Substitution von TTF in **44** verläuft über eine  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Verdrängung des TTF-Restes, und das intermediär auftretende Carbokation wird von einem externen Nucleophil abgefangen (Schema 12).



Schema 12. Stereokontrollierte Synthese von Polycyclen durch Behandlung von Diazoniumsalzen mit TTF. Nu = Nucleophil.

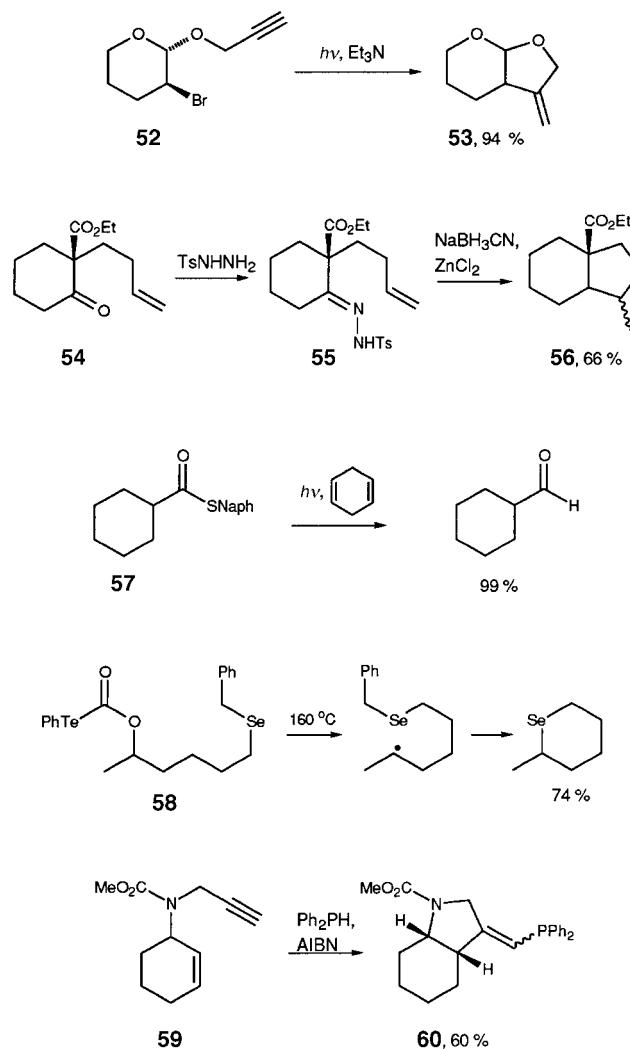
Geeignet konzipierte Carbokationen können auch von internen Nucleophilen abgefangen werden, was neue Zugänge zu einer Reihe von Polycyclen eröffnet.<sup>[97]</sup> So wurde das Diazoniumsalz **46** hergestellt und mit TTF in situ zur Reaktion gebracht, wobei die spirocyclische Verbindung **47** erhalten wurde. Auf ähnliche Weise wurden durch Umsetzung von Diazoniumtetrafluoroboraten wie **48** mit TTF in wasserhaltigem Aceton funktionalisierte Indoline hergestellt.<sup>[98]</sup> Ein Schutz durch die *N*-Benzoylfunktion war nicht ergiebig, da die konkurrierende Cyclisierung an der Benzoylgruppe zu einem komplexen Produktgemisch führte. Die Methode wurde auch für die Synthese des Tetracyclus **51** erfolgreich eingesetzt, eine Substruktur natürlicher Alkaloide wie Aspidospermidin, Strychnin und Vinblastin.<sup>[99, 100]</sup> Ein Syntheseweg verläuft über das aromatische Amin **49**, das diazotiert und in situ mit TTF zur Reaktion gebracht wird, wobei stereoselektiv – d.h. unter vollständiger Kontrolle der Konfiguration aller drei neuen Stereozentren – das Hexahydrocarbazol **50** entsteht. Der Alkohol **50** wird zum entsprechenden Keton oxidiert, das nach Abspaltung der Schutzgruppe spontan das cyclische Amin liefert; dieses wird dann mit exzellenter Stereoselektivität zu **51** reduziert.

Die TTF-Methode ermöglicht Kaskadensequenzen von radikalischen und ionischen Reaktionen, die bei Abwesenheit von Metallen sehr effektiv geführt werden können. Besonders attraktive Merkmale dieser Reaktionen sind der Einsatz von katalytischen Mengen an TTF und die Tatsache, daß die Cyclisierungen unter milden Bedingungen eingeleitet werden können. Der Erfolg von TTF als Reagens ist darauf zurückzuführen, daß es als effizienter Elektronendonator fungieren kann und daß die Geschwindigkeit des Auffangens der Radikale niedrig genug ist für eine Cyclisierung der Arylradike. Eine gewisse Kontrolle über den Endpunkt einer Kaskade ist durch den Einsatz funktionalisierter Diazadithiafulvalene möglich, da die Geschwindigkeit der Kupplung des Radikals mit dem Fulvalen-Radikalkation sehr empfindlich auf die sterische Umgebung am Schwefelatom reagiert.<sup>[101]</sup> Die größte Einschränkung ist derzeit die Synthese der benötigten Arendiazoniumsalze.

## 7. Verbündete auf dem Marsch fort vom Zinn

In der letzten Zeit wurde eine Reihe von metallfreien Systemen für die Bildung von Radikalen und die Durchführung von Sequenzen homolytischer Reaktionen beschrieben. Alkylbromide und -iodide bilden einfach durch Bestrahlung in Anwesenheit von Triethylamin im Überschuß (10 Äquiv.) C-zentrierte Radikale.<sup>[102]</sup> Daß diese Reaktion für Ringschlußreaktionen geeignet ist, wurde mit der nahezu quantitativen Isolierung des bicyclischen Ethers **53** gezeigt, wobei das Bromtetrahydropyranerivat **52** als Edukt eingesetzt wurde (Schema 13).

Die Reduktion des Tosylhydrazons **55** mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in Gegenwart von  $\text{ZnCl}_2$  lieferte über eine radikalische Cyclisierung den bicyclischen Ester **56** als 3.5:1-Mischung der Diastereomere.<sup>[103]</sup> Hier kann die Ketogruppe von **54** als Syntheseäquivalent eines Alkyradikals angesehen werden.



Schema 13. Präparative Anwendungen verschiedener homolytischer Reaktionen. Ts = Tosyl = *p*-Toluolsulfonyl, Naph = 2-Naphthyl.

2-Naphthylthioester wurden als neue Quellen für Acylradikale eingeführt.<sup>[104]</sup> So reagiert **57** in Benzol-Lösung bei Bestrahlung in Anwesenheit des Wasserstoffdonors Cyclohexa-1,4-dien quantitativ zu Cyclohexanal.

Einige Tellurverbindungen wurden als mögliche Quellen für Alkyrradikale in Sequenzen homolytischer Reaktionen untersucht. Aryltellanylformate (z.B. **58**), hergestellt aus den entsprechenden Chlorformiaten und Diarylditelluriden in Gegenwart von  $\text{NaBH}_4$ , bilden unter thermischen und photochemischen Bedingungen Alkyrradikale.<sup>[105]</sup> Die Thermolyse von **58** liefert nach der Decarboxylierung ein C-zentriertes Radikal, das in einer intramolekularen Cyclisierung zu 2-Methylselenacyclohexan reagiert (als Dibromid isoliert).

Die P-H-Bindung in Diphenylphosphoran ist schwach genug, um einen Radikalkettenprozeß aufrechtzuerhalten. So führt die Addition von  $\cdot\text{PPh}_2$ -Radikalen an die C=C-Bindung des Esters **59** mit anschließendem Ringschluß in 66 % Ausbeute zum Azabicyclus **60**.<sup>[106]</sup> Das Potential, die Vielseitigkeit und die Vorteile dieser Prozesse müssen aber noch eingehender untersucht werden.

## 8. Zusammenfassung und Ausblick

Die Flucht vor dem Zinn schreitet rasch voran. Keines der bis jetzt hergestellten Ersatzreagentien weist die Flexibilität oder das breite Anwendungsspektrum von Organozinnhydriden auf; es zeichnen sich aber durch die Auswahl aus einer Reihe von Maßnahmen zur Vermeidung von Metallreagentien und besonders Zinnkontaminationen realistische Optionen ab. Für Cyclisierungen und Kaskadenreaktionen ist Tris(trimethylsilyl)silan bei Verwendung von halogenorganischen Vorstufen in der Regel ein guter Ersatz für Stannane. Bei anderen Vorstufen ist es weniger erfolgreich, ebenso in intermolekularen Reaktionen, bei denen Silylradikal-Additionen als Konkurrenzreaktionen auftreten können. Für geruchsunempfindliche Synthetiker ist die Barton-Ester/Thiol-Methode mit einer Reihe von Carbonsäurevorstufen ein erfolgversprechender Weg. Xanthogenate sind für intra- und intermolekulare Umwandlungen von Alkoholen ebenfalls sehr vielversprechend. Eine der größten Herausforderungen wird in den nächsten Jahren die Entwicklung genereller Methoden für die Kontrolle des stereochemischen Verlaufs von Radikalreaktionen sein. „Proaromatische“ Verbindungen auf Cyclohexadienbasis eignen sich gut für die Einbeziehung chiraler Substituenten, die für die enantioselektive Wasserstoffübertragung konzipiert wurden. Der Einsatz von TTF und anderen Metallimitationen bedeutet einen Übergang von der Radikal- zur Kationenchemie an einem geeigneten Schnittpunkt. Auf diese Weise könnte sich die gut etablierte Stereokontrolle in radikalischen Bicyclisierungen erfolgreich mit dem stereochemischen Know-how bei ionicen Reaktionen verbinden lassen.

Wenn keine dieser Möglichkeiten geeignet ist, können katalytische Mengen eines Zinnreagens in Verbindung mit einem Reduktionsmittel wie  $\text{NaBH}_4$  verwendet werden; dabei geht allerdings ein genereller Vorteil der Radikalchemie verloren, nämlich die Toleranz von funktionellen Gruppen, weil Carbonyl- und andere Gruppen gleichzeitig reduziert werden könnten. Alternativ kann der Kontakt mit Zinn minimiert werden, indem mit polymeren oder wasserlöslichen Zinnreagentien gearbeitet wird. Die Forschung hat also in jüngster Zeit vielversprechende Wege in zinnfreie Regionen der Radikal-Landschaft gewiesen, und es besteht Hoffnung, daß die Radikalchemie in weiten Bereichen der Knechtschaft des Zinns entfliehen kann.

*Wir danken dem EPSRC für finanzielle Unterstützung der von uns durch geführten hier zitierten Arbeiten.*

Eingegangen am 15. Dezember 1997 [A 265]  
Übersetzt von Dr. Annette Schier, Garching

- [1] G. J. M. van der Kerk, J. G. Noltes, J. G. A. Luijten, *J. Appl. Chem.* **1957**, 7, 356–365; H. G. Kuivila, *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 299–305.
- [2] A. G. Davies, *Organotin Chemistry*, WILEY-VCH, Weinheim, **1997**.
- [3] W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic, London, **1992**, Kap. 3.
- [4] S. D. Burke, W. B. Fobare, D. M. Armistead, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3348–3350.

- [5] B. Giese, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 771–782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 753–764; A. Ghosez, B. Giese, H. Zipse, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952-, Vol. E19b, **1989**, S. 834.
- [6] G. E. Keck, J. B. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5829–5831.
- [7] P. Renaud, T. Bourquard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1707–1710.
- [8] P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2091–2115.
- [9] A. L. J. Beckwith, D. M. O’Shea, S. W. Westwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2565–2575.
- [10] D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 417–439; D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 489–513.
- [11] M. P. Sibi, J. Ji, *Prog. Heterocycl. Chem.* **1996**, 8, 14–43.
- [12] B. Giese, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 993–1004; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 969–980.
- [13] C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237–1286.
- [14] U. Koert, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 441–443; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 405–407.
- [15] K. A. Parker, D. Fokas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9688–9689.
- [16] G. Stork, P. M. Sher, H.-L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6384–6385.
- [17] D. P. Curran, S.-C. Kuo, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5653–5661.
- [18] R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, 51, 13103–13159; L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131–163.
- [19] L. Chen, G. B. Gill, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2593–2596; S. Handa, G. Pattenden, W.-S. Li, *Chem. Commun.* **1998**, 311–312; siehe auch: P. A. Zoretic, X. Weng, M. L. Caspar, D. G. Davis, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4819–4822.
- [20] P. E. Eaton, Y. C. Yip, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7692–7697; E. W. Della, N. J. Head, P. Mallon, J. C. Walton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10730–10738.
- [21] G. T. Binmore, E. W. Della, G. M. Elsey, N. J. Head, J. C. Walton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2759–2766.
- [22] D. L. J. Clive, W. Yang, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2607–2609.
- [23] D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7200–7201.
- [24] D. P. Curran, C.-T. Chang, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3140–3157.
- [25] J. Light, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2957–2958.
- [26] R. Rai, D. B. Collum, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6221–6224.
- [27] J. M. Berge, S. M. Roberts, *Synthesis* **1979**, 471–472.
- [28] D. P. Curran, S. Hadida, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2531–2533; S. Hadida, M. S. Super, E. J. Beckman, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7406–7407; J. H. Horner, F. N. Martinez, M. Newcomb, S. Hadida, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2783–2786.
- [29] U. Gerigke, M. Gerlach, W. P. Neumann, R. Vieler, V. Weinritt, *Synthesis* **1990**, 448–452.
- [30] M. Gerlach, F. Jördens, H. Kuhn, W. P. Neumann, M. Peterseim, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5971–5972.
- [31] G. Dumartin, G. Ruel, J. Kharboutli, B. Delmond, M.-F. Connal, B. Jousseau, M. Pereyre, *Synlett* **1994**, 952–954.
- [32] J. Junggebauer, W. P. Neumann, *Tetrahedron* **1997**, 53, 1301–1310.
- [33] H. Hillgärtner, W. P. Neumann, B. Schroeder, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 586–599.
- [34] D. J. Hart, F. L. Seely, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1631–1633.
- [35] D. J. Hart, R. Krishnamurthy, L. M. Pook, F. L. Seely, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7819–7822.
- [36] M. Tada, K. Kaneko, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6635–6636.
- [37] K. Nishiyama, M. Oba, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3745–3748.
- [38] D. H. R. Barton, D. O. Jang, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7187–7190.
- [39] C. Chatgilialoglu, C. Ferreri, M. Lucarini, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 249–251.
- [40] D. H. R. Barton, D. O. Jang, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron* **1993**, 49, 7193–7214.
- [41] S. J. Cole, J. N. Kirwan, B. P. Roberts, C. R. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 103–112. „*tert*-Dodecanthiol“ ist ein bei Aldrich erhältliches Isomerengemisch.
- [42] H.-S. Dang, B. P. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2875–2878.
- [43] C. Chatgilialoglu, D. Griller, M. Lesage, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3641–3642; C. Chatgilialoglu, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 188–194.
- [44] B. Giese, B. Kopping, C. Chatgilialoglu, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 681–684.

- [45] M. Kizil, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1409–1410.
- [46] I. Ryu, M. Hasegawa, A. Kurihara, A. Ogawa, S. Tsunoi, N. Sonoda, *Synlett* **1993**, 143–145.
- [47] D. Crich, Q. Yao, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3566–3570; D. Crich, X. Hao, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5982–5988.
- [48] H. Togo, K. Hayashi, M. Yokoyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2522–2527.
- [49] H. Josien, S.-B. Ko, D. Bom, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67–83.
- [50] B. Kopping, C. Chatgilialoglu, M. Zehnder, B. Giese, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3994–4000.
- [51] M. Lesage, C. Chatgilialoglu, D. Griller, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2733–2734.
- [52] C. Chatgilialoglu, A. Guerrini, G. Seconi, *Synlett* **1990**, 219–220.
- [53] J. Daroszewski, J. Lusztyk, M. Degueil, C. Navarro, B. Maillard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 586–587.
- [54] M. Ballestri, C. Chatgilialoglu, G. Seconi, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *408*, C1–C4.
- [55] M. Oba, K. Nishiyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1703–1704; M. Oba, Y. Kawahara, R. Yamada, H. Mizuta, K. Nishiyama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 1843–1848.
- [56] T. Gimisis, M. Ballestri, C. Ferreri, C. Chatgilialoglu, R. Boukhroud, G. Manuel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3897–3900.
- [57] W. Z. McCarthy, J. Y. Corey, E. R. Corey, *Organometallics* **1984**, *3*, 255–263.
- [58] P. Pike, S. Hershberger, J. Hershberger, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6295–6304.
- [59] P. Pike, S. Hershberger, J. Hershberger, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6289–6290.
- [60] V. Gupta, D. Kahne, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 591–594.
- [61] C. Chatgilialoglu, M. Ballestri, *Organometallics* **1995**, *14*, 5017–5018.
- [62] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574–1585.
- [63] D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413–1432.
- [64] Für eine Diskussion des Mechanismus und andere Möglichkeiten siehe Lit. [62].
- [65] S. Z. Zard, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 724–737; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672–685.
- [66] W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic, London, **1992**, S. 37–47.
- [67] M. Oba, K. Nishiyama, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10193–10200.
- [68] D. O. Jang, D. H. Cho, D. H. R. Barton, *Synlett* **1998**, 39–40.
- [69] R. M. Lopez, D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6949–6950.
- [70] D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4–5.
- [71] P. Delduc, C. Tailhan, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 308–310.
- [72] J. E. Forbes, C. Tailhan, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2565–2568.
- [73] J. Axon, L. Boiteau, J. Boivin, J. E. Forbes, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719–1722.
- [74] J. E. Forbes, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8257–8266.
- [75] J. E. Forbes, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2034–2035.
- [76] R. N. Saicic, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1631–1632.
- [77] B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 645–650.
- [78] A.-C. Callier-Dublanchet, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8791–8794.
- [79] A.-C. Callier-Dublanchet, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2463–2466.
- [80] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 939–941; D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901–3924.
- [81] D. H. R. Barton, P. Blundell, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2341–2344.
- [82] D. H. R. Barton, E. Castagnino, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6057–6060.
- [83] D. H. R. Barton, J. Cs. Jaszberenyi, E. A. Theodorakis, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2613–2626.
- [84] D. H. R. Barton, W. S. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2431–2434.
- [85] D. H. R. Barton, C.-Y. Chern, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5017–5020.
- [86] D. H. R. Barton, C.-Y. Chern, J. Cs. Jaszberenyi, T. Shinada, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6505–6508.
- [87] D. H. R. Barton, J. Cs. Jaszberenyi, A. I. Morrell, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 311–314.
- [88] P. Kocienski, M. Stocks, D. Donald, M. Perry, *Synlett* **1990**, 38–39.
- [89] D. H. R. Barton, P. Blundell, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7121–7130.
- [90] J. Liebscher, B. Riemer, J. Bendig, R. Stößer, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7009–7012.
- [91] J. Hartung, M. Schwarz, *Synlett* **1997**, 848–850.
- [92] G. Binmore, J. C. Walton, L. Cardellini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 27–28.
- [93] G. Binmore, L. Cardellini, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 757–762.
- [94] P. A. Baguley, G. Binmore, A. Milne, J. C. Walton, *Chem. Commun.* **1996**, 2199–2200.
- [95] C. Lampard, J. A. Murphy, N. Lewis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 295–297.
- [96] R. J. Fletcher, C. Lampard, J. A. Murphy, N. Lewis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 623–633.
- [97] J. A. Murphy, F. Rasheed, S. J. Roome, N. Lewis, *Chem. Commun.* **1996**, 737–738.
- [98] J. A. Murphy, F. Rasheed, S. Gastaldi, T. Ravishanker, N. Lewis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1549–1558.
- [99] M. Kizil, C. Lampard, J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2511–2514.
- [100] R. J. Fletcher, D. E. Hibbs, M. Hursthouse, C. Lampard, J. A. Murphy, S. J. Roome, *Chem. Commun.* **1996**, 739–740.
- [101] T. Koizumi, N. Bashir, J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7635–7638.
- [102] J. Cossy, J.-L. Ranaivosata, V. Bellostas, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8161–8162; C.-K. Sha, K. C. Santhosh, C.-T. Tseng, C.-T. Lin, *Chem. Commun.* **1998**, 397–398.
- [103] D. F. Taber, Y. Wang, S. J. Stachel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6209–6210.
- [104] J. H. Penn, F. Liu, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2608–2612.
- [105] M. A. Luca, C. H. Schiesser, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5754–5761.
- [106] J. E. Brumwell, N. S. Simpkins, N. K. Terrett, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1215–1218.