

Katalyse von Radikalreaktionen: Konzepte aus Sicht der Radikalchemie

Armido Studer* und Dennis P. Curran*

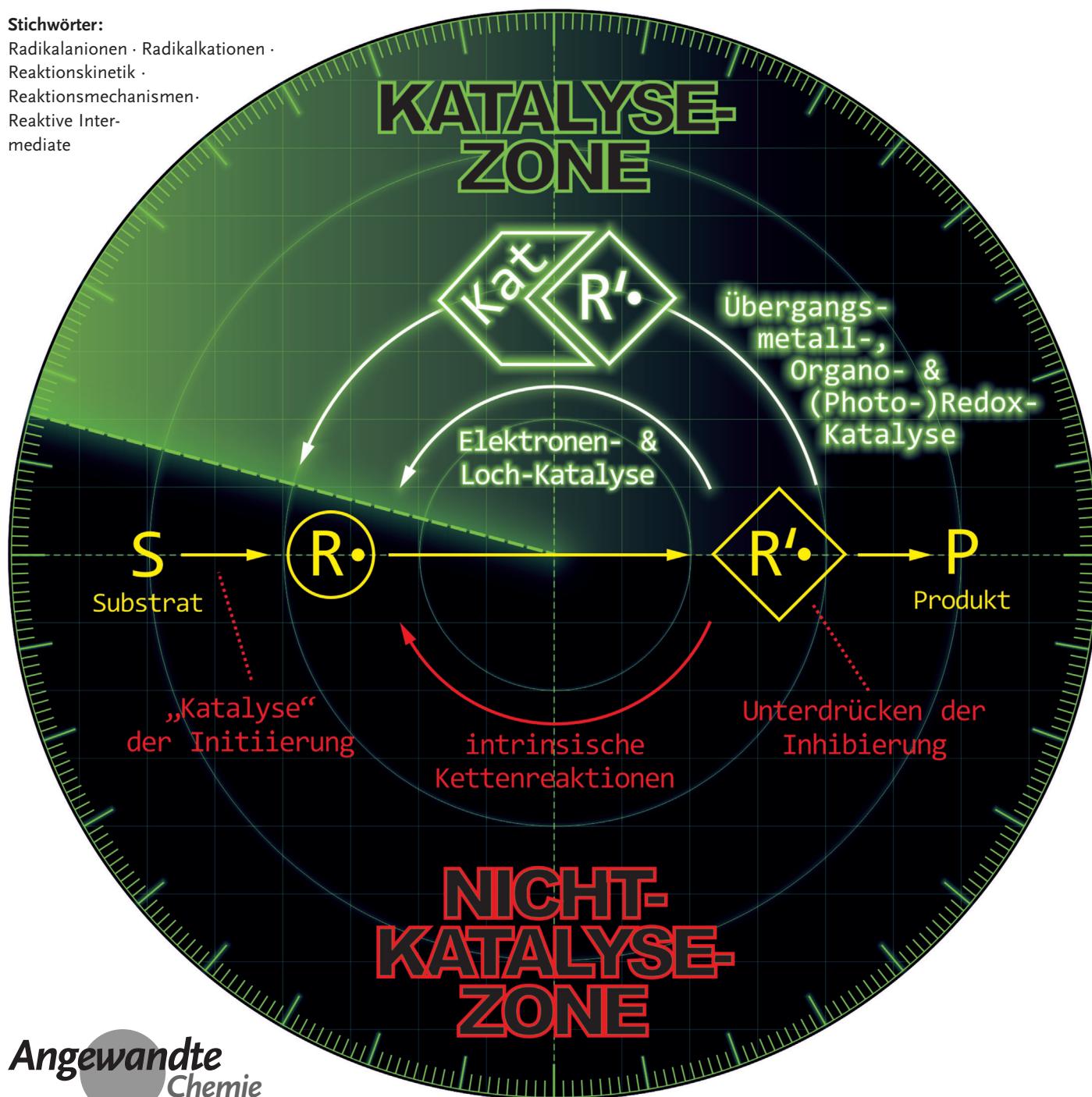
Stichwörter:

Radikalanionen · Radikalkationen ·

Reaktionskinetik ·

Reaktionsmechanismen ·

Reaktive Inter-
mediate



Das Gebiet der Katalyse von Radikalreaktionen erfuhr in jüngster Zeit höchste Aufmerksamkeit. Viele interessante Radikalreaktionen wurden entdeckt und dann über Katalysezyklen erklärt. Diese Zyklen stellen allerdings selten den einzigen Weg vom Substrat zum Produkt dar. Die meisten Radikalreaktionen weisen intrinsische Ketten auf, die das Potential haben, das Produkt auch ohne Katalysator zu bilden. Wie wissen wir nun, ob eine in „katalytischen Mengen“ zugegebene Verbindung einen Katalysator, einen Initiator oder gar etwas anderes darstellt? Im vorliegenden Aufsatz besprechen wir kritisch sowohl Katalysator-freie als auch katalytische Radikalreaktionen aus Sicht der Radikalchemie. Grundlagen der Kinetik und Thermodynamik von Radikalreaktionen werden genutzt, um die Probleme der Initiierung, Propagation und Inhibierung von Radikalreaktionen zu adressieren. Katalyse von Radikalreaktionen unterscheidet sich von anderen Gebieten der Katalyse in mehreren Aspekten. Wohingegen intrinsische Kettenreaktionen schwierig zu katalysieren sind, da die zugrundeliegenden individuellen Schritte so schnell ablaufen, bieten ineffiziente Kettenprozesse und nicht-Kettenprozesse verschiedene Möglichkeiten der Katalyse. Wir illustrieren Konzepte der Katalyse von Radikalreaktionen mit ausgewählten Beispielen aus der klassischen, aber auch der jüngsten Literatur.

1. Einleitung

Organische Synthese und Radikalchemie kreuzten sich mit hoher Synergie in den 1980er Jahren, was schließlich zur Entwicklung des modernen Gebietes der synthetischen Radikalchemie führte. Gegenwärtig werden radikalische Transformationen routinemäßig in die Syntheseplanung aufgenommen, und aktuelle Forschung beschäftigt sich mit der Entwicklung von neuen Methoden zur Erzeugung und Anwendung von Radikalen. Weil die Produkte der Reaktionen von Radikalen mit Molekülen wiederum Radikale sind, liegt es nahe, solche Umsetzungen in sequentiellen Prozessen einzusetzen. Da sich Radikale oxidieren oder reduzieren lassen, kann diese Chemie auch zur Durchführung radikalisch-ionischer Kreuzungsreaktionen verwendet werden. Solche Kaskaden erfüllen ideal den Anspruch der Stufenökonomie in der organischen Synthese. Weiterhin kann aufgrund der hohen Toleranz der Radikalchemie gegenüber vielen funktionellen Gruppen oft auf Schutzgruppen verzichtet werden.

Radikale sind hoch reaktive Intermediate, die mit den meisten organischen Molekülen inklusive Lösungsmitteln reagieren. Ein charakteristisches Merkmal von Radikalen ist, dass sie sehr schnell, typischerweise diffusionskontrolliert, mit sich selbst reagieren. Je mehr Radikale man versucht zu erzeugen, desto schneller reagieren sie ab. Somit sind Radikale ungeduldig. Als Folge der „Ungeduld“ wollen Radikale Transformationen schnell durchführen. Die Herausforderung liegt daher in der selektiven Durchführung dieser Transformationen.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	59
2. Radikalische Kettenreaktionen: von Vorläufern zu Produkten über intrinsische Ketten	61
3. Katalyse von Radikalreaktionen unterscheidet sich von anderen Gebieten der Katalyse	66
4. Smarte Initiierung (Katalyse der Initiierung)	68
5. Katalyse von Kettenreaktionen	71
6. Intrinsische Kettenzyklen und nicht-Ketten-Redoxkatalyse- Reaktionen sind oft verzahnt	83
7. Katalyse von nicht-Ketten- Reaktionen: Beispiele	88
8. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	101

Die elementaren Reaktionen von gängigen organischen Radikalen mit Molekülen und Ionen sind heutzutage ziemlich gut verstanden.^[1] Radikale können oxidiert und reduziert werden. Sie abstrahieren Atome und auch einige funktionelle Gruppen in sogenannten Atom- bzw. Gruppentransferreaktionen. Zudem addieren Radikale an π -Bindungen in Reaktionen, die auch reversibel sein können (dann als Eliminierungen oder Fragmentierungen bezeichnet). Radikale gehen routinemäßig Reaktionen ein, die man in anderen Feldern als erstaunlich einstufen würde. So addieren z. B. viele Radikale schnell an (Hetero)Aromaten, und Alkoxy- bzw. Thiyl-Radikale abstrahieren H-Atome von C-H-Bindungen. Diese Reaktionen laufen effizient ohne zusätzliche Aktivierung ab.

Synthesechemiker können Radikale selten fassen, wohingegen sich ionische und metallorganische Intermediate oft mittels Spektroskopie oder Kristallstrukturanalyse charakterisieren lassen. Die Kombination von gut verstandenen Reaktionen mit gleichzeitiger schwieriger Detektion der Intermediate führt zu einer Art Radikal-Paradox – Radikale sind unsichtbar, nichtsdestotrotz ist es einfach festzustellen ob sie anwesend sind, und vielmehr lässt sich sogar vorhersagen, was

[*] Prof. A. Studer

Organisch-Chemisches Institut, Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: studer@uni-muenster.de

Prof. D. P. Curran

Department of Chemistry, University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania 15260 (USA)
E-Mail: curran@pitt.edu

sie tun. Die einfache Reaktivitätsvorhersage basiert auf den vielen typischen Signaturen von Radikalreaktionen, für die Geschwindigkeitskonstanten bestimmt wurden.^[2] Das Zusammenführen der Erkenntnisse zu Geschwindigkeitskonstanten, Substitutionseffekten, polaren Effekten und weiterem Wissen bildet die Basis für das Verstehen der Radikalchemie in einem Maße, welches in anderen Bereichen gleiches sucht.

Radikale können mittels EPR-Spektroskopie unter kontrollierten und milden Bedingungen visualisiert werden.^[3] Jedoch ist die hohe Sensitivität der EPR-Spektroskopie ein zweischneidiges Schwert beim In-situ-Studium von radikalischen Mechanismen. Die Feststellung, dass ein Radikal nicht detektiert werden kann, lässt nicht den Schluss zu, dass dieses als Intermediat bei der Umsetzung eines Vorläufers zum Produkt auftreten kann. In der Tat werden bei Terminierungsreaktionen generell persistentere Radikale erzeugt. Diese liegen in höheren Konzentrationen vor und sind daher im Vergleich zu transienten Radikalen, die in Propagationsstufen auftreten, auch einfacher zu detektieren. In diesem Sinne sollte man mit der Interpretation von EPR-Beobachtungen sorgfältig umgehen.

Die gegenwärtige Herausforderung in der Synthese ist nicht unbedingt die Entdeckung neuer radikalischer Elementarreaktionen, sondern vielmehr die Entwicklung des Verständnisses, wie diese Radikalreaktionen effizienter und selektiver durchgeführt werden können. Dies beinhaltet das Identifizieren von praktischen Methoden zur Radikalerzeugung, zum Auffangen von Radikalen oder beidem.

Insbesondere das Auffangen von Radikalen unter Ausbildung nicht-radikalischer Produkte ist ein sehr wichtiger Schritt in jeder synthetischen Radikalreaktion. Es gibt unterschiedliche Wege zur effizienten Erzeugung von Phenylradikalen, wie z.B. über Reduktion, Oxidation, Photolyse oder Thermolyse. Falls in Benzol erzeugt, addieren diese Phenylradikale schnell an Benzol. Nichtsdestotrotz sind diese beiden vielversprechenden Schritte (Erzeugung und Addition) nicht zielführend, wenn das resultierende Phenylcyclohexadienyl-Radikal nicht über irgendeine Folgeumsetzung in ein stabiles Produkt überführt werden kann.

Dieses simple Beispiel verdeutlicht, dass es relativ einfach ist, Energie zur Erzeugung von Radikalen in ein System einzubringen. Aber es zeigt auch, dass es schwierig ist, die Energie dann zu kontrollieren, wenn sie während der Produktbildung teilweise wieder freigesetzt wird; Radikal-Radikal-Reaktionen sind sehr exotherm und in der Regel unselektiv. Daher ist es kein guter Plan, transiente Radikale zu erzeugen, die dann miteinander in hohen Ausbeuten zu Produkten reagieren sollen.

Viele präparativ nützliche Umsetzungen von Radikalen sind Kettenreaktionen. In guten Ketten ist die Wahrscheinlichkeit von Radikal-Radikal-Kupplungen sehr gering, weil die Geschwindigkeit der Radikal-Radikal-Kupplung zweiter Ordnung bezüglich der Radikalkonzentration ist und diese dabei sehr niedrig ist. In guten Ketten dominieren somit Radikal-Molekül- oder Radikal-Ion-Reaktionen über Radikal-Radikal-Kupplungen.

In Fällen, in denen eine Produktbildung effizient über eine Radikal-Radikal-Kupplung erfolgt, liegt der „persistent radical effect“ (PRE) zugrunde.^[4] Hoch produktselektive Kreuzkupplungen zwischen zwei Radikalen können nur auftreten, wenn ein Radikal persistent (langlebig) und das andere Radikal kurzlebig (transient) ist, und zudem beide Radikale in gleichen Geschwindigkeiten erzeugt werden. Früh im Reaktionsverlauf übertrifft die Konzentration der persistenten Radikale dabei die der transienten Radikale. Dies liegt in den schnellen Terminierungsreaktionen der transienten Radikale begründet, welche zu einer Erniedrigung der Konzentration der transienten Spezies umgehend nach dessen Erzeugung führen. Unter diesem Szenario laufen die meisten Kollisionen dann entweder zwischen persistenten Radikalen ab, was nicht zur Produktbildung führt, oder unter Ausbildung des Kreuzkupplungsproduktes zwischen persistenten und transienten Radikalen.

Um zu evaluieren, ob der PRE greift, ist es absolut essentiell zwischen der Stabilität (ein thermodynamischer Effekt) oder der Persistenz (ein kinetischer Effekt)^[5] von Radikalen zu unterscheiden. Die meisten stabilen Radikale sind nicht persistent. So sind z.B. Benzyl- und Allyl-Radikale stabilisiert, jedoch nicht persistent. Da die meisten Radikal-Radikal-Reaktionen sehr exotherm sind, macht es auch



Armando Studer erhielt sein Diplom 1991 und promovierte 1995 an der ETH Zürich bei Prof. Dieter Seebach. Nach einem Postdoktorat an der University of Pittsburgh bei Prof. Dennis P. Curran begann er 1996 seine eigenständige wissenschaftliche Laufbahn an der ETH Zürich. 2000 nahm er eine Professur für Organische Chemie an der Universität Marburg an und folgte 2004 einem Ruf auf einen Lehrstuhl für Organische Chemie an der Universität Münster. 2006 wurde er mit dem „Novartis Young Investigator“-Preis in Chemie, 2007 mit dem „Solvias Ligand in Contest“-Preis und 2014 mit dem Forschungspreis der WWU Münster ausgezeichnet. Seine Forschung liegt im Bereich der Methodenentwicklung in der Radikalchemie, der NHC-Katalyse und der Übergangsmetall-Katalyse. Polymerchemie und Oberflächenchemie sind weitere aktuell bearbeitete Forschungsgebiete.



Dennis P. Curran erhielt 1975 seinen B.Sc. vom Boston College und promovierte 1979 an der University of Rochester bei Prof. Andrew S. Kende. Nach einem Postdoktorat bei Prof. Barry Trost an der University of Wisconsin wechselte er 1981 an die University of Pittsburgh. Derzeit ist er Distinguished Service Professor und Bayer Professor of Chemistry. Seine Pionierarbeiten auf dem Gebiet der synthetischen Radikalchemie wurden bereits durch viele Preise ausgezeichnet. 1988 erhielt er den ACS Cope Scholar Award und 2000 den ACS Award for Creativity in Organic Synthesis. Seine grundlegenden Arbeiten auf dem Gebiet der fluorigen Chemie sind hoch zitiert, und gegenwärtig beschäftigt er sich auch mit Reaktionen und Eigenschaften von N-heterocyclischen Carben-Boranen.

keinen Unterschied, ob ein beteiligtes Radikal ein bisschen mehr oder weniger stabilisiert ist.

Radikalreaktionen können katalysiert werden, und in jüngster Zeit boomte das Gebiet der Katalyse von radikalischen Reaktionen. Viele interessante Reaktionen sind beschrieben und in Form von Katalysezyklen mechanistisch diskutiert worden. Allerdings wird oft übersehen, dass die meisten Reaktionen bereits intrinsische Ketten aufweisen, die das Potential des Transfers von Startmaterialien zu Produkten ohne Katalyse haben, sofern die einzelnen Teilschritte schnell genug sind. Radikalische Ketten sind dynamische Prozesse, die entweder besser, schlechter oder gar nicht propagieren. Die Dynamik ist abhängig von Initiierung, Terminierung und Inhibition. Wenn eine kleine Menge eines Additivs eine bestimmte Radikalreaktion induzieren oder verbessern kann, wie können wir wissen, ob das Additiv nun als Katalysator, als Initiator oder gar als Spezies, welche die Inhibition unterdrückt, agiert?

Die Perspektive der meisten gegenwärtigen Arbeiten auf dem Gebiet der Katalyse von Radikalreaktionen ist aus Sicht der Katalyse dargestellt. Das Ziel dieses Aufsatzes ist es, diese einseitige Sicht aus der radikalischen Perspektive zu komplementieren. Wir werden Reaktionen gemäß der Art der radikalischen Transformation und nicht auf Basis der verwendeten Katalysatoren klassifizieren. Diese Sichtweise soll helfen, starke Ähnlichkeiten zwischen Reaktionen auf dem Niveau der Radikale zu verstehen. Dieser Aufsatz ist nicht vollständig, jedoch selektiv. Wir fokussieren dabei auch auf die Tatsache, dass Katalyse in Radikalreaktionen immer eine signifikante intrinsische Komponente aufweist. Dies sind Schritte in Zyklen, in denen kein Katalysator involviert ist. Solche Schritte vereinen wiederum scheinbar unterschiedliche Transformationen.

Die Zielgruppe dieses Aufsatzes sind sicherlich die Radikalchemiker, aber noch viel mehr adressieren wir die „Katalyse-Chemiker“. Die Betrachtung der Katalyse in der Radikalchemie aus der radikalischen Perspektive sollte Verständnis und auch Einblicke in die Thematik liefern.

2. Radikalische Kettenreaktionen: von Vorläufern zu Produkten über intrinsische Ketten

Was kann besser sein als eine katalytische Reaktion? Offensichtlich Katalysator-freie Reaktionen! Auf der fundamentalsten Ebene ist der attraktive Aspekt eines Katalysezyklus nicht etwa der Katalysator, sondern der Zyklus. Zyklen sind inhärent effizient.

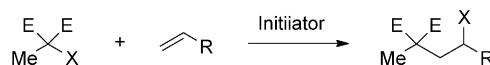
Alle katalytischen Reaktionen sind Zyklen, aber nicht alle Zyklen sind katalytisch. Radikalische Kettenreaktionen sind intrinsische (oder natürliche) Zyklen, welche ohne einen Katalysator operieren. Falls die Propagationsschritte in einem bestimmten Zyklus schnell genug sind, laufen die Reaktionen unter der Voraussetzung einer tragfähigen Initiierung und nicht auftretender Inhibition ab.

Es gilt festzustellen, dass Radikalchemiker hinsichtlich der Darstellung von Prozessen herausgefordert sind. Traditionell formulieren sie intrinsische Kettenreaktionen als eine Serie von verschiedenen aufeinanderfolgenden Reaktions-

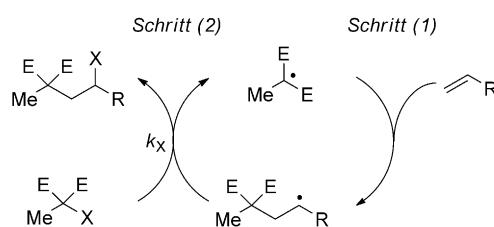
gleichungen (individuelle Propagationsschritte) und nicht als Zyklen. Das Produkt des letzten Schrittes ist der Vorläufer des ersten Schrittes. Man kann solche Sequenzen überall in der Radikalchemie finden. Da dieser Aufsatz insbesondere auch Katalyse-Chemiker adressieren soll, werden wir die intrinsischen Kettenreaktionen als Zyklen formulieren.

Man betrachte z. B. Atomtransferadditionen (ATRA) von verschiedenen Malonaten an einfache Alkene (Abbildung 1,

(a) Atomtransfer-Radikaladdition



(b) Intrinsischer (oder natürlicher) Kettenzyklus



(c) Schritt 2, Propagationsgeschwindigkeitskonstanten

abgeschätzte k_X	Propagationseffizienz
$X = I, \sim 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	exzellent
$X = Br, \sim 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	sehr gut
$X = H, < 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	schlecht

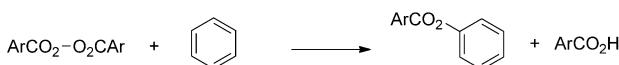
Abbildung 1. Atomtransfer-Additionen von Malonsäure-Derivaten an Alkene ($E = \text{CO}_2\text{Me}$ und X ist ein univalentes Atom) sind typische intrinsische Radikalkettenreaktionen. Die Propagationsschritte bilden einen Zyklus ohne Katalysator.

$E = \text{CO}_2\text{Me}$ und X ist ein univalentes Atom).^[6] Diese haben eine natürliche Kette, die Addition des Malonylradikals an das Alken (Schritt 1) gefolgt vom Transfer des univalenten Atoms X vom Vorläufer zum Adduktradikal unter Ausbildung des Produkts (Schritt 2). Diese Kettenreaktion ist ein Zyklus ohne Katalysator – ein intrinsischer Zyklus. Beide Schritte sind exotherm, der erste weil sich eine σ -Bindung auf Kosten einer π -Bindung ausbildet, und der zweite weil ein stabileres Radikal auf Kosten eines weniger stabilen erzeugt wird.

Wie effizient eine solche Kettenreaktion abläuft, hängt entscheidend vom univalenten Atom X ab.^[7] Handelt es sich dabei um ein Iodid oder ein Bromid, kann diese sehr effizient sein. Bei $X = H$ ist die Geschwindigkeitskonstante des Atomtransfers viel kleiner. Trotzdem können kurze Ketten unter bestimmten Bedingungen propagieren (hohe Temperaturen, großer Überschuss am Malonat).

Die Reaktion in Abbildung 1 ist eine Atomtransferaddition, und folglich resultiert die Summenformel des Produkts

(a) Oxidation von Benzol mit einem Aroylperoxid



(b) Intrinsischer Kettenmechanismus

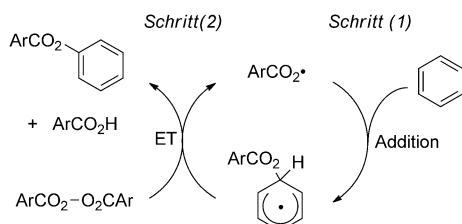


Abbildung 2. Viele Additionen an Arene weisen mehr oder weniger effiziente intrinsische Ketten mit Additions- und Elektron-Transfer-Schritten auf. Die Oxidation von Benzol mit einer Persäure weist einen schnellen Additions-, aber auch einen langsamen Elektron-Transfer-Schritt (ET) auf. Dies ist ein Beispiel von Elektron-Katalyse.

aus der Addition der Summenformeln der Vorläufer. Viele Substitutions-, Reduktions- und Oxidationsreaktionen weisen auch intrinsische Ketten auf. Zum Beispiel verläuft die in Abbildung 2 aufgeführte Addition von Arylpersäuren an Arene über die Addition eines Aroyloxyradikals an das Aren (hier Benzol, Schritt 1) gefolgt von einem Elektronentransfer mit nachfolgendem Protontransfer (hier zusammengefasst als Schritt 2).^[8] Im Gegensatz zur Reaktion in Abbildung 1 propagiert diese intrinsische Kette jedoch für verschiedenste Reaktandenpaare nicht gut, weil der Elektronentransferschritt zu langsam ist. Dies eröffnet somit die Möglichkeit der Katalyse.

Wie diese beiden Beispiele haben viele radikalische Transformationen intrinsische Reaktionspfade von den Vorläufern zu den Produkten, die oft über eine Sequenz von Schritten energetisch bergabwärts verlaufen. Wie leicht solche Umsetzungen in der Praxis realisierbar sind, hängt entscheidend (aber nicht ausschließlich) von den Geschwindigkeitskonstanten der verschiedenen Propagationsschritte ab.

Die Wahrscheinlichkeit des Ablaufs nach einem intrinsischen Kettenmechanismus für eine bestimmte Transformation lässt sich in der Regel feststellen, indem man die Kette aufschreibt, dann die Geschwindigkeitskonstanten für die entsprechenden Modellreaktionen aus der Fülle an Literaturdaten auswählt^[2] und schließlich mit diesen unter Berücksichtigung der gewählten Reaktionsbedingungen die jeweiligen Geschwindigkeiten abschätzt. Sind die Geschwindigkeiten aller Propagationsschritte ungefähr 10^5 s^{-1} oder besser $\geq 10^6 \text{ s}^{-1}$, dann erfüllt diese Reaktion die Kriterien einer guten Kette (Inhibitoren dürfen nicht vorhanden sein). Bei Geschwindigkeiten von ungefähr 10^3 s^{-1} oder 10^4 s^{-1} sind kurze Ketten allerdings immer noch möglich.^[9] Falls jedoch die Geschwindigkeit eines einzelnen Schrittes klar unter 10^3 s^{-1} liegt, kann die Kette nicht propagieren, da der lange Schritt nicht mit Radikal-Radikal- (Terminierung) oder Radikal-Lösungsmittel-Reaktionen (Inhibierung) konkur-

rieren kann. Ein einziger langsamer Schritt reicht aus, um die Kette von der Propagation abzuhalten. Zudem tolerieren Ketten nur einen langsamen Schritt, jedoch nicht mehrere.

Eine Kettenreaktion mit schnellen Propagationsschritten ist ein intrinsischer Zyklus, der Katalysezyklen übertrumpfen kann. Dies führt zu zwei Punkten: Erstens, falls die angestrehte Reaktionssequenz wahrscheinlich schnell ist, sollte man eher nach einem Initiator als nach einem Katalysator schauen. Zweitens, falls die diskutierte Transformation leicht über eine gute intrinsische Kette beschrieben werden kann, sollte man Katalysezyklen aus der Literatur skeptisch betrachten. Was als wiederholender Turnover-Schritt in einem Katalysezyklus formuliert wird, kann ganz einfach ein Initiierungs-Schritt einer radikalischen Kettenreaktion sein. Die Tatsache, dass z.B. eine geringe Menge eines reduzierenden Metalls eine bestimmte Reaktion ermöglicht, bedeutet nicht, dass es sich dabei um eine Metall-katalysierte Reaktion handelt. Es könnte sehr wohl auch eine Metall-initiierte Reaktion sein.

2.1. Initiierung

Die Betrachtung der Geschwindigkeiten von Propagationsschritten hilft zu evaluieren, ob eine Kette propagieren kann. Dies heißt jedoch noch nicht, ob eine Kette auch propagieren wird. Der Erfolg hängt auch von den Geschwindigkeiten der Initiierung, Inhibierung und Terminierung ab.

Im Gegensatz zu Katalysezyklen können intrinsische radikalische Kettenreaktionen nicht spontan starten; sie erfordern jeweils eine Initiierung, die Erzeugung von Radikalen aus Nichtradikalen.^[10] Zudem muss der Initiierungsschritt ein Radikal der Kette erzeugen und nicht irgendein anderes Radikal.

Die Begriffe „initiiieren“ und „Initiator“ haben verschiedene Bedeutungen in der Katalyse. So wird z.B. der Schritt, wo ein Katalysator erstmals involviert ist, oft als Initiierung des Zyklus bezeichnet. Jedoch ist in der Katalyse von Radikalreaktionen der Schritt, in welchem der Katalysator involviert ist, jeweils ein Propagationsschritt und nicht ein Initiierungsschritt. In der Radikalchemie ist der Initiierungsschritt der Einstieg in den Zyklus, nicht jedoch Teil des Zyklus. Wo Radikale involviert sind, ist es daher ratsam, die Begriffe „initiiieren“ für Schritte oder „Initiator“ für Reaktionskomponenten zu reservieren, die eine intrinsische Kette starten, indem ein Radikal von außen in den Zyklus eingebracht wird.

Initiatoren können in kleinen Mengen genutzt werden, aber die Initiierung ist nicht eine Form der Katalyse. Der Initiierungsschritt verbraucht typischerweise Energie; Bindungen werden homolysiert bzw. etwas wird zur Erzeugung von Radikalen oxidiert oder reduziert. Ein Zyklus wird dabei aber nicht geschlossen.

Lange Ketten weisen nur schnelle Propagationsschritte auf (bei gleichzeitig nicht vorhandener Inhibierung) und sind zudem mit kleinen Mengen an Initiatoren leicht zu initiieren. In der Tat initiieren solche Ketten z.B. über Molekül-induzierte Homolyse oder über Reaktion mit Sauerstoff manchmal sogar spontan. Kurze Ketten hingegen sind schwierig zu

starten, auch schwierig aufrechtzuerhalten und erfordern daher eine kontinuierliche Reinitiierung. Kurze Ketten resultieren unter den folgenden zwei Umständen. Der erste und offensichtliche Umstand ist, dass ein Propagationsschritt langsam ist. Im Wesentlichen ist dabei irgendein Radikal der Kette zu wenig reaktiv. Der zweite Umstand ist, dass eines der intermediären Radikale eine Nebenreaktion eingeht, die zu Inhibierung oder Terminierung der Kette führt. In diesem Fall ist eines der Radikale zu reaktiv.

Als klassisches Beispiel, welches die Problematik des ersten Umstandes von kurzen Ketten adressiert, gilt das Spritzenpumpen-Additions-Experiment mit Tributylzinnhydrid (Bu_3SnH).^[11] Unter dieser Reaktionsführung sind alle Geschwindigkeiten der Wasserstofftransfer-Reaktionen mit Bu_3SnH aufgrund dessen niedriger Konzentration verlangsamt. Dies ist vorteilhaft, da nun andere Reaktionen besser mit dem bimolekularen Wasserstofftransfer konkurrieren können. Es ist allerdings auch schädlich, da die Ketten nun leicht terminieren können und somit große Mengen an Initiator erforderlich sind, die wiederum natürlich auch zusätzlich Zinnhydrid-Reagens verbrauchen.^[12]

Häufiger in den jüngeren Katalysearbeiten ist wahrscheinlich der zweite oben aufgeführte problematische Umstand mit kurzen Ketten, nämlich zu hohe Reaktivität von intermediären Radikalen. Einige transiente Radikale sind reaktiver als andere. Jedes Radikal $R\cdot$ oder $X\cdot$, formal aus einer sehr starken $R-H$ - oder $X-H$ -Bindung (ungefähr 95–100 kcal mol⁻¹) erzeugt, ist hoch reaktiv gegenüber vielen unterschiedlichen Molekülen. Dies sind Radikale die leicht unter H-Abstraktion mit C-H-Bindungen reagieren, die an aromatische Ringe addieren, und die noch viele weitere Reaktionen eingehen. Reaktive Radikale wie z. B. Arylradikale, Alkenylradikale, Perfluoralkylradikale, O- und einige N-zentrierte Radikale gehen selten einzelne Radikal-Molekül-Reaktionen mit hoher Chemospezifität ein. In diesen Fällen gibt es Nebenreaktionen, die mehr oder weniger effektiv mit der gewünschten Reaktion konkurrieren. Falls diese Nebenreaktionen selbst nicht Teil einer intrinsischen Kette sind, führen sie zur Terminierung der Hauptkette.

Wenn solche Nebenreaktionen auftreten, bewirken sie unmittelbaren (gegenwärtigen), aber auch zukünftigen Schaden. Der gegenwärtige Schaden ist, dass das Radikal weg vom gewünschten Produktionsweg in Richtung Nebenreaktion geleitet wird. Dies führt zu niedrigerer Ausbeute. Der zukünftige Schaden zeigt sich darin, dass alle anderen Vorläufermoleküle nicht umgesetzt werden, da die Nebenreaktion die Kette vorzeitig terminiert. Dies führt zu niedrigerem Umsatz. Der letztere Effekt kann größere Auswirkungen zeigen. In nicht-radikalischen Transformationen werden in der Regel Nebenprodukte beobachtet, wenn Nebenreaktionen konkurrieren. Jedoch werden in der Radikalchemie manchmal gar keine nennenswerten Produkte identifiziert, wenn Nebenreaktionen konkurrieren. Wenn eine perfekte Serie von Propagationsreaktionen durch eine einzige Nebenreaktion inhibiert wird, dann passiert auf der makroskopischen Ebene wenig oder nichts.

Daher ist die Existenz von schnellen Kettenpropagationsschritten notwendig, aber nicht ausreichend für eine effizient propagierende Kette. Der einfachste und wahrschein-

lich am meisten genutzte Weg zur Bekämpfung kurzer Ketten ist die simple Zugabe von mehr Initiator.

Es ist entscheidend zu verstehen, ob ein Additiv ein Initiator oder ein Katalysator ist. Unterschiedliche Mechanismen liegen zugrunde, und demzufolge gilt es auch unterschiedliche Probleme zu lösen, um Ausbeute und Effizienz zu maximieren. Es ist in der Regel leichter, einen Initiator zu identifizieren als einen Katalysator, da der Initiator nur eine einzige Reaktion realisieren muss, wohingegen der Katalysator in mindestens zwei Schritten in koordinierter Weise involviert ist. Viele niedervalente Metalle können Elektronenkatalysierte Ketten oder Atom(Gruppen)transfer-Reaktionen initiieren. Jedoch haben wenige Metalle die Eigenschaften, in oxidiertener Form als Redoxkatalysatoren zu agieren. Je mehr unterschiedliche Additive eine gegebene Reaktion „katalysieren“ können, desto weniger wahrscheinlich ist es, dass diese Additive als Katalysatoren operieren.

Weil es oft schwierig ist, Initiator von Katalysator auf Basis präparativer Resultate zu unterscheiden, sollte das Wort „Katalysator“ demnach nur für Reaktionen verwendet werden, in denen Katalyse wahrscheinlich ist. Ein neutrales Wort wie „Promotor“ oder „Aktivator“ kann für ein Additiv genutzt werden, das die Reaktion unterstützt, dessen genaue Rolle (Katalysator, Initiator oder?) jedoch unbekannt ist. Ebenso in mechanistischen Diskussionen sollte man Mengen-Begriffe wie „kleine Mengen“ oder „substöchiometrische Mengen“ eines Additivs anstelle des Begriffs „katalytische Mengen“ wählen, wenn die Funktion des Additivs als Katalysator unsicher ist.

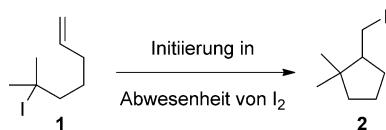
2.2. Inhibitoren und Nebenreaktionen: die heimlichen Ketten-Killer

Die Initiierung alleine garantiert jedoch noch nicht, dass Ketten mit propagierenden Schritten effizient Produkte liefern. Um dies zu realisieren, muss die Geschwindigkeit des langsamsten Schrittes der Kette schneller (idealerweise viel schneller) als die Terminierung sein. Die Rolle der Terminierung als Unterdrücker der Propagation von intrinsischen Ketten wird selbst von Radikalchemikern oft übersehen. Inhibitoren und Nebenreaktionen zerstören langsam die Kette.

Inhibitoren sind Moleküle, Ionen oder stabile Radikale, welche kompetitiv mit Ketten-propagierenden Radikalen reagieren. Dabei bilden sich Intermediate aus, die Ketten nicht weiter propagieren. Einige Inhibitoren sind wohlbekannt – z. B. Nitroxide wie TEMPO – andere jedoch weniger. So ist z. B. elementares Iod (I_2) ein sehr starker Inhibitor von Iodatomtransfer-Ketten (oder auch anderen Ketten). In der Tat lassen sich viele ungesättigte Iodide nur lagern, weil sie mit I_2 kontaminiert sind. Spuren von I_2 können Kettenpropagation nahezu unendlich inhibieren. Zugabe einer kleinen Menge eines Additivs, das mit dem Inhibitor I_2 reagiert, führt zur Zerstörung des Inhibitors. Dadurch kann eine Kette nun frei propagieren. Solche Additive können dann fälschlicherweise leicht als Katalysatoren interpretiert werden.^[13]

Die in Abbildung 3 aufgeführte Atomtransfer-Cyclisierung^[14] des acyclischen Iodids **1** zum Cyclopentylmethyliodid

a) Gesamtreaktion, eine Atomtransfer-Cyclisierung



b) Intrinsiche Kettenpropagationsschritte

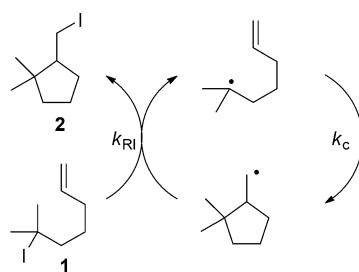
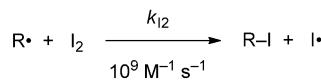
c) Inhibition, $R\cdot$ ist irgendein Radikal in einer Kette

Abbildung 3. Viele ungesättigte Iodide (und einige Bromide) sind lageungsstabil, weil Spuren von elementarem Iod (oder Brom) effizient intrinsische Ketten inhibieren.

2 erfordert sowohl Initiierung als auch abwesende Inhibition. Die zugrundeliegenden intrinsischen Propagationsschritte sind ziemlich effizient mit Geschwindigkeitskonstanten von 10^5 s^{-1} für die Cyclisierung (k_c) und $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ für den Atomtransfer (k_{RI}). Beide radikalischen Intermediate reagieren jedoch mit elementarem Iod mit Geschwindigkeitskonstanten k_{I2} von ca. $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Das Produkt der Inhibitionreaktion, molekulares Iod (I_2), ist zudem ebenfalls ein Inhibitor. Da so zwei Ketten zerstört werden tritt somit ein doppelter Schaden auf. Wenn eine gewünschte Reaktion bei 0.1M durchgeführt wird, reicht eine Konzentration von elementarem Iod im mittleren bis niedrigen Mikromolbereich aus, um die Kette unendlich zu inhibieren.

Die Betrachtung der möglichen Inhibition ist oft in Reaktionen von Alkyl- oder Arylhalogeniden mit niedervalenten Metallen oder anderen Reduktionsmitteln erforderlich. Es ist attraktiv, Redoxkatalyse- oder andere Katalyzyklen zu formulieren, wenn „katalytische Mengen“ eines Additivs die Reaktion ermöglichen oder verbessern. Viele niedervalente Verbindungen können jedoch eine doppelte Rolle, die des Initiators und auch die des Unterdrückers der Inhibition, einnehmen. Hierzu betrachten wir nun die drei Beispiele in Abbildung 4, die in der Literatur als Palladium-katalysierte^[15] bzw. Redox-katalysierte Reaktionen^[16] beschrieben wurden. Beide Sequenzen weisen jeweils gute Kettenpropagationsschritte auf. Solche Reaktionen propagieren spontan wenn sie initiiert werden und gleichzeitig Inhibitoren nicht vorhanden sind.

Die in diesen Experimenten genutzten reduzierenden Bedingungen führen sowohl zur Initiierung (über Reduktion des Substrats zu einem Radikal) und verhindern gleichzeitig Inhibition (über Reduktion der elementaren Halogenver-

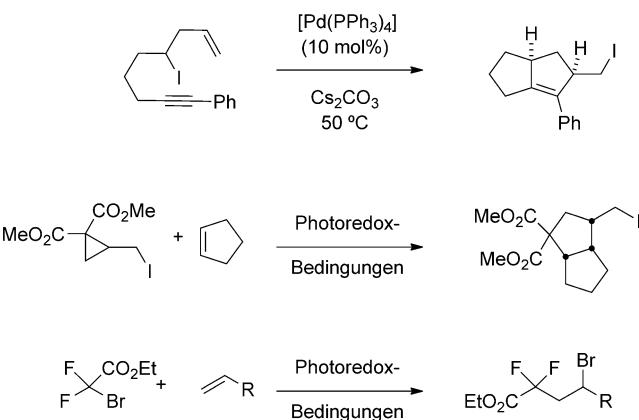


Abbildung 4. Typische Beispiele von Reaktionen mit schnellen Propagationsschritten, wo reduzierende Bedingungen die Initiierung fördern und auch die Inhibitoren zerstören.

bindung, die anwesend ist oder gebildet wird). Daher sind solche Bedingungen ideal zur Entfaltung von intrinsischen Atomtransfer-Ketten. Falls die zu den Reaktionen zugeführten unterschiedlichen Metallverbindungen in Abbildung 4 echte Katalysatoren sind, muss die Geschwindigkeit des katalytischen Zyklus die des intrinsischen Zyklus übertreffen. Dies scheint jedoch unwahrscheinlich.

Inhibition durch Spuren von Verunreinigungen ist nicht der einzige Weg (Mechanismus) zum vorzeitigen Kettenabbruch. Jede Reaktion, die nicht-propagierende Radikale erzeugt, führt zu Kettenterminierung. Dies wiederum heißt, dass sich jede Kette durch Nebenreaktionen verderben lässt.

Zum Beispiel wird oft unterschätzt, dass aromatische Lösungsmittel als Ketteninhibitoren für verschiedene Radikalreaktionen, einschließlich einiger Standard-Zinnhydrid-Reduktionen, agieren können.^[12,17] Viele Radikale, darunter insbesondere die reaktiven Vertreter wie Alkenylradikale, Arylradikale und Heteroatom-zentrierte Radikale, addieren mit ansprechenden Geschwindigkeiten an Benzol, Toluol und verwandte Lösungsmittel. In einigen Fällen kann dies die gewünschte Reaktion sein, aber manchmal, wie oben bereits erwähnt, auch eine Nebenreaktion darstellen.

Inhibition mit Benzol kommt in der Regel unter nicht-oxidativen Bedingungen vor, und diese Problematik wird allgemein in Abbildung 5 illustriert. Die Reaktion eines Substrats mit einem Initiator (Init) liefert ein Substrat-Radikal Sub^\cdot (oder Radikalion) und den verbrauchten Initiator Init^+ . Sub^\cdot steigt anschließend in den Zyklus unter Ausbildung des entsprechenden Produkt-Radikals ein. Der anschließende Kettentransfer führt schließlich zum nicht-radikalischen Produkt. Steht nun die Umsetzung von Sub^\cdot zu Prod^\cdot in Konkurrenz zur Addition von Sub^\cdot an Benzol, wird, falls das resultierende Cyclohexadienylradikal nicht weiter propagiert, bei jedem Eintreten eine Kette terminiert (dies selbst wenn die Reaktion mit dem Lösungsmittel ein unbedeutender Reaktionsweg ist).

Man kann sich nun ein Szenario vorstellen, wo der verbrauchte Initiator Init^+ redoxaktiv ist und zudem das erforderliche Potential zur Oxidation des Cyclohexadienylradikals in das entsprechende Kation aufweist. Dies ist im rechten Teil

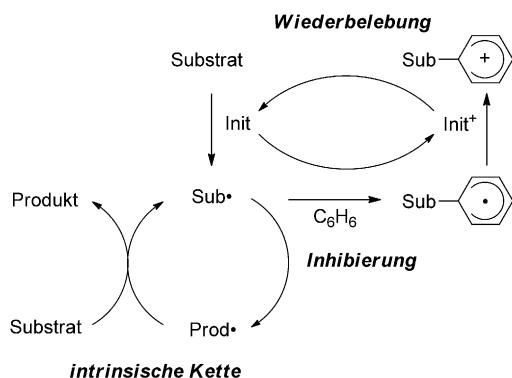


Abbildung 5. Die Nebenreaktion mit Benzol inhibiert Kettenpropagation. Ein redoxaktiver Initiator kann die terminierte Kette quasi wiederbeleben.

der Abbildung 5 skizziert. Dieser Schritt schließt einen neuen Zyklus und regeneriert dabei die reduzierte Form des Initiators (Init). Das resultierende Kation wird nun leicht unter Ausbildung eines arylierten Nebenprodukts (nicht dargestellt) ein Proton abgeben, während der Redoxkatalysator (Init) wieder eine neue Kette starten kann. Die Kette wird so quasi wiederbelebt, da das Folgeprodukt dieses Terminierungsschrittes ein Initiator ist.

Diese Kettenwiederbelebung ist eine Art smarte Initialisierung, ein Konzept, das weiter unten näher erläutert werden soll. Der unmittelbare Schaden der Nebenreaktion (Bildung eines Nebenprodukts) kann dabei nicht gelindert werden, jedoch dessen Folgeschaden ist gelindert, da jeweils eine neue Kette bei einer Terminierung gestartet wird.

Unter diesem Szenario agiert Init/Init⁺ als Redoxkatalysator, der nicht die intrinsische, jedoch die Nebenreaktion katalysiert. Trotz dieser Katalyse kann die Nebenreaktion nie die intrinsische Reaktion übertreffen, da beide Prozesse über ein gemeinsames Intermediat (Sub[•]) ablaufen. Daher kann die intrinsische Reaktion nicht durch den Katalysator beeinflusst werden. Bei jeder Erzeugung von Sub[•] wählt dieses Intermediat zwischen der Umsetzung zu Prod[•] und der Addition an Benzol. Solange die erstere Reaktion dabei schneller abläuft, sind die Bedingungen für eine gute Ausbeute erfüllt und das arylierte Nebenprodukt fällt nur in kleinen Mengen an. Das Reparieren eines Nebenreaktionszyklus führt somit dazu, dass sich die intrinsische Kette entfalten kann.

Die beste Lösung zur Behebung von durch Nebenreaktionen hervorgerufenen Kettenterminierungsproblemen ist das Reparieren. Ein nicht-propagierendes Intermediat wird dabei bei gleichzeitigem Kettentransfer zurück in den ursprünglichen Propagationszyklus geführt. Im idealen Fall bildet sich kein Nebenprodukt, da dessen Bildung durch die Reparaturreaktion unterdrückt wird. Nebenreaktionen, die Ketten brechen, erzeugen in der Regel stabile Radikale. Energie ist zur Rücküberführung solcher stabilen Radikale in den Zyklus erforderlich. Renaud und Mitarbeiter schlugen kürzlich einen Reparaturprozess in H-Transfer-Additionsreaktionen von Thiolen an Alkene,^[18] heutzutage als Thiol-En-Kupplungsreaktionen bezeichnet, vor. Früher wurden

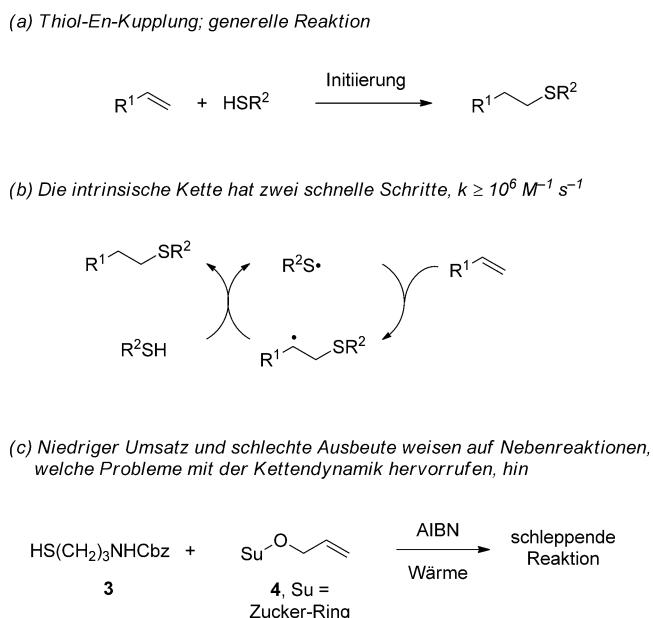


Abbildung 6. Die Thiol-En-Kupplungsreaktion von terminalen Alkenen läuft über einen intrinsischen Kettenmechanismus mit zwei schnellen Schritten ab. Nichtsdestotrotz reagieren einige Substrate nicht effizient.

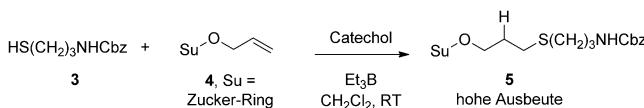
diese Umsetzungen Hydrosulfenylierungen oder H-Transfer-Additionsreaktionen genannt.

Die in Abbildung 6a dargestellte Thiol-En-Reaktion weist, insbesondere wenn terminale Alkene als En-Komponenten gewählt werden, einen guten intrinsischen Kettenzyklus auf (siehe Abbildung 6b). Sie wird meistens als Klick-Reaktion genutzt. Trotz hoher Geschwindigkeiten der Propagationsschritte sind solche Umsetzungen bei einigen Substraten schwierig zu realisieren.

Als Beispiel einer tragen Reaktion mit niedrigen Ausbeuten sei die thermisch initiierte Addition des funktionalisierten Thiols **3** an Allylether **4** mit AIBN genannt (Abbildung 6c). Die Feststellung der ineffizienten Reaktion gepaart mit dem erwarteten schnellen Propagationszyklus weist auf konkurrierende Nebenreaktionen, die zu Kettenabbruch führen, hin.

Wie in Abbildung 7a gezeigt, erzielten Renaud und Mitarbeiter bei Raumtemperatur beim Wechsel zu Triethylboran (Et_3B) als Initiator unter Zugabe von Catechol hohe Ausbeuten an Addukt **5**. Wenn Allylether **4** nicht zugegeben wird, beobachteten sie dabei unter den Reaktionsbedingungen die Bildung von Diethylborcatechol **6**. Allerdings bildet sich **6** in Anwesenheit von **4** nicht. Dies lässt vermuten, dass **6** eine wichtige Rolle als Intermediat in dieser Umsetzung einnimmt.

Das Problem bei der direkten Addition des Thiols an das Alken ist, dass der H-Transfer eine kompetitive Reaktion ist (siehe Abbildung 7b). Der Konkurrenzkampf liegt im Allyl-ether **4** begründet (siehe Box). Die Addition des Thiylo-Radikals an das Alken ist die intrinsische Reaktion (linker Zyklus). Die konkurrierende allylische H-Abstraktion (rechts) liefert das Thiol **3** und das relativ stabile Radikal **7**.

(a) Schnelle Reaktionen, hohe Ausbeuten mit Et_3B und Catechol

(b) Vorgeschlagener Zyklus der Reparatur und Reinitiierung

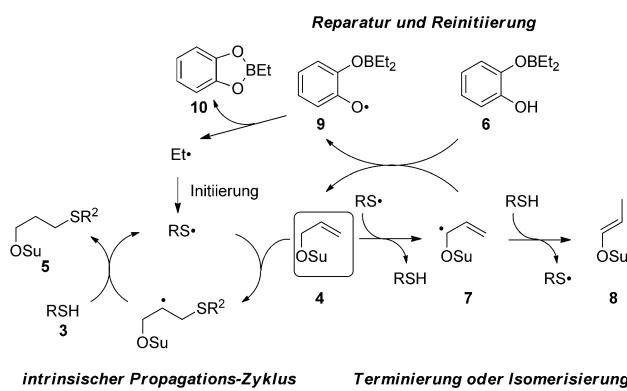


Abbildung 7. Hohe Ausbeuten werden mit Et_3B und Catechol erzielt; ein Intermediat 6 agiert sowohl zur Reparatur als auch zur Reinitiierung.

Im Prinzip ist diese Reaktion reversibel. Falls die Rückreaktion jedoch nicht schnell genug ist, führt dies zum Kettenabbruch. Zudem kann der H-Transfer auf die allylische Position in 7 zum entsprechenden isomerisierten Enolether 8 führen. Dies ist ein Kettentransferschritt (RS^\bullet wird erzeugt), aber das neue Alken 8 kann mit 4 sowohl in der Addition als auch im H-Transfer konkurrieren.

Renaud und Mitarbeiter schlugen vor, dass 6 diese Nebenreaktion repariert, indem es regioselektiv ein H-Atom auf das Radikal 7 unter Ausbildung des Edukt-Alkens und des Catechol-basierten Radikals 9 transferiert. Diese Reaktion müsste eigentlich ein Kettenabbruchereignis darstellen (Phenole sind Inhibitoren). Gemäß dem Reagens-Design geht Radikal 9 nun eine intramolekulare homolytische Substitution am Boratom ein (eine unimolekulare Kettentransferreaktion).^[20] Es bildet sich 10 und ein Ethyleradikal, das nun ein H-Atom vom Thiol abstrahieren kann. Die Reparaturreaktion schließt einen neuen Zyklus ohne dabei einen Katalysator zu verwenden. Die zur Reparatur benötigte Energie wird aus der Oxidation von Diethylborylcatechol 6 zu Ethylborylcatechol 10 gewonnen. Wiederum stellt dies eine Art smarte Initiierung dar, da das Produkt der Reparatur ein initierendes Radikal (Et^\bullet) ist.

2.3. Intrinsischer Kettenzyklus oder Katalysezyklus?

Es zeigen sich signifikante Auswirkungen für die Katalyse bei dieser generellen Diskussion der Kettenodynamik. Unterdrücker von Ketteninhibitoren und Spezies, welche Ketten wiederbeleben oder reparieren, können fälschlicherweise auf Basis von Kontrollexperimenten als Katalysatoren interpretiert werden. Sie operieren substöchiometrisch oder manch-

mal gar in Spuren. Sind sie nicht zugegen, laufen die Reaktionen nur langsam oder nicht ab. Wenn man sie zugibt, werden die Reaktionen stark beschleunigt. Solche Spezies sind allerdings nicht Katalysatoren (sie werden nicht regeneriert) und agieren auf der Ebene der Kettenodynamik. Wie intrinsische Ketten können Katalysezyklen auch initiiert (in der Katalysesprache ist ein Initiator generell der Präkatalysator), inhibiert und terminiert werden. Diese Schritte werden oft als Charakteristika von Katalyse dargestellt, es sind jedoch Signaturen von Zyklen. Da beide Mechanismen jeweils Zyklen aufweisen, kann es daher schwierig sein, intrinsische Kettenmechanismen und Katalysemechanismen zu unterscheiden.

Katalyse sollte somit nicht die erste Wahl sein, um zu erklären, wie eine Radikalreaktion mit einer kleinen Menge eines Additivs verbessert wird. Man denke zuerst an die intrinsischen Reaktionen und betrachte die Transformation als Kette. Dann schreibe man den Zyklus der Kette auf. Es ist in der Regel einfach den Weg vom Ausgangsradikal zum Produktradikal zu formulieren. Dann verbrücke man das Produktradikal mit dem Ausgangsradikal über eine Atomtransfer-Reaktion, eine Gruppentransfer-Reaktion, eine Elektronentransfer-Reaktion, oder was auch immer zum Schließen des Zyklus erforderlich ist. Anschließend müssen die Geschwindigkeitskonstanten der entsprechenden Propagations schritte dieses Zyklus evaluiert werden. Falls die Kette nur schnelle Propagationsschritte aufweist, ist wahrscheinlich kein Katalysator erforderlich. Falls Additive eine solche Reaktion verbessern, sollte man sie kritisch als mögliche Initiatoren, Inhibitor-Zerstörer, Kettenwiederbeleber, Reparatur reagentien oder eine Kombination dieser Funktionen be trachten.

Im Gegenzug, wenn eine Kettenreaktion, die nur aus schnellen Schritten besteht, sich nicht initiieren lässt, dann sollte man nicht zuerst an Katalyse denken. Besser sollte man nach etwas suchen, das mit der Propagation interferieren kann, und weiterhin auch überlegen, wie man diese Störung beheben kann.

3. Katalyse von Radikalreaktionen unterscheidet sich von anderen Gebieten der Katalyse

Die generelle Betrachtungsweise der Katalyse im Bereich der Nichtradikalchemie – Brønsted- oder Lewis-Säure/Base-Katalyse, Übergangsmetall-Katalyse, Organokatalyse oder selbst Enzymkatalyse – ist fundamental unterschiedlich zur der Radikalkatalyse. Die Diskussion letzterer erfordert ein Umdenken. Zwei fundamentale Unterschiede zwischen diesen beiden Gebieten, die aus der Reaktivität und Kurzlebigkeit von Radikalen hervorgehen, sollen nachfolgend hervorgehoben werden.

3.1. Katalytische Zyklen in der Radikalchemie haben intrinsische Schritte mit Katalysator-freien Intermediaten

In vielen Katalysezyklen in anderen Gebieten der Chemie und Biologie ist der Katalysator jeweils direkt am ganzen

Zyklus beteiligt. Dies ist typisch in der Enzymkatalyse, der Übergangsmetall-Katalyse, Organokatalyse und in geringem Maß auch in der Säure/Base-Katalyse. So ist z. B. in der Suzuki- oder der Heck-Reaktion das Metall (meistens Palladium) in jedem Schritt des Zyklus involviert. Der Katalysator führt somit nicht nur zu den reaktiven Intermediaten, sondern ist auch Teil dieser Intermediate.

Im Gegensatz dazu sind Radikale und Radikalionen bereits reaktive Intermediate. Diese müssen 1) aus nicht-radikalischen Vorläufern erzeugt, 2) dann in einem Schritt oder einer Sequenz aus Schritten umgesetzt und 3) schließlich wiederum in eine nicht-radikalische Verbindung überführt werden. oxidative oder reduktive Standardmethoden zur Durchführung von Radikalreaktionen realisieren diese drei Schritte in geregelter Abfolge: 1, 2, 3, Stopp; 1, 2, 3, Stopp ... Sowohl die radikalischen Kettenreaktionen als auch die katalysierten Radikalreaktionen führen dies jedoch in einem Zyklus durch, indem die Schritte 1 und 3 entweder direkt oder über einen Katalysator verbrückt sind.

Katalysezyklen, in welchen Radikale involviert sind, bestehen in der Regel aus zwei Teilen, einem intrinsischen (Katalysator-freien) Teil und einem katalysierten Teil. In den meisten Katalysezyklen besteht der intrinsische Teil aus den Reaktionen der Radikale mit sich selbst (Umlagerungen) oder mit nicht-radikalischen Molekülen oder Ionen. In solchen Zyklen hilft der Katalysator die Radikale zu erzeugen, aber diese Radikale entfalten ihre intrinsische Chemie auch ohne Hilfe des Katalysators. Weniger häufig ist, dass der intrinsische Teil des Zyklus die Radikal-Erzeugung und das Abfangen darstellt, während der katalysierte Teil die eigentlichen Radikalreaktionen umfasst.

Das Ziel in jeder potentiellen Sequenz von intrinsischen Reaktionen ist es, die guten Reaktionen unberührt zu lassen und die schlechten Schritte durch einen Katalysezyklus zu ersetzen, der das gleiche Ergebnis liefert. Dies führt typischerweise zu zwei Zyklen, dem ursprünglichen intrinsischen Zyklus und dem Katalysezyklus. Der Katalysezyklus überbrückt den schlechten Teil des intrinsischen Zyklus. In der Regel gibt es einen langsamen Schritt in der intrinsischen Kette, der durch zwei schnelle katalysierte Schritte ersetzt wird, und so dasselbe Ergebnis bewirkt. Als Folge kann der Katalysator einer solchen Reaktion die Effizienz der intrinsischen Schritte nicht verändern oder erhöhen. Kurzum, viele katalytische Radikalreaktionen können als radikalische Zyklen, die einen katalysierten Teil enthalten, betrachtet werden.

3.2. Radikalische Zyklen tolerieren keine langsame endotherme Schritte

Der zweite Unterschied zwischen radikalischen Katalysen und anderen Bereichen der Katalyse lässt sich an den einfachen Energieprofilen der entsprechenden Reaktionen illustrieren. In der Synthese in nicht-radikalischen katalytischen Prozessen findet sich mindestens ein signifikant endothermer Schritt im Zyklus. Dies ist in Abbildung 8 allgemein wiedergegeben. Ein Substrat reagiert dabei langsam mit einem Katalysator unter Ausbildung eines Intermediats (hier Sub-Kat),

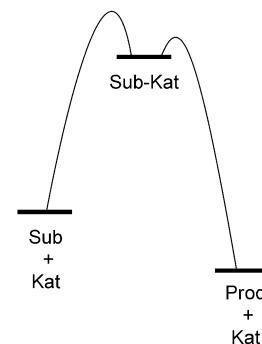


Abbildung 8. Ein Energiediagramm einer typischen katalytischen Reaktion in der nicht-Radikalchemie mit einem langsamen endothermen Schritt mit nachfolgender Produktbildung und Katalysatorfreisetzung.

welches dann schnell in den nächsten Schritt übergeht. Im vorliegenden Fall wird bei der Produktbildung auch der Katalysator freigesetzt.

Der langsame endotherme Schritt kann dabei Protonierung, Deprotonierung, Reaktion eines Substrats oder Intermediats mit einem Metall oder Organokatalysator unter Bildung eines kovalenten Intermediats sein. Oder er kann auch die interessierende bindungsbildende Reaktion wie z. B. eine Diels-Alder-Reaktion eines Dienophils mit einer Lewis-Säure darstellen. Wichtig ist die Feststellung, dass endotherme geschwindigkeitsbestimmende Schritte in vielen Gebieten der Katalyse toleriert werden. Aktivierungsenergien im Bereich von 20–30 kcal mol^{-1} oder mehr sind nicht unüblich für diesen Schritt. Bei einer hohen Aktivierungsbarriere wird die Reaktionsmischung einfach erhitzt. Die Chemie nicht-radikalischer Transformationen basiert auf endothermen Schritten. Im Gegensatz dazu sind Radikale bereits reaktive Intermediate mit hoher Energie. Energetisch hochliegenden Spezies sind kurzlebig und streben energetisch bergabwärts, nicht aufwärts. Aufgrund ihrer kurzen Lebensdauer tolerieren sie keine langsame endotherme Reaktionen (oder langsame exotherme Schritte aus demselben Grund). Reaktive Radikale weisen in Lösung eine maximale Lebensdauer im Bereich von 100 Nanosekunden bis zu einer Mikrosekunde auf. Wenn nichts anderes eintritt, intervenieren Radikal-Lösungsmittel-Reaktionen.^[17b] Weniger reaktive Radikale können eine Lebensdauer bis zum hohen Mikrosekunden-Bereich erreichen, vielleicht sogar eine Millisekunde. Langsame endotherme Schritte solcher Intermediate treten aber nicht auf. Viele gute Reaktionen zeigen Barrieren um 10 kcal mol^{-1} oder niedriger (manchmal signifikant niedriger).

Die meisten Schritte einer Sequenz von Radikalreaktionen sind exotherm und haben eine niedrige Aktivierungsbarriere. Dies ist in der generischen Atomtransfer-Reaktion in Abbildung 9 dargestellt. In diesem und auch den nachfolgenden Energie-Reaktions-Diagrammen fügen wir als Hilfsmittel ein Substratmolekül (hier Sub-X) zum Startzustand des Kettenzyklus zu. So lassen sich die Propagationsschritte im selben Energiediagramm visualisieren. In solchen Diagrammen kann eines der Substrate (hier das Radikal Sub[•]) vom Ausgangs- und Endpunkt wegekürzt werden. Die Gesamt-

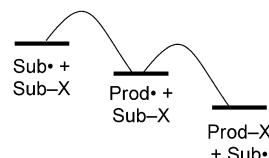


Abbildung 9. Ein ideales Energieprofil einer Atomtransfer-Reaktion, hier einer Umlagerung eines Substrats Sub-X zu einem Produkt Prod-X ($X = \text{univalentes Atom}$).

reaktion ist die Umsetzung von Sub-X zu Prod-X und der Unterschied der Energien zwischen Ausgangs- und Endzustand entspricht ΔG^0 .

In diesem idealen Fall reagiert das Substratradikal energetisch bergabwärts über eine Umlagerung oder eine Additionsreaktion unter Bildung des Produktradikals gefolgt vom Kettentransfer. In diesem einfachen Fall liegt die Triebkraft des ersten Schrittes bei der erhöhten Stabilität des Produktradikals im Vergleich zum Substratradikal (meistens aufgrund der Bildung von zwei σ -Bindungen). Die Triebkraft des zweiten Schrittes liegt in der stabileren Prod-X-Bindung im Vergleich zur Sub-X-Bindung begründet.

Falls die Barrieren niedrig liegen sind thermoneutrale oder schwach endotherme Reaktionsschritte möglich. Die für andere Gebiete der Katalyse typischen endothermen Schritte werden jedoch in der Radikalchemie nicht toleriert.

Es gibt eine Ausnahme zu dieser Richtlinie: Der erste Schritt einer Radikalreaktion umfasst typischerweise die Erzeugung eines Radikals aus einem nicht-radikalischen Vorläufer. In intrinsischen Ketten ist dies ein Kettentransferschritt, in welchem das Produktradikal involviert ist. Daher kann dieser nicht signifikant endotherm sein. In einigen Fällen der Katalyse (z.B. Redoxkatalyse) kann dieser Schritt eine Reaktion zwischen zwei nicht-transienten Spezies, dem Substrat und dem Katalysator, darstellen. Ein solcher Schritt kann endotherm sein, falls der darauffolgende Schritt gut mit der Rückreaktion konkurrieren kann.

4. Smarte Initiierung (Katalyse der Initiierung)

Standard-Initiatoren wie z.B. Azoverbindungen oder Peroxide sind energetisch hochliegend, und dies erlaubt die Spaltung schwacher Bindungen unter Ausbildung von Radikalen. Einelektron-Reduktionsmittel und Oxidationsmittel können ebenfalls als Initiatoren dienen. Diese Initiatoren operieren stöchiometrisch. Die Initiierung kann jedoch auch katalysiert werden. Um dies zu ermöglichen, muss ein Katalysator irgendwie die Regenerierung eines Initiators aus den Folgeprodukten des Initiators bewirken können. Dies erfordert in der Regel Zugabe von Energie in Form eines Koinitiators oder eines Photons, um einen Katalysezyklus zu schließen. Wir nennen Katalyse der Initiierung „smarte Initiierung“, die insbesondere beim Auftreten von kurzen Ketten sehr nützlich ist.

Attraktiv bei der smarten Initiierung ist, dass die Konzentration des Initiators während der ganzen Reaktion konstant bleibt. Der smarte Initiator ist immer vorhanden (dies

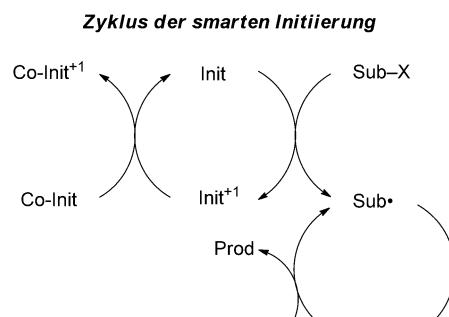


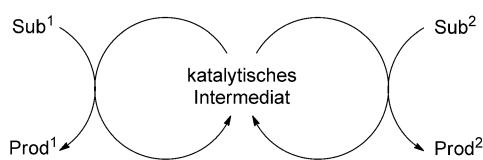
Abbildung 10. Smarte Initiierung. Mehrere Runden des intrinsischen Zyklus werden pro Initiierungszyklus durchlaufen.

im Idealfall und vorausgesetzt, dass der Koinitiatore nicht total verbraucht wird). Weiterhin können teure Initiatoren verwendet werden, da sie nur in sehr kleinen Mengen zugegeben werden müssen. Weil Initiierungsreaktionen mit anderen Reaktionen des Zyklus gekoppelt sind, stellen weder der Vorläufer des Initiators noch der Koinitiatore im Vergleich zu Peroxiden und Azoderivaten hochenergetische Verbindungen dar. Falls die Energie vom Licht stammt ist ein Koinitiatore gar nicht erforderlich. Abbildung 10 zeigt eine generische Darstellung einer smarten Initiierung mit einem molekularen reduzierenden Koinitiatore (umgekehrt ist auch der oxidative Koinitierungsprozess möglich). In der Abbildung findet sich der smarte Initiierungszyklus oben links und die intrinsische Kette unten rechts. Der Initiator reduziert ein Substrat (Sub-X) zu einem Radikal (oder Radikalanion) und der oxidierten Form des Initiators (Init^{+1}). Als Produkt resultiert dabei ein Radikal Sub• (nach Eliminierung von X^-). Dieses Radikal steigt nun in den Zyklus ein und setzt Substratmoleküle zu Produktmolekülen um, bis die Kette terminiert wird.

Parallel dazu wird der verbrauchte Initiator (Init^{+1}) schnell mit einem Koinitiatore unter Schließung des katalytischen Zyklus reduziert. Dabei wird der ursprüngliche Initiator wieder regeneriert, der dann eine neue frische Kette starten kann. Im Idealfall ist die Initiator-Regenerierung eine schnelle Reaktion und die Konzentration an Init wird während der ganzen Reaktion nahezu konstant gehalten. Diese Situation ist insbesondere bei der Wahl von teuren Initiatoren gepaart mit billigen Koinitiatoren günstig. Es gilt festzustellen, dass aus jedem Initiatorzyklus nicht nur ein, sondern mehrere intrinsische Kettenzyklen resultieren. Man beachte auch, dass die Initiierung und nicht die Propagation katalysiert wird. Die energetische Triebkraft für die Initiator-Regenerierung stammt aus dem Koinitiatore. Die Initiierung selbst ist über die Kopplung der Reaktion des Koinitiatore mit der Reaktion des Substrats getrieben. Mit anderen Worten, das Substrat selbst stellt einen Teil der Energie zur Initiierung zur Verfügung.

Da die Zyklen nicht miteinander verzahnt sind, unterscheidet sich das Verhältnis des smarten Initiierungszyklus zum intrinsischen Zyklus von dem in typischen Zyklen der dualen Katalyse. Dieser Aspekt ist in Abbildung 11 mittels

(a) Typische duale Katalyse. Die Zyklen sind verzahnt; der eine treibt den anderen und umgekehrt



(b) Smarte Initiierung. Der katalytische Zyklus startet den intrinsischen Zyklus, der dann unabhängig durchlaufen werden kann

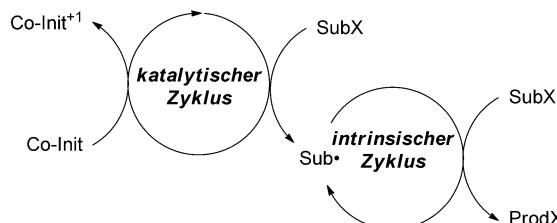


Abbildung 11. Vergleich der typischen dualen Katalyse mit smarter Initiierung.

einfacher Zyklen näher erläutert. In einem Standard-Zyklus der dualen Katalyse – z. B. Produktbildung über einen Zyklus und Regeneration des Katalysators über einen anderen Zyklus – resultiert eine Runde des linken Zyklus in einer Runde des rechten Zyklus. Weil sie ein gemeinsames katalytisches Intermediat aufweisen, sind die beiden Zyklen miteinander verzahnt.

In der smarten Initiierung wird vom Initiierungszyklus nicht ein gemeinsames katalytisches Intermediat, sondern ein Produkt (hier das Radikal Sub[•]) in den intrinsischen Zyklus gefüttert. Unter nicht-Katalyse-Aspekten betrachtet, entspricht dies einer Standard-Initiierung. Der intrinsische Zyklus ist nicht in irgendeiner Form mit etwas verlinkt und kann somit ohne Rückkopplung frei mehrere Male jeweils unter Produktbildung durchlaufen werden.

Die Mechanik als Vergleich heranziehend agiert duale Katalyse wie zwei gekoppelte Zahnräder. Eine Umdrehung des ersten Zahnrades führt auch zu einer Umdrehung des zweiten Rades. Smarte Initiierung ist wie ein Kurbel-gestarter Motor. Eine Drehung der Kurbel führt zur Aktivierung des Motors (intrinsischer Zyklus), anschließend läuft der Motor ohne weitere Hilfe. Je öfters der Motor abwürgt (Terminierung), desto wichtiger ist es, eine gute Kurbel zu haben.

Die Bedingungen für smarte Initiierung sind bei vielen Photoredoxkatalyse-Methoden erfüllt.^[21] Im generischen Beispiel in Abbildung 12 wird ein Ru²⁺-Katalysator (z. B. [Ru(bpy)₃]²⁺, bpy = Bipyridyl) mit einem Substrat in Anwesenheit eines potentiellen Reduktionsmittels (hier Triethylamin) belichtet (es ist auch der entsprechende oxidative Prozess möglich). Belichtung von Ru²⁺ erzeugt den angeregten Zustand Ru^{2+*}, welcher anschließend ein Substrat reduziert, um schließlich eine intrinsische Kette zu initiieren. Der resultierende Ru³⁺-Komplex ist ein starkes Oxida-

Zyklus der smarten Initiierung mit der ersten Oxidation

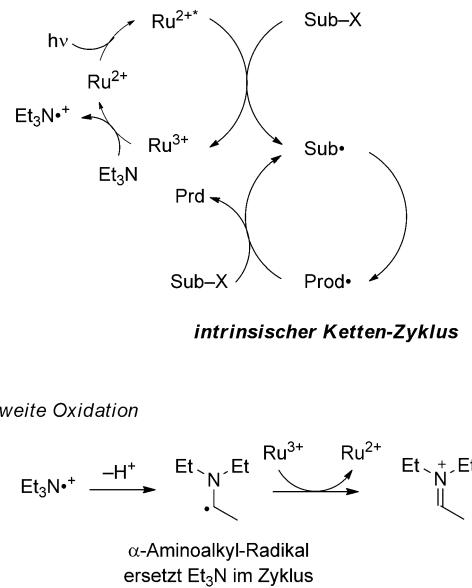
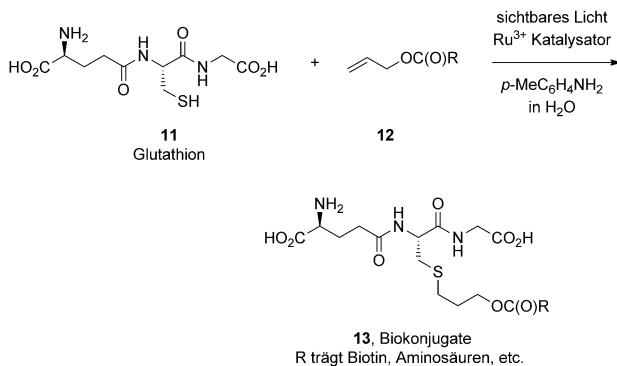


Abbildung 12. Photoredoxkatalyse-Bedingungen begünstigen oft smarte Initiierung.

tionssmittel, das Triethylamin in einer ersten Oxidation zum entsprechenden radikalischen Ammonium-Ion überführt. Ammonium-Radikalkationen verlieren leicht ein Proton vom α -C-Atom unter Erzeugung des α -Aminoalkylradikals. Dies ist ein stark reduzierendes Radikal, das leicht von Ru³⁺ oxidiert wird. Dieser zweite smarte Initiierungszyklus erzeugt ein weiteres Radikal Sub[•]. Das Gesamtergebnis ist Redoxkatalyse der Initiierung. Beim smarten Initiierungszyklus erfolgt die Oxidation des Amins zum Iminium-Ion. Das Substrat ist dabei das Oxidationsmittel, das zum entsprechenden Substrat-abgeleiteten Radikal (Sub[•]) reduziert wird. Die Triebkraft des Gesamtprozesses ist die chemische Transformation und nicht das Licht. Der intrinsische Kettenzyklus kann nun in direkter Konkurrenz zum Redoxkatalysezyklus stehen, der das Substrat zum Produkt überführt. Diese Aspekte sollen weiter unten im Abschnitt der Photoredoxkatalyse näher diskutiert werden. Der Hauptpunkt ist hier, dass es typischerweise einen intrinsischen Zyklus in Photoredox-katalysierten Reaktionen gibt. Wenn diese intrinsische Kette zudem genügend effizient ist, kann sie über smarte Initiierung ohne Katalyse der Propagation angetrieben werden. Falls Katalyse der Initiierung durch Photonen getrieben wird, kann über die Bestimmung der Quantenausbeute eine Idee über die Effizienz der intrinsischen Kette gewonnen werden. Quantenausbeuten oberhalb 1 indizieren Kettenreaktionen. Je höher die Quantenausbeute, desto länger ist die intrinsische Kette.^[22]

Die in Abbildung 4 aufgeführte zweite und dritte Reaktion sind zwei Beispiele unter vielen, in denen Bedingungen der smarten Initiierung mit Produktbildung über intrinsische Ketten und auch Bedingungen für Photoredoxkatalyse gegeben sind. In diesen und verwandten Reaktionen mit schnellen Propagationsschritten sind Kettenreaktionen die Regel.

(a) Biokonjugate über Thiol-En-Reaktionen



(b) Atomtransfer-Additionsreaktionen



Abbildung 13. Beispiele, die wahrscheinlich über smarte Initiierung ablaufen unter Nutzung von Photoredoxbedingungen (a) und Photosensibilisierung (b).

Zwei weitere Beispiele, die wahrscheinlich über smarte Initiierung ablaufen, finden sich in Abbildung 13. Yoon entdeckte, dass unter Photoredoxbedingungen die Initiierung von Thiol-En-Reaktionen von Glutathion **11** mit hoch funktionalisierten Allylestern und verwandten Derivaten effizient abläuft.^[23] Belichtung von Glutathion **11**, Allylester **12** und $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ mit einem Ruthenium-Photokatalysator in Wasser mit sichtbarem Licht lieferte die Biokonjugate **13**, die Biotin, Aminosäuren und Zucker in der R-Gruppe tragen.

Wie auch bei den in Abbildung 3 aufgeführten Reaktionen ist dies ein Fall, in dem die Initiierung einer intrinsischen Kette mit hohen Propagationsgeschwindigkeiten aufgrund Ketten-terminierender H-Transfer-Nebenreaktionen problematisch ist. Die Möglichkeit, einen immer vorliegenden smarten Initiator (nur durch die Menge des Koinitiatoren limitiert) zu haben, ist eine wertvolle Stütze für problematische Ketten. Das zweite Beispiel, von Melchiorre publiziert, nutzt eine photolytische Initiierung mit 4-Methoxybenzaldehyd

($p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CHO}$) als Photokatalysator.^[24] Belichtung des Katalysators, Brommalonat **14** und unterschiedliche funktionalisierte Alkene **15** liefert die Produkte der Atomtransferaddition **16** in hohen Ausbeuten. Diese Produkte bilden sich in einer intrinsischen Atomtransfer-Kette (siehe Abbildung 3 oben).

In diesem Beispiel ist die Photosensibilisierung, ein physikalischer Prozess eines Energietransfers, die Methode der Initiierung. Der Initiierungszyklus ist in Abbildung 14 dargestellt. 4-Methoxybenzaldehyd absorbiert ein Photon unter Erzeugung eines angeregten Singulettzustands. Nach „Inter-system Crossing“ (ISC) zum Tripletzustand folgt ein schneller Energietransfer aus dem angeregten Zustand auf das Halogenmalonat unter Rückbildung des Grundzustands des Photokatalysators. Das photoangeregte Halogenmalonat verbraucht nun die Energie zur Homolyse der Kohlenstoff-Brom-Bindung. Dabei wird ein Malonylradikal erzeugt, das die Kette initiiert.

Bei dieser Methode der smarten Initiierung ist die Triebkraft der Initiierung (eine Bindungshomolyse) das Photon. Dies steht im Gegensatz zum Photoelektrontransfer, dem chemischen Prozess, der bei Photoredoxreaktionen abläuft, welcher die Triebkraft aus einer gekoppelten Reaktion des Substrats und einem Koinitiatoren nimmt. Das Licht liefert dabei die Aktivierungsenergie (siehe Abschnitt 6.3).

Diese Photosensibilisierungsbedingungen sollten die Bildung von elementarem Brom (Br_2) unterbinden, da dieser potentielle Inhibitor unter Photosensibilisierung selbst gespalten wird. Die wahrscheinliche Folgereaktion des Bromradikals ist allylische H-Abstraktion. Lutidin neutralisiert das so gebildete HBr und unterbindet dabei Inhibierung oder Säure-katalysierte Nebenreaktionen.

Sollten wir nun Katalyse der Initiierung als richtige Katalyse betrachten, dies obwohl der Katalysator nicht am intrinsischen Zyklus partizipiert und somit nicht direkt an der Produktbildung beteiligt ist? Mit anderen Worten, ist das Rutheniumsalz in der Thiol-En-Reaktion zu **13** ein Katalysator oder nicht? Oder ist der Aldehyd ein Katalysator in der Atomtransfer-Reaktion zur Ausbildung von **16**? Ist die Kurbel, welche den Motor startet, ein Katalysator? Die Antwort hängt von der Definition eines Katalysators ab. Die zugegebene Spezies erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit, aber dies wird ebenso durch einen Initiator bewirkt. Viele Definitionen besagen, dass der Katalysator die Aktivierungsbarriere erniedrigen muss oder neue Reaktionswege vom Substrat zum Produkt eröffnen kann, oder er muss sowohl als Reaktand und auch als Produkt in einer zum Produkt führenden Reaktionssequenz involviert sein (Definition der IUPAC). Der Katalysator der Initiierung führt keine dieser Aufgaben durch; es ist die intrinsische Kette, welche das Substrat in das Produkt überführt.

Wie in Abbildung 12 hervorgehoben, sind Initiierung und Propagation zwei getrennte Zyklen, in welchen die Initiierung die Propagation füttert. Konsequent analysierend ist es somit nicht angemessen zu fragen, ob Katalyse der Initiierung eine Katalyse der Gesamtreaktion darstellt. Wenn man zwei aufeinanderfolgende Reaktionen betrachtet, wo eine erste katalysierte Reaktion den Vorläufer für eine zweite nicht-katalysierte Reaktion liefert, würde man nicht behaupten,

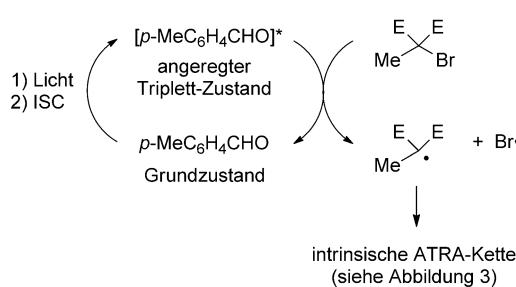


Abbildung 14. Photokatalyse der Initiierung verläuft über einen Energietransfer-Mechanismus.

dass die zweite Reaktion katalysiert ist und auch nicht, dass die Gesamtreaktion katalysiert ist. Die zweite Reaktion hängt einfach nur von der ersten ab. Um nun konkret zu werden, das Rutheniumsalz in Abbildung 13 ist kein Katalysator der Thiol-En-Reaktion, es ist ein Katalysator der Initiierung der Thiol-En-Reaktion. 4-Methoxybenzaldehyd ist ebenfalls nicht ein Katalysator einer Atomtransfer-Additionsreaktion, es ist vielmehr ein Katalysator der Initiierung einer Atomtransfer-Reaktion. Diese Verbindungen sind somit smarte Initiatoren der entsprechenden Kettenreaktionen.

Semantik vernachlässigend ist in dieser Diskussion der zentrale Punkt, dass die Katalyse der Initiierung sich von der Katalyse der Produktbildung mechanistisch unterscheidet. Die Optimierung oder Verbesserung einer bestimmten Reaktion dürfte sich als sehr schwierig gestalten, wenn man davon ausgeht, dass ein Katalysator der Initiierung ein Katalysator einer nicht-Kettenreaktion ist. Es ist absolut essentiell zu wissen, ob eine Reaktion eine Kette ist oder nicht. In Kettenreaktionen ist es zudem wichtig zu wissen, ob ein bestimmtes zugegebenes Additiv als Initiator, als Katalysator der Initiierung, als Katalysator der Propagation, als Inhibitor-Unterdrücker oder als eine Kombination dieser Wirkmechanismen agiert.

Da der Katalysator an irgendeiner Stelle mit jedem Reaktanden interagiert, ist in Kettenreaktionen Katalyse der Propagation wertvoller als Katalyse der Initiierung. Der Katalysator eröffnet dabei einen neuen Weg zur Produktbildung. Wichtig ist, dass Sequenzen aus guten Propagationsstufen – ob intrinsisch oder katalysiert – einfach zu initiieren sind. Eine smarte Reaktion erfordert keinen smarten Initiator. Ein smarter Initiator kann potentiell eine Serie von Reaktionen mit unterschiedlicher Propagationseffizienz starten. Zudem bieten unter Berücksichtigung der Benutzerfreundlichkeit und der Sicherheit die smarten Initiatoren im Vergleich zu Peroxiden und Azoverbindungen, obwohl diese die gestellten Aufgaben ebenfalls gut erfüllen, deutliche Vorteile.

5. Katalyse von Kettenreaktionen

5.1. Kettenreaktionen und nicht-Kettenreaktionen unterscheiden sich fundamental

Radikalreaktionen können nach einem Ketten- oder einem nicht-Kettenmechanismus ablaufen. Die intrinsischen Zyklen, die wir immer wieder beschreiben, entsprechen den natürlichen Kettenmechanismen. Ein Initiierungsschritt in einem Kettenmechanismus erzeugt eines oder zwei Radikale aus nicht-radikalischen Vorläufern. Dabei wird einer oder zwei Propagationszyklen gestartet, welche(r) früher oder später durch Überführung von Radikalen in Nichtradikale (oder unreaktive Radikale, siehe oben) terminiert werden (wird). In einer nicht-Kettenreaktion erfolgt in jedem Zyklus eine Radikalerzeugung aus einem Nichtradikal und auch wiederum eine Rückführung eines Radikals in ein Nichtradikal. Die eigentlichen Arbeitsschritte wie Additionen, Cyclisierungen und andere Reaktionstypen laufen jeweils zwischen diesen beiden Schritten ab. Eine Sichtweise ist nun, dass diese nicht-Kettenreaktionen spontan ohne Initiierung

und Terminierung ablaufen. Eine andere Sichtweise ist, dass zu jeder Umsetzung ein Initiierungs- und ein Terminierungsereignis gehört. Unter letzterem Aspekt ist die nicht-Kettenreaktion eine Kettenreaktion mit einer Kettenlänge von 1.

Im Gegensatz zu nicht-Kettenreaktionen müssen radikalische Kettenreaktionen Zyklen sein. Wenn Katalyse involviert ist, sind Zyklen zwangsläufig geschlossen. Nichtsdestotrotz ist die Kette/nicht-Kette-Unterscheidung aus mechanistischer Sicht wichtig. Metall-initiierte Kettenreaktionen können z.B. fälschlicherweise als Metall-katalysierte nicht-Kettenreaktionen interpretiert werden. Es gibt jedoch Unterschiede zwischen diesen beiden Prozessen. In einer Kettenreaktion übt das Metall nur eine einzige Rolle aus (Initiierung) und dies auch nur gelegentlich. Im nicht-Kettenkatalyse-Zyklus übt das Metall mindestens zwei unterschiedliche Aufgaben im Zyklus aus, und um hohe Produktausbeuten zu erreichen, müssen diese Aufgaben in jeder Runde pflichtbewusst ausgeführt werden. (Bei der smarten Initiierung hat das Metall ebenfalls mehr als eine Aufgabe, aber auch hierbei werden pro smartem Initiierungszyklus bei effizienten Kettenreaktionen mehrere Äquivalente des Produkts gebildet).

5.2. Beispiele zur Katalyse von Kettenreaktionen

5.2.1. Zugabe eines Koreagens zur Überführung einer stöchiometrischen Reaktionskomponente in einen Katalysator

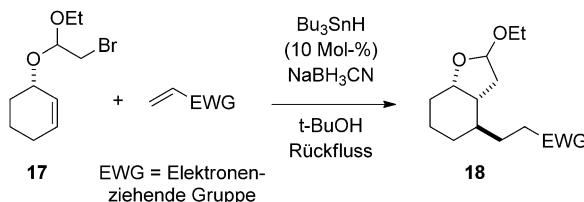
Die Nutzung eines komplexen, teuren oder giftigen Reagens als Katalysator in Kombination mit einem stöchiometrischen Koreagens zur Reagensregenerierung ist einer der einfachsten, jedoch effizientesten Ansätze, Katalyse in der Radikalchemie zu betreiben.

5.2.1.1. Reduktive Kettenreaktionen mit Bu_3SnH und verwandten Hydriden als Katalysatoren

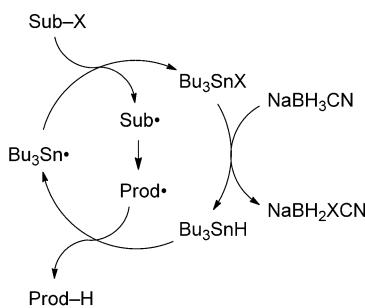
Zinnhydride sind sehr effiziente Reagenzien, weil sie mit vielen unterschiedlichen Radikalen unter Kettenfortpflanzung reagieren. Mittlerweile gibt es viele Zinnhydrid-Ersatzreagentien,^[25] jedoch besitzen nur wenige die Fähigkeit, in dem Maß wie Zinnhydride, intrinsische Ketten aufrechtzuhalten. Einer der besten Ansätze in der klassischen reduktiven Radikalchemie ist es daher, die Menge an Zinnhydrid zu minimieren anstelle dieses ganz zu ersetzen.

Im Jahr 1963 nutzte Kuivila Lithiumaluminiumhydrid (LAH) als stöchiometrisches Reduktionsmittel in Kombination mit einer substöchiometrischen Menge an Bu_3SnCl für die radikalische Reduktion von Cyclohexylbromid.^[26] In diesem Prozess wird das Trialkylzinnbromid, das in der radikalischen Kettenreaktion als Nebenprodukt anfällt, in situ mit LAH unter Regenerierung des Zinnhydrids reduziert. Da LAH bezüglich funktioneller Gruppen nur begrenzt kompatibel ist, wurde später von Corey das mildere Natriumborhydrid als stöchiometrisches Koreduktionssmittel zur In-situ-Regenerierung von Zinnhydrid aus den entsprechenden Halogeniden eingesetzt.^[27] Stork führte schließlich Natriumcyanoborhydrid als stöchiometrisches Koreduktionsmittel

(a) Typische Reaktion mit Zinnhydrid als Katalysator



(b) Ein intrinsischer Kettenzyklus innerhalb eines Katalysezyklus

Abbildung 15. Bu_3SnH als Katalysator: allgemeiner Mechanismus.

ein, und diese Variante entwickelte sich zur populärsten Methode.^[28]

Aufgrund der niedrigen Zinnhydrid-Konzentration im katalytischen Prozess lassen sich langsame Reaktionen im Vergleich zu denselben Reaktionen unter Nutzung stöchiometrischer Mengen an Zinnhydrid mit höherer Effizienz durchführen. In der in Abbildung 15a dargestellten Kaskade bildet sich Addukt **18** bei der Reaktion von Bromacetral **17** mit einem Überschuss des elektronenarmen Alkens und Natriumcyanoborhydrid in Anwesenheit von 10% Tributylzinnhydrid. Bei dieser Sequenz ist die Cyclisierung (eine Ueno-Stork-Reaktion) schnell, jedoch die Addition an das Alken (eine Giese-Reaktion) langsam. Die Erniedrigung der Zinnhydrid-Konzentration hilft, den vorzeitigen H-Transfer zu minimieren.

Abbildung 15b zeigt den Mechanismus einer reduktiven Radikalkettenreaktion eines Substrats (Sub-X) zu einem Produkt (Prod-H) mit Bu_3SnH als Katalysator. Der Mechanismus besteht aus zwei Zyklen, einem intrinsischen Zyklus (ohne Katalysator) – der innere Zyklus – und einem Katalysator-Zyklus mit Zinnhydridverbrauch und Regeneration – der äußere Zyklus. Das $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ -Radikal kommt als gemeinsames Intermediat in beiden Zyklen vor. Das Bu_3SnX -Produkt des Halogenabstraktionsschrittes im intrinsischen Zyklus ist ein Intermediat im katalytischen Zyklus. Dieses wird durch Cyanoborhydrid zum nächsten Intermediat des Katalysezyklus, Bu_3SnH , reduziert, was letztlich der Vorläufer des finalen H-Transfer-Schrittes im intrinsischen Zyklus ist.

Dieser Prozess kann nun so interpretiert werden, dass es sich nicht um Katalyse einer radikalischen Reaktion handelt, da das Zinnhydrid in einer ionischen Reaktion regeneriert wird. Wir betrachten diese Umsetzung jedoch als Katalyse

einer Radikalreaktion, weil das $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ -Radikal ein Teil des katalytischen Zyklus ist. Aber es gilt auch festzustellen, dass auch ohne Katalysezyklus eine intrinsische Kette vorliegt. Der katalytische Zyklus kann den intrinsischen Zyklus in keiner Weise verbessern. Vielmehr das Gegenteil kann eintreffen: Das Aufrechterhalten intrinsischer Ketten kann bei niedriger Zinnhydrid-Konzentration (egal ob als Katalysator genutzt oder bei langsamer Zugabe) schwieriger sein. Insbesondere wenn Nebenreaktionen zur Ausbildung stabiler Radikale führen, gestaltet sich das Aufrechterhalten von Ketten als viel schwieriger. Bei der Reduzierung der Zinnhydrid-Konzentration sinkt auch die Fähigkeit des Zinnhydrids, Radikale sowohl in der gewünschten Kette (die Rolle des Zinns zur Produktbildung) als auch in den Nebenreaktionspfaden (die Rolle zur Verhinderung der Terminierung) zu reduzieren. Dieses Problem lässt sich über Zugabe einer großen Menge an Initiator vermindern.

Borhydride können auch als bescheidene H-Atom-Donoren agieren, und Ryu nutzte sie als Reduktionsmittel in radikalischen Kettenreaktionen in Abwesenheit von Zinnhydriden.^[29] Die nicht-katalysierten Borhydrid-Reaktionen und die Zinnhydrid-katalysierten Reaktionen liefern typischerweise dieselben Produkte. Da jedoch Tributylzinnhydrid im Vergleich zu den Borhydriden der viel bessere H-Atom-Donor ist,^[30] ist es wahrscheinlich, dass es in Kombination mit Borhydriden meistens als Katalysator fungiert.

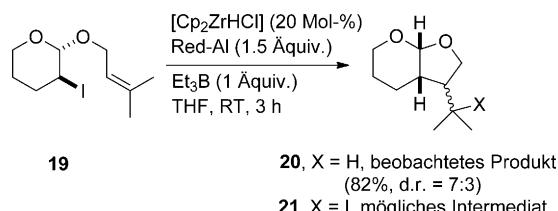
Neben den Bor- und Aluminium-basierten Hydriden nutzten Fu und weitere Arbeitskreise auch Phenylsilan und Polymethylhydrosiloxan (PMHS) als stöchiometrische Reduktionsmittel in reduktiven radikalischen Kettenreaktionen.^[31] Die reduktiven Cyclisierungen von Enalen und Enolen zu den entsprechenden cyclischen Alkoholen wurden z. B. mittels $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ als Präkatalysator realisiert.^[31a] Reduktionen von α,β -ungesättigten zu gesättigten Ketonen,^[31b] Barton-McCombie-Desoxygenierungen,^[31d] Azidreduktionen,^[31e] Hydrodenitrierungen tertiärer Nitroalkane^[31g] und reduktive Dehalogenierungen^[32] wurden mit PhSiH_3 oder PMHS als stöchiometrische Koreduktionsmittel in Kombination mit katalytischem Bu_3SnH oder eines seiner Vorläufer durchgeführt.

5.2.1.2. Reduktive Dehalogenierungen mit anderen Metallen

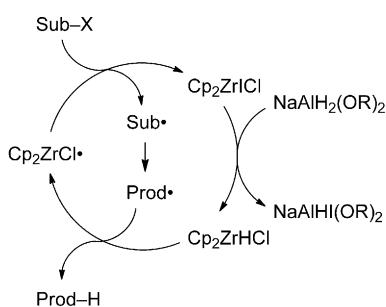
Viele Metalle bilden schwache Bindungen zu H-Atomen und starke zu Halogen-Atomen aus. Daher bieten sich viele „Zinn-freie“ Optionen für katalytische reduktive Dehalogenierungen und verwandte Reaktionen.^[33] In diesen Fällen sind die Mechanismen allerdings oft weniger klar, dies insbesondere bei Iodiden als Substraten. Um das Potential solcher Transformationen und mechanistische Aspekte zu beleuchten, wählen wir Beispiele mit Zirconium und Eisen.

Im Zirconium-Bereich fand das Schwartz-Reagens ($[\text{Cp}_2\text{ZrHCl}]$) als Alternative zu Tributylzinnhydrid in reduktiven Radikalreaktionen Anwendung.^[34] Red-Al (Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid) agierte als stöchiometrisches Reduktionsmittel in diesen Experimenten. Das typische Beispiel in Abbildung 16a zeigt die reduktive Cyclisierung des Iodids **19** mit 20 Mol-% $[\text{Cp}_2\text{ZrHCl}]$, 1.5 Äquiv. Red-Al und 1 Äquiv Et_3B zum Cyclisierungspro-

(a) Radikalische Cyclisierung mit Cp_2ZrHCl als Katalysator



(b) Vorgeschlagener Mechanismus: "Zinnhydrid-artiger" Mechanismus



(c) Mögliches Intermediat der Atomtransfer-Cyclisierung

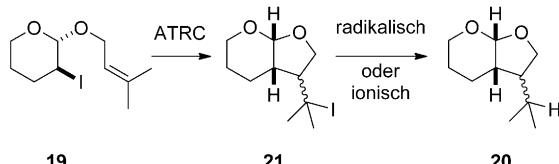


Abbildung 16. Das Schwartz-Reagens ersetzt Zinnhydride in einigen reduktiven Radikalreaktionen

dukt **20** (82 % Ausbeute). Die Bildung dieses 5-*exo*-Cyclisierungsprodukts und die Stereoselektivität sind Signaturen einer radikalischen Cyclisierung. Die Autoren schlugen den in Abbildung 16b aufgeführten Mechanismus vor. Das Schwartz-Reagens verhält sich hierbei analog wie Bu_3SnH in reduktiven Kettenreaktionen. H-Transfer von $[Cp_2ZrHCl]$ auf ein C-Radikal erzeugt einen Zirconium(III)-Komplex, der hier als $[Cp_2ZrCl]^{\cdot}$ dargestellt ist. Diese Spezies weist Radikalcharakter auf und reagiert mit einem Alkyliodid zu einem C-Radikal und $[Cp_2ZrCl]$. Das Schwartz-Reagens wird schließlich über die Reaktion von $[Cp_2ZrCl]$ mit Red-Al unter Schließung des Katalyzyklus regeneriert.

Wenn Iodide (oder reaktive Bromide) in solchen Reaktionen involviert sind, kann die in Abbildung 16c aufgeführte Atomtransfer-Cyclisierung ebenfalls im Spiel sein. Im vorliegenden Fall ist die Gesamtreaktion von **19** zum *tert*-Iodid **21** aufgrund des Cyclisierungsschrittes exotherm, obwohl der Iod-Transfer wahrscheinlich leicht endotherm liegt. Ob nun **21** ein Intermediat dieser Umsetzung darstellt oder nicht, hängt vom Verhältnis der Geschwindigkeiten des H-Transfers vom Zirconiumhydrid auf das cyclisierte Radikal zur Iod-Abstraktion des cyclisierten Radikals von **19** ab. Falls sich **21** ausbildet, kann es entweder über eine radikalische Ketten-

reaktion oder über einen ionischen Prozess reduziert werden. Im ersten Fall wäre der in Abbildung 16b aufgeführte Mechanismus mit einer kleineren Änderung (das cyclisierte Radikal reagiert manchmal zu **21** bevor die Reduktion zu **20** erfolgt) im Prinzip korrekt. Falls jedoch die Reduktion des Atomtransfer-Produktes **21** nach einem ionischen Mechanismus erfolgt, wäre der katalytische Mechanismus in Abbildung 16b falsch. Anstelle erfolgt dann ein zweiteiliger Mechanismus, der aus einer nicht-katalysierten Atomtransfer-Kette mit einer nachfolgenden ionischen katalysierten Reduktion besteht. In diesem besonderen Beispiel ist die Radikalkette vernünftig, da die Zr-H-Bindung schwach ist, da Zr^{III} wie ein Radikal reagieren kann und da die ionische Reduktion eines *tert*-Iodides wie **21** unter den Reaktionsbedingungen nicht sehr wahrscheinlich ist.

Eisen ist ein preisgünstiges, leicht zugängliches und zudem umweltfreundliches Metall. Fe-Salze fanden in vielen unterschiedlichen Reaktionen erfolgreich Anwendung^[35] und wurden auch als redoxaktive Übergangsmetall-Katalysatoren im Bereich der Radikalchemie eingesetzt. Eisen kann dabei als Standard-Initiator, als smarter Initiator (siehe Abschnitt 4) oder als Redoxkatalysator (siehe Abschnitt 6.3) unterschiedliche Funktionen ausüben. Zudem finden sich auch Beispiele, in denen Autoren vorschlagen, dass Eisenhydride wie Zinnhydride reagieren können. Wie an der Transformation des Iodids **22** in den Bicyclus **23** gezeigt, können reduktive Cyclisierungen mit FeCl_2 in Kombination mit NaBH_4 erreicht werden (Abbildung 17).^[36] Auf Basis zy-

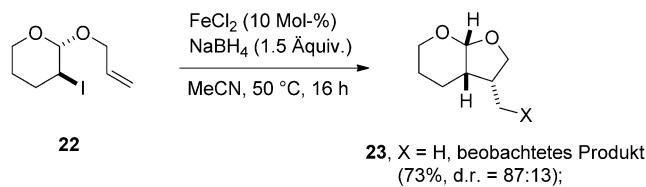


Abbildung 17: Reduktive Kettenreaktionen mit FeCl_3 und NaBH_4

klovoltammetrischer Studien schlugen die Autoren einen Metall-Hydrid-Mechanismus vor, bei dem der Hydrid-Fe^ICl-at-Komplex $[\text{HFe}^{\text{I}}\text{Cl}]^-$ als Katalysator agiert. Dieser reagiert zuerst als Elektrontransfer(ET)-Reduktionsmittel mit dem Iodid unter Bildung des C-Radikals und $[\text{HFe}^{\text{II}}\text{Cl}]$. Das C-Radikal cyclisiert (*5-exo*) zum entsprechenden primären Radikal, das vom $[\text{HFe}^{\text{II}}\text{Cl}]$ -Komplex reduziert wird. Regeneration des Hydrid-Fe^ICl-at-Komplexes erfolgt über Reaktion mit NaBH₄. Dieser Mechanismus entspricht den in den Abbildungen 15b und 16b vorgestellten Mechanismen mit Eisenhydrid/-halogenid anstelle der entsprechenden Zinn- oder Zirconiumverbindungen.

Man kann sich auch vorstellen, dass die Transformation von **22** zu **23** als eine Eisen-initiierte Iodatomtransfer-Cyclisierung unter Bildung von **24** gefolgt von einer ionischen Reduktion von **24** mit NaBH_4 abläuft. Zudem könnte NaBH_4 auch als Reduktionsmittel einer reduktiven radikalischen Cyclisierung dienen.^[29] In beiden dieser mechanistischen

Optionen agiert Eisen als Initiator und nicht als Katalysator. Wie immer verhindern zudem reduktive Bedingungen den Aufbau von Inhibitoren wie I_2 oder HI .

Die drei Wege – Eisen-Katalyse, intrinsische ATRC-Kette gefolgt von ionischer Reduktion und intrinsische Borhydridkette – sind fundamental unterschiedlich. Der einzige gemeinsame Schritt ist die radikalische Cyclisierung. Die drei Mechanismen lassen sich zudem auf Basis von Kontrollexperimenten, die Eisen ausschließen, nicht leicht unterscheiden, da dieses in kleinen Mengen (entweder als Initiator oder als Katalysator) in allen drei Mechanismen erforderlich ist.

5.2.2. Katalyse über Erniedrigung der Übergangszustandsenergie einer intrinsischen Kette

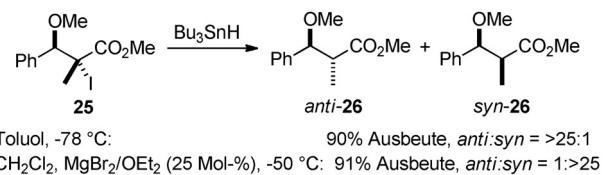
Erniedrigung der Übergangszustandsenergie ist eine übliche Strategie in der Katalyse, welche jedoch nur selten in der Radikalchemie Anwendung findet. In einfacher Analogie hilft es zu betrachten, dass Reaktionsgeschwindigkeiten keinen Boden (Untergrenze) haben (sie können kleiner und unendlich kleiner werden). Aber sie haben über die Diffusionsgrenze (bimolekulare Reaktionen) oder Molekularbewegung (intramolekulare Reaktionen) klar eingegrenzte harte Decken. Im Vergleich zu ionischen und pericyclischen Reaktionen sind die meisten Radikalreaktionen schnell. Je schneller eine Reaktion abläuft, desto schwieriger gestaltet es sich, diese über Katalyse zu beschleunigen. An einem bestimmten Punkt angelangt, berührt man die Decke.

Um dies zu illustrieren, soll die Addition eines Alkylradikals an einen elektronenarmen Akzeptor, die mit einer Geschwindigkeitskonstante von ungefähr 10^5 bis $10^6 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ abläuft, betrachtet werden.^[37] Diese Reaktion wird nun über Komplexierung des Alkens mit einem Katalysator beschleunigt. Wenn man 10^9 bis $10^{10} \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ als Geschwindigkeitskonstante der Diffusionskontrolle annimmt (die Decke), kann, falls der Katalysator in stöchiometrischer Menge zugegeben wird, diese Reaktion maximal 10000-fach beschleunigt werden. Falls der Katalysator in 10% vorliegt, resultiert eine maximale Erhöhung von 1000-fach, bei 1% Katalysatorbeladung liegt die Maximalbeschleunigung von 100. Zudem finden sich nicht viele Katalysatoren, welche eine bimolekulare Reaktion hin zur Diffusionskontrolle beschleunigen. Produktinhibierung ist ein weiteres Problem und „Katalysator-Turnover“ kann bei solch hohen Geschwindigkeiten der Bindungsbildung eventuell nicht konkurrieren. Daher werden in der Regel relativ große Mengen (oft 20–100%) eines Additivs wie einer Lewis- und Brønsted-Säure zugegeben, welches dann als Katalysator bezeichnet wird. Diese Additive können Reaktionen beschleunigen und/oder eine Form der Selektivität beeinflussen.

5.2.2.1. Lewis-Säure-Katalyse in der Radikalchemie

Das Gebiet der Lewis-Säure(LS)-kontrollierten Radikalreaktionen wurde in den späten 1980er Jahren initiiert, wobei sich die ursprünglichen Arbeiten insbesondere der Kontrolle der Diastereoselektivität von Radikalreaktionen widmeten. Es wurde dabei gezeigt, dass Lewis-Säuren elektronische und

(a) Stereoselektive Wasserstofftransfer-Reaktionen: Beispiel



(b) Stereoselektive Wasserstofftransfer-Reaktionen: Modell

in Abwesenheit des Katalysators in Anwesenheit des Katalysators



(c) Stereoselektive Additionsreaktion: Beispiel

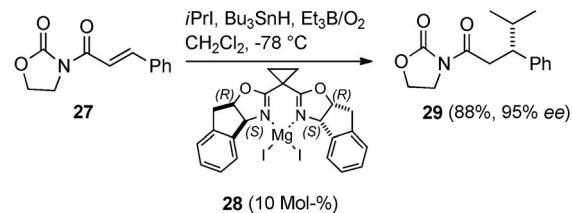


Abbildung 18. Stereoselektive Lewis-Säure-katalysierte Radikalreaktionen.

auch sterische Effekte modulieren.^[38] Wie oben bereits erwähnt, liegt das primäre Problem bei diesen Transformationen darin, dass der entsprechende Schritt der intrinsischen Kette, nun eine unerwünschte Untergrundreaktion, meistens ziemlich schnell abläuft. Nichtsdestotrotz zeigen α -Carbonylradikale nach Komplexierung des Carbonyl-O-Atoms mit einer Lewis-Säure erhöhte Reaktivität. Dies ermöglicht es, Selektivität mit substöchiometrischer Menge an einer Lewis-Säure zu erzielen.

Ein frühes Beispiel aus dem Arbeitskreis Guindon ist in Abbildung 18a aufgeführt.^[39] Die Reduktion des Esters **25** läuft bei tiefer Temperatur mit Bu_3SnH unter radikalischen Bedingungen unter Ausbildung von *anti*-**26** diastereoselektiv mit kompletter Stereokontrolle ab. In diesem Fall wurde kein Katalysator verwendet und somit ist dies intrinsische Selektivität. In Anwesenheit von $MgBr_2$ als Katalysator erfolgt eine Umkehr der Selektivität unter Bildung von *syn*-**26**. Im Fall der Mg-Katalyse läuft die Reaktion über das komplexierte Radikal mit kompletter Stereokontrolle zum *syn*-Produkt ab (Abbildung 18b). Die Mg-LS kontrolliert die Geometrie des Übergangszustands über Komplexierung und erhöht dabei auch die Reaktivität des α -Ester-Radikals. Um Katalyse zu erhalten, muss zudem wahrscheinlich auch die vorangegangene Iod-Abstraktion selektiv am Mg^{II} -komplexierten Iod-ester erfolgen. Obwohl über die beiden letzten Dekaden einige Erfolge in diesem Bereich erzielt werden konnten, verwenden die meisten diastereoselektiven Radikalreaktionen, die LS zur Kontrolle der Stereoselektivität nutzen, diese Additive in stöchiometrischen Mengen.^[40]

Wie bei diastereoselektiven Prozessen ist die Untergrund-Reaktivität auch eine Herausforderung auf dem Gebiet der Lewis-Säure-katalysierten enantioselektiven Radikalreaktionen. Um die unerwünschte nicht-selektive Untergrundreaktion zu unterdrücken, muss daher in den meisten Fällen die chirale Lewis-Säure in großer Menge zugegeben werden. Sibis Übersichtsartikel^[40] adressiert dieses Feld sehr gut, sodass wir hier nur kurz darauf eingehen.

Es zeigte sich über die Jahre, dass chirale Lewis-Säuren Selektivität bei Reduktionen, bei Halogenierungen und bei Allylierungen von C-Radikalen in α -Position von Estern und Amiden induzieren können. Auch konjugierte radikalische Additionen von C-Radikalen an α,β -ungesättigte Ester, Ketone und Amide lassen sich mithilfe von chiralen Lewis-Säuren stereoselektiv durchführen. Abbildung 18c zeigt als repräsentatives Beispiel die erste enantioselektive konjugate Radikaladdition unter Nutzung einer substöchiometrischen Menge der chiralen Mg-Lewis-Säure **28**. Diese Studie wurde in Kollaboration der Gruppen Sibi und Porter durchgeführt.^[41] Das aus dem entsprechenden Iodid erzeugte Isopropyl-Radikal geht unter Nutzung einer chiralen MgI₂-Lewis-Säure als Katalysator eine enantioselektive konjugate Addition mit dem Oxazolidinon **27** ein. Es bildet sich nach Reduktion **29** in 88% Ausbeute und exzellenter Enantioselektivität (95% ee).

5.2.2.2. Brønsted-Säure-Katalyse in der Radikalchemie

Die Verwendung von Brønsted-Säuren zur Beschleunigung von Radikalreaktionen ist bekannt, jedoch werden die Säuren dabei meistens im Überschuss zur vollständigen Protonierung des Substrats eingesetzt. Als klassisches Beispiel sei hierzu die Addition von Radikalen an protonierte Heteroarene, die sogenannte Minisci-Reaktion, genannt.^[42] Während der letzten Dekade erfuhr Brønsted-Säure-Katalyse höchste Aufmerksamkeit in der asymmetrischen Synthese, und viele beeindruckende Ergebnisse resultierten.^[43] Brønsted-Säure-Katalyse im Bereich der Radikalchemie ist jedoch nahezu unerforscht.^[44] Kim zeigte, dass die Tris(trimethylsilyl)silan-vermittelte reduktive Addition von Alkyradikalen an Diarylimine **30** in Anwesenheit einer substöchiometri-

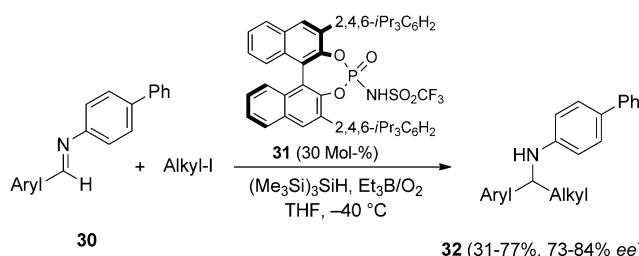


Abbildung 19. Brønsted-Säure-katalysierte reduktive Additionen an Diarylimine.

schen Menge des chiralen Phosphorsäure-Derivats **31** die Amine **32** in moderaten bis guten Enantioselektivitäten liefert (Abbildung 19).^[45]

5.2.3. Polaritätsumkehr-Katalyse

Polare Effekte wirken allgemein beschleunigend oder bremsend (Effekte auf Aktivierungsbarrieren) in der Radikalchemie. Dies hängt von der relativen Polarität der Reaktionskomponenten ab. Solche Effekte übertreffen in der Regel Radikalstabilisierungseffekte, welche zur Kontrolle von Reaktionsgeschwindigkeiten ebenfalls wichtig sind.^[37] Polaritätsumkehr-Katalyse tritt auf, wenn ein Katalysator eine ineffiziente Polaritäts-nichtangepasste Reaktion durch zwei Polaritäts-anangepasste Reaktionen, die schließlich zum selben Produkt führen, ersetzt.^[46]

Reaktionen mit niedrigen Barrieren sind für solche Katalysen erforderlich. In der Tat sind allerdings die niedrigen Barrieren und nicht die angepasste Polarität ausschlaggebend. Die Betrachtung der relativen Polarität stellt ein einfaches Konzept zum Verstehen oder zum Antizipieren von niedrigen Barrieren dar.

Abbildung 20 zeigt das auf H-Abstraktionsreaktionen angewandte Konzept der Polaritätsumkehr-Katalyse. Wenn

eine langsame, Polaritäts-nichtangepasste Reaktion...



...wird durch zwei schnelle Polaritäts-anangepasste Reaktionen ersetzt, welche in der Summe dasselbe Resultat bewirken

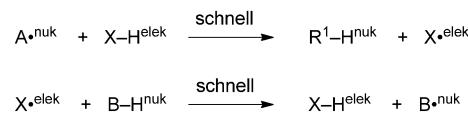
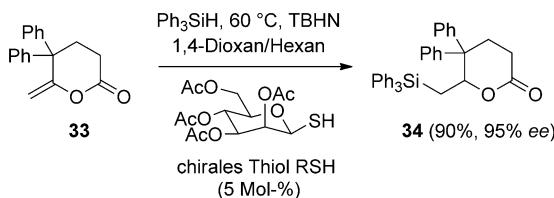


Abbildung 20. Polaritätsumkehr-Katalyse mit Thiolen in Wasserstoff-transfer-Reaktionen.

das Akzeptor-Radikal und der H-Donor dieselbe Polarität aufweisen, können solche Reaktionen ziemlich langsam sein, dies selbst bei exothermen Prozessen.^[46] In Abbildung 20 ist ein Fall einer Reaktion mit nicht-anangepasster (falsche) Polarität eines nukleophilen Radikals $A^{\bullet\text{nuk}}$ mit einem nukleophilen Wasserstoff-Donor $B-\text{H}^{\text{nuk}}$ aufgeführt. Falsche Polarität mit zwei elektrophilen Reaktionskomponenten ist ebenfalls möglich. Die Zugabe eines „elektrophenen“ Katalysators $X-\text{H}^{\text{elek}}$ mit angemessener X-H-Bindungsstärke für H-Transfer-Reaktionen kann zu zwei aufeinanderfolgenden, schnellen Polaritäts-anangepassten Reaktionen führen. In der Summe bewirken diese dasselbe Resultat, wie der nicht-katalysierte direkte H-Transfer. Dies entspricht einer Polaritätsumkehr-Katalyse mit X-H als Katalysator.

Bei solchen Reaktionen gilt zu bedenken, dass eine oder beide Polaritäts-anangepassten H-Transfer-Reaktionen reversibel sein können. Ein Schritt kann dabei selbst endotherm sein (wenn die Bindungsdissoziationsenergie (BDE) von X-H nicht zwischen der von A-H und B-H liegt). Solch ein Prozess kann jedoch nach wie vor produktiv ablaufen, wenn der endotherme H-Transfer irreversibel abläuft und somit gut mit dem Rück-H-Transfer konkurriert.

(a) Thiol-katalysierte Hydrosilylierung: Beispiel



(b) Thiol-katalysierte Hydrosilylierung: Mechanismus

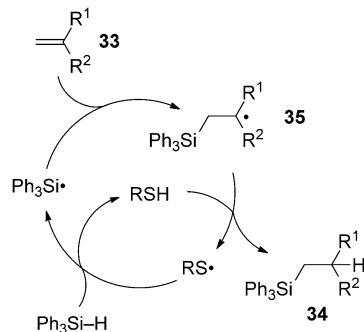


Abbildung 21. Polaritätsumkehr-Katalyse einer asymmetrischen Hydrosilylierung.

Wir illustrieren nachfolgend Polaritätsumkehr-Katalyse mit Thiolen. Diese gehen H-Transfer-Reaktionen mit niedrigen Barrieren ein,^[19,47] und sie können als Katalysatoren in unterschiedlichen Konstellationen verwendet werden. Im Vergleich zu Thiolen sind Selenole sogar noch bessere H-Donoren, und Selenol-Katalyse erwies sich ebenfalls als wertvoll.^[48] Katalyse mit umgekehrter Polaritätsrichtung mit nukleophilen ligierten Boranen/Borylradikalen ist ebenfalls bekannt.^[49]

Abbildung 21 zeigt ein von Roberts publiziertes Beispiel einer asymmetrischen Thiol-katalysierten Hydrosilylierungsreaktion.^[50] Die Umsetzung von Ph_3SiH mit dem Lacton **33** in Anwesenheit eines Mannose-abgeleiteten chiralen Thiols lieferte das Hydrosilylierungsprodukt **34** in guter Ausbeute und exzellenter Enantioselektivität. Di-*tert*-Butylhyponitrit (TBHN) wurde als Initiator bei dieser Transformation verwendet. Dieser Initiator erzeugt *tert*-Butoxyl-Radikale bei signifikant niedrigerer Temperatur als Peroxide oder Perester.

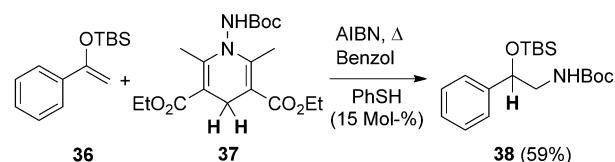
Der Mechanismus dieser Transformation ist in Abbildung 21b aufgeführt. Die Initiierung erfolgt über die Reaktion des *tert*-Butoxyl-Radikals mit entweder dem Thiol oder dem Silan. Ausgehend von der Erzeugung des elektrophilen Thiyl-Radikal RS^\bullet reagiert dieses in einer Polaritäts-angepassten H-Abstraktion mit Ph_3SiH zum Silyl-Radikal $\text{Ph}_3\text{Si}^\bullet$, welches dann an das Alken addiert. Das dabei erzeugte nukleophile C-Radikal **35** abstrahiert das H-Atom vom chiralen Thiol unter Bildung des Hydrosilylierungsprodukts **34** und des entsprechenden Thiyl-Radikals. Dabei schließt sich der Katalysezyklus. Die direkte Reduktion des nukleophilen Radikals **35** mit dem achiralen Ph_3SiH würde racemisches **34** liefern. Die im Experiment beobachtete hohe Enantioselek-

tivität ist mit diesem H-Transfer nicht vereinbar. Dieser Prozess ist aufgrund der unterschiedlichen Polarität der Reaktionskomponenten langsam.

In dieser Reaktion finden sich zwei verzahnte Zyklen: der äußere Hydrosilylierungs-Zyklus und der innere Thiol-regerierende Zyklus. Das Thiol ist das Produkt eines Schrittes des Hydrosilylierungs-Zyklus und auch ein Vorläufer für einen anderen Schritt; somit ist das Thiol ein Katalysator. Die Reaktion von RS^\bullet mit Ph_3SiH zu RSH und $\text{Ph}_3\text{Si}^\bullet$ ist wahrscheinlich schwach endotherm. Im Gleichgewicht sind die Ausgangsmaterialien (RS^\bullet und Ph_3SiH) eines Schlüsselschrittes des Zyklus somit höher populiert. Die Vorwärtsreaktion von $\text{Ph}_3\text{Si}^\bullet$ mit dem Alken (in hoher Konzentration vorliegend) konkurriert aber effizient mit der Rückreaktion von $\text{Ph}_3\text{Si}^\bullet$ mit dem Thiol (in niedriger Konzentration vorliegend). Dieser Additionsschritt bewirkt somit, dass sich beide Zyklen im Uhrzeigersinn „vorwärts“ drehen. Dieses Beispiel zeigt auch, wie endotherme Reaktionen mit niedrigen Barrieren in einigen Radikalketten toleriert werden können.

Um das große Potential aufzuzeigen, sind in Abbildung 22 zwei weitere Beispiele von Polaritätsumkehr-Katalyse mit

(a) Katalyse einer Transfer-Hydroaminierung



(b) Katalyse von NHC-Boran-Reduktionen

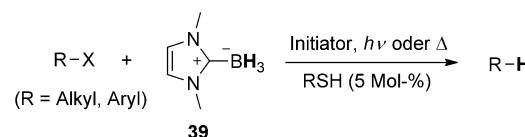


Abbildung 22. Beispiele von Polaritätsumkehr-Katalyse mit Thiolen.

Thiolen dargestellt. Das Dihydropyridin **37** und das NHC-Boran **39** (beide nukleophil) sind dabei die H-Atom-Donoren. In beiden Fällen lassen sich intrinsische Kettenmechanismen für die Umsetzung der Vorläufer zu den Produkten formulieren. Die intrinsischen H-Transfer-Schritte (H-Atome in fetter Schrift hervorgehoben) sind allerdings zu langsam, um gute Ketten aufrechtzuerhalten.

Die Transferhydroaminierung des Silylenolethers **36** mit dem N-aminierten Dihydropyridin **37** unter radikalischen Bedingungen lieferte den geschützten Aminoalkohol **38** in guter Ausbeute.^[51] PhSH wurde bei diesem Prozess als Polaritätsumkehr-Katalysator genutzt. Das Thiol transportiert das in fetter Schrift hervorgehobene H-Atom von **37** auf das Addukt-Radikal unter Bildung des Produkts. (In der Zwischenzeit aromatisiert das von **37** abgeleitete Radikal unter Freisetzung von BocNH^\bullet , welches die andere Komponente der Transferhydroaminierung darstellt.)

Thiol-Katalyse fand auch zur Durchführung ineffektiver oder langsamer radikalischer Kettenreduktionen von Alkyl- und Arylhalogeniden mit N-heterocyclischen Carben-Boranen (NHC-Borane)^[52] als radikalische Reduktionsmittel Anwendung.^[53] Verschiedene Alkyl- und Arylthiole ließen sich als Katalysatoren in Kombination mit dem NHC-Boran **39** als Reduktionsreagens einsetzen. Die entsprechenden Produkte fielen in dem meisten Fällen in guten Ausbeuten an.

5.2.4. Katalyse über Addition/Eliminierung

Radikalische Additionen an π -Bindungen resultieren typischerweise in einer neuen σ -Bindung neben einem Radikal. Falls diese σ -Bindung nicht so stark ist, können die Additionen reversibel ablaufen. Das Ausgangsradikal wird dann in einer Eliminierungsreaktion rückgebildet. Solche Addition/Eliminierungs-Reaktionen können für Zinn-Radikale, Thiol-Radikale, Halogen-Radikale (mit Ausnahme von Fluor) und andere Radikale schnell sein. Das klassische Beispiel hierzu stellt die *E/Z*-Isomerisierung von Alkenen dar.

Radikale, welche schnelle Addition/Eliminierungs-Reaktionen eingehen können, lassen sich als Katalysatoren in einer Klasse von sequentiellen Reaktionen, manchmal als „Rundreise“-Radikalreaktionen bezeichnet, einsetzen. Das Radikal endet in diesen Reaktionen an dem Ort, an welchem es die Sequenz startet. Das allgemeine Konzept ist in Abbildung 23

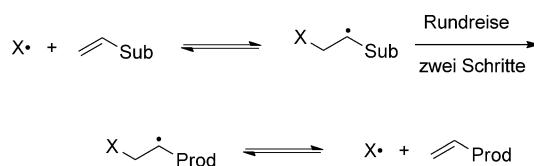
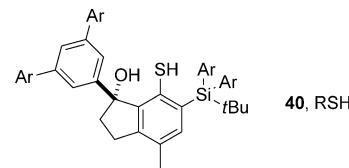


Abbildung 23. Eine über Addition/Eliminierung katalysierte „Rundreise“-Radikalreaktion.

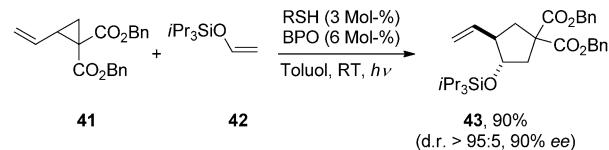
aufgeführt. Das Katalysator-Radikal $X\cdot$ addiert an das Alken und erzeugt dabei ein weiteres Radikal, das nun eine Vorrätsreaktion eingeht, welche effizient mit der direkten Eliminierung (Rückreaktion) konkurriert. Nach einer oder mehreren Reaktionen kehrt das Radikal, die „Rundreise“ beendend, zurück an den Ausgangspunkt. Nun fehlt eine gute konkurrierende Reaktion, und daher eliminiert dieses Radikal den Katalysator $X\cdot$ unter Bildung des Produkts. Die letzte Reaktion kann auch reversibel sein. Die im Substrat enthaltene Energie ist jedoch aufgebraucht, sodass bei der Readition von $X\cdot$ an das Produkt-Alken Schaden entstehen kann (wenn das Addukt anschließend eine Nebenreaktion eingeht). In diesen Reaktionen sind die Radikale ($X\cdot$) selbst die Katalysatoren und deren Vorläufer (typischerweise $H-X$) die Prækatalysatoren.

Die klassischen Substrate solcher Thiol- und Zinn-katalysierter Reaktionen sind Vinylcyclopropane mit Sauerstoff und Alkenen als zusätzliche Komponenten für Additionsreaktionen. Die Pionierstudien hierzu führte Feldmann durch.^[54] Ein Beispiel einer asymmetrischen Variante zu dieser Art der Katalyse wurde kürzlich von Maruoka veröffentlicht (Abbildung 24).^[50d,55] Reaktion des Vinylcyclopro-

(a) Struktur des Thiol-Prækatalysators **40**



(b) Asymmetrische Vinylcyclopropan-Anellierung



(c) Katalyse-Kettenzyklus

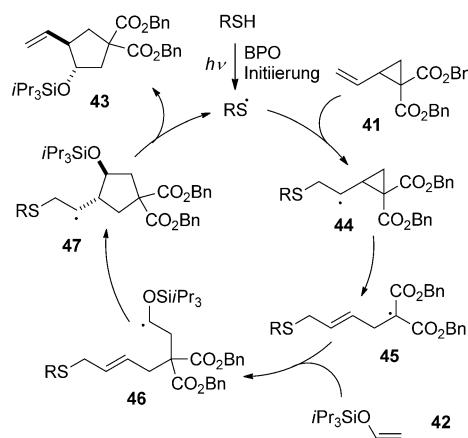


Abbildung 24. Asymmetrische Katalyse über Addition/Eliminierung mit einem chiralen Thiol. Der Katalysator ist das chirale Thiol-Radikal.

pans **41** mit dem Silylenolether **42** in Anwesenheit von 3 % des enantiomerenreinen Thiolprækatalysators **40** lieferte das Anellierungsprodukt **43** in 90 % Ausbeute mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität. Abbildung 24c zeigt den katalytischen Zyklus mit dem chiralen Thiol **40** als RSH dargestellt.

Thiol-Radikaladdition^[19] an das Vinylcyclopropan **41** liefert das Addukt **44**, das in einer schnellen Cyclopropan-Ringöffnung zum entsprechenden Malonyl-Radikal **45** weiter reagiert. Dieses elektrophile Malonyl-Radikal addiert nun an den elektronenreichen Silylenolether **42** unter Bildung von **46**. Nachfolgende diastereoselektive 5-*exo*-Cyclisierung führt zu **47**. Dabei wird die „Rundreise“ beendet, und das so erzeugte β -Thioalkyl-Radikal eliminiert schließlich das Katalysator-Radikal und liefert dabei das Produkt **43**.

Einer der Vorteile der Addition/Eliminierungs-Methode ist, dass eine intrinsische Untergrundreaktion nicht vorhanden ist. In Abwesenheit des Katalysator-Radikals $RS\cdot$ (Abbildung 24) gibt es somit keinen Weg von **41** und **42** zu **43**. Dies steht im Gegensatz zu Roberts Thiol-katalysierten Hydrosilylierung (siehe Abbildung 21), wo eine Untergrundreaktion existiert (der direkte nicht-katalysierte H-Transfer).

Wie am Beispiel der kurzen Synthese zu epi-Melosin **50** in Abbildung 25 illustriert, weist diese Klasse sequentieller,

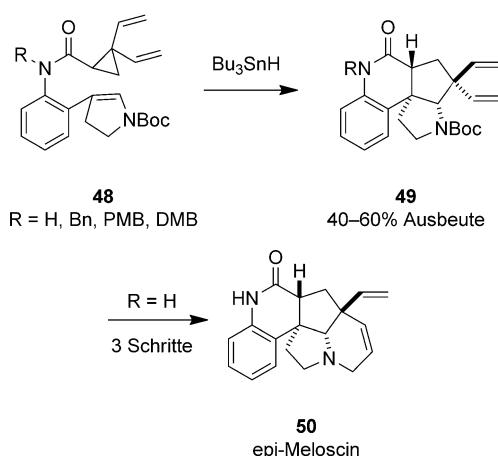


Abbildung 25. Addition/Eliminierung des Tributylzinn-Radikals als Schlüsselschritt in der Naturstoffsynthese.

katalysierter Reaktionen hohes Potential in der Naturstoffsynthese auf.^[56a] Der Vorläufer ist dabei ein Divinylcyclopropan und die Anellierung läuft intramolekular ab. Die Vorläufer **48** mit unterschiedlichen N-Substituenten sind über Acylierung von Anilinen mit Divinylcyclopropancarbonsäuren leicht zugänglich. Die Isomerisierung von **48** wurde mit Tributylzinnhydrid induziert, und die Tetrazyklen **49** fielen in Ausbeuten von 40–60 % an. Der Naturstoff epi-Meloscin **50** war schließlich aus **49** ($\text{R} = \text{H}$) in drei Stufen zugänglich (Boc-Abspaltung, N-Allylierung und Ringschlussmetathese). Die Vorläufer **49** und verwandte Moleküle mit zusätzlichen Substituenten in unterschiedlicher Größe wurden zum Aufbau einer kleinen Bibliothek von 24 epi-Meloscin- und Meloscin-Analoga eingesetzt.^[56b]

Die Isomerisierungen von **48** zu **49** sind Kettenreaktionen, welche über Addition/Eliminierung von Zinnradikalen katalysiert werden. Jedoch resultierten präparativ die besten Ausbeuten bei der Verwendung stöchiometrischer Mengen an Bu_3SnH . Wahrscheinlich ist die Komplettierung der „Rundreise“ nicht effizient, wie aus den signifikant niedrigeren Ausbeuten bei der katalytischen Reaktionsführung abgeleitet werden kann. Wenn die „Rundreise“ unterbrochen oder aus irgendeinem Grund fehlgeleitet wird, geht sowohl ein Substratmolekül als auch der Katalysator verloren. Wenn jedoch fehlgeleitete Radikale von Zinnhydrid reduziert werden, dann wird zumindest die Kette aufrechterhalten. Dies entspricht dann einem Beispiel der Wiederbelebung. Radikale, welche die Kette inhibieren, werden entfernt mit gleichzeitiger Rückführung eines Zinnradikals.

5.2.5. Redoxkatalyse von Kettenreaktionen

Redoxkatalyse ist zur Durchführung von Radikalreaktionen etabliert, und dieses Feld erfuhr in jüngster Zeit in der organischen Synthese höchste Aufmerksamkeit. In der Redoxkatalyse treten Intermediate auf, deren Oxidationsstufen entweder eins über oder eins unter denen der Produkte und Substrate liegen. In unseren Augen werden diese Reaktionen oft im falschen Zusammenhang betrachtet, entweder als katalysierte oder Metall-freie Reaktionen, dies je nachdem ob

ein Metall zugegen ist oder nicht. Viele dieser Reaktionen sind intrinsische radikalische Kettenprozesse, in welchen an zwei Stellen Elektrontransferprozesse involviert sind.

Redoxkatalyse kann entweder über Ketten- oder nicht-Kettenmechanismen ablaufen. In diesem Abschnitt fokussieren wir auf Redoxkatalyse von Kettenreaktionen, welche seit Dekaden unter unterschiedlichen Namen bekannt sind.^[57,58] Wir finden den Überbegriff „Redoxkatalyse“ für diese Klasse von Reaktionen zutreffend. Redoxkatalyse weist zwei Teilgebiete auf, die oxidative und die reduktive Redoxkatalyse. Für diese Teilgebiete wurden Namen wie Elektron-Katalyse und Loch-Katalyse vorgeschlagen. In der Redoxkatalyse sind Elektrontransfer(ET)-Reaktionen involviert, die über Radikale und Radikalionen als Intermediate ablaufen. Der Begriff „Einzel-Elektron-Transfer“ (SET) ist gleichbedeutend mit „Elektron-Transfer“ (da die Elektronen immer einzeln transferieren bevorzugen wir letzteren). Der Begriff „Loch-Transfer“ ist ein alternativer Term für „Elektron-Transfer“, der in der Regel Anwendung findet, wenn Radikale und Kationen involviert sind. In solchen Reaktionen ist der Ort, aus dem das Elektron entfernt wurde (ein Loch), von primärem Interesse. In Elektron/Loch-Transfer-Reaktionen von Radikalkationen wandert das Loch in eine Richtung und das Elektron in die andere Richtung.

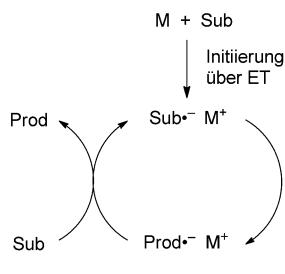
Radikalionen können konjugiert oder separiert sein. Konjugierte Radikalionen sind im Vergleich zu analogen neutralen Radikalen stabiler (viele sind aufgrund der Ladungsabstoßung persistent) und im Vergleich zu analogen Ionen aber reaktiver (aufgrund der ungesättigten Valenz). Stabile Radikalionen können als persistente Radikale in dynamischen Prozessen agieren, die in signifikant höheren Konzentrationen im Vergleich zu den transienten (ungeladenen) Radikalen vorkommen. Separierte Radikalionen werden als distonisch bezeichnet. Eine einfache Betrachtungsweise ist, dass sie sich wie isolierte Radikale und isolierte Ionen in ein und demselben Molekül verhalten.

5.2.5.1. Elektron-Katalyse

In einem kürzlich erschienenen konzeptionellen Artikel zeigten wir, dass das winzige Elektron als effizienter Katalysator für unterschiedliche Transformationen, die über Radikale und Radikalanionen als Intermediate ablaufen, betrachtet werden kann.^[58] Wir zeigten zudem die einfache Analogie der Elektron-Katalyse zur sehr etablierten Brønsted-Säure-Katalyse auf. Das Elektron verhält sich als Katalysator in radikalischen Kaskaden wie ein Proton als Katalysator in ionischen Transformationen. Wir postulierten, dass unterschiedliche radikalische Kaskadenreaktionen wie nukleophile radikalische Substitutionen ($\text{S}_{\text{RN}1}$ -Typ-Chemie),^[59] Basen-vermittelte homolytische aromatische Substitutionen (BHAs),^[60,61] sogenannte radikalische Heck-Reaktionen,^[62] radikalische dehydrierende Kreuzkupplungen (CDC),^[63] direkte Arentrifluormethylierungen^[64] und radikalische Alkoxycarbonylierungen^[65] unter dem Schirm der Elektron-katalysierten Reaktionen vereint werden können.

In Elektron-katalysierten radikalischen Kettenreaktionen kann jedes beliebige Reagens, das ein Elektron liefern kann, potentiell die Transformation induzieren. Oft lassen sich

(a) Elektron-Katalyse



(b) Metall-Katalyse

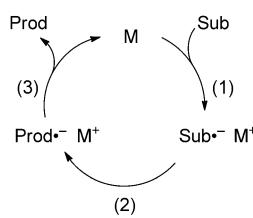


Abbildung 26. Redoxkatalyse: vergleichende Gegenüberstellung eines Elektron-katalysierten Kettenzyklus (links) mit einem Metall-katalysierten nicht-Kettenzyklus (rechts).

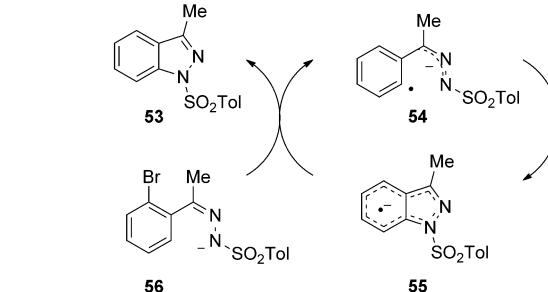
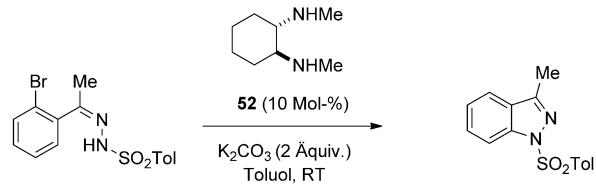
Ketten mit unterschiedlichen Übergangsmetallsalzen oder organischen Elektron-Donoren initiieren. In solchen Reaktionen kann ein Initiator, z.B. ein Metall, als Katalysator missinterpretiert werden, wenn das Elektron den eigentlichen Katalysator darstellt.

Die zwei in Abbildung 26 aufgeführten einfachen Zyklen illustrieren den Unterschied zwischen Elektron-katalysierten und organokatalysierten oder Metall-katalysierten Reaktionen. Zur Vereinfachung wird dies an Radikal anionen dargestellt, aber Radikale sind in der Regel ebenfalls bei solchen Reaktionen involviert.^[58] In jedem Fall induziert eine Spezies, hier ein Metall M, die Umsetzung vom Substrat zum Produkt. Die Reaktion links ist eine Elektron-katalysierte intrinsische Kette, die mit dem Metall initiiert wird. Ein Substrat-Radikal anion wird in einem oder mehreren Schritten zum Produkt-Radikal anion überführt. Dieses transferiert schließlich sein Überschusselektronen auf ein nicht-umgesetztes Substratmolekül und schließt dabei den Zyklus. Das Metall übernimmt dabei zwei Aufgaben: Zum einen agiert es als Initiator und zum anderen als Gegenkation für jegliche anwesenden Radikal anionen. Das Metall wird im Initiierungsschritt oxidiert und dann aber nie wieder reduziert. Jeder Initiierungsschritt führt über den Kettenzyklus zu multiplen Produkten. (In der Variante des smarten Initiators würde ein Reduktionsmittel zugegeben, das M aus dem verbrauchten M⁺ regeneriert.)

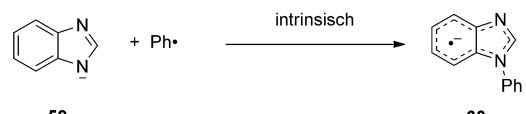
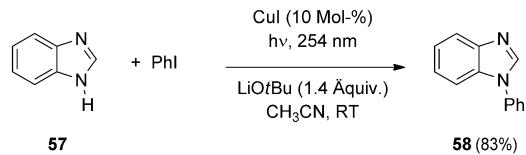
Der Mechanismus des entsprechenden Metall-katalysierten Zyklus ist rechts dargestellt. Die ET-Reaktion vom Metall zum Substrat ist nicht wie in der Elektron-Katalyse ein Schritt außerhalb des Zyklus, sondern er läuft als Schritt (1) in jedem Zyklus ab. Schritt (2) stellt die Umsetzung des Substrat-Radikal anions zum Produkt-Radikal anion dar. Dieses transferiert in Schritt (3) das Elektron zurück auf das Metall und schließt dabei den Zyklus. Hier ist das Metall ein Katalysator, der in zwei Schritten des Zyklus, der Reduktion und der Oxidation, involviert ist. Die oxidierte Form des Metalls agiert wiederum als Gegenkation eines Radikal anions.

Die Tatsache, dass diese beiden Mechanismen sich fundamental unterscheiden, bedeutet aber nicht, dass sie sich auch leicht experimentell unterscheiden lassen. Sämtliche Intermediate sowie auch zwei der drei Reaktionsschritte der linken Seite finden sich auch auf der rechten Seite. Die Um-

(a) Basen-vermittelte Cyclisierung eines o-Halogenaryltosylhydrazons



(b) Basen-vermittelte Addition eines Arylhalogenids an Benzimidazol



60
ET auf PhI,
Elektron-Katalyse, Kette;
ET auf Cu,
Metall-Katalyse, nicht-Kette

Abbildung 27. Beispiele von S_{RN}1-Reaktionen. Elektron-Katalyse oder Metall-Katalyse?

setzung des Substrat-Radikal anions zum Produkt-Radikal anion ist intrinsisch in beiden Zyklen, und der Initiierungsschritt der Elektron-Katalyse links ist der Radikal-erzeugende Schritt (1) im rechten Zyklus.

Einige dieser Aspekte sind an den zwei Beispielen in Abbildung 27 erläutert.^[66] In beiden Reaktionen sind Radikale involviert. Die Addition von Radikalen an π -Systemen konjugierter Anionen ist die eine S_{RN}1-Typ-Reaktion definierende Transformation.^[59] Im ersten Beispiel reagiert das Tosylhydrazone 51 mit K₂CO₃ (2 Äquiv.) und 10 % des *trans*-Cyclohexan-1,2-diamins 52 in Toluol bei Raumtemperatur in 99 % Ausbeute zum 1*H*-Indazol 53.^[66a] Der intrinsische produktbildende Schritt könnte die radikalische Cyclisierung des distonischen Radikal anions 54 zum konjugierten Radikal anion 55 sein. Da das Reaktionssystem keine redoxaktive Spezies enthält, reagiert dieses Radikal anion wahrscheinlich mit der konjugierten Base des Vorläufers (56) über ET und schließt dadurch den Zyklus in einem Elektron-Katalyse-

Mechanismus. Die Triebkraft für diesen Schritt ist primär die Bildung eines Bromidions während oder direkt nach dem ET.

Im zweiten Beispiel wird über UV-Belichtung des Benzimidazols **57** und Iodbenzol mit LiOtBu (1.4 Äquiv.) und 10% Kupferiodid (CuI) in Acetonitril das 1-Phenylbenzimidazol **58** in 83 % Ausbeute gebildet.^[66b] Der intrinsische produktbildende Schritt der Reaktion ist wahrscheinlich die Addition des Phenylradikals an die konjugierte Base des Benzimidazols **59**. Hier ist jedoch ein redoxaktives Metall zugegen (Kupfer). Das konjugierte Radikalanion **60** könnte nun ein Elektron direkt auf das Iodbenzol transferieren – in diesem Fall handelte es sich um eine Kupfer-initiierte, Elektron-katalysierte Reaktion. Oder **60** könnte ein Elektron auf Kupfer transferieren, welches dann in einem zweiten Schritt dieses auf Iodbenzol weiter überträgt.

Der Unterschied ist von Bedeutung, da in Fällen, in denen ein Übergangsmetall nicht als Redoxkatalysator, sondern als Initiator wirkt, sich dieses durch andere Initiatoren ersetzen lässt. Das einfache Iodidion agiert z. B. oft als effizienter Initiator in Elektron-katalysierten Prozessen. Zwei typische Beispiele solcher Elektron-katalysierter, radikalischer Kaskadenreaktionen sind in Abbildung 28 aufgeführt.

Die *ortho*-Silylbiaryle **61** reagieren mit TBHP (3.3 Äquiv.) in Benzol unter I^- -Initiierung (Tetrabutyl-

ammoniumiodid, TBAI) bei erhöhter Temperatur zu den Silafluoren **62**, wertvollen Verbindungen im Bereich der Materialwissenschaften.^[67] Es wird angenommen, dass die Initiierung der Kaskade über einen ET vom Iodidanion zu TBHP unter Erzeugung des *tert*-Butoxyl-Radikals und des Hydroxyanions erfolgt. Das Alkoxy-Radikal reagiert dann mit dem Silan **61** durch H-Abstraktion unter Bildung eines Silazentrierten Radikals, das anschließend zum entsprechenden Cyclohexadienyl-Radikal cyclisiert. Deprotonierung des Cyclohexadienyl-Radikals liefert ein Biaryl-Radikal anion, das ein gutes ET-Reduktionsmittel darstellt. Formale Freisetzung eines Elektrons führt dann unter Schließung des katalytischen Zyklus zum Silafluoren **62**. Wir suggerieren damit jedoch nicht, dass ein freies Elektron während der Reaktion auftritt (kommt nicht vor). Jedoch ist dieser Formalismus der Darstellung eines Elektrons im Zyklus ein sehr gutes Hilfsmittel, um festzustellen, ob Elektron-Katalyse abläuft oder nicht (im letzteren Fall befindet sich das Überschuss-Elektron nicht permanent im Zyklus).

TBAI ist auch ein guter Initiator für die Elektron-katalysierte Reaktion der *ortho*-Aminobiphenyle **63** mit verschiedenen Alkinen zu den Phenanthrenen **64**.^[68] Kommerziell erhältliches Isoamylnitrit diente als Oxidationsmittel dieser Kaskaden. Die Reaktionen laufen über *in situ* mit Isoamylnitrit erzeugte Diazoniumsalze **65** ab. ET-Reduktion von **65** liefert die Arylradikale **66**, welche an Alkine unter Erzeugung der Vinylradikale **67** addieren. Basen-vermittelte homolytische aromatische Substitution^[60] liefert schließlich die Phenanthrene **64**. Das bei der Initiierung erzeugte Elektron trägt in der BHAS-Sequenz die Kettenreaktion über Reaktion mit dem Diazoniumsalz **65**. In vielen Fällen der BHAS wird ein intermediäres Radikal unter Bildung eines stark reduzierenden Radikal-anions deprotoniert. Da sich jedoch Diazoniumsalze leicht reduzieren lassen, könnte hier auch das intermediäre Radikal diese Aufgabe erfüllen. Die Base würde dann zur Aromatisierung benötigt. Das während der Diazoniumsalz-Erzeugung entstandene Alkoholat wirkt in dieser Sequenz als Base.

Elektron-katalysierte Reaktionen können auch elektrochemisch^[69] oder photochemisch initiiert werden. So zeigten Ryu und Mitarbeiter z. B. kürzlich, dass einfache Belichtung von Aryliodiden und Dialkylaminen unter hohem Kohlenstoffmonoxid-Druck ohne zusätzliche Additive direkt in guten Ausbeuten Amide ArCONR_2 liefert.^[70] Elektron-transfer-Katalyse mittels Photoinitiiierung wurde dabei als Mechanismus vorgeschlagen.

5.2.5.2. *Loch-Katalyse*

Die Umkehrung der Elektron-Katalyse ist die Loch-Katalyse, bei der ein Elektron im Initiierungsschritt aus dem Substrat entfernt anstatt addiert wird. Das bei der Oxidation erzeugte Substrat-Radikalkation-Intermediat kann dann bei niedrigerer Temperatur unterschiedliche Reaktionen eingehen. In der Regel handelt es sich dabei um pericyclische Reaktionen. Die Produkt-Radikalkationen agieren schließlich als Oxidationsmittel zur Produktbildung. Hierbei wird wiederum ein Substrat-Radikalkation erzeugt und so die intrinsische Kette fortgepflanzt. Substituierte Radikalkationen können

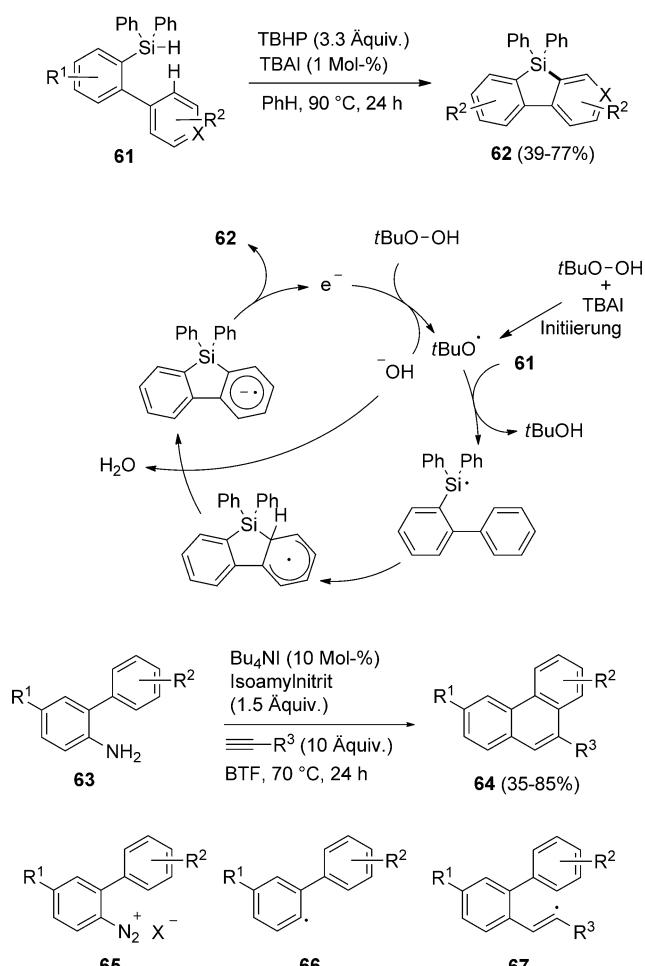


Abbildung 28. Elektron-katalysierte, radikalische Kaskadenreaktionen.

manchmal auch als Säuren agieren. Daher ist Sorgfalt bei der Unterscheidung zwischen einem Radikalkation-Mechanismus und einer Standard-Brønsted-Säure-Katalyse geboten.

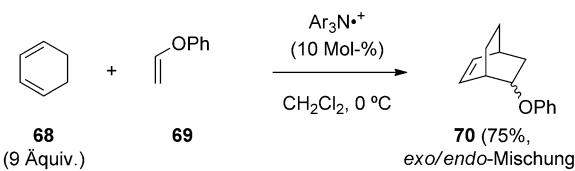
Bauld und andere zeigten, dass Diels-Alder-Reaktionen, sigmatrope Umlagerungen, [2+2]-Cycloadditionen und Alken-Cyclopropanierungen bei tiefen Temperaturen unter Loch-Katalyse durchgeführt werden können.^[71] Relativ stabile Triarylamin-Radikalkationen dienen oft als Initiatoren dieser Kettenreaktionen und Terminierung kann über Deprotonierung der intermediären Radikalkationen oder über Dimerisierung erfolgen. Wenn die intrinsischen Ketten effizient sind, kann die Initiierung bei solchen Prozessen gar endotherm sein.

In Baulds Beispiel in Abbildung 29a reagiert Cyclohexadien **68** mit Phenylvinylether **69** in Anwesenheit von 10 Mol-

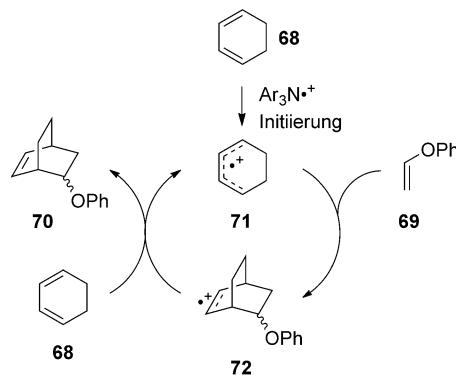
tion des Cyclohexadienyl-Radikalkations **71** mit Phenylvinylether liefert das entsprechende Cycloaddukt-Radikalkation **72**, welches umgehend das Edukt-Cyclohexadien **68** oxidiert. Dabei resultieren das Diels-Alder-Produkt **70** und das Cyclohexadienyl-Radikalkation **71**.

Die Grundlagen dieser Transformation ähneln denen anderer intrinsischer Ketten wie Atom-/Gruppentransfer- und Elektron-Katalyse, obwohl die entsprechenden Umsetzungen sehr unterschiedlich sind. Da zwei neue σ -Bindungen auf Kosten von π -Bindungen geknüpft werden, ist die Cycloaddition exotherm. Gleichzeitig wird jedoch Energie wieder zurückgegeben, da das Produkt-Radikalion (nicht konjugiert) weniger stabil ist als das Vorläufer-Radikalion (konjugiert). Dieser Stabilitätsunterschied stellt die Triebkraft der ET-Reaktion dar. Wie Elektron-katalysierte Kettenreaktionen können Loch-katalysierte Zyklen ebenfalls chemisch, elektrochemisch oder photochemisch initiiert werden. In einem modernen Beispiel zeigten Shores und Ferreira kürzlich, dass Belichtung unterschiedlich Alkylsubstituierter Butadiene **73** in Anwesenheit elektronenreicher Styrole **74** und des Chrom-tris(4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)tetrafluorborat-Salzes in Nitromethan die Cycloaddukte **75** in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten liefert.^[73] Dies könnte eine Loch-katalysierte Cycloaddition mit dem Chrom-Salz in der Rolle des Photoinitiators sein.

(a) *Initiierung der Cycloaddition mit Triarylamin-Radikalkationen*



(b) *Loch-Katalyse-Kettenmechanismus*



(c) *Loch-Katalyse mit Photoinitierung*

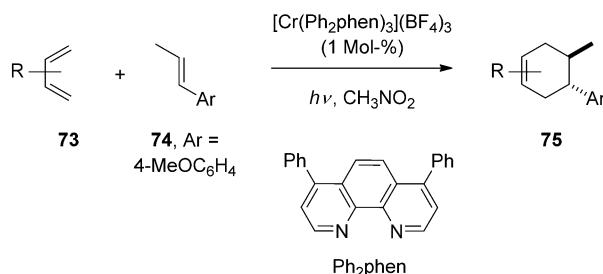


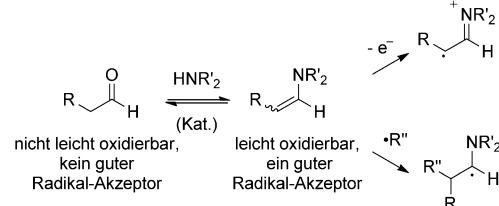
Abbildung 29. Loch-katalysierte radikalische Cycloadditionen.

% eines Triarylamin-Radikalkation-Initiators in 75 % Ausbeute zum Diels-Alder-Produkt **70**, das als Mischung seiner Diastereoisomere anfällt.^[72] Im Loch-Katalyse-Zyklus erfolgt die Initiierung über Loch-Injektion mittels Elektronentransfer vom Dien zum Triarylamin-Radikalkation. [4+2]-Cycloaddi-

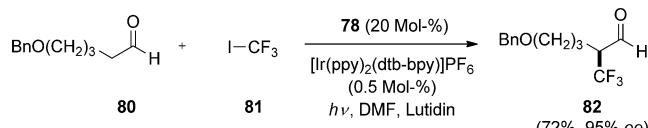
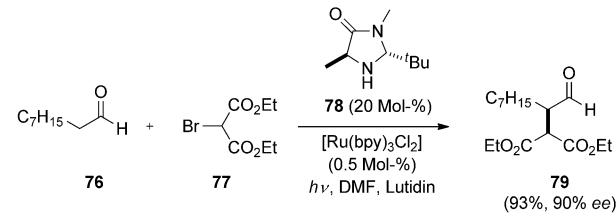
5.2.6. Amin-Katalyse und mögliche intrinsische Ketten mit Enaminen

Amine haben sich in jüngerer Zeit als sehr wertvolle Katalysatoren zur Durchführung unterschiedlicher Radikal-

(a) *Enamin-Katalyse, Grundlagen*



(b) *Beispiele zur Enamin-Katalyse*



bpy = 2,2'-Bipyridyl
ppy = 2-(Pyridin-2-yl)phenyl
dtb-bpy = 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2-biphenyl

Abbildung 30. Enamin-Katalyse: Grundlagen und Beispiele.

reaktionen erwiesen. Diese Reaktionen profitieren von der Einfachheit und der Reversibilität der Imin/Enamin-Bildung aus Aldehyden über den üblichen ionischen Prozess. Das Aldehyd/Enamin-Gleichgewicht ist in Abbildung 30a dargestellt. Der Ausgangsaldehyd wird nicht leicht oxidiert und ist zudem auch nicht ein speziell guter Radikalakzeptor in bimolekularen Reaktionen. Das abgeleitete Enamin lässt sich jedoch leicht oxidiieren und ist auch ein guter Akzeptor von elektrophilen Radikalen. Das katalytische Intermediat (Enamin) unterscheidet sich somit chemisch klar von seinem stöchiometrischen Vorläufer (Aldehyd). Die Entwicklung chiraler Amine mündete schließlich in sehr effizienten Methoden der asymmetrischen Katalyse.

Abbildung 30b zeigt zwei Beispiele, welche die Addition eines elektrophilen Radikals an in situ erzeugte elektronenreiche Enamine als intrinsischen Schlüsselschritt der C-C-Bindungsknüpfung enthalten. Beide Transformationen laufen unter Belichtung mit sichtbarem Licht mit 20 Mol-% des Amins **78** und einer kleinen Menge an Ruthenium-tris-2,2'-bipyridyldichorid oder verwandten Iridiumsalzen wie z.B. $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtb-bpy})]\text{PF}_6$ ($\text{ppy} = 2\text{-}(\text{Pyridin-2-yl})\text{phenyl}$; $\text{dtb-bpy} = 4,4'\text{-Di-}tert\text{-butyl-2,2'-biphenyl}$) ab. In der Reaktion von Octanal **76** mit Diethylbrommalonat **77** fällt der substituierte Aldehyd **79** in 93 % Ausbeute mit 90 % *ee* an.^[74] Die entsprechende Reaktion von 5-Benzylxypentanal **80** mit Trifluormethyliodid **81** liefert den Trifluormethyl-substituierten Aldehyd **82** in 72 % Ausbeute und 95 % *ee*.^[75]

Diese und verwandte Reaktionen werden typischerweise als duale Katalyse-Reaktionen interpretiert, die Amin-Katalyse und Photoredox-Katalyse (weiter unter näher diskutiert) kombinieren.^[76] Jedoch können in einigen dieser Fälle die Transformation auch über eine intrinsische Kette gekoppelt durch Amin-Katalyse ablaufen. Aspekte dieses Mechanismus sind in Abbildung 31 aufgeführt. In diesem Zyklus verhält sich die reduzierte Form des Ru (oder Ir) als Initiator, der das Malonyl-Radikal **83** und ein Bromidion aus Brommalonat **77** erzeugt. Die Bedingungen sind günstig für eine smarte Initiierung (Amine/Enamine können Ru^{3+} zu Ru^{2+} reduzieren), somit sind nur kleine Mengen des Ru- oder Ir-Salzes erforderlich. Abbildung 31b zeigt den intrinsischen Zyklus verzahnt mit dem Enamin-Katalyse-Zyklus. Der innere Zyklus entspricht dem intrinsischen Ketten-Zyklus, der mit der Addition des Malonyl-Radikals **83** an das Enamin **84** unter Bildung des Adduks **85** startet. Dieses ist ein reduzierendes Radikal, das nun ein Elektron auf das Ausgangs-Brommalonat **77** unter Bildung des Malonyl-Radikals **83** (Teil des Radikalzyklus) und des Iminiumbromids **86** (Teil des Enamin/Aldehyd-Zyklus) transferiert. Abbildung 31b zeigt diesen Schritt als „outer-sphere“-Elektrontransferreaktion, und die Triebkraft ist die Erzeugung der stabilen Iminium- und Bromid-Ionen. In Richtung Produkt ist der Enamin-Katalyse-Zyklus vereinfacht dargestellt: direkter Austausch (anstelle des Stufenprozesses) zwischen dem Produkt-Iminiumion **86** und dem Aldehyd führt zu Produkt **87** und dem Ausgangs-Enamin **84**.

Wie auch bereits beim oben aufgeführten Zinnhydrid-Beispiel angemerkt, handelt es sich hierbei um Amin-Katalyse einer Radikalreaktion, obwohl die Amin/Enamin-Chemie ionischer Natur ist. Dies kann durch Entfernen des

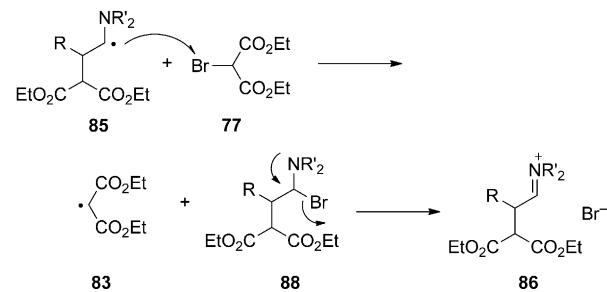
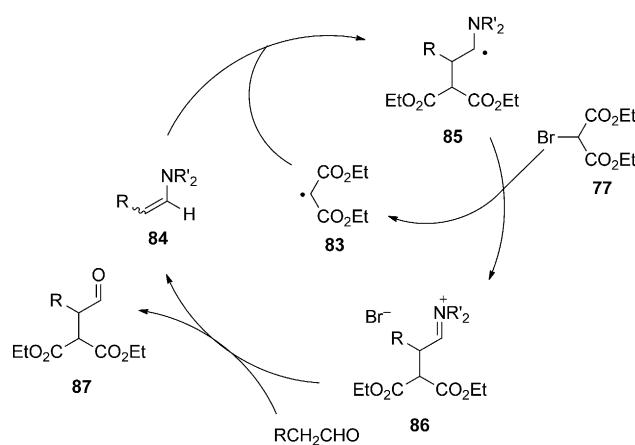
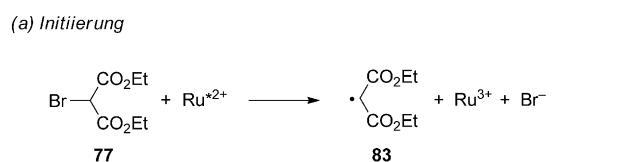


Abbildung 31. Enamin-Katalyse gekuppelt mit Initiierung (a) und einem intrinsischen Ketten-Zyklus über Elektron-Transfer (b) oder Atom-Transfer (c).

Radikals **85** vom Amin-Katalyse-Zyklus leicht verifiziert werden. Ohne dieses Radikalintermediat würde der Amin-Katalyse-Zyklus kollabieren. Ebenfalls denkbar wäre ein intrinsischer Zyklus über einen „inner-sphere“-Elektronentransfer, und Abbildung 31c zeigt die entsprechenden Schritte, welche sich vom „outer-sphere“-Zyklus in Abbildung 31b unterscheiden. Addukt-Radikal **85** abstrahiert ein Bromatom von **77** unter Erzeugung eines α -Bromamins **88** und des Malonyl-Radikals **83**. Dieser Schritt schließt den intrinsischen Zyklus. Das α -Bromamin **88** ist ein neues Intermediat in der Enamin-Route, das sehr schnell zum Iminiumion **86** ionisiert und dabei den Zyklus schließt. Der Radikalschritt in Abbildung 31c ist eine Standard-Atomtransferreaktion. Dieser Mechanismus sollte somit für Iodide und Bromide (gute Halogen-Donoren) als Substrate in Erwägung gezogen werden. Die Atomtransferreaktion kann nahe thermoneutral oder gar leicht endotherm (sowohl Ausgangs- als auch Produkt-Radikale sind resonanzstabilisiert) ablaufen, allerdings ist sie Polaritäts-anangepasst und, falls sich eine schnelle ionische Reaktion anschließt, nahezu irreversibel.

Der intrinsische Kettenmechanismus, in welchem die Metallsalze die Rolle der Photoinitiatoren einnehmen, steht in direkter Konkurrenz zum gewöhnlichen Photoredoxmechanismus (nicht-Kette), bei dem die Salze Katalysatoren sind. Die beiden Mechanismen lassen sich über experimentelle Bestimmung der Quantenausbeuten unterscheiden.^[22b]

6. Intrinsische Kettenzyklen und nicht-Ketten-Redoxkatalyse-Reaktionen sind oft verzahnt

In Abschnitt 5.1 haben wir die entscheidenden Unterschiede zwischen Kettenreaktionen und nicht-Kettenreaktionen hervor. Nachfolgend führen wir ein paar Charakteristika von nicht-Kettenprozessen unter Redoxkatalyse auf. Wie immer weisen diese Transformationen sowohl intrinsische (Katalysator-freie) als auch katalysierte Schritte auf. Die intrinsischen Schritte sind dabei meistens die interessierenden bindungsbildenden Reaktionen: Additionen und Cyclisierungen von Kohlenstoff- oder Heteroatom-zentrierten Radikalen. Die katalysierten Schritte sind oft die Erzeugung von Radikalen oder Radikal anionen und die Entfernung der finalen Radikale oder Radikal anionen der Sequenz. Solche chemisch nicht-katalysierten nicht-Kettenprozesse sind oft mit Kettenreaktionen verzahnt. Damit meinen wir, dass die unterschiedlichen Mechanismen zwei oder mehr identische Schritte aufweisen. Dies wiederum gestaltet die Unterscheidung der Mechanismen, ob der eine oder der andere oder gar beide parallel operieren, auf Basis von präparativen Kontrollexperimenten sehr schwierig.

6.1. Chemische Redoxkatalyse von nicht-Ketten-Reaktionen

Redoxkatalyse mit einem Organokatalysator erfolgt in der Regel über Elektrontransferreaktionen. Redoxkatalyse mit Metallen kann über Elektrontransfer oder über Atom-/Gruppentransfer ablaufen. In beiden Fällen sind zwei Oxidationsstufen des Katalysators involviert; der Katalysator wird in einem Schritt des Zyklus oxidiert und dann in einem anderen Schritt reduziert. In der Redoxkatalyse wird ein langsamer Schritt einer intrinsischen Kette, der nicht effizient abläuft, ersetzt. Dies gilt für beide Fälle. In der Atom-/Ligandtransfer-Katalyse ist die intrinsische Kette eine Standard-Atomtransferreaktion. Im Fall des Elektrontransfers ist dies eine Elektron- oder Loch-katalysierte Kette. Falls Metalle als Katalysatoren genutzt werden, kann für Redoxkatalyse auch noch ein dritter Reaktionsweg beschritten werden: Ein Metall, welches ein ungepaartes Elektron aufweist, kann mit einem Radikal eine Metall-Radikal-Bindung knüpfen. Dieser Reaktionsweg zeigt drei Schritte, in denen das Metall involviert ist und weist auch drei unterschiedliche Katalysator-Oxidationsstufen auf.

6.1.1. Chemische Redoxkatalyse von Elektrontransferreaktionen

Ein oft auftretendes Problem in Elektron-katalysierten Kettenreaktionen ist, dass Elektrontransferreaktionen zwischen organischen Radikalen oder Radikal anionen und orga-

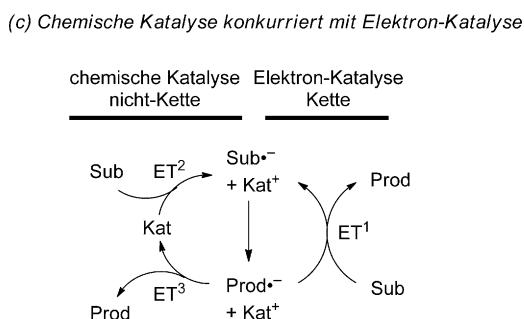
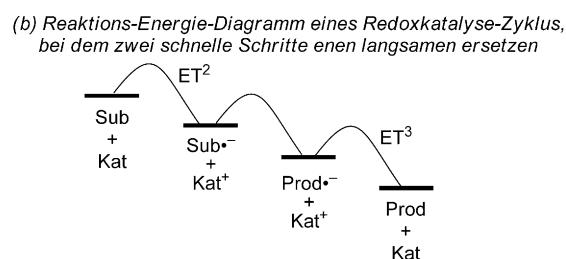
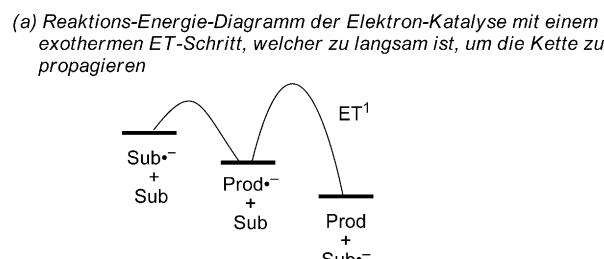


Abbildung 32. Redoxkatalyse mit einem chemischen Katalysator.

nischen Substratmolekülen langsam sind, dies selbst bei exothermen Reaktionen. Wenn dieser Turnover-Schritt fehlschlägt, wird die Kette nicht weiter propagiert. Ein einfaches Reaktions-Energie-Diagramm zu dieser Problematik ist in der Abbildung 32 a aufgeführt (Problemschritt dabei als ET¹ markiert). Unter Nutzung eines Metall- oder Redoxkatalysators, dessen Redoxpotential den zwei ET-Schritten angepasst ist, lässt sich dieses Problem lösen. Dies ist im Reaktions-Energie-Diagramm in Abbildung 32 b gezeigt. In reduktiver Redoxkatalyse reduziert idealerweise der niedrigere Oxidationszustand des Katalysators den Vorläufer (ET²), und die daraus erzeugte Form des Katalysators mit höherem Oxidationszustand wird dann das letzte reaktive Intermediat zum Produkt oxidiert (ET³). In der oxidativen Redoxkatalyse sind die Rollen verdreht.

Im Idealfall weisen sämtliche Schritte niedrige Barrieren auf, und die Intermediate in der Sequenz nehmen im Reaktionsverlauf in Energie ab, obwohl in der Praxis auch Ausnahmen mit nahe-thermoneutalen oder leicht endothermen Schritten auftreten. Der langsame Schritt einer Elektron-katalysierten Kette (ET¹, Elektrontransfer vom Produkt-Radikal anion auf den Vorläufer) wird durch zwei Katalysator-vermittelte Schritte ersetzt (das Elektron wird dabei vom Produkt-Radikal anion auf den Katalysator mittels ET³ weitergeleitet und findet dann über ET² zurück zum Substrat).

Kupfer- und Eisensalze gehören zu den am meisten verwendeten Redoxkatalysatoren, aber im Prinzip sind auch

viele andere Metalle dazu befähigt. Die Fenton-Reaktion ist der Prototyp dieser allgemeinen Reaktionsklasse, und es finden sich hierzu in der Literatur sehr viele Beispiele, alte und auch welche jüngerer Natur.

Redoxkatalyse mit einem chemischen Katalysator läuft über den in Abbildung 32c links dargestellten katalytischen Zyklus ab. Dies ist eine typische chemisch-katalysierte Reaktion, weil der Katalysator mehr als ein Initiator oder Gegenion ist. Der Katalysator ist direkt in zwei Schritten des Zyklus involviert und er kommt zudem in zwei Oxidationsstufen vor. Chemische Redoxkatalyse umfasst nicht eine Kettenreaktion; sie umfasst einfach einen katalytischen Zyklus. Da jedoch der erste Schritt im katalytischen Zyklus (ET^2 vom Katalysator auf das Substrat) ein Initiierungsschritt einer Elektron-katalysierten Reaktion darstellt, kann die intrinsische Kette im rechten Zyklus der Abbildung 32c nach wie vor ablaufen, wenn die entsprechenden Schritte kinetisch kompetent sind. Mit anderen Worten: chemische Redoxkatalyse und Elektron-Katalyse sind in direkter Konkurrenz.

Diese Typen verzahnter Reaktionen können in unterschiedlichem Rahmen mit unterschiedlichen formalen Ladungen auftreten. Reduktionen von kationischen Substraten führen z. B. eher zu Radikalen als zu Radikal-anionen. Oft sind Halogenide involviert, bei denen das Produkt des ersten ET -Schrittes wiederum ein Radikal (und ein Halogenid-Anion) liefert. Alexanian veröffentlichte z. B. kürzlich Pd-vermittelte Heck-Reaktionen von Alkyliodiden.^[77] Das Iodid **89** wurde in guter chemischer Ausbeute in das cyclische Alken **90** überführt (Abbildung 33). Obwohl nicht ganz verstanden, erwies

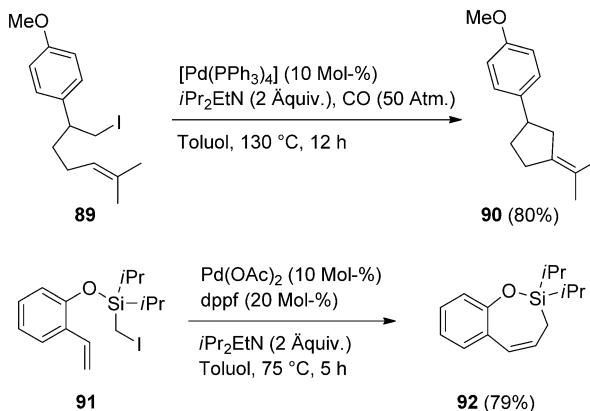


Abbildung 33. Pd-vermittelte Cyclisierungen, welche Heck-Reaktionen ähneln, aber Selektivitäten von typischen radikalischen Prozessen zeigen.

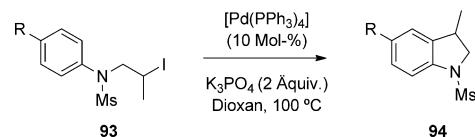
sich die Zugabe von CO für diese Umsetzung als essenziell. Gevorgyan nutzte denselben Ansatz in der Heck-Cyclisierung von Iodid **91** zu **92**.^[78] In beiden Arbeiten finden sich experimentelle Befunde, die darauf hinweisen, dass radikalische Intermediate wahrscheinlicher sind als Organopalladium-Intermediate. Da HI als Nebenprodukt gebildet wird, ist die Base erforderlich.

Solche Reaktionen können über Atomtransfer-Ketten (mit cyclisierten Iodiden als Intermediaten), als Elektron-katalysierte Ketten (mit cyclisierten Kationen als Interme-

dianten) oder als nicht-Ketten-Redoxkatalysen mit Palladium (mit wiederum cyclischen Kationen als Intermediaten) ablaufen. In den beiden ersten Fällen mit Kettenreaktionen kann das niedervalente Palladium als Initiator, als smarter Initiator oder als Reduktionsmittel von Inhibitoren agieren. Pd^0 ist ein praktischer (aber teurer) Initiator für viele Iod-atomtransfer-Cyclisierungen.^[13a] Atomtransfer-Ketten sind wahrscheinlich, wenn sp^3 -hybridisierte Iodide eingesetzt werden und wenn die Produktradikale weniger oder ähnlich stabil sind wie die Ausgangsradikale.

Abbildung 34a zeigt eine verwandte Pd-vermittelte Addition an einen aromatischen Ring.^[79] Die Reaktion von **93**

(a) Reaktion



(b) Palladium-Katalyse und Elektron-Katalyse

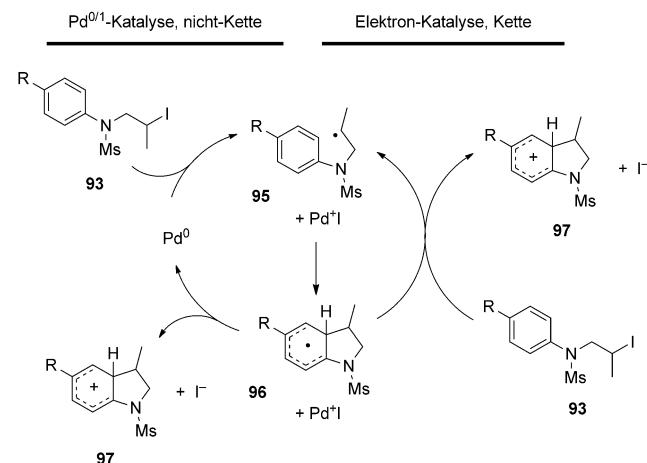


Abbildung 34. Redoxkatalyse mit Palladium oder eine Palladium-initiierte Elektron-katalysierte Kettenreaktion?

mit 10 % Palladium-tetrakis(triphenylphosphin) und K_3PO_4 in Dioxan bei 100 °C liefert **94**. Wiederum zeigen Kontrollexperimente, dass eine radikalische Cyclisierung involviert ist. Dieses und die in Abbildung 33 aufgeführten Beispiele haben gemeinsam, dass die Produkte von stabilen Kationen über Deprotonierung abgeleitet werden können. In Abbildung 34b führen wir auf, wie chemische nicht-Ketten-Katalyse und Ketten-Elektron-Katalyse bei der Bildung von **94** konkurrieren können. Falls der Ketten-Weg rechts überwiegt, handelt es sich um eine Palladium-initiierte Elektron-katalysierte Kettenreaktion. Falls der nicht-Ketten-Weg links überwiegt, sprechen wir von chemischer Katalyse mit dem $Pd^{0/1}$ -Redoxpaar.

Die Reaktion des Iodids **93** mit Pd^0 unter Erzeugung des Alkyradikals **95** und eines Pd^{I+} -Salzes ist der Initiierungs-schritt im Elektron-katalysierten Weg und der erste Schritt im chemischen Redoxkatalyse-Zyklus. Der intrinsische Schritt

bei beiden Mechanismen ist die Cyclisierung des Alkylradikals **95** zum Cyclohexadienylradikal **96**. In der Elektron-Katalyse transferiert **96** ein Elektron auf das Edukt-Iodid **93** unter Erzeugung des Ausgangsradikals **95** und des stabilen Cyclohexadienylkations **97**. Dieses verliert ein Proton unter Bildung des aromatisierten Produktes **94**. Cyclohexadienylradikale, insbesondere solche mit elektronenschiebenden Substituenten wie **96**, sind relativ gute Reduktionsmittel. Falls jedoch das Cyclohexadienylradikal **96** ein Elektron auf Pd^0 -Iodid unter Bildung von Pd^0 und Kation **97** transferiert, wird der chemische Katalysezyklus geschlossen.

6.1.2. Chemische Redoxkatalyse von Atomtransferreaktionen

Obwohl Iodide und reaktive Bromide unter passenden Bedingungen oft über intrinsische Atomtransfer-Kettenzyklen reagieren, benötigen weniger reaktive Bromide und Chloride chemische Katalyse. Die generische Reaktion, die konkurrierende intrinsische Atomtransfer-Kette und ein nicht-Ketten-Katalysezyklus sind in Abbildung 35 dargestellt.

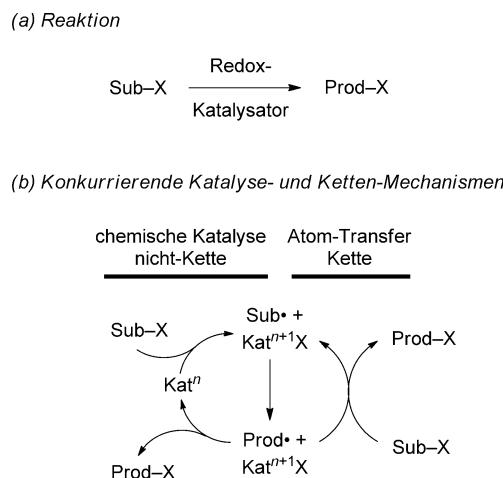


Abbildung 35. Atomtransfer-Reaktionen. Intrinsische Atomtransfer-Ketten, die aufgrund des langsamen Atomtransfer-Schrittes nicht propagieren, können durch einen chemischen nicht-Ketten-Katalysezyklus ersetzt werden.

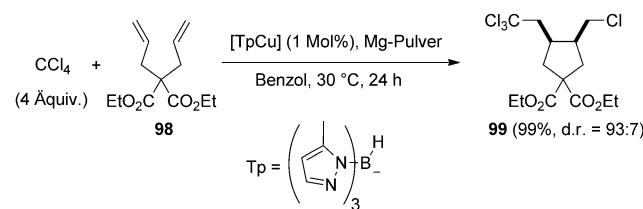
Das ideale Energie-Reaktions-Diagramm für diesen Reaktionstyp sieht dem für den ET-Prozess in Abbildung 33b ähnlich.

Der Schritt der Halogenabstraktion mit dem Katalysator unter Erzeugung des Sub⁺-Radikals ist ein vollwertiger Schritt im chemischen Katalysezyklus und ein Initiierungsschritt im Atomtransfer-Zyklus. Die beiden Zyklen stehen wiederum in Konkurrenz. Insbesondere im Fall der Alkylchloride ist es wahrscheinlich, dass der chemische Katalysezyklus erforderlich ist, da viele (jedoch nicht alle) direkte Chloratomtransfer-Reaktionen langsam sind. Dies ist ein weiterer Fall der Katalyse, bei der zwei schnelle Reaktionen (die beiden Reaktionen, in denen der Katalysator involviert ist) dasselbe Ergebnis liefern wie eine langsame intrinsische Reaktion (die direkte Atomtransferreaktion).

Der klassische Fall dieses Typs der Katalyse ist die radikalische Atomtransfer-Polymerisation (ATRP), für die ausführliche mechanistische Studien die Cu-Katalyse belegen.^[80] Ebenso fanden Cu-Salze breite Anwendung als Katalysatoren in Atomtransfer-Additionen- und -Cyclisierungen.^[80a, 81] Insbesondere CuCl in Kombination mit einem Diaminligand wie Bipyridin wurde erfolgreich in vielen Chlortransferreaktionen eingesetzt.^[82]

Ein jüngeres Beispiel einer Cu-katalysierten Atomtransfer-Cyclisierung mit niedriger Cu-Beladung findet sich in Abbildung 36. Tetrachlormethan reagiert mit dem Bisallyl-

(a) Eine typische Kupfer-katalysierte Atomtransfer-Reaktion



(b) Katalysezyklus

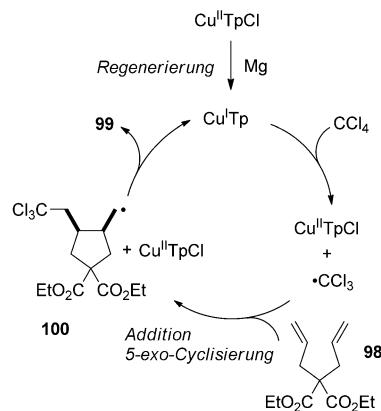


Abbildung 36. Beispiel einer Cu-katalysierten ATRC und Mechanismus.

malonat **98** mit $[\text{CuTp}]$ (1 Mol-%) unter milden Bedingungen in einer Sequenz aus Radikaladdition, Cyclisierung und abschließendem Atomtransfer in hoher Ausbeute zum Addukt **99**.^[83] Eine typische Cu-katalysierte Atomtransfer-Reaktion wurde als Mechanismus vorgeschlagen. Im Initiierungsschritt abstrahiert CuTp ein Cl-Atom von CCl_4 unter Erzeugung von $[\text{CuTpCl}]$ und dem Trichlormethyl-Radikal, welches nun an das Bisallylmalonat **98** addiert. Nachfolgende 5-exo-Cyclisierung liefert das entsprechende primäre exocyclische Radikal **100**. Dieses abstrahiert nun das Cl-Atom vom $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{TpCl}]$ -Komplex. Es bildet sich **99** und dabei wird $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Tp}$ regeneriert. Cu^{II} -Komplexe weisen Radikalcharakter auf. Daher kann der finale Schritt als eine schnelle Reaktion zwischen dem transienden Radikal **100** und dem persistenten Radikal $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{TpCl}]$ betrachtet werden. Das Trichlormethyl-Radikal und auch das cyclisierte Radikal können in konkurrierenden Nebenreaktionen auch dimerisieren, was zu einer Akkumulation des $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{TpCl}]$ -Komplexes führt. Bei zu hoher

$[\text{Cu}^{\text{II}}\text{TpCl}]$ -Konzentration wird die gewünschte intermolekulare Addition unterdrückt. Das Mg als Additiv sorgt jedoch dafür, dass der aktive $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Tp}]$ -Komplex über Reduktion regeneriert wird. Diese Beobachtung zeigt, wie wichtig die Kontrolle der Konzentration der katalytisch aktiven Spezies in solchen nicht-Ketten-Reaktionen ist. Eine zu hohe Konzentration der katalytisch aktiven Spezies kann die Zielreaktion unterdrücken. Falls jedoch zu wenig dieser Spezies vorhanden ist, wird das Produkt ebenfalls nicht gebildet.

6.2. Photoredoxkatalyse von nicht-Ketten-Reaktionen

Photoredoxkatalyse ist Redoxkatalyse mithilfe eines Photons, das vom Photokatalysator absorbiert und dessen Energie schließlich in das Reaktionssystem über Addition oder Entfernen eines Elektrons transferiert wird. Das große Forschungsgebiet wurde bereits oft aus Sicht der Katalyse zusammengefasst.^[21, 76, 84] Im Rahmen dieses Aufsatzes beleuchten wir nun diese Chemie aus der Perspektive der Radikalchemie, welche auch zu verstehen hilft, dass Photoredoxkatalyse und Kettenreaktionen oft verzahnt sind.

6.2.1. Photoredoxkatalyse ist nicht Photosynthese

Die Photosynthese ist der Weg, den die Natur nutzt, um Lichtenergie in Form chemischer Energie zu speichern. Kohlenstoffdioxid und Wasser werden dabei als Substrate in Kohlenhydrate und elementaren Sauerstoff als Produkte überführt. Die Energie der endothermen Reduktion von CO_2 wird vom Licht zur Verfügung gestellt. Anschließender oxidative Metabolismus der Kohlenhydrate setzt die gespeicherte Energie wieder frei. Photoredoxkatalyse wird routinemäßig mit Photosynthese verglichen. In beiden Gebieten werden Photonen unter Erzeugung von aktivierte Zuständen absorbiert, daher ist der Vergleich hier angebracht. Es gibt jedoch einen entscheidenden Unterschied zwischen der Photosynthese und der Photoredoxkatalyse. Die meisten publizierten Photoredox-katalysierten Reaktionen sind klar exotherm. Mit wenigen Ausnahmen erfolgt in der Photoredoxkatalyse somit keine Speicherung von Lichtenergie in Form chemischer Energie. Dieser einfache, jedoch fundamentale Punkt ist in Abbildung 37 über Vergleich mit der Photosynthese skizziert. Dieser thermodynamische Aspekt wird oft beim Lesen aktueller Literatur zur Photoredoxka-

talyse missverstanden. Reaktionen werden in der Regel als mit Licht-getrieben oder mit Sonnenlicht-getrieben (auch andere Terme finden Anwendung) beschrieben, also mit Begriffen, die typischerweise eine thermodynamische Bedeutung haben. Die *Triebkraft* der Photosynthese sind die Photonen (Lichtenergie wird eingeführt). Die *Triebkraft* der Photoredoxkatalyse ist allerdings die erhöhte Stabilität der Produkte im Vergleich zu den Reaktanden (chemische Energie wird freigesetzt).

Daher schlagen wir für synthetische Photoreaktionen abhängig vom genauen Verständnis der Mechanismen folgende Terminologie vor. Die mechanistisch-orientierten Begriffe sind „Licht-getrieben“ für endotherme Reaktionen (photokatalysiert oder nicht), „Licht-initiiert“ für Kettenreaktionen und „Licht-aktiviert“ für photokatalysierte exotherme Reaktionen. Für Reaktionen, wo der Mechanismus nicht klar ist, sind Begriffe wie „Licht-vermittelt“ oder „Licht-induziert“ vorzuziehen. Diese sagen nur, dass Licht erforderlich ist, ohne dabei zu spezifizieren, was es macht.

6.2.2. Die Suche nach dem verlorenen Licht

Das einfache Diagramm in Abbildung 37b ist irreführend, weil das eingebrachte Licht offensichtlich verloren geht. Falls eine Reaktion nicht photogetrieben ist – sie hat bereits ein gebaute thermodynamische Triebkraft –, dann ist Photolyse nicht der ausschließliche Weg diese durchzuführen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Photoredoxkatalyse so wertvoll ist, stellt sich nun die Frage, was mit dem Licht, welches in das System eingebracht wird, passiert? Die Antwort lautet: Das Licht wird in Wärme überführt. Dies ist Energieerhaltung. Jedoch liefert die Energie der Photonen Zugang zu den für die Transformation erforderlichen reaktiven Intermediaten. Die Photonen stellen nicht die Triebkraft zur Verfügung, vielmehr liefern sie die Aktivierungsenergie (daher die vorgeschlagenen Begriffe wie „Licht-Aktivierung“ oder „Photo-Aktivierung“). Licht geht hinein, Aktivierungsbarrieren werden überwunden und anschließend kommt Energie in Form von Wärme zurück. (In der Photosynthese und anderen endothermen Photoreaktionen liefert das Licht ebenfalls die Energie, um Aktivierungsbarrieren zu überwinden. Die Differenz der Energie zwischen den Produkten und den Reaktanden ist dabei ein Teil der Barriere.)

Photoredoxkatalyse ist so wertvoll, weil es schwierig ist, für viele Prozesse einen Redoxkatalysator zu identifizieren, der das richtige Paar von Oxidations- und Reduktionspotential aufweist und zudem beide ET-Schritte genügend schnell zulässt, um eine Redox-katalysierte Kettenreaktion effizient zu propagieren. Für chemische Redoxkatalyse wird somit eine Art „Super-Katalysator“ gebraucht, der in einer Form gerade recht für eine spezifische Oxidation und in seiner anderen Form gerade recht für eine spezifische Reduktion ist. Demgegenüber ist es viel einfacher einen „Halb-Katalysator“ zu finden, einer Spezies, welche die Anforderungen für nur einen Schritt der Redoxkette gut erfüllen muss (entweder Oxidation oder Reduktion, aber nicht beide).

Zum Beispiel wird eine potentiell katalytische Spezies Kat mit einer gegebenen Formalladung in seiner oxidierten Form Kat^+ schnell ein Radikal oder Radikal anion in das

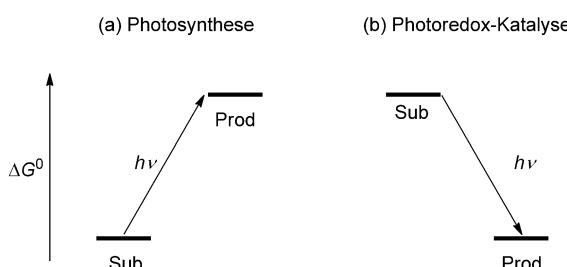


Abbildung 37. Einfaches Energie-Diagramm für a) Photosynthese und b) Photoredoxkatalyse. Photosynthese ist durch Licht getrieben; Photoredoxkatalyse ist über Produktstabilität getrieben.

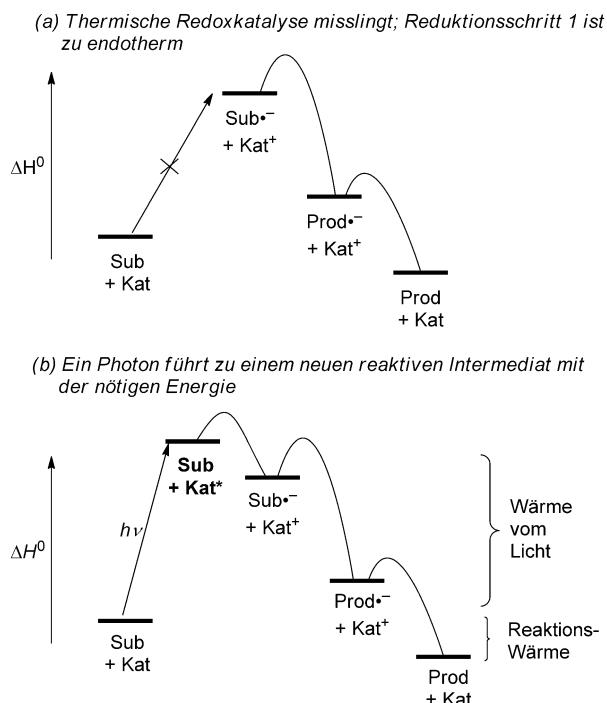


Abbildung 38. Generisches Energiediagramm von a) Redox- und b) Photoredox-Katalyse. Im Fall 1 ist der anfängliche Reduktionsschritt zu endotherm.

Zielprodukt oxidieren. Die resultierende Spezies Kat ist jedoch nicht ein genügend starkes Reduktionsmittel, um den Vorläufer in das Ausgangsradikal oder Radikal anion zu reduzieren. Das hierzu passende Reaktionsprofil findet sich in Abbildung 38a (hier wiederum für den Radikal anion-Fall gezeigt). Man vergleiche dieses Profil auch mit dem des idealen Redoxkatalyse-Profil in Abbildung 32b. Der erste Elektronenübergang vom Katalysator auf das Substrat ist zu endotherm, aber der zweite Elektronenübergang, der das Produkt aus dem Kat^+ bildet, ist günstig. In der Praxis wird die in Abbildung 38a aufgeführte Reaktion nicht funktionieren (das Substrat wird nicht umgesetzt). Ein „Halb-Katalysator“ ist nicht gut genug, um diese Reaktion zu katalysieren.

Das Problem kann jedoch gelöst werden, wenn ein aktiverter Zustand des Katalysators, der ein stärkeres Reduktionsmittel darstellt, über Belichtung zugänglich ist. Dies ist in Abbildung 38b gezeigt. Absorption eines Photons gibt einen neuen Zustand Kat^* (in fetter Schrift aufgeführt), welcher dann diese Energie nutzt, um ein Elektron auf das Substrat zu transferieren. Nach der Realisierung dieser Photoelektronenübergang-Reaktion sind die restlichen Schritte der Redoxkatalyse schnelle exotherme Reaktionen mit niedrigen Barrieren, welche thermisch zum Produkt bergabwärts ablaufen.

Die Lichtenergie, welche zur Durchführung der endothermen Reaktion erforderlich ist, wird in das System über Wärmefreisetzung rückgeführt. Lichtenergie ist zwischenzeitlich in chemische Energie überführt worden, eine Barriere kann dann überwunden werden und anschließend wird Wärme freigesetzt. Je nach gewähltem Photoredox-Kataly-

sator, je nach Intermediate (Ionen, Moleküle, Radikale und Radikal anionen) und je nach Schritt der Photoaktivierung können noch andere Varianten dieser Photoredoxzyklen auftreten. Die Gemeinsamkeit dieser Systeme besteht darin, dass jeweils ein chemischer Redoxkatalysezyklus formuliert werden kann und dass einer der Schritte im Zyklus zu endotherm (zu langsam) ist, um einen Zyklus zu tragen, der reaktive Radikale und Radikal anionen involviert. Dieser endotherme Schritt wird durch einen exothermen Schritt ersetzt. Dieser läuft über den photoaktivierten Zustand des Katalysators ab, welcher ein besseres Reduktions- oder Oxidationsmittel darstellt.

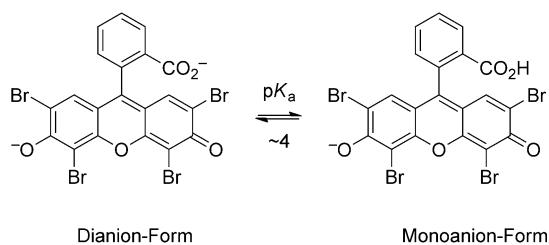
6.2.3. Photoinitiierung oder Photokatalyse?

Für viele Reaktionen, die als Photoredox-katalysierte Prozesse beschrieben wurden, lässt sich im Prinzip ein exothermer Elektronenübergang (oder Atomtransfer) direkt vom Produktradikal auf das Substrat formulieren. Dies wiederum heißt, dass intrinsische Ketten mit nicht-Ketten-Photoredoxkatalyse konkurrieren können. Wie bei der Redoxkatalyse ist einer der beiden ET-Schritte in einem photokatalytischen Zyklus ein Initiierungsschritt einer potentiellen intrinsischen Kette. Falls nun auf Basis dieses Schrittes eine Kettenreaktion propagieren kann, ist das Resultat eine photoinitierte nicht aber eine photokatalysierte Reaktion. Kann darüber hinaus das Substrat oder ein anderes Reagens den verbrauchten Initiator regenerieren, sprechen wir von smarter Initiierung. Dieses Szenario ist ähnlich dem in Abbildung 35, in dem die Kettenreaktion und der katalytische Photoredoxzyklus in direkter Konkurrenz stehen. Abhängig von den Geschwindigkeiten des Elektronenübergangs vom Produktradikal auf die oxidierte Form des Katalysators oder auf das Substrat kann dabei der eine oder der andere Weg dominieren. Eines der problematischsten Experimente zur Unterscheidung zwischen Photoinitiierung oder Photokatalyse ist das Ausschalten des Lichtes. Allgemein wird geglaubt, dass Kettenreaktionen auch nach dem Ausschalten des Lichtes ablaufen, wohingegen die nicht-Kettenreaktionen umgehend stoppen. Dies ist im Prinzip korrekt, aber nur auf einer sehr kurzen Zeitskala. Bei ausbleibender frischer Initiierung kommen die Ketten während der Standard-Laborzeitskala über Termierung zum Erliegen. Daher ist es normal, dass beim Ausschalten des Lichtes photoinitierte Kettenreaktionen und photokatalysierte nicht-Kettenreaktionen stoppen. Oft wird in der Literatur dieses Experiment missinterpretiert. Das Ausschalten des Lichtes im präparativen Experiment zeigt ausschließlich, dass Licht für die Umsetzung erforderlich ist. Aber dieses Experiment lässt keine Schlüsse bezüglich der Rolle des Lichtes zu. Der Verlauf einer Kettenreaktion kann nach dem Ausschalten des Lichtes verfolgt werden, allerdings sind hierzu zeitaufgelöste spektroskopische Techniken wie die Laser-Flash-Photolyse erforderlich.

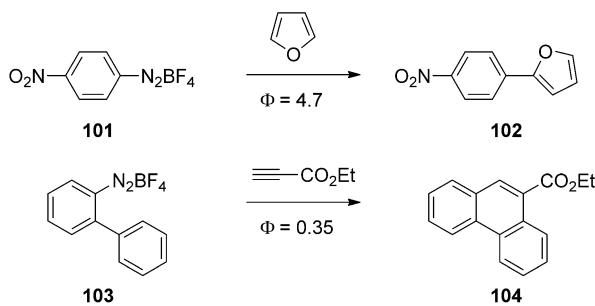
Die Unterscheidung von chemischer Katalyse und chemischer Initiierung kann schwierig sein. Allerdings gibt es ein brauchbares Experiment im Bereich der Photochemie. Die Bestimmung der Quantenausbeute (Φ) ist ein sehr nützlicher Weg, um photoinitierte von photokatalysierten Reaktionen zu unterscheiden.^[22] Die Quantenausbeute ist die Zahl der

Substrate, die pro Photon umgesetzt werden. Photokatalisierte Reaktionen zeigen eine maximale Quantenausbeute von 1. In der Praxis ist die Quantenausbeute aufgrund des strahlunglosen Zerfalls anderer energieverbrauchender Prozesse allerdings meistens < 1 . Bei photoinitierten Reaktionen ist die Quantenausbeute typischerweise größer als 1 und kann, falls die Kette effizient ist, auch sehr viel größer sein. Ein Photoinitiierungsereignis führt zu mehreren Äquivalenten an Produkt. Majek et al. bestimmten kürzlich Quantenausbeuten für Reaktionen von Arendiazonium-Salzen, die durch den organischen Farbstoff Eosin Y vermittelt werden.^[22a] In Abbildung 39a,b ist die Struktur von Eosin

(a) Eosin Y, wahrscheinlich unter nicht-aziden Bedingungen vorliegend



(b) Quantenausbeuten zweier typischer Diazoniumsalz-Reaktionen
Eosin Y, $h\nu$, DMSO



(c) Intermediäre Radikale

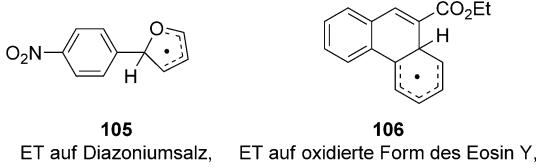


Abbildung 39. Die Bestimmung der Quantenausbeute der Reaktion mit Eosin Y liefert den Hinweis, ob der Prozess über Elektron-Katalyse oder Photoredoxkatalyse abläuft.

Y zusammen mit typischen Ergebnissen aufgeführt. Die Photolyse des Diazonium-Salzes und Furan in Anwesenheit von Eosin Y in DMSO lieferte im präparativen Experiment das Addukt **102**.^[85] Die Quantenausbeute bei diesem Experiment lag bei ca. 4.7. Demgegenüber zeigte die vergleichbare Reaktion des Diazonium-Salzes **103** und Ethylpropiolat zu Phenanthren **104**^[86] eine Quantenausbeute von 0.35.

Die Vorläufer dieser Reaktionen sind Kationen und die nach dem Elektronentransfer erzeugten Intermediate Radikale (anstelle von Radikal anionen wie in den allgemeinen Abbildungen oben gezeigt). Die in einer intrinsischen Kette erzeugten Produktradikale sind **105** (aus **101**) und **106** (aus **103**). Eine Quantenausbeute von 4.7 zeigt, dass das Radikal **105** mit dem O-Substituent in der Regel direkt ein Elektron auf das Diazonium-Salz **101** überträgt. Eosin Y ist in dieser Reaktion somit primär ein smarter Initiator, und das Produkt bildet sich größtenteils über Elektron-Katalyse. Die Ketten sind kurz. Aber da die Quantenausbeute des Initiierungsereignisses wahrscheinlich kleiner als 1 ist, entspricht 4.7 der minimalen Länge der Kette.

Demgegenüber zeigt die Reaktion mit dem intermediären Radikal **106** eine Quantenausbeute von 0.35. Dies ist mit einer Kettenreaktion nicht vereinbar (die Quantenausbeute des Initiierungsereignisses müsste sehr klein sein). Wahrscheinlich entspricht die Quantenausbeute von 0.35 dem Initiierungsereignis. Das Radikal **106** transferiert somit primär ein Elektron auf die oxidierte Form des Eosin Y und schließt dabei einen Photoredoxkatalyse-Zyklus. Da der nicht-katalysierte Elektronentransferschritt von **106** direkt auf **103** zu langsam ist, übertrifft in diesem Fall der Photoredoxzyklus den intrinsischen Elektron-Katalyse-Zyklus.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass die chemische Redoxkatalyse, und dabei insbesondere die Photoredoxkatalyse, oft als eine Reaktionsklasse beschrieben wird, aber genauer betrachtet handelt sich um eine Klasse von Reaktionsmechanismen. Diese Mechanismen enthalten echte Katalyse mit einem Katalysator, der typischerweise in zwei Schritten eine intrinsische Elektrontransferreaktion oder Atomtransferreaktion, die in der Regel exotherm und somit über einen Schritt ablaufend zu langsam sind, überbrückt. Redox- und Photoredox-Katalysezyklen sind oft verzahnt mit intrinsischen Kettenzyklus-Mechanismen, welche Initiierung erfordern, entweder ohne Katalysator (Atomtransfer) oder mit Elektron- oder Loch-Katalyse. Ein sicheres Verständnis zum Mechanismus ist von fundamentaler Bedeutung, jedoch auf Basis von experimentellen Befunden nicht immer einfach zu erlangen.

7. Katalyse von nicht-Ketten-Reaktionen: Beispiele

In diesem Abschnitt führen wir ausgewählte Beispiele zur Katalyse von nicht-Ketten-Reaktionen auf. Anstelle des Sortierens auf Basis des Transformationstyps, ordnen wir die Prozesse auf Basis der verwendeten Katalysatoren, da in einigen Fällen die zugrundeliegenden Mechanismen und somit Reaktionstypen nicht verstanden sind. Intrinsische Ketten können in einigen Fällen mit den chemisch katalysierten nicht-Ketten-Reaktionen konkurrieren. Wir werden jedoch die Diskussionen meistens auf die von den Autoren vorgeschlagenen nicht-Ketten-Mechanismen einschränken. Der Hauptpunkt dieses Abschnitts ist die Darstellung des breiten Spektrums an Reaktionstypen, welches mittels radikalischer Prozesse abgedeckt werden kann, und nicht die Darstellung der entsprechenden Mechanismen. Einige der Transformationen sind Netto-Reduktionen oder Netto-Oxidationen und

weisen somit keine intrinsischen Ketten auf. Wenn Radikale erzeugt werden, können diese nichtsdestotrotz oft intrinsische (Katalysator-freie) Reaktionen innerhalb des vorgeschlagenen Zyklus eingehen.

Ein Thema in vielen nicht-Ketten-Beispielen ist die Wichtigkeit von persistenten Radikalen. Wenn Radikal-Radikal-Kupplungen als produktbildende Schritte vorgeschlagen werden, sollte eines der beiden involvierten Radikale typischerweise persistent sein. Andernfalls findet sich keine Basis für eine selektive Kreuzkupplung der beiden unterschiedlichen Spezies. Radikalationen können aufgrund von thermodynamischer Stabilität (Konjugation) oder aufgrund von Ladungsabstoßung bei der Dimerisierung persistenten Charakter aufweisen. Radikal-Radikal-Kupplungen sind daher potentiell produktselektiv. Das Timing ist bei diesen Prozessen kritisch. Die Radikale müssen gleichzeitig mit den Radikalationen (oder danach, falls die Radikalationen sehr langlebig sind) erzeugt werden. Andernfalls bilden sich Produkte über Radikal-Radikal-Kupplungen und andere Reaktionswege.

In diesem Zusammenhang ist es auch angemessen, einige Metalle als persistente Radikale zu betrachten. Dies sind Metalle in Oxidationszuständen mit ungerader Anzahl an Elektronen, welche ein zusätzliches Elektron zum Füllen einer Schale benötigen. Um persistent zu sein, sollten solche Metall-zentrierten Radikale (oder Metalloradikale) mit sich selbst nicht kuppeln oder nicht Metall-Metall-Bindungen ausbilden oder nicht disproportionieren (Ausbildung von Komplexen mit gerader Elektronenzahl). Klassische Beispiele sind Cobalt(II) und Kupfer(II). Es finden sich jedoch weitere Metalle, bei denen mindestens ein Oxidationszustand diese Kriterien erfüllt. Dies sind Metalle, die wahrscheinlich kompetitiv mit Radikalen Kohlenstoff-Metall-Bindungen ausbilden können. In einigen Fällen münden diese Prozesse in der Spaltung der Kohlenstoff-Metall-Bindung mit einem Netto-Elektronentransfer. Das Resultat ist dann eine radikalische/ionische Kreuzungsreaktion. Manchmal erlauben solche Reaktionen auch den Wechsel vom Radikalregime in die Übergangsmetallchemie – eine radikalische/Übergangsmetall-vermittelte Kreuzungsreaktion.

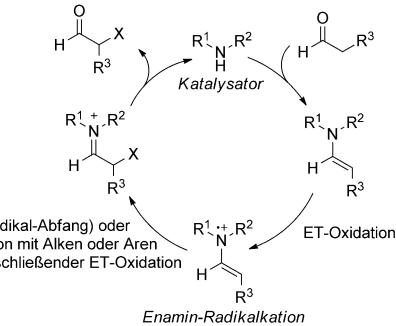
7.1. Amine als Katalysatoren

Wie bereits in Abschnitt 5.2.6 diskutiert, können *in situ* aus einem Aldehyd und einem Amin-Katalysator erzeugte Enamine entweder als Elektron-Donoren in Redoxkatalysezyklen oder als Akzeptoren für elektrophile Radikale reagieren (siehe Abbildung 30a). Ein erstes Beispiel, das den letzteren Reaktionstyp adressiert, findet sich in Abbildung 30b. Da die Ausgangsaldehyde weder als gute Elektron-Donoren (nicht leicht oxidierbar) noch als gute Radikal-Akzeptoren reagieren, können intrinsische Ketten ohne Zuhilfenahme der Amin-Katalysatoren für alle diese Transformationen nicht formuliert werden. Falls nun chirale Amine als Katalysatoren Anwendung finden, können die Produkte in guten bis exzellenten Enantioselektivitäten gebildet werden.

7.1.1. Reaktionen über Enamin-Radikalkationen

Der allgemeine Mechanismus für durch sekundäre Amine katalisierte Reaktionen, die über Enamin-Radikalkationen ablaufen, ist in Abbildung 40a dargestellt. Der Amin-Kata-

(a) Genereller Mechanismus



(b) Beispiele

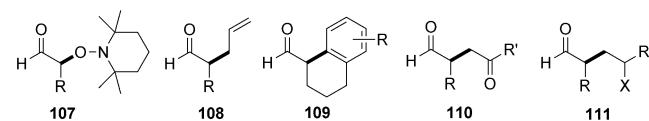


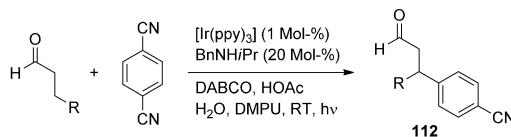
Abbildung 40. Katalyse mit Aminen über Enamin-Radikalkationen.

a) Allgemeiner Mechanismus und b) Beispiele.

lysator kondensiert zuerst mit einem Aldehyd unter Bildung des entsprechenden Enamins, welches anschließend mit einem externen Oxidationsmittel zum Enamin-Radikalkation weiter reagiert. Dieses kann nun mit unterschiedlichen Radikalabfangreagentien wie TEMPO, elektronenreichen Alkenen oder Arenen reagieren. In der Reaktion mit Alkenen oder Arenen wird das dabei erzeugte distonische Radikalkation weiter oxidiert und nach Deprotonierung oder Abfangen mit einem anionischen Nukleophil in das entsprechende α -funktionalisierte Iminiumion umgesetzt. Daher sind bei diesen letzteren Reaktionen mindestens 2 Äquivalente an externem Oxidationsmittel erforderlich. Hydrolyse des Iminiumions liefert schließlich das Produkt unter Freisetzung des Amin-Katalysators.

In Abbildung 40b findet sich eine Auswahl an Produkten, die über direktes Abfangen des entsprechenden Enamin-Radikalkations (siehe 107) oder über Addition der Radikalkationen an Alkene/Arenen mit nachfolgender Oxidation (siehe 108–111) zugänglich sind. Neben anderen Abfangreagentien wurden TEMPO (107),^[87,88] Allylsilane (108),^[89,90] Arene (109),^[89,91] Silylenolether (110)^[92] und Alkene (111)^[93] erfolgreich als Radikalakzeptoren in diesen Reaktionen eingesetzt, und die entsprechenden Produkte 108–111 fielen in der Regel in hohen Ausbeuten und Selektivitäten an. Dies dokumentiert eindrucksvoll den großen präparativen Wert dieser Methoden.

Kürzlich wurde Amin-Organokatalyse auch erfolgreich zur direkten β -Arylierung von Ketonen und Aldehyden angewendet.^[94a] Diese Prozesse laufen über Radikal-Kupplung mit persistenten Dicyanoaren-Radikalionen ab.^[94b,c] Ein Ir-Photoredoxkatalysator wird als kooperativer Katalysator zur

(a) Aldehyd- β -Arylierung: Beispiele

(b) Mechanismus mit zwei gekoppelten Photoredoxkatalysezyklen

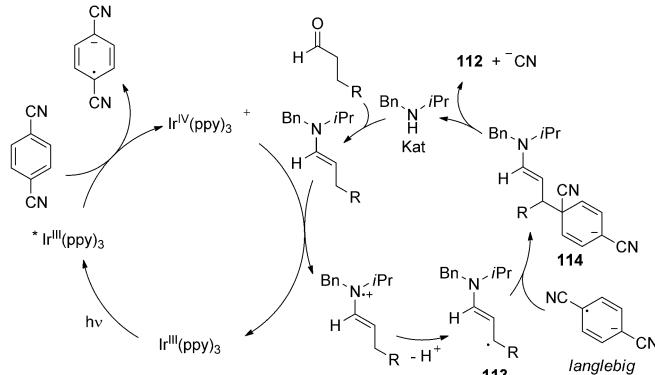


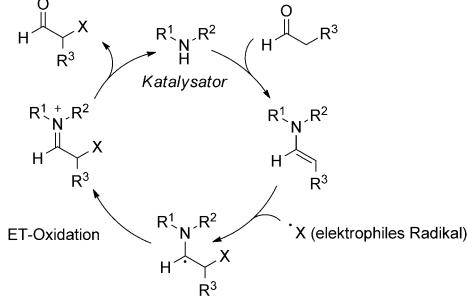
Abbildung 41. β -Arylierung von Aldehyden über kooperative Amin/Photoredox-Katalyse. a) Typische Beispiele und b) Mechanismus mit einem Photoredoxkatalyse-Zyklus gekoppelt mit einem Aminkatalyse-Zyklus.

Durchführung des begleitenden ET-Prozesses im zweiten katalytischen Zyklus eingesetzt. Der Amin-Katalysator reagiert zuerst mit dem Aldehyd zum entsprechenden Enamin, das mit dem Ir^{IV} -Katalysator $[\text{Ir}^{\text{IV}}(\text{ppy})_3]^+$ oxidiert wird (Abbildung 41). Das so erzeugte Enamin-Radikalkation wird anschließend an der β -Position zum C-Radikal **113** deprotoniert, welches schließlich in einer Radikal-Radikal-Kreuzkupplung mit dem Dicyanobenzol-Radikal anion zu Anion **114** weiter reagiert. Das Dicyanobenzol-Radikal anion wird über ET-Reduktion mit dem photoaktivierten $[\text{Ir}^{\text{III}}(\text{ppy})_3]$ -Komplex erzeugt.^[95] Cyanidfragmentierung liefert dann den β -arylierten Aldehyd **112**. Radikale des Typs **113** konnten auch erfolgreich mit in situ erzeugten langlebigen Ketyl-Radikal anionen abgefangen werden.^[96] Die selektive Kreuzkupplung von **113** mit dem Radikal anion wird dabei durch den „persistent radical effect“ (PRE)^[4] gesteuert.

7.1.2. Reaktionen mit Enaminen als Radikalakzeptoren

In situ erzeugte Enamine reagieren effizient als elektronenreiche Alkene mit Benzyl-,^[97] Carbamoyl-^[98] und α -Nitroalkyl-Radikalen^[99] zu den entsprechenden α -Aminyleradikalen, welche über Ein-Elektron-Oxidation zu Iminiumionen weiter reagieren. Anschließende Hydrolyse liefert die α -benzylierten (**115**), α -aminierten (**116**) und α -nitroalkylierten Aldehyde (**117**) in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Abbildung 42). Weitere Beispiele dieses Reaktionstyps finden sich in Abbildung 30b. In diesen Prozessen wird der ET-Oxidationsschritt mit einem Photoredoxkatalysator realisiert, und in einem zweiten gekoppelten Photoredoxkatalysezyklus wird das elektrophile Radikal aus dem Radikalvorräufer über ET gebildet (siehe auch Abbildung 31).

(a) Allgemeiner Mechanismus



(b) Beispiele

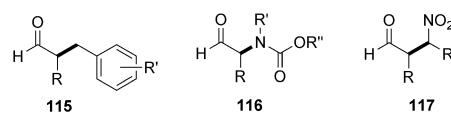
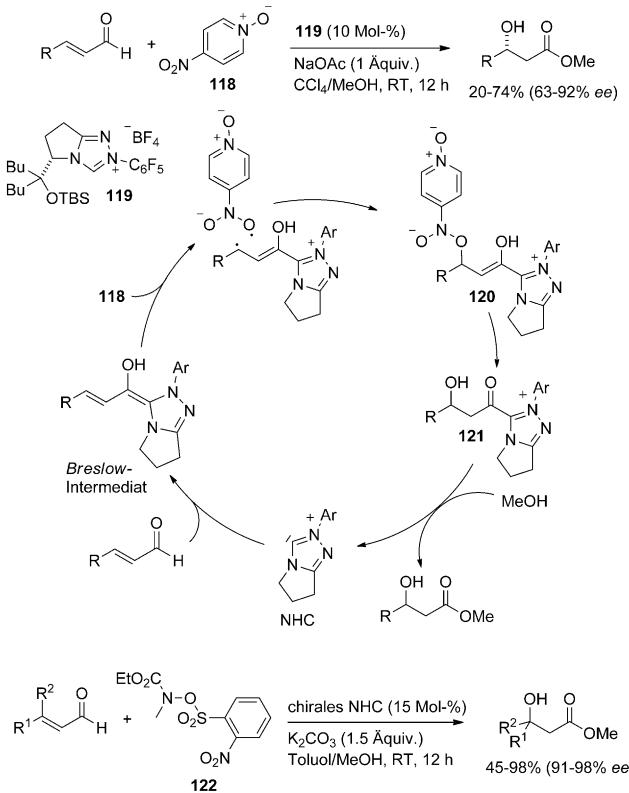


Abbildung 42. Enamine als Radikalakzeptoren: a) allgemeiner Mechanismus und b) Produkte aus der Reaktion von verschiedenen elektrophilen Radikalen mit in situ erzeugten Enaminen (die neu gebildete Bindung jeweils fett hervorgehoben).

7.2. Radikalreaktionen mit N-heterocyclischen Carbenen (NHCs) als Katalysatoren

Radikalchemie unter Nutzung von N-heterocyclischen Carbenen (NHCs) als Katalysatoren ist nahezu unerforscht. Dies überrascht, zumal in jüngerer Zeit große Erfolge auf dem Gebiet der Katalyse mit NHCs erzielt werden konnten.^[100] Rovis zeigte, dass Enale mit dem stöchiometrischen Oxidationsmittel **118** und dem chiralen NHC **119** als Katalysator leicht in moderaten bis guten Ausbeuten und guten Enantioselektivitäten zu β -Hydroxymethylestern umgesetzt werden können (Abbildung 43a).^[101] Im Katalysezyklus reagiert das NHC zuerst mit dem Enal unter Bildung des entsprechenden Breslow-Intermediats. ET-Oxidation mit **118** liefert ein Radikalkation/Radikal anion-Paar. Kreuzkupplung unterstützt durch Coulomb-Anziehung führt zu **120**, das über Nitrosoaren-Fragmentierung und Protontransfer das Acylazolium-Ion **121** ergibt. Methanolysen liefert unter Freisetzung des katalytischen NHC schließlich den entsprechenden Methylester. Einen ähnlichen Prozess publizierten auch Chi und Mitarbeiter.^[102] Höhere Selektivitäten ließen sich mit dem Oxidationsmittel **122** erzielen. Zudem war mit dieser Methode auch die Herstellung von tertiären Alkoholen möglich. Die entsprechenden β -Hydroxyester fielen dabei in guten bis exzellenten Ausbeuten und exzellenten Selektivitäten an.

Das über Reaktion eines NHC mit einem Aldehyd erzeugte Breslow-Intermediat kann auch mit dem milden und kommerziell erhältlichen TEMPO leicht oxidiert werden (Abbildung 43b).^[103] Das dabei erzeugte Radikalkation wird mit einem zweiten Äquivalent an TEMPO leicht weiter zum entsprechenden Acylazolium-Ion oxidiert, das schließlich mit dem TEMPO-Anion, seinerseits über ET erzeugt, abgefangen wird. Es resultieren dabei TEMPO-Ester in exzellenten Ausbeuten.^[104] Wie auch bei der oben diskutierten Amin-Katalyse sind intrinsische Kettenreaktionen bei diesen NHC-katalysierten Radikalprozessen nicht möglich. Der NHC-Katalysator wird während der Reaktion kovalent an das

(a) β -Hydroxylierung mit begleitender Aldehyd-Oxidation

(b) Oxidative Esterbildung

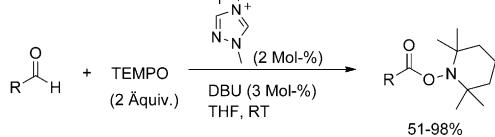


Abbildung 43. NHC-katalysierte Prozesse, die über Radikalkationen als Intermediate ablaufen. a) Stereoselektive β -Hydroxylierung von Enalen mit begleitender Esterbildung und b) TEMPO-vermittelte, oxidative Veresterung.

Substrat gebunden und überführt dieses so in ein gutes ET-Reduktionsmittel. Daher ist ohne NHC-Katalysator eine Kette nicht möglich.

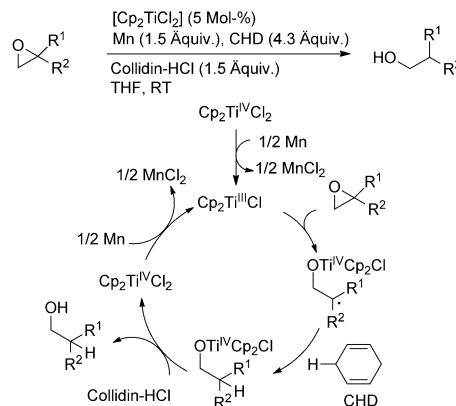
7.3. Übergangsmetalle als Katalysatoren

Wie in Abschnitt 4 oben diskutiert, können Übergangsmetalle als Initiatoren, als Katalysatoren oder als smarte Initiatoren (üben beide dieser Funktionen aus) agieren, und daher ist Sorgfalt bei mechanistischen Diskussionen angebracht. In diesem Abschnitt führen wir ausgewählte Beispiele aus dem Bereich der Übergangsmetall-Katalyse von Radikalreaktionen auf.^[105] Dabei werden Übergangsmetall-vermittelte Radikalreaktionen, die das Übergangsmetall in stöchiometrischen Mengen nutzen, nicht adressiert. Dieser Abschnitt ist auf Basis der Elemente gemäß ihrem Auftreten im Periodensystem organisiert.

7.3.1. Titan-Katalyse

In einer wegweisenden Arbeit führten Nugent und RajanBabu $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ als effizientes stöchiometrisches Reagens für die reduktive ET-Öffnung von Epoxiden ein.^[106] Die katalytische Variante wurde später von Gansäuer und Mitarbeitern entwickelt, die zeigten, dass die bei der Epoxidöffnung anfallenden $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}]$ -Alkoxide mit Collidin-Hydrochlorid unter Bildung der entsprechenden Alkohole und $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2]$ leicht protoniert werden können.^[107,108] Der Ti^{IV} -Dichlorkomplex lässt sich mit elementarem Mangan unter Regenerierung von $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$ reduzieren. Alternativ zu Mangan kann auch Zink als stöchiometrisches Reduktionsmittel bei solchen Transformationen eingesetzt werden. Der katalytische Zyklus für Ti-katalysierte reduktive Epoxidöffnungen ist in Abbildung 44a aufgeführt. Mn reduziert

(a) Reduktive Epoxidöffnung



(b) Reduktive Epoxidöffnung: Anwendungen

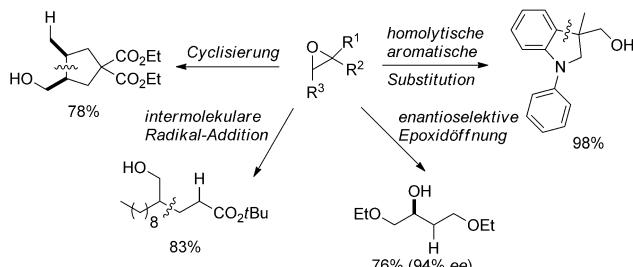


Abbildung 44. Ti-katalysierte reduktive Epoxidöffnungen. a) Reduktive Epoxidöffnung mit katalytischem Zyklus und b) Epoxidöffnung mit anschließender Funktionalisierung des β -Ti-Alkoxy-C-Radikals.

$[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2]$ zum aktiven $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$ -Komplex, welcher das Epoxid reduktiv öffnet. Dabei bildet sich das entsprechende sekundäre oder tertiäre β -Ti-Alkoxy-C-Radikal. Das C-Radikal wird anschließend mit Cyclohexadien (CHD) zu einem Ti-Alkoxid reduziert, das mit Collidin-HCl zum Produktalkohol und dem $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2]$ -Komplex weiter reagiert. Reduktion des Ti^{IV} -Komplexes mit dem stöchiometrischen Reduktionsmittel (Mn) regeneriert den $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$ -Komplex. Dabei schließt sich der katalytische Zyklus.

Anstelle der direkten Reduktion können die intermediären β -Ti-Alkoxy-C-Radikale auch eine radikalische Cyclisierung mit anschließender Reduktion eingehen.^[108] Zudem ist auch das intermolekulare Abfangen des β -Ti-Alkoxy-C-Radikals mit elektronenarmen Alkenen wie *tert*-Butylacrylat möglich (Abbildung 44).^[109] Unter Verwendung eines chiralen Ti^{III}-Komplexes sind enantioselektive Epoxidöffnungen mit dieser Methode realisierbar,^[110] und kürzlich wurde die Epoxidöffnung mit einer homolytischen aromatischen Substitution kombiniert.^[111] [Cp₂Ti^{III}Cl] wurde von Streuff zudem als Katalysator zur reduktiven Aktivierung von α,β -ungesättigten Ketonen in Kombination mit einem stöchiometrischen Reduktionsmittel verwendet.^[112]

7.3.2. Eisen-Katalyse

Eisen ist ein kostengünstiges, leicht zugängliches und umweltfreundliches Metall. Fe-Salze fanden erfolgreich als Katalysatoren in vielen unterschiedlichen Reaktionen Anwendung.^[35] Nicht überraschend für ein redoxaktives Übergangsmetall wurden Fe-Salze auch als Katalysatoren im Gebiet der Radikalchemie eingesetzt. In diesem Zusammenhang ist oxidative und reduktive Radikalchemie zu nennen, und auch einige C-C-Kupplungen, die über Radikalintermediate ablaufen, lassen sich über Fe-Katalyse durchführen.

Oshima und Mitarbeiter zeigten bereits früh, dass reduktive radikalische Cyclisierungen mithilfe eines Fe-Katalysators realisiert werden können.^[113] Das Iodid **123** wurde z.B. erfolgreich in guter Ausbeute zum THF-Derivat **124** cyclisiert (Abbildung 45). Dieser Prozess läuft mit FeCl₂

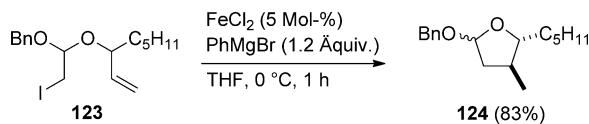


Abbildung 45. Fe-Katalyse in einer reduktiven radikalischen Cyclisierung.

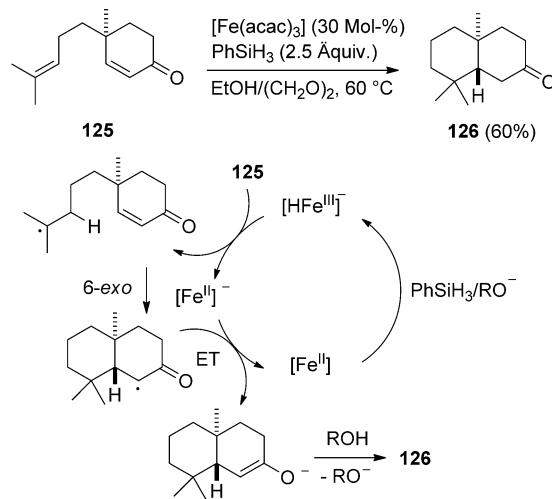
(5 Mol-%) als Katalysator in Kombination mit PhMgBr (1.2 Äquiv.) effizient ab. Die Autoren vermuteten, dass die Reaktion über ET von einem in situ erzeugten reduzierenden Fe-at-Komplex auf das Alkyliodid abläuft. Das dabei erzeugte Radikal geht anschließend eine 5-*exo*-Cyclisierung ein. Die Reduktion des cyclisierten Radikals läuft wahrscheinlich über H-Abstraktion aus dem Lösungsmittel ab. Dies ist ein Beispiel, in dem eine „sakrifielle“ Verbindung ein Atom (hier Wasserstoff) auf das letzte Radikal einer Sequenz von Schritten transferiert. Dies führt zu einem nicht-Radikalprodukt (hier **124**) und einem sakrifiellen Radikal. Dadurch werden nicht-selektive Radikal-Radikal-Reaktionen des cyclisierten Radikals unterbunden. Stattdessen wird das THF-Radikal geopfert, welches dann zu einfach abtrennbaren Rekombinations- oder Disproportionierungsprodukten abreagiert.

Eine Iodatom-Transfer-Cyclisierung gefolgt von einer Fe-katalysierten Hydrodehalogenierung des cyclisierten primä-

ren Alkyliodids kann jedoch für diese Transformation nicht ausgeschlossen werden. In einem solchen Fall würde der Fe-Katalysator nicht die radikalische C-C-Bindungsknüpfung, sondern nur die radikalische Dehalogenierung katalysieren. Ein weiteres Beispiel einer reduktiven Fe-katalysierten Reaktion diskutierten wir bereits in Abbildung 17 oben.

In situ erzeugte Hydrid-Komplexe wurden auch von Baran et al. in katalytischen reduktiven Alken-Kupplungen eingesetzt.^[114] So ließ sich z.B. das Enon **125** zum bicyclischen Keton **126** cyclisieren (Abbildung 46). [Fe(acac)₃] erwies sich

(a) Intramolekulare reduktive Cyclisierung



(b) Radikalische Alken-Funktionalisierung

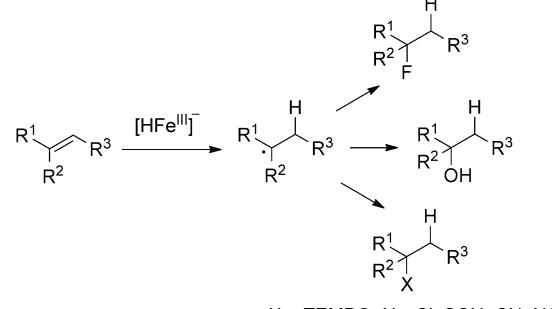


Abbildung 46. Kettenreaktionen, welche über einen formalen H-Atom-Transfer von Hydrid-Fe-Komplexen auf Alkenen ablaufen. a) Reduktive En/Enon-Cyclisierungen und b) regioselektive radikalische Alken-Funktionalisierungen vom Markownikow-Typ.

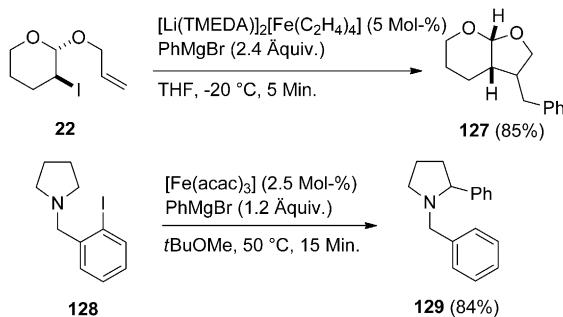
als idealer Prækatalysator in Kombination mit Phenylsilan als stöchiometrischem Reduktionsmittel. Die Autoren zeigten zudem, dass intermolekulare Kupplungen von Alkenen mit Enonen mit dieser eleganten Methode ebenfalls möglich sind. Diese Kaskaden laufen über initialen H-Atom-Transfer von einem Fe^{III}-Hydrid-Komplex auf das elektronenreichere Alken von **125** ab. Es folgt eine 6-*exo*-Cyclisierung des resultierenden tertiären Radikals zum α -Enoylradikal. Dieses Radikal wird nun umgehend über ET aus dem anionischen Fe^{II}-Komplex zum Enolat reduziert. Dabei bildet sich ein Fe^{II}-Komplex. Protonierung führt schließlich zu **126**. Das im

Protonierungsschritt zusätzlich gebildete Alkoholat aktiviert nun das Phenylsilan, welches dann ein Hydrid unter Regenerierung des Fe^{III} -Hydrid-Komplexes auf den Fe^{II} -Komplex transferieren kann.

Diese Methode fand in jüngster Zeit auch Anwendung zur reduktiven Kreuzkupplung von Silylenolethern, Enaminen, Vinylsulfiden, Vinylsilanen, Vinylboranen und Vinylhalogeniden mit Enonen.^[115] Es wurde darüber hinaus auch gezeigt, dass die in Fe-katalysierten Prozessen über H-Atom-Transfer von Fe^{III}-Hydrid-Komplexen auf Alkene intermediär erzeugten C-Radikale mit unterschiedlichen Reagentien zu Alkylhalogeniden, Alkoholen, TEMPO-Ethern, Nitrilen und Isothiocyanaten oxidiert werden können.^[116]

Fe^{III}-Komplexe sind auch aktive Intermediate in Fe-katalysierten C-C-Kupplungen. Ungefähr zur selben Zeit publizierten Nakamura, Hayashi und Fürstner in 2004 die Kupplung von Aryl-Grignard-Reagentien mit Alkylhalogeniden unter Fe-Katalyse.^[117,118] Ein Diamin-Ligand wie z.B. TMEDA ist dabei wichtig, und Kontrollexperimente ließen folgern, dass Radikale bei diesen Umsetzungen involviert sein müssen. Fürstner und Mitarbeiter nutzten die Erkenntnis der radikalischen Natur dieser Umsetzungen und zeigten schon früh, dass C-C-Kupplungen mit typischen radikalischen 5-*exo*-Cyclisierungen kombiniert werden können (Abbildung 47). So konnte das Iodid **22** unter Fe-Katalyse mit PhMgBr erfolgreich in 85 % Ausbeute in das Cyclisierungs-Kupplungs-Produkt **127** überführt werden.^[117c] Das Auftreten von Radikalen bei solchen Fe-katalysierten Prozessen wurde

(a) Radikalische umlagernde C-C-Kupplungen: Beispiele



(b) Allgemeiner Mechanismus

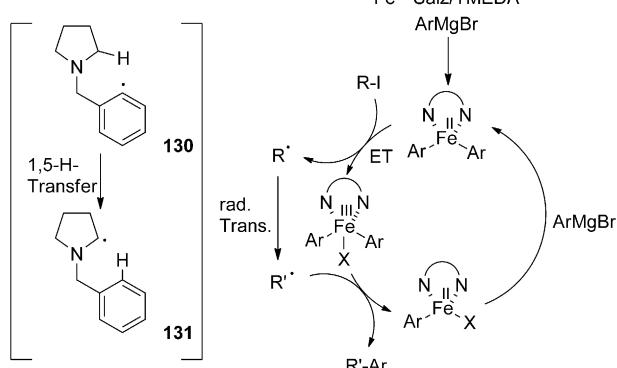


Abbildung 47. Fe-katalysierte radikalische C-C-Kupplungen von Alkyl-halogeniden mit Aryl-Grignard-Reagentien. a) Beispiele und b) allgemeiner Mechanismus.

darüber hinaus über die Reaktion des Pyrrolidins **128** mit PhMgBr zum α -phenylierten Pyrrolidin **129**, das in guten Ausbeuten anfiel, belegt.^[119] Diese Reaktion läuft über das Arylradikal **130** mit anschließendem 1,5-H-Transfer^[120] zum α -Amino-C-Radikal **131** ab. Dieses reagiert schließlich in einer Kupplung mit einem Phenyl-Fe-Komplex zu **129**. Ein allgemeiner Mechanismus solcher Fe-katalysierten Kupplungsprozesse ist in Abbildung 47 aufgeführt. Meistens wird dabei ein Fe^{III}-Salz als Präkatalysator eingesetzt, das mit der Aryl-Grignard-Verbindung in Anwesenheit von TMEDA einen Fe^{II}-Bisaryl-Komplex bildet. Dieser reagiert nun mit dem Aryl- oder Alkylhalogenid über ET zum entsprechenden Aryl- bzw. Alkyl-Radikal. Dieses freie Alkyl oder Aryl-Radikal kann nun entweder direkt abgefangen werden oder typische radikalische Reaktionen wie eine 5-*exo*-Cyclisierung oder eine 1,5-H-Transfer-Reaktion eingehen. Das umgelaerte Radikal reagiert dann mit dem intermediären Ar₂Fe^{III}Br-Komplex unter Bildung des C-C-Kupplungsprodukts und dem ArFe^{II}Br-Komplex, welcher mit ArMgBr zum reduzierenden Fe^{II}-Bisaryl-Komplex weiter reagiert. Bei der Transformation von **22** zu **127** könnte die Reaktion allerdings auch über eine initiale Fe-Salz-initiierte radikalische Iod-atom-Transfer-Cyclisierung mit nachfolgender Fe-katalysierter Kreuzkupplung am cyclisierten Alkyliodid mit PhMgBr ablaufen.

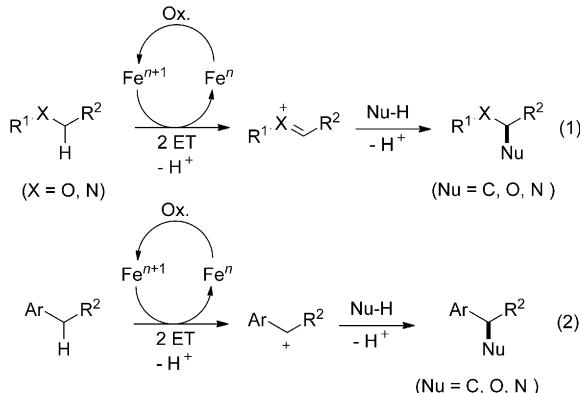
Die Fe-katalysierte radikalische Kupplung wurde in jüngerer Zeit auch erfolgreich zur direkten $C(sp^2)$ -Alkylierung von Arenen mit Alkylhalogeniden genutzt.^[121]

Fe-Katalyse fand auch in dehydrierenden Kupplungen (CDC)^[122] Anwendung. Im Gegensatz zu den bereits diskutierten redoxneutralen Kupplungen mit Alkylhalogeniden wird in CDC-Prozessen ein externes stöchiometrisches Oxidationsmittel wie ein Peroxid, ein Hydroperoxid oder ein Chinon benötigt. Dieses aktive Forschungsfeld wurde kürzlich bereits von Li und Lei zusammenfassend diskutiert.^[123] Fe-katalysierte Oxidationen laufen allgemein an der aktivierte α -Position in Ethern und Aminen oder an benzyli- schen Positionen ab. Allgemeine Mechanismen für solche Transformationen sind in Abbildung 48 vorgeschlagen. Der Fe-Katalysator oxidiert zuerst das Substrat über ET zum entsprechenden Radikalkation, das in einer schnellen α -De- protonierung weiter reagiert. Erneuter ET liefert das Carbeniumion, welches schließlich mit einem Nukleophil abgefangen wird [Abbildung 48a, Gl. (1)]. Die Deprotonie- rung des Nu-H kann dabei abhängig von der Azidität des Nu- H-Protons vor oder nach dem Abfangen erfolgen. Reaktio- nen mit benzyliischen Substraten laufen in Analogie ab [siehe Abbildung 48a, Gl. (2)].

Zwei typische Beispiele finden sich in Abbildung 48b. N-geschützte Aminosäureester **132** wurden erfolgreich unter Fe-Katalyse in guten Ausbeuten mit verschiedenen Nukleophilen wie Indolen, Furanen und Dialkylmalonaten zu α,α -disubstituierten Aminosäure-Derivaten **133** α -alkyliert.^[124] Imidazole und Benzimidazole gehen zudem mit verschiedenen Alkylbenzolen saubere CDC-Reaktionen zu N-benzylierten Heteroarenen **134** ein, die in moderaten bis guten Ausbeuten anfallen.^[125]

Fe-Katalyse wird oft in Kombination mit Peroxiden oder Hydroperoxiden als stöchiometrischen Oxidationsmitteln

(a) Allgemeine Mechanismen



(b) Beispiele

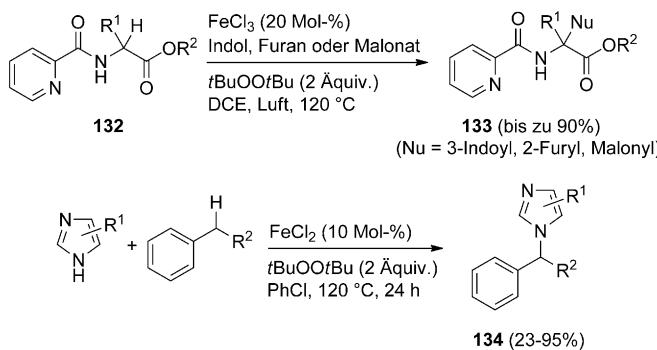


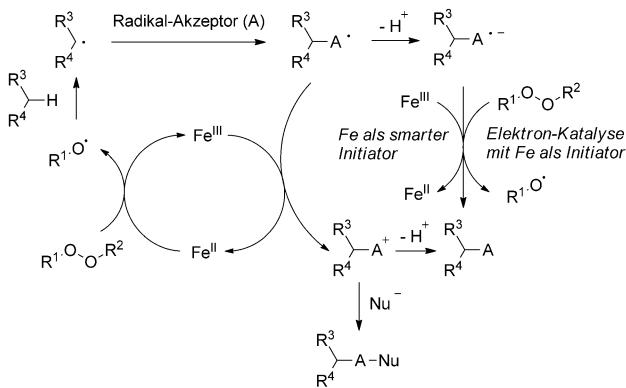
Abbildung 48. Fe-katalysierte CDC über Carbenium-Ionen. a) Allgemeiner Mechanismus und b) ausgewählte Beispiele.

eingesetzt. In solchen Fällen kann das Fe^{II}-Salz in sogenannter Fenton-Chemie mit dem Peroxid R¹OOR² zum entsprechenden Alkoxy-Radikal R¹O[·] und Fe^{III}OR² reagieren. Das reaktive Alkoxy-Radikal erzeugt nun über eine H-Abstraktion ein C-Radikal, welches mit einem Radikalakzeptor zum Addukt-Radikal weiter reagiert (Abbildung 49). Dieses kann nun entweder mit dem Fe^{III}-Salz zum entsprechenden Addukt-Kation oxidiert und dann abschließend deprotoniert oder mit einem Nukleophil direkt abgefangen werden. Alternativ kann das Radikaladdukt zuerst zu einem Radikal-anion deprotoniert werden, das anschließend den Fe^{III}-Komplex unter Regeneration des Fe^{II}-Katalysators reduziert. Dabei bildet sich auch das Produkt.

Zwei typische Beispiele sind in Abbildung 49 aufgeführt. Es gilt zu beachten, dass ein C-Radikal die X-H- und die C-H-Azidität der benachbarten Position stark erhöht. Falls Deprotonierung erfolgt, bildet sich ein Radikal-anion, das in den meisten Fällen ein sehr gutes ET-Reduktionsmittel darstellt. Radikal-anionen werden auch in der Reaktion von Anionen mit Radikalen erzeugt. In Kettenprozessen, wo Radikal-anionen als Intermediate auftreten, sind generell intrinsische Kettenreaktionen möglich (siehe Abschnitt 5.2.5.1). In solchen Fällen würde das Fe-Salz entweder ausschließlich als Initiator oder als smarter Initiator fungieren.^[58]

β-Diketone oder β-Ketoester wurden erfolgreich unter Fe-Katalyse mit Diarylmethanen und cyclischen Alkylbenzolen zu den CDC-Produkten 135 gekuppelt.^[126] Di-*tert*-butylperoxid fand bei diesen Kupplungen als stöchiometrisches

(a) Allgemeiner Mechanismus



(b) Beispiele

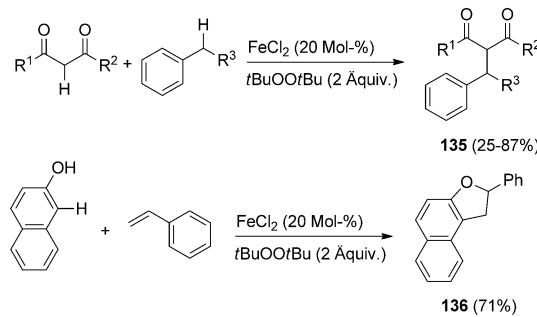


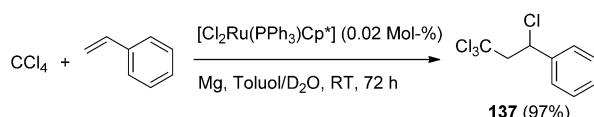
Abbildung 49. Fe-katalysierte CDC über Alkoxy-Radikale. a) Allgemeiner Mechanismus und b) ausgewählte Beispiele.

Oxidationsmittel Anwendung. Unter ähnlichen Bedingungen reagiert β-Naphthol mit Styrol in guter Ausbeute zum Benzofuranderivat 136.^[127] Am Ende dieses Unterabschnitts gilt noch zu erwähnen, dass Fe-Katalyse auch erfolgreich in radikalischen Atomtransfer-Polymerisationen eingesetzt wurde.^[128]

7.3.3. Ruthenium-Katalyse

Ruthenium-Katalysatoren, insbesondere [Ru(bpy)₃]²⁺, wurden intensiv in der Photoredoxkatalyse eingesetzt (siehe Abschnitt 6.2).^[76] Neben den Photoredoxprozessen finden sich in der Literatur jedoch nur wenige Einträge zu Ru-Salzen als Katalysatoren in der synthetischen Radikalchemie.

Im Jahr 1973 berichteten Matsumoto et al. über die [Cl₂Ru(PPh₃)₄]-katalysierte Kharasch-Addition von CCl₄ an 1-Alkene.^[129] In diesen Pionierstudien wurden die Reaktionen unter hoher Katalysatorbeladung und harschen Bedingungen durchgeführt, was zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte führte. Seitdem wurden reaktivere Ru-basierte Katalysatoren zur Durchführung von Atomtransfer-Radikaladditionen (ATRA)^[128a, 130] eingeführt, und solche ATRA lassen sich heutzutage hoch effizient mit Katalysatorbeladungen um die 0.02 Mol-% von [Ru^{III}Cl₂Cp*] bei Raumtemperatur unter milden Bedingungen durchführen.^[131] Der Schlüssel dabei ist die Zugabe einer kleinen Menge von elementarem Magnesium oder eines anderen Reduktionsmittels. Ein Beispiel einer Ru-katalysierten ATRA-Reaktion ist in Abbildung 50 dargestellt. ATRA von CCl₄ an Styrol lieferte das benzylische

(a) ATRA von CCl_4 an Styrol als typisches Beispiel

(b) Mechanismus der Ru-katalysierten ATRA

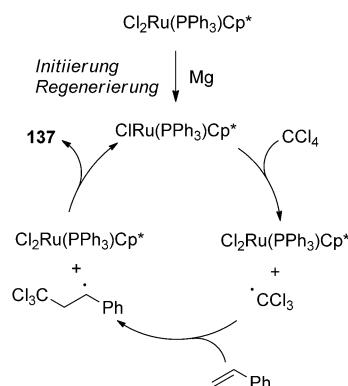


Abbildung 50. Ru-katalysierte ATRA und Mechanismus. a) Repräsentatives Beispiel und b) katalytischer Zyklus.

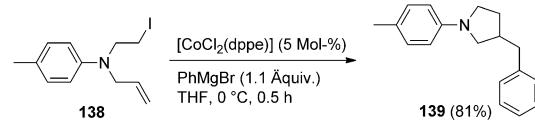
Chlorid **137** in nahezu quantitativer Ausbeute. Der generelle Mechanismus einer Übergangsmetall-katalysierten Atomtransfer-Addition wurde bereits in Abbildung 35 diskutiert.

Aufgrund des nicht so schnellen Cl-Atom-Transfers ist die nicht-katalysierte intrinsische Atomtransfer-Addition für die Bildung von **137** wahrscheinlich nicht effizient. Der Prozess wird durch Reduktion von $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_2\text{Cp}^*]$ zu $[\text{Ru}^{\text{II}}\text{ClCp}^*]$, das dann ein Cl-Atom von CCl_4 unter Erzeugung des Trichlormethyl-Radikals abstrahiert, initiiert. Addition an Styrol und nachfolgender Cl-Rücktransfer von $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_2\text{Cp}^*]$ auf das benzylische Adduktradikal liefert schließlich **137** und den $[\text{Ru}^{\text{II}}\text{ClCp}^*]$ -Komplex. Das transiente Trichlormethyl-Radikal dimerisiert zu einem geringen Teil, und dies führt zu einer Erhöhung der Konzentration an $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_2\text{Cp}^*]$ der PRE-Kinetik folgend. Eine zu hohe Konzentration an $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_2\text{Cp}^*]$ würde allerdings zur Unterdrückung der gewünschten intermolekularen radikalischen Addition führen. Das zugegebene Mg reduziert jedoch das $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_2\text{Cp}^*]$ unter Regeneration des aktiven $[\text{Ru}^{\text{II}}\text{ClCp}^*]$ -Komplexes, und dies erlaubt nun, solche ATRA bei niedriger Katalysatorbeladung durchzuführen.

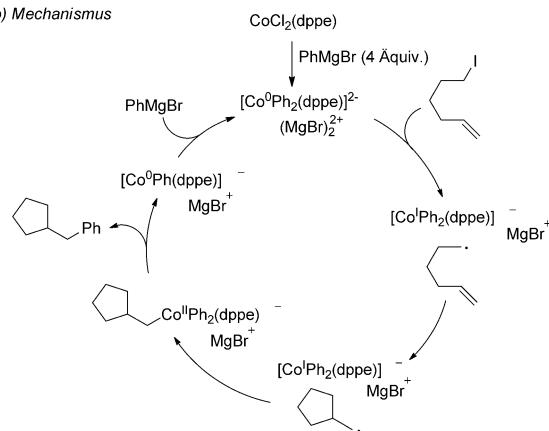
7.3.4. Cobalt-Katalyse

Cobalt partizipiert in der Radikalchemie in unterschiedlichen Oxidationsstufen (0, I, II, und III) und wurde in diesem Gebiet bereits früh als Katalysator^[132a] und auch als stöchiometrisches Reagens eingesetzt. Oshima berichtete über Co-katalysierte Tandem-Radikal-Cyclisierungen mit anschließenden C-C-Kupplungen.^[132b] So reagiert z. B. das Iodid **138** mit PhMgBr und $[\text{CoCl}_2(\text{dppe})]$ als Prækatalysator in 81 % Ausbeute zum Pyrrolidin **139**, das aus einer radikalischen Cyclisierung mit nachfolgender C-C-Kupplung hervorgeht (Abbildung 51). Es wurde vorgeschlagen, dass der Prækatalysator

(a) Cobalt-katalysierte Cyclisierung und C-C-Kupplung: Beispiel



(b) Mechanismus



(c) Das cyclisierte Radikal kann mit unterschiedlichen Organometall-Reagentien abgefangen werden

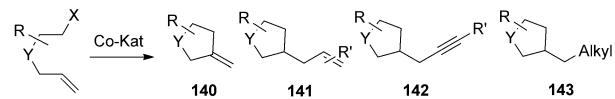


Abbildung 51. Co-katalysierte radikalische Cyclisierung-Kupplung mit Grignard-Reagentien. a) Typisches Beispiel und b) vorgeschlagener Mechanismus mit katalytischem Zyklus. c) Die C-C-Kupplung ist nicht auf Reaktionen mit Aryl-Grignard-Reagentien beschränkt.

lysator mit PhMgBr (4 Äquiv.) zum aktiven dianionischen $[\text{Co}^0\text{Ph}_2(\text{dppe})]$ -Komplex reagiert, der über ET mit dem Halogenid weiter reagiert (in Abbildung 51 mit 5-Hexenyliodid als Substrat gezeigt). Das so erzeugte 5-Hexenyl-Radikal reagiert dann in einer typischen 5-*exo*-Cyclisierung zum entsprechenden primären Radikal, welches vom monoanionischen $[\text{Co}^1\text{Ph}_2(\text{dppe})]$ -Komplex unter Bildung des $[(\text{Alkyl})\text{Co}^{\text{II}}\text{Ph}_2(\text{dppe})]$ -Komplexes abgefangen wird. Reduktive Eliminierung liefert schließlich das Cyclisierungs-Kupplungs-Produkt und den anionischen $[\text{Co}^0\text{Ph}_2(\text{dppe})]$ -Komplex. Dieser Komplex reagiert mit PhMgBr zu $[\text{Co}^0\text{Ph}_2(\text{dppe})]^{2-}$ und dabei schließt sich der Katalysezyklus. Wie bei vielen anderen Metall-katalysierten Cyclisierungs-Kupplungs-Reaktionen mit Alkyliodiden können diese Transformationen auch über initiale Metall-initiierte Atomtransfer-Cyclisierung mit anschließender Co-katalysierter C-C-Kupplung ablaufen. Die erste C-C-Bindungsknüpfung, eine schnelle radikalische 5-*exo*-Cyclisierung, erfordert keine Katalyse.

Es wurde später auch gezeigt, dass die radikalische Cyclisierung mit einer β -H-Eliminierung unter Bildung von Heck-Cyclisierungsprodukten **140** terminiert werden kann.^[133, 134] Die cyclisierten Radikale lassen sich zudem auch mit Vinyl- (siehe **141**),^[135] Allyl-,^[136] Alkinyl (siehe **142**)^[135, 136] und Alkyl-Metallverbindungen (siehe **143**)^[137] kuppeln.

Co^{II} -Porphyrin-Metalloradikale wurden von Zhang und de Bruin als Katalysatoren in Radikalreaktionen eingesetzt.

Ein Metalloradikal ist ein Übergangsmetall-Komplex, bei dem der Spin hauptsächlich am Metall sitzt. Die Transformation des Diazoesters **144** zum Lacton **145** unter Verwendung eines chiralen Co-Porphyrin-Komplexes als Katalysator ist in Abbildung 52 aufgeführt.^[138] Das Lacton **145** bildete sich

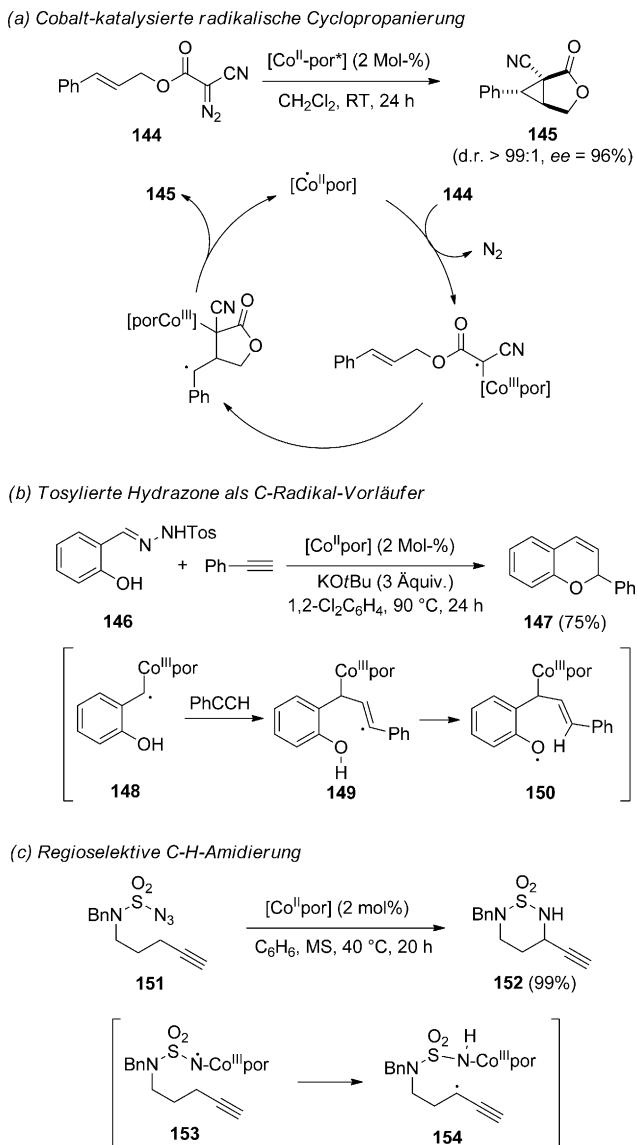


Abbildung 52. Katalyse mit Co^{II}-Metalloradikalen. a) Stereoselektive intramolekulare Cyclopropanierung, b) elegante Chromen-Synthese und c) regioselektive C-H-Amidierung über 1,6 H-Transposition.

mit kompletter Diastereokontrolle und hoher Enantioselektivität. Der Co^{II}-Komplex reagiert zuerst mit **144** unter N₂-Abspaltung zum Co^{II}-komplexierten α -Ester-C-Radikal, das in einer typischen 5-exo-Cyclisierung weiter reagiert. Anschließende 3-exo-tet-Cyclisierung in einer homolytischen Substitution am Kohlenstoff liefert **145** unter Regenerierung des chiralen [Co^{II}por]-Katalysators. Kürzlich wurde auch gezeigt, dass ein aus **146** in situ erzeugtes Diazoalkan mit einem [Co^{II}por]-Komplex zum benzylischen C-Radikal **148** reagiert, das an Phenylacetylen unter Erzeugung des Vinylradikals **149**

addiert. 1,6-H-Transfer von O auf das vinylische C-Radikal erzeugt dann das Phenoxy-Radikal **150**, welches unter Freisetzung des Co^{II}-Katalysators zum Chromen **147** cyclisiert.^[139, 140]

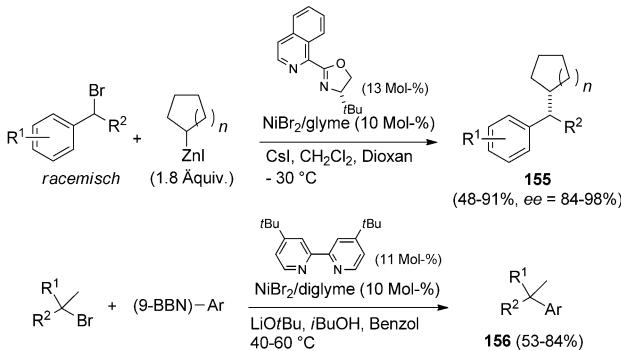
[Co^{II}por]-Komplexe reagieren bekanntermaßen mit Aziden unter N₂-Freisetzung zu den entsprechenden Co-komplexierten N-zentrierten Radikalen.^[141] Diese Reaktivität wurde elegant zur chemoselektiven Amidierung propargylier C(sp³)-H-Bindungen genutzt.^[142] Das Sulfamoylazid **151** konnte z. B. in quantitativer Ausbeute unter Co^{II}-Katalyse in das C-H-Insertionsprodukt **152** überführt werden. Die Reaktion des Co-Katalysators mit der Azid-Funktion in **151** führt zum Co^{III}-Amidyl-Radikal **153**, das über eine 1,6-H-Abstraktion zum C-Radikal **154** weiter reagiert. Radikal **154** liefert in einer homolytischen Substitution am Stickstoff das Finalprodukt **152** und den Co^{II}-Katalysator. Es ist offensichtlich, dass sich in all diesen Co-katalysierten Prozessen eine nicht-katalysierte intrinsische Radikalkettenreaktion nicht formulieren lässt, da das Co-Metall für mindestens einen Schritt in jedem Zyklus essentiell ist.

7.3.5. Nickel-Katalyse

Nickel-Katalyse erfuhr sehr hohe Aufmerksamkeit in C-C-Kupplungen, und auch Kreuzkupplungen mit Alkylhalogeniden funktionieren gut. Im Gegensatz zu Pd-basierter Katalyse, wo Pd-Alkyl-Intermediate leicht β -H-Eliminierung eingehen, sind Ni-Alkyl-Komplexe in dieser Hinsicht weniger reaktiv, was die Ni-Katalyse letztlich für diesen Typ Chemie sehr wertvoll macht.^[143] In einer Serie von Arbeiten dokumentierten Fu und Mitarbeiter das Potential dieses Ansatzes für C-C-Kreuzkupplungen und zeigten dabei, dass Alkylhalogenide in der Regel mit Ni^I-Komplexen über ET-Prozesse zu radikalischen Intermediaten reagieren.^[144] Das Auftreten radikalischer Intermediate wurde durch die Tatsache gestützt, dass Kupplungen stereokonvergent ablaufen (diastereoisomere oder racemische Halogenide liefern dasselbe Produktstereoisomer) und dass die Kupplungen sich zudem mit typischen radikalischen Umlagerungsprozessen (Fragmentierungen und Cyclisierungen) kombinieren lassen. Organosilicium-,^[144a] Organobor-,^[144b,i,k] Organozirconium-^[144l] und Organozink-Verbindungen^[144c-h,j,l,m] fanden als Kupplungspartner in der Reaktion mit Alkylhalogeniden Anwendung.

Elegante Studien von Vicic stützten den Vorschlag der radikalischen Natur Ni-katalysierter Negishi-Kupplungen.^[145] Hu fand zudem heraus, dass verschiedene Aryl-Grignard-Reagentien mit Alkylhalogeniden unter Ni-Katalyse eine Kreuzkupplung eingehen.^[146] Bei diesen Kumada-Prozessen treten ebenfalls Radikale als Intermediate auf, allerdings laufen die Zn- und Mg-Kupplungen nach unterschiedlichen Mechanismen ab.^[146] Kürzlich wurde über die direkte C(sp³)-H-Funktionalisierung mit Arylboronsäuren, die mittels Ni-Katalyse ebenfalls über radikalische Intermediate abläuft, berichtet.^[147a] Weiterhin wurde gezeigt, dass die Kreuzkupplung von C(sp²)-Halogeniden mit Alkyl-Elektrophilen auch über radikalische Intermediate abläuft.^[147b]

In Abbildung 53 sind zwei Beispiele des Fu-Laboratoriums vorgestellt. Ersteres zeigt die enantioselektive Kupplung

(a) Ni-katalysierte Csp^3 - Csp^3 -Kupplung: Beispiele

(b) Allgemeiner Katalysezyklus

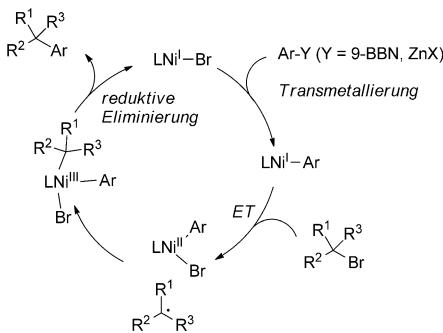
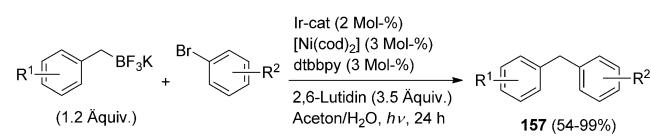


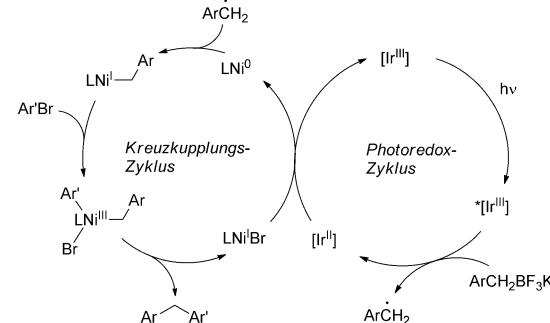
Abbildung 53. Ni-katalysierte Negishi- und Suzuki-Kreuzkupplung mit Alkylbromiden. a) Ausgewählte Beispiele und b) vorgeschlagener allgemeiner Katalysezyklus.

verschiedener sekundärer benzylischer Bromide mit cyclischen Alkylzink-Verbindungen in Anwesenheit eines chiralen Ni-Komplexes zu den Produkten **155**, die in guten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten anfielen.^[144h] Es gilt zu beachten, dass diese Kupplungen stereokonvergent ablaufen, da die Ausgangsbromide als Racemate eingesetzt wurden. Das Auftreten radikalischer Intermediate ist somit sehr wahrscheinlich. Nicht-gespannte Alkylradike sind konfigurativ nicht stabil. Das zweite Beispiel zeigt die Kupplung tertärer Alkylbromide mit (9-BBN)-Aryl zu den Produkten **156**. Diese Reaktionen laufen in guten Ausbeuten ab, und es werden dabei quartäre C-Zentren gebildet.^[144i] Die Autoren schlugen denselben Mechanismus für beide Prozesse vor. LNi^1Br reagiert zuerst in einer Transmetallierung mit (9-BBN)-Aryl oder der Arylzink-Verbindung zu LNi^1Ar , das über ET auf das Alkylbromid $[LNi^1ArBr]$ und das entsprechende C-Radikal liefert. Dieses Radikal wird nun vom Ni^{II}-Komplex unter Erzeugung eines Ni^{III}-Komplexes abgefangen, der in einer reduktiven Eliminierung unter Regenerierung des $[LNi^1Br]$ -Komplexes schließlich das Produkt liefert.

Die Ni-katalysierte radikalische Kreuzkupplung wurde kürzlich elegant mit der Photoredoxkatalyse fusioniert.^[148] In diesen Prozessen erfolgt die C-Radikal-Erzeugung über einen Photoredoxzyklus, wohingegen die C-C-Kupplung eines organometallischen Intermediats mit einem C-Radikal unter Ni-Katalyse abläuft. Molander nutzte dabei benzylische Trifluoroborate als Vorläufer für benzylische Radikale. Radikalerzeugung erfolgt über Oxidation des Boratanions mit

(a) Kupplung von Benzyl- BF_3 -Salzen mit Arylbromiden unter duality Ni- und Ir-Katalyse

(b) Mechanismus mit den verzahnten Ni- und Ir-Katalysezyklen



(c) Duale Ni/Ir-Katalyse: decarboxylierende Kupplung von Boc-Prolin mit Arylhalogeniden

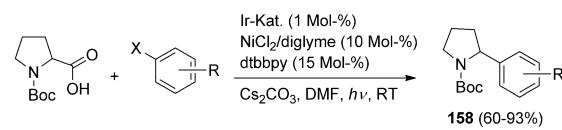


Abbildung 54. Kooperative Nickel und Photoredox-Katalyse. a) Kupplung von Benzyl- BF_3 -Salzen mit Arylbromiden, b) vorgeschlagener Mechanismus und c) Anwendung der dualen Ni/Ir-Katalyse in der decarboxylierenden Kupplung von Boc-Prolin mit Arylhalogeniden.

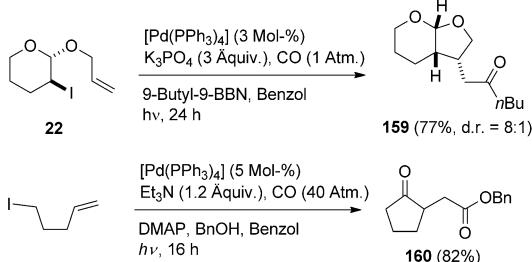
einem Ir-Photoredoxkatalysator.^[149a] Diese Chemie konnte mittlerweile auch auf die Kupplung sekundärer Alkylborate ausgeweitet werden.^[149b] Die C-C-Bindungsknüpfung mit Arylbromiden zu den Diarylmethanen **157** lief in guten bis exzellenten Ausbeuten ab (Abbildung 54).^[149a] Der vorgeschlagene Mechanismus, der kürzlich leicht modifiziert wurde,^[149b] findet sich in Abbildung 54. Im Photoredoxzyklus wird das Borat mit dem Ir^{III}-Katalysator unter Bildung des benzylischen C-Radikals und eines Ir^{II}-Komplexes über ET oxidiert. Dieser Ir^{II}-Komplex reduziert den $[LNi^1X]$ -Komplex zum entsprechenden LNi^0 -Intermediat, welches nun mit dem benzylischen Radikal zum $[LNi^1CH_2Ar]$ -Komplex kuppelt. Dieser Komplex reagiert mit dem Arylbromid in einer oxidativen Addition zu einer Ni^{III}-Species, die in einer reduktiven Eliminierung das Produkt-Diarylmethan und den $[LNi^1Br]$ -Komplex liefert. Alternativ könnte die oxidative Addition vor dem Abfangen mit dem C-Radikal erfolgen.^[150a]

Unabhängig der Molander-Beiträge publizierten Doyle und MacMillan radikalische Kreuzkupplungen, in denen ein Photoredoxzyklus mit einem Ni-Kreuzkupplungszyklus fusioniert wurde.^[150a] α -Aminosäuren als Radikalvorläufer liefern über oxidative Decarboxylierung C-Radikale, die mittels Ni-Katalyse mit Arylhalogeniden gekuppelt werden. Als ein Beispiel hierzu sei die Kupplung des Boc-geschützten Prolins mit unterschiedlichen Arylhalogeniden unter kooperativer Ir/Ni-Katalyse zu **158** in Abbildung 54 aufgeführt. Diese Chemie wurde kürzlich auf die Vinylierung von α -Aminosäuren mit Vinylhalogeniden als Kupplungspartner ausgeweitet.^[150b]

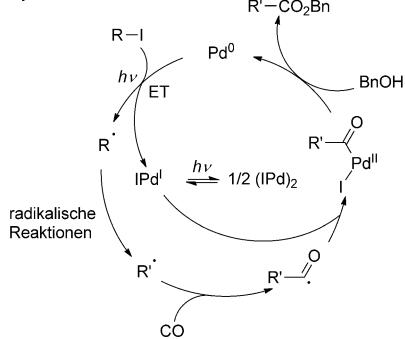
7.3.6. Palladium-Katalyse

Ein frühes Beispiel einer Pd-katalysierten radikalischen Reaktion, welches das Potential dieser Methode für die synthetische Radikalchemie aufzeigte, wurde von Miyaura im Jahr 1995 publiziert.^[151] Das Iodacetal **22** reagiert z. B. mit 9-Butyl-9-BBN in Anwesenheit von 3 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und Kohlenmonoxid (1 atm) unter Belichtung in guter Ausbeute und Diastereoselektivität zum cyclisierten Keton **159** (Abbildung 55). Sowohl der Pd-Katalysator als auch das Licht

(a) Pd-katalysierte radikalische Carbonylierung: Beispiele



(b) Katalysezyklus



(c) Alkoxykarbonylierung benzylierer C-H-Bindungen

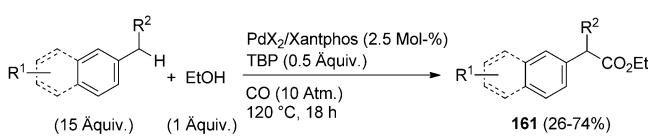


Abbildung 55. Pd-katalysierte radikalische Kaskaden. a) Radikalische Carbonylierungen mit CO unter Pd-Katalyse, b) vorgeschlagener Mechanismus und c) Pd-katalysierte radikalische CH-Funktionalisierung an benzylierten Positionen.

sind zur Durchführung dieser Reaktion erforderlich. In einer Serie von Publikationen erforschte Ryu diesen Ansatz weiter und entwickelte elegante Kaskadenprozesse, die mehrere radikalische Carbonylierungsschritte enthalten.^[152] Ryu zeigte auch, dass intermediente Acyl-Radikale in Anwesenheit eines Pd-Katalysators mit Alkoholen zu den entsprechenden Estern abgefangen werden können. Dies stellt eine wertvolle Methode zur radikalischen Esterbildung aus Alkyliodiden, CO und Alkoholen dar. Zum Beispiel reagiert 4-Pentenyl-iodid unter Pd-Katalyse und Licht mit CO und Benzylalkohol zum Ketoester **160**.^[152a] Diese interessante Kaskade läuft über eine radikalische Carbonylierung, gefolgt von einer 5-exo-Cyclisierung, erneuter Carbonylierung und Esterbildung ab.

Es wird angenommen, dass in diesen Kaskaden Pd^0 unter Belichtung einen ET auf das Ausgangs-Alkyliod eingeht. Dabei bilden sich ein IPd^1 -Komplex und ein C-Radikal. Dieses Radikal reagiert nun über typische nicht-katalysierte radikalische Schritte wie Cyclisierung, Carbonylierung, Fragmentierung etc. zu einem neuen Radikal R' . Zu erwähnen gilt, dass der IPd^1 -Komplex aufgrund der Stabilisierung über Dimerisierung langlebig ist.^[152d] Das umgelagerte Radikal reagiert anschließend mit CO zu einem Acylradikal, das mit dem IPd^1 -Komplex zum Acyl-Pd^{II}-Komplex abgefangen wird. Dieser kann nun mit einem Alkylboran in einer Kreuzkupplung über Transmetallierung und anschließende reduktive Eliminierung (zur Bildung von **159**) zum entsprechenden Keton oder in der Reaktion mit dem Benzylalkohol zum Produktester **160** und dem Pd^0 -Komplex reagieren.

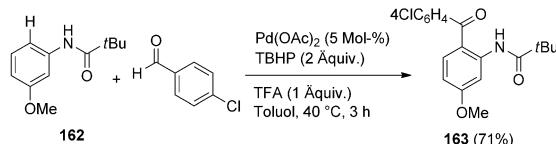
Für beide Transformationen lassen sich jedoch auch intrinsische Iodatom-Transferprozesse, die zu cyclischen Iodiden führen, formulieren. Die Pd-katalysierte Carbonylierung der cyclischen Iodide führt schließlich zu denselben Produkten. In diesem Fall würde für die radikalische Atomtransfer-Cyclisierung der Pd-Katalysator als Initiator oder als Spezies, welche Inhibierung unterdrückt, agieren. Atomtransfer-Cyclisierung und Pd-katalysierte radikalische Cyclisierung können auch nebeneinander ablaufen (siehe auch Abbildung 33 und zugehörige Diskussion).

Oxidative Veresterung über radikalische Carbonylierung von in situ über H-Abstraktion aus Alkylbenzolen erzeugten Benzyl-Radikalen wurde unter Pd-Katalyse erreicht.^[153] Di-*tert*-butylperoxid (TBP) zeigte als terminales Oxidationsmittel in Kombination mit EtOH die besten Ergebnisse, und verschiedene Alkylbenzole wurden über diesen Ansatz erfolgreich in die Ethylester **161** überführt.

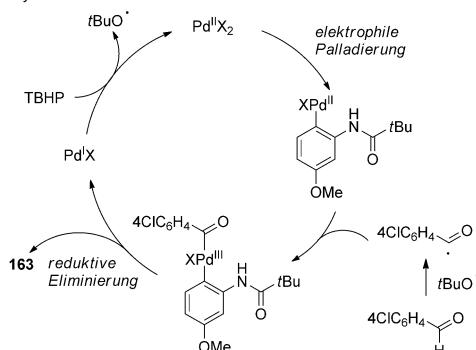
ArylPd^{II}-Komplexe, erzeugt über direkte elektrophile Aren-C-H-Palladierung, reagieren effizient mit verschiedenen C-Radikalen zu den entsprechenden ArylPd^{III}-Intermediaten, die in einer reduktiven Eliminierung substituierte Arene liefern.^[154a] Als ein Beispiel hierzu ist die Pd-katalysierte oxidative Kupplung des N-Arylamids **162** mit *p*-Chlorbenzaldehyd mit TBHP als stöchiometrischem Oxidationsmittel zum Keton **163** in Abbildung 56 aufgeführt.^[154b] Im ersten Schritt dieser Kaskade wird **162** mit PdX_2 ($\text{X} = \text{CF}_3\text{CO}_2$) zum ArylPd^{II}X-Intermediat *ortho*-palladiert. Dieser Pd^{II}-Komplex reagiert nun mit dem Acyl-Radikal, seinerseits über H-Abstraktion des *tert*-Butoxyl-Radikals aus dem Edukt-Aldehyd erzeugt, zu einem AcylPd^{III}-Intermediat, das über reduktive Eliminierung zum gewünschten Produkt **163** und $\text{Pd}^{\text{II}}\text{X}$ weiter reagiert. Der $\text{Pd}^{\text{II}}\text{X}$ -Komplex reduziert TBHP unter Erzeugung des *tert*-Butoxyl-Radikals und $\text{Pd}^{\text{II}}\text{X}_2$.

Unter Anwendung analoger Chemie ließen sich die Ketone **164**^[155] und **165**^[156] erfolgreich aus den entsprechenden Aldehyden und Arenen herstellen. Acyl-Radikale, die mit intermedien ArylPd^{II}X-Komplexen weiter reagieren, wurden auch über oxidative Decarboxylierung von α -Ketosäuren erzeugt. Dieser Ansatz erlaubte die Herstellung von Ketonen des Typs **166**.^[157] Zudem wurde gezeigt, dass Arylradikale effizient mit ArylPd^{II}-Komplexen zu den entsprechenden BisarylPd^{III}-Intermediaten reagieren. Reduktive Eliminierung liefert schließlich Biaryle. Diese Strategie wurde zur Herstellung der Biaryle **167** eingesetzt, wobei sich

(a) Direkte Aren-CH-Aktivierung und nachfolgende Kupplung mit Acylradikalen: Beispiel



(b) Katalysezyklus



(c) Ausweitung des Konzepts: Variation des C-Radikals

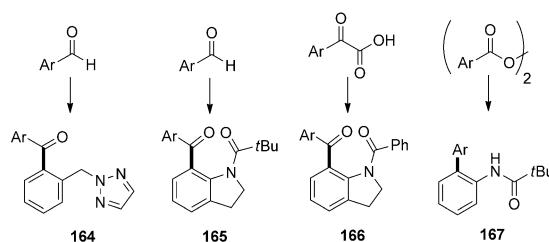


Abbildung 56. Dirigierte Pd-katalysierte Aren-C-H-Funktionalisierung. a) Direkte Aren-C-H-Aktivierung und Funktionalisierung mit einem Acyl-Radikal, b) vorgeschlagener Katalysezyklus mit radikalischen Intermediaten und c) Produkte, die sich aus der Kupplung von Aryl-Pd^{II}-Intermediaten mit unterschiedlichen C-Radikalen ableiten.

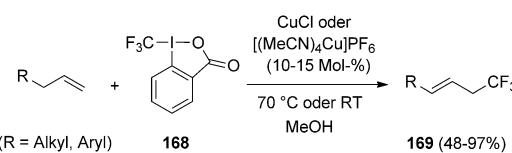
die Arylradikale aus den entsprechenden Diaroylperoxiden ableiten.^[158]

7.3.7. Kupfer-Katalyse

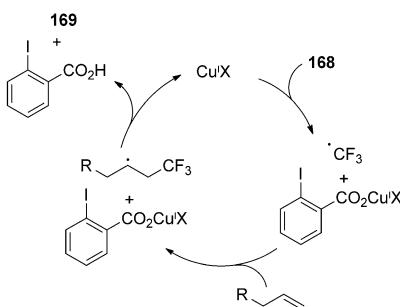
Das Togni-Reagens **168** wurde als sehr wertvolles Reagens zur Erzeugung des Trifluormethyl-Radikals in Kombination mit einem Cu-Katalysator identifiziert.^[159,160] So zeigten Buchwald^[161] und Wang^[162] dass nicht-aktivierte Alkene mit dem Reagens **168** unter Cu-Katalyse mit hoher *E/Z*-Selektivität zu trifluormethylierten Alkenen **169** reagieren (Abbildung 57). Kontrollexperimente ließen folgern, dass Trifluormethyl-Radikale in diesen Prozessen involviert sind. Die Autoren schlugen den nachfolgenden Mechanismus vor: das Cu^I-Salz reagiert mit **168** über ET zum Cu^{II}-Carboxylat und dem CF₃-Radikal, welches an das Alken zum entsprechenden Addukt-Radikal addiert. Dieses Radikal reagiert mit dem Cu^{II}-Carboxylat unter Deprotonierung zu **169**. Dabei wird das Cu^I-Salz regeneriert.

Die Cu-katalysierte radikalische Alken-Trifluormethylierung mit **168** wurde auch erfolgreich zur Herstellung von **170**,^[163] **171**,^[164] **172**,^[165] **173**^[166] und **174** angewendet.^[167] Eine umfassende Übersicht zur Anwendung von Cu-Katalyse für

(a) Radikalische Alken-Trifluormethylierung mit dem Togni-Reagens



(b) Katalysezyklus



(c) Radikalische Trifluormethylierung und Funktionalisierung der Addukt-Radikale

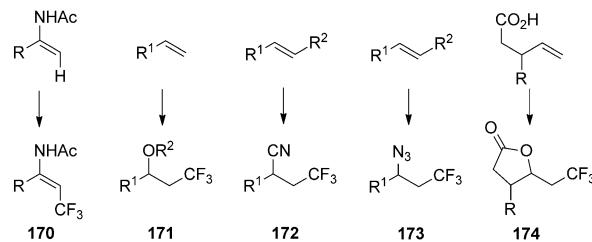


Abbildung 57.

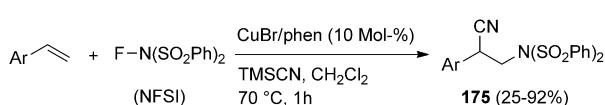
Radikalische Trifluormethylierung mit dem Togni-Reagens **168** unter Cu-Katalyse. a) Trifluormethylierung von nicht-aktivierten Alkenen, b) Katalysezyklus und c) geminale Bisfunktionalisierung von π -Bindungen.

die Trifluormethylierung mit Reagens **168** findet sich im kürzlich erschienenen Togni-Artikel zu dieser Thematik.^[159]

Cu-Katalyse wurde auch erfolgreich zur Erzeugung von N-zentrierten Radikalen eingesetzt. Oxaziridine liefern z. B. in der Reaktion mit einem Cu^I-Salz die entsprechenden Aminyl-Radikale,^[168] und es gibt mehrere Arbeiten zur Verwendung von N-Fluorsulfonimid (NFSI) als N-Radikal-Vorläufer in der Cu-Katalyse.^[169-174] Verschiedene Styrol-Derivate reagieren in guten bis exzellenten Ausbeuten in einer Amidocyanierung mit NFSI und TMSCN in Anwesenheit von 1,10-Phenanthrolin-komplexiertem CuBr als Katalysator zu den Nitriilen **175** (Abbildung 58).^[169] Der Cu-Katalysator reagiert dabei mit NFSI zu einem Amidyl-Radikal, das mit der Cu-Spezies komplexiert sein kann. Radikalische Amidierung und Abfangen des Addukt-Radikals mit dem [phenCu^{II}BrF]-Komplex führen zum entsprechenden [phenRCu^{III}BrF]-Komplex, der mit TMSCN zu [phenRCu^{III}BrCN] und TMSF weiter reagiert. Reduktive Eliminierung liefert schließlich **175** und den [phenCu^IBr]-Komplex.

In Abwesenheit eines externen Nukleophils kann das nach Amidyl-Radikal-Addition erzeugte sekundäre Radikal über eine homolytische aromatische Substitution zu Verbindungen des Typs **176** weiter reagieren.^[170] Wie kürzlich be-

(a) Styrol-Amidocyanierung mit NFSI als N-Radikal-Vorläufer



(b) Katalysezyklus

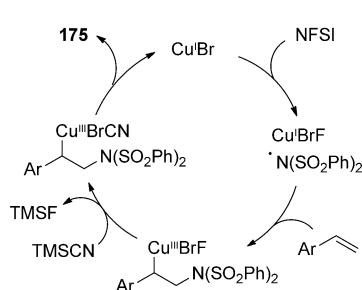
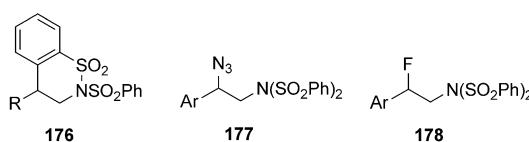
(c) Radikalische Amidierung und weitere Funktionalisierung des β -Amidyl-C-Radikals

Abbildung 58. Cu-katalysierte intermolekulare 1,2-Bisfunktionalisierung von Alkenen. a) Geminale Amidocyanierung von Styrol-Derivaten und b) Katalysezyklus. c) Erweiterung des Konzepts zur germinalen Amidocyanierung, Amidoazidierung und Amidofluorierung.

richtet, sind in Analogie über vicinale radikalische Amidoazidierung^[171] und Amidofluorierung^[172] die Verbindungen **177** und **178** zugänglich. Azidierung und Fluorierung der sekundären Addukt-Radikale sind in diesen beiden Fällen ähnlich dem Cyanierungsschritt bei der Bildung von **175** Cu-katalysiert.

In einer Serie von Arbeiten wurde über die Alkenylierung von verschiedenen Radikal-Vorläufern berichtet. Initiierung/Katalyse dieser Prozesse erfolgte mit Cu-Salzen.^[134] Das Auftreten intermediärer Radikale wurde in den meisten Fällen experimentell belegt, jedoch ist die genaue Rolle des Cu-Salzes nicht immer offensichtlich. Das Cu-Salz kann dabei als echter Katalysator, als smarter Initiator oder ausschließlich als Initiator agieren. Es gilt zudem festzustellen, dass sich bei Verwendung von Alkylhalogeniden als Radikalvorläufer die Alkenylierungsprodukte auch über eine nicht-katalysierte intrinsische Atomtransfer-Addition mit nachfolgender ioni- scher HI-Eliminierung bilden lassen.^[173] Ein Beispiel eines solchen Prozesses ist in Abbildung 59 gezeigt. Verschiedene aktivierte Bromide, welche bekanntermaßen gute Substrate für ATRA darstellen, reagieren mit Styrol unter Cu-Katalyse zu den alkenylierten Produkten **179**.^[173] Die Reaktionen laufen wahrscheinlich über eine intrinsische Bromatom- Transferaddition und anschließende HBr-Eliminierung ab.

Benzyltrifluorborate reagieren in Anwesenheit einer stöchiometrischen Menge von MnO_2 unter Cu-Katalyse zu den Heck-Produkten **180**,^[174] und auch THF wurde unter oxidative Bedingungen als C-Radikal-Vorläufer für die radikalische Alkenylierung verschiedener Styrole zur Herstellung von Verbindungen des Typs **181** eingesetzt.^[175a] Im letzteren

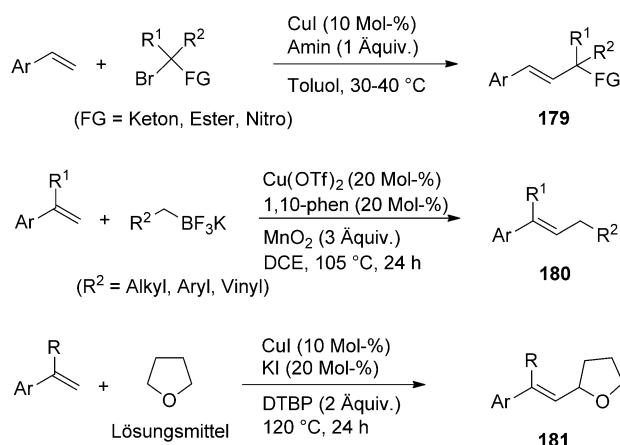


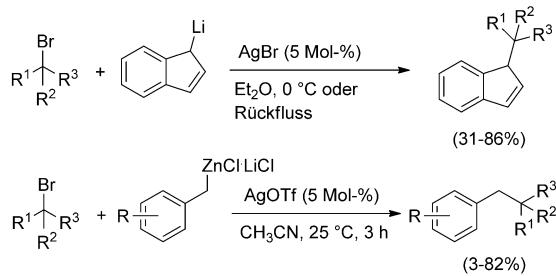
Abbildung 59. Cu-katalysierte radikalische Alkenylierung.

Fall erfolgt die Erzeugung des 2-Tetrahydrofuryl-Radikals über H-Abstraktion aus THF mit einem *tert*-Butyloxyl-Radikal, welches aus einer ET-Reduktion von DTBP mit dem Cu^I-Katalysator hervorgeht. Regeneration des Cu^I-Katalysators erfolgt über Oxidation des intermediären benzylischen Radikals mit Cu^{II} unter Bildung des entsprechenden benzylischen Kations, das über Deprotonierung schließlich Produkte des Typs **181** liefert.

7.3.8. Silber-Katalyse

Silber-Katalyse wird in der Radikalchemie meistens zur Oxidation von Radikalen genutzt. Es gibt jedoch ein paar Berichte zu Ag-katalysierten Kreuzkupplungen, die über radikalische Intermediate ablaufen. Die Kreuzkupplung von Indenyl-Li mit tertiären und sekundären Alkylhalogeniden in Anwesenheit von AgBr (5 Mol-%) liefert die entsprechenden 1-alkylierten Indene in guten Ausbeuten (Abbildung 60).^[176] Benzyl- und Allyl-Zn-Verbindungen kuppeln effizient mit tertiären Alkylbromiden unter AgOTf-Katalyse zu Produkten mit quartären C-Zentren,^[177] und auch die Kupplung mit benzylischen Grignard-Reagentien unter ähnlichen Bedingungen funktioniert gut.^[178] Der für die Negishi-Kupplung vorgeschlagene Mechanismus ist in Abbildung 60 integriert. Wahrscheinlich reagieren die Mg- und Li-Derivate über ähnliche Mechanismen. Zuerst bildet sich ein RAg^0 -at-Komplex aus der Reaktion des AgOTf-Präkatalysators mit der Benzyl-ZnX-Verbindung. Dieser RAg^0 -at-Komplex gibt nun ein Elektron auf das Alkylbromid unter Erzeugung eines Alkylradikals und eines RAg^1 -Komplexes ab. Abfangen des Alkylradikals mit diesem Komplex führt zur Bildung eines $\text{RAg}^1\text{R}'$ -Intermediats, das in einer reduktiven Eliminierung das Kreuzkupplungsprodukt und Ag⁰ bildet. Der RAg^0 -at-Komplex wird schließlich in der Reaktion von Ag⁰ mit Benzyl-ZnX-LiCl regeneriert.^[177]

Die oxidative Kupplung von *N*-Alkyl-*N*-methylacrylamiden mit β -Diketonen und β -Ketoestern mit AgNO₃ als Katalysator in Kombination mit K₂S₂O₈ als stöchiometrischem Oxidationsmittel liefert die Dihydroindolinone **182** in moderaten bis exzellenten Ausbeuten (Abbildung 61).^[179a] Das Ag^{II}-Salz oxidiert dabei das β -Dicarbonylderivat wahr-

(a) Csp^3 - Csp^3 -Kupplung von Alkylbromiden mit Alkyl-Metall-Verbindungen

(b) Katalysezyklus für die Ag-katalysierte radikalische Negishi-Kupplung

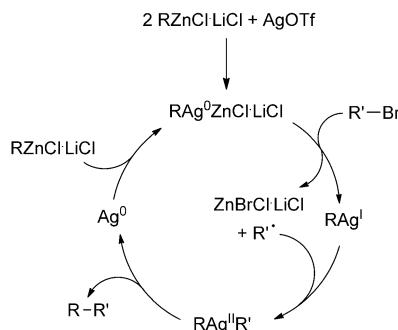
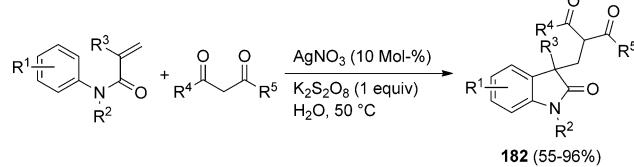


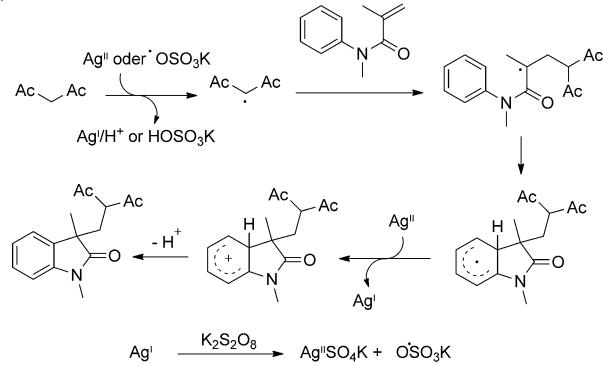
Abbildung 6a. Kreuzkupplung unter Ag-Katalyse über radikalische Intermediate. a) Beispiele zur Ag-katalysierten Csp^3 - Csp^3 -Kupplung von Alkylbromiden mit Alkyl-Zn- oder Alkyl-Li-Verbindungen und b) Katalysezyklus für die radikalische Negishi-Kupplung.

scheinlich über die Enolform zu einem C-Radikal, das nun eine 1,4-Addition an das Acrylamid eingeht. Cyclisierung des Addukt-Radikals führt zu einem Cyclohexadienyl-Radikal, das mit Ag^{II} zum Cyclohexadienyl-Kation oxidiert wird. De-protonierung liefert schließlich das isolierte Produkt. Regeneration von Ag^{II} aus Ag^I erfolgt über Reaktion mit $K_2S_2O_8$. In diesem Schritt wird auch ein O-zentriertes Radikal gebildet, welches in einer intermolekularen H-Abstraktion ein C-Radikal aus dem β -Dicarbonylderivat erzeugen kann. Mit denselben Substraten und ähnlicher Strategie unter Ag-Katalyse läuft auch die radikalische Phosphonylierung^[180] und Azidierung^[181] mit anschließender homolytischer aromatischer Substitution zu Verbindungen des Typs **183** und **184** ab.

In einer Serie von Arbeiten zeigte Li, dass Ag-Salze als Katalysatoren für die radikalische Fluorierung eingesetzt werden können.^[182-184] So lassen sich z.B. verschiedene Amide, Harnstoffe und Carbamate unter Ag-Katalyse mit Selectfluor als Oxidations- und Fluorierungsmittel in die fluormethylierten Heterocyclen **185** überführen (Abbildung 62).^[182] Im ersten Schritt reagiert das Ag^I -Salz mit Selectfluor zu $Ag^{III}F$, das nun als Oxidationsmittel in der Transformation des Amids (Harnstoff oder Carbamat) zum entsprechenden Amidyl-Radikal wirkt. Dabei wird $Ag^{II}F$ regeneriert. 5-*exo*-Cyclisierung des N-zentrierten Radikals zum primären C-Radikal und Fluorierung mit $Ag^{II}F$ liefern **185** und Ag^I . Dieselbe Strategie fand auch in der radikalischen Fluorophosphonylierung (siehe **186**)^[183] und der decarboxylienden Fluorierung (siehe **187**) Anwendung.^[184] In beiden Fällen sollen die Fluorierungen über Auffangen von C-Radi-

(a) N -Aryl- N -alkylacrylamide als wertvolle Substrate in radikalischen Kaskaden: Beispiele

(b) Mechanismus



(c) Phosphorylierung und Azidierung mit homolytischer aromatischer Substitution

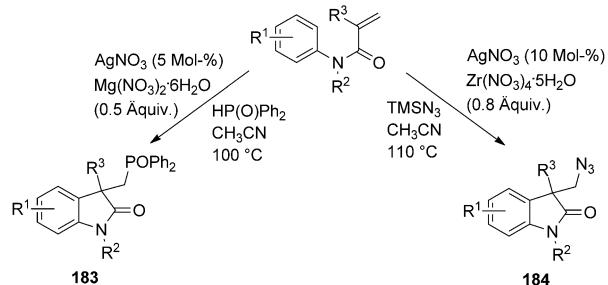


Abbildung 6b. Ag-katalysierte Acrylamid-Funktionalisierung mit homolytischer aromatischer Substitution. a) Beispiele mit N -Arylacrylamiden als Radikal-Akzeptoren, b) vorgeschlagener Mechanismus und c) Erweiterung des Konzepts auf Phosphorylierung und Azidierung.

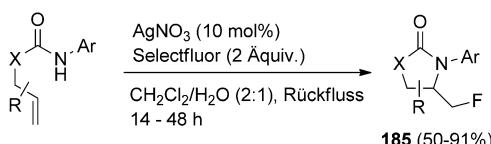
kalen mit einem intermediär erzeugten $Ag^{II}F$ -Komplex ablaufen.

8. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

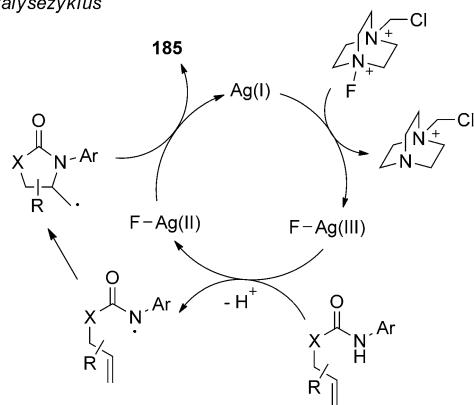
In diesem Aufsatz beleuchteten wir das große Gebiet der Katalyse von Radikalreaktionen aus der Perspektive der Radikalchemie. Radikalische Kettenreaktionen treten in der Synthese sehr häufig auf, und wir hoben hervor, dass Kettenreaktionen intrinsische Zyklen sind, welche auch ohne Katalysator effizient ablaufen. In einigen Reaktionen kann es schwierig zu unterscheiden sein, ob Produkte aus intrinsischen Kettenzyklen oder katalysierten nicht-Ketten-Zyklen hervorgehen.

Im Gegensatz zu anderen Gebieten der Katalyse weisen die katalytischen Zyklen in der Regel einen oder mehrere intrinsische Reaktionen von Radikalen auf. Dies heißt, dass Katalysator-freie Intermediate (freie Radikale) im Zyklus auftreten, die in ihrer Umsetzung keinen Katalysator erfordern. Diese intrinsischen Reaktionen weisen eine Art „plug

(a) Radikalische Fluoramidierung mit N-zentrierten Radikalen



(b) Katalysezyklus



(c) Radikalische Alken-Fluorphosphanylierung und decarboxylierende Fluorierung

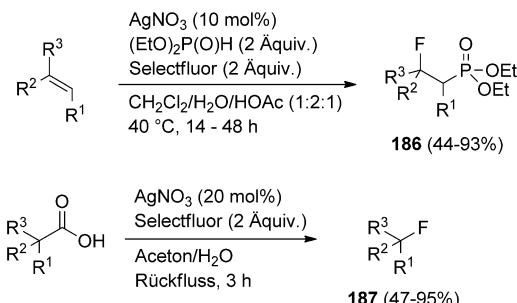


Abbildung 62. Radikalische Fluorierung über Ag-Katalyse. a) Oxidative fluorirende Cyclisierung mit Selectfluor als F-Quelle und b) der entsprechende vorgeschlagene Mechanismus. c) Erweiterung des Konzepts auf Alkenfluorphosphanylierung und decarboxylierende Fluorierung von Alkylcarbonsäuren.

and play“-Aspekt auf. Welche Art der Radikalreaktionen ablaufen (play), wenn sie in ein System eingeführt werden (plug), ist auf Basis des großen Wissens zu Radikalprozessen vorhersagbar.

In Kettenreaktionen betrachteten wir Katalyse der Initiierung separat von der Katalyse der Propagation und bezeichneten dabei Katalyse der Initiierung als „smarte Initiierung“. Die Methoden der smarten Initiierung sind sehr wertvoll zur Durchführung verschiedener Reaktionen, sowohl klassischen als auch neuen. Smarte Initiierung und Redox- oder Photoredox-Katalyse stehen in verschiedenen Reaktionen in direkter Konkurrenz. Als positiver Aspekt finden sich bei einer bestimmten Transformation oft zwei (manchmal noch mehr) unterschiedliche Reaktionswege zum Produkt. Die Kehrseite der Medaille ist, dass es nicht einfach ist, einen Mechanismus auf Basis von Standard-Kontrollexperimenten vorzuschlagen. Fehlerhafte Folgerungen auf die Frage, ob ein Additiv als Katalysator, als Initiator oder als Inhibitorfänger wirkt, kann die Reaktionsoptimierung erschweren.

Wir diskutierten die Bedeutung von Inhibitoren, die sich in Nebenreaktionen als versteckte Kettenabbruchspezies von intrinsischen und auch katalytischen Zyklen bilden können. Katalysierte nicht-Ketten-Reaktionen können selbstverständlich Nebenreaktionen aufweisen, aber sie können nicht wie Ketten-Reaktionen inhibiert werden.

Radikalische Reaktionen, unabhängig ob sie dabei über Ketten- oder nicht-Ketten-Mechanismen ablaufen, können katalysiert werden. Auch hier wiederum können intrinsische Ketten-Prozesse, wie Elektron- und Loch-Katalyse, mit der Organokatalyse oder Metall-Katalyse verzahnt sein. In der Elektron- und Loch-Katalyse übt die Organo- oder Metallspezies mit ihrer Funktion als Initiator und als Gegenion eine duale Rolle aus. Diese Spezies ist dann allerdings kein Katalysator. Demgegenüber ist in der echten Organo- oder Metall-Katalyse der Katalysator kein Initiator und er übt eine direkte Rolle bei der Produktbildung aus.

Prinzipien und Konzepte zusammenführend zeigten wir mögliche Optionen der Katalyse von Ketten- und nicht-Ketten-Reaktionen auf. In vielen dieser Reaktionen hilft der Katalysator bei der Erzeugung und dem Abfangen von Radikalen mit einer oder mehreren intrinsischen Transformationen zwischen diesen beiden Katalysator-vermittelten Schritten. Katalysatoren eröffnen jedoch auch die Möglichkeit, ausgehend von unterschiedlichen Vorläufern in das Radikal-Regime einzusteigen oder das Radikal-Regime unter Produktbildung über nicht-Radikalwege zu verlassen. Das einzigartige Reaktivitäts- und Selektivitätsmuster von Radikalen gepaart mit der Möglichkeit der Kreuzung zwischen unterschiedlichen Regimes (radikalisch/ionisch/organometallisch) lässt der Katalyse von Radikalreaktionen eine ganz besonders wichtige Rolle in der organischen Synthese zukommen.

Danksagung

A.S. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und Westfälischen Wilhelms-Universität Münster für Unterstützung. D.P.C. dankt den NIH und der NSF für finanzielle Unterstützung.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 58–102
Angew. Chem. **2016**, *128*, 58–106

- [1] C. Chatgilialoglu, A. Studer, *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Bd. 1–4, Wiley, Chichester, **2012**.
- [2] M. Newcomb in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Bd. 1 (Hrsg.: C. Chatgilialoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 107–124.
- [3] J. C. Walton in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Bd. 1 (Hrsg.: C. Chatgilialoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 147–174.

- [4] a) A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159–1164; b) H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581–3610; c) K. S. Focșaneanu, J. C. Sciaiano, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2473–2482.
- [5] D. Griller, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13–19.
- [6] a) J. Byers in *Radicals in Organic Synthesis*, Bd. 1 (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 72–89; b) D. P. Curran, C.-T. Chang, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140–3157; c) D. P. Curran, M.-H. Chen, E. Spletzer, C. M. Seong, C.-T. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8872–8878.
- [7] D. P. Curran, E. Bosch, J. Kaplan, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1826–1831.
- [8] D. J. Rawlinson, G. Sosnovsky, *Synthesis* **1972**, 1–28.
- [9] Man beachte, dass relative Geschwindigkeiten (s^{-1}) und nicht Geschwindigkeitskonstanten verglichen werden. Zum Vergleich müssen Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung ($M^{-1}s^{-1}$) mit der Reagens-Konzentration (M) multipliziert werden.
- [10] J. Lalevée, J. P. Fouassier in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Bd. 1 (Hrsg.: C. Chatgilialoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 37–56.
- [11] H. Jasch, M. R. Heinrich in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Bd. 2 (Hrsg.: C. Chatgilialoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 529–560.
- [12] K. U. Ingold, V. W. Bowry, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1321–1331.
- [13] a) D. P. Curran, C.-T. Chang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 933–936; b) D. P. Curran, M.-H. Chen, D. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6265–6276.
- [14] a) M. Newcomb, D. P. Curran, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 206–214; b) M. Newcomb, J. Kaplan, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3451–3454.
- [15] B. M. Monks, S. P. Cook, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14214–14218; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14464–14468.
- [16] a) J. D. Nguyen, J. W. Tucker, M. D. Konieczynska, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160–4163; b) X. Gu, X. Li, Y. Qu, Q. Yang, P. Li, Y. Yao, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11878–11882.
- [17] a) A. L. J. Beckwith, V. W. Bowry, W. R. Bowman, E. Mann, J. Parr, J. M. D. Storey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 95–98; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 97–100; b) G. Litwinienko, A. L. J. Beckwith, K. U. Ingold, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2157–2163.
- [18] G. Povie, A.-T. Tran, D. Bonnaffé, J. Habegger, Z. Hu, C. Le Narvor, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3894–3898; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3975–3979.
- [19] F. Dénès, M. Pichowicz, G. Povie, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587–2693.
- [20] D. P. Curran, J. Xu, E. Lazzarini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 3049–3059.
- [21] J. M. R. Narayanan, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113.
- [22] a) M. Majek, F. Filace, A. J. von Wangelin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 981–989; b) M. A. Cismesia, T. P. Yoon, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5426–5434; c) M. D. Kärkäsi, B. S. Matsuura, C. R. J. Stephenson, *Science* **2015**, *349*, 1285–1286.
- [23] E. L. Tyson, Z. L. Niemeyer, T. P. Yoon, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1427–1436.
- [24] E. Arceo, E. Montroni, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12064–12068; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 12260–12264.
- [25] a) P. A. Baguley, J. C. Walton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3072–3082; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3272–3283; b) A. Studer, S. Amrein, *Synthesis* **2002**, 835–849.
- [26] H. G. Kuivila, L. W. Menapace, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2165–2167.
- [27] E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2554–2555.
- [28] G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303–304.
- [29] T. Kawamoto, I. Ryu, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9733–9742.
- [30] C. Chatgilialoglu, M. Newcomb, *Adv. Organomet. Chem.* **1999**, *44*, 67–112.
- [31] a) D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4–5; b) D. S. Hays, M. Scholl, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6751–6752; c) D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7070–7071; d) R. M. Lopez, D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6949–6950; e) D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2796–2797; f) D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6375–6381; g) J. Tormo, D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5296–5297.
- [32] I. Terstiege, R. E. Maleczka, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 342–343.
- [33] J. Hartung, J. R. Norton in *Catalysis without Precious Metals* (Hrsg.: R. M. Bullock), Wiley-Blackwell, Hoboken, **2010**, S. 1–24.
- [34] K. Fujita, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3137–3138.
- [35] a) C. Bolm, J. Legros, J. Le Pailh, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217–6254; b) I. Bauer, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170–3387.
- [36] A. Ekomié, G. Lefèvre, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, C. Ollivier, A. Jutand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6942–6946; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7048–7052.
- [37] H. Fischer, L. Radom, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1340–1371; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1380–1414.
- [38] B. Guérin, W. W. Ogilvie, Y. Guindon in *Radicals in Organic Synthesis*, Bd. 2 (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 441–460.
- [39] Y. Guindon, J. F. Lavallée, M. Llinas-Brunet, G. Horner, J. Rancourt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701–9702.
- [40] Y.-H. Yang, M. P. Sibi in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Bd. 2 (Hrsg.: C. Chatgilialoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 655–692.
- [41] a) M. P. Sibi, J. Ji, J. H. Wu, S. Gürtler, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200–9201; b) M. P. Sibi, J. Ji, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800–3801.
- [42] a) O. Porta, F. Minisci in *Handbook of C-H Transformations* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 212–222; b) M. A. J. Duncton, *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 1135–1161.
- [43] a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; b) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456; c) C. H. Cheon, H. Yamamoto, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3043–3056; d) M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539–4549; e) M. Terada, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2227–2256; f) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153.
- [44] Für Brønsted-Säure-vermittelte reduktive enantioselektive radikalische Cyclisierungen, siehe: A. Bakowski, M. Dressel, A. Bauer, T. Bach, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3516–3529.
- [45] S. Lee, S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3345–3348.
- [46] B. P. Roberts, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 25–35.
- [47] C. Chatgilialoglu, M. P. Bertrand, C. Ferreri in *Sulfur-Centered Radicals* (Hrsg.: Z. B. Alfassi), Wiley, West Sussex, **1999**, S. 311–354.
- [48] D. Crich, D. Grant, V. Krishnamurthy, M. Patel, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 453–463.
- [49] a) H. S. Dang, V. Diart, B. P. Roberts, D. A. Tocher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1039–1045; b) H.-S. Dang, V. Diart, B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1033–1041.
- [50] a) M. B. Haque, B. P. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9123–9126; b) H.-S. Dang, B. P. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2875–2878; c) R. P. Allen, B. P. Roberts, C. R. Willis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1387–1388; d) H. Subramanian, R. Moorthy, M. P. Sibi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13660–13662; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13878–13880.
- [51] a) J. Guin, R. Fröhlich, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 779–782; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 791–794; b) C.-M. Chou, J. Guin, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimm, A. Studer, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1197–1209; c) J. Guin, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimm, A. Studer, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1197–1209.

- tenfeld, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4498–4503.
- [52] D. P. Curran, A. Solovyev, M. M. Brahmi, L. Fensterbank, M. Malacria, E. Lacôte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10294–10317; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10476–10500.
- [53] a) X. Pan, J. Lalevée, E. Lacôte, D. P. Curran, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3522–3526; b) X. Pan, E. Lacôte, J. Lalevée, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5669–5675.
- [54] a) K. S. Feldman, *Synlett* **1995**, 217–225; b) K. S. Feldman, K. Schildknecht, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1129–1134; c) K. S. Feldman, H. M. Berven, P. H. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11364–11369; d) K. S. Feldman, R. E. Ruckle, A. L. Romanelli, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5845–5848.
- [55] T. Hashimoto, Y. Kawamata, K. Maruoka, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 702–705.
- [56] a) H. Zhang, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10376–10378; b) H. Zhang, K. O. Jeon, E. B. Hay, S. J. Geib, D. P. Curran, M. G. LaPorte, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 94–97.
- [57] L. Eberson in *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry* (Hrsg.: L. Eberson), Springer, New York, **1987**, S. 172–189.
- [58] A. Studer, D. P. Curran, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 765–773.
- [59] J. I. Bardagí, V. A. Vaillard, R. A. Rossi in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Bd. 1 (Hrsg.: C. Chatgilialoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 333–365.
- [60] A. Studer, D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5018–5022; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5122–5127.
- [61] C.-L. Sun, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219–9280.
- [62] a) E. Shirakawa, Y. Hayashi, K.-i. Itoh, R. Watabe, N. Uchiyama, W. Konagaya, S. Masui, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 218–221; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 222–225; b) C.-L. Sun, Y.-F. Gu, B. Wang, Z.-J. Shi, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10844–10847; c) M. Rueping, M. Leiendoeker, A. Das, T. Poisson, L. Bui, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10629–10631.
- [63] a) S. Wertz, D. Leifert, A. Studer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 928–931; b) D. Leifert, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6286–6289.
- [64] a) B. Zhang, C. Mück-Lichtenfeld, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10792–10795; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10992–10995; b) B. Zhang, A. Studer, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3990–3993.
- [65] H. Zhang, R. Shi, A. Ding, L. Lu, B. Chen, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12542–12545; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12710–12713.
- [66] a) I. Thomé, C. Besson, T. Kleine, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7509–7513; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7657–7661; b) D. T. Ziegler, J. Choi, J. M. Muñoz-Molina, A. C. Bissember, J. C. Peters, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13107–13112.
- [67] D. Leifert, A. Studer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 386–389.
- [68] M. Hartmann, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3121–3123.
- [69] R. Francke, R. D. Little, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492–2521.
- [70] T. Kawamoto, A. Sato, I. Ryu, DOI: 10.1002/chem.201503164.
- [71] a) N. L. Bauld in *Advances in Electron Transfer Chemistry*, Bd. 2 (Hrsg.: P. S. Mariano), Jai, Greenwich, **1992**, S. 1–66; b) N. L. Bauld, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5307–5363; c) N. L. Bauld, D. J. Bellville, B. Harirchian, K. T. Lorenz, R. A. Pabon, D. W. Reynolds, D. D. Wirth, H. S. Chiou, B. K. Marsh, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 371–378.
- [72] R. A. Pabon, D. J. Bellville, N. L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5158–5159.
- [73] S. M. Stevenson, M. P. Shores, E. M. Ferreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6506–6510; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6606–6610.
- [74] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- [75] D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877.
- [76] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [77] K. S. Bloome, R. L. McMahan, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20146–20148.
- [78] M. Parasram, V. O. Iaroshenko, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17926–17929.
- [79] A. R. O. Venning, P. T. Bohan, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3731–3734.
- [80] T. Pintauer, K. Matyjaszewski in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Bd. 4 (Hrsg.: C. Chatgilialoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 1851–1894.
- [81] T. Pintauer, K. Matyjaszewski, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1087–1097.
- [82] A. J. Clark, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 1–11.
- [83] W. T. Eckenhoff, S. T. Garrity, T. Pintauer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 563–571.
- [84] a) Y. Xi, H. Yi, A. Lei, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2387–2403; b) D. P. Hari, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4734–4743; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4832–4842; c) M. Reckenthaler, A. G. Griesbeck, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727–2744; d) E. Meggers, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3290–3301.
- [85] D. P. Hari, P. Schroll, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958–2961.
- [86] T. Xiao, X. Dong, Y. Tang, L. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3195–3199.
- [87] L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034–5068; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5138–5174.
- [88] a) M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124–4125; siehe auch: b) S. P. Simonovich, J. F. Van Humbeck, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 58–61.
- [89] T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582–585.
- [90] P. V. Pham, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1470–1473.
- [91] a) J. C. Conrad, J. Kong, B. N. Laforteza, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11640–11641; b) K. C. Nicolaou, R. Reingruber, D. Sarlah, S. Bräse, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2086–2087; c) J. M. Um, O. Gutierrez, F. Schoenebeck, K. N. Houk, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6001–6005.
- [92] H.-J. Jang, J.-B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004–7005.
- [93] a) N. T. Jui, E. C. Y. Lee, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10015–10017; b) N. T. Jui, J. A. O. Garber, F. G. Finelli, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11400–11403. Siehe auch: c) R. J. Comito, F. G. Finelli, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9358–9361.
- [94] a) M. T. Pirnot, D. A. Rankic, D. B. C. Martin, D. W. C. MacMillan, *Science* **2013**, *339*, 1593–1596; b) D. F. Eaton, *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 1191–1202; c) J. Y. Lan, G. B. Schuster, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4261–4264.
- [95] In Anwesenheit aktivierter Alkene können diese β -Enamin-Radikale an Alkene addieren, siehe: J. A. Terrett, M. D. Clift, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6858–6861.
- [96] F. R. Petronijević, M. Nappi, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18323–18326.
- [97] H.-W. Shih, M. N. Vander Wal, R. L. Grange, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600–13603.
- [98] G. Cecere, C. M. König, J. L. Alleva, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11521–11524.
- [99] J. E. Wilson, A. D. Casarez, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11332–11334.
- [100] Übersichten zur NHC-Katalyse: a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655; b) J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 77–144; c) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreek-

- umar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336–5346; d) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511–3522; e) J. Douglas, G. Churchill, A. D. Smith, *Synthesis* **2012**, *44*, 2295–2309; f) H. U. Vora, P. Wheeler, T. Rovis, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1617–1639; g) S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906–4917; h) J. Mahatthananchai, J. W. Bode, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 696–707.
- [101] N. A. White, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14674–14677.
- [102] Y. Zhang, Y. Du, Z. Huang, J. Xu, X. Wu, Y. Wang, M. Wang, S. Yang, R. D. Webster, Y. R. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2416–2419.
- [103] J. Guin, S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8727–8730; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8855–8858.
- [104] Oxidation des Breslow-Intermediats mit Bischinonen, siehe: a) S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1190–1191. Übersichten zur oxidativen Carben-Katalyse, siehe: b) C. E. I. Knappke, A. Imami, A. J. von Wangelin, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 937–941; c) S. D. Sarkar, A. Biswas, R. C. Samanta, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4664–4678.
- [105] H. Yorimitsu in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Bd. 2 (Hrsg.: C. Chatgilialoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012** S. 1003–1018.
- [106] W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561–8562.
- [107] a) A. Gansäuer, A. Fleckhaus in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Bd. 2 (Hrsg.: C. Chatgilialoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 989–1001; b) A. Rosales, I. Rodríguez-García, J. Muñoz-Bascón, E. Roldán-Molina, N. M. Padial, L. P. Morales, M. García-Ocana, J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4567–4591.
- [108] A. Gansäuer, *Synlett* **1998**, 801–809.
- [109] A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859.
- [110] a) A. Gansäuer, H. Bluhm, B. Rinker, S. Narayan, M. Schick, T. Lauterbach, M. Pierobon, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531–542. Siehe auch: b) A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11858–11859; c) Y. Zhao, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3237–3240.
- [111] A. Gansäuer, M. Behlendorf, D. von Leufenberg, A. Fleckhaus, C. Kube, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers II, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4739–4742; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4819–4823.
- [112] J. Streuff, *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 1100–1113.
- [113] Y. Hayashi, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 63–66.
- [114] J. C. Lo, Y. Yabe, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1304–1307.
- [115] J. C. Lo, J. Gui, Y. Yabe, C.-M. Pan, P. S. Baran, *Nature* **2014**, *516*, 343–348.
- [116] a) T. Taniguchi, N. Goto, A. Nishibata, H. Ishibashi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 112–115; b) T. J. Barker, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13588–13591; c) E. K. Leggans, T. J. Barker, K. K. Duncan, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1428–1431.
- [117] a) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686–3687; b) T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297–1299; c) R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955–3957; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4045–4047.
- [118] Übersichten: a) B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500–1511; b) W. M. Czaplik, M. Mayer, J. Cvengros, A. J. von Wangelin, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 396–417; c) E. Nakamura, N. Yoshikai, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6061–6067.
- [119] N. Yoshikai, A. Mieczkowski, A. Matsumoto, L. Ilies, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5568–5569.
- [120] M. Nechab, S. Mondal, M. P. Bertrand, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16034–16059.
- [121] B. M. Monks, E. R. Fruchey, S. P. Cook, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11065–11069; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11245–11249.
- [122] a) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335–344; b) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292.
- [123] Übersichten: a) C. Liu, D. Liu, A. Lei, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3459–3470; b) F. Jia, Z. Li, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 194–214.
- [124] K. Li, G. Tan, J. Huang, F. Song, J. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12942–12945; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13180–13183.
- [125] Q. Xia, W. Chen, H. Qiu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7577–7582.
- [126] Z. Li, L. Cao, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6505–6507; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6625–6627.
- [127] a) U. A. Kshirsagar, C. Regev, R. Parnes, D. Pappo, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3174–3177. Siehe auch: b) Z. Huang, L. Jin, Y. Feng, P. Peng, H. Yi, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7151–7155; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7292–7296.
- [128] Siehe Lit. [80] und K. Matyjaszewski, N. V. Tsarevsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6513–6533.
- [129] H. Matsumoto, T. Nakano, Y. Nagai, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5147–5150.
- [130] K. Severin, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 217–224.
- [131] K. Thommes, B. Icli, R. Scopelliti, K. Severin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6899–6907.
- [132] a) R. Scheffold, M. Dike, S. Dike, T. Herold, L. Walder, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3642–3644; b) K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5374–5375.
- [133] a) W. Affo, H. Ohmiya, T. Fujioka, Y. Ikeda, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, Y. Imamura, T. Mizuta, K. Miyoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8068–8077; b) M. E. Weiss, L. M. Kreis, A. Lauber, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11125–11128; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11321–11324.
- [134] Übersicht zur radikalischen Heck-Chemie, siehe: S. Tang, K. Liu, C. Liu, A. Lei, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1070–1082.
- [135] H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3093–3096.
- [136] H. Ohmiya, T. Tsuji, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5640–5648.
- [137] H. Someya, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1565–1567.
- [138] X. Xu, H. Lu, J. V. Ruppel, X. Cui, S. L. de Mesa, L. Wojtas, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15292–15295.
- [139] N. D. Paul, S. Mandal, M. Otte, X. Cui, X. P. Zhang, B. de Bruin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1090–1096.
- [140] Für eine ähnliche Sequenz, siehe: X. Cui, X. Xu, L. Wojtas, M. M. Kim, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19981–19984.
- [141] V. Lyaskovskyy, A. I. O. Suarez, H. Lu, H. Jiang, X. P. Zhang, B. de Bruin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264–12273.
- [142] H. Lu, C. Li, H. Jiang, C. L. Lizardi, X. P. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7028–7032; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7148–7152.
- [143] a) S. D. Ittel, L. K. Johnson, M. Brookhart, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1169–1204; b) J. Terao, N. Kambe, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545–1554.
- [144] a) D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7788–7789; b) F. González-Bobes, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360–5361; c) D. A. Powell, T. Maki, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 510–511; d) C. Fischer, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4594–4595; e) S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756–2757; f) S. W. Smith, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12645–12647; g) S. Lou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1264–1266; h) S. Lou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5010–5011; i) J. T. Binder, C. J. Cordier, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17003–17006; j) S. L. Zultanski, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 624–627; k) H.-Q. Do, E. R. R. Chandrashekhar, G. C. Fu, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16288–16291; l) H. Cong, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3788–3791; m) J. Choi, P. Martín-Gago, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12161–12165; n) N. D. Schley, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16588–16593.
- [145] a) T. J. Anderson, G. D. Jones, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8100–8101; b) G. D. Jones, J. L. Martin, C. McFarland, O. R. Allen, R. E. Hall, A. D. Haley, R. J. Brandon, T. Konovalova, P. J. Desrochers, P. Pulay, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13175–13183.
- [146] J. Breitenfeld, J. Ruiz, M. D. Wodrich, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12004–12012.
- [147] a) D. Liu, Y. Li, X. Qi, C. Liu, Y. Lan, A. Lei, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 998–1001; b) S. Biswas, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16192–16197; c) D. J. Weix, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1767–1775.
- [148] E. Jahn, U. Jahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13326–13328; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13542–13544.
- [149] a) J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433–436; b) D. N. Primer, I. Karakaya, J. C. Tellis, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2195–2198.
- [150] a) Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437–440; b) A. Noble, S. J. McCarver, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 624–627.
- [151] T. Ishiyama, M. Murata, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 295–296.
- [152] a) I. Ryu, S. Kreimerman, F. Araki, S. Nishitani, Y. Oder-aotoshi, S. Minakata, M. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3812–3813; b) T. Fukuyama, S. Nishitani, T. Inouye, K. Morimoto, I. Ryu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1383–1386; c) A. Fusano, S. Sumino, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2114–2117; d) A. Fusano, S. Sumino, S. Nishitani, T. Inouye, K. Morimoto, T. Fukuyama, I. Ryu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9415–9422.
- [153] P. Xie, Y. Xie, B. Qian, H. Zhou, C. Xia, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9902–9905.
- [154] a) Übersicht: X.-F. Wu, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12252–12265; b) C.-W. Chan, Z. Zhou, W.-Y. Yu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2999–3006.
- [155] Q. Tian, P. He, C. Kuang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7474–7477.
- [156] Y. Shin, S. Sharma, N. K. Mishra, S. Han, J. Park, H. Oh, J. Ha, H. Yoo, Y. H. Jung, I. S. Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 594–600.
- [157] M. Kim, N. K. Mishra, J. Park, S. Han, Y. Shin, S. Sharma, Y. Lee, E.-K. Lee, J. H. Kwak, I. S. Kim, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14249–14252.
- [158] D. Li, N. Xu, Y. Zhang, L. Wang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14862–14865.
- [159] Übersicht zum Togni-Reagens: J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650–682.
- [160] Übersicht zur radikalischen Trifluormethylierung, siehe: A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950–8958; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9082–9090.
- [161] a) A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9120–9123; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9286–9289; siehe auch: b) A. T. Parsons, T. D. Senecal, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2947–2950; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3001–3004.
- [162] X. Wang, Y. Ye, S. Zhang, J. Feng, Y. Xu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410–16413.
- [163] C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3458–3462.
- [164] H. Egami, R. Shimizu, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5503–5506.
- [165] Y.-T. He, L.-H. Li, Y.-F. Yang, Z.-Z. Zhou, H.-L. Hua, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 270–273.
- [166] F. Wang, X. Qi, Z. Liang, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1881–1886; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1912–1917.
- [167] R. Zhu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12462–12465.
- [168] J. Aubé, X. Peng, Y. Wang, F. Takusagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5466–5467.
- [169] H. Zhang, W. Pu, T. Xiong, Y. Li, X. Zhou, K. Sun, Q. Liu, Q. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2529–2533; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2589–2593.
- [170] K. Kaneko, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2502–2505.
- [171] B. Zhang, A. Studer, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1790–1793.
- [172] H. Zhang, Y. Song, J. Zhao, J. Zhang, Q. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11079–11083; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11259–11263.
- [173] T. Nishikata, Y. Noda, R. Fujimoto, T. Sakashita, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16372–16375.
- [174] T. W. Liwosz, S. R. Chemler, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3034–3037.
- [175] a) D. Liu, C. Liu, H. Li, A. Lei, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3623–3626; siehe auch: b) Y. Zhu, Y. Wie, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2379–2382.
- [176] H. Someya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5993–5999.
- [177] Y. Mitamura, Y. Asada, K. Murakami, H. Someya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1487–1493.
- [178] H. Someya, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 969–971.
- [179] a) H. Wang, L.-N. Guo, X.-H. Duan, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10370–10372; siehe auch: b) H. Wang, L.-N. Guo, X.-H. Duan, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2222–2226; c) N. Fuentes, W. Kong, L. Fernández-Sánchez, E. Merino, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 964–973.
- [180] a) Y.-M. Li, M. Sun, H.-L. Wang, Q.-P. Tian, S.-D. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3972–3976; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4064–4068; siehe auch: b) X. Mi, C. Wang, M. Huang, J. Zhang, Y. Wu, Y. Wu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3356–3359; c) Z.-Z. Zhou, D.-P. Jin, L.-H. Li, Y.-T. He, P.-X. Zhou, X.-B. Yan, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5616–5619.
- [181] X.-H. Wie, Y.-M. Li, A.-X. Zhou, T.-T. Yang, S.-D. Yang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4158–4161.
- [182] Z. Li, L. Song, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4640–4643.
- [183] C. Zhang, Z. Li, L. Zhu, L. Yu, Z. Wang, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14082–14085.
- [184] F. Yin, Z. Wang, Z. Li, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10401–10404.

Eingegangen am 4. Juni 2015

Online veröffentlicht am 13. Oktober 2015