

Chimia 43 (1989) 39–49

© Schweizerischer Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293

Anwendungen niedervalenter Titan-Reagentien in der Organischen Synthese**

Claudia Betschart und Dieter Seebach*

While first reactions with low-valent titanium derivatives were carried out shortly after the discovery of the element Ti, the use of so-called Ti^0 -reagents in organic synthesis has emerged only recently. The pinacolization and direct coupling to olefins (McMurry reaction) of carbonyl compounds were applied to the synthesis of novel, fascinating compounds, such as «betweenanes» and «in, out-bicyclo[4.4.4]tetradecane.» Another new application is the coupling of imine derivatives to ethylene diamines. The mechanism of some of these reactions has been studied in more detail, especially with soluble low-valent Ti-complexes.

1. Zur Geschichte des Titans

Die Geschichte der Chemie mit niedervalenten Titan-Reagentien beginnt eigentlich schon im 18. Jahrhundert. Damals untersuchte der englische Landgeistliche *William Gregor* (1762–1817) einen schwarzen, magnetischen Sand, den er im Kirchspiel Manaccan gefunden hatte^[1,2]. Er erhielt daraus eine Substanz, die er als das Oxid eines noch nicht beschriebenen Metalls erkannte. Dieses Metall nannte er nach dem Fundort des untersuchten Minerals «Manaccanite». Bei Einwirkung von metallischem Eisen, Zink oder Zinn auf die saure wässrige Lösung des Oxids beobachtete er eine blaurote Färbung, die an der Luft allmählich wieder verschwand. Vermutlich handelt es sich hier um die erste Beschreibung einer niedervalenten Titanverbindung, in diesem Fall um eine Salzlösung des Titans in der Oxidationsstufe +III, die von blauvioletter Farbe ist. Heute wissen wir, dass es sich bei dem von *Gregor* unter-

suchten Mineral um Ilmenit ($FeTiO_3$) handelt. Wenige Jahre später untersuchte *Martin Heinrich Klaproth*^{a)} sogenannten Rothen Schörl (TiO_2 , heute Rutil genannt) aus Boinik in Ungarn. Auch er kam zum Schluss, dass er ein Oxid eines Metalls gefunden habe, und er gab dem Metall den Namen Titanium, nach den mythologischen Ursöhnen der Erde, den Titanen^[3]. Später stellte er die Identität des Oxids des Manaccanits mit dem von ihm untersuchten Oxid fest, und er anerkannte, dass *Gregor* das neue Element vor ihm gefunden hatte^[4].

Vermutlich gelang *Jöns Jacob Berzelius* 1825 zum ersten Mal die Herstellung von metallischem Titan, wenn auch in amorpher, stark verunreinigter Form, durch Reduktion von Kaliumfluorotitanat (K_2TiF_6) mit Kalium^[5]. Lange Zeit glaubte man, dass es sich bei den kupferfarbenen Würfeln, die sich bei der Verhüttung von Eisenerz in den Hochöfen bildeten (sogenannte Hochofenkristalle), ebenfalls um metallisches Titan handle (vgl. zum Beispiel^[6]). 1850 stellte *Friedrich Wöhler* jedoch fest, dass diese «nicht ein einfacher, sondern ein zusammengesetzter Körper» sind. «Sie bestehen aus einer Verbindung von Cyantitan mit Stickstofftitan»^[7]. Nach neueren Untersuchungen handelt es sich um mit Graphit verunreinigtes Titanitrid (TiN)^[8]. Erst mehr als hundert Jahre nach

Claudia Betschart: Geboren 1961 in México D.F. Studium der Chemie an der ETH in Zürich; 1985–1988 Dissertation am Institut für Organische Chemie der ETHZ bei Prof. Dieter Seebach über «Reduktive Kupplungen aromatischer Aldehydderivate zu 1,2-Diarylethylendiaminen induziert durch niedervalente Titanreagentien». Nach der Promotion nun Postdoktorat bei Syntex, Mexico City.

Dieter Seebach: Geboren 1937 in Karlsruhe. Sein Forschungs- und Lehrgebiet ist die Organische Chemie. Als Mitglied des Vorstands des Schweizerischen Chemiker-Verbandes und Vorsitzender des Advisory Boards der Chimia – um nur zwei Punkte aus einem langen «Steckbrief» anzuführen (vgl. Chimia 38 (1984) 24; 37 (1983) 449; 33 (1979) 1) – den Lesern dieser Zeitschrift, und nicht nur dieser, auch als Autor wohlbekannt. Beschäftigt sich mit Titan-Reagentien seit zehn Jahren.

der Entdeckung des Titans in Form des Oxids gelang die Herstellung von metallischem Titan in brauchbarer Qualität. 1887 reduzierten *Axel Hamberg*, *Lars Fredrik Nilson* und *Otto Pettersson* Titantrichlorid mit Natrium und erhielten Titan von etwa 95% Reinheit^[9]. *Henri Moissan* stellte durch Elektrolyse von Titantrichlorid Titan her, das noch etwa 2% Kohlenstoff enthielt^[10]. Schliesslich gelang *M.A. Hunter* 1910 die Herstellung von 99.9% Titan im 100g-Maßstab durch Reduktion von Titantrichlorid mit Natrium im Stahldruckgefäß^[11].

Metallisches Titan findet wegen seiner hohen Festigkeit bei geringem Gewicht und der hohen Korrosionsbeständigkeit in jüngster Zeit als Werkstoff viele Anwendungen, vor allem im Flugzeugbau, in Chemie-, Stromerzeugungs- und Meerwasserentsalzungsanlagen. Da die guten Materialeigenschaften extrem von der Reinheit des Metalls abhängen, ist die gross-technische Herstellung des Titans auch heute noch ein Problem^{b)}. Vermutlich nicht zuletzt aus diesem Grund werden nur etwa 4% des abgebauten Titanoxids zum Metall umgesetzt, 95% finden den Weg als weisses Pigment in die Farb-, Papier- und Kunststoffindustrie^[12].

^{a)} *M.H. Klaproth* (1743–1817) war der erste Professor für Chemie an der Universität Berlin. Er ist der Herausgeber eines 6bändigen Werkes «Beiträge zur chemischen Kenntnis der Mineralkörper» und der Entdecker von Zirkonium, Uran und Cer.

^{b)} Zur Herstellung von metallischem Titan wird das als Ilmenit ($FeTiO_3$) oder Rutil/Anatas (TiO_2) abgebaute Titanoxid zuerst zu Titantrichlorid umgesetzt und auf dieser Stufe auf ziemlich aufwendige Art gereinigt. Das Titantrichlorid wird anschliessend mit Magnesium (Kroll-Prozess, etwa 87% der Weltproduktion) oder mit Natrium (Hunter-Prozess) zu Titan reduziert. Einfachere, billigere Verfahren werden noch gesucht oder befinden sich im Entwicklungsstadium^[12].

* Korrespondenz: Prof. Dr. D. Seebach
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätsstrasse 16
CH-8092 Zürich

** Dieser Fortschrittsbericht ist Teil der Dissertation von C. B., Diss. ETH Nr. 8681, Zürich 1988.

2. Niedervalente Titanverbindungen in der Organischen Synthese

Beim Versuch, die saure, wässrige Lösung von Titantrichlorid zum Titanchlorür (TiCl_2) zu reduzieren, stellte *Edmund Knecht* 1903 fest, dass die Reduktion nur bis zum dreiwertigen Titan führte, welches er als Titantrichlorid in kristalliner Form isolieren konnte. Allerdings beobachtete er schon mit dieser Verbindung interessante Reaktionen. Er konnte Nitrogruppen zu Aminogruppen reduzieren, beobachtete Entfärbung von Azofarbstoffen und desgleichen die Reduktion von Indigofarbstoffen zu den Leukoverbindungen^[13]. Später entwickelte er daraus Methoden zur titrimetrischen Bestimmung von Nitroverbindungen, Azo- und Indigofarbstoffen^[14] sowie von Chinonen^[15].

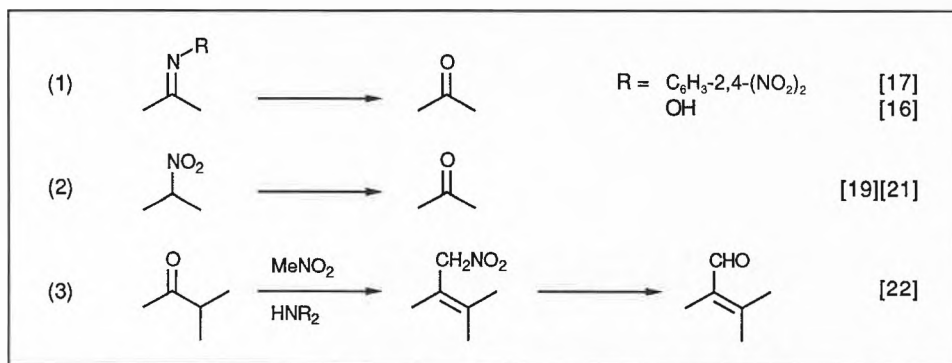
In der Literatur der darauffolgenden Jahre findet man hin und wieder Reaktionen mit niedervalenten Titanverbindungen, vorwiegend mit dem schon damals kommerziell zugänglichen Titantrichlorid in wässriger Lösung. Ab Mitte der 60er Jahre untersuchten *van Tamelen* und Mitarbeiter die Anwendung von reduzierten Titanverbindungen, vor allem zur Fixierung von molekularem Stickstoff. Den grossen Aufschwung und weitere Verbreitung im Syntheselaboratorium erreichten die niedervalenten Titan-Reagentien allerdings erst in den 70er Jahren, als drei Arbeitsgruppen – von *McMurry*, *Mukaiyama* und *Tyrlik* – unabhängig voneinander die Kupplung von Carbonylverbindungen durch solche Reagentien entdeckten. Seither ist schon eine ganze Reihe nützlicher Anwendungsmöglichkeiten dazugekommen. Meistens wird zur Herstellung des niedervalenten Titans Titantrichlorid oder Titantrichlorid mit einem Reduktionsmittel umgesetzt. Seltener werden auch niedervalente Alkyltitanverbindungen verwendet (vgl. Abschnitt 2.7).

Im folgenden wird versucht, einen thematisch geordneten Überblick über die heute bekannten Anwendungen niedervalenter Titan-Reagentien für Synthesen in der Organischen Chemie zu geben.

2.1. Reduktionen

Als 2,4-Dinitrophenylhydrazon oder Oxim geschützte Carbonylgruppen können mit wässrigem Titantrichlorid unter milden Bedingungen entschützt werden (Reaktion (1)). Als (meist nicht isolierbare) Zwischenstufe tritt dabei das Imin auf^[16,17]. Behandelt man Cyclohexanonoxim mit Titantriacetat in Essigsäureanhydrid, entsteht das acetylierte Enamin^[18].

Wässriges Titantrichlorid wandelt Nitroverbindungen in die entsprechenden Carbonylverbindungen um (Reaktion (2))^[19]. Es handelt sich also um eine milde Alternative zur klassischen Nef-Reaktion^[20]. In schwierigen Fällen empfiehlt es sich, das Edukt zuerst an der Nitrogruppe zu deprotonieren. So gelingt die Umsetzung in guten Ausbeuten und selektiv

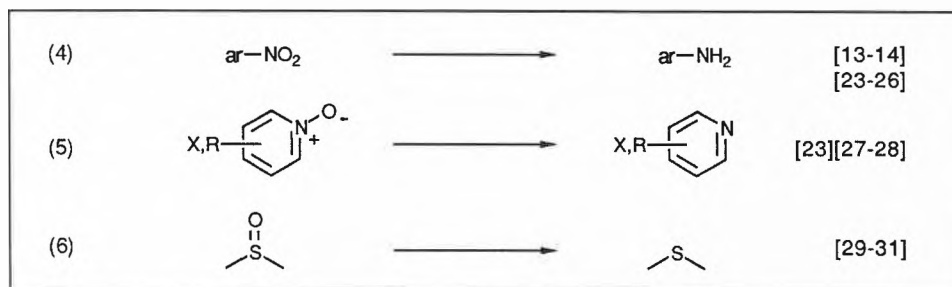


selbst neben Acetal-, Ester- und Cyangruppen^[21]. Die Methode kann auch zur Synthese α,β -ungesättigter Aldehyde nach Reaktion (3) verwendet werden^[22].

Aromatische Nitroverbindungen werden von wässrigem Titantrichlorid^[13, 14, 24-26] oder TiCl_4/Mg ^[26] zu Aminen reduziert (Reaktion (4)). Pyridinoxide können mit

Keton umgesetzt, wobei jedoch Umlagerungen stattfinden können (Reaktion (8))^[37].

Es sind auch Fälle beschrieben worden, in denen Alkene mit LiAlH_4 und katalytischen oder stöchiometrischen Mengen TiCl_3 ^[38], mit $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Na}$ ^[39] oder mit $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ ^[40] zu Alkanen reduziert

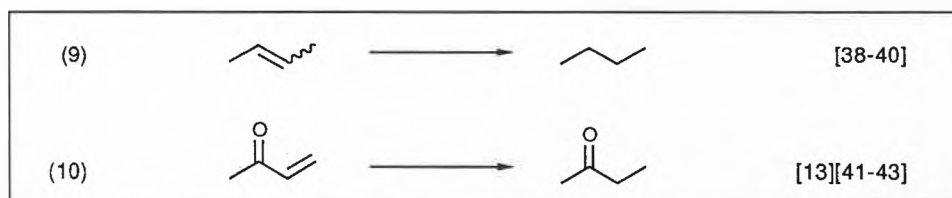
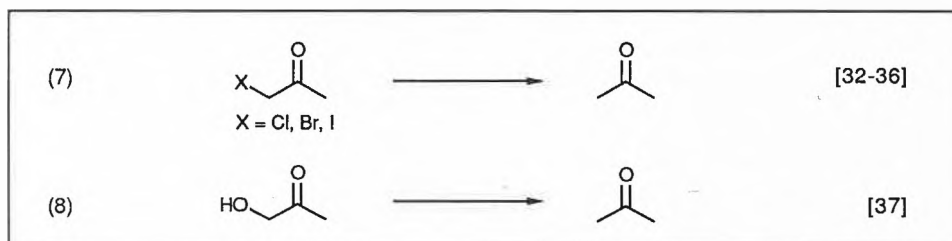


Titantrichlorid^[23] oder mit $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ sowie mit TiCl_4/Mg ^[27,28] zu den Pyridinen reduziert werden (Reaktion (5)). Sulfoxide werden durch wässriges Titantrichlorid^[29], $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ ^[30] oder TiCl_4/Zn ^[31] zum Sulfid reduziert (Reaktion (6)).

α -Halogen-carbonylverbindungen lassen sich mit wässrigem Titantrichlorid dehalogenieren (Reaktion (7))^[32-36]. Einige α -Hydroxyketone werden mit TiCl_4/Zn zum

wurden (Reaktion (9)). Mit $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ sollen sich auch gewisse Alkine reduzieren lassen, allerdings erhalte man Produktgemische^[40]. Für die Reduktion von α,β -ungesättigten zu den gesättigten Carbonylverbindungen (Reaktion (10)) wurden wässriges Titantrichlorid^[13,41,42] sowie auch $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4/\text{Amin}$ ^[43] benutzt.

Alkyl- und Arylhalogenide können mit $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$ ^[44], TiCl_3/Mg ^[45] sowie mit



LiAlH_4 und katalytischen oder stöchiometrischen Mengen TiCl_3 ^[46] dehalogeniert werden (Reaktion (11)). Aryl- und Vinylhalogenide werden durch $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ dehalogeniert^[47]. Aryldiethylphosphate liefern durch Umsetzung mit TiCl_3/K die Arene^[48] (Reaktion (12)). Enolphosphat-ester werden von TiCl_3/K zu Alkenen reduziert^[49] (Reaktion (13)).

Cyclohexylisocyanid kann mit TiCl_3/Mg zu Cyclohexan und Methan gespalten werden^[50] (Reaktion (14)). Das gleiche Reagens bewirkt eine reduktive Abspaltung der Cyangruppe von Nitrilen^[51] (Reaktion (15)), während 2- oder 4-Cyanpyridin schon mit Titantrichlorid zum Pyridin umgesetzt werden kann^[52].

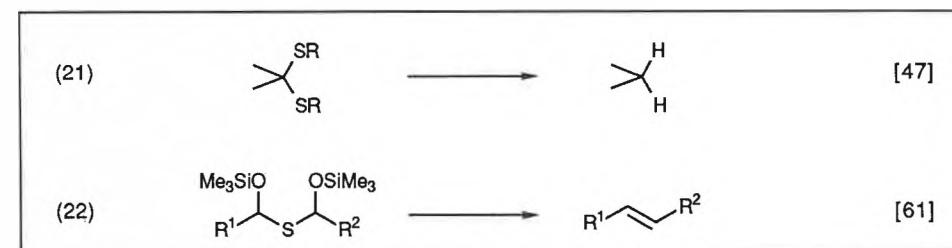
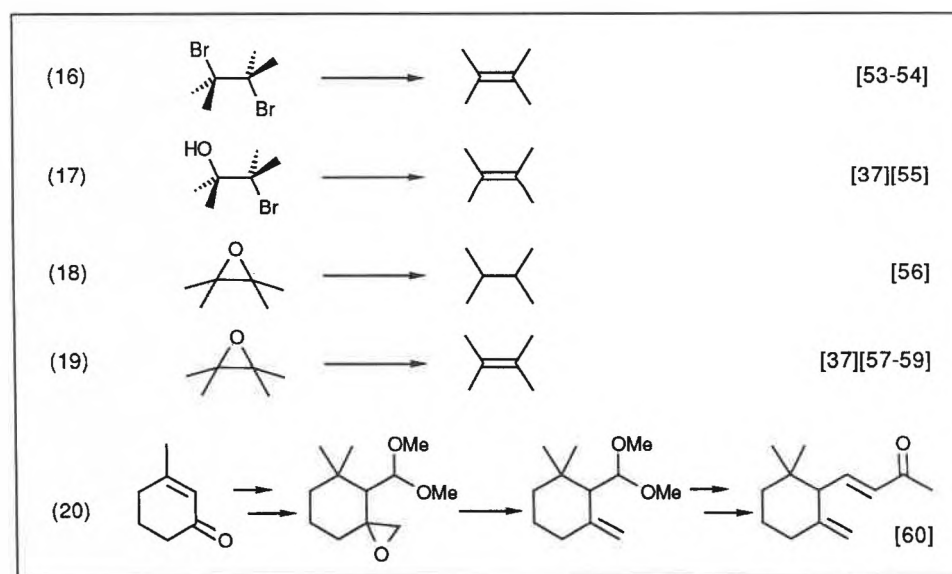
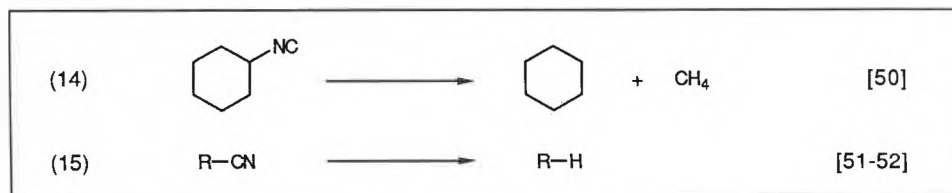
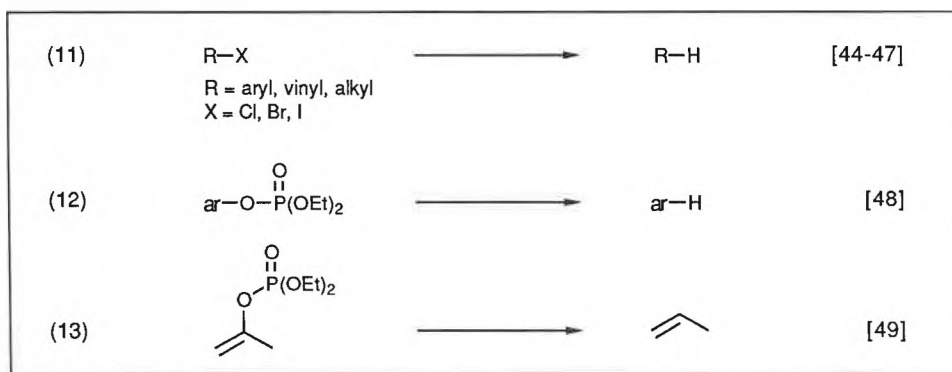
1,2-Dibromide können mit Zink und katalytischen Mengen Ph_2TiCl_2 stereospezifisch (formale *trans*-Eliminierung von Brom) zum Olefin reduziert werden^[53] (Reaktion (16)). Die gleiche reduktive Dehalogenierung wurde auch mit $\text{TiCl}_3/\text{LiAlH}_4$ oder $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ durchgeführt, der stereochemische Verlauf wurde aber hierbei nicht untersucht^[54]. Bromhydrine ergeben mit $\text{TiCl}_3/\text{LiAlH}_4$ ebenfalls Olefine, die Umsetzung verläuft jedoch nicht stereoselektiv, vermutlich über Radikale^[37,55] (Reaktion (17)).

Epoxide werden mit $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Na}$ zum Alkan reduziert^[56] (Reaktion (18)), während die Umsetzung mit $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$ ^[57], $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Ti}$ ^[58], $\text{TiCl}_3/\text{LiAlH}_4$ ^[37,59] oder mit $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4/\text{Amin}$ ^[60] zum Olefin führt (Reaktion (19)), allerdings nur im ersten Fall stereoselektiv. Mit dem letztgenannten Reagens wurde zum Beispiel die exocyclische Methylengruppe in einer Synthese von γ -Ionon eingeführt^[60] (Reaktion (20)).

Dithioacetale und einige Sulfide können mit $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ entschweifelt werden^[47] (Reaktion (21)). Die Umsetzung von α,α' -Bis(trimethylsiloxy)sulfiden mit $\text{TiCl}_3/\text{LiAlH}_4$ liefert die Olefine, überwiegend in der *E*-Form^[61] (Reaktion (22)).

Vicinale Diketone werden mit $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$ zum Endioldianon-Titankomplex reduziert, aus dem man je nach Aufarbeitung die Acyloine, Vinylcarbonate oder mit wasserfreiem Chlorwasserstoff (mechanistisch noch unverständlich) die gesättigten Monoketone erhält^[57] (Reaktion (23)).

Schliesslich seien noch die Reduktion von Aldehyd- und Estergruppen zu Methylgruppen mit $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Na}$ ^[56] (Reaktion (24)) und die Reduktion von Benzil zu Diphenylacetylen mit $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Ti}$ ^[58] (Reaktion (25)) erwähnt.

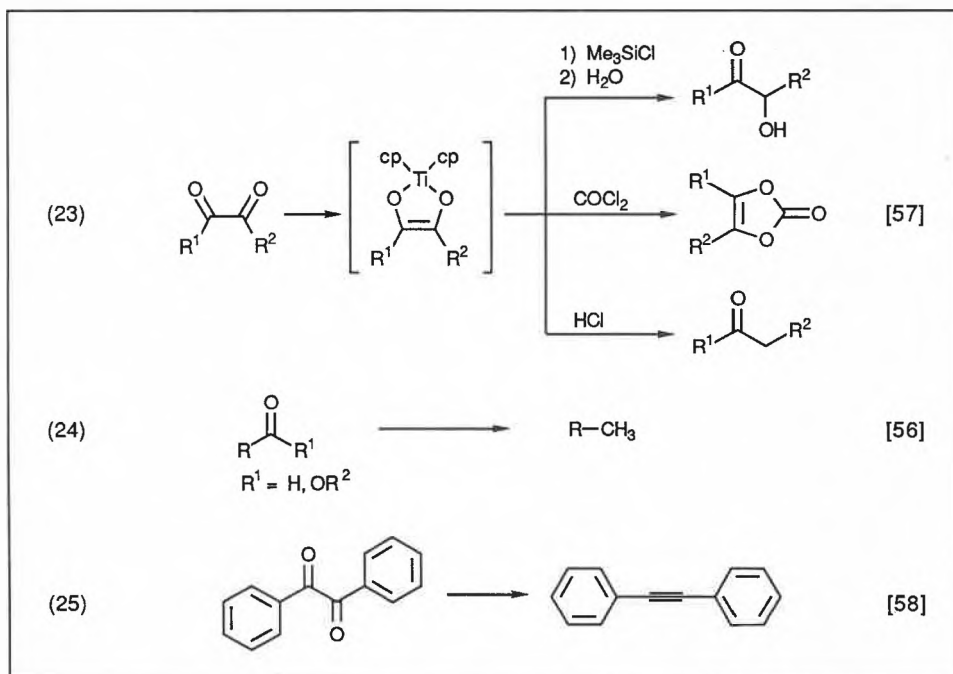


2.2. Stickstoff-Fixierung

Die Reaktionen von niedervalenten Titanverbindungen mit molekularem Stickstoff wurden vor allem von *van Tamelen* et al. und *Vol'pin* et al. untersucht (Übersichtsartikel^[62-65]; zum Mechanismus^[66-70]). Metallorganische Reaktionen dieser Art

haben auch eine gewisse Bedeutung im Zusammenhang mit der Untersuchung der Mechanismen der enzymatischen Stickstoff-Fixierung in der Natur, wo vermutlich Metallzentren eine wesentliche Rolle spielen.

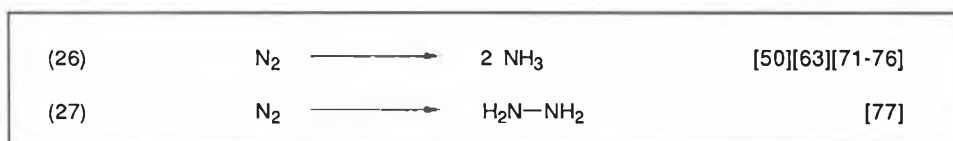
⁴⁹ Diese Reaktion ist eine Alternative zur schon länger bekannten und angewendeten Reduktion von Enolphosphatestern oder -diamiden mit Lithium in Ammoniak oder Ethylamin^[187-190].



Die Reduktion von molekularem Stickstoff zu Ammoniak (Reaktion (26)) gelang mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/\text{K}$ [71], $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/\text{Na-Naphthalin}$ [72], $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Na-Naphthalin}$ [73], $\text{TiCl}_4/\text{Al}/\text{AlBr}_3$ oder $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4/\text{AlBr}_3$ [63], TiCl_3/Mg [50] sowie mit $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Li}$, Na, K, Rb, Cs, Mg, Ca, La, Ce und $\text{CpTiCl}_2/\text{Na}$, Mg, Ce [74]. Im Falle von $\text{TiCl}_4/\text{Al}/\text{AlBr}_3$ konnte das TiCl_4 in katalytischen Mengen eingesetzt werden, dabei wurden bis zu

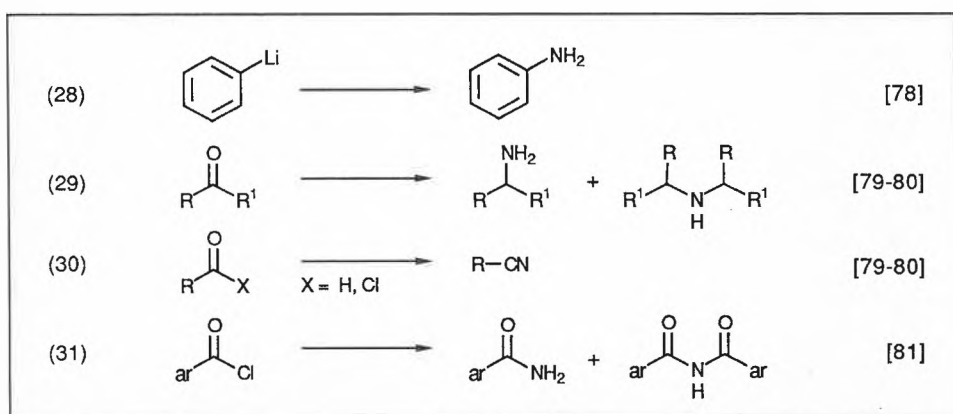
kularer Stickstoff nur bis zum Hydrazin reduziert [77] (Reaktion (27)).

Es sind auch einige Reaktionen bekannt, die molekularen Stickstoff an organische Moleküle binden. So führt die Umsetzung von Phenyllithium mit Stickstoff und Cp_2TiCl_2 zu Anilin [78] (Reaktion (28)). Ketone können mit $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}/\text{N}_2$ reduktiv aminiert werden [79,80] (Reaktion (29)), Säurechloride und Aldehyde liefern mit



280% Ammoniak bezogen auf den Katalysator isoliert [75]. In Gegenwart von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ konnte Stickstoff auch elektrochemisch zu Ammoniak reduziert werden [76]. Mit $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/i\text{PrMgCl}$ wird mole-

diesem Reagens Cyanide [79,80] (Reaktion (30)). Mit $\text{TiCl}_3/\text{Mg}/\text{N}_2$ werden aromatische Säurechloride in die Amide umgewandelt, daneben bilden sich auch die Imide [81] (Reaktion (31)).



2.3. Die McMurry-Reaktion zur Kupplung von Carbonylverbindungen

Anfangs der 70er Jahre entdeckten die Arbeitsgruppen von Tyrlik, Mukaiyama und McMurry unabhängig voneinander die Kupplung von Carbonylverbindungen mittels niedervalenter Titan-Reagentien (Reaktion (32)): McMurry et al. verwendeten $\text{TiCl}_3/\text{LiAlH}_4$ und konnten damit Ketone zu Olefinen kuppeln [82]; Mukaiyama et al. kuppelten Aldehyde und Ketone mit TiCl_4/Zn je nach Reaktionsbedingungen sauber zum Diol oder Olefin [83]; Tyrlik et al. setzten Aldehyde und Ketone mit TiCl_3/Mg um und isolierten die Olefine [84]. Inzwischen ist die Kupplung von Carbonylverbindungen zu Olefinen allgemein als McMurry-Reaktion bekannt geworden und hat eine breite Anwendung gefunden [85-88].

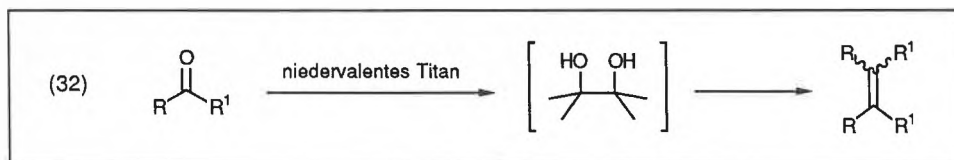
Der Mechanismus der Kupplung wurde von Geise und Mitarbeitern mit ESR-Spektroskopie untersucht [89]. Sie folgerten, dass die Carbonylgruppe in einem ersten Schritt zum Alkoholatradikal reduziert wird, das am Metall gebunden ist. Auf der Metalloberfläche kuppeln danach zwei Radikale zum Dioldianion, welches in einem weiteren Schritt die Sauerstoffatome an das Metall abgibt und dabei zum Olefin reduziert wird (Schema 1).

Gekuppelt wurden zuerst vor allem Ketone und Aldehyde zu symmetrischen Produkten [90-96]. Dabei erwies sich die McMurry-Reaktion als besonders nützlich zur Herstellung sterisch stark gehinderter Olefine wie die Verbindungen 1-7, die auf anderem Weg sehr schwer zugänglich sind [97-104].

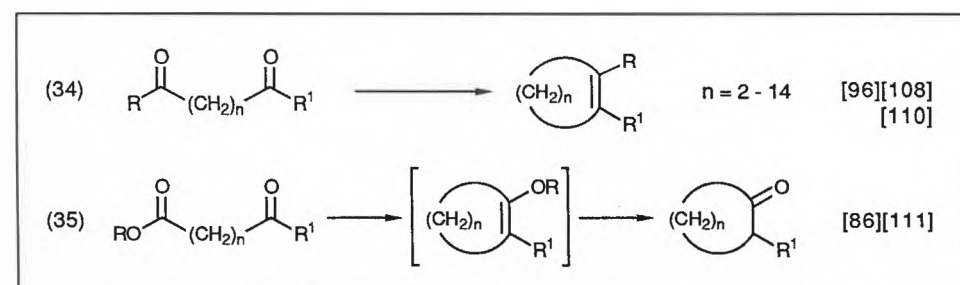
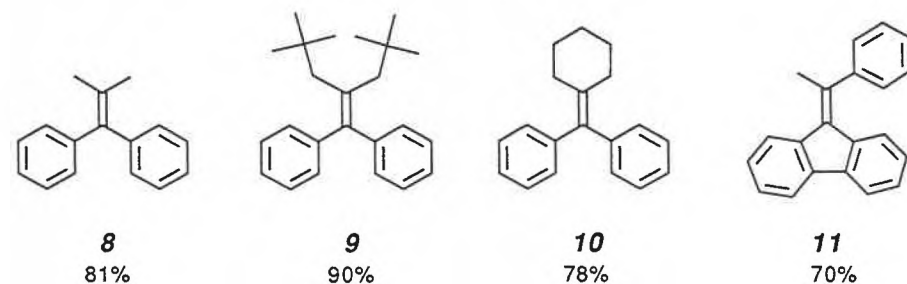
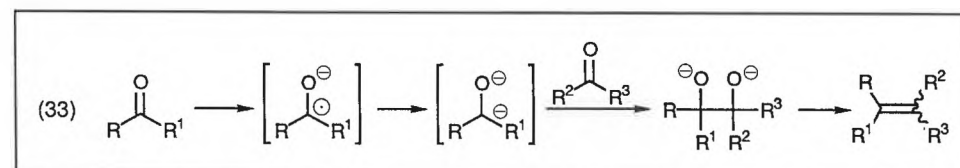
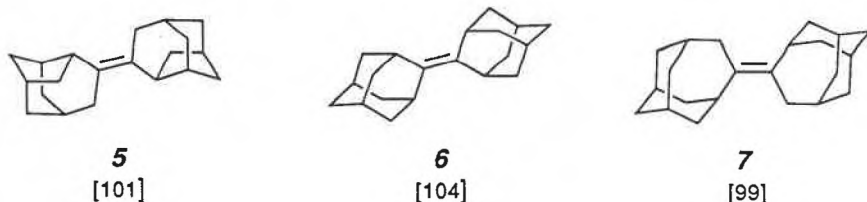
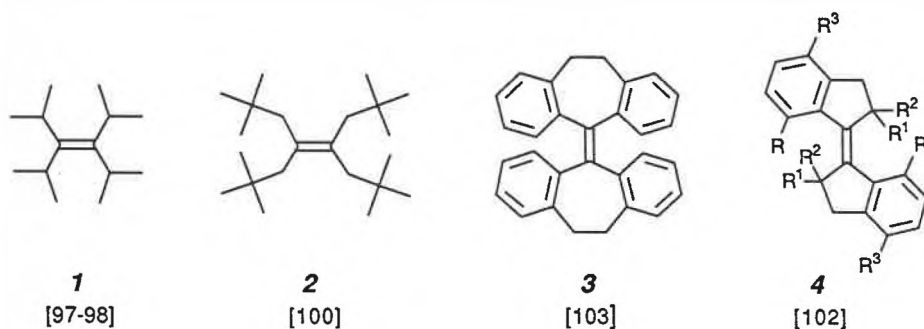
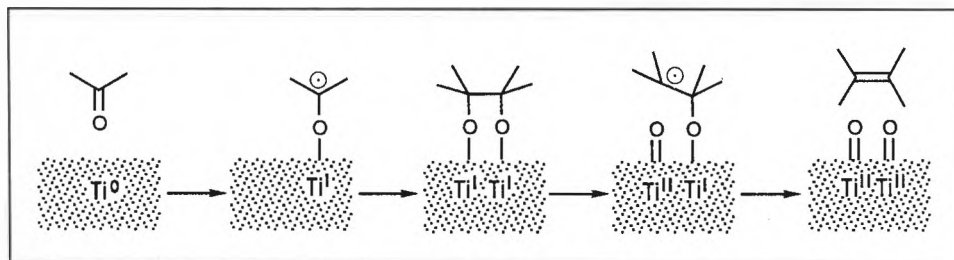
Gemischte Kupplungen von zwei verschiedenen Aldehyden oder Ketonen können ebenfalls durchgeführt werden. Obwohl sich die gekreuzten Kupplungsprodukte manchmal in einem etwas höheren Anteil bilden als statistisch zu erwarten wäre [105], ist die gemischte Kupplung vor allem dann interessant, wenn eine Komponente in hohem Überschuss eingesetzt und deren Kupplungsprodukt leicht vom gewünschten Produkt getrennt werden kann (dies ist zum Beispiel mit Aceton der Fall [106,107]).

Falls die Reduktionspotentiale der eingesetzten Carbonylverbindungen sehr verschieden sind, können gemischte Kupplungen zu sehr guten Ausbeuten führen, auch ohne dass eine Komponente im Überschuss eingesetzt wird. Allerdings läuft die Reaktion in diesen Fällen nach Untersuchungen von McMurry et al. wahrscheinlich nicht über Radikale ab, sondern es bildet sich ein Alkoholatdianion, welches sich an die noch nicht reduzierte Carbonylgruppe addiert (Reaktion (33)). So wurden zum Beispiel die Verbindungen 8-11 erhalten [106].

Besonders interessante Möglichkeiten bietet die intramolekulare Variante der McMurry-Reaktion. Neben Cyclobuten- und Cyclohexenderivaten [108] wurden so auch Heterocyklen wie 2,5-Dihydrothiophene erhalten [109]. Durch Anwendung ho-

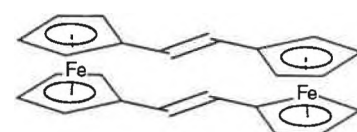


Schema 1

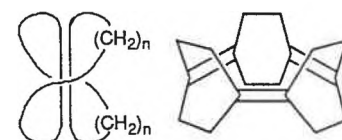


her Verdünnungen konnten auch mittlere und grosse Ringe geschlossen werden (Reaktion (34)). 4- bis 16gliedrige Ringe wurden in Ausbeuten von durchweg über 70% isoliert^[96,110]. Kuppelt man Ketoester intramolekular, bildet sich primär ein Enol-ether, und nach Hydrolyse lassen sich die entsprechenden cyclischen Ketone isolieren^[86,111] (Reaktion (35)). Das ist erstaunlich, da Ester im allgemeinen nicht gekuppelt werden können^[85].

Die McMurry-Reaktion ermöglichte die Synthese einiger strukturell sehr interessanter Moleküle. Erwähnt seien hier die Synthesen von [2,2]Ferrocenophan-1,13-dien (**12**)^[112] und von optisch aktiven [10.10]Betweenanen (**13**)^[113,114]. Tetracyclo[8.2.2.2^{5,6,9}.2^{6,9,13}]octadeca-1,5,9-trien (**14**)^[115,116] und Pentacyclo[12.2.2.2^{5,6,9,13}.2^{10,13}]tetra-cosa-1,5,9,13-tetraen (**15**)^[117] wurden auch via Carbonylkupplung hergestellt. **15** bildet mit Silberionen einen sehr stabilen quadratisch-planaren d¹⁰-Organometallkomplex.



12
[112]



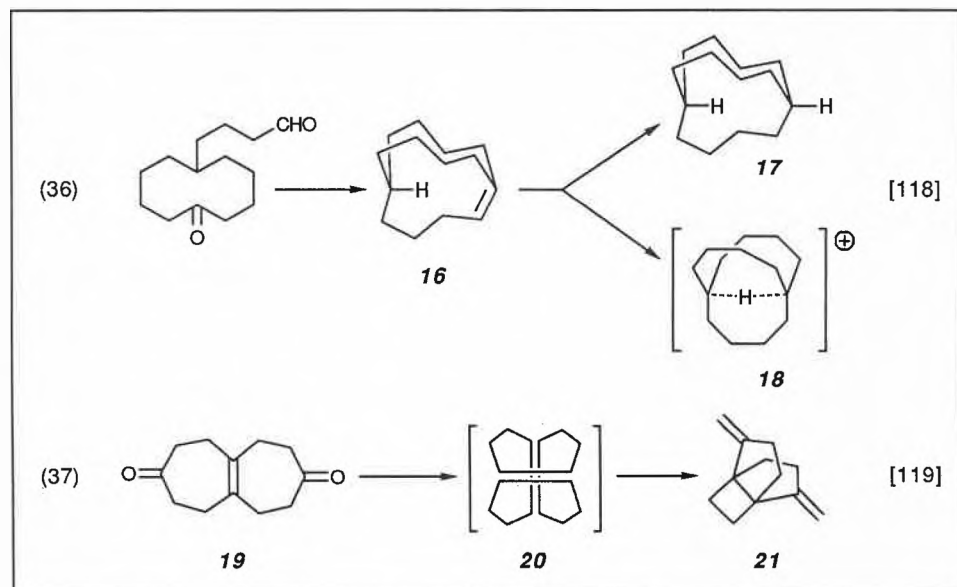
13
[113-114]

14
[115-116]



15
[117]

Ebenfalls von McMurry et al. wurde die Synthese von *in,out*-Bicyclo[4.4.4]tetradecan (**17**) entwickelt, welche über das *in*-Bicyclo[4.4.4]tetradeca-1-en (**16**) führt. Protoniert man **16** mit Trifluoressigsäure, erhält man ein in Lösung stabiles μ -hydrido-verbrücktes Kation der Struktur **18** (Reaktion (36)), wo das partiell negativ geladene Wasserstoffatom im «Käfig» gefangen ist zwischen den beiden positiv geladenen Brückenkopfatom^[118]. Sogar der Ringschluss von Bicyclo[5.5.0]-1(7)-dodecen-4,10-dion (**19**) zum Tricyclo[8.2.10.0^{1,7}.0^{4,17}]-1(7),4(10)-dodecadien (**20**) scheint stattzufinden (Reaktion (37)); das



Produkt ist allerdings nicht isolierbar, da es extrem instabil ist und sich sofort zum Dien 21 umlagert^[119].

Auf dem Gebiet der Naturstoffsynthesen sind mehrere elegante Anwendungen der Carbonylkupplung bekannt geworden. In Schema 2 sind einige Schlüsselschritte aufgeführt.

2.4. Herstellung von Ethylendiaminen durch Kupplung von Iminderivaten

Unsubstituierte und substituierte Ethylendiamine sind gute Komplexbildner^[125-127]. Vor allem Derivate, die noch zusätzliche zur Komplexbildung befähigte funktionelle Gruppen enthalten (zum Beispiel EDTA und dessen Derivate), finden

deshalb in der Analytik von Metallionen Verwendung^[128-130] oder auch für medizinische Zwecke, zum Beispiel zur Auflösung von Blasensteinen^[131].

Einige 1,2-Diaryl-ethylendiamine wurden auf tuberkulostatische Wirkung untersucht^[132] oder zeigten eine wachstumhemmende Wirkung auf DMBA-induzierten, hormonabhängigen Mammatumoren bei Ratten^[133-135] (DMBA: 7,12-Dimethylbenz[*a*]anthracen). In jüngster Zeit wurde über die Platinkomplexe substituierter 1,2-Diphenylethylendiamine berichtet, die sich an Östron-Rezeptoren binden können. Diese Komplexe zeigten deutliche Wirkung auf hormonabhängige (MC F7) und hormonunabhängige (MDA-M3 231) menschliche Brustkrebs-Zelllinien^[136-138]. Ausserdem werden substituierte Ethylendiamine in elektrophotographischen Schichten verwendet^[139].

Zur Racematspaltung oder Bestimmung der Enantiomerenreinheit chiraler Aldehyde wurden diese mit enantiomerenreinem (+)- oder (-)-*N,N'*-Dimethyl-1,2-diphenylethylendiamin zu den diastereoisomeren cyclischen Aminen umgesetzt. Das Diastereoisomerenverhältnis kann NMR-spektroskopisch bestimmt werden, und die enantiomeren Aldehyde können so chromatographisch getrennt werden^[140]. (Die enantiomerenreinen Diamine wurden durch Racematspaltung mit Weinsäure gewonnen^[141]).

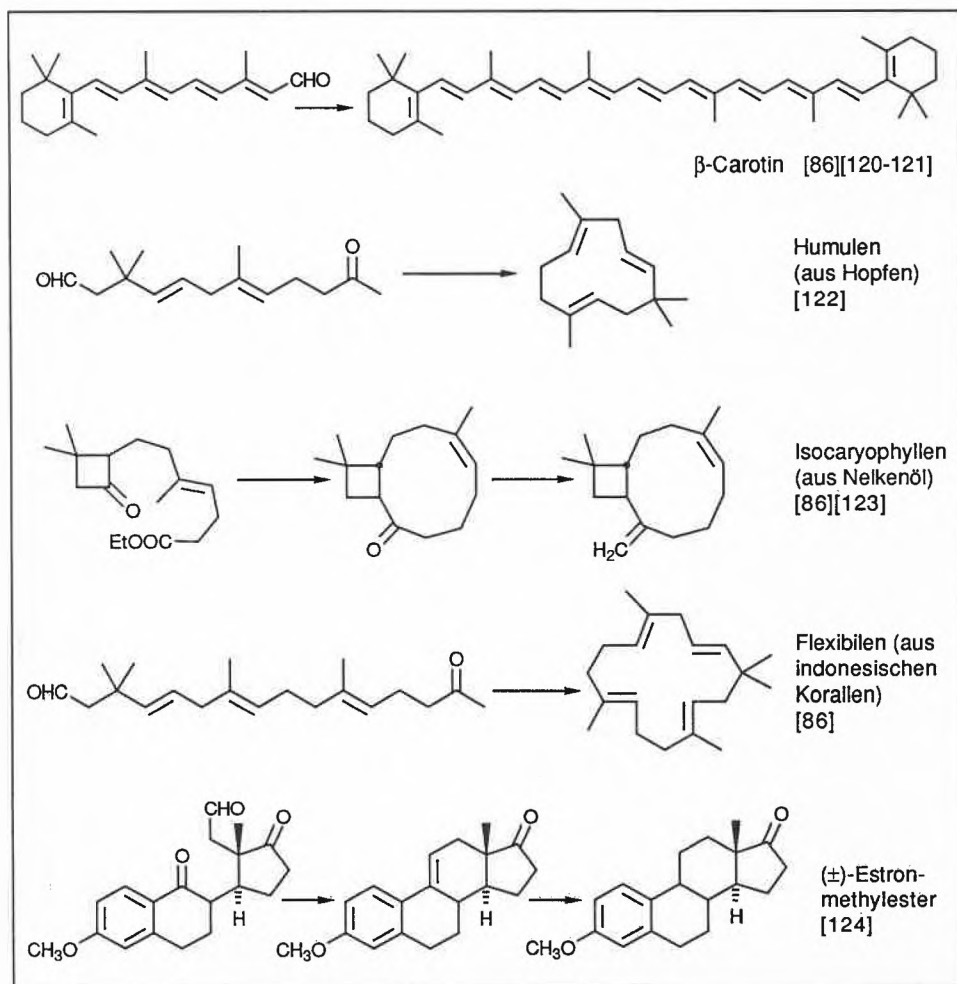
Durch Kupplung von *N*-Alkyliminen mit $\text{TiCl}_4/\text{Mg}/\text{HgCl}_2$ sind auch nicht aryl-substituierte Ethylendiamine zugänglich^[141,142] (Reaktion (38)). Dabei bildet sich das racemische Diastereoisomere im Überschuss, und als Nebenprodukt erhält man durch Reduktion entstandenes Amin.

Kuppelt man *N*-Silylimine, die ausgehend von aromatischen Aldehyden zugänglich sind, mit TiCl_4/Mg , so werden nach der Hydrolyse die primären Ethylendiamine erhalten (Reaktion (39))^[143]. Auch hierbei entsteht das racemische Kupplungsprodukt im Überschuss und Benzylamin als Nebenprodukt^{d)}.

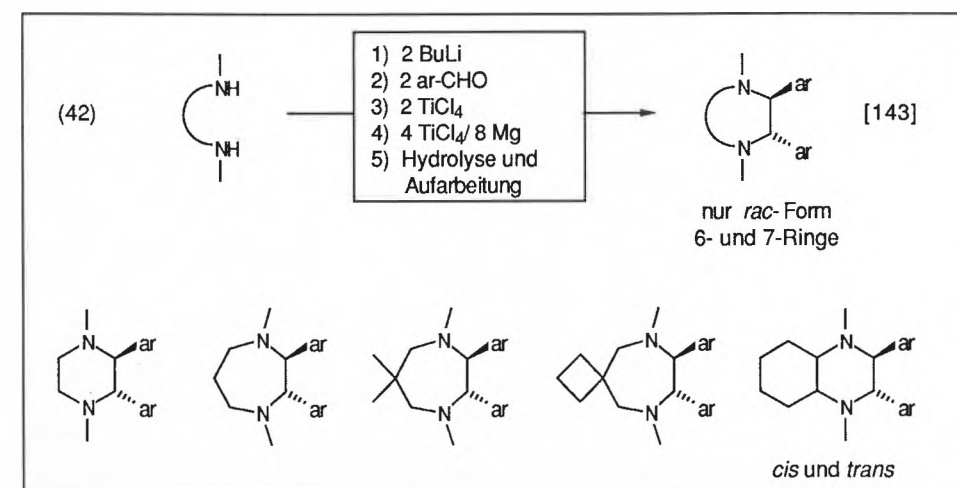
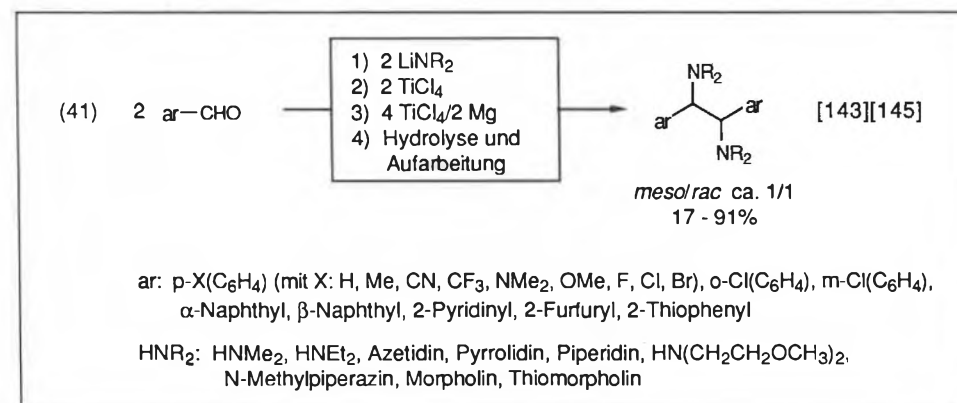
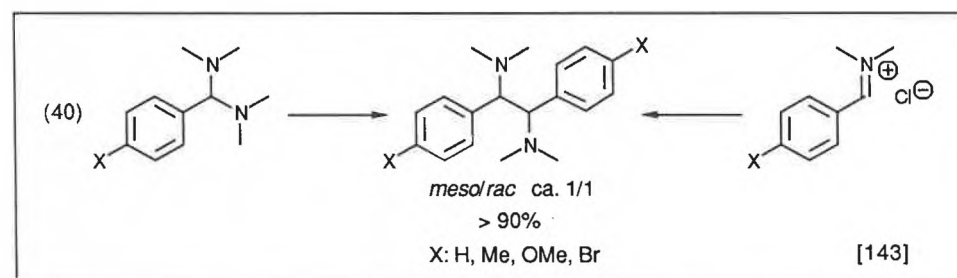
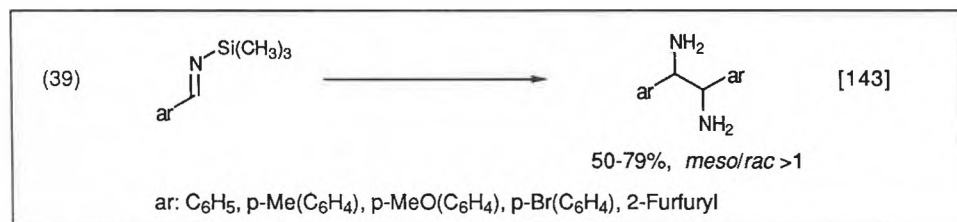
Werden Aminale oder Iminiumchloride aromatischer Aldehyde mit TiCl_4/Mg umgesetzt, erhält man in sehr guten Ausbeuten die 1:1-Gemische der diastereoisomeren Kupplungsprodukte^[143] (Reaktion (40)).

1,2-Diarylethylendiamine mit tertiären Aminogruppen können auch direkt – in einem Eintopfverfahren – durch aminierende reduktive Kupplung aus den aromatischen Aldehyden erhalten werden. Dazu addiert man ein Lithium-dialkylamid an den Aldehyd. Nach der Zugabe von einem Äquivalent TiCl_4 erhält man eine farbige Suspension, die mit dem niedervalenten Titan-Reagens (hergestellt aus TiCl_4 und Magnesiumspänen) umgesetzt wird. Nach Hydrolyse und Aufarbeitung werden 1:1-Gemische der beiden diastereoisomeren

Schema 2



^{d)} Als Kupplungsreagens für aromatische Silylimine wurde auch schon NbCl_5 benutzt^[144].



Kupplungsprodukte isoliert^[143, 145] (Reaktion (41))^c.

Setzt man Diamine nach dieser Methode um, so erhält man cyclische Kupplungsprodukte, wobei sich nur ein Diastereoisomer bildet, nämlich die racemische Form^[143] (Reaktion (42)).

Mit chiralen, enantiomerenreinen Diaminen (zugänglich aus Aminosäuren) erhält man dementsprechend optisch aktive, enantiomerenreine cyclische Kupplungsprodukte^[143] (Reaktion (43)).

2.5. Andere Kupplungsreaktionen mit niedervalenten Titan-Reagentien

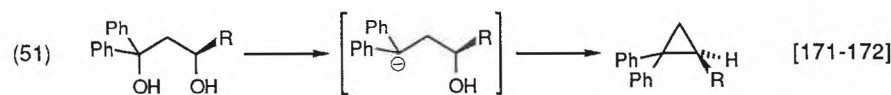
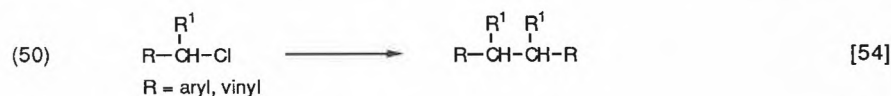
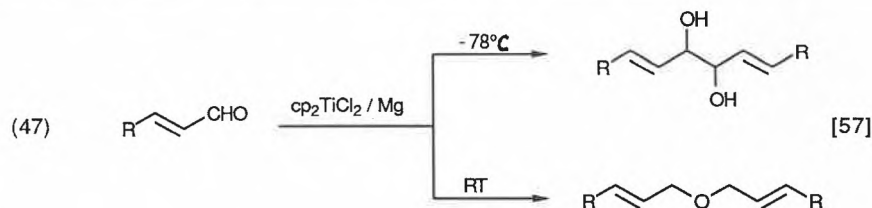
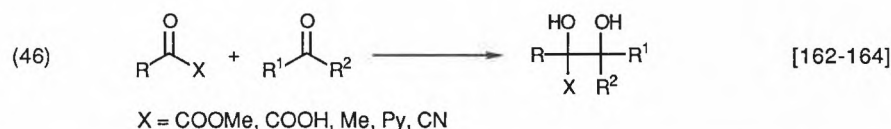
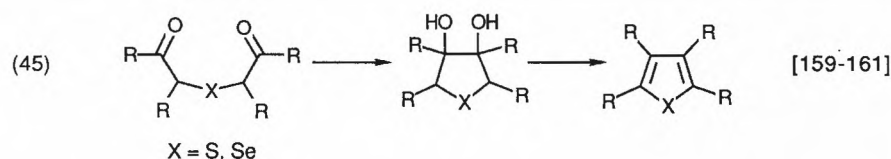
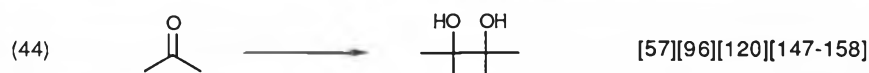
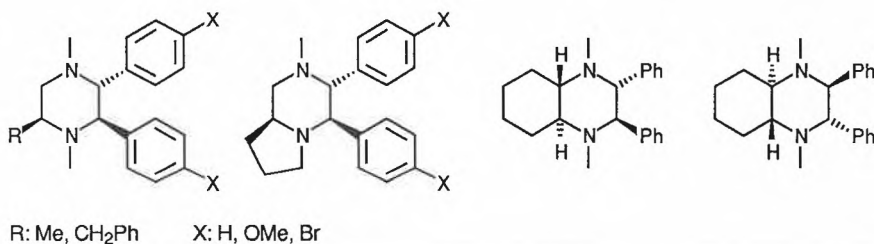
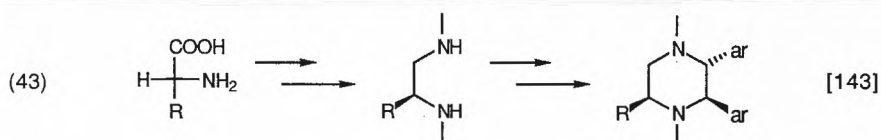
Die Pinakolisierung von Aldehyden und Ketonen mit niedervalenten Titan-Reagentien (Reaktion (44)) kann als Variante der *McMurry*-Reaktion aufgefasst werden, da das Pinakol dort als Zwischenstufe auftritt, vor der Desoxygenierung zum Olefin. Unter geeigneten Reaktionsbedingungen kann das Diol isoliert werden^[57, 96, 120, 147-154].

Auch die Pinakolisierung ist in mehreren Varianten durchgeführt worden. So sind Beispiele gemischter^[155, 156] und intramolekularer Kupplungen bekannt^[155, 157, 158]. Substituierte Thiophene und Selenophene können via Reaktion (45) erhalten werden^[159-161]. Von *Clerici* et al. wurden Pinakolisierungen von Ketonderivaten mit elektronenziehenden Gruppen durch wässriges Titantrichlorid (sowohl symmetrisch als auch gemischt) untersucht^[162-164] (Reaktion (46)).

Interessant ist die unterschiedliche Wirksamkeit des Reagens Cp₂TiCl₂/Mg gegenüber Carbonylfunktionen: Während Carbonylverbindungen wie Ketone, gesättigte Aldehyde, Ester sowie auch Ether und Acetale inert sind, werden α,β-ungesättigte Aldehyde bei -78°C zum Pinakol gekuppelt. Bei Raumtemperatur erhält man aus diesen Aldehyden die Bis(allyl)ether^[57] (Reaktion (47)). Vor kurzem wurde ausserdem über die reduktive Dimerisierung von Phenylisocyanat (Reaktion (48)) berichtet^[165].

Die Kupplung von Benzyl- und Allylalkoholen via Reaktion (49) ist schon seit längerem bekannt^[112, 166-170]. Ebenso «dimerisieren» Benzyl- und Allylhalogenide^[54] (Reaktion (50)). Bei einem intramolekularen Fall der Alkoholkupplung entsteht aus 1-Phenyl-1,3-diol das Cyclopropan unter Inversion an C-3 (Reaktion (51)). Man vermutet deshalb, dass die Reaktion nicht wie ursprünglich angenommen radikalisch, sondern über ein benzylisches Anion verläuft^[171, 172]. Eine andere Methode zur Cyclopropanisierung von Olefinen nach

^c) Dieselben 1:1-Gemische der Produkte der aminierenden reduktiven Kupplung aromatischer Aldehyde erhält man durch Umsetzung der Aldehyde mit dem in situ erzeugten niedervalenten Vanadium-Reagens MeV(NR₂)₃^[146].



Reaktion (52) wurde von *Mukaiyama* et al. entwickelt: Nach Umsetzung von Olefinen mit einem niedervalenten Titan-Reagens und Tetrachlorkohlenstoff werden die *gem*-Dichlorcyclopropane isoliert^[173].

2.6. Andere Olefinierungen über Titan-Derivate

Die Tebbe-Reaktion zur Olefinierung von Carbonylgruppen mit Me₃Al/Cp₂TiCl₂ wurde als Alternative zur klassischen Wittig-Reaktion bekannt^[174-177]. Ihr grosser Vorteil besteht vor allem in der Möglichkeit, Estergruppen in Enoether umzuwandeln. In jüngster Zeit wurde ein weiterer Reaktionstyp beschrieben, der mit niedervalentem Titan dieselben Umsetzungen ermöglicht. So erhält man aus Ketonen und Dibrommethan mit TiCl₄/Zn nach Reaktion (53) die Methylenverbindungen^[178]. Estergruppen setzen sich mit *gem*-Dibromverbindungen und TiCl₄/Zn/Amin nach Reaktion (54) zu den Enoethern um^[179,180]. Da auch Silyl ester umgesetzt werden können, öffnet sich hier ein neuer Zugang zu Silylenoethern^[181].

Ein anderes Verfahren zur Olefinierung von Aldehyden und Ketonen wurde von *Mukaiyama* et al. entwickelt^[182-184]. Durch Addition von α -Lithiumsulfiden an die Carbonylgruppe erhält man β -Hydroxysulfide, die mit TiCl₄/Zn/Amin oder TiCl₄/LiAlH₄/Amin die Olefine liefern (Reaktion (55)). (Praktisch dieselbe Reaktion wurde später nochmals von einer anderen Gruppe veröffentlicht^[185]. Dabei wird das β -Hydroxysulfid zuerst benzyliert und dann mit TiCl₃/K zur Methylenverbindung umgesetzt.) Addiert man Dithioacetalderivate, so bilden sich mit TiCl₄/Zn nach Reaktion (56) Vinylsulfide, deren Hydrolyse die Carbonylverbindungen ergibt^[186].

2.7. Die verwendeten niedervalenten Titan-Reagentien

Die Zahl der niedervalenten Titan-Reagentien bekannter Struktur ist sehr klein^[147,191-194]. Die wichtigsten Beispiele sind die Verbindungen: TiX₂, TiO, Cp₂Ti(CO)₂, Cp₂Ti(PMe₃)₂, Cp₂*Ti, ar₂Ti (Cp = η^5 -Cyclopentadienyl, Cp* = Penta-methyl- η^5 -cyclopentadienyl, ar = Aryl).

Meistens werden für die in den vorangehenden Abschnitten beschriebenen Reaktionen jedoch nicht strukturell bekannte Reagentien verwendet, vielmehr werden höherwertige Titanverbindungen in situ zu aktiven Reagentien reduziert. Die Zusammensetzung und Oxidationsstufe einiger solcher Reagentien wurden von *Geise* und Mitarbeitern untersucht^[189]. Sie befassten sich allerdings nur mit Systemen, die durch Reduktion von TiCl₃ erhalten wurden, und stellten schon da deutliche Unterschiede fest, je nach dem, ob Metalle oder Lithium-aluminiumhydrid als Reduktionsmittel

verwendet wurden. Die Durchsicht der in der Literatur angegebenen Reagentien und Reaktionen lässt vermuten, dass sogar die

Oxidationsstufe der zum niedervalenten Reagens reduzierten, ursprünglichen Titanverbindung einen entscheidenden

Einfluss auf die Reaktivität des Reagens hat. So scheint mit wenigen Ausnahmen zu gelten, dass aus TiCl_3 erzeugte Reagentien sowohl aromatische wie auch aliphatische Aldehyde und Ketone zu Olefinen kuppeln, während Reagentien ausgehend von TiCl_4 nur aromatische Carbonylverbindungen zu Olefinen umsetzen, die Reaktion mit aliphatischen Verbindungen dagegen auf der Stufe des Pinakols stehenbleibt. Reduziert man TiCl_4 in Gegenwart von tertiären Aminen, erzeugt man allerdings wiederum ein Reagens, das auch aliphatische Carbonylverbindungen zu Olefinen kuppelt. Aufgrund dieser Tatsachen wurde vermutet, dass TiCl_3 direkt zum Metall reduziert wird, TiCl_4 hingegen nur bis zu niedervalenten Titansalzen, die in Gegenwart von Aminen jedoch disproportionieren und so indirekt auch metallisches Titan liefern^[96].

In Tabelle 1 sind die Herstellungsarten der in den vorangehend beschriebenen Reaktionen eingesetzten niedervalenten Titan-Reagentien zusammengestellt.

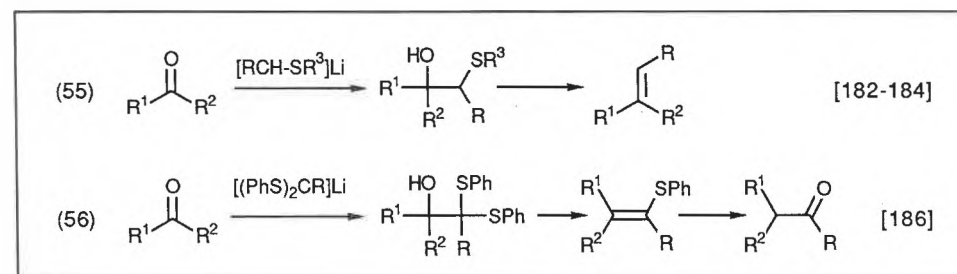
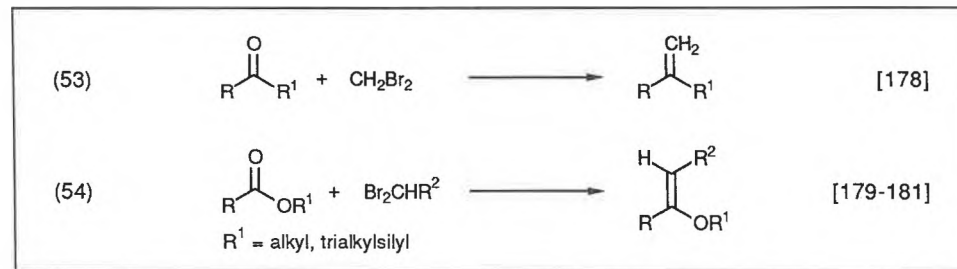


Tabelle 1. Herstellung der in der Organischen Synthese verwendeten niedervalenten Titanreagentien (Übersicht und Literaturhinweise).

Titanverbindung	Reduktionsmittel	2.1. Reduktionen	2.2. Stickstoff-Fixierung	2.3. McMurry-Reaktion	2.4. Ethylen-diamine	2.5. Pinakolisierung	2.5. Übrige Kupplungen	2.6. Andere Olefinierungen
TiCl_3	–	[13, 14, 15, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 41, 42, 52]				[150, 162, 163, 164]	[166]	
TiCl_3	LiAlH_4 ^{f)}	[37, 38, 46, 54, 55, 59, 61]			[82, 86, 97, 98]		[172]	[54, 153, 171]
	$\text{LiAlH}_4/\text{Amin}$			[99, 100, 108, 111, 123]				
	Li			[85, 93, 95, 104, 106, 113, 114]				
	K	[48, 49]		[85, 90, 105, 136]		[158]		[185]
	Mg	[45, 50, 51]	[50, 81]	[84]				
	Zn/Cu			[85, 86, 91, 110, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122]				
	Zn/Ag			[124]				
	C_8K			[96]				
	RLi					[168]		
TiCl_4	LiAlH_4	[27, 28, 30, 40, 47, 54]	[107]			[54, 173]		
	$\text{LiAlH}_4/\text{AlBr}_3$		[63]					
	$\text{LiAlH}_4/\text{Amin}$	[43, 60]		[112, 120]		[112]		[184]
	Mg	[26, 28]			[143, 145]	[151]		
	Mg/Hg				[141, 142]	[155, 156]		
	Zn	[31, 37]		[83, 109]		[83, 120, 159, 160, 161]		[178]
	Zn/Cu					[157]		
	Zn/Amin			[92, 101, 102, 103]				[179, 180, 181, 182, 183, 186]
	Al/AlBr_3		[63, 75]					
	C_8K					[96]		
	$\text{C}_8\text{K/Amin}$			[96]				
	BuLi					[152]		
CpTiCl_3	LiAlH_4					[155]		
	Na, Mg, Ce		[74]					
Cp_2TiCl_2	Na	[39, 56]						
	Mg	[44, 57]	[79, 80]			[57]		
	Zn					[147]		
	SmI_2					[147]		
	Na-Naphthalin		[73]					
	RMgX			[77]		[147, 154]	[165]	
	PhLi		[78]					
Ph_2TiCl_2	Zn	[53]						
CpTiX_2	–					[148]		
$\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CO})_2$	–	[94]		[94]		[149]		
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Ti}$	–	[58]						
$\text{Ti}(\text{OAc})_3$	–	[18]						
$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$	K		[71]					
	Na-Naphthalin		[72]					
	elektrochem.		[76]					

^{f)} Die trockenen 4/1- und 2/1-Mischungen von Titantrichlorid und Lithiumaluminiumhydrid sind als «McMurry's Reagent» bei Alfa Products käuflich.

3. Schlussbemerkungen

Vor allem die Arbeiten aus den letzten Jahren zeigen, dass sich niedervalente Titan-Reagentien endgültig einen Platz im organisch-chemischen Laboratorium erworben haben. Reaktionen mit diesen Verbindungen eröffnen neue synthetische Möglichkeiten oder erweisen sich als sehr nützliche Ergänzungen oder Alternativen zu bereits bekannten Methoden.

Interessant scheinen vor allem neue Untersuchungen der Anwendung von im Reaktionsmedium löslichen Reagentien. Insbesondere von Experimenten mit strukturell bekannten niedervalenten Titanverbindungen erhofft man sich weitere Erkenntnisse über Mechanismen.

Sicherlich kann man gespannt sein auf die künftigen Entwicklungen in diesem noch keineswegs «abgegrastem» Gebiet.^[195]

Eingegangen am 14. Oktober 1988 [FR 63]

- [1] W. Gregor, *Crells Ann.* (1791), 140.
- [2] W. Gregor, *Crells Ann.* (1791), 1103.
- [3] M. H. Klaproth: *Beiträge zur chemischen Kenntnis der Mineralkörper, Bd. I*, Posen-Berlin (1795), p. 233–244.
- [4] M. H. Klaproth: *Beiträge zur chemischen Kenntnis der Mineralkörper, Bd. II*, Posen-Berlin (1797), p. 222–238.
- [5] J. J. Berzelius, *Poggendorfs Ann. Phys. Chem.* 4 (1825) 1.
- [6] B. Zinken, *Poggendorfs Ann. Phys. Chem.* 3 (1825) 175.
- [7] F. Wöhler, *Liebigs Ann. Chem.* 73 (1850) 34.
- [8] *Gmelin Handbuch der Anorganischen Chemie*, 8. Aufl., System-Nr. 41 Titan, Verlag Chemie, Weinheim (1951); *Ergänzungswerke 1–4*, Springer-Verlag, Berlin (1977, 1980, 1984).
- [9] L. F. Nilson, O. Pettersson, *Z. Phys. Chem.* 1 (1887) 27.
- [10] H. Moissan, *C. R. Acad. Sci.* 120 (1895) 290.
- [11] M. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* 32 (1910) 330.
- [12] H. Nechansky, Dissertation, Technische Universität Wien (1985).
- [13] E. Knecht, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 36 (1903) 166.
- [14] E. Knecht, E. Hibbert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 40 (1907) 3819.
- [15] E. Knecht, E. Hibbert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 43 (1910) 3455.
- [16] G. H. Timms, E. Wildsmith, *Tetrahedron Lett.* 12 (1971) 195.
- [17] J. E. McMurry, M. Silvestri, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 1502.
- [18] R. B. Boar, F. J. McGhie, M. Robinson, D. H. R. Barton, D. C. Horwell, R. V. Stick, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1975) 1237.
- [19] J. E. McMurry, J. Melton, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 5309.
- [20] W. E. Noland, *Chem. Rev.* 55 (1955) 137.
- [21] J. E. McMurry, J. Melton, *J. Org. Chem.* 38 (1973) 4367.
- [22] T.-L. Ho, C. M. Wong, *Synthesis* (1974) 196.
- [23] J. M. McCall, R. E. Ten Brink, *Synthesis* (1975) 335.
- [24] N. R. Large, F. J. Stubbs, C. Hinshelwood, *J. Chem. Soc.* (1954) 2736.
- [25] S. A. Newton, F. J. Stubbs, C. Hinshelwood, *J. Chem. Soc.* (1953) 3384.
- [26] M. Malinowski, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 97 (1988) 51.
- [27] M. Malinowski, L. Kaczmarek, *Synthesis* (1987) 1013.
- [28] M. Malinowski, *Synthesis* (1987) 732.
- [29] T.-L. Ho, C. M. Wong, *Synth. Commun.* 3 (1973) 37.
- [30] J. Drabowicz, M. Mikolajczyk, *Synthesis* (1976) 527.
- [31] J. Drabowicz, M. Mikolajczyk, *Synthesis* (1978) 138.
- [32] I. A. Black, E. L. Hirst, A. K. Macbeth, *J. Chem. Soc.* 121 (1922) 2527.
- [33] J. B. Conant, R. E. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.* 47, (1925) 881.
- [34] T.-L. Ho, C. M. Wong, *Synth. Commun.* 3 (1973) 237.
- [35] J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* 7 (1974) 281.
- [36] A. Clerici, O. Porta, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 1541.
- [37] J. E. McMurry, M. G. Silvestri, M. P. Fleming, T. Hoz, M. W. Grayston, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 3249.
- [38] E. C. Ashby, J. J. Lin, *Tetrahedron Lett.* 18 (1977) 4481.
- [39] E. E. van Tamelen, W. Cretney, N. Klaentschi, J. S. Miller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1972) 481.
- [40] P. W. Chum, S. E. Wilson, *Tetrahedron Lett.* 17 (1976) 15.
- [41] P. Karrer, Y. Yen, I. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* 13 (1930) 1308.
- [42] L. C. Blaszczyk, J. E. McMurry, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 258.
- [43] C. W. Hung, H. N. C. Wong, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 2393.
- [44] T. R. Nelsen, J. J. Tufariello, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 3159.
- [45] S. Tyrlik, I. Wolochowicz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1975) 781.
- [46] E. C. Ashby, J. J. Lin, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1263.
- [47] T. Mukaiyama, M. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.* (1973) 291.
- [48] S. C. Welch, M. E. Walters, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 4794.
- [49] S. C. Welch, M. E. Walters, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2715.
- [50] E. E. van Tamelen, H. Rudler, C. Bjorklund, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 3526.
- [51] E. E. van Tamelen, H. Rudler, C. Bjorklund, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 7113.
- [52] A. Clerici, O. Porta, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1675.
- [53] S. G. Davies, S. E. Thomas, *Synthesis* (1984) 1027.
- [54] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, *Synthesis* (1976) 607.
- [55] J. E. McMurry, T. Hoz, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 3797.
- [56] E. E. van Tamelen, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 5290.
- [57] R. Schobert, *Angew. Chem.* 100 (1988) 869; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 855.
- [58] H. Ledon, I. Takatchenko, D. Young, *Tetrahedron Lett.* 20 (1979) 173.
- [59] J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 2555.
- [60] T. Mukaiyama, K. Saigo, O. Takazawa, *Chem. Lett.* (1976) 1033.
- [61] T. H. Chan, J. S. Lin, T. Aida, D. N. Harpp, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 837.
- [62] M. E. Vol'pin, V. B. Shur, *Organomet. React.* 1 (1970) 55.
- [63] M. E. Vol'pin, *Pure Appl. Chem.* 30 (1972) 607.
- [64] S. W. Schneller, *J. Chem. Educ.* 49 (1972) 786.
- [65] D. Sellmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 21 (1973) 378.
- [66] E. E. van Tamelen, D. Seeley, S. W. Schneller, H. Rudler, W. Cretney, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 5251.
- [67] J. H. Teuben, H. J. de Liefde Meijer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 90 (1971) 360.
- [68] Yu. G. Borodko, I. N. Ivleva, L. M. Kachapina, S. I. Salienko, A. K. Shilova, A. E. Shilov, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1972) 1178.
- [69] J. E. Bercaw, R. H. Marvich, L. G. Bell, H. H. Brintzinger, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 1219.
- [70] G. Fachinetti, G. Fochi, C. Floriani, *J. Organomet. Chem.* 57 (1973) C51.
- [71] E. E. van Tamelen, G. Boche, S. W. Ela, R. B. Fechter, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 5707.
- [72] E. E. van Tamelen, G. Boche, R. Greeley, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 1677.
- [73] E. E. van Tamelen, R. B. Fechter, S. W. Schneller, G. Boche, R. H. Greeley, B. Åkermark, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 1551.
- [74] E. Bayer, V. Schurig, *Chem. Ber.* 102 (1969) 3378.
- [75] M. E. Vol'pin, M. A. Ilatovskaya, L. V. Kosyakova, V. B. Shur, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1968) 1074.
- [76] E. E. van Tamelen, D. A. Seeley, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 5194.
- [77] Yu. G. Borodko, I. N. Ivleva, L. M. Kachapina, E. F. Kvashina, A. K. Shilova, A. E. Shilov, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1973) 169.
- [78] M. E. Vol'pin, V. B. Shur, R. V. Kudryavtsev, L. A. Prodayko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1968) 1038.
- [79] E. E. van Tamelen, H. Rudler, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 5253.
- [80] E. E. van Tamelen, *Acc. Chem. Res.* 3 (1970) 361.
- [81] M. Mori, Y. Uozumi, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 6187.
- [82] J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 4708.
- [83] T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna, *Chem. Lett.* (1973) 1041.
- [84] S. Tyrlik, I. Wolochowicz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1973) 2147.
- [85] J. E. McMurry, M. P. Fleming, K. L. Kees, L. R. Krepski, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 3255.
- [86] J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 405.
- [87] P. C. Andersson, T. C. C. Gartenmann, E. R. F. Gesing, *Kontakte (Darmstadt)* (1985) 14.
- [88] P. Welzel, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 31 (1983) 814.
- [89] R. Dams, M. Malinowski, I. Westdorp, H. Y. Geise, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 248.
- [90] J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 896.
- [91] L. Castedo, J. M. Saá, R. Suan, G. Tojo, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4292.
- [92] J. Leimner, P. Weyerstahl, *Chem. Ber.* 115 (1982) 3697.
- [93] L. A. Paquette, G. J. Wells, G. Wickham, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3618.
- [94] T. L. Chen, T. H. Chan, A. Shaver, *J. Organomet. Chem.* 268 (1984) C1.
- [95] S. Hünig, B. Ort, *Liebigs Ann. Chem.* (1984) 1905.
- [96] A. Fürstner, H. Weidmann, *Synthesis* (1987) 1070; A. Fürstner, R. Csuk, C. Rohrer, H. Weidmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1988) 1729.
- [97] D. S. Bomse, T. H. Morton, *Tetrahedron Lett.* 16 (1975) 781.
- [98] R. F. Langer, T. T. Tidwell, *Tetrahedron Lett.* 16 (1975) 777.
- [99] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, G. Liang, *Synthesis* (1976) 318.
- [100] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 580.
- [101] D. Lenoir, *Synthesis* (1977) 553.
- [102] D. Lenoir, P. Lemmen, *Chem. Ber.* 113 (1980) 3112.
- [103] I. Agranat, M. R. Suissa, S. Cohen, R. Isaksson, J. Sandström, J. Dak, D. Grau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1987) 381.
- [104] M. P. Fleming, J. E. McMurry, *Org. Synth.* 60 (1981) 113.
- [105] S. Nishida, F. Kataoka, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1612.
- [106] J. E. McMurry, L. R. Krepski, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 3929.
- [107] S. M. Reddy, M. Duraisamy, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2361.
- [108] A. L. Baumstark, E. J. H. Bechara, M. J. Semigrau, *Tetrahedron Lett.* 17 (1976) 3265.
- [109] J. Nakayama, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1981.
- [110] J. E. McMurry, K. L. Kees, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 2655.
- [111] J. E. McMurry, D. D. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1660.
- [112] A. Kasahara, T. Izumi, *Chem. Lett.* (1978) 21.
- [113] J. A. Marshall, M. Constantino, T. H. Black, *Synth. Commun.* 10 (1980) 689.
- [114] J. A. Marshall, K. E. Flynn, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 3360.
- [115] J. E. McMurry, G. J. Haley, J. R. Matz, J. C. Clardy, G. Van Duyne, R. Gleiter, W. Schäfer, D. H. White, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5018.
- [116] J. E. McMurry, G. J. Haley, J. R. Matz, J. C. Clardy, G. Van Duyne, R. Gleiter, W. Schäfer, D. H. White, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2932.
- [117] J. E. McMurry, G. J. Haley, J. R. Matz, J. C. Clardy, J. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 515.

- [118] J. E. McMurry, C. N. Hodge, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 6450.
- [119] J. E. McMurry, R. Swenson, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 3209.
- [120] A. Ishida, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* (1976) 1127.
- [121] J. E. McMurry, US-Pat. 4 225 734 (Cl. C07C), 26. Feb. 1976; US Appl. 458 065, 05. Apr. 1974; *Chem. Abstr.* 85 (1976) 63205w.
- [122] J. E. McMurry, J. R. Matz, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2723.
- [123] J. E. McMurry, D. D. Miller, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1885.
- [124] F. E. Ziegler, H. Lim, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 5229.
- [125] G. Schwarzenbach, H. Flaschka: *Die komplexometrische Titration*, Enke, Stuttgart (1965).
- [126] S. F. Mason, R. H. Seal, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1973) 422.
- [127] E. J. Corey, J. C. Bailard Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 2620.
- [128] G. G. Hawin, C. A. Chang, B. E. Douglas, *Inorg. Chem.* 18 (1979) 1266.
- [129] J. Lucansky, A. Pikulikova, *Farm. Obz.* 55 (1986) 3; *Chem. Abstr.* 104 (1986) 198995k.
- [130] N. Okaku, K. Toyoda, Y. Moriguchi, K. Ueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 40 (1967) 2326.
- [131] P. Leskovar, Ger. Offen. DE 3 213 139 (Cl. A61K31/00), 20. Okt. 1983, Appl. 08. April 1982; *Chem. Abstr.* 100 (1984) 56837d.
- [132] G. Ruckdeschel, D. Stransky, H. Schönenberger, *Pharmazie* 31 (1976) 374.
- [133] H. Schönenberger, G. Griebel, D. Adam, A. Adam, *Arzneim. Forsch.* 21 (1971) 2104.
- [134] E. von Angerer, G. Egginger, G. Kranzfelder, H. Bernhauer, H. Schönenberger, *J. Med. Chem.* 25 (1982) 832.
- [135] E. von Angerer, G. Kranzfelder, A. K. Taneja, H. Schönenberger, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 1347.
- [136] J. Karl, R. Gust, T. Spruss, M. R. Schneider, H. Schönenberger, J. Engel, K.-H. Wrobel, F. Lux, S. Trebert-Haeblerlin, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 72.
- [137] H. Schönenberger, B. Wappes, M. Jennerwein, E. von Angerer, J. Engel, Ger. Offen. DE 3 405 611 (Cl. C07C91/30), 23. Aug. 1984, DE Appl. 3 305 636, 18. Feb. 1983; *Chem. Abstr.* 102 (1985) 32242w.
- [138] B. Wappes, M. Jennerwein, E. von Angerer, H. Schönenberger, J. Engel, M. Berger, K.-H. Wrobel, *J. Med. Chem.* 27 (1984) 1280.
- [139] M. Hashimoto, M. Sasaki, M. Ohta, K. Tsutsui, K. Sakai, T. Kazami, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 7965038 (Cl. G03G5/06), 25. Mai 1979, Appl. 77/131037, 01. Nov. 1977; *Chem. Abstr.* 91 (1979) 184937u.
- [140] P. Mangeney, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 2677.
- [141] P. Mangeney, F. Grosjean, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 2675.
- [142] P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. F. Normant, *Synthesis* (1988) 255.
- [143] C. Betschart, B. Schmidt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 1999.
- [144] E. J. Roskamp, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3152.
- [145] C. Betschart, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 2215.
- [146] R. Imwinkelried, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1496.
- [147] R. S. P. Coutts, P. C. Wailes, *Adv. Organomet. Chem.* 9 (1970) 136.
- [148] R. S. P. Coutts, P. C. Wailes, R. L. Martin, *J. Organomet. Chem.* 50 (1973) 145.
- [149] M. Pasquali, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4740.
- [150] A. Clerici, O. Porta, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3517.
- [151] J.-M. Pons, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4153.
- [152] H. G. Raubenheimer, D. Seebach, *Chimia* 40 (1986) 12.
- [153] W. Dormagen, E. Breitmaier, *Chem. Ber.* 119 (1986) 1734.
- [154] Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5717.
- [155] E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 260.
- [156] B. P. Mundy, R. Srinivasa, Y. Kim, T. Dolph, R. J. Wamert, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1657.
- [157] D. Ghiringhelli, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 287.
- [158] J. E. Pauw, A. C. Weedon, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5485.
- [159] J. Nakayama, S. Yamaoka, M. Hoshino, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 1161.
- [160] J. Nakayama, F. Murai, M. Hoshino, A. Ishii, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 1399.
- [161] J. Nakayama, S. Yamaoka, M. Hoshino, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 1799.
- [162] A. Clerici, O. Porta, M. Riva, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1043.
- [163] A. Clerici, O. Porta, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 2852.
- [164] A. Clerici, O. Porta, P. Zago, *Tetrahedron* 42 (1986) 561.
- [165] Y. Zhang, J. Jiang, Z. Zhang, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 651.
- [166] R. S. Sweet, C. S. Marvel, *J. Am. Chem. Soc.* 54 (1932) 1184.
- [167] E. E. van Tamelen, M. A. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 3278.
- [168] K. B. Sharpless, R. P. Hanzlik, E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 209.
- [169] E. E. van Tamelen, B. Åkermarck, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 1552.
- [170] J. E. McMurry, M. Silvestri, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 2687.
- [171] H. M. Walborsky, M. P. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 426.
- [172] A. L. Baumstark, C. J. McCloskey, T. J. Tolson, G. T. Syriopoulos, *Tetrahedron Lett.* 18 (1977) 3003.
- [173] T. Mukaiyama, M. Shiono, K. Watanabe, M. Onaka, *Chem. Lett.* (1975) 711.
- [174] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3611.
- [175] S. H. Pine, R. Zahler, D. A. Evans, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3270.
- [176] L. Clawson, S. L. Buchwald, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5733.
- [177] S. H. Pine, R. J. Pettit, G. D. Geib, S. G. Cruz, C. H. Gallego, T. Tijerina, R. D. Pine, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 1212.
- [178] K. Takai, Y. Hotta, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 19 (1978) 2417.
- [179] T. Okazoe, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 4410.
- [180] K. Takai, Y. Kataoka, T. Okazoe, K. Oshima, K. Utimoto, *Org. Synth.* im Druck.
- [181] K. Takai, Y. Kataoka, T. Okazoe, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 1065.
- [182] S. Song, M. Shiono, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* (1974) 1161.
- [183] T. Mukaiyama, Y. Watanabe, M. Shiono, *Chem. Lett.* (1974) 1523.
- [184] Y. Watanabe, M. Shiono, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* (1975) 871.
- [185] S. C. Welch, J.-P. Loh, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4072.
- [186] T. Mukaiyama, M. Shiono, T. Sato, *Chem. Lett.* (1974) 37.
- [187] M. Fetizon, M. Jurion, N. T. Ahn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1969) 112.
- [188] R. E. Ireland, G. Pfister, *Tetrahedron Lett.* 10 (1969) 2145.
- [189] R. E. Ireland, D. C. Muchmore, U. Hengartner, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 5098.
- [190] R. E. Ireland, C. J. Kowalski, J. W. Tilley, D. M. Walba, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 990.
- [191] P. C. Wailes, R. S. P. Coutts, H. Weigold: *Organometallic Chemistry of Titanium, Zirconium and Hafnium*, Academic Press, New York (1974).
- [192] F. A. Cotton, G. Wilkinson: *Advanced Inorganic Chemistry*, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York (1980).
- [193] M. Bottnill, P. D. Gavens, J. McMeeking, in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel (Ed.): *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford (1982), Vol. 3, chapt. 22.2.
- [194] J. Buckingham, J. Macintyre (Ed.): *Dictionary of Organometallic Compounds*, Chapman and Hall, London (1984), and supplements each year.
- [195] Das Interesse an diesem Gebiet geht aus der Tatsache hervor, dass soeben ein Artikel über Reduktionen mit niedervalenten Metallkomplexen erschien und eine Übersicht über Kupplungen mit niedervalenten Titanreagentien im Druck ist: J.-M. Pons, M. Santelli, *Tetrahedron* 44 (1988) 4295; J. E. McMurry, *Chem. Rev.* 89 (1989), im Druck.