

Knüpfung von CC-Bindungen durch Addition von Radikalen an Alkene

Von Bernd Giese*

Professor Karl Winnacker zum 80. Geburtstag gewidmet

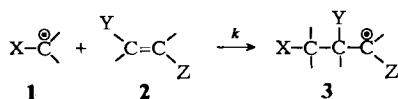
CC-Bindungen werden in vielen Reaktionen durch Addition von Radikalen an Alkene geknüpft. Für gezielte Synthesen ist die Kenntnis des Mechanismus wichtig. Die Geschwindigkeit der Addition von Alkyl-Radikalen an Alkene wird vor allem durch polare und sterische Effekte bestimmt. Die Stabilitäten der Edukte und Produkte sind hingegen von untergeordneter Bedeutung, weil in diesen exothermen Reaktionen sehr frühe Übergangszustände durchlaufen werden. Die Reaktivitäts- und Selektivitätsabstufung läßt sich mit der Grenzorbitaltheorie beschreiben; bei Reaktionen mit nucleophilen Radikalen dominiert die SOMO-LUMO-, bei Reaktionen mit elektrophilen Radikalen die SOMO-HOMO-Wechselwirkung. Ein unsymmetrischer Übergangszustand – das Radikal nähert sich bevorzugt einem der C-Atome des Alkens – erklärt die großen Unterschiede in den sterischen Effekten von α - und β -Substituenten der Alkene. Regio- und Stereoselektivität lassen sich vorhersagen; sie werden im wesentlichen von sterischen Effekten hervorgerufen.

1. Einleitung

In den letzten Jahren wurden Radikalreaktionen zunehmend für Synthesen organischer Verbindungen herangezogen^[1]. Ermöglicht wurde diese Entwicklung durch mechanistische Studien, in denen die Substituenteneinflüsse auf Reaktivität und Selektivität von Radikalen aufgeklärt wurden. Die technisch wichtigste Anwendung der Radikalchemie in der organischen Synthese ist die radikalische Polymerisation: Dabei wird das Kohlenstoffgerüst durch Addition von Alkyl-Radikalen an Alkene aufgebaut. Die Synthese von maßgeschneiderten Polymeren setzt die Kenntnis ihres Bildungsmechanismus voraus. Deswegen wurde der Substituenteneinfluß auf die Addition von Alkyl-Radikalen an Alkene schon sehr früh untersucht^[2]. Die Entwicklungen in den letzten Jahren haben dieses Gebiet so weit vorangetrieben, daß die Einflüsse von Substituenten am Alken und am Radikal auf die Reaktivität, die Regioselektivität und die Stereoselektivität weitgehend aufgeklärt sind und verstanden werden.

2. Substituenteneinfluß auf die Geschwindigkeit der Addition von Radikalen an Alkene

Die Geschwindigkeit der Additionen von Radikalen an Alkene wird einerseits vom Substituenten X am Radikal 1 und andererseits von den Substituenten Y und Z am Alken 2 beeinflusst.

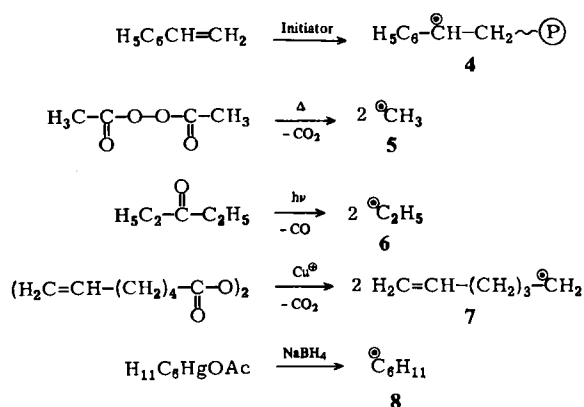


Die Alkensubstituenten Y und Z haben dabei einen sehr unterschiedlichen Einfluß auf die Bildungsgeschwindigkeit

keit des Radikals 3. Die Gruppe Y am angegriffenen Kohlenstoffatom von 2 soll als α -Substituent, die benachbarte Gruppe Z als β -Substituent bezeichnet werden; Y und Z üben α - bzw. β -Effekte aus.

2.1. Der β -Effekt von Alkensubstituenten

Schon vor etwa 40 Jahren fanden Mayo, Lewis und Walling et al.^[2,3] durch Analyse radikalischer Copolymerisationen, daß die Geschwindigkeit der Addition polymerer Benzyl-Radikale 4 an Monomere steigt, wenn die Alkene elektronenziehende Substituenten enthalten. Zum gleichen Ergebnis kamen Szwarc et al.^[4] bei konkurrenzkinetischen Messungen mit dem aus Diacetylperoxid hergestellten Methyl-Radikal 5. James et al.^[5] bestimmten die relativen Reaktivitäten des Ethyl-Radikals 6, das photolytisch aus Diethylketon erhalten wurde. Minisci et al.^[6] benutzten Metallsalze, um z. B. aus Diacylperoxiden das primäre Radikal 7 freizusetzen und dessen relative und absolute Reaktivität gegenüber Alkenen zu messen. In unserer Arbeitsgruppe verwendeten wir das aus Alkylquecksilbersalzen mit NaBH₄ erzeugte Cyclohexyl-Radikal 8 zur Bestimmung des Substituenteneinflusses auf die Additions-geschwindigkeit^[7].



[*] Prof. Dr. B. Giese
Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Technischen Hochschule
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

In Tabelle 1 sind die relativen Geschwindigkeiten für die Additionen der Alkyl-Radikale 4–8 an monosubstituierte Alkene 9 zusammengestellt^[2–8], die zu über 98% an der endständigen Methylengruppe angegriffen werden.

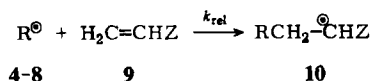


Tabelle 1. Einfluß der Substituenten Z auf die Geschwindigkeit der Addition der Radikale 4–8 an die monosubstituierten Alkene 9.

| Alken 9 Z | 4 (60°C) | 5 (65°C) | 6 (100°C) | 7 (69°C) | 8 (20°C) |
|---------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| CHO | | | | | 34 |
| CN | 2.5 | 2.2 | 5.1 | 7.5 | 24 |
| COCH ₃ | 3.5 | 2.3 | | 5.8 | 13 |
| CO ₂ H | | | | 4.7 | |
| CO ₂ CH ₃ | | 1.3 | 1.9 | 3.5 | 6.7 |
| CONH ₂ | | | | | 1.1 |
| C ₆ H ₅ | ≅ 1.0 | ≅ 1.0 | ≅ 1.0 | ≅ 1.0 | ≅ 1.0 |
| Cl | 0.06 | | | | 0.12 |
| OCOCH ₃ | 0.02 | | 0.05 | | 0.016 |
| H | | | | | (0.015) [a] |
| n-C ₄ H ₉ | | | | | 0.004 |
| OC ₂ H ₅ | 0.01 | | | | |

[a] Extrapoliert anhand der Hammett-Beziehung.

Tabelle 1 zeigt, daß die Radikale 4–8 sich um so schneller addieren, je wirksamer der Elektronenzug der Substituenten Z am Alken 9 ist. So vergrößert sich die Additions-geschwindigkeit des Cyclohexyl-Radikals 8 bei 20°C um fast vier Zehnerpotenzen, wenn Acrolein anstelle von 1-Hexen umgesetzt wird. Bei höheren Temperaturen oder bei primären Radikalen (z. B. 5–7) verringert sich dieser Substituenteneinfluß.

Eine ähnliche Zunahme der Additions-geschwindigkeit rufen elektronenziehende Substituenten Z in den substituierten Styrolen 11, Acrylestern 12 und Acrylonitrilen 13 hervor (Tabelle 2)^[7].

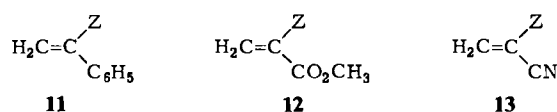


Tabelle 2. Einfluß der Substituenten Z auf die Geschwindigkeit der Addition des Cyclohexyl-Radikals 8 an Styrole 11, Acrylester 12 und Acrylonitrile 13 bei 20°C.

| Alkene 11–13 Z | 11 | <i>k</i> _{rel} für die Addition an die Alkene | 13 |
|---|------|---|-----|
| CN | 66 | 310 | |
| CO ₂ CH ₃ | 6.4 | 150 | 310 |
| CF ₃ | | 40 | |
| Cl | | 12 | 31 |
| SeC ₆ H ₅ | | 9.9 | |
| CH ₂ Cl | | 7.7 | |
| C ₆ H ₅ | 0.51 | 6.4 | 66 |
| SC(CH ₃) ₃ | | 5.6 | |
| CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅ | | 1.4 | |
| H | 0.15 | ≅ 1.0 | 3.6 |
| CH ₃ | 0.14 | 0.75 | 2.0 |
| C(CH ₃) ₃ | | 0.26 | 0.9 |
| OC ₂ H ₅ | | | 0.5 |
| OCH ₃ | | 0.16 | |
| Morpholino | | | 2.5 |

Die Auftragung der relativen Reaktivitäten des Cyclohexyl-Radikals 8 von Tabelle 1 und 2 gegen σ- bzw. σ-Werte^[10] ergibt Geraden mit Korrelationskoeffizienten von 0.91–0.99. Aus den Steigungen lassen sich ρ-Werte ermitteln, die bei 20°C zwischen 3.1 und 3.8 liegen^[8,9]. Diese positiven ρ-Werte weisen Alkyl-Radikale als nucleophile Teilchen aus. Dies ist ein bemerkenswertes Ergebnis, weil das angreifende Radikal 1 ein Elektronenseptett hat, das sich bei der Bildung des Addukt-Radikals 3 zu einem Elektronenoktett auffüllt. Dieser scheinbare Widerspruch wird von der Grenzorbitaltheorie aufgelöst (siehe Abschnitt 3).

Am breitesten wurden die Substituenten der Acrylester 12 variiert. Figur 1 zeigt die gute Korrelation der relativen Reaktivitäten von 12 mit den Hammettschen σ-Werten von Z. Weder radikalstabilisierende Substituenten wie die C₆H₅-Gruppe oder die Kombination capto-dativer Substituenten^[11] (z. B. OCH₃ und CO₂CH₃) noch der raumerfüllende C(CH₃)₃-Rest führen zu einer größeren Abweichung von der Geraden.

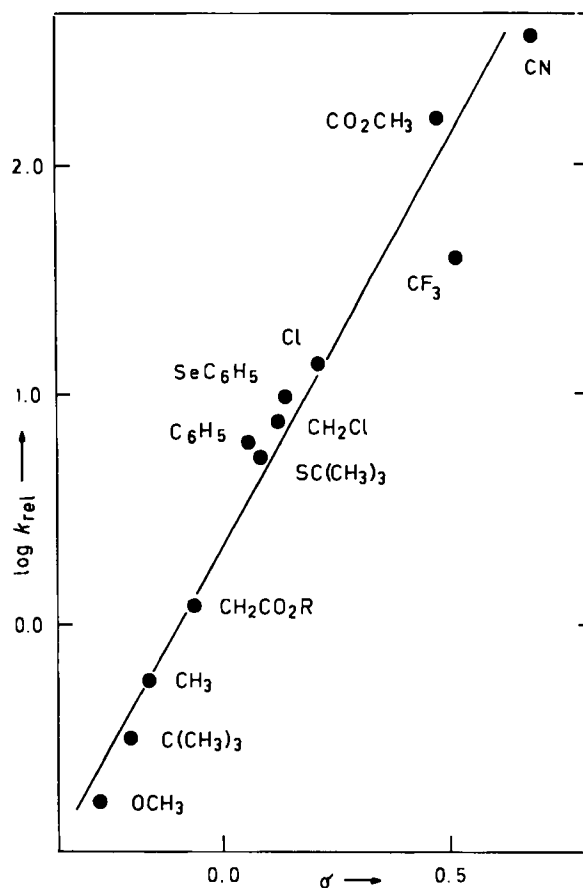


Fig. 1. Korrelation der relativen Reaktivitäten des Cyclohexyl-Radikals 8 mit den Hammettschen σ-Parametern für die Substituenten Z der Acrylester 12. R = C₂H₅.

Allerdings ist ein wachsender Einfluß des radikalstabilisierenden Phenyreffektes zu beobachten, wenn man von Styrolen 11 (*k*_{C₆H₅}/*k*_H = 3.4), Acrylestern 12 (*k*_{C₆H₅}/*k*_H = 6.4) und Acrylonitrilen 13 (*k*_{C₆H₅}/*k*_H = 18) zu den monosubstituierten Alkenen 9 (*k*_{C₆H₅}/*k*_H = 67) übergeht. Dies läßt sich nicht allein auf die Unterschiede der ρ-Werte zurückführen. Vermutlich beruht ein Teil des zunehmenden Einflusses

ses der Phenylgruppe auf der besseren Einebnung des π -Systems, wenn der geminale Substituent kleiner wird. Diese Interpretation wird durch den Befund gestützt, daß *trans*-substituierte Alkene mit dem Cyclohexyl-Radikal schneller reagieren als *cis*-substituierte Alkene und daß dieser Effekt mit der abstoßenden Wechselwirkung zwischen den vicinalen Substituenten zunimmt (Tabelle 3)^[12].

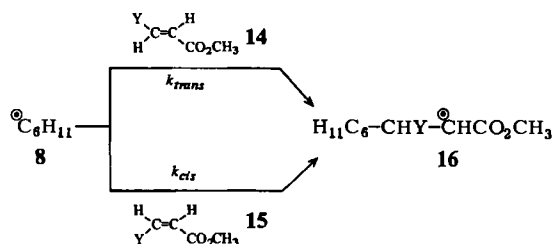


Tabelle 3. Einfluß der Substituenten Y auf das Verhältnis der Geschwindigkeit der Addition (k_{trans}/k_{cis}) des Cyclohexyl-Radikals 8 an *trans*- und *cis*-Acrylester 14 bzw. 15 bei 20°C.

| Alkene 14 und 15 | |
|---------------------------------|---------------------|
| Y | k_{trans}/k_{cis} |
| H | 1.0 |
| CN | 1.4 |
| CH ₃ | 1.4 |
| Cl | 1.6 |
| C ₆ H ₅ | 5.0 |
| CO ₂ CH ₃ | 10 |

Beim Methyl-Radikal 5 ergab sich eine ähnliche Geschwindigkeitsabstufung^[13]. Auch beruht die außergewöhnlich hohe Reaktivität von Maleinsäureanhydrid zum großen Teil wohl auf der Einebnung dieses *cis*-Alkens^[14].

In monosubstituierten Alkenen 9 erreicht der Phenyleffekt ($k_{C_6H_5}/k_H = 67$) seinen größten Wert^[8]. Dennoch reagiert das Cyclohexyl-Radikal bei 20°C 34mal rascher mit Acrolein als mit Styrol (Tabelle 1), obwohl Radikale durch Carbonylgruppen weniger als durch Phenylgruppen stabilisiert werden^[15]. Radikalstabilisierende Effekte haben also im Vergleich zu den polaren Effekten eine untergeordnete Bedeutung.

Erstaunlich ist auch der nur geringe geschwindigkeits-hemmende Effekt raumerfüllender β -Substituenten. So sinkt die Additionsgeschwindigkeit des Cyclohexyl-Radikals 8 bei 20°C nur um den Faktor 2.2 bzw. 2.9, wenn im Acrylonitril 13 bzw. Acrylester 12 der Substituent Z = CH₃ durch Z = C(CH₃)₃ ersetzt wird (Tabelle 2)^[8, 16]. Die Abschirmung der Alkene 12 und 13 gegenüber dem angreifenden Cyclohexyl-Radikal 8 ist noch kleiner als diese Zahlen angeben, weil ein Teil der Geschwindigkeitsabnahme auf der Vergrößerung der elektronenspendenden Wirkung und der Verdillung des π -Systems durch die abstoßende Wechselwirkung der geminalen Substituenten beruht.

Fazit: Substituenten am nicht angegriffenen Kohlenstoffatom des Alkens (β -Substituenten) üben im wesentlichen polare Effekte auf die Additionsgeschwindigkeit von Radikalen aus. Radikalstabilisierende und raumerfüllende β -Substituenten haben nur untergeordneten Einfluß auf die Additionsgeschwindigkeit.

2.2. Der α -Effekt von Alkensubstituenten

Daß Substituenten am angegriffenen olefinischen Kohlenstoffatom (α -Substituenten) und am benachbarten Kohlenstoffatom (β -Substituenten) des Alkens stark unterschiedlich wirken, zeigt der Vergleich der Geschwindigkeiten, mit denen sich das Cyclohexyl-Radikal 8 an Acrylester 12 und 14 addiert. Die 2-substituierten Acrylester 12 werden ausschließlich an der Methylengruppe angegriffen, die Acrylester 14 an beiden olefinischen Kohlenstoffatomen. Aus der Analyse der Produktgemische läßt sich der k_α -Wert ermitteln, der bei Y = CO₂CH₃ statistisch korrigiert^[17] ist^[9, 21] (vgl. auch Tabelle 11).

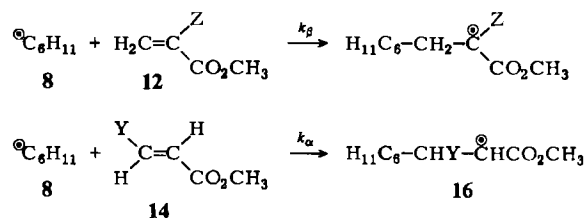


Tabelle 4 zeigt, daß für einen gegebenen Substituenten k_α immer kleiner als k_β ist. Auch unterscheidet sich die Reihenfolge der α -Effekte völlig von der Reihenfolge der β -Effekte; demnach existiert keine Korrelation von $\log k_\alpha$ mit σ^- - oder σ -Werten. Dies beruht darauf, daß Substituenten Y am angegriffenen olefinischen Kohlenstoffatom von 14 die Annäherung von Radikalen sterisch behindern.

Tabelle 4. Vergleich der relativen Geschwindigkeiten k_β und k_α bei der Addition des Cyclohexyl-Radikals 8 an Acrylester 12 bzw. 14 bei 20°C.

| Alkene 12 und 14 | | | |
|---------------------------------|-----------|------------|--------------------|
| Z bzw. Y | k_β | k_α | k_β/k_α |
| CN | 310 | 6.0 | 51 |
| CO ₂ CH ₃ | 150 | 5.0 | 30 |
| Cl | 10 | 0.067 | 149 |
| C ₆ H ₅ | 6.4 | 0.009 | 710 |
| H | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| CH ₃ | 0.7 | 0.011 | 64 |

Um das Ausmaß dieser sterischen Effekte zu bestimmen, wurden Acrylester 12 und 14 mit unterschiedlich raumerfüllenden Alkylgruppen verwendet^[12, 16].

Ein *tert*-Butylsubstituent am nicht angegriffenen olefinischen Kohlenstoffatom (β -Substituent) des Alkens 12

Tabelle 5. Einfluß der Alkylsubstituenten Z bzw. Y auf die relativen Geschwindigkeiten k_β und k_α für die Addition des Cyclohexyl-Radikals 8 an Acrylester 12 bzw. 14 bei 20°C.

| Alkene 12 und 14 | | | |
|---|----------------|-----------------|--------------------|
| Z bzw. Y | $10^3 k_\beta$ | $10^3 k_\alpha$ | k_β/k_α |
| H | 1000 | 1000 | 1.0 |
| CH ₃ | 710 | 11 | 65 |
| C ₂ H ₅ | 550 | 6.6 | 83 |
| <i>i</i> -C ₃ H ₇ | 430 | 1.5 | 290 |
| <i>t</i> -C ₄ H ₉ | 240 | 0.05 | 4800 |

[*] Fumarester enthält zwei gleichwertige vinyliche C-Atome. Deshalb wurde die Geschwindigkeitskonstante durch 2 geteilt.

($Z=t\text{-C}_4\text{H}_9$) verringert die Reaktionsgeschwindigkeit des Cyclohexyl-Radikals nur um den Faktor 4.2. Dagegen setzt dieselbe Substituentenvariation am angegriffenen olefinischen Kohlenstoffatom (α -Substituent) von **14** ($Y=t\text{-C}_4\text{H}_9$) die Geschwindigkeit um den Faktor 20000 herab (Tabelle 5). Im Gegensatz zu den kleinen sterischen β -Effekten sind die sterischen α -Effekte somit wie erwartet sehr groß. Dies zeigen auch die unterschiedlichen Steigungen ($\delta=0.28$ bzw. 1.4) der Korrelationsgeraden in Figur 2, in der die relativen Reaktivitäten gegen die sterischen Parameter E_s von Taft^[10] für die Substituenten Z und Y aufgetragen wurden.

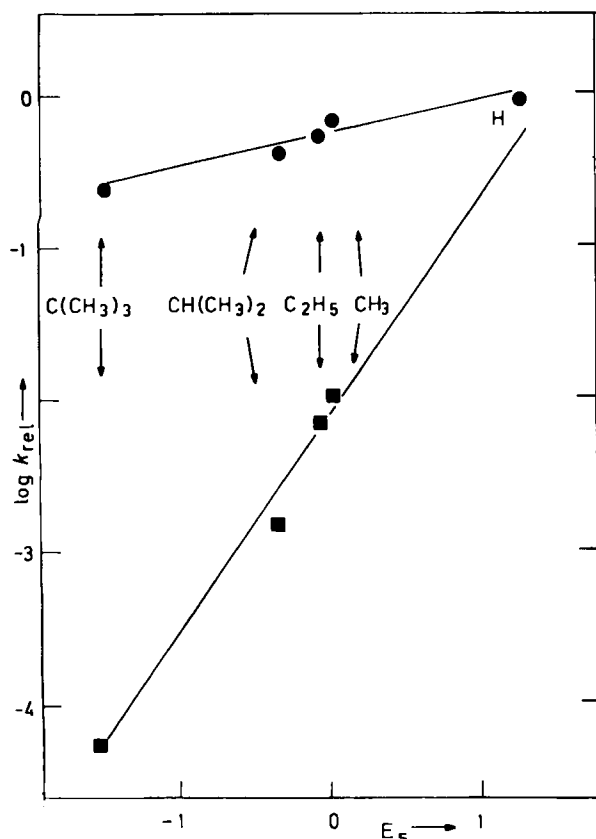


Fig. 2. Korrelation der relativen Reaktivitäten des Cyclohexyl-Radikals **8** bei 20°C mit den Taftschen E_s -Parametern für die Substituenten Z (●) bzw. Y (■) der Alkene **12** bzw. **14**.

Geht man von Alkylgruppen zu Substituenten mit unterschiedlichen polaren Effekten über, so lassen sich aus der Abweichung von der Geraden für die sterische Korrelation die polaren α -Effekte bestimmen. Für $Y=\text{Cl}$ und CN liegen E_s -Werte vor. Nach Abzug der sterischen Wechselwirkungen resultieren aus den Geschwindigkeitskonstanten polare α -Effekte von 4.3 für Cl und 92 für CN . Ein Vergleich mit dem Einfluß von β -Substituenten zeigt, daß die polaren α -Effekte etwas kleiner als die polaren β -Effekte sind (Tabelle 6).

Die α -Substituenten Y sind an Kohlenstoffatome gebunden, die während der Reaktion ihre Hybridisierung von sp^2 nach sp^3 ändern. Beim Knüpfen der CC -Bindung geht somit der Einfluß von Y auf die Stabilität der Alkene^[17] verloren. Wenn sich diese Umhybridisierung schon im Übergangszustand der radikalischen Addition bemerkbar

Tabelle 6. Vergleich der polaren β - und α -Effekte bei der Addition des Cyclohexyl-Radikals **8** an Acrylester **12** bzw. **14** bei 20°C.

| Alkene 12 und 14 Z bzw. Y | Polarer Anteil der Additions- geschwindigkeit k_β | k_α | k_β/k_α |
|--|---|---------------|--------------------|
| H | ≈ 1.0 | ≈ 1.0 | 1.0 |
| Cl | 12 | 4.3 | 2.8 |
| CN | 310 | 92 | 3.4 |

macht, sollte ein α -Phenylsubstituent zusätzlich zum sterischen einen weiteren geschwindigkeitsverringenden Effekt ausüben. Die Phenylgruppe des Zimtsäureesters **14** ($Y=\text{C}_6\text{H}_5$) verlangsamt die Addition des Cyclohexyl-Radikals **8** an das α -Kohlenstoffatom um den Faktor 110^[18]. Die Addition verläuft somit 1.4- bzw. 6.1mal rascher als an das α -Kohlenstoffatom des ethyl- bzw. isopropylsubstituierten Acrylesters **14** ($Y=\text{C}_2\text{H}_5$ bzw. $i\text{-C}_3\text{H}_7$). Weil der sterische Effekt der Phenylgruppe zwischen der einer Ethyl- und Isopropylgruppe angesiedelt werden kann und der geschwindigkeitserhöhende polare β -Effekt der Phenylgruppe im Acrylester **12** 6.4 beträgt, kann gefolgert werden, daß sich der alkenstabilisierende Effekt einer Phenylgruppe in der Additions geschwindigkeit kaum bemerkbar macht.

Fazit: Substituenten am angegriffenen Kohlenstoffatom des Alkens (α -Substituenten) üben sowohl polare als auch sterische Effekte auf die Additions geschwindigkeit von Radikalen aus. Dabei ist der polare α -Effekt etwas kleiner als der polare β -Effekt. Alkenstabilisierende Substituenten haben keine zusätzliche Wirkung auf die Additions geschwindigkeit.

2.3. Der Effekt von Radikalsubstituenten

Radikalsubstituenten beeinflussen die Additions geschwindigkeit ebenfalls charakteristisch. So stellten Minisci et al.^[19] und Roberts et al.^[20] fest, daß Alkylgruppen X die Reaktivität der Radikale **17** bei Additionen an elektronenarme Alkene **9** oder **18** erhöhen (Tabelle 7).

Der Vinylphosphonsäureester **9** ($Z=\text{PO}(\text{OEt})_2$) reagiert 24mal rascher mit dem *tert*-Butyl- als mit dem Methyl-Radikal, und Acrylonitril **9** ($Z=\text{CN}$) setzt sich 7.3mal rascher mit dem Isopropyl- als mit dem Heptyl-Radikal um (Ta-

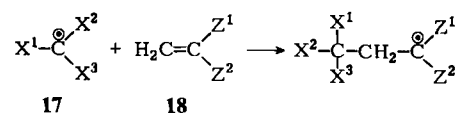


Tabelle 7. Einfluß der Substituenten X auf die Geschwindigkeit der Addition der Radikale **17** an die Alkene $\text{H}_2\text{C}=\text{CHZ}$ **9**.

| Radikale 17 X^1 | X^2 | X^3 | Alkene 9 Z | k [$\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$] | T [°C] |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------------------|--|----------|
| H | H | H | $\text{PO}(\text{OEt})_2$ | $2.5 \cdot 10^3$ | -40 |
| CH_3 | H | H | $\text{PO}(\text{OEt})_2$ | $2.6 \cdot 10^3$ | -40 |
| $n\text{-C}_4\text{H}_9$ | H | H | $\text{PO}(\text{OEt})_2$ | $5.0 \cdot 10^3$ | -40 |
| CH_3O | H | H | $\text{PO}(\text{OEt})_2$ | $6.8 \cdot 10^3$ | -40 |
| CH_3 | CH_3 | H | $\text{PO}(\text{OEt})_2$ | $1.2 \cdot 10^4$ | -40 |
| CH_3 | CH_3 | CH_3 | $\text{PO}(\text{OEt})_2$ | $5.9 \cdot 10^4$ | -40 |
| $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ | H | H | CN | $5.9 \cdot 10^5$ | 0 |
| CH_3 | CH_3 | H | CN | $4.3 \cdot 10^6$ | 0 |
| OAc | CH_3 | H | CN | $1.1 \cdot 10^5$ | 25 |
| CN | Alkyl | H | CN | $10^2\text{--}10^3$ | 25 |

belle 7). Dieser Reaktivitätsanstieg der Radikale mit steigender Zahl von Alkylsubstituenten X ist bemerkenswert, weil zugleich die Stabilität der reagierenden Radikale 17 zunimmt und die Stabilität der neuen σ -Bindung abnimmt^[15]. Wichtiger als die Substituenteneinflüsse auf die Stabilität der Edukte sind bei diesen wenig raumerfüllenden Alkylsubstituenten demnach die polaren Effekte, welche die Nucleophilie der Radikale mit steigender Zahl der Alkylgruppen am Radikalzentrum erhöhen. Noch stärker elektronenspendend als ein Alkyl- ist ein Alkoxy substituent, der die Reaktivität von Radikalen bei Additionen an elektronenarme Alkene weiter steigert (Tabelle 7)^[20]. Dagegen setzen elektronenziehende Substituenten wie $X = \text{OAc}^{[21]}$ oder $X = \text{CN}^{[22]}$ die Geschwindigkeit der Addition von Radikalen 17 an Acrylonitril herab (Tabelle 7). Interessanterweise ändert sich gleichsinnig mit der Reaktivität auch die Selektivität der Radikale 17^[23]. Beim Übergang vom primären Hexyl- über das sekundäre Cyclohexyl- zum *tert*-Butyl-Radikal steigt der p -Wert bei Additionen an Acrylester 12 von 2.4 über 3.1 auf 4.1^[19,24] und in der Reihe der Fumarester von 2.2 über 2.5 auf 2.9^[25]. Ein primäres, alkoxy substituiertes Radikal ist dabei so selektiv wie das *tert*-Butyl-Radikal^[25], und ein tertiäres, acyloxy substituiertes Radikal ist so selektiv wie das primäre Hexyl-Radikal^[24].

Die nucleophile Reaktivität und die nucleophile Selektivität der Radikale 17 werden also von Substituenten gleichsinnig beeinflusst. Eine Deutung dieser Proportionalität zwischen Reaktivität und Selektivität, die dem klassischen Reaktivitäts-Selektivitäts-Prinzip widerspricht^[26], ermöglicht die Grenzorbitaltheorie (Abschnitt 3).

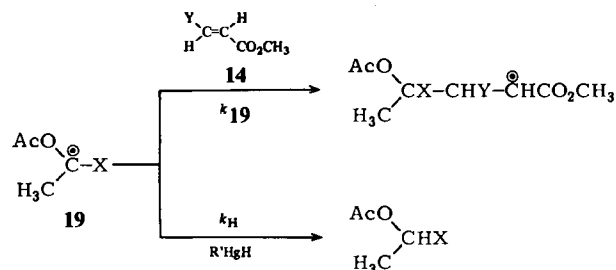
Stark elektronenziehende Substituenten können die Polarität der Radikale sogar umkehren. So haben Boldt et al.^[27] gezeigt, daß die Reaktivität des Dicyanmethyl-Radikals steigt, wenn elektronenspendende Alkylgruppen in Alkene eingeführt werden. In sehr ausführlichen Studien belegte Tedder^[28] die elektrophilen Eigenschaften von Perfluoralkyl- und Trichlormethyl-Radikalen^[29]. Bei ihnen wird die Additionsgeschwindigkeit durch die elektronenspendende Methylgruppe am Alken erhöht und durch die elektronenziehende Trifluormethylgruppe erniedrigt (Tabelle 8)^[30]. Dieser Einfluß von Substituenten auf die Polarität der Radikale, der zum Übergang von nucleophilem zu elektrophilem Verhalten führen kann, ist von entscheidender Bedeutung für die Copolymerisation^[31].

Tabelle 8. Einfluß der Substituenten Z auf die Geschwindigkeit der Addition elektrophiler Radikale an die Alkene 18.

| Alkene 18 | | k_{rel} für die Addition der Radikale | | |
|-----------------|---|---|--|---|
| Z ¹ | Z ² | $\overset{\cdot}{\text{C}}\text{F}_3$ (164 °C) | $\overset{\cdot}{\text{C}}\text{F}(\text{CF}_3)_2$ (164 °C) | $\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}(\text{CN})_2$ (28 °C) |
| CF ₃ | H | 0.4 | 0.13 | |
| H | H | = 1.0 | = 1.0 | |
| CH ₃ | H | 2.3 | 5.6 | = 1.0 |
| CH ₃ | <i>n</i> -C ₃ H ₇ | | | 16 |

Die Substituenten X üben aber nicht nur polare, sondern auch sterische Effekte auf Reaktivität und Selektivität der Radikale aus. Der Einfluß der Größe von X kann an den Radikalen 19 studiert werden, die konkurrierend zur Addition an das Alken 14 mit dem intermediären Alkyl-

quecksilberhydrid reagieren^[32]. Weil die H-Abstraktion viel weniger von der Raumerfüllung der Substituenten X abhängt als die Addition an Alkene^[32,33], spiegeln die Selektivitätsdaten von Tabelle 9 die Abstufung der sterischen Reaktivität der Radikale 19 bei Additionen wider.



a: X = CH₃; b: X = *i*-C₃H₇; c: X = *t*-C₄H₉

Tabelle 9. Sterische Effekte der Alkylsubstituenten X auf die Selektivität (k_{19}/k_{H}) der Radikale 19 bei 20 °C.

| Radikale 19 X | Alkene 14 Y | Selektivität $10^3 \cdot k_{19}/k_{\text{H}}$ |
|---|---------------------------------|--|
| CH ₃ | H | = 1000 |
| <i>i</i> -C ₃ H ₇ | H | 250 |
| <i>t</i> -C ₄ H ₉ | H | 50 |
| CH ₃ | CO ₂ CH ₃ | = 1000 |
| <i>i</i> -C ₃ H ₇ | CO ₂ CH ₃ | 110 |
| <i>t</i> -C ₄ H ₉ | CO ₂ CH ₃ | 3.8 |

Allerdings kann der Einfluß von X auf den H-Einfang nicht völlig vernachlässigt werden, so daß der sterische Effekt auf die Geschwindigkeitsabstufung noch größer ist als auf die Selektivitätsabstufung (Tabelle 9). Der Ersatz der CH₃-Gruppe im Radikal 19 durch die C(CH₃)₃-Gruppe verringert deswegen die Geschwindigkeit der Addition an Fumarester *mindestens* um den Faktor 260. Erwartungsgemäß ist mit Fumarester der sterische Effekt größer als mit Acrylester, der an der weniger abgeschirmten, unsubstituierten Methylengruppe angegriffen wird.

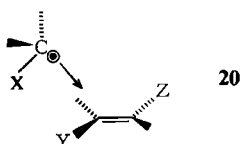
Wie bei den α - und β -Alkylsubstituenten Y bzw. Z macht sich der stabilisierende Einfluß des Radikalsubstituenten X auf die Additionsgeschwindigkeit nur geringfügig bemerkbar. So erhöhen Alkyl- und Alkoxygruppen die Reaktivität der Radikale (Tabelle 7), obwohl sie die Radikale auch ein wenig stabilisieren^[15]. Ein Phenylsubstituent setzt die Additionsgeschwindigkeit jedoch herab. Aus Polymerisationsexperimenten läßt sich schließen, daß das Benzyl-Radikal ähnlich langsam mit Acrylonitril reagiert wie elektrophile, nitrilsubstituierte Radikale^[31]. Der mesomeriestabilisierende Effekt einer Phenylgruppe verlangsamt die Addition von Radikalen an Acrylonitril somit ebenso stark wie der polare Effekt eines Nitrils substituenten.

Fazit: Substituenten am Radikal üben polare und sterische Effekte auf die Geschwindigkeit der Addition an Alkene aus. Radikalstabilisierende Substituenten haben vergleichsweise wenig Einfluß. Nur kräftig mesomeriestabilisierende Gruppen wie X = C₆H₅ verlangsamen die Addition.

3. Der Reaktionsmechanismus

Additionen von Alkyl-Radikalen an Alkene sind stark exotherm, weil dabei eine σ -Bindung auf Kosten einer π -Bindung gebildet wird^[34]. Nach dem Hammond-Postu-

lat^[35] sollten deswegen sehr frühe Übergangszustände durchlaufen werden, bei denen Bindungsbildung und Bindungsbruch noch nicht weit fortgeschritten sind. Hierfür sprechen die gemessenen Aktivierungsenthalpien, die meist zwischen 3 und 8 kcal/mol liegen^[36], sowie Berechnungen, nach denen der Abstand zwischen dem Methyl-Radikal und Ethylen im Übergangszustand etwa 230 pm betragen soll^[37]. Dabei favorisieren alle Rechnungen einen unsymmetrischen Übergangszustand **20**, bei dem die Abstände zwischen dem angreifenden Radikal und den beiden olefinischen Kohlenstoffatomen unterschiedlich groß sind^[37,38]. Für verbrückte Radikale („nicht-klassische Radikale“), deren Auftreten bei Reaktionen mit Hetero-Radikalen diskutiert wird^[39], gibt es keinerlei Hinweise. Ein unsymmetrischer Übergangszustand **20** erklärt zwanglos die Unterschiede der sterischen α - und β -Effekte (Tabelle 5). Der Abstand zwischen dem β -Substituenten Z und dem Radikal ist im Übergangszustand **20** so groß, daß sterische Effekte nicht wirksam werden können. Der α -Substituent Y weist jedoch in die Richtung des angreifenden Radikals und übt deswegen abstoßende Wechselwirkungen aus. Dabei sind die sterischen Effekte der α -Alkylsubstituenten Y und der Radikalsubstituenten X von ähnlicher Größenordnung (siehe Tabelle 5 und 9). Dieser unsymmetrische Übergangszustand erklärt auch die bevorzugte Bildung von Fünfringen bei intramolekularen radikalischen Additionen^[40].



Das Durchlaufen früher Übergangszustände und die Abwesenheit sterischer β -Effekte lassen erwarten, daß die polaren Effekte der radikalischen Addition von der Grenzorbitaltheorie beschrieben werden können. In erster Näherung sind nach dieser Theorie die Energieunterschiede zwischen den höchsten besetzten Orbitalen (HOMOs) und den niedrigsten unbesetzten Orbitalen (LUMOs) der miteinander reagierenden Teilchen für die Geschwindigkeitsabstufung entscheidend^[41]. Je kleiner der Energieunterschied zwischen diesen Grenzorbitalen ist, desto größer ist der stabilisierende Effekt bei der Annäherung der Reaktionspartner. Das für die Wechselwirkung wichtige Grenzorbital eines Radikals ist das SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital). Für die Deutung und für die Vorhersage von polaren Effekten sollte die Wechselwirkung zwischen dem SOMO des Radikals und dem LUMO sowie dem HOMO des Alkens entscheidend sein^[41] (Fig. 3).

Bei der Reaktion von Alkyl-Radikalen mit elektronenspendenden Gruppen, die die SOMO-Energie anheben, ist die SOMO-LUMO-Wechselwirkung ausschlaggebend^[42]. Elektronenziehende Substituenten am Alken verringern den SOMO-LUMO-Energieunterschied und erhöhen somit die Additionsgeschwindigkeit der Radikale. Dies erklärt die Nucleophilie von Alkyl-Radikalen. Ihre nucleophile Reaktivität steigt, wenn elektronenspendende Substituenten in das Radikal eingeführt werden, die den SOMO-LUMO-Energieunterschied verringern. Deswegen reagiert das *tert*-Butyl-Radikal rascher als ein sekundäres oder ein primäres Radikal mit elektronenarmen Alkenen (Tabelle 7).

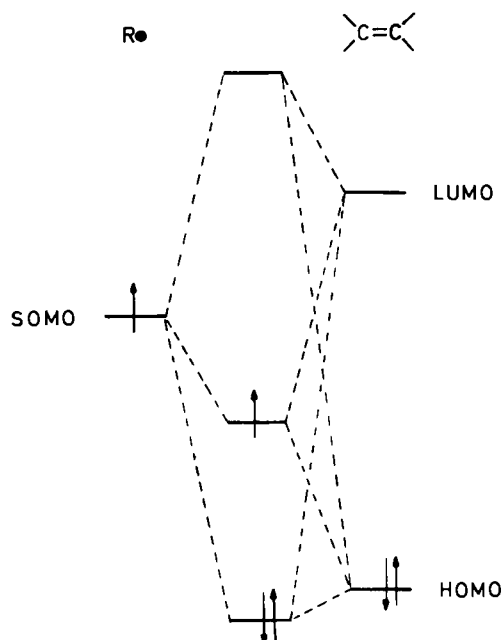


Fig. 3. Wechselwirkung des SOMOs eines Radikals mit HOMO und LUMO eines Alkens.

Auch die gleichsinnige Änderung von Reaktivität und Selektivität läßt sich nach der Grenzorbitaltheorie verstehen. Mit dem *tert*-Butyl-Radikal ist der SOMO-LUMO-Energieunterschied klein, so daß eine Substituentenvariation am Alken einen großen Effekt ausübt. Im Vergleich dazu ist der SOMO-LUMO-Energieunterschied mit dem Hexyl-Radikal größer, und die gleiche Variation der Substituenten am Alken verändert die Additionsgeschwindigkeit weniger stark. Das *tert*-Butyl-Radikal ist deswegen nicht nur reaktiver, sondern auch selektiver als das Hexyl-Radikal.

Kräftig elektronenziehende Substituenten senken das SOMO des Radikals energetisch so stark, daß die SOMO-HOMO-Wechselwirkung dominiert^[43]. Die Radikale verlieren dann ihre nucleophilen Eigenschaften und werden elektrophil. Dies macht sich unterhalb der isokinetischen Temperatur^[44] durch negative ρ -Werte bemerkbar, die für Radikale mit Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel als Zentralatom typisch sind^[45]. Wie Carbene^[46] können sich deshalb auch Radikale nucleophil oder elektrophil verhalten. Welche Eigenschaft vorherrscht, hängt vom SOMO-HOMO- sowie vom SOMO-LUMO-Energieunterschied und somit von den Substituenten am Radikal und am Alken ab.

Diese Interpretation der polaren Effekte gilt nicht nur für β -, sondern auch für α -Substituenten, wenn die sterischen Wechselwirkungen berücksichtigt werden. Ebenso wie elektronenziehende β - erniedrigen auch elektronenziehende α -Substituenten die LUMO-Energien von Alkenen; allerdings scheinen dabei die α - etwas schwächer als die β -Substituenten zu wirken (Tabelle 6). Dies beruht darauf, daß nicht nur die Energien der Grenzorbitale, sondern auch die Koeffizienten der entsprechenden Atomorbitale für die Wechselwirkung wichtig sind^[41]. Je größer die Orbitalkoeffizienten der Atome sind, zwischen denen eine neue Bindung gebildet wird, desto rascher verläuft diese Reaktion. Elektronenziehende Substituenten verkleinern die

LUMO-Koeffizienten des substituierten α -Kohlenstoffatoms und vergrößern die LUMO-Koeffizienten des unsubstituierten β -Kohlenstoffatoms von Alkenen^[41]. Deswegen ist der polare α -Effekt elektronenziehender Gruppen kleiner als ihr β -Effekt (Tabelle 6).

Bei Alkinen liegt das LUMO energetisch höher und das HOMO niedriger als bei Alkenen^[47]. Die Wechselwirkung zwischen dem SOMO des Radikals und den Grenzorbitalen des π -Systems ist bei Alkinen kleiner als bei Alkenen. Deswegen reagieren nucleophile^[48] und elektrophile^[49] Radikale mit Alkenen **2** rascher als mit Alkinen **21** (Tabelle 10).

Im Gegensatz zu Radikalen greifen Nucleophile mit freien Elektronenpaaren Dreifachbindungen rascher als Doppelbindungen an. In diesen Reaktionen werden so späte Übergangszustände durchlaufen, daß nicht die Wechselwirkung der Grenzorbitale, sondern die Umhybridisierung des entstehenden Carbanions für die Additions-geschwindigkeit entscheidend ist^[50]. Das Konkurrenzsystem Alken/Alkin kann deswegen zur Unterscheidung zwischen radikalischer und ionischer Nucleophilie herangezogen werden^[48,50].

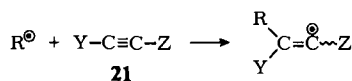


Tabelle 10. Verhältnis der Reaktivität von Alkenen **2** und Alkinen **21** ($k_{\text{Alken}}/k_{\text{Alkin}}$) bei Additionen von nucleophilen und elektrophilen Radikalen.

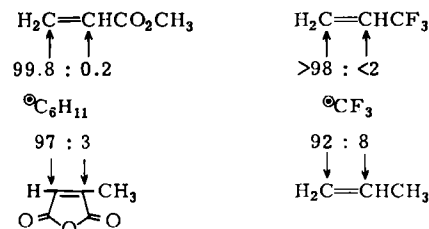
| Alkene 2 Y | Alkine 21 Z | $\dot{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ (20°C) | $\dot{\text{C}}_6\text{H}_{11}$ (20°C) | $\dot{\text{C}}\text{F}_3$ (164°C) | $\dot{\text{C}}\text{F}_3$ (65°C) |
|---------------------------------|---------------------------------|---|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| H | H | | | 2.4 | 12 |
| H | CH ₃ | | | | 24 |
| H | CO ₂ CH ₃ | | 3.0 | | |
| H | CF ₃ | | | 2.0 | |
| H | C ₆ H ₅ | | 3.5 | | 36 |
| CH ₃ | CH ₃ | | | | 94 |
| CO ₂ CH ₃ | CO ₂ CH ₃ | 2.5 | | | |

Fazit: Bei der Addition von Alkyl-Radikalen an Alkene werden so frühe Übergangszustände durchlaufen, daß sich die polaren Substituenteneffekte mit der Grenzorbitaltheorie beschreiben lassen. Der unsymmetrische Übergangszustand erklärt das Fehlen von sterischen β -Effekten.

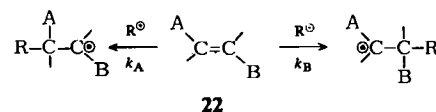
4. Selektivitätseffekte

4.1. Die Regioselektivität

Radikale greifen bevorzugt die niedriger substituierten Kohlenstoffatome von Alkenen an. So lenkt die elektronenspendende Methylgruppe von Methylmaleinsäureanhydrid den Angriff des Cyclohexyl-Radikals **8** an das nicht-methylierte olefinische Kohlenstoffatom^[51]. Die elektronenziehende Estergruppe im Acrylester übt einen ähnlichen Effekt auf die Regioselektivität aus^[16]. Der gleiche Substituenteneinfluß wird auch beim Angriff elektrophiler Radikale beobachtet, wie *Haszeldine* et al.^[52] und *Tedder* et al.^[28,53] in ausführlichen Studien an fluorierten Radikalen gezeigt haben.



Walling^[54], *Rüchardt*^[55] und *Tedder* et al.^[28,29,53] wiesen auf den dominierenden Einfluß sterischer Parameter für die Regioselektivität der Addition von Radikalen hin^[56]. Dennoch wird in vielen Lehrbüchern der bevorzugte Angriff am weniger substituierten vinyllischen Kohlenstoffatom mit der unterschiedlichen Stabilisierung der neuen Radikalzentren erklärt. Dieses Argument ist nicht überzeugend, weil bei Variation der Alkensubstituenten die Stabilität der entstehenden Radikale nur einen untergeordneten Einfluß auf die Geschwindigkeit der Addition von Radikalen an Alkene hat (Abschnitt 2).



Beim Angriff der Radikale R^\bullet am Alken **22** ist die Regioselektivität gleich $k_A : k_B$. Die Geschwindigkeitskonstanten k_A bzw. k_B bestehen aus dem α -Effekt des Substituenten A und dem β -Effekt des Substituenten B bzw. dem β -Effekt von A und dem α -Effekt von B. Weil α - und β -Substituenten ähnlich große polare Effekte ausüben, spiegelt $k_A : k_B$ in erster Näherung nur die Unterschiede der sterischen Effekte der Substituenten A und B wider. Die Regioselektivität der Addition des Cyclohexyl-Radikals **8** an die Acrylester **14** zu **16** und **16'** macht diesen Sachverhalt deutlich (Tabelle 11)^[16].

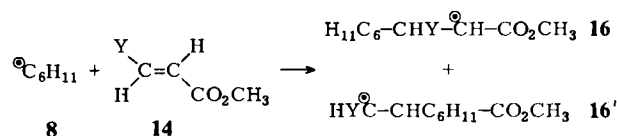


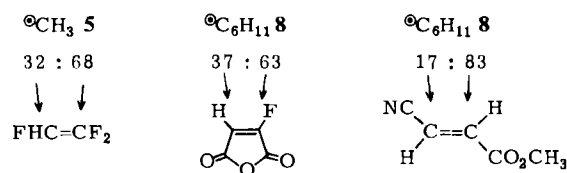
Tabelle 11. Einfluß der Substituenten Y auf die Regioselektivität der Addition des Cyclohexyl-Radikals **8** an die Acrylester **14** bei 20°C.

| Alkene 14 Y | Regioselektivität 16 : 16' | | 16/16' |
|---|-------------------------------|-----|--------|
| H | 99.8 | 0.2 | 499 |
| CH ₃ | 92 | 8 | 11.5 |
| C ₂ H ₅ | 88 | 12 | 7.3 |
| <i>i</i> -C ₃ H ₇ | 75 | 25 | 3 |
| <i>t</i> -C ₄ H ₉ | 20 | 80 | 0.25 |

Je raumerfüllender der Substituent Y ist, desto eher greift das Radikal **8** am methoxycarbonylsubstituierten vinyllischen Kohlenstoffatom von **14** an, so daß **16'** entsteht. Während der unsubstituierte Acrylester (Y=H) fast ausschließlich an der Methylengruppe zu **16** reagiert, dominiert beim *tert*-butylsubstituierten Acrylester (Y=*t*-C₄H₉) der Angriff am anderen olefinischen Kohlenstoffatom. Dabei stimmt der Gang der Regioselektivität von 499 bis 0.25

recht gut mit der Abstufung der Geschwindigkeitsverhältnisse k_β/k_α überein, die bei der β - bzw. α -Addition an **12** bzw. **14** gefunden wurde (Tabelle 5). So ändert sich die Regioselektivität beim Übergang von $Y=H$ nach CH_3 , C_2H_5 , $i-C_3H_7$ und $t-C_4H_9$ in den Acrylestern **14** (Tabelle 11) um die Faktoren 43, 68, 166 und 2000. Das Verhältnis der sterischen β - und α -Effekte (k_β/k_α , siehe Tabelle 5) hat den gleichen Gang und ähnliche Zahlenwerte. Wie erwartet, verringert sich die Regioselektivität mit zunehmender Temperatur^[57] und beim Übergang zum reaktiveren Phenyl-Radikal^[58].

Man beobachtet eine hohe Regioselektivität bei der Addition von Radikalen an Alkene, wenn der sterische Unterschied der Gruppen an den beiden olefinischen Kohlenstoffatomen groß ist. Weil alle Substituenten stärker raumerfüllend als Wasserstoffatome sind, greifen Radikale bevorzugt das niedriger substituierte Kohlenstoffatom von Alkenen an. Am wenigsten weicht Fluor in seiner Größe von Wasserstoff ab^[10]. Tatsächlich findet man bei Additionen von Radikalen an fluorsubstituierte Alkene häufig eine kleine Regioselektivität. Trifluorethylen^[28] und Fluormaleinsäureanhydrid^[59] werden vom Methyl- bzw. Cyclohexyl-Radikal sogar bevorzugt am höher substituierten olefinischen Kohlenstoffatom angegriffen.

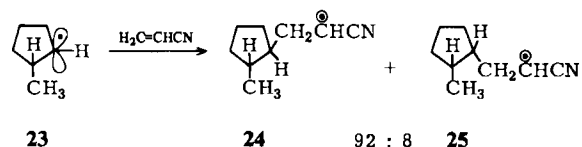


Diese Umkehrung der Regioselektivität beruht vermutlich darauf, daß das mesomer elektronenspendende Fluoratom^[60] den LUMO-Koeffizienten am α -Kohlenstoffatom vergrößert^[61]. Elektronenziehende Substituenten vergrößern dagegen den LUMO-Koeffizienten am β -Kohlenstoffatom. Dies erklärt den bevorzugten Angriff des Cyclohexyl-Radikals **8** am methoxycarbonylsubstituierten Kohlenstoffatom des 3-Cyanacrylsäuremethylesters. Zwar behindert eine Estergruppe den α -Angriff des Radikals sterisch etwas stärker als ein Cyansubstituent, doch wird dieser Effekt von der Vergrößerung des β -Koeffizienten durch die Cyangruppe überkompensiert, die ein wirksamerer Elektronenacceptor als die Estergruppe ist.

Fazit: Die Regioselektivität wird im wesentlichen durch sterische Effekte bestimmt. Zur genauen Vorhersage der Regioselektivität muß der Unterschied zwischen den polaren α - und β -Effekten berücksichtigt werden.

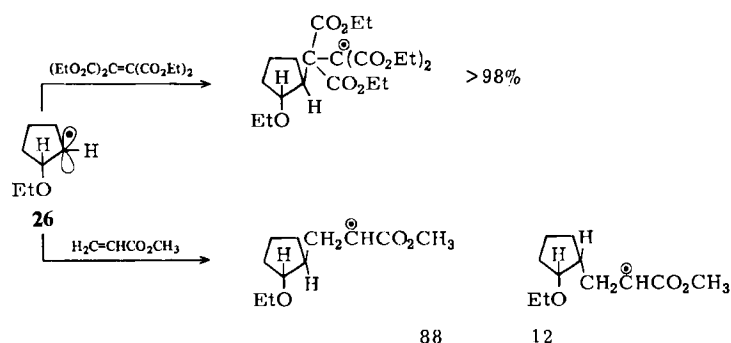
4.2. Die Stereoselektivität

Die Geschwindigkeit der Addition von Radikalen an Alkene hängt von sterischen Effekten der Substituenten am Radikal und am Alken ab (Abschnitt 2). Werden nun die beiden Orbitallappen der p-Elektronen im Radikal und im Alken verschieden stark abgeschirmt, dann findet die radikalische Addition mit einer Stereoselektivität statt, die dem Unterschied der sterischen Substituenteneffekte entspricht. So reagiert das Radikal **23** mit Acrylonitril zu einem 92 : 8-Gemisch der Addukt-Radikale **24** und **25**^[62].

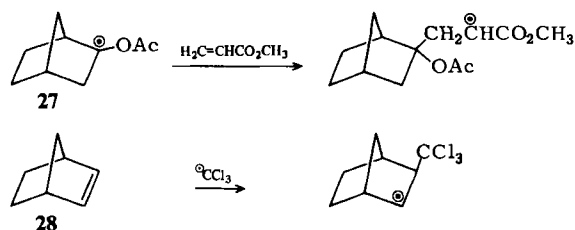


Die eine Seite des einfach besetzten p-Orbitals von **23** wird durch eine benachbarte Methylgruppe und ein Wasserstoffatom, die andere Seite nur durch zwei Wasserstoffatome abgeschirmt. Dieser Unterschied sollte ungefähr den sterischen Substituenteneffekt auf die Additionsgeschwindigkeit beim Übergang vom methylsubstituierten Radikal **19a** zum isopropyl- oder *tert*-butylsubstituierten Radikal **19b** bzw. **19c** wiedergeben. In der Tat liegt die 12 : 1-Stereoselektivität des Radikals **23** zwischen den Geschwindigkeitseffekten für die Addition der Radikale **19a-c** an Acrylsäureester (Tabelle 9); $k_{19a} : k_{19b}$ beträgt 4 : 1, $k_{19a} : k_{19c}$ 20 : 1.

Tabelle 9 zeigt, daß sich die sterischen Substituenteneffekte der Radikale verstärken, wenn das Alken am angegriffenen Kohlenstoffatom substituiert ist. Umgekehrt entspricht es der Erwartung, daß sich das Radikal **26** mit dem tetrasubstituierten Alken ausschließlich in *trans*-Stellung zur Ethoxygruppe umsetzt^[62], während **26** mit Acrylsäuremethylester deutlich weniger selektiv reagiert^[63].



Daß sperrige Substituenten auf Radikale und Alkene sehr ähnliche Effekte ausüben, beweisen die Reaktionen des Norbornyl-Radikals **27**^[33] und von Norbornen **28**^[64]. In beiden Fällen tritt zu über 98% *exo*-Addition ein, obwohl in **27** das p-Elektron eines Radikals und in **28** die π -Elektronen des Alkens ungleich abgeschirmt werden.



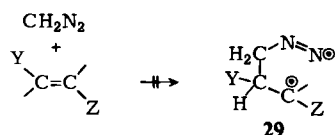
5. Anwendungen

5.1. Aufklärung von Reaktionsmechanismen

Bei reaktionsmechanistischen Studien muß häufig geklärt werden, ob eine Zwischenstufe auftritt und ob diese Zwischenstufe ein Radikal ist. Die Kenntnis der Substitu-

enteneffekte auf Geschwindigkeit und Selektivität der Addition von Radikalen an Alkene kann zur Beantwortung dieser Fragen beitragen.

So zeigt der Geschwindigkeitsvergleich der Additionen des Cyclohexyl-Radikals **8** und der Cycloadditionen von Diazomethan^[65], daß Reaktivität und Regioselektivität bei den Reaktionen sehr unterschiedlich von Alkensubstituenten beeinflusst werden^[66]. Dies spricht gegen das Auftreten des Diradikals **29** bei der Cycloaddition.



Sehr charakteristisch macht sich der Unterschied zwischen der „one-bond reactivity“ radikalischer Additionen und der „two-bond reactivity“ einstufiger Cycloadditionen bei sukzessiver Einführung von Substituenten am Alken **30** bemerkbar (Tabelle 12).

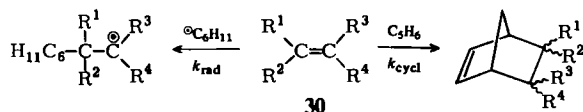


Tabelle 12. Einfluß der Substituenten R¹–R⁴ auf die Geschwindigkeit der Addition des Cyclohexyl-Radikals **8** (k_{rad}) und der Cycloaddition von Cyclopentadien (k_{cycl}) an die Alkene **30** bei 20°C.

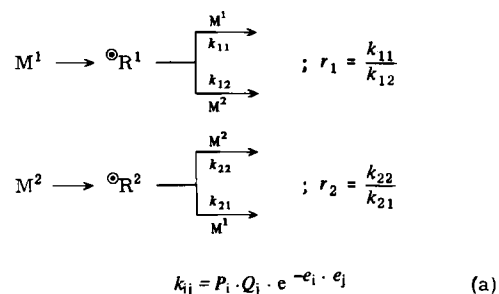
| Alkene 30 | | | | k_{rad} | k_{cycl} |
|---|---|---|---|------------------|-------------------|
| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | | |
| H | H | H | CO ₂ CH ₃ | 1.0 | |
| CO ₂ CH ₃ | H | H | CO ₂ CH ₃ | 6.2 | |
| H | H | CO ₂ CH ₃ | CO ₂ CH ₃ | 150 | |
| H | CO ₂ C ₂ H ₅ | CO ₂ C ₂ H ₅ | CO ₂ C ₂ H ₅ | 25 | |
| CO ₂ C ₂ H ₅ | CO ₂ C ₂ H ₅ | CO ₂ C ₂ H ₅ | CO ₂ C ₂ H ₅ | 1.1 | |
| H | H | H | CN | | 1.0 |
| CN | H | H | CN | | 78 |
| H | H | CN | CN | | 43 500 |
| H | CN | CN | CN | | 460 000 |
| CN | CN | CN | CN | | 4 150 000 |

Während sich die Geschwindigkeit der Cycloaddition von Cyclopentadien mit zunehmender Zahl elektronenziehender Substituenten am Alken **30** erhöht^[67], geht die Geschwindigkeit bei der Addition des Cyclohexyl-Radikals durch ein Maximum^[18]; am schnellsten reagiert dabei das 1,1-disubstituierte Alken. Substituenten am angegriffenen olefinischen Kohlenstoffatom beeinflussen durch sterische α -Effekte die Geschwindigkeit der radikalischen Addition so stark, daß das mit Estergruppen tetrasubstituierte Alken **30** nicht schneller als der monosubstituierte Acrylsäureester reagiert^[18]. Bei den einstufigen Cycloadditionen^[68] mit Cyclopentadien erhöhen dagegen elektronenziehende Substituenten an beiden vinylischen Kohlenstoffatomen die Reaktionsgeschwindigkeit (Tabelle 12). Allerdings wird die Aussagekraft dieses Vergleiches dadurch beeinträchtigt, daß Estergruppen größere vicinale und wohl auch geminale Effekte aufeinander ausüben als Cyangruppen.

5.2. Radikalische Polymerisation

Bei der radikalischen Polymerisation bildet sich die Kohlenstoffkette durch Addition von Alkyl-Radikalen an

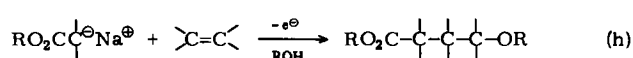
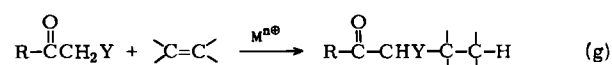
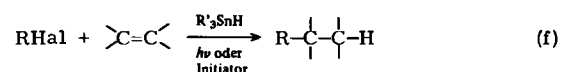
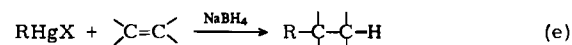
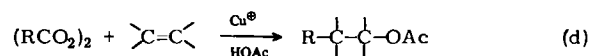
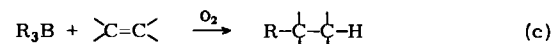
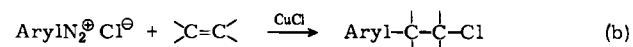
Alkene. Die Substituenteneffekte, welche die radikalische Addition lenken, sind deswegen auch für die radikalische Polymerisation von entscheidender Bedeutung. So können bei Copolymerisationen der Monomere M¹ und M² zu den polymeren Radikalen R^1 und R^2 die Copolymerisationsparameter r_1 und r_2 sowie die Q_j - und e_j -Werte der Alfrey-Price-Beziehung (a)^[69] mit den Geschwindigkeiten der Addition des Cyclohexyl-Radikals an Alkene korreliert werden^[70].



Auf diese Weise lassen sich die Parameter r ohne Polymerisationsexperimente bestimmen. Auch ist es möglich, Q_j - und e_j -Werte von Alkenen zu messen, wenn ein r -Wert gegen Null geht. So sind die Q_j - und e_j -Werte des für Photoresists interessanten α -Trifluormethylacrylsäureesters **12** ($Z = \text{CF}_3$) bei der radikalischen Copolymerisation mit Methacrylsäureester **12** ($Z = \text{CH}_3$) nicht meßbar, weil $r_1 = 0$ ist^[71]. Aus der Korrelation zwischen den Reaktivitäten des Cyclohexyl-Radikals (Tabelle 2) und den Polymerisationsparametern von Alkenen gemäß Gl. (a)^[70] sowie dem r_2 -Wert von 2.36 konnten nun Q_j und e_j von **12** ($Z = \text{CF}_3$) zu 0.74 bzw. 2.50 bestimmt werden^[72].

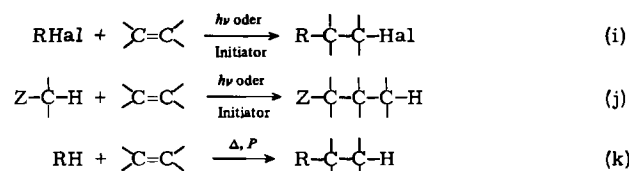
5.3. Synthesen mit Knüpfung von CC-Bindungen

Kennt man die Substituenteneinflüsse auf Reaktivität und Selektivität radikalischer Additionen, lassen sich Ausbeuten und Produktzusammensetzungen bei Synthesen vorhersagen, bei denen CC-Bindungen durch Addition von Radikalen an Alkene entstehen. Als Synthesen eignen sich z. B. die Meerwein-Reaktion^[73] von Diazoniumsalzen (b), die Brown-Reaktion^[74] mit Trialkylboranen (c), die Cu⁰-katalysierte Minisci-Reaktion (d)^[6,75], die reduktive Alkylierung mit Alkylquecksilbersalzen (e)^[7,33,76] oder Alkylhalogeniden (f)^[77,78], die durch Metallsalze katalysierten Reaktionen von carbonyl-, nitril- oder alkoxy-carbonyl-

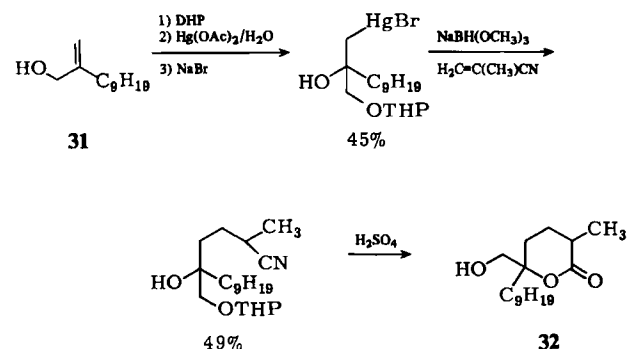


substituierten Alkanen (g)^[79] sowie im eingeschränkten Maße auch die elektrochemische Reaktion mit Carbanionen (h)^[80].

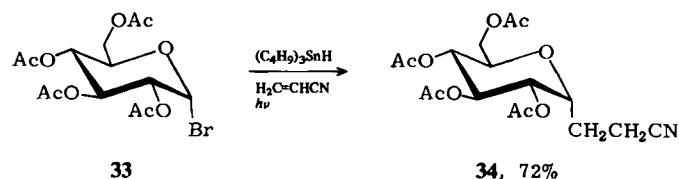
Thermisch oder photochemisch lassen sich einige halogenierte Kohlenwasserstoffe (i)^[81] oder Verbindungen mit schwachen CH-Bindungen (j)^[82] radikalisch an Alkene anlagern. Schließlich kann auch die Addition nicht-aktivierter Kohlenwasserstoffe an Alkene (k) bei hohen Temperaturen und hohen Drücken über Radikale ablaufen^[57,83].



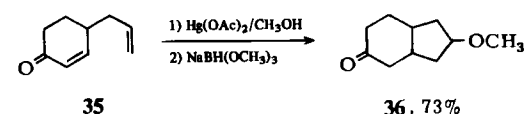
Einige Beispiele sollen die vielfältigen Möglichkeiten dieser Methoden illustrieren. *Kozikowski et al.*^[84] synthetisierten das Antibiotikum Malingolid **32** in wenigen Schritten aus dem Allylalkohol **31** durch Solvomercurierung, reduktive Verknüpfung mit Methacrylonitril und anschließende Solvolyse. Es entstand ein 1:1-Gemisch der Diastereomere, das sich chromatographisch trennen ließ (DHP: Dihydropyran, THP: Tetrahydropyran).



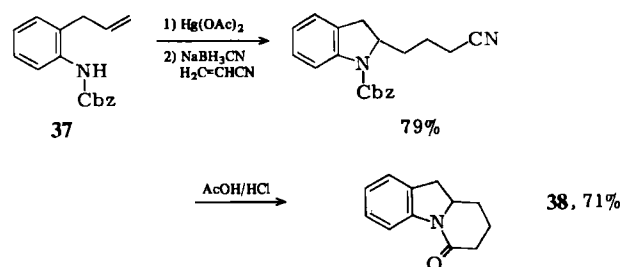
Daß radikalische CC-Verknüpfungen auch mit hoher Stereoselektivität verlaufen können, zeigt die ausschließliche Bildung des 3-(α -Glucopyranosyl)propionitrils **34** bei der Umsetzung des Glucosylbromids **33** mit Acrylonitril und Tributylzinnhydrid^[78].



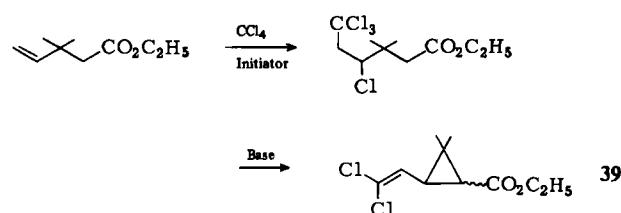
Bei der Synthese des bicyclischen Ketons **36** aus dem Dienon **35** verwendeten *Danishefsky et al.*^[85] eine intramolekulare Addition zur Knüpfung der CC-Bindung.



Die beiden Cyclisierungsschritte zum Benzo[b]indolizidinon **38** laufen dagegen vor bzw. nach der Radikalreaktion ab^[86] (Cbz = Benzyloxycarbonyl).



Auch elektrophile Radikale werden verwendet, wie mehrere Synthesen des Permethrinsäureesters **39** zeigen^[87].



6. Ausblick

Die Effekte von Substituenten am Radikal und am Alken auf Reaktivität und Selektivität bei der Addition von Radikalen an Alkene sind in den wesentlichen Details bekannt und vorhersagbar. Die Beschreibung durch die Grenzorbitaltheorie (Abschnitt 3) läßt erwarten, daß es nicht nur nucleophile und elektrophile, sondern auch ambiphile^[88] Radikale gibt, bei denen kein linearer Zusammenhang zwischen den Parametern der Substituenten am Alken und der Reaktivität des Radikals besteht. Vielmehr führt eine gleichstarke Wechselwirkung zwischen dem SOMO des Radikals und dem LUMO sowie dem HOMO des Alkens dazu, daß sich der Zusammenhang zwischen Radikalreaktivität und Substituentenparametern durch eine Parabel ausdrücken läßt, wie dies für Cycloadditionen bereits beschrieben wurde^[68,89]. Hinweise darauf, daß sowohl elektronenziehende als auch elektronenspendende Substituenten am π -System die Reaktivität von Radikalen erhöhen, fand man bei der homolytischen Arylierung von Arenen^[90]. Bei diesen Reaktionen werden jedoch so späte Übergangszustände durchlaufen, daß auch die Stabilität der gebildeten Radikale eine Rolle spielt. Dagegen sollte sich die radikalische Addition an Alkene wegen ihrer frühen Übergangszustände dazu eignen, die Existenz ambiphiler Radikale nachzuweisen.

Metallkatalysierte Reaktionen zwischen Alkylhalogeniden und Alkenen haben in den letzten Jahren neue Möglichkeiten zur Knüpfung von CC-Bindungen eröffnet^[91]. Unklar ist, ob diese Synthesen über Radikale ablaufen. Der Vergleich der Reaktivität und Selektivität mit den Daten in den Tabellen 1–11 könnte diese Frage beantworten.

Die Korrelation zwischen den Radikalreaktivitäten und den Parametern von Copolymerisationen (Abschnitt 5.2) läßt erwarten, daß *r*-, *Q*- und *e*-Werte zunehmend durch direkte Messung der Geschwindigkeit radikalischer Addi-

tionen bestimmt und überprüft werden. Besonders interessant sind dabei Studien zum „penultimate unit“-Effekt^[92], d. h. zum Einfluß von Substituenten, die sich nicht am Radikalzentrum befinden.

Schließlich kann durch Anwendung der Radikalchemie für den Aufbau von Kohlenstoffgerüsten (Abschnitt 5.3) das Potential der präparativen Organischen Chemie vergrößert werden. Für Synthesen mit Radikalen muß der Reaktionsmechanismus gut bekannt sein. Außerdem sollten sich die Radikale in einer Kettenreaktion umsetzen, so daß sie ständig abgefangen und nachgeliefert werden. Beide Voraussetzungen sind für die Knüpfung von CC-Bindungen durch Addition von Radikalen an Alkene erfüllt. Wegen der hohen Chemo Selektivität von Alkyl-Radikalen (Carbonyl-, Hydroxy- und Halogensubstituenten stören nicht) könnten Radikalreaktionen gerade bei polyfunktionalisierten Molekülen wie den Kohlenhydraten^[78,93] von Vorteil sein.

Die Durchführung der eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet wurde durch die großzügige Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie sowie den tatkräftigen Einsatz von Mitarbeitern ermöglicht, deren Namen in den Literaturziten aufgeführt sind. Darüber hinaus bin ich der Karl-Winnacker-Stiftung sehr zu Dank verpflichtet.

Eingegangen am 5. April 1983 [A 468]

- [1] F. Minisci, A. Citterio, *Adv. Free Radical Chem.* 6 (1980) 65; P. Brun, B. Waegell, *React. Intermediates* 3 (1983) 367.
- [2] F. R. Mayo, F. M. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* 66 (1944) 1594; F. M. Lewis, F. R. Mayo, W. F. Hulse, *ibid.* 67 (1945) 1701; F. R. Mayo, F. M. Lewis, C. Walling, *ibid.* 70 (1948) 1529.
- [3] F. R. Mayo, F. M. Lewis, C. Walling, *Discuss. Faraday Soc.* 2 1947, 285.
- [4] M. Szwarc, *J. Polymer Sci.* 16 (1955) 367; F. Leavitt, M. Levy, M. Szwarc, V. Stannett, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 5493.
- [5] D. G. L. James, T. Ogawa, *Can. J. Chem.* 43 (1965) 640.
- [6] F. Minisci, P. Zammori, R. Bernadi, M. Cecere, R. Galli, *Tetrahedron* 26 (1970) 4153; A. Citterio, F. Minisci, A. Arnoldi, R. Pagano, A. Parravicini, O. Porta, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1978, 519; A. Citterio, A. Arnoldi, F. Minisci, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 2674.
- [7] B. Giese, J. Meister, *Chem. Ber.* 110 (1977) 2558; *Angew. Chem.* 89 (1977) 178; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1977) 178.
- [8] B. Giese, G. Kretzschmar, *Chem. Ber.* 116 (1983), im Druck.
- [9] B. Giese, J. Meixner, *Chem. Ber.* 114 (1981) 2138.
- [10] Die Substituentenparameter wurden entnommen aus C. Hansch, A. J. Leo: *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New York 1979.
- [11] H. G. Viehe, R. Merenyi, L. Stella, Z. Janousek, *Angew. Chem.* 91 (1979) 982; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 917.
- [12] S. Lachhein, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt 1982.
- [13] A. R. Bader, R. P. Buckley, F. Leavitt, M. Szwarc, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 5621.
- [14] B. Giese, G. Kretzschmar, *Chem. Ber.* 115 (1982) 2012.
- [15] K. W. Egger, A. T. Cocks, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 1537; F. Zabel, S. W. Benson, D. M. Golden, *Int. J. Chem. Kinet.* 10 (1978) 295; C. Rüchardt, H. D. Beckhaus, *Angew. Chem.* 92 (1980) 417; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 429.
- [16] B. Giese, S. Lachhein, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1016; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 967.
- [17] J. Hine: *Structural Effects on Equilibria in Organic Chemistry*, Wiley, New York 1975.
- [18] J. Meixner, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt 1980.
- [19] T. Caronna, A. Citterio, M. Ghirardini, F. Minisci, *Tetrahedron* 33 (1977) 793.
- [20] J. A. Baban, B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1981, 161.
- [21] H. Shiraishi, B. Ranby, *Chem. Sci.* 12 (1977) 118.
- [22] R. Korus, K. F. O'Driscoll in J. Brandrup, E. H. Immergut: *Polymer Handbook*, Wiley, New York 1975, S. II-45.
- [23] B. Giese, G. Kretzschmar, J. Meixner, *Chem. Ber.* 113 (1980) 2787.
- [24] R. Fischkal, Diplomarbeit, Technische Hochschule Darmstadt 1981.
- [25] B. Giese, J. Dupuis, T. Haßkerl, J. Meixner, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 703.
- [26] B. Giese, *Angew. Chem.* 89 (1977) 162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 125; A. Pross, *Adv. Phys. Org. Chem.* 14 (1977) 69.
- [27] R. Riemschneider, E. Drechsel-Grau, P. Boldt, *Tetrahedron Lett.* 1979, 185.
- [28] J. M. Tedder, J. C. Walton, *Tetrahedron* 36 (1980) 701.
- [29] Siehe auch: M. M. Martin, G. J. Gleicher, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 233.
- [30] L. L. T. Vertommen, J. M. Tedder, J. C. Walton, *J. Chem. Res. (S)* 1977, 18.
- [31] A. D. Jenkins in A. D. Jenkins, A. Ledwith: *Reactivity, Mechanism and Structure in Polymer Chemistry*, Wiley, London 1974, S. 117.
- [32] H. Harnisch, geplante Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt 1983.
- [33] B. Giese, U. Erfort, *Chem. Ber.* 116 (1983) 1240.
- [34] R. M. Marshall, N. D. Page, *Int. J. Chem. Kinet.* 11 (1979) 199; H. E. O'Neal, S. W. Benson in J. K. Kochi: *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, New York 1973, S. 275.
- [35] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 334.
- [36] P. I. Abell in C. H. Bamford, C. F. H. Tipper: *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 18, Elsevier, Amsterdam 1976, S. 111.
- [37] M. V. Basilevsky, I. E. Chlenov, *Theor. Chim. Acta* 15 (1969) 174; J. R. Hoyland, *ibid.* 22 (1971) 229; D. T. Clark, I. E. Scalan, J. C. Walton, *Chem. Phys. Lett.* 55 (1978) 102; M. J. S. Dewar, S. Olivella, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 5290; E. Gey, W. Kühnel, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 44 (1979) 3649; M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7162.
- [38] S. Nagase, K. Takatsuka, T. Fueno, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3838; V. Bonacić-Koutecký, J. Koutecký, L. Salem, *ibid.* 99 (1977) 842.
- [39] P. S. Skell, K. J. Shea in J. K. Kochi: *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, New York 1973, S. 809.
- [40] A. L. J. Beckwith, K. U. Ingold in P. de Mayo: *Rearrangements in Ground and Excited States*, Vol. 1, Academic Press, New York 1980, S. 161; L. Stella, *Angew. Chem.* 95 (1983) 368; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 337.
- [41] K. Fukui, *Fortschr. Chem. Forsch.* 15 (1970) 1; H. Fujimoto, S. Yamabe, T. Minato, K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 9205; I. Fleming: *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London 1976; *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1979.
- [42] A. Citterio, F. Minisci, O. Porta, G. Sesana, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 7960; B. Giese, J. Meixner, *Angew. Chem.* 91 (1979) 167; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1979) 154.
- [43] J. Sorba, J. Fossey, D. Lefort, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1977, 967; K. Riemschneider, H. Bartels, W. Eichel, P. Boldt, *Tetrahedron Lett.* 1979, 189; S. V. Volvik, G. G. Dyadyusha, V. I. Staninets, *Theor. Exp. Chem. USSR* 16 (1980) 107; *Chem. Abstr.* 93 (1980) 70512.
- [44] J. E. Leffler, E. Grunwald: *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, Wiley, New York 1963; A. G. Shostenko, V. E. Myshkin, N. P. Tarasova, V. Kim, *Org. React. USSR* 15 (1978) 308; *Chem. Abstr.* 91 (1978) 19444.
- [45] T. Mojelsky, Y. L. Chow, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 4549, zit. Lit.
- [46] R. A. Moss, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 58.
- [47] K. D. Jordan, P. D. Burrow, *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 341.
- [48] B. Giese, S. Lachhein, *Angew. Chem.* 94 (1982) 780; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 768.
- [49] G. E. Owen, J. M. Pearson, M. Szwarc, *J. Chem. Soc. Trans. Faraday Soc.* 61 (1965) 1722; A. ElSoueni, J. M. Tedder, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 1981, 89.
- [50] K. N. Houk in W. A. Pryor: *Frontiers of Free Radical Chemistry*, Academic Press, New York 1980, S. 43; K. N. Houk, R. W. Strozier, M. D. Rozeborn, S. Nagase, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 323; siehe auch S. Nagase, C. W. Kern, *ibid.* 102 (1980) 4513.
- [51] B. Giese, J. Meixner, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2779.
- [52] R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* 1952, 2504; R. N. Haszeldine, B. R. Steele, *ibid.* 1953, 1199; R. N. Haszeldine, *ibid.* 1953, 3559, 3565; R. N. Haszeldine, B. R. Steele, *ibid.* 1954, 923; 1957, 2193, 2800.
- [53] J. M. Tedder, J. C. Walton, *Acc. Chem. Res.* 9 (1976) 183.
- [54] C. Walling: *Free Radicals in Solution*, Wiley, New York 1957.
- [55] C. Rüchardt, *Angew. Chem.* 82 (1970) 845; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 830.
- [56] Siehe auch M. H. Treder, H. Kratzin, H. Lübbecke, C. Y. Yang, P. Boldt, *J. Chem. Res. (S)* 1977, 165.
- [57] J. O. Metzger, Habilitationsschrift, Universität Oldenburg 1982.
- [58] A. Citterio, F. Minisci, E. Vismara, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 81.
- [59] G. Kretzschmar, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt 1983.
- [60] F. Bernardi, A. Mangini, N. D. Epitotis, J. R. Larson, S. Shaik, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 7465; E. R. Vorpapel, J. Streitwieser, Jr., S. D. Alexandros, *ibid.* 103 (1981) 3777.
- [61] Eine Interpretation, nach der sterische Effekte eine größere Rolle spielen, gibt J. M. Tedder, *Angew. Chem.* 94 (1982) 433; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 401.
- [62] U. Lünig, geplante Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt 1983.

- [63] B. Giese, H. Lenhardt, U. Lüning, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [64] D. I. Davies in: *Essays on Free-Radical Chemistry*. Special Publication No. 24 of the Chemical Society, London 1970, S. 201.
- [65] J. Geittner, R. Huisgen, R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* 1977, 881.
- [66] B. Giese, S. Lachhein, J. Meixner, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2505.
- [67] J. Sauer, *Angew. Chem.* 79 (1967) 16; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 76.
- [68] J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* 92 (1980) 773; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 779.
- [69] T. Alfrey, C. C. Price, *J. Polym. Sci.* 2 (1947) 101.
- [70] B. Giese, J. Meixner, *Angew. Chem.* 92 (1980) 215; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 207; *Polymer Bull.* 2 (1980) 805.
- [71] H. Ito, D. C. Miller, C. G. Willson, *Macromolecules* 15 (1982) 915.
- [72] H. Ito, R. Engelbrecht, B. Giese, *Macromolecules*, im Druck.
- [73] C. S. Rondestvedt, *Org. React.* 24 (1976) 225.
- [74] H. C. Brown, M. M. Midland, *Angew. Chem.* 84 (1972) 702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 692.
- [75] F. Minisci, *Acc. Chem. Res.* 8 (1975) 165.
- [76] B. Giese, K. Heuck, *Chem. Ber.* 112 (1979) 3759; B. Giese, W. Zwick, *ibid.* 112 (1979) 3766; B. Giese, G. Kretzschmar, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1015; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 965; B. Giese, H. Horler, W. Zwick, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 931; B. Giese, J. A. González Gómez, *ibid.* 23 (1982) 2765.
- [77] G. Stork, N. H. Baine, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2321; S. D. Burke, W. B. Fobare, D. M. Armistead, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3348.
- [78] B. Giese, J. Dupuis, *Angew. Chem.* 95 (1983) 633; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 622.
- [79] J. B. Bush, N. Fingbeiner, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1969) 5903; H. H. Vogel, *Synthesis* 1970, 99; E. I. Heiba, R. M. Dessau, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 995; M. Okano, *Chem. Lett.* 1973, 165; G. I. Nikishin, M. G. Vinogradov, T. M. Fedorova, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 693; W. J. de Klein, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 94 (1975) 48; R. B. Mane, G. S. K. Rao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1975, 1235; F. J. McQuillin, M. Wood, *ibid.* 1976, 1762; J. Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1217; M. Hajek, J. Malek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 42 (1977) 2388.
- [80] H. Schäfer, A. Alazrak, *Angew. Chem.* 80 (1968) 485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 474.
- [81] C. Walling, E. S. Huyser, *Org. React.* 13 (1963) 91.
- [82] D. Elad in O. L. Chapman: *Organic Photochemistry*, Vol. 2, Marcel Dekker, New York 1969, S. 168.
- [83] F. E. Frey, H. J. Hepp, *Ind. Eng. Chem.* 28 (1936) 1139; K. Alder, O. Wolff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 576 (1952) 182; L. K. Freidlin, N. M. Nazarova, D. L. Badalova, *Neftekhimiya* 4 (1964) 839; Übersetzung: *Pet. Chem. USSR* 1964, 317; H. Pines, J. T. Arrigo, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 4958; J. O. Metzger, J. Hartmanns, P. Köll, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1891.
- [84] A. P. Kozikowski, T. R. Nieduzak, J. Scripko, *Organometallics* 1 (1982) 675.
- [85] S. Danishefsky, S. Chackalamannil, B. J. Uang, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 2231.
- [86] S. Danishefsky, E. Taniyama, R. R. Webb, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 11.
- [87] D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantzsch, *Angew. Chem.* 93 (1981) 719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 703.
- [88] Der von Moss [46] für Carbene geprägte Begriff sollte sich auf Radikale übertragen lassen.
- [89] R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2717; *Pure Appl. Chem.* 40 (1974) 569; W. C. Herndon, *Chem. Rev.* 72 (1972) 152; R. Huisgen, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 403.
- [90] M. J. Perkins in J. K. Kochi: *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, New York 1973, S. 231.
- [91] P. Martin, E. Steiner, D. Bellus, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 1937; R. Scheffold, M. Dike, S. Dike, T. Herold, L. Walder, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3642.
- [92] H. G. Elias: *Makromoleküle*, Hüthig und Wepf, Basel 1975.
- [93] Die Reduktion von Alkoholgruppen nach der von Barton entwickelten Methode zeigt die vorteilhafte Anwendung von Radikalen in der Kohlenhydratchemie: D. H. R. Barton, W. Hartwig, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 447.

Bioassay-Abenteuer auf dem Weg zum Prostacyclin (Nobel-Vortrag)**

Von John R. Vane*

Aus der Physiologie sind viele biologische Spezialdisziplinen hervorgegangen, darunter auch mein eigenes Fachgebiet, die Pharmakologie. Niemand hat einen größeren Beitrag zur Physiologie und Pharmakologie geleistet als *Sir Henry Dale* (1875–1968, Nobel-Preisträger für Physiologie und Medizin des Jahres 1936). *Dale* beeinflusste nicht nur meine wissenschaftlichen Aktivitäten, sondern auch die britische Pharmakologie im allgemeinen. Ich habe guten Grund, mich einen wissenschaftlichen Enkel *Dales* zu nennen. Zu Beginn meiner Karriere als Pharmakologe wurde ich nicht nur von *Dale* sehr stark beeinflusst, sondern auch von seinen Kollegen *Burn*, *Gaddum* und *von Euler*. Es war *Burn*, der mich die Theorie und Praxis des Bioassays lehrte. Einige der ersten Veröffentlichungen von *Gaddum* beschrieben die Entwicklung spezifischer und empfindlicher Bioassay-Methoden, für die er zeit seines Lebens großes Interesse bezeugte^[1]. 1964 sagte er einmal, der Pharmako-

loge sei ein „Hansdampf in allen Gassen“, der vieles aus der Physiologie, Biochemie, Pathologie, Mikrobiologie und Statistik entlehne, aber eine Methode mit Sicherheit selbst entwickelt habe, den Bioassay^[2].

Für Detektion und Quantifizierung von Prostaglandinen wurden kostspielige und verfeinerte Techniken wie Gaschromatographie und Massenspektroskopie entwickelt. Man sollte darüber jedoch nicht vergessen, daß angefangen mit der Entdeckung und der Isolierung von Prostaglandinen durch *von Euler*^[3a] (siehe auch Text des Nobel-Vortrags von *Bergström*^[3b]) die biologischen Methoden und speziell der Bioassay sehr viel zur Entwicklung dieses Gebietes beigetragen haben. Durch Bioassays konnte nicht nur die wichtige Rolle der Lunge bei der Entfernung zirkulierender Prostaglandine geklärt werden^[4], sondern auch die Beteiligung der Prostaglandine an Entzündungsprozessen^[5,6] und an der Autoregulation der Blutversorgung der Nieren^[7–9]; weiterhin erhielt man durch Bioassays wichtige Information über den Inhibitoreffekt von Aspirin und ähnlichen Substanzen auf die Biosynthese der Prostaglandine^[10–12], die Rolle der Prostaglandine bei Pyrogen-Fieber^[13] und die Ausschüttung der Aorta-kontrahierenden Substanz beim Kaninchen (rabbit aorta-contracting sub-

[*] Dr. J. R. Vane
Wellcome Research Laboratories
Langley Court, Beckenham, Kent (England)

[**] Copyright © The Nobel Foundation 1983. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck dieser Übersetzung.