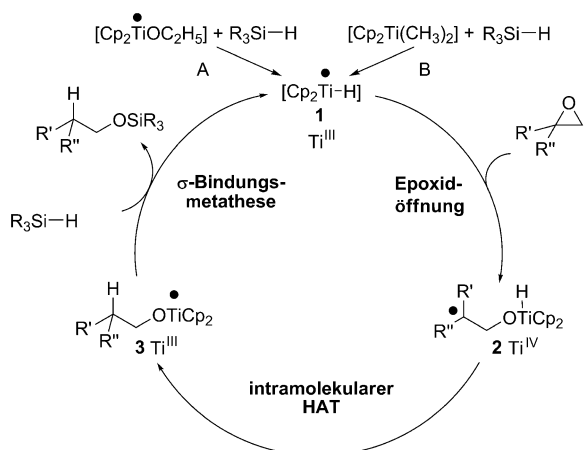


Nachhaltige stereoselektive Radikalreduktion durch katalytischen H-Atom-Transfer (HAT)**

Andreas Gansäuer,* Max Klatte, Gerhard M. Brändle und Joachim Friedrich*

Die Radikalreduktion durch HAT (H-Atom-Transfer) ist ein elementarer Schritt in zahlreichen Radikalreaktionen.^[1] Wenn sie in katalytischen Mengen eingesetzt werden können, sind Übergangsmetallhydride wegen ihrer niedrigen Bindungsdissoziationsenergien^[2] exzellente Reagentien für diese Reduktion.^[2d] Idealerweise sollten sie zuerst mit einem leicht verfügbaren, ungiftigen Reduktans das Übergangsmetallhydrid bilden, dann das Radikal generieren und es schließlich durch einen HAT reduzieren. Diese Anforderungen werden durch die von $[\text{Cp}_2\text{TiH}]$ (**1**) katalysierte Epoxidöffnung erfüllt (Schema 1).



Schema 1. Katalytische Radikalreduktion mit intramolekularem HAT als Schlüsselschritt.

Der aktive Katalysator **1** kann durch Umsetzung von Silanen mit $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{OC}_2\text{H}_5]$, das aus seinem Dimer durch Dissoziation entsteht,^[3] oder aus $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}(\text{CH}_3)_2]$ in situ gebildet werden.^[4] Komplex **1** sollte in der Lage sein, Epoxide

durch Elektronentransfer mit einer Regioselektivität ähnlich der anderer Titanocen(III)-Reagentien zu **2** zu öffnen.^[5] **2** würde dann durch intramolekularen HAT von der schwachen $\text{Ti}^{\text{IV}}\text{-H}$ -Bindung reduziert. Der Katalysator **1** würde aus **3** durch eine σ -Bindungsmetathese regeneriert.^[6] Der intramolekulare HAT ist über seine Einbindung in den Zyklus hinaus aus zwei weiteren Gründen attraktiv: Erstens werden Umsetzungen mit sonst nur schwer zu reduzierenden Radikalen möglich, und zweitens sollten konformativ definierte cyclische Übergangszustände stereoselektive Reduktionen^[7] ermöglichen.

Die Realisierung des Katalysezyklus mit **4** ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Das Silan **5** wurde als Reduktans einge-

Tabelle 1: Katalytische Reduktion von **4** mit **5** (1 m **4**/THF, RT, Desilylierung mit wässr. K_2CO_3).

Methode	Ti-Menge [Mol-%]	Katalysatorvorstufe	t [h]	6 [%]
A	5	$[(\text{Cp}_2\text{TiOC}_2\text{H}_5)_2]$	14	84
A	1	$[(\text{Cp}_2\text{TiOC}_2\text{H}_5)_2]$	16	86 ^[a]
B	5	$[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2]$	14	77
B	1	$[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2]$	24	78 ^[a]

[a] Rückfluss.

setzt, da es bereits zur Synthese von Titanocenhydriden aus Dimethyltitanocen und von $[(\text{Cp}_2\text{TiOC}_2\text{H}_5)_2]$ verwendet wurde.^[4] Obwohl Methode A etwas höhere Ausbeuten liefert, ist Methode B die bessere Wahl, da $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}(\text{CH}_3)_2]$ als Lösung in Toluol erhältlich und zudem leichter handhabbar als $[(\text{Cp}_2\text{TiOC}_2\text{H}_5)_2]$ ist. Die Katalysatorbeladung kann bei Rückfluss ohne Einbußen in der Ausbeute auf 1 Mol-% reduziert werden. Unsere neue Methode benötigt anstelle äquimolarer Mengen der Säure ($\text{Coll}\cdot\text{HCl}$; Coll = 2,4,6-Triethylpyridin) und eines großen Überschusses an Mn oder Zn sowie 1,4-Cyclohexadien^[8] nur einen geringen Überschuss an **5**.^[8]

Die Anwendungsbreite der Reaktion wurde durch Reduktion von arylsubstituierten Epoxiden und 1-Dodecenoxid weiter untersucht (Tabelle 2). Beide Substrattypen liefern in Titanocen-katalysierten und -vermittelten Epoxidöffnungen üblicherweise niedrige Ausbeuten.^[8] Aus monosubstituierten Epoxiden entstehen dabei hauptsächlich Olefine. Arylsubstituierte Epoxide wiederum sind unter den leicht sauren Bedingungen labil, und die gebildeten Benzylradikale sind im Allgemeinen schwierig zu reduzieren.^[1a-c,8]

[*] Prof. Dr. A. Gansäuer, M. Klatte, G. M. Brändle
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der
Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)
E-Mail: andreas.gansaueuer@uni-bonn.de

Prof. Dr. J. Friedrich
Institut für Chemie, Technische Universität Chemnitz
Straße der Nationen 62, 09111 Chemnitz (Deutschland)
E-Mail: joachim.friedrich@chemie.tu-chemnitz.de

[**] Wir danken für Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und für Rechenzeit des Chemnitzer Hochleistungs-Linux-Clusters (CHIC).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201202818> zu finden.

Tabelle 2: Katalytische Reduktion aryl- und monosubstituierter Epoxide. Reaktionsbedingungen (wenn nicht anders angegeben): $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2]$ (5 Mol-%), $(\text{CH}_3)_3\text{PhSiH}_2$ (1.5 Äquiv.), 1 M Epoxid/THF, Rückfluss, Desilylierung mit wässr. K_2CO_3 .

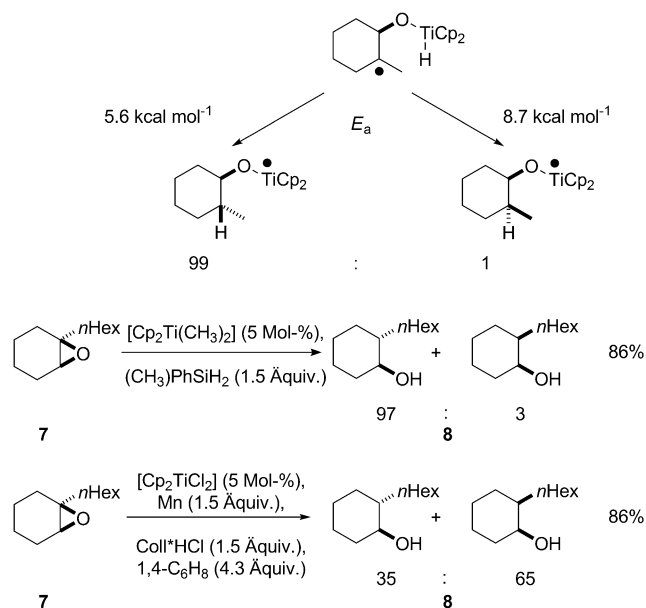
Eintrag	Substrat	Produkt	t [h]	Ausb. [%]
1			16	83
2			14	79
3			36	82
4			16	65
5			18	68
6			16	81 ^[a]
7			18	79 ^[b]

[a] 78:22-Mischung aus 1- und 2-Dodecanol. [b] RT, 80:20-Mischung aus 1- und 2-Dodecanol, $[(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2]$.

Bei unserer unter neutralen Bedingungen ablaufenden Umsetzung werden beide Arten von Substraten mit exzellenten Ausbeuten reduziert (Tabelle 2). Tertiäre Benzylradikale (Einträge 1–3) reagieren effizient; sekundäre Benzylradikale führen zu nur wenig niedrigeren Ausbeuten (Einträge 4 und 5). 1-Dodecenoxid (Eintrag 6) wird mit $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2]$ in 81 % Ausbeute umgesetzt. Für kurze Reaktionszeiten muss mit $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2]$ als Katalysatorvorstufe die Reaktionslösung erhitzt werden. Erfreulicherweise kann die Umsetzung von 1-Dodecenoxid mit $[(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2]$ bei Raumtemperatur mit fast identischem Ergebnis durchgeführt werden (Eintrag 7). Unser System toleriert also sperrige Liganden, die sogar zu besseren Ergebnissen führen können.

Nachdem wir ein funktionierendes katalytisches System in Händen hatten, untersuchten wir die diastereoselektive Reduktion der aus Epoxiden generierten Radikale. Der postulierte intramolekulare HAT sollte zu geordneten cyclischen Übergangszuständen führen. Im Falle cyclischer Radikale werden daher hoch selektiv über eine *syn*-selektive Radikalreduktion die *trans*-Produkte erhalten,^[9] was sowohl die experimentellen als auch die theoretischen Untersuchungen belegen (Schema 2).

Die Berechnungen ergaben (Schema 2 oben), dass der Übergangszustand des *syn*-HAT $3.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ günstiger als der des *anti*-HAT ist. Diese Vorhersage stimmt mit der experimentell gefundenen Selektivität (*syn:anti* = 97:3; Schema 2 Mitte) hervorragend überein. Mit externen HAT-Reagentien, wie 1,4- C_6H_8 (1,4-Cyclohexadien), wird hauptsächlich das *cis*-Produkt über einen *anti*-selektiven HAT gebildet. Jedoch ist die Selektivität in Einklang mit Resultaten von Giese et al. sehr niedrig (35:65; Schema 2 unten).^[7b] Damit bietet unser Konzept des *syn*-selektiven intramolekularen HAT eine einzigartige Möglichkeit, die Diastereoselektivität von Radikalreduktionen zu steuern. Die in Tabelle 3 zusammengefassten Ergebnisse unterstreichen dies eindeutig. Sowohl bei aliphatischen als auch bei aromatischen



Schema 2. Reduktion von Cyclohexylradikalen durch *syn*- oder *anti*-selektiven HAT (Details der Rechnung: siehe Hintergrundinformationen).

Tabelle 3: Katalytische diastereoselektive Reduktion substituierter Cyclohexenoxide ($[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2]$ (5 Mol-%), 1.5 Äquiv. $(\text{CH}_3)_3\text{PhSiH}_2$, in THF, Desilylierung mit wässr. K_2CO_3).

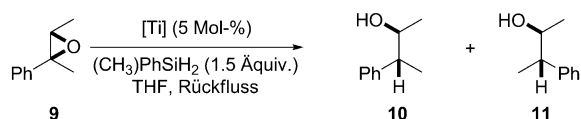
Eintrag	Substrat	Produkt	d.r.	t [h]	Ausb. [%]
1			96:4	22	80 ^[a]
2			96:4	16	86 ^[b]
3			96:4	4	76 ^[b]
4			94:6	16	81 ^[b]

[a] $[(\text{Cp}_2\text{TiOC}_2\text{H}_5)_2]$, 25 °C, 0.17 M Epoxid. [b] Rückfluss, 1 M Epoxid.

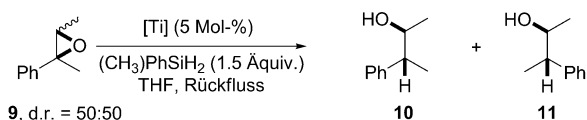
Substituenten am Radikalzentrum verläuft die Reaktion in hohen Ausbeuten und mit hohen Diastereoselektivitäten. Im zweiten Fall ist dies sogar bei hohen Temperaturen der Fall. Eine Silylschutzgruppe (TBS) wurde dabei toleriert.

Eine noch größere Herausforderung ist die diastereoselektive Reduktion acyclischer Radikale. Die Anwendbarkeit unserer Reaktion testeten wir mit **9** einmal diastereomerenrein und einmal als 1:1-Mischung der *cis*- und *trans*-Isomere als Substrat (Schema 3).

Mit dem von $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2]$ abgeleiteten Katalysator war die Diastereoselektivität nur mittelmäßig (85:15). Die Einführung sperriger Substituenten verbesserte die Selektivität. Dabei ergab $[(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2]$ sogar in siedendem THF die exzellente Diastereoselektivität von 97:3. Erfreulicherweise war hier auch die Ausbeute an **10** am höchsten (82 %). Zudem ist unsere Reaktion diastereokonvergent: Bei Verwendung von **9** als 1:1-Mischung der Diastereomere oder als



$[Ti] = [Cp_2Ti(CH_3)_2]$	67%	85	:	15
$[Ti] = [(cHexC_5H_4)_2Ti(CH_3)_2]$	70%	93	:	7
$[Ti] = [(tBuC_5H_4)_2Ti(CH_3)_2]$	82%	97	:	3



$[Ti] = [(tBuC_5H_4)_2Ti(CH_3)_2]$	73%	97	:	3
------------------------------------	-----	----	---	---

Schema 3. Diastereoselektive Reduktion acyclischer Radikale am Beispiel der reduktiven Öffnung von **9**.

reines *trans*-**9** wurde **10** mit identischer Diastereoselektivität erhalten. Dies zeigt zugleich, dass nach der Epoxidöffnung der intramolekulare HAT langsamer ist als die Rotation um die dem Radikalzentrum benachbarte C-C-Bindung. Als Erklärung für die hohe Diastereoselektivität bietet sich an (Abbildung 1), dass im Übergangszustand **A** die Wechselwirkungen zwischen den Cyclopentadienylliganden und der Methylgruppe des Radikalzentrums wesentlich schwächer sind als die Wechselwirkungen der Cyclopentadienylliganden mit der Phenylgruppe in **B**. Im $(tBuC_5H_4)_2Ti$ -gebundenen Radikal wird dieser Unterschied wegen der sperrigen Substituenten noch ausgeprägter sein.

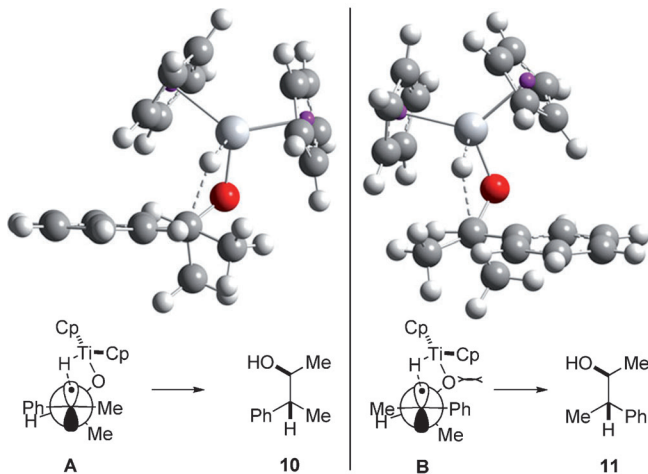


Abbildung 1. Alternative Übergangszustände der Radikalreduktion durch *syn*-selektiven HAT nach Ringöffnung von **9**.

Unser katalytisches System mit intramolekularem *syn*-selektivem HAT ist also auch für die hoch selektive Reduktion acyclischer Radikale geeignet. Es sei darauf hingewiesen, dass Giese et al. bei ihren Arbeiten zum intermolekularen *anti*-selektiven HAT von TTMSS (= Tris(trimethylsilyl)silan) die umgekehrte Diastereoselektivität beobachtet haben.^[10]

Wir haben hier ein nachhaltiges und effizientes katalytisches System zur Aktivierung von leicht zugänglichem und

ungiftigem $(CH_3)PhSiH_2$ für die Reduktion von aus Epoxiden gebildeten Radikalen vorgestellt. Die katalytisch aktive Spezies, ein Titanocen(III)-hydrid, erfüllt zwei Aufgaben: die Radikalgenerierung und die Reduktion des gebildeten Radikals als HAT-Katalysator. Der entscheidende HAT verläuft intramolekular und daher *syn*-selektiv. Diese beispiellose Katalysatorsteuerung der Radikalreduktion erlaubt einen hoch diastereoselektiven HAT mit cyclischen und acyclischen Radikalen. Im zweiten Fall können die Umsetzungen sogar stereokonvergent durchgeführt werden. Die experimentellen Resultate stimmen mit einer theoretischen Analyse des vorgeschlagenen Mechanismus überein.

Experimentelles

$[(Cp_2TiOC_2H_5)_2]$ (11.2 mg, 25.0 μ mol, 1 Mol-% $[Ti]$) und **5** (917 mg, 7.50 mmol, 1.50 Äquiv.) wurden unter Ar in THF (5 mL) gelöst. Nach 5 min wurde **4** (811 mg, 5.0 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und die Mischung 16 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde zu Aceton (5 mL) und K_2CO_3 (25 % in H_2O , 100 mL) gegeben und 16 h gerührt. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum konzentriert und der Rückstand mit Et_2O (1 \times 100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde gewaschen (gesättigte NaCl-Lösung, 1 \times 20 mL) und getrocknet ($MgSO_4$). Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum und Chromatographie (SiO_2 , Eluent Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) wurden 706 mg (4.30 mmol, 86 %) an **6** erhalten.

Eingegangen am 12. April 2012

Online veröffentlicht am 2. Juli 2012

Stichwörter: H-Atom-Transfer · Homogene Katalyse · Radikale · Stereoselektivität · Titan

- a) G. J. Rowlands, *Tetrahedron* **2009**, 65, 8603–8655; b) B. C. Gilbert, A. F. Parsons, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 367–387; c) A. Studer, S. Amrein, *Synthesis* **2002**, 835–849; d) D. Pozzi, E. M. Scanlan, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14204–14205; e) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2566–2571; f) J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5648–5652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5522–5526; g) S.-H. Ueng, M. M. Brahmi, E. Derat, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10082–10083; h) J. C. Walton, M. M. Brahmi, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, Q. Chu, S.-H. Ueng, A. Solov'yev, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2350–2358; i) M. Paradas, A. G. Campaña, T. Jiménez, R. Robles, J. E. Oltra, E. Buñuel, J. Justicia, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12748–12756.
- a) D. M. Smith, M. E. Pulling, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 770–771; b) A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Piester, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6916–6917; c) A. Gansäuer, M. Otte, L. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 416–417; d) A. Gansäuer, S. Lei, M. Otte, I. Huth, A. Rosales, I. Sancho-Sanz, N. M. Padial, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2012**, 320, 93–120.
- a) E. Samuel, J. F. Harrod, D. Gourier, Y. Dromzee, F. Robert, Y. Jeannin, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 3252–3259; b) R. Shu, J. F. Harrod, A.-M. Lebuis, *Can. J. Chem.* **2002**, 80, 489–495.
- a) S. Xin, J. F. Harrod, E. Samuel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11562–11563; b) M. B. Carter, B. Schjøtt, A. Gutiérrez, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11667–11670; c) J. F. Harrod, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 206, 493–531.

- [5] a) A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359–1371; b) A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Keller, J. Keil, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3484–3485; c) A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Keller, P. Karbaum, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8084–8090; d) A. Gansäuer, S. Lei, M. Otte, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11858–11859.
- [6] a) H.-G. Woo, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3757–3758; b) H.-G. Woo, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8043–8044.
- [7] a) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**; b) W. Damm, B. Giese, J. Hartung, T. Hasskerl, K. N. Houk, H. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4067–4079.
- [8] a) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859; c) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5714–5731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573; d) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63–92; e) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piestert, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25–52; f) A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M. Alexandre Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. A. Anoop, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989–16999.
- [9] Ein stöchiometrisches System mit Liganden als HAT-Reagentien beschreiben T. Kawaji, N. Shohji, K. Miyashita, S. Okamoto, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7857–7859.
- [10] B. Giese, M. Bulliard, J. Dickhaut, R. Hallbach, C. Hassler, U. Hoffmann, B. Hinzen, M. Senn, *Synlett* **1995**, 116–118.