

tuellen ρ - und ω -Mesonen und vielleicht weiteren noch unbekannten Teilchen aufgebaut. Virtuell heißt, daß diese Teilchen sich jeweils nur für ganz kurze Zeit in der Wolke befinden und laufend vernichtet und erzeugt werden. Nur dadurch können so kurzlebige Teilchen wie das ρ - und ω -Meson überhaupt zur Struktur der Nukleonen beitragen. Wie sich die elektrischen Ladungen und die magnetischen Dipolmomente auf die einzelnen Wolken verteilen, ist bis jetzt nicht genau bekannt.

Die Entdeckung der neuen Mesonen bei der Untersuchung der Nukleonen-Struktur hat zu ganz neuen As-

pekten für das Verständnis der Kernkräfte – auch für den Zusammenhalt der Protonen und Neutronen in den Atomkernen – geführt. Die weitere Entwicklung ist noch nicht abzusehen.

Die bisherigen Untersuchungen haben keinen Hinweis auf die Existenz von letzten, unzerstörbaren Teilchen erbracht, vielmehr scheint sich beim Vordringen in immer kleinere Dimensionen alles in Abstraktion aufzulösen. Dies ist ein Ergebnis, das sicher auch von philosophischem Interesse sein dürfte.

Eingegangen am 22. Januar 1964 [A 371]

Intramolekulare Radikalreaktionen

VON DR. K. HEUSLER UND DR. J. KALVODA

CIBA AG., BASEL (SCHWEIZ)

In dieser Arbeit werden die sterischen Voraussetzungen für intramolekulare Radikalreaktionen und Einflüsse benachbarter funktioneller Gruppen auf den Reaktionsablauf diskutiert. Die Untersuchungen wurden hauptsächlich an Steroiden durchgeführt, einerseits weil hier die Geometrie des Ringgerüsts und die Substituentenabstände weitgehend feststehen; andererseits haben intramolekulare Radikalreaktionen in der Steroidchemie zur Substitution an nicht-aktivierten Kohlenstoffatomen auch praktische Bedeutung erlangt. Fast alle besprochenen Reaktionen beginnen mit der Bildung eines Sauerstoffradikals durch Oxydation eines Alkohols mit Bleitetraacetat oder Hypojodit.

A. Einleitung

Trotz der großen Zahl bekannter Radikalreaktionen sind die sterischen Voraussetzungen für den Angriff von Radikalen an gesättigten Verbindungen, die Natur und Geometrie der Übergangszustände bei derartigen Reaktionen, die Einflüsse benachbarter funktioneller Gruppen und oft auch die Bedeutung des Reaktionsmediums für den Reaktionsablauf weit weniger gut untersucht als bei heterolytischen Reaktionen. So ist z. B. die der S_N2 -Reaktion entsprechende Radikalsubstitution an einem Kohlenstoffatom bisher überhaupt nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden [1] und die Fälle, in denen sich Nachbargruppen an homolytischen Reaktionen mit Sicherheit beteiligen, sind wenig zahlreich [2].

[1] Es ist allerdings nicht ausgeschlossen, daß es sich bei den von R. A. Ogg u. M. Polanyi, Trans. Faraday Soc. 31, 482 (1935), R. A. Herrmann u. R. M. Noyes, J. Amer. chem. Soc. 78, 5764 (1956), J. N. Pitts, R. S. Tolberg, u. T. W. Martin, ibid. 79, 6370, (1957), J. N. Pitts, D. D. Thompson u. R. W. Woolfolk, ibid. 80, 66 (1958), und J. E. Bujake, M. W. T. Pratt u. R. M. Noyes, ibid. 83, 1547 (1961), beschriebenen Reaktionen um Substitutionen dieses Types handelt.

[2a] J. E. Leffler, R. D. Faulkner u. C. C. Petropoulos, J. Amer. chem. Soc. 80, 5435 (1958).

[2b] J. C. Martin u. E. H. Drew, J. Amer. chem. Soc. 83, 1232 (1961).

[2c] W. G. Bentrude u. J. C. Martin, J. Amer. chem. Soc. 84, 1561 (1962); Chem. and Ind. 1959, 192.

[2d] R. H. Thompson u. A. G. Wylie, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 65.

Die Kenntnisse über den Verlauf von Radikalreaktionen in Lösungen stammen hauptsächlich aus Untersuchungen bimolekularer homolytischer Reaktionen, häufig Kettenreaktionen, und sind 1957 von Walling zusammenfassend dargestellt worden [3]. Es ist der Zweck dieser Übersicht, auf einige neue Aspekte von Radikalreaktionen in Lösung – insbesondere auf stereochemische Probleme, Einflüsse benachbarter Gruppen und neue Möglichkeiten von Substitutionsreaktionen – hinzuweisen, deren Verständnis für eine präparative Verwendung solcher Umsetzungen von Bedeutung ist.

Wir haben für unsere Untersuchungen intramolekulare Radikalreaktionen gewählt, weil sie sich besonders gut zum Studium der sterischen Voraussetzungen und der Einflüsse benachbarter Gruppen eignen. Außerdem können bei intramolekularen Prozessen Reaktionstypen an Bedeutung gewinnen, deren intermolekulare Analoga aus Entropiegründen ungünstig sind. Die ge-

[2e] De Los F. De Tar u. A. Hlynsky, J. Amer. chem. Soc. 77, 4411 (1955).

[2f] G. W. Griffin u. E. J. O'Connel, J. Amer. chem. Soc. 84, 4148 (1962).

[2g] D. L. Tuleen, W. G. Bentrude u. J. C. Martin, J. Amer. chem. Soc. 85, 1938 (1963).

[3] Ch. Walling: Free Radicals in Solution. Wiley, New York 1957.

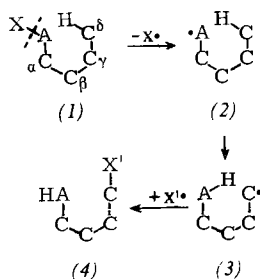
gegenseitige Lage von Reaktionszentren ist besonders leicht bei anellierten Cyclohexanderivaten anzugeben, da in diesen Verbindungen die räumliche Anordnung der Ringglieder und die Substituentenabstände festgelegt sind. Hydroxylierte Cyclohexane mit bekannter Konfiguration und Konstellation, die zur Gewinnung von Oxyradikalen verwendet werden können, sind außerdem leicht zugänglich. Beispiele finden sich vor allem bei alicyclischen Naturstoffen wie Steroiden oder Terpenoiden, deren Gerüst wegen der anellierten Ringe eine beträchtliche Starrheit aufweist. Es ist ein glücklicher Zufall, daß gerade in der Steroidchemie die intramolekularen Radikalreaktionen auch praktische Bedeutung [4] erlangt haben, was die genauere Untersuchung entscheidend gefördert hat.

Wir werden uns im folgenden hauptsächlich mit intramolekularen Reaktionen befassen, die durch die Bildung eines Oxyradikals eingeleitet werden und nur im Zusammenhang damit auf Reaktionen von Stickstoff- und Kohlenstoffradikalen eingehen. Carbene und Nitrene, die als Diradikale aufgefaßt werden können, sollen unberücksichtigt bleiben.

Zuerst besprechen wir allgemein den Angriff eines Oxyradikals an einer Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung, d. h. die Wasserstoffabstraktion, wobei vor allem die räumlichen Voraussetzungen dieser Reaktionen hervorgehoben werden, und gehen dann ausführlicher auf zwei Typen von intramolekularen Radikalreaktionen ein, nämlich die Bleitetraacetat-Oxydation [5] einwertiger Alkohole und die Hypojodit-Reaktion [6]. Im Zusammenhang damit werden schließlich sterische Einflüsse und die Beteiligung benachbarter Gruppen sowie Fragmentierungsreaktionen besprochen.

B. Die intramolekulare Wasserstoffabstraktion

Die intramolekulare Wasserstoffabstraktion entspricht der Übertragung eines Wasserstoffatoms von einem Atom auf ein intramolekular angreifendes Radikal und somit einer Wasserstoffverschiebung. „Radikalinduzierte“ intramolekulare 1.5-Wasserstoffverschiebungen



Schema 1. Radikalinduzierte intramolekulare 1.5-Wasserstoffverschiebungen.

[4a] Vgl. K. Schaffner, D. Arigoni u. O. Jeger, *Experientia* 16, 169, (1960).

[4b] Th. B. Windholz u. M. Windholz, *Angew. Chem.* 76, 249 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* 3, 353 (1964).

[5] G. Cainelli, M. Lj. Mihailović, D. Arigoni u. O. Jeger, *Helv. chim. Acta* 42, 1124 (1959), und spätere Arbeiten.

[6] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner u. A. Wettstein, *Experientia* 17, 475 (1961), und spätere Arbeiten.

scheinen besonders leicht zu verlaufen. Sie lassen sich allgemein durch das Schema 1 darstellen [7].

Die Reaktion wird durch thermische oder photolytische Homolyse der A-X-Bindung in (1) eingeleitet, dann findet die Wasserstoffverschiebung von C- δ nach A statt. Das gebildete Kohlenstoffradikal (3) reagiert schließlich mit einem Radikal X', welches mit X \cdot identisch sein kann. Neben einigen Wasserstoffübertragungen von Kohlenstoff auf Kohlenstoff [8] [(2) \rightarrow (3), A = C] verläuft insbesondere die durch Homolyse von N-Chloriden eingeleitete Hoffmann-Löffler-Freytag-Reaktion [9] (A = N) nach diesem Schema. Die größte Bedeutung aber haben Reaktionen erlangt, in denen A ein Sauerstoffatom ist [10]. Die Sauerstoffradikale können dabei nach bekannten Verfahren [11], z. B. durch Nitrit-Photolyse [12] (A = O; X = NO) oder Hypochlorit-Spaltung [13] (A = O; X = Cl), erzeugt werden.

In neuerer Zeit sind zwei weitere Methoden zur Erzeugung von Sauerstoffradikalen beschrieben worden, nämlich die Oxydation einwertiger Alkohole mit Bleitetraacetat [5] und die Spaltung von Alkylhypojoditen [6]. Sie unterscheiden sich besonders dadurch vorteilhaft von der Nitrit- und Hypochlorit-Photolyse, daß das instabile Produkt (1) nicht zuerst in einem besonderen Reaktionsschritt aus dem Alkohol (1) (A = O, X = H) hergestellt und isoliert werden muß. Vielmehr wird das spaltbare Produkt (1), A = O; X = Pb(OAc)₃ oder J, aus dem Alkohol in der gleichen Reaktionslösung erzeugt, in der die Homolyse stattfindet.

Für intramolekulare Wasserstoffabstraktionen gelten folgende allgemeine Gesetzmäßigkeiten:

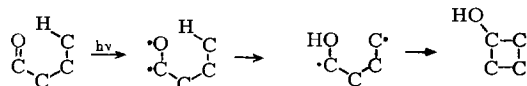
1. Für die Wasserstoffübertragung ist ein Übergangszustand besonders günstig wie er in einem sesselartigen 6-

7] Dieses Reaktionsprinzip wurde zuerst von D. H. R. Barton formuliert: D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller u. M. M. Pechet, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 2640 (1960).

3] De Los F. De Tar u. E. I. Relyea, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 4302 (1956); C. A. Grob u. H. Kammüller, *Helv. chim. Acta* 40, 2139 (1957) und dort zitierte frühere Literatur.

1] M. E. Wolff, *Chem. Reviews* 63, 55 (1963).

10] Wie kürzlich gezeigt wurde, findet die Wasserstoffübertragung sogar dann in einem ähnlichen 6-Ring-Übergangszustand statt, wenn sich das Sauerstoffradikal nicht durch Homolyse einer C-X-Bindung, sondern durch photochemische Anregung einer



C=O-Gruppe bildet. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich in zwei Stufen. — N. C. Yang, A. Morduchowitz u. D. H. Yang, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 1017 (1963); I. Orban, K. Schaffner u. O. Jeger, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 3033 (1963).

1] Vgl. dazu die Zusammenstellung von P. Gray u. A. Williams, *Chem. Reviews* 59, 239 (1959).

1.] A. L. Nussbaum u. C. H. Robinson, *Tetrahedron* 17, 35 (1962).

1. a] M. Akhtar u. D. H. R. Barton, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 223 (1961).

1. b] Ch. Walling u. A. Padwa, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2207 (1961); 85, 1597 (1963).

12.] F. D. Greene, M. L. Savitz, H. H. Lau, F. D. Osterholtz u. W. N. Smith, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2196 (1961); F. D. Greene, M. L. Savitz, F. D. Osterholtz, H. H. Lau, W. N. Smith u. P. M. Zet, *J. org. Chemistry* 28, 55 (1963).

13.] E. L. Jenner, *J. org. Chemistry* 27, 1031 (1962).

13.] L. Deniville, R. Forst u. J. P. Sassoules, *C. R. hebdomadaire Acad. Sci.* 255, 1953 (1962).

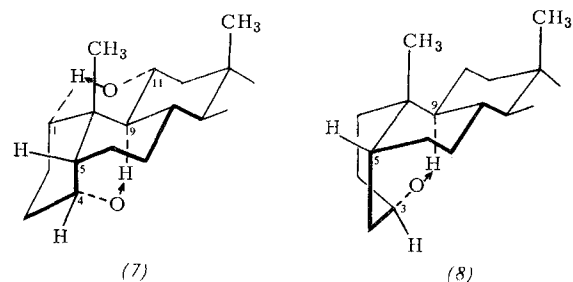
13.] J. S. Mills u. V. Petrow, *Chem. and Ind.* 1961, 946.

Ring vorliegt. Man findet deshalb bevorzugt Wasserstoffabstraktion am δ -Kohlenstoffatom. Sterische Voraussetzungen sind für die Wasserstoff-Übertragung wichtiger als energetische; so wird z. B. ein Wasserstoffatom an einem nicht aktivierten δ -Kohlenstoffatom einem schwächer gebundenen ε -ständigen Benzyl-Wasserstoff vorgezogen [12, 14a]. Bei der Bildung überbrückter Systeme läßt sich eine günstige gegenseitige Anordnung der beteiligten Reaktionszentren (A, H und C in (2)) auch für eine Wasserstoffabstraktion am ε -Kohlenstoffatom verwirklichen [9, 14b]. Die den bei (Carbonium- und) Oxonium-Ionen [15] beobachteten 1,2- und 1,3-Hydridverschiebungen entsprechenden Wasserstoffverschiebungen finden bei Oxyradikalen nicht statt.

2. Erwartungsgemäß nimmt die Reaktionsfähigkeit der Wasserstoffatome in der Reihe tertiär > sekundär > primär [16] ab. Sind z. B. an zwei gleich weit entfernten δ -ständigen Kohlenstoffatomen je ein tertiäres und ein sekundäres Wasserstoffatom vorhanden, so wird das tertiäre bevorzugt angegriffen. Die folgenden Beispiele aus der Steroidchemie [(5) bis (10)] illustrieren diese allgemeinen Regeln und zeigen die Bedeutung der sterischen Voraussetzungen für erfolgreiche intramolekulare Radikalreaktionen.

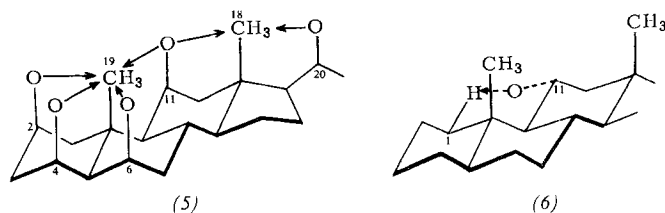
Auch über den für die intramolekulare Wasserstoffabstraktion günstigen Abstand des O-Radikals vom Wasserstoffatom und über die Bedeutung der Orientierung der zu spaltenden C–H-Bindung für die Bildung des erwähnten 6-Ring-Übergangszustandes lassen sich einige Angaben machen [Literatur siehe unter den Formeln (5) bis (10)]. Da die Konstellation der Methylgruppen von Steroiden des Typs (5) im Übergangszustand nicht bestimmt werden kann, wurden an Dreiding-Modellen der Verbindungen (5) bis (10) die Kernabstände der Sauerstoffatome von den wasserstoff-tragenden Kohlenstoffatomen ermittelt. Die-

se Werte sind größer als der Kernabstand des Sauerstoffradikals von dem zu abstrahierenden Wasserstoffatom im Ausgangsprodukt, der bei einem C–O-Abstand von 2,6 Å und bei normalen Bindungswinkeln mindestens 2,1 Å beträgt. Diese Mindestdistanz ist verwirklicht, wenn die C–O- und die C–H-Bindung in einer Ebene liegen. Für die in (5) bis (10) durch Pfeile ange deuteten Reaktionen findet man am Dreiding-Modell



11 α -Hydroxy-5 β -steroid [22]
4 α -Hydroxy-5 β -steroid [23]

3 α -Hydroxy-5 β -steroid [24]

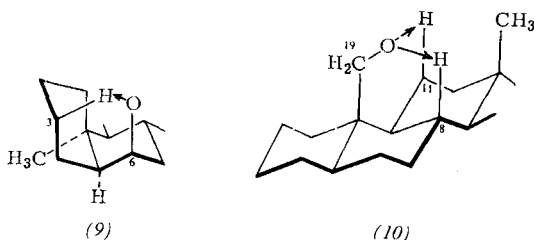


2 β -Hydroxysteroid [17]
4 β -Hydroxysteroid [18]
6 β -Hydroxysteroid [19]
11 β -Hydroxysteroid [20]
20 β -Hydroxysteroid [21]

11 α -Hydroxy-5 α -steroid [22]

- [14a] Vgl. dazu die Diskussion bei M. Szwarc u. J. H. Brinks in: Theoretical Organic Chemistry. Butterworths, London 1959, S. 262.
[14b] H. Immer, M. Lj. Mihailović, K. Schaffner, D. Arigoni u. O. Jeger, Experientia 16, 530 (1960); Helv. chim. Acta 45, 753 (1962).
[15] A. G. Davies: Organic Peroxides. Butterworths, London 1961, S. 143 ff.
[16] C. H. Leigh u. M. Szwarc, J. chem. Physics 20, 846 (1952).
[17] Nitrit-Photolyse: [a] R. Kwok u. M. E. Wolff, Chem. and Ind. 1962, 1194; Bleitetraacetat- und Hypojodit-Reaktion: [b] K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 45, 2575 (1962); [c] P. N. Rao u. J. C. Uroda, Naturwissenschaften 50, 548 (1963).
[18] Hypojodit-Reaktion: [a] vgl. [17b]; Bleitetraacetat: [b] K. Heusler, J. Kalvoda, G. Anner u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 46, 352 (1963).

- [19] Bleitetraacetat: [a] A. Bowers, R. Vilotti, J. A. Edwards, E. Denot, O. Halpern, J. Amer. chem. Soc. 84, 3204 (1962); [b] A. Bowers, E. Denot, L. C. Ibáñez, M. E. Cabezas u. H. J. Ringold, J. org. Chemistry 27, 1862 (1962); [c] A. Bowers, L. C. Ibáñez, M. E. Cabezas u. H. J. Ringold, Chem. and Ind. 1960, 1299; [d] B. Berkov, E. Denot u. A. Bowers, Steroids 1, 251 (1963); [e] J. F. Bagli, P. F. Morand u. R. Gaudry, J. org. Chemistry 28, 1207 (1963); – Hypojodit-Reaktion: [f] K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, G. Anner u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 45, 2161 (1962) sowie [6]; [g] H. Ueberwasser, K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, P. Wieland, G. Anner u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 46, 344 (1963); [h] K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, H. Ueberwasser, P. Wieland, G. Anner u. A. Wettstein, Experientia 18, 464 (1962); [i] J. Kalvoda, K. Heusler, G. Anner u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 46, 1017 (1963); [k] Vgl. [19e]; Hypochlorit-Photolyse; [l] Vgl. [13a] und [13f]; Nitrit-Photolyse; [m] D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller u. M. M. Pechet, J. Amer. chem. Soc. 83, 4076 (1961); [n] D. H. R. Barton u. M. Akhtar, J. Amer. chem. Soc. 84, 1496 (1962); [o] R. Gardi u. C. Pedrali, Gazz. chim. ital. 91, 1420 (1961); [p] T. Jen u. M. E. Wolff, J. med. pharm. Chem. 5, 876 (1962).
[20] Bleitetraacetat: [a] Vgl. [18b] und G. B. Spero, J. L. Thompson, W. P. Schneider u. F. Kagan, J. org. Chemistry 28, 2225 (1963); – Hypojodit-Reaktion: [b] Vgl. [6]; [c] J. Kalvoda, K. Heusler, G. Anner u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 46, 618 (1963); – Nitrit-Photolyse: [d] D. H. R. Barton u. J. M. Beaton, J. Amer. chem. Soc. 83, 750, 4083 (1961); 84, 199 (1962); [e] M. Akhtar, D. H. R. Barton, J. H. Beaton u. A. G. Hortmann, J. Amer. chem. Soc. 85, 1512 (1963); [f] H. Reimann, A. S. Caponaggi, T. Strauss, E. P. Oliveto u. D. H. R. Barton, J. Amer. chem. Soc. 83, 4481 (1961).
[21] Bleitetraacetat: [a] Vgl. [5]; [b] G. Cainelli, B. Kamber, J. Keller, M. Lj. Mihailović, D. Arigoni u. O. Jeger, Helv. chim. Acta 44, 518 (1961); [c] K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, P. Wieland, G. Anner u. A. Wettstein; G. Cainelli, D. Arigoni u. O. Jeger, Experientia 16, 21 (1960); Helv. chim. Acta 44, 502 (1961); [d] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 45, 1317 (1962); [e] L. Velluz, G. Muller, R. Bardoneschi u. A. Pottevin, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 250, 725 (1960); – Hypochlorit-Reaktion: [f] Vgl. [13]; – Hypojodit-Reaktion: [g] Vgl. [6]; [h] Vgl. [21d]; – Nitrit-Photolyse: [i] D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller u. M. M. Pechet, J. Amer. chem. Soc. 82, 2640 (1960); 83, 4076 (1961); [k] A. L. Nussbaum, F. E. Carlon, E. P. Oliveto, E. Townley, P. Kabasa-kalian u. D. H. R. Barton, Tetrahedron 18, 373 (1962); J. Amer. chem. Soc. 82, 2973 (1960).
[22] Bleitetraacetat: [a] J. Kalvoda, G. Anner, D. Arigoni, K. Heusler, H. Immer, O. Jeger, M. Lj. Mihailović, K. Schaffner u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 44, 186 (1961); D. Bertin u. J. Perronet, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 257, 1946 (1963); – Hypojodit-Reaktion: [b] Ch. Meystre, J. Kalvoda, G. Anner u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 46, 2844 (1963).
[23] Bleitetraacetat: [a] Vgl. [18b]; – Hypojodit-Reaktion: [b] K. Heusler u. J. Kalvoda, Helv. chim. Acta 46, 2020 (1963).
[24] Bleitetraacetat: [a] Vgl. [14b]; [b] A. Bowers u. E. Denot, J. Amer. chem. Soc. 82, 4956 (1960).

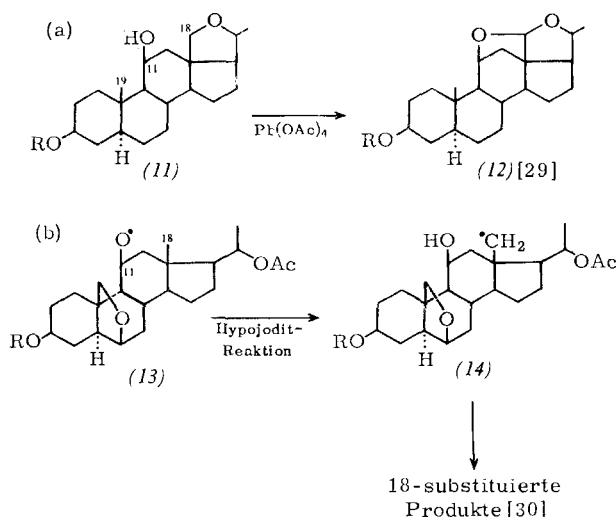


6β-Hydroxy-10α-Steroid [25]

19-Hydroxysteroid [26]

C–O-Abstände von 2,5 bis 2,7 Å. Diese Abstände entsprechen recht genau den O–O-Abständen bei Verbindungen vom Typ O–H···O, bei denen Wasserstoffbrücken nachgewiesen wurden [27]. Für intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen C–H-Bindungen und Sauerstoffatomen sind C–O-Abstände von 2,6 bis 3,0 Å [28] bestimmt worden.

Der Abstand des 20-Sauerstoffatoms von C-18 in (5) kann, je nach Konstellation der Seitenkette, bis auf ca. 2,0 Å gebracht werden; durch Änderungen im Grundgerüst, z. B. durch Einführung trigonaler Zentren oder Bildung überbrückter Systeme; können die in den Formeln markierten Abstände etwas variiert werden. So beträgt der Abstand zwischen 11β-O und C-18 in (11) und (13) 2,65 Å, die Distanz (11β-O)(C-19) aber in (11) 2,5 Å und in (13) 2,9 Å. Interessant ist nun ein Vergleich zwischen den Reaktionen von (11) und (13): Eine C–H-Bindung an einem sauerstoff-tragenden C-



Atom ist schwächer als eine C–H-Bindung in einer CH₃-Gruppe. Bei einem C–O-Abstand unter 2,70 Å scheint diese Tatsache ausschlaggebend zu sein, da aus (11) trotz des kürzeren Abstandes (11β-O)(C-19) überwiegend der 11β,18-Äther (12) entsteht. Dagegen ist in (13) der Abstand zum sauerstoff-tragenden C-19 zu groß (2,9 Å) im Vergleich zur Distanz zum unsubstituierten

[25] Bleitetraacetat: K. Heusler u. J. Kalvoda, *Tetrahedron Letters* 1963, 1001; *Helv. chim. Acta* 46, 2732 (1963).

[26] Bleitetraacetat- und Hypodit-Reaktion: unveröffentlichte Versuche aus den Laboratorien der ETH Zürich und der Ciba AG, Basel.

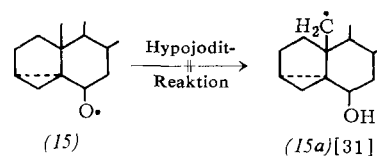
[27] L. Pauling: *Die Natur der chemischen Bindung*. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1962, S. 418–465.

[28] D. J. Sutor, *J. chem. Soc. (London)* 1963, 1105.

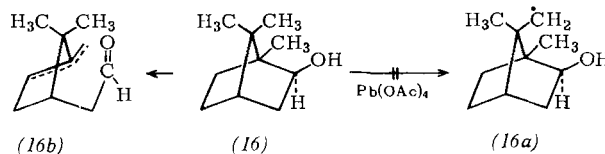
[29] P. F. Beal u. J. E. Pike, *Chem. and Ind.* 1960, 1505.

[30] Unveröffentlichte eigene Versuche.

C-18 (2,65 Å), so daß dieses substituiert wird, obwohl die Reaktion dort energetisch weniger günstig ist.



Schließlich findet nach der Herstellung des O-Radikals (15) mit Hilfe der Hypodit-Reaktion keine intramolekulare Wasserstoffabstraktion statt [31,32]. Der Abstand des 6β-Sauerstoffes von C-19 beträgt hier infolge der durch den Cyclopropanring verursachten Deformation des Ringes B über 3 Å. Ebenfalls größer als 3 Å ist der Abstand zwischen den Methylgruppen und dem Sauerstoffatom in (16) [33], so daß es auch hier nicht zum Angriff des Sauerstoffradikals auf die Methylgruppe kommt.



Auf Grund dieser Versuche kann man schließen, daß die Aktivierungsenergie für die intramolekulare Wasserstoffabstraktion in fixierten Systemen bei einem O–C-Abstand von 2,5 bis 2,7 Å im Ausgangsstoff einen Minimalwert aufweist, daß die Geschwindigkeit dieser Reaktion aber bei einem Abstand von über 2,8 Å kleiner wird als die intermolekulare Wasserstoffabstraktionen oder von Fragmentierungsreaktionen. Intramolekulare Reaktionen in Verbindungen, in denen der O–C-Abstand 2,5 bis 2,7 Å beträgt, sind so viel schneller als intermolekulare Radikalreaktionen, daß sie sogar in Lösungsmitteln wie Cyclohexan durchgeführt werden können, die Radikalangriffen leicht zugänglich sind. Für die Geometrie des Übergangszustandes bei der Wasserstoffverschiebung liefern die erwähnten Versuche ebenfalls einige Hinweise. Zwar lassen die in (5) ange deuteten Reaktionen an den angulären Methylgruppen wegen der freien Drehbarkeit dieser Gruppen keine genauen Schlüsse zu; hingegen sind die in (6), (7) und (9) abgebildeten Wasserstoffübertragungen von Bedeutung. Die Tatsache, daß diese Reaktionen, bei denen alle Reaktionszentren als Glieder eines sesselartigen Sechsrings fixiert sind, mit guter Ausbeute verlaufen, bestätigt die bezüglich des Übergangszustands [34] aufgestellte Regel. Die lineare Anordnung der an der Reaktion beteiligten Atome C–H–O, die für bimolekulare Wasserstoffübertragungen (von C auf Halogen) postuliert wurde [35], ist in diesen Fällen praktisch nicht zu erreichen.

[31] Unveröffentlichte Versuche von Dr. Ch. Meystre.

[32] K. Tanabe, R. Takasaki, K. Sakai, R. Hayashi u. Y. Morisawa, *Chem. pharmac. Bull. (Tokio)* 10, 1126 (1962); J. Tadanier, *J. org. Chemistry* 28, 1744 (1963); R. M. Moriarty u. T. D. D'Silva, *ibid.* 28, 2445 (1963), sowie P. B. Sollman, *ibid.* 28, 3559 (1963), erhielten bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf ein 3α,5α-Cyclo-6β-hydroxysteroid einen 3α,5α-Cyclo-6β,19-äther. Über die Bedeutung dieser Bleitetraacetat-Oxydation vgl. die Diskussion im Abschnitt F.

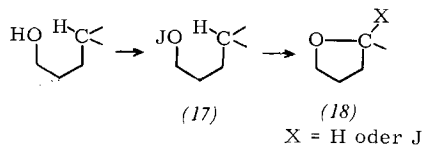
[33] R. E. Partch, *J. org. Chemistry* 28, 276 (1963).

[34] Ein derartiger Übergangszustand ist bereits in anderem Zusammenhang diskutiert worden: [a] Vgl. [21 b]; [b] E. J. Corey u. W. R. Hertler, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 1657 (1960); [c] Vgl. [13 a] und [13 b]; [d] Vgl. [12].

[35] D. J. Wilson u. H. S. Johnston, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 29 (1957).

C. Die Hypojodit-Reaktion

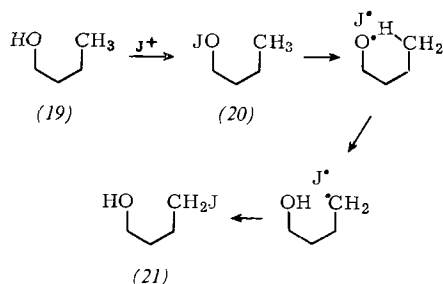
Als „Hypoiodit-Reaktion“ bezeichnen wir die homolytische Spaltung von Alkylhypoioditen (17), die zu einer intramolekularen Substitution an nicht aktivierten Kohlenstoffatomen führt. Als Endprodukte der Reaktion findet man im allgemeinen Tetrahydrofuran-Derivate (18).



Alkylhypoiodite sind bisher nie in reiner Form isoliert worden; sie können durch Einwirkung von N-Jodsuccinimid oder Acylhypoioditen, z. B. Acetylhypoiodit, auf Alkohole leicht in Lösung hergestellt werden [6]. Acetylhypoiodit läßt sich aus Silberacetat, Quecksilber(II)-acetat oder besonders vorteilhaft aus Bleitetraacetat und Jod in apolaren Lösungsmitteln wie Cyclohexan gewinnen. Auf diese Weise hergestellte Alkylhypoiodite zerfallen oberhalb 60 °C homolytisch in Jodatome und Oxyradikale. Dieser Zerfall wird durch atomares Jod beschleunigt. Eine ausreichende Konzentration an Jodatomen erhält man z. B. durch Bestrahlen von gelöstem Jod mit Licht einer Wellenlänge zwischen 500 und 550 mμ, d. h. im Gebiet der Hauptabsorptionsbande des Jods (522 mμ in gesättigten Kohlenwasserstoffen, 512 mμ in halogenierten Kohlenwasserstoffen [36]). Aus diesem Grunde verläuft die Reaktion gut in apolaren Lösungsmitteln, in denen sich Jod normal löst, während in aromatischen Lösungsmitteln, wie Benzol, in denen Ladungsübergangskomplexe mit Jod entstehen, die Konzentration an freien Jodatomen bei der Belichtung nicht genügend groß ist. Obwohl in vieler Hinsicht der Photolyse von Nitriten verwandt, zeigt die Hypoiodit-Reaktion [36a] einige spezielle Eigenschaften, die einerseits mit der besonderen Herstellungsweise der Alkylhypoiodite, andererseits aber mit der Raumerfüllung und dem Oxydationspotential der Jodatome zusammenhängen. Da der Reaktionsablauf außerdem vom Substitutionsgrad des angegriffenen Zentrums abhängt, werden im folgenden Substitutionsreaktionen an Methyl-, Mäthylen- und Methingruppen gesondert besprochen.

1. Die Substitution an Methylgruppen

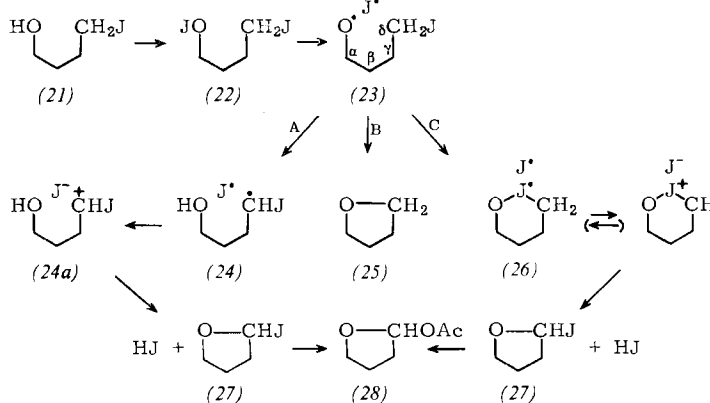
Die ersten Stufen der Hypoiodit-Reaktion bei Alkoholen, in denen das δ-Kohlenstoffatom eine Methylgruppe ist (19), entsprechen genau dem allgemeinen Schema



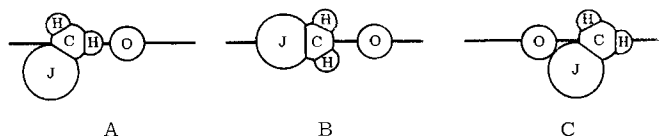
[36] H. Tsubomura u. R. P. Lang, J. Amer. chem. Soc. 83, 2085 (1961).

[36a] Die homolytische Spaltung von N-Jodamiden, die zu γ-Jodamiden und durch intramolekulare Substitution über Iminolactone zu γ-Lactonen führt [D. H. R. Barton u. A. J. L. Beckwith, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 335], ist eine interessante Erweiterung der Hypoiodit-Reaktion und eine Parallele zur Löffler-Freytag-Reaktion [9].

(1) → (4). Da sich aber das Hypoiodit (20) aus (19) im Reaktionsgemisch gebildet hat, wird auch der entstandene Alkohol (21) wieder in ein Hypoiodit (22) übergeführt und dieses zu (23) homolysiert.

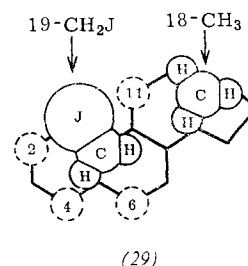


Die Folgereaktionen werden nun, wenn die C–O- und die γ,δ-Bindungen fixiert sind, durch die sterische Anordnung der Reaktionszentren in (23) bestimmt. Für die Orientierung des Sauerstoffatoms zur CH₂J-Gruppe gibt es drei Möglichkeiten, A bis C, die durch Rotation der CH₂J-Gruppe um die γ,δ-Bindung entstehen [37].



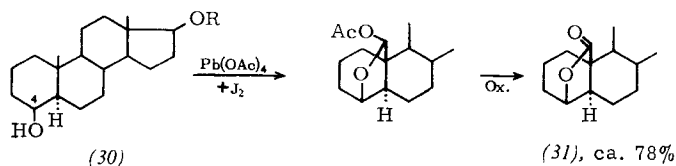
Im Fall A liegen Sauerstoff, Wasserstoff und Kohlenstoff in einer Geraden, wenn man sie auf eine Ebene senkrecht zur C_α–O-Bindung projiziert. Diese Lage ist für eine Wasserstoffabstraktion ideal. Im Fall B sind die Wasserstoffatome abgedreht, und Sauerstoff, Kohlenstoff und Jod befinden sich nun in der Projektion auf einer Geraden. Diese Lage schafft die Voraussetzung für eine Substitution des Jods durch Sauerstoff unter Umkehrung der Konfiguration. Im Fall C schließlich ist die Anordnung weder für eine Wasserstoffabstraktion noch für eine Substitution geeignet. Hier kommt es vermutlich zu einer Wechselwirkung zwischen Sauerstoffradikal und Jodatom.

Diese drei Möglichkeiten lassen sich in der Steroidreihe leicht verwirklichen, und zwar am Beispiel der Substitution der 19-Methylgruppe. Eine 19-Jodmethylgruppe, wie sie gemäß (19) → (21) durch Angriff eines räumlich benachbarten Sauerstoffradikals entsteht, ist nämlich zwischen den axialen 2β- und 11β-Wasserstoffatomen fixiert [siehe (29)], so daß die freie Drehbarkeit aufgehoben ist. Durch Einführung von Sauerstoffatomen in



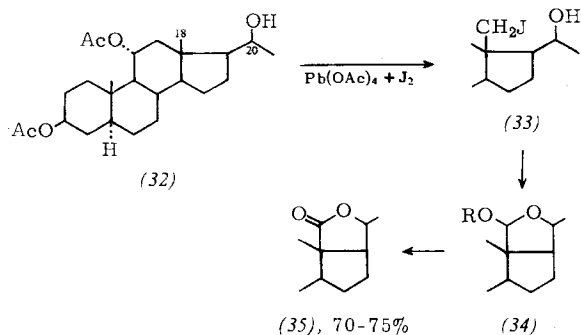
4 β -, 6 β - und 2 β -Stellung lassen sich die drei Orientierungen A, B und C experimentell überprüfen [37].

Fall A: Dieser entspricht dem Zwischenprodukt aus einem 4 β -Hydroxysteroid [18a] und liefert durch normale Wasserstoffabstraktion das C-Radikal (24). Da die Substitution durch ein zweites Jodatom in 19-Stellung bei Steroiden aus sterischen Gründen nicht möglich ist, wird ein Elektron auf das Jodatom übertragen, und über ein (durch den Jod-Substituenten stabilisiertes) Carbonium-Ion (24a) bildet sich unter Abspaltung von Jodwasserstoffsäure der Jodäther (27). Falls in Gegenwart von Quecksilber- oder Bleitetraacetat gearbeitet wird, entsteht das Hemiacetal-acetat (28). Durch saure Oxydation mit Chromtrioxyd erhält man aus (27) und (28) das entsprechende Lacton. Die Beispiele (30) \rightarrow (31) [17b] und (32) \rightarrow (35) [21d] belegen diesen Reaktionsablauf.



Es findet also eine doppelte Substitution an der Methylgruppe statt. Mit Jodsuccinimid, Silberacetat oder Quecksilberacetat und Jod entstehen aber auch Produkte der einfachen Substitution, d. h. 6 β .19-Äther, da sich das Hypojodit mit diesen Reagentien aus dem Alkohol langsamer bildet als mit Bleitetraacetat und Jod, so daß in einer ionischen Reaktion aus dem Jodhydrin (21) teilweise der Äther (25) gebildet wird, bevor neuerdings ein Hypojodit entsteht.

Ausgehend von 20-Hydroxysteroiden läßt sich unter geeigneten Bedingungen das Jodhydrin-Zwischenprodukt (33) isolieren.

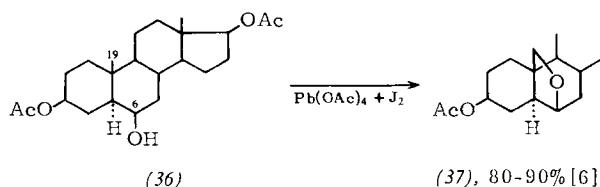


Fall B: Dieser Fall verdient besonderes Interesse, weil hier nicht eine zweite Wasserstoffabstraktion erfolgt, obwohl sich aus dem Jodhydrin-Zwischenprodukt vom Typ (21) mindestens teilweise nochmals ein Hypojodit bildet. Es scheint sich hier um einen der seltenen Fälle homolytischer Substitution am Kohlenstoff durch Angriff eines Sauerstoffradikals unter Ausstoßung eines Jodatoms [38] zu handeln (S_H2 -Reaktion [39]). Die

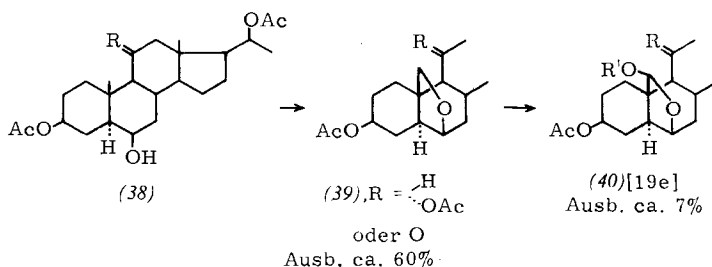
[37] Zusammenfassende Darstellung: J. Kalvoda, K. Heusler, P. Wieland, G. Anner u. A. Wettstein, Gazz. chim. ital. 93, 140 (1963).
[38] Diese Reaktion ist energetisch günstig; die Dissoziationsenergie einer C-J-Bindung beträgt 49 bis 55 kcal/Mol, während bei der Bildung einer C-O-Bindung ca. 77 kcal/Mol frei werden. E. W. R. Steacie: Atomic and Free Radical Reactions. Reinhold Publishing Corp., New York 1954; P. Gray, Trans. Faraday Soc. 52, 344 (1956).

[39] Zur Bezeichnung vgl. E. L. Eliel in M. J. Newman: Steric Effects in Organic Chemistry. Wiley, New York 1956, S. 143; Vgl. auch [1].

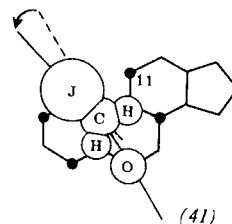
Substitution tritt dann ein, wenn die „lineare“ Anordnung B der Atome O-C-J, wie sie bei 6 β -Hydroxy-19-jodiden vorliegt, verwirklicht ist. Der Übergangszustand für die S_H2 -Reaktion scheint also weitgehend dem der bimolekularen nucleophilen Substitutionsreaktion (S_N2) zu entsprechen.



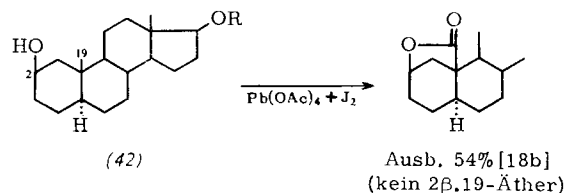
Die Empfindlichkeit dieser Reaktion gegen sterische Einflüsse zeigen die Beispiele (36) \rightarrow (37) und (38) \rightarrow (40). Sie bieten zugleich einen Beweis dafür, daß auf der Jodhydrin-Zwischenstufe vom Typ (21) tatsächlich über ein Hypojodit (22) wieder ein Sauerstoffradikal (23) gebildet wird. Durch Einführung eines 11-Substituenten wird nämlich die Pseudo-Linearität von 6 β -O, C-19 und J aus sterischen Gründen etwas gestört und die Orientierung der Reaktionszentren nähert sich, wie



in (41) angedeutet, dem Typ A. Tatsächlich erhält man mit Bleitetraacetat und Jod Gemische einfach (39) und doppelt (40) substituierter Produkte.

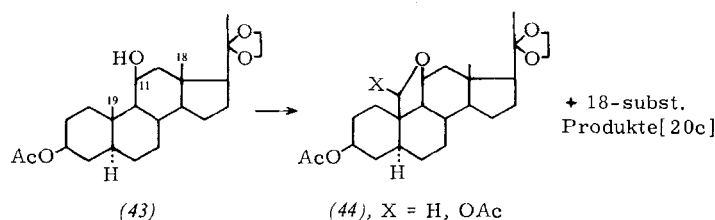


Fall C: Hier scheint das Sauerstoffradikal an dem am nächsten gelegenen Jodatom anzugreifen, wobei sich über ein Zwischenprodukt (26) vom Jodonium-Typ [40] der Jodäther (27) bildet, und die Methylgruppe wie im Fall A doppelt substituiert wird. Dieser Reaktionsablauf ist bei 2 β -Hydroxysteroiden (42) beobachtet worden. Das Rohprodukt wurde in diesem Fall durch milde Oxydation direkt ins Lacton übergeführt.

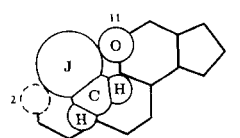


[40] Vgl. [2a] sowie J. E. Leffler u. J. S. West, J. org. Chemistry 27, 4191 (1962).

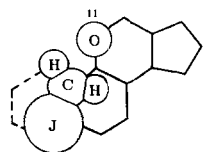
Von Interesse ist in diesem Zusammenhang die Reaktionsweise von 11 β -Hydroxysteroiden, z. B. (43) und (45), obschon diese wegen des gleichzeitigen Angriffs an C-18 und C-19 keine einheitlichen Produkte liefern.



In Bezug auf die konstellativ fixierte CH₂J-Gruppe an C-10 im Zwischenprodukt ist bei Verbindungen der 5 α -Reihe das 11 β -Sauerstoffatom räumlich analog dem 2 β -Sauerstoffatom in (42) angeordnet [vgl. (43a)]. Trotzdem findet man hier sowohl 11 β ,19-Äther (neben 18-substituierten Verbindungen) als auch die auf Grund der Orientierung vom Typ C zu erwartenden Hemiacetale. Die Bildung der in 19-Stellung unsubstituierten 11 β ,19-Oxydo-Verbindung (44), X = H, könnte auf die sterische Hinderung bei der nochmaligen Hypojodit-Bildung zurückgeführt werden, wobei der Äther in einer ionischen Reaktion entstehen würde.

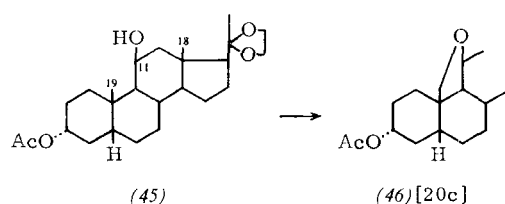


(43a), 5 α -H(A/B-trans)



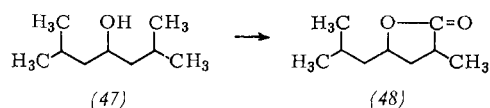
(45a), 5 β -H(A/B-cis)

Bei 11 β -Hydroxysteroiden der 5 β -Reihe (45) ist die CH₂J-Gruppe im Zwischenprodukt nicht fixiert. Das Jodatom kann sich vielmehr frei über den nach unten geklappten Ring A schwingen [vgl. (45a)]. Man findet als Produkt hauptsächlich 11 β ,19-Äther (46). Es



scheint, daß hier die S_H2-Reaktion an Bedeutung gewinnt. Dies würde bedeuten, daß hier die CH₂J-Gruppe bevorzugt die „lineare“ Anordnung B einnimmt.

Intermolekular gelingt eine S_H2-Reaktion von diesem Typ allerdings nicht [41]. Vorläufige Versuche mit dem aliphatischen Alkohol (47) zeigen, daß die „doppelte“ Substitution einer der vier Methylgruppen bevorzugt wird, obwohl sich auch hier die „lineare“ Anordnung B einstellen könnte.

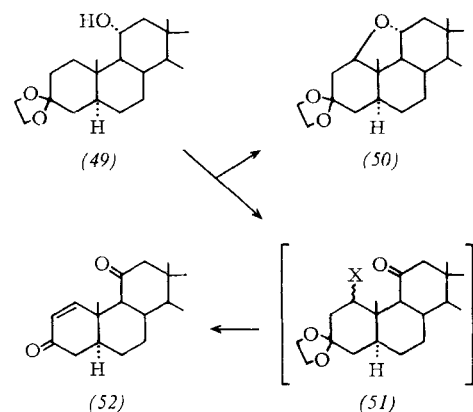


[41] L. H. Slaugh, J. Amer. chem. Soc. 83, 2734 (1961).

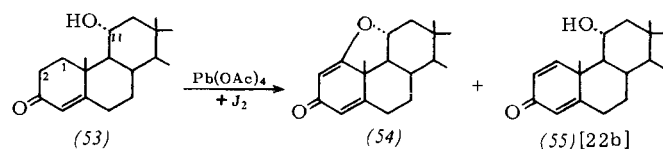
Nach Oxydation des Reaktionsgemisches mit Chrom(VI)-oxyd läßt sich durch präparative Gaschromatographie das Lacton (48) (ein Gemisch der beiden Stereoisomeren) als Hauptprodukt (ca. 37 %) isolieren [42].

2. Substitutionen an Methylen- und Methingruppen

Die mit der Hypojodit-Reaktion durchgeführten Substitutionen an sekundären und tertiären Kohlenstoffatomen sind weniger zahlreich. Die Abstraktion sekundärer Wasserstoffatome wurde an 11 α -Hydroxy- und 19-Hydroxysteroiden untersucht [vgl. (6), (7) und (10)]. Der Verlauf der Hypojodit-Reaktion bei 11 α -Hydroxysteroiden hängt von der Art des Substituenten an C-3

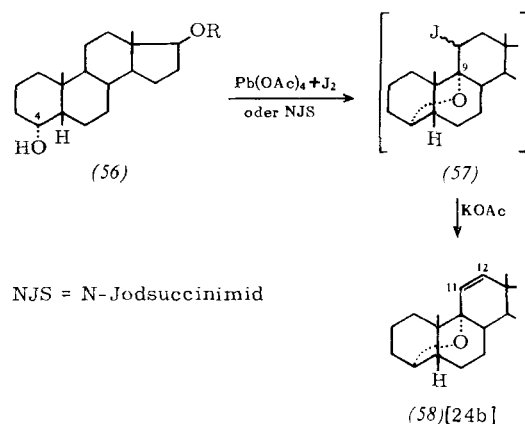


ab. So wird z. B. bei einer 3,3-Äthylendioxy-11 α -hydroxy-Verbindung (49) als Hauptprodukt der gesättigte 1,11-Äther (50) isoliert. Als Nebenprodukt treten 1-Jod- oder 1-Acyloxy-11-oxosteroide (51) auf,



die bei saurer und basischer Hydrolyse vermutlich in die nicht in reiner Form isolierten 3,11-Dioxo- Δ^1 -steroid (52) übergehen.

Anders verhalten sich 3-Oxo-11 α -hydroxysteroid, z. B. (53), bei denen die Hypojodit-Reaktion neben den ent-

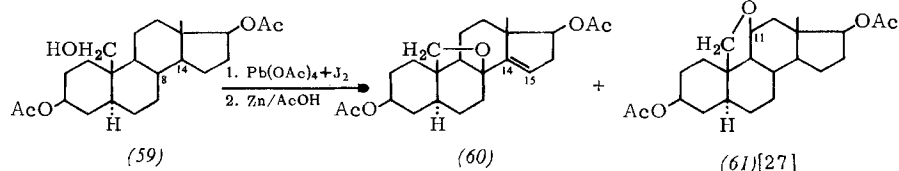


NJS = N-Jodsuccinimid

[42] Unveröffentlichte eigene Versuche. Die Konstitution von (48) wurde durch IR-, NMR- und Massenspektroskopie bewiesen.

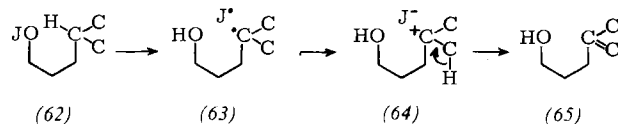
sprechenden 1-Dehydro-Verbindungen (55) 1,2-ungesättigte 1,11 α -Äther (54) als Hauptprodukte liefert.

Bei 4 α -Hydroxysteroiden der 5 β -H-Reihe (A/B-cis) (56) wird von den beiden gleich weit vom 4 α -Oxyradikal entfernten 7 α - und 9 α -Wasserstoffatomen fast ausschließlich das letztere angegriffen.

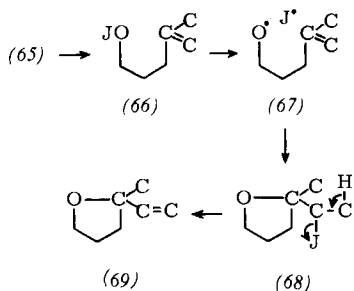


Dagegen wird bei den 19-Hydroxysteroiden, z. B. (59), sowohl das tertiäre 8 β -H, als auch der 11 β -Wasserstoff angegriffen, vermutlich weil die Annäherung des Sauerstoffradikals an das 8 β -Wasserstoffatom aus sterischen Gründen schwieriger ist als an das 11 β -Wasserstoffatom.

Die ersten Stufen der Radikalkette sind bei der Substitution an einer Methylen- oder Methingruppe dieselben wie beim Angriff an einer Methylgruppe. Bei der Substitution am tertiären Kohlenstoffatom ist aber die Jodierung des C-Radikals (63) durch ein Jodat aus sterischen Gründen unmöglich oder stark erschwert. Es



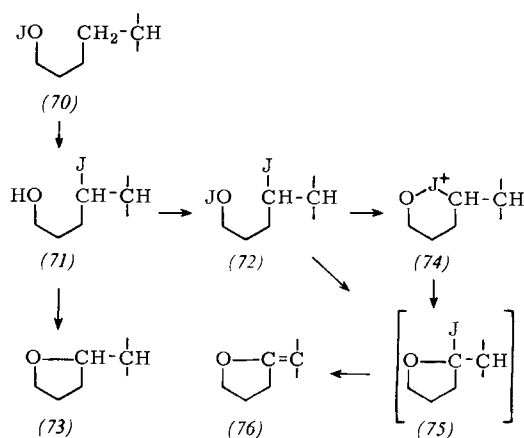
findet darum [wie bei der Umwandlung (24) \rightarrow (27)] eine Elektronenverschiebung, d. h. eine Oxydation zum Carbonium-Ion (64) statt. Das dem Radikalpaar (63) entsprechende Ionenpaar (64) stabilisiert sich unter Ausstoß eines Protons zu (65). Die Doppelbindung im Zwischenprodukt vom Typ (65) liegt bei der Reaktion (56) \rightarrow (57) in 9.11-Stellung, bei der Reaktion (59) \rightarrow (60) in 8.14-Stellung. Da (65) wiederum ein Alkohol ist, bildet sich nochmals ein Hypojodit. Durch Homolyse, Anlagerung des O-Radikals und eines Jodatoms an die Doppelbindung entsteht dann (68). Unter der Einwirkung von Base kommt es schließlich zur Abspaltung von Jodwasserstoffsäure und zur Bildung des Allyläthers (69).



Das Jodäther-Zwischenprodukt vom Typus (68) wurde zwar nicht isoliert, aber im Falle des 4 α .9 α -Äthers wahrscheinlich gemacht. Oxydiert man nämlich das Rohprodukt der Hypojodit-Reaktion mit Chromtrioxyd/Silberchromat, an Stelle der Kaliumacetat-Behandlung, so erhält man ein 4 α .9 α -Oxydo-11-keton [23b].

Bei der Bildung der 11 α .1-Äther (50) und (54) scheint die Reaktion nicht über das in einigen Fällen als Nebenprodukt isolierte 1,2-Olefin vom Typ (65) [vgl. z. B. (55)] zu verlaufen, da bei der Hypojodit-Reaktion aus einem 11 α -Hydroxy- Δ^1 -3-oxosteroid ein komplexes Gemisch entstand, das keinen Δ^1 .11 α -Äther enthielt. Trotzdem muß man annehmen, daß primär ebenfalls ein Jodhydrin vom Typ (71) [analog (21)] gebildet wird.

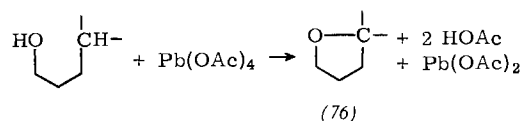
Da aus sterischen Gründen die erneute Hypojodit-Bildung (71) \rightarrow (72) erschwert ist, kann ein Teil des Jodhydrins (71) in einer ionischen Reaktion unter Abspaltung von HJ in den gesättigten Äther (73) übergehen.



Je nach Konfiguration des 1-Jodatoms und der Konformation des Ringes A in dem aus (53) gebildeten Jodhydrin vom Typ (71) kann es zu einer räumlichen Anordnung von Sauerstoff und Jod ähnlich der im Fall A oder C beim Angriff an einer Methylgruppe (vgl. oben) kommen, so daß nach erneuter Hypojodit-Bildung schließlich der Enoläther (76) entsteht. Beim Ketal (49) könnte sich der Äther (50) wie bei der Substitution tertiärer Wasserstoffatome auch direkt über ein Carbonium-Ion in Stellung 1 bilden, da die Annäherung des Jodatoms sterisch behindert ist.

D. Die Bleitetraacetat-Oxydation [5] einwertiger Alkohole

Die Oxydation einwertiger Alkohole zu Tetrahydrofuran-Derivaten (76) ist, stöchiometrisch betrachtet, eine einfache Oxydation. Der Reaktionsablauf zerfällt aber



in drei Stufen, nämlich die Bildung eines Bleialkoholates aus Alkohol und Bleitetraacetat, die Bildung des Oxyradikals und die Ätherbildung.

1. Bleialkoholat-Bildung

Da die homolytische Spaltung einer O–H-Bindung wegen der hohen Bindungsenergie fast unmöglich ist [43], muß man annehmen, daß sich bei der Bleitetraacetat-Reaktion zuerst ein leicht spaltbares Derivat bildet. Es ist naheliegend, dieses Primärprodukt als Bleialkoholat aufzufassen, obschon ein solches nie direkt nachgewiesen werden konnte [44]. Die Lage des Gleichgewichtes beim Austausch einer Säuregruppe am vierwertigen Blei gegen eine Alkoholgruppe



verschiebt sich beim Säurezusatz nach links [44]. Dieser Austausch dürfte auf gleiche Weise und annähernd gleich schnell verlaufen wie der Austausch der Acylgruppen am vierwertigen Blei [45a]. Er ist andererseits auch vom sterischen Einfluß im Alkoholteil abhängig. Tertiäre [21b, 25] oder stark gehinderte sekundäre Alkohole [18b] reagieren nur langsam.

2. Die Spaltung der Pb–O-Bindung in Sauerstoffverbindungen des vierwertigen Bleis

Sowohl die heterolytische als auch die homolytische Spaltung von Pb–O-Bindungen ist bekannt [45b]. Heterolytisch dürften vor allem Glykolspaltungen in polaren Medien bei tiefer Temperatur verlaufen [46], während bei der Methylierung mit Bleitetraacetat [47] in apolaren Lösungsmitteln bei höherer Temperatur Methylradikale auftreten, die aus den durch Homolyse des Blei(IV)-Salzes entstehenden Acetoxylradikalen durch Decarboxylierung gebildet werden. Die Homolyse von Blei(IV)-acylaten primärer, sekundärer und tertiärer Carbonsäuren kann auch photolytisch durchgeführt werden [48a]. Bei sehr tiefer Temperatur lassen sich dann die durch

[43] Die Bindungsenergie einer O–H-Bindung beträgt ca. 102 kcal/Mol; vgl. T. L. Cottrell: The Strengths of Chemical Bonds. Butterworths, London 1954.

[44] R. Criegee, L. Kraft u. B. Rank, Liebigs Ann. Chem. 507, 159 (1933), isolierten ein kristallisiertes Produkt der Formel $\text{Pb}(\text{OAc})_2(\text{OH})(\text{OCH}_3)$ aus Bleitetraacetat und nicht völlig wasserfreiem Methanol und wiesen auf die unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit der Glykolspaltung in Benzol und Eisessig hin.

[45a] E. A. Evans, J. L. Huston u. T. H. Norris, J. Amer. chem. Soc. 74, 4985 (1952).

[45b] Auf Grund von IR-Untersuchungen hat die Pb–O-Bindung in Blei(IV)-acylaten ionischen Charakter. Wir wenden im folgenden trotzdem die Bezeichnungen Homolyse und Heterolyse der Pb–O-Bindung an, obwohl es sich dabei um eine einfache bzw. doppelte Elektronenübertragung vom Sauerstoff auf Blei handelt.

[46] R. Criegee, Angew. Chem. 70, 173 (1958). Die Bildung von Aldehyden [V. M. Mićović u. M. Lj. Mihailović, Receuil Trav. chim. Pays-Bas 71, 970 (1952)] und Ketonen [18b, 20a, 24b] aus primären und sekundären Alkoholen mit Bleitetraacetat muß ebenfalls als Heterolyse aufgefaßt werden.

[47] L. F. Fieser u. F. C. Chang, J. Amer. chem. Soc. 64, 2043 (1942); L. F. Fieser, R. C. Clapp u. W. H. Daudt, ibid. 64, 2052 (1942); L. F. Fieser u. A. E. Oxford, ibid. 64, 2060 (1942); D. H. Hey, C. J. M. Stirling u. G. H. Williams, J. chem. Soc. (London) 1954, 2747; 1955, 3963.

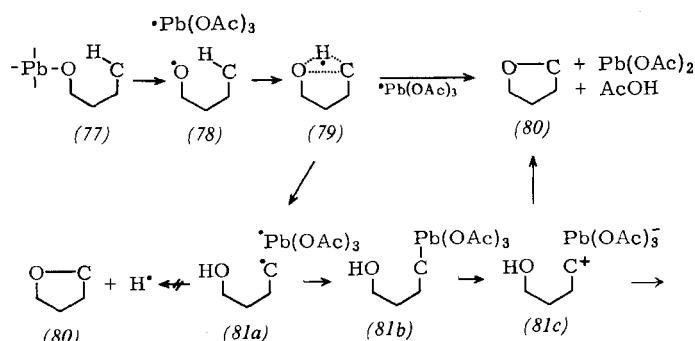
[48a] V. Franzen u. R. Edens, Angew. Chem. 73, 579 (1961), haben den Zerfall von Blei(IV)-Salzen bei der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht untersucht.

Decarboxylierung entstandenen Kohlenstoffradikale direkt durch Elektronenspin-Resonanz nachweisen [48b].

Die Spaltung der Pb–O-(Alkyl)-Bindung in Bleialkoholaten vom Typ $(\text{RCOO})_3\text{Pb-OR}'$ scheint weitgehend gleichartig, aber wesentlich leichter zu erfolgen als die Spaltung einer Pb–O-(Ac)-Bindung in Bleitetraacylaten, findet doch die thermische Zersetzung von Alkoxybleitriacetaten schon bei 70 bis 80 °C (siedendes Benzol oder Cyclohexan) statt, während sich Bleitetraacetat (ohne „Katalysator“ [47]) erst oberhalb 140 °C zersetzt. Die Tatsache, daß auch die Zersetzung der genannten Bleialkoholate, die zu Tetrahydrofuran-Derivaten führt, durch Bestrahlung bei tiefer Temperatur erreicht werden kann [49], deutet auf eine homolytische Spaltung der R'O–Pb-Bindung. Ganz besonders zeigen die im Abschnitt F zusammengestellten Fragmentierungsreaktionen, daß bei der Spaltung der R'O–Pb-Bindung Spaltprodukte mit Alkoxyradikalcharakter (R'O•) entstehen. Der im Zusammenhang mit der Bleitetraacetat-Oxydation einwertiger Alkohole wiederholt diskutierte heterolytische Zerfall in R'O^+ und $\text{Pb}(\text{OAc})_3^-$ ist mit den weiter unten beschriebenen Versuchen nicht vereinbar [50].

3. Die Ätherbildung

Die sterischen Voraussetzungen für die Tetrahydrofuran-Bildung aus Alkoholen mit Bleitetraacetat sind weitgehend dieselben wie für die Wasserstoffabstraktion bei der Nitrit-, Hypochlorit- und Hypojodit-Homolyse und sind im Abschnitt B ausführlich diskutiert worden. Es wird also auch hier durch Spaltung des Bleialkoholats (77) über das Oxyradikal (78) [51] ein Übergangszustand (79) erreicht, der zur Wasserstoffabstraktion führen kann (81a). Eine direkte Ätherbildung aus (81a) unter Ausstoßung eines Wasserstoffatoms ist aber ener-



[48b] K. Heusler, H. Labhart u. H. Loeliger, unveröffentlichte Befunde.

[49] J. Kalvoda u. K. Heusler, Chem. and Ind. 1963, 1431.

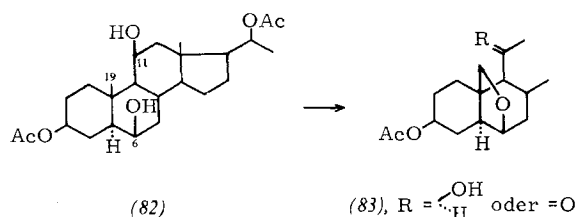
[50] In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß bis heute in keinem Fall Umlagerungsprodukte gefaßt werden konnten, die beim Auftreten eines Alkoxy-Kations als Zwischenprodukt der Bleitetraacetat-Oxydation zu erwarten gewesen wären. Besonders bedeutsam ist die Tatsache, daß bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf 3 β -Hydroxycholestan, dessen Hydroxygruppe in δ -Stellung kein für eine Abstraktion günstig gelegenes Wasserstoffatom aufweist, auch nach längerer Reaktionsdauer neben wenig 3-Keton praktisch reines Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde.

[51] Damit soll nicht gesagt sein, daß es sich um ein freies Oxyradikal handelt. Es ist wahrscheinlich, daß sich das Bleiatom während des Übergangs von (77) in (80) nicht aus dem Reaktionskomplex entfernt. Vgl. die Diskussion im Abschnitt F.

getisch ungünstig. Für den Ringschluß zu (80) muß deshalb ein anderer Weg offenstehen.

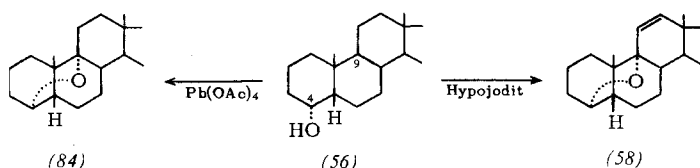
Zur Zeit läßt sich nicht sagen, welche Bedeutung den durch Formel (79) symbolisierten Übergangszuständen zukommt. Insbesondere kann man nicht angeben, ob und wieviel Bindungscharakter die angedeutete Bindung zwischen Sauerstoff und Kohlenstoff in (79) aufweist; doch scheint es nicht ausgeschlossen, daß in gewissen Fällen die drei Bindungselektronen, die für die drei punktierten Bindungen zur Verfügung stehen, ungefähr symmetrisch verteilt sind. Es ist interessant, daß bereits aus dem Grad der freien Beweglichkeit der Reaktionszentren im Ausgangsstoff Aussagen über den Reaktionsablauf gemacht werden können.

Ist die gegenseitige Lage von Sauerstoffradikal und δ -Kohlenstoffatom in (78) fixiert, so tritt – wahrscheinlich mit Hilfe eines Bleitriacetat-Radikals – direkte Oxydation von (79) zum Äther (80) ein, ohne daß als Zwischenprodukt ein freies Carbonium-Ion aufträte. Dies wurde am Beispiel eines 6 β ,11 β -Dihydroxysteroids (82) gezeigt [52], das vom Bleitetraacetat aus sterischen



Gründen vorwiegend am 6 β -Sauerstoff angegriffen wird. Obwohl der Abstand der Methylgruppe C-19 vom 6 β - und 11 β -Sauerstoff gleich groß ist, findet man als Produkte der Reaktion nur 6 β ,11 β -Äther (83), was ein Zwischenprodukt vom Typ (81) unwahrscheinlich macht.

Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang das Verhalten der 4 α -Hydroxy-5 β -steroides (56). Während mit Bleitetraacetat nur der gesättigte 4 α ,9 α -Äther (84) entsteht [18b], bildet sich in der Hypojodit-Reaktion ein $\Delta^{11-4\alpha,9\alpha}$ -Äther (58), wobei intermediär ein 9-Carbonium-Ion auftritt (vgl. Abschnitt C. 2).



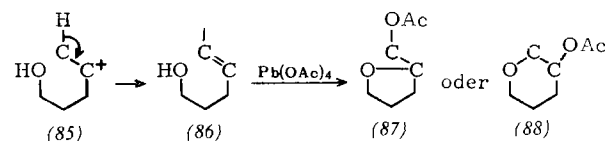
Sobald aber die Zentren in (78) nicht fixiert sind (insbesondere bei aliphatischen Verbindungen), führt die Reaktion zu einem Radikalpaar (81a), das schließlich durch eine direkte Elektronenübertragung oder über die bleiorganische Verbindung (81b) in das Ionenpaar (81c) [53a] übergeht. Neben der Bildung des

[52] Eigene unveröffentlichte Versuche.

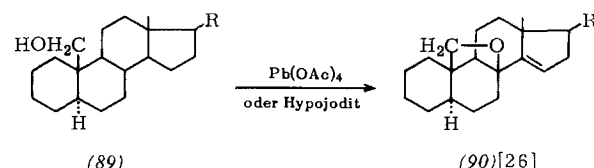
[53a] Der Carbonium-Ionen-Charakter dieses Zwischenprodukts wird besonders deutlich bei der Oxydation des 4,4-Dimethylpentan-1-ols mit Bleitetraacetat. Die Oxydation führt sowohl zum 3,3-Dimethyl-tetrahydropyran (3–4%) als auch zu dem durch Umlagerung des intermediär gebildeten Neopentyl-Kations entstandenen 2-Methyl-2-äthyl-tetrahydrofuran (1–2%). Persönliche Mitteilung von Prof. M. Lj. Mihailović, Belgrad; vgl. auch Mitteilung auf dem XXXIV. Internationalen Kongreß für Industrielle Chemie, Belgrad (Jugoslawien), 22. bis 29. September 1963.

[53b] O. Jeger, IUPAC-Kongreß, Montreal (Canada), August 1961.

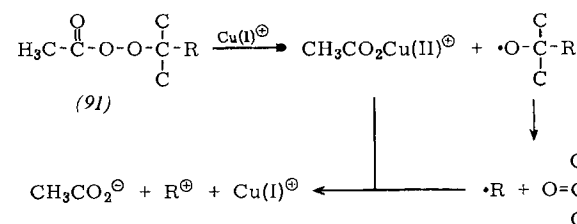
Äthers (80) ist die Eliminierung eines Protons unter Bildung einer Doppelbindung (86) möglich, so daß schließlich durch Anlagerung eines neu gebildeten Oxyradikals an diese Doppelbindung 5- oder 6-gliedrige Äther (87) und (88) entstehen können [53b–e].



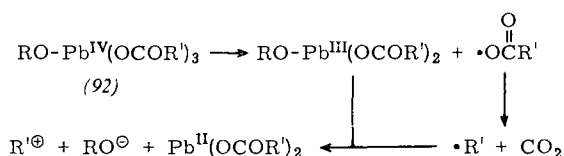
Daß zur Bildung eines Carbonium-Ions als Zwischenprodukt die freie Drehbarkeit um eine C–C-Bindung ausreicht, geht aus der Oxydation von 19-Hydroxysteroiden (89) hervor. Hier entstehen nicht nur bei der Hypojodit-Reaktion, sondern auch mit Bleitetraacetat u. a. ungesättigte Äther (90).



Die Spaltung der Bleialkoholate vom Typ $\text{R}'\text{O}-\text{Pb}(\text{OCOR})_3$ kann mit der kupfer-katalysierten Zersetzung der Perester verglichen werden [54]. Bei der Spaltung von Peracetaten (91) in Gegenwart von Kupfersalzen wurde bisher ausschließlich die Bildung von Acetat-Ionen und Folgeprodukten von Alkoxyradikalen beobachtet.



Es ist durchaus möglich, daß die bei der Bleitriacetat-Oxydation von Radikalen gebildeten Carbonium-Ionen sich ähnlich verhalten wie die aus der Kupferionen-Oxydation. Bei der kupfer-katalysierten Perester-Zersetzung wurde bisher die alternative Spaltungsart in Alkoholat-Kupferkomplex und Acyloxyradikale nicht beobachtet [54]. Bei der Behandlung von Alkoholen mit Bleisalzen tertiärer Carbonsäuren tritt



[53c] D. Hauser, Dissertation, ETH Zürich, 1964.

[53d] V. M. Mičović, R. I. Mamuzić, D. Jeremić u. M. Lj. Mihailović, Tetrahedron Letters 1963, 2091.

[53e] Die Reaktion (86) \rightarrow (87) ist inzwischen auch bei der Bleitetraacetat-Oxydation eines bicyclischen ungesättigten Alkohols beobachtet worden. Persönliche Mitteilung von Prof. R. M. Moriarty, Washington D.C. (Tetrahedron Letters 1964, im Druck).

[54] J. K. Kochi, J. Amer. chem. Soc. 85, 1958 (1963); Tetrahedron 18, 483 (1962); Ch. Walling u. A. Zavitsas, J. Amer. chem. Soc. 85, 2084 (1963); Vgl. G. Sosnovski u. S.-O. Lawesson, Angew. Chem. 76, 218 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 269 (1964).

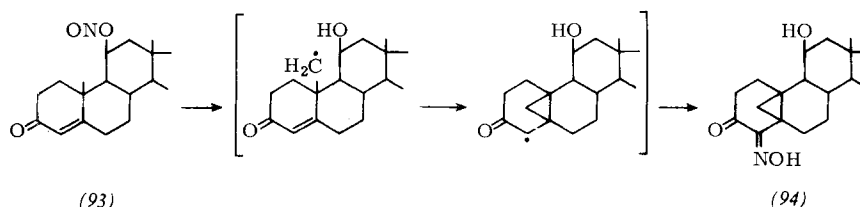
aber möglicherweise die alternative Spaltung der Bleialkoholate (92) auf. Bei der Umsetzung von Bleitrapivalat mit einem 6 β -Hydroxysteroid bildet sich jedenfalls kein 6 β -19-Äther, obwohl beim Erhitzen das Blei(IV)-Salz vollständig zersetzt wird. Dieses Resultat könnte allerdings auch durch die sterische Hinderung bei der Bleialkoholat-Bildung erklärt werden. Die kupfer-katalysierte Zersetzung von Estern tertiärer Persäuren ist bisher nicht beschrieben worden.

Weitere Besonderheiten der Bleitetraacetat-Oxydation einwertiger Alkohole werden im Kapitel F behandelt.

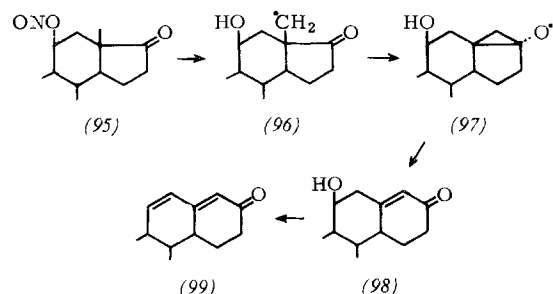
E. Beteiligung von Nachbargruppen

In den meisten der bisher beschriebenen Beispiele folgt der Wasserstoffabstraktion durch ein Oxyradikal eine direkte Substitution (z. B. durch NO oder Jod) an dem Kohlenstoffatom, welches das abstrahierte Wasserstoffatom trug. In diesem Abschnitt sollen die Reaktionen zusammengestellt werden, bei denen das nicht der Fall ist. Es handelt sich hier durchweg um Anlagerungen eines Kohlenstoffradikals an ungesättigte Systeme, nämlich C=C, C=O und C \equiv N.

Die Beteiligung einer benachbarten Doppelbindung [(93) \rightarrow (94)] hat Barton beschrieben [20d].

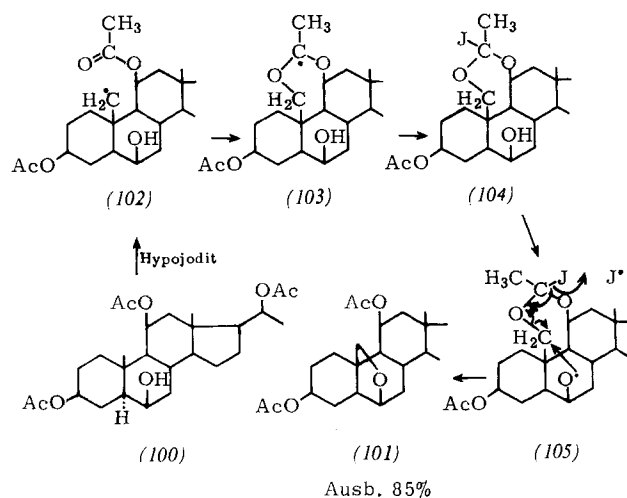


Die von Barton [55] bei der Photolyse des Nitrits (95) beobachtete Umwandlung in das Dienon (99) kann formell ebenfalls als Anlagerung eines Kohlenstoffradikals (96) an ein ungesättigtes System, gefolgt von einer carbonyl-bildenden Fragmentierung [(97) \rightarrow (98)], gedeutet werden.



Auch Estercarbonyl-Funktionen können sich mit Kohlenstoffradikalen verbinden. Hinweise dafür finden sich bei der Hypojodit-Reaktion von 6 β -Hydroxy-11 β -acetoxysteroiden. Wie im Abschnitt C 1 (Fall B) beschrieben, sollte die Hypojodit-Reaktion eines 6 β -Hydroxysteroids mit einem Substituenten in 11-Stellung teilweise unter doppelter Substitution an der Methylgruppe C-19 zu hemiacetal-artigen Verbindungen führen. Aus der 11 β -Acetoxy-Verbindung (100) entstehen aber nur einfache 6 β -19-Äther (101) [52].

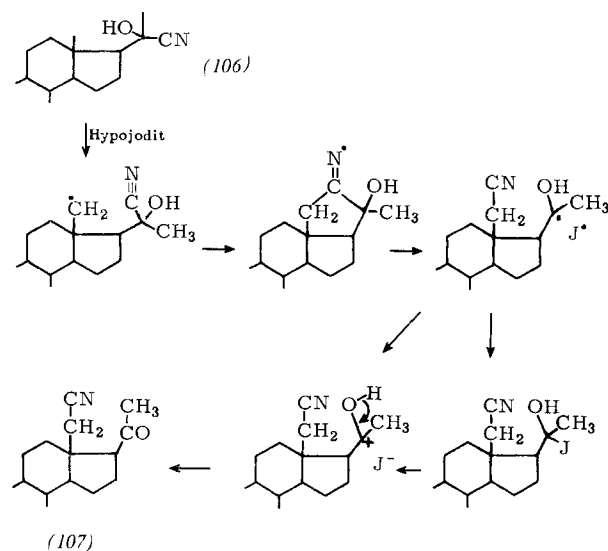
[55] H. Reimann, A. S. Caponaggi, T. Strauss, E. P. Oliveto u. D. H. R. Barton, J. Amer. chem. Soc. 83, 4481 (1961).



Die Hinderung des angularen Substituenten durch die 11 β -Acetoxygruppe ist, wie ein Molekülmodell zeigt, derart groß, daß die Bildung eines 19-Jodids praktisch ausgeschlossen ist. Am besten läßt sich der Reaktionsverlauf erklären, wenn man die intermediäre Anlagerung des zuerst gebildeten Kohlenstoff-Radikals (102) an das Acetat-Carbonyl [56] annimmt (103). Die Anordnung der reaktiven Zentren (\bullet O-C-O) im Zwischenprodukt (105) begünstigt wiederum eine homolytische Substitution (S_H2) durch das erneut ge-

bildete 6 β -Oxyradikal. Vorläufige Resultate mit 4 β -Hydroxy-11 β -acetoxysteroiden scheinen die Existenz dieser Zwischenprodukte bei der Hypojodit-Reaktion (nicht aber bei der Bleitetraacetat-Reaktion) zu bestätigen [52].

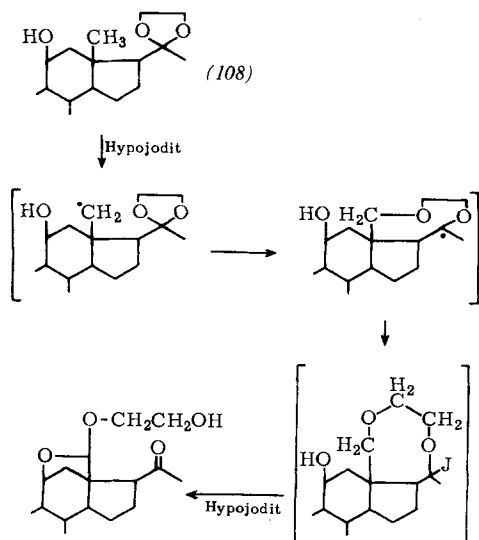
Schließlich sei noch auf den bemerkenswerten Fall einer C \equiv N-Beteiligung [57] hingewiesen. Die Hypojodit-Reaktion mit 20-Hydroxy-20-cyanosteroiden (106) führt zu 18-Cyano-20-ketonen (107) [6].



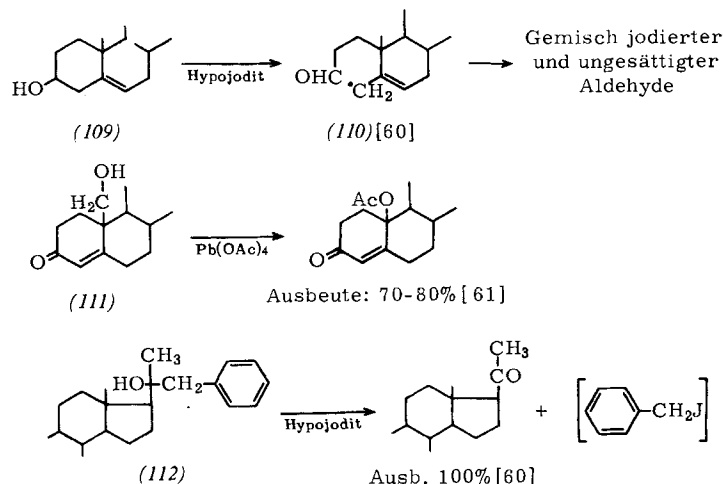
[56] Ähnliche Anlagerungsprodukte sind von J. C. Martin u. E. H. Drew [2b] zur Erklärung der durch Cyclohexen induzierten Peroxydspaltung angenommen worden.

[57] J. Kalvoda, K. Heusler, Ch. Meystre, G. Anner u. A. Wettstein, IUPAC-Kongreß, London, Juli 1963.

Die Beteiligung einer benachbarten Ketalgruppe wurde bei einem 11 β -Hydroxy-20-äthylendioxysteroid (108) beobachtet [20c], doch kann hier ein ionischer Reaktionsablauf nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

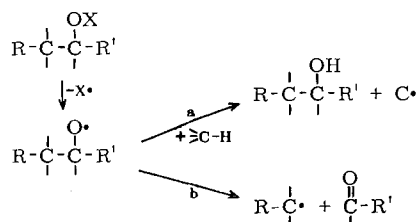


tion und Fragmentierung. Vor allem, wenn bei der Spaltung ein Allyl- oder Benzyl-Radikal oder ein Radikal neben einer Sauerstofffunktion (insbesondere einer Hydroxy-, Acyloxy- oder Ketalgruppe) entsteht, kann die Wasserstoffabstraktion ganz in den Hintergrund treten. Die Umsetzungen von (109), (111) und (112) sind Beispiele.

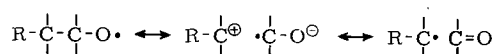


F. Fragmentierungsreaktionen

Wir haben bis jetzt ausschließlich die durch eine (intramolekulare) Wasserstoffabstraktion (a) eingeleiteten Reaktionen von Oxyradikalen diskutiert und die energetisch gleichfalls günstige carbonyl-bildende Fragmentierung (b) [11] außer Acht gelassen.



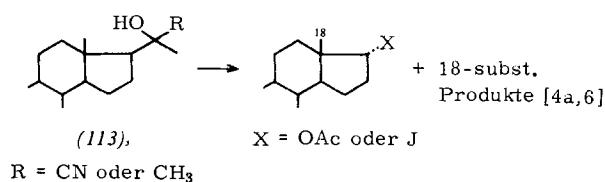
Die Geschwindigkeit der Spaltreaktion b nimmt mit der Stabilität des Spaltprodukts R-C• zu [58, 59]. Daneben müssen weitere Faktoren eine Rolle spielen: Die Stabilität des gebildeten Ketons, der Spannungsabfall durch Ausstoßung raumerfüllender Gruppen [59], durch polarisierende Gruppen in R stabilisierte polare Grenzstrukturen im Übergangszustand, Entropiefaktoren bei



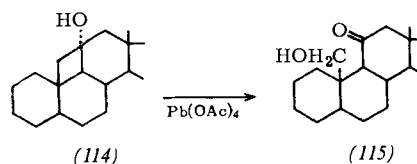
der Resonanzstabilisierung des Spaltradikals (z. B. R = Benzyl) und bei cyclischen Verbindungen (insbesondere kleinen Ringen) der Spannungsabfall bei der Ringspaltung.

Diese Faktoren bestimmen auch das Ergebnis der Konkurrenz zwischen intramolekularer Wasserstoffabstrak-

Bei tertiären 20-Hydroxysteroiden (113) tritt im Gegensatz zur Reaktion sekundärer 20-Hydroxysteroiden die Wasserstoffabstraktion an C-18 gegenüber der Fragmentierung deutlich zurück, obwohl das gebildete Kohlenstoffradikal nicht besonders stabilisiert ist. Dies gilt sowohl für die Reaktion mit Bleitetraacetat, als auch für die Hypojodit-Reaktion.



Den Einfluß der Ringspannung auf die Leichtigkeit der Fragmentierung zeigt die von Jeger und Mitarbeitern [61] untersuchte Reaktion (114) → (115).



Die Fragmentierungsreaktionen sind aber keineswegs auf tertiäre Alkoxyradikale beschränkt, sondern sind auch bei sekundären Alkoxyradikalen beobachtet worden, insbesondere bei Nitrit-Photolysen [12] und bei der Oxydation mit Bleitetraacetat [61].

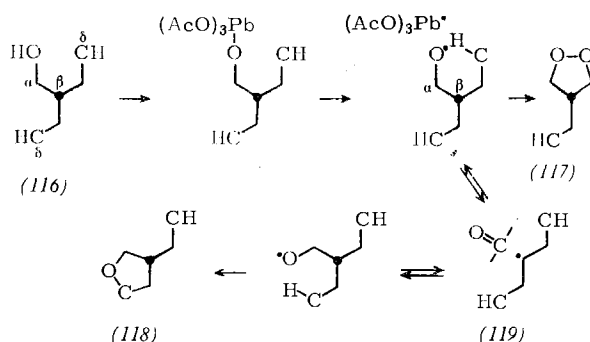
Der besondere Charakter der Fragmentierungsreaktionen in der Bleitetraacetat-Reaktion verdient Erwähnung: Bei der Oxydation verschiedener Steroidalkohole, die in der Hypojodit-Reaktion ausschließlich intramolekulare Wasserstoffabstraktion zeigen, findet man eine

[60] Eigene unveröffentlichte Versuche; vgl. auch E. A. Braude u. O. H. Wheeler, J. chem. Soc. (London) 1955, 320 (insbesondere S. 326).

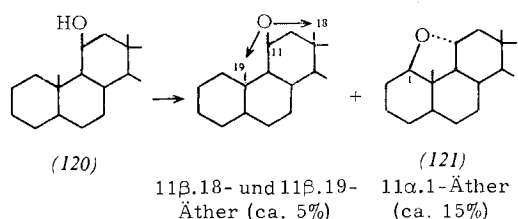
[61] M. Amorosa, L. Caglioti, G. Cainelli, H. Immer, J. Keller, H. Wehrli, M. Lj. Mihailovic, K. Schaffner, D. Arigoni u. O. Jeger, Helv. chim. Acta 45, 2674 (1962).

[58] J. K. Kochi, J. Amer. chem. Soc. 84, 1193 (1962).

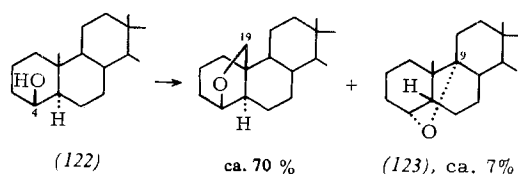
[59] Ch. Walling u. A. Padwa, J. Amer. chem. Soc. 85, 1593 (1963).



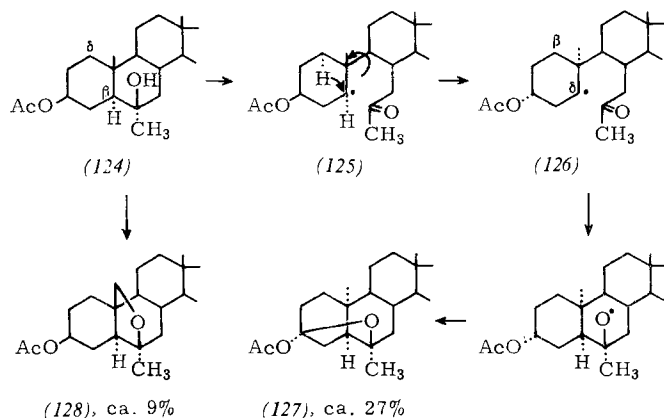
neuartige Reaktionsweise, eine reversible Fragmentierung. Man erkennt sie daran, daß aus einem sterisch einheitlichen Alkohol (116) mit zwei δ -ständigen CH-Gruppen, dessen C-C-Bindungen alle in einem polycyclischen, starren System liegen und daher in ihrer Orientierung fixiert sind, zwei isomere Äther, (117) und (118), entstehen. Diese unterscheiden sich vom Ausgangsmaterial durch die Stereochemie am α - oder am



α - und β -Kohlenstoffatom. Die Isomerisierung wird dadurch ermöglicht, daß die Zentren α und β im (hypothetischen) Spaltprodukt (119) trigonal [62] sind. Eine Inversion am α -Kohlenstoffatom (121) findet bei 11 β -Hydroxysteroiden (120) [18b, 62a] statt.



Änderung der Konfiguration am α - und β -Kohlenstoffatom (123) findet man bei 4 β -Hydroxy-5 α -steroiden (122) [18b].



[62] Vgl. M. C. R. Symons, *Nature* (London) 198, 1196 (1963); E. L. Eliel: *Stereochemistry of Carbon Compounds*. McGraw Hill, New York 1962, S. 380ff.

[62a] G. B. Spero, J. L. Thompson, W. P. Schneider u. F. Kagan, *J. org. Chemistry* 28, 2225 (1963).

Schließlich zeigt das Beispiel eines 6 α -Methyl-6 β -hydroxysteroids (124) [25], daß die Bindung zwischen C- α und C- β vollständig gelöst wird. Die Rekombination findet hier nicht mit C- β statt, sondern mit einem neuen C-Radikal (126), das durch eine homolytische Wasserstoffverschiebung (125) von einem δ -Kohlenstoffatom auf C- β entstanden ist.

Die Tatsache, daß bei der β . δ -Wasserstoffverschiebung [63] das Wasserstoffatom von C-1 und nicht das wahrscheinlich schwächer gebundene von C-3 verschoben wird, spricht dafür, daß die homolytische Wasserstoffverschiebung im Ring mit der Ätherbildung vom 6-Sauerstoff zum C-3 (127) gekoppelt ist und erst dann erfolgt, wenn das 3-ständige Wasserstoffatom sich bereits in Bindungsnähe zum 6 β -Sauerstoffatom befindet.

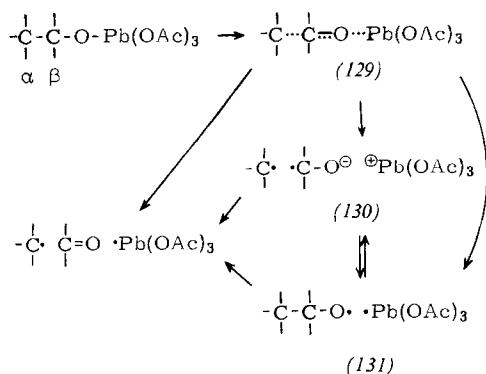
Schließlich soll versucht werden, eine Erklärung dafür zu finden, weshalb die reversible Spaltung hauptsächlich bei der Bleitetraacetat-Oxydation beobachtet wird. Wasserstoffabstraktion (a) und Fragmentierung (b) sind unimolekulare Prozesse, und das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten k_a/k_b sollte daher vom Lösungsmittel unabhängig sein [64]. Die Untersuchung der Reaktion (124) \rightarrow (128) in Benzol und Cyclohexan bestätigte dies [25]. Andererseits sollte, wenn sowohl die Hypojodit- und Hypochlorit- als auch die Bleitetraacetat-Reaktion über dieselben freien Oxyradikale verlaufen, das Verhältnis k_a/k_b auch unabhängig von der Herstellungsweise dieser Radikale sein. Dies ist offensichtlich nicht der Fall, wie ein Vergleich der Hypojodit und Bleitetraacetat-Reaktionen mit den Ausgangsstoffen (124) und (122) [oder (30)] zeigt. Die Änderung des Verhältnisses k_a/k_b bei der Oxydation mit Bleitetraacetat kann nun entweder durch eine Verlangsamung der Abstraktionsreaktion (a) oder eine Beschleunigung der Fragmentierungsreaktion (b) bedingt sein. Es scheint uns u. a. auf Grund der im Abschnitt B diskutierten starken Abhängigkeit der Konstanten k_a von der Geometrie des Übergangszustandes möglich, daß in der Bleitetraacetat-Reaktion ein Zwischenprodukt oder Übergangszustand (129) erreicht wird, der in der Geometrie des Grundgerüsts von derjenigen der freien Oxyradikale aus der Hypojodit- und Nitrit-Photolyse [65] abweicht. Dies könnte durch einen wesentlichen Beitrag von Strukturen, möglicherweise mit polarem Charakter, verursacht werden, in denen die α . β -Bindung bereits deutlich gestreckt ist.

Ein Zwischenprodukt vom Typ (130), in dem die Carbonylgruppe Ketylcharakter [66] hat, würde auch die Isomerisierung und Recyclisierung verständlich machen, während Strukturen vom Typ (131) zur Wasserstoffabstraktion und Ätherbildung führen würden. Die Dehnung der α . β -Bindung könnte einerseits die Wasserstoffabstraktion durch Vergrößerung des O-C-Abstan-

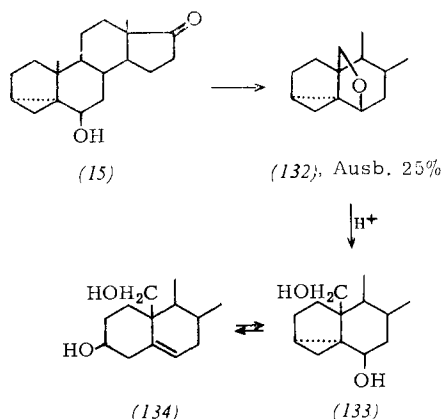
[63] Die Wasserstoffverschiebung kann als 1.3- und als 1.5-Wanderung betrachtet werden. Über homolytische 1.5-Verschiebungen vgl. [8]; aber auch 1.3-Verschiebungen sind bekannt: vgl. O. A. Reutov, *Record chem. Progr.* (Kresge Hooker Sci. Library) 22, 1 (1961); O. A. Reutov u. T. N. Shatkina, *Tetrahedron* 18, 305 (1962).

[64] Ch. Walling u. P. Wagner, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2333 (1963).

[65] Bei der Nitrit-Photolyse ist das Auftreten freier NO-Radikale (und damit auch mehr oder weniger freier Oxyradikale) eindeutig nachgewiesen worden [M. Akhtar u. M. M. Pechet, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 265 (1964)].



des verlangsamen (was auch bei Alkoholen mit einem C–O-Abstand von 2,5 bis 2,7 Å im Grundzustand zu Gemischen von Abstraktions- und Fragmentierungsprodukten führen kann). Andererseits könnte sie in den Fällen, in denen der O–C-Abstand im Grundzustand für eine Wasserstoffabstraktion zu groß ist, diese Reaktion so beschleunigen, daß sie beobachtbar wird, insbesondere dann, wenn die Fragmentierung aus strukturellen Gründen energetisch ungünstig ist. Ein Beispiel dafür könnte die im Abschnitt B [Formel (15)] erwähnte Oxydation



von 3.5-Cyclo-6 β -hydroxysteroiden sein. Trotz des beträchtlichen O–C-Abstandes von über 3 Å gelingt nämlich die Herstellung des 6 β .19-Äthers (132) [32, 67] mit Bleitetraacetat [68], allerdings nur in Benzol, nicht aber in Cyclohexan, in dem die intermolekulare Wasserstoffabstraktion überwiegt [69].

[66] Ketyl enthaltende Komplexe werden in anderem Zusammenhang auch von Ch. Walling [59] und V. Franzen, Liebigs Ann. Chem. 633, 1 (1960), diskutiert.

[67] Die Struktur und Stereochemie von (132) wurde durch eine Synthese von (133) aus authentischem (134) sichergestellt.

[68] Vgl. [31]. Da (15) ein sekundärer Alkohol ist und das bei der Fragmentierung zu erwartende Cyclopropylradikal nicht stabilisiert ist, muß die Fragmentierung hier langsamer verlaufen. Bei dem eingangs erwähnten Beispiel (16) ist die Fragmentierung zum tertiären Kohlenstoffradikal unter Spaltung des gespannten Ringsystems energetisch vorteilhaft.

[69] Die Wasserstoffatome im Benzol sind bei 135 °C gegen den Angriff von Alkoxyradikalen etwa 670-mal weniger reaktiv als diejenigen im Cyclohexan: A. L. Williams, E. A. Oberright u. J. W. Brooks, J. Amer. chem. Soc. 78, 1190 (1956). Bei der Oxydation von Alkoholen in Cyclohexan kann es mitunter zur Bildung kleiner Mengen von Cyclohexyläthern kommen [14b].

Zusammenfassend lassen sich die intramolekularen Substitutionsreaktionen durch Oxyradikale wie folgt darstellen:

Bei der Nitrit- und Hypochlorit-Photolyse wurden unmittelbar nur Ligandenübertragungen (Bildung von 1.5-Nitrosoalkoholen bzw. 1.5-Chlorhydrinen) beobachtet.

Bei der Hypojodit-Reaktion findet man als Primärreaktion neben der Ligandenübertragung (Bildung von 1.5-Jodhydrinen, die dann durch intramolekulare Solvolyse wie bei den Chlorhydrinen Tetrahydrofuran-Derivate liefern können) auch die Oxydation von Kohlenstoffradikalen zu Carbonium-Ionen. Im Gegensatz zur Nitrit- und Hypochlorit-Photolyse, bei der nur eine einfache intramolekulare Substitution möglich ist, kann bei der Hypojodit-Reaktion das gleiche Kohlenstoffatom doppelt substituiert werden. Dieser Unterschied kommt daher, daß die Hypojodite aus Alkoholen hergestellt und in situ homolysiert werden, so daß sowohl primär entstehende (mono-jodierte) Alkohole als auch regeneriertes Ausgangsmaterial weiterreagieren. Im allgemeinen sind deshalb die Ausbeuten bei der Hypojodit-Reaktion im Vergleich zu analogen Nitrit- oder Hypochlorit-Photolysen höher.

Besonders sterische Verhältnisse können den Reaktionsablauf beeinflussen. Bei geeigneter Lage der Reaktionszentren kann es bei der Hypojodit-Reaktion zu einer homolytischen Substitution von Jod am Kohlenstoff durch ein Oxyradikal kommen.

Bei der Fixierung aller beteiligten Zentren in der für die Wasserstoffabstraktion günstigen Anordnung führt die Einwirkung von Bleitetraacetat auf Alkohole in hoher Ausbeute direkt zu Tetrahydrofuran-Derivaten, ohne Bildung eines „freien Carbonium-Ions“.

Bei Bleitetraacetat-Oxydationen von Alkoholen, in denen Hydroxygruppe und angegriffene C–H-Bindung nicht fixiert sind, kommt es über Zwischenprodukte mit Carboniumion-Charakter zur Bildung von acetoxylierten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring-Äthern.

Leicht spaltbare Derivate von Homoallyl- und Homobenzyllalkoholen eignen sich nicht als Ausgangsstoffe für intramolekulare Substitutionsreaktionen, da hier die carbonyl-bildende Fragmentierung erfolgreich mit der intramolekularen Wasserstoffabstraktion konkurriert. Diese Nebenreaktion tritt überhaupt überall dort auf, wo das durch Spaltung entstehende Kohlenstoffradikal stabilisiert ist. In Gegenwart von Acylaten des 3- und 4-wertigen Bleis kann die carbonyl-bildende Fragmentierung reversibel sein.

Der Ablauf der intramolekularen Radikalreaktionen kann sich durch die Anlagerung intermediär auftretender Kohlenstoffradikale an benachbarte ungesättigte Systeme wie C=C-, C=O- oder C \equiv N-Gruppen ändern.

Eingegangen am 9. Oktober 1963 [A 372]