

- [83] C. C. Winterbourn, *FEBS Lett.* 128 (1981) 339.
 [84] M. Arai, *Biochem. Z.* 122 (1921) 254.
 [85] O. Lutz, B. Jirgensons, *Chem. Ber.* 65 (1932) 788.
 [86] W. Leuchtenberger, M. Karrenbauer, U. Plöcker, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 434 (1984) 78.
 [87] B. D. Cambou, A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2687; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 434 (1984) 219.
 [88] M. Schneider, N. Engel, P. Hönicke, G. Heinemann, H. Görisch, *Angew. Chem.* 96 (1984) 55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 67.
 [89] C.-S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7294.
 [90] C. Fuganti in: *Enzymes in Organic Synthesis* (Ciba Found. Symp. 111), Pitman, London 1985, S. 112.
 [91] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 556.
 [92] D. Mandler, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5352.

Synthesen mit Radikalen – C-C-Verknüpfungen via Organozinn- und -quecksilberverbindungen

Neue synthetische Methoden (52)

Von Bernd Giese*

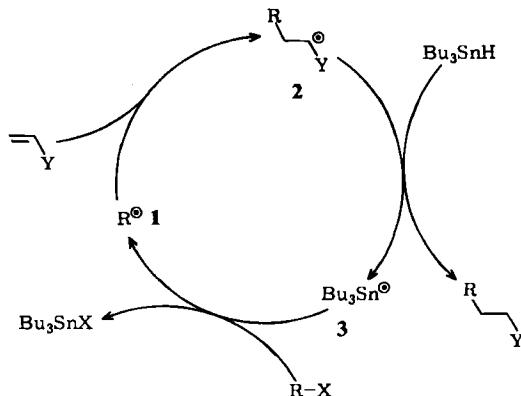
Professor Rolf Huisgen zum 65. Geburtstag gewidmet

Für die Synthese organischer Moleküle ist die Knüpfung von C–C-Bindungen essentiell. Hierfür hat sich in den letzten Jahren in steigendem Maße die Addition von Radikalen an Alkene bewährt. Die bei derartigen Reaktionen primär entstehenden Adduktradikale müssen, z. B. von einem H-Donor, abgefangen und so der Polymerisation entzogen werden. Diese Aufgabe können Organozinn- und Organoquecksilberhydride übernehmen, deren Einsatz zu neuen Synthesemethoden geführt hat. Für den Erfolg dieser Synthesen ist wichtig, daß sie über Radikalkettenreaktionen verlaufen, da dann mit geringen Mengen an Radikalinitiatoren gearbeitet werden kann. Ausbeute und auch Selektivität solcher Radikalreaktionen sind häufig sehr hoch.

1. Einleitung

Radikale, bis vor wenigen Jahren noch eine Domäne der mechanistisch orientierten Chemiker, werden zunehmend in der Synthese eingesetzt. Dabei werden die Produkte entweder durch Reaktionen von Radikalen miteinander oder mit „Nichtradikalen“ gebildet. Bei Radikal-Radikal-Reaktionen werden mindestens äquivalente Mengen an Radikalinitiatoren benötigt. Beispiele hierfür sind Kupplungsreaktionen elektrochemisch hergestellter Radikale^[1] und die von Viehe et al.^[2] in den letzten Jahren entwickelte Methode der Dimerisation capto-dativ stabilisierter Radikale. Grundsätzlich unterscheiden sich hiervon die Verfahren, bei denen Reaktionen zwischen Radikalen und Nichtradikalen die Produkte ergeben. Diese über Radikalkettenreaktionen ablaufenden Synthesen benötigen nur geringe Mengen an Radikalinitiatoren, wie z. B. die radikalische Verknüpfung von Alkylhalogeniden mit Alkenen in Ge-

genwart von Tributylzinnhydrid zeigt^[3]. Die Radikale 1–3 werden in Reaktionen mit Nichtradikalen (Alken, Tributylzinnhydrid, Alkylhalogenid) immer wieder zurückgebildet.



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

Radikalkettenreaktionen wie die S_N1-Reaktionen^[4], die Additionen von Molekülen mit aktivierten Kohlenstoff-

Halogen-[⁵] oder Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen[⁶], die Minisci-Alkylierungen[⁷] und die Meerwein-Arylierungen[⁸] wurden bereits ausführlich beschrieben. Gegenstand dieses Fortschrittsberichts sind C-C-Verknüpfungen via Organozinn- oder -quecksilberverbindungen.

2. Bedingungen für Radikalkettenreaktionen

Damit Radikalkettenreaktionen für Synthesen eingesetzt werden können, sollten möglichst geringe Mengen an Radikalstartern benötigt werden und wenig Nebenprodukte entstehen. Dies ist nur möglich, wenn die kettentragenden Radikale bestimmte Bedingungen bezüglich ihrer Reaktivität und Selektivität erfüllen.

2.1. Reaktivitätsbedingung

Kettenreaktionen werden durch Kombination oder Disproportionierung der Radikale abgebrochen; deswegen sollte die Geschwindigkeit der Reaktionen von Radikalen mit Nichtradikalen r_c größer sein als die des Kettenabbruchs r_t . Gleichung (a) und (b) sind die analytischen Ausdrücke für diese Reaktionen, wobei k_c und k_t die Geschwindigkeitskonstanten für die Kettenfortpflanzungs- bzw. die Terminierungsreaktionen sind; R° steht für alle auftretenden Radikale und X für die jeweils zugesetzten Reagentien. Die Reaktivitätsbedingung, die für den Einsatz von Radikalkettenreaktionen in der Synthese erfüllt sein muß, wird dann durch Gleichung (c) beschrieben.

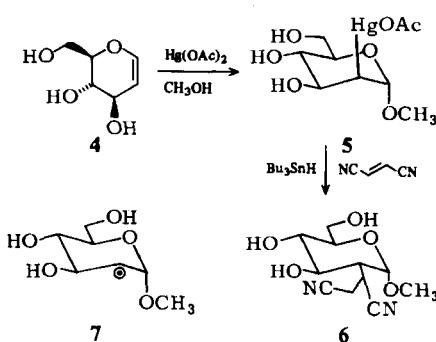
$$r_c = k_c [R^\circ][X] \quad (a)$$

$$r_t = k_t [R^\circ][R^\circ] \quad (b)$$

$$1 < \frac{r_c}{r_t} = \frac{k_c \cdot [X]}{k_t \cdot [R^\circ]} \quad (c)$$

Kohlenstoffradikale reagieren in den meisten Fällen diffusionskontrolliert miteinander; die Geschwindigkeitskonstanten k_t betragen etwa $10^9 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, und sie sind nur sehr wenig von der Temperatur abhängig[⁹]. Die Konzentration der zugesetzten Reaktionspartner X hängt von der Reaktionsführung ab; um die für Synthesen notwendige Größenordnung von k_c abzuschätzen, soll $[X] = 1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ sein. Die Konzentration von Radikalen in Kettenreaktionen hängt ebenfalls von den Reaktionsbedingungen ab, die z. B. die Zerfallsgeschwindigkeit der Radikalinitaloren bestimmen; typische Radikalkonzentrationen in Kettenreaktionen liegen bei $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ [⁹]. Setzt man diese Werte für [X] und $[R^\circ]$ in Gleichung (c) ein, dann ist in Radikalkettenreaktionen $k_c > 10^2 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Demnach müssen beim Einsatz von Kohlenstoffradikalen in der Synthese die Reaktionen zwischen den Radikalen und den Nichtradikalen Geschwindigkeitskonstanten von über $10^2 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ aufweisen. Diese Randbedingung kann Vorteile bei der Planung von Synthesen bringen: Die Homolyse der O–H- und N–H-Bindung aliphatischer Alkohole bzw. Amine[⁹] aber auch die Addition von Alkyradikalen an Carbonylgruppen[¹⁰] von Ketonen und Estern verlaufen bei Raumtemperatur mit Geschwindigkeitskon-

stanten k_c kleiner als $10^2 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Diese funktionellen Gruppen werden bei intermolekularen, radikalischen C–C-Bindungsbildungen demnach nicht angegriffen, so daß Kohlenstoffradikale hohe Chemospezifitäten haben, und ihr Einsatz deswegen auch bei Reaktionen mit komplexen Molekülen erwogen werden sollte. So läßt sich z. B. aus dem Glucal 4 ohne Einführung von Schutzgruppen das C-verzweigte Kohlenhydrat 6 in etwa 50% Gesamtausbeute synthetisieren. Zwischenstufe ist das Radikal 7, das durch Homolyse der C–Hg-Bindung von 5 gebildet wird[¹¹].



2.2. Selektivitätsbedingung

Die zweite Bedingung, die bei Radikalkettenreaktionen erfüllt werden muß, betrifft die Selektivitäten der Radikale. Nur wenn diese unterschiedlich groß sind, treten Radikalkettenreaktionen auf, die für Synthesen Verwendung finden können. So entstehen Produkte aus Alkylhalogeniden und Alkenen in Gegenwart von Tributylzinnhydrid in guten Ausbeuten, wenn sich die Selektivität des Adduktradikals 2, die wesentlich vom Substituenten Y bestimmt wird, deutlich von der des Radikals 1 unterscheidet. Ist 1 ein nucleophiles Alkyradikal, dann eignen sich elektronenarme Alkene, z. B. Acrylonitril, für die Synthese. Bei 20°C addieren sich nucleophile Alkyradikale wie das Cyclohexyl- oder *tert*-Butylradikal mit Geschwindigkeitskonstanten von etwa $10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ an Acrylonitril[¹²]. Das so gebildete Adduktradikal 2 ist wegen der Nitrilgruppe viel weniger nucleophil und es addiert sich an Acrylonitril mit Geschwindigkeitskonstanten von ungefähr $10^2 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ [¹²]. Dies ist so langsam, daß 2 vor der Weiterreaktion mit Acrylonitril von Tributylzinnhydrid abgefangen wird. Die H-Übertragung auf Alkyradikale hat bei 20°C Geschwindigkeitskonstanten, die in der Größenordnung von $10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ [¹³] liegen und nur wenig vom Substituenten am Alkyradikal abhängen. Das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten für die Konkurrenzreaktionen der Radikale 1 bzw. 2 mit Tributylzinnhydrid und Acrylonitril beträgt demnach etwa 1 bzw. 10^4 , sie zeigen also stark unterschiedliche Selektivität. Die Konkurrenzkonstante von 1 könnte vermuten lassen, daß das Alkyradikal R° völlig unselektiv mit Acrylonitril oder Tributylzinnhydrid reagiert. Dies ist nicht der Fall, wenn die Konzentration des Alkens höher ist als die von Tributylzinnhydrid. Das Konzentrationsverhältnis Acrylonitril/Tributylzinnhydrid beeinflußt aber auch die Reaktionen des Adduktradikals 2. Ist der Überschuß an Acrylonitril zu

groß, dann würde auch **2** merklich mit Acrylonitril reagieren. Es gilt also das optimale Konzentrationsverhältnis bei der jeweiligen Synthese zu finden. Dies ist notwendig, weil die Substituenten am Alken einen starken Einfluß auf die Additionsgeschwindigkeit ausüben^[12]. So erhöht sich die Additionsgeschwindigkeit des Cyclohexylradikals um vier Zehnerpotenzen, wenn von **1-Hexen** zu **Acrolein** übergegangen wird^[14].

Die Konkurrenz zwischen Addition an Alkene und H-Einfang spielt für das Tributylzinnradikal **3** keine Rolle, weil bei der H-Übertragung von Tributylzinnhydrid auf **3** wieder **3** entsteht. Für die Synthese entscheidend ist bei **3** vielmehr die Konkurrenz zwischen Addition an das Alken und Halogenabstraktion aus dem Alkylhalogenid. Tatsächlich reagieren Alkylbromide^[15] und elektronenarme Alkene^[16] wie Acrylonitril ähnlich schnell mit **3**. Da in der Synthese mit relativ hohen Konzentrationen an Acrylonitril gearbeitet wird, kann man die unerwünschte Addition von **3** an dieses Alken durch Konzentrationsvariation nur wenig beeinflussen. Besser ist es, vom Alkylbromid zum 10-100mal reaktiveren Alkyliodid^[15] überzugehen. Die Halogenübertragung von Monohalogenalkanen auf die Kohlenstoffradikale **1** und **2** spielt keine Rolle, weil deren Geschwindigkeitskonstanten relativ klein sind^[17].

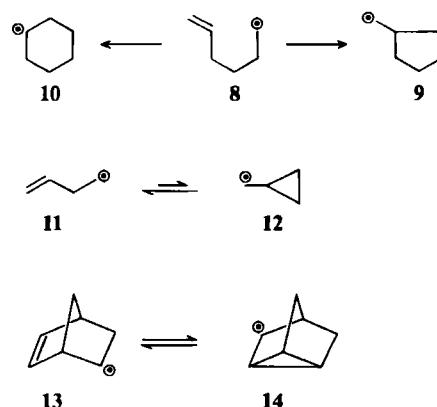
Diese Analyse ist notwendig, will man Radikalkettenreaktionen in der Synthese verwenden. Um abzuschätzen, ob sich bestimmte Reaktionen für Synthesen eignen, muß man die Größenordnung ihrer Geschwindigkeitskonstanten kennen. In den letzten Jahren sind viele Geschwindigkeitskonstanten von Radikalreaktionen bestimmt worden, so daß die wichtigsten bekannt sind^[18]. Dabei haben Radikalreaktionen den großen Vorteil vor ionischen Reaktionen, daß das Lösungsmittel die Reaktionen nur wenig beeinflußt^[19].

3. Zinnmethode

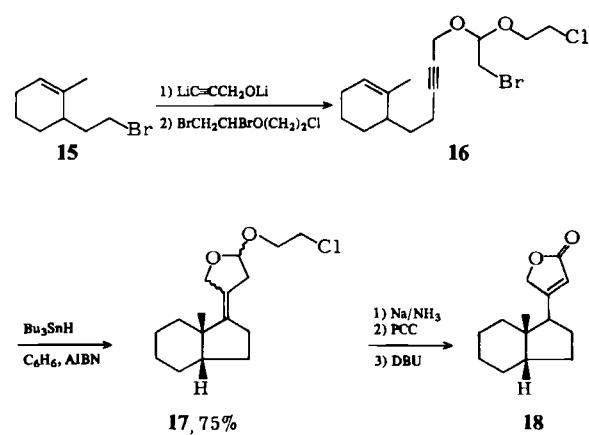
Es ist schon seit über 20 Jahren bekannt, daß bei der Reduktion von Alkylhalogeniden mit Trialkyl- und Triarylzinnhydriden Alkylradikale gebildet werden^[20], die alle typischen Radikalreaktionen eingehen. Im Rahmen dieser Übersicht werden nur C-C-Verknüpfungen besprochen, wobei zwischen intramolekularen und intermolekularen unterschieden werden soll.

3.1. Intramolekulare C-C-Verknüpfungen (Cyclisierungen)

Seit den Untersuchungen von *Lamb* et al.^[21] sowie *Walling* et al.^[22] ist bekannt, daß das 5-Hexenylradikal **8** kinetisch kontrolliert bevorzugt zum Fünfring **9** cyclisiert, während thermodynamisch kontrolliert der Sechsring **10** gebildet wird^[23]. Radikalische Cyclisierungen sind besonders von *Beckwith*^[24], *Ingold*^[24b], *Wilt*^[25], *Julia*^[26] und *Surzur*^[27] gründlich studiert und in Übersichten beschrieben worden. Das thermodynamisch weniger stabile Cyclopentylmethylradikal **9** bildet sich schneller, da die Addition von Radikalen an Alkene über einen unsymmetrischen Übergangszustand verläuft, der bei der Fünfringbildung sterisch günstiger ist. Auch nach den Baldwin-Regeln^[28] ist die Fünfringbildung als *5-exo-trig*-Reaktion schneller als die *6-endo-trig*-Reaktion der Sechsringbildung. 6-Heptenylradikale cyclisieren sowohl zum Sechsring als auch zum Siebenring. Einfache Cyclopropan- und Cyclobutanderivate können auf diesem Weg jedoch nicht gebildet werden. Zwar cyclisiert das Homoallylradikal **11** rasch zum Cyclopropylmethylradikal **12**, dieses reagiert aber sehr schnell zum stabileren **11** zurück^[29]. Nur in Systemen wie dem Norbornenylradikal **13**, in dem ein Großteil der Ringspannung des Dreiringes schon im Homoallylradikal auftritt^[30], läßt sich das cyclische Radikal **14** abfangen^[30,31].



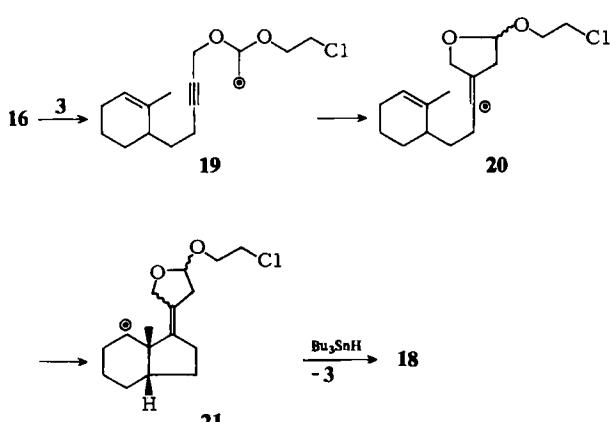
Die Anwendungen dieser Cyclisierungsreaktionen haben vor 1980 besonders *Julia* und *Beckwith* studiert. Seit 1981 wurden diese Methoden zur Synthese fast gleichzeitig in mehreren Laboratorien eingesetzt. Bahnbrechend waren dabei die Arbeiten von *Stork*, der neben Alkyl- auch Vinylradikale verwendete und Cyclisierungen mit offenkettigen und cyclischen Doppel- und Dreifachbindungssystemen durchführte. Ein besonders schönes Beispiel ist die Synthese des Butenolids **18** (PCC: Pyridiniumchlorochromat, DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en)^[32]. Das aus **15** leicht herstellbare Bromid **16** cyclisiert in einer Radikalkettenreaktion zu **17**, wobei 2,2'-Azobis(isobutyronitril) (AIBN) als Kettenstarter und Bu_3SnH als H-Überträger eingesetzt wurden.



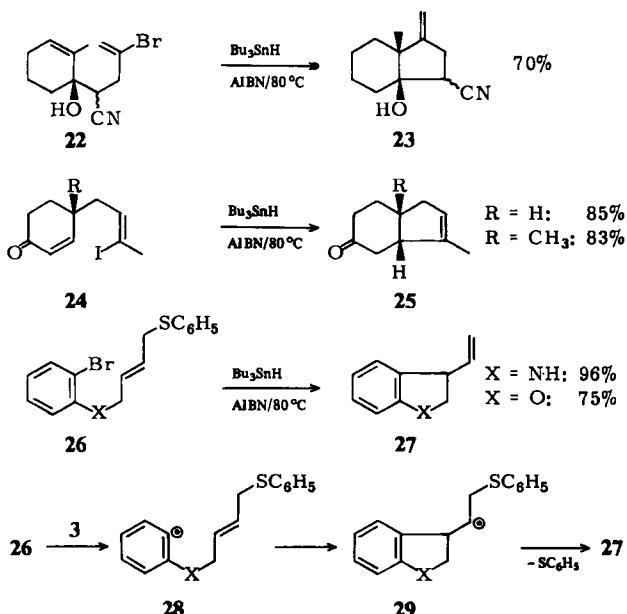
Die Tributylzinnradikale **3** abstrahieren das Bromatom von **16** und lassen die unreaktivere C-Cl-Bindung intakt.

Das so entstandene Alkylradikal **19** greift die Dreifachbindung in einer *exo-dig*-Reaktion^[28] unter Bildung des Vinylradikals **20** an, das mit der Doppelbindung des Cyclohexens in einer *exo-trig*-Reaktion reagiert (**20** → **21**). Erst jetzt kann die intermolekulare H-Übertragung durch Bu₃SnH eingreifen, wobei **18** und das kettentragende Radikal **3** entstehen, das erneut die C–Br-Bindung von **16** spaltet.

Die Anellierung des Fünfrings an den Sechsring verläuft dabei stereoselektiv als *cis*-Verknüpfung. Dagegen ist der Angriff des Alkylradikals an die Dreifachbindung (**19** → **20**) bezüglich der β-Chlorethoxygruppe unselektiv. Auch reagiert das so entstandene Vinylradikal **20** von beiden Seiten aus mit gleicher Geschwindigkeit.

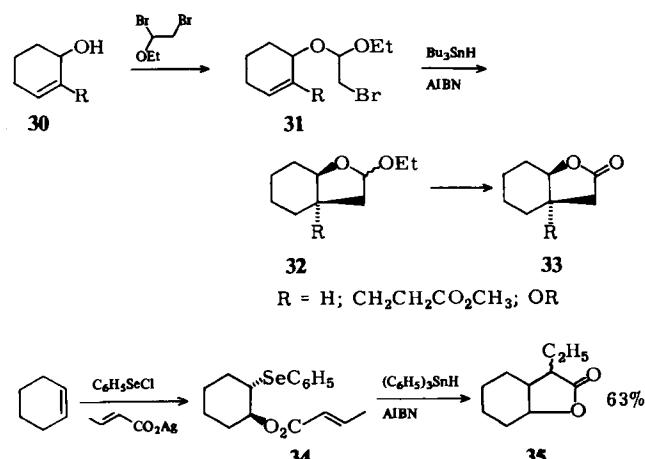


Vinylradikale lassen sich auch direkt aus Vinylbromiden und -iodiden erzeugen, wobei Produkte mit einer exocyclischen (**22** → **23**)^[33] oder einer endocyclischen Doppelbindung (**24** → **25**)^[34] gebildet werden können. Durch die hohe



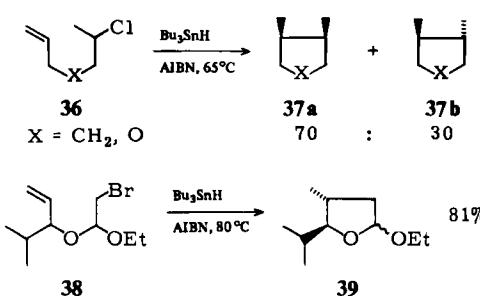
Chemoselektivität wird die OH-Gruppe in **22** nicht angegriffen; die leichte Bildung des quartären C-Atoms in **23**

ist bemerkenswert. Aus Phenylbromiden wie **26** erhält man benzanellierte Bicyclen wie **27**^[35]. Bei der Bildung von **27** tritt als zusätzlicher Schritt ein β-Bindungsbruch (**29** → **27**) auf. Eine solche unimolekulare Homolyse ist besonders rasch, wenn die β-Position zum Radikalzentrum Schwefel-, Brom-, Iod- oder Metallsubstituenten trägt^[36]. Der Bruch der festeren C–O-, C–N-, C–C- oder C–H-Bindungen ist dagegen viel langsamer als die H-Übertragung durch Bu₃SnH.



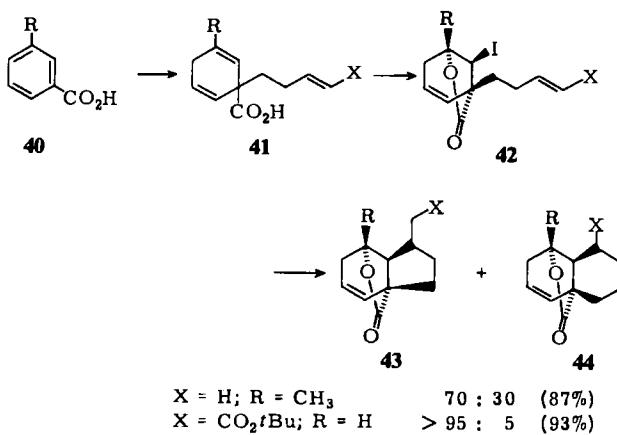
Sehr elegant lassen sich mit diesen Radikalreaktionen γ -Lactone aus Alkenen synthetisieren. So entsteht **33** durch Cyclisierung des aus **30** erhaltenen Bromids **31** zu **32** und dessen Oxidation^[37]. Bei der Synthese des γ -Lactons **35** bildet sich das Radikal aus dem Selenid **34**^[38].

Typisch für diese radikalischen Cyclisierungen zu Fünfringen ist, daß die Anellierung an cyclische Alkene aus sterischen Gründen zu den *cis*-Produkten führt. Untersuchungen von Beckwith et al.^[39] haben gezeigt, daß Cyclisierungen offenkettiger 5-Hexenylradikale, die in Position 1 oder 3 Substituenten tragen, ebenfalls bevorzugt, *cis*-disubstituierte Cyclopentane liefern (**36** → **37**). Diese *cis*-Cyclisie-

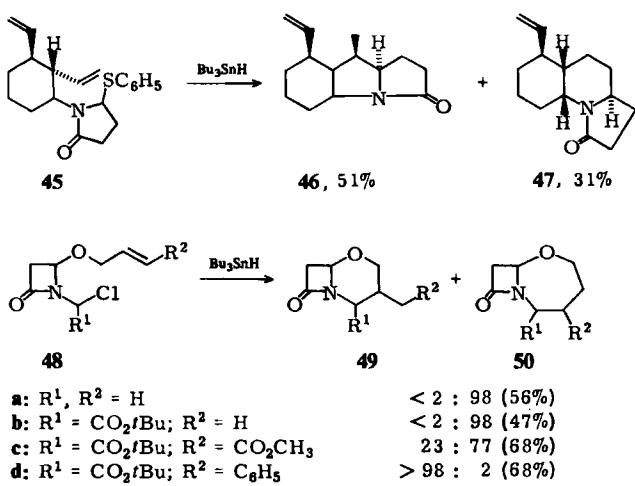


rung wird über anziehende Wechselwirkungen zwischen der Methylgruppe und der π -Bindung gedeutet, die bei den sehr frühen Übergangszuständen der radikalischen Additionen an Alkene auftreten können. Mit 2- oder 4-substituierten „5-Hexenylradikalen“ entstehen dagegen bevorzugt *trans*-disubstituierte Produkte, wie die Bildung von **39** aus **38** belegt^[37a].

Daß neben Fünfringen bei diesen Radikalreaktionen auch Sechsringe entstehen können, soll an der von Hart et al.^[40] ausgearbeiteten Synthese der Cyclisierungsprodukte **43** und **44** demonstriert werden. Nach Birch-Reduktion und Alkylierung von **40** sowie anschließender Iodlactonierung von **41** entsteht **42**, das in einer Radikalreaktion **43** und **44** ergibt. Das Verhältnis **43/44** läßt sich durch Variation der Substituenten beeinflussen. So erhöht die Einführung einer *tert*-Butylestergruppe an der endständigen Doppelbindung den Anteil des Fünfringproduktes. Als Ursache hierfür wird angenommen, daß mit der *tert*-Butylestergruppe die Sechsringbildung sterisch gehindert und die Fünfringbildung durch Vergrößerung des LUMO-Koeffizienten am β-ständigen vinylischen C-Atom^[12] erleichtert wird.

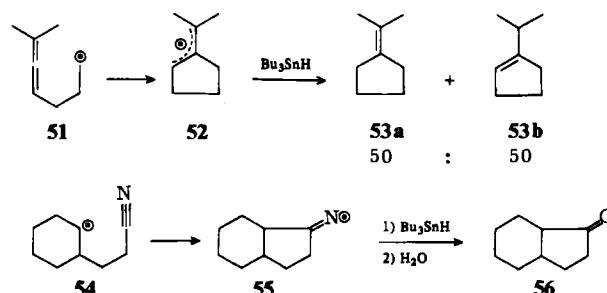


Auch heterosubstituierte Alkylradikale lassen sich in diesen Synthesen einsetzen. So entstehen aus dem Amidoalkylradikal, das durch Desulfurierung von **45** intermediär auftritt, die Fünf- und Sechsringprodukte **46** bzw. **47**^[41]. Auch Untersuchungen von Bachi et al.^[42] zeigen, daß der hohe Anteil des Produktes mit dem größeren Ring typisch für Cyclisierungen von Amidoalkylradikalen zu sein scheint. So entsteht aus **48a** ausschließlich das Siebenringprodukt **50a**. Aber auch bei den radikalischen Cyclisierungen der β-Lactamderivate **48** gelingt es, die Bildung der



Produkte mit dem kleineren Ring durch sterisch anspruchsvolle, polare und radikalstabilisierende Substituenten am endständigen C-Atom der Mehrfachbindung zu begünstigen.

Als intramolekulare Abfänger der Radikale für C-C-Verknüpfungen können außer einfachen Doppel- und Dreifachbindungen auch $\text{C}=\text{C}=\text{C}$ ^[43] (**51**→**52**) und $\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppen^[44] (**54**→**55**) eingesetzt werden. Die Carbonylgruppe eignet sich dagegen nicht für solche Reaktionen, vermutlich weil das primär gebildete Alkoxyradikal zu rasch einem β-Bindungsbruch unterliegt^[45].



3.2. Intermolekulare C-C-Verknüpfungen

Wegen der ungünstigen Aktivierungsentropien sind intermolekulare Reaktionen deutlich langsamer als intramolekulare Cyclisierungen. So ist die Aktivierungsentropie der Addition von Ethyleradikalen an 1-Hexen um 14 e.u. negativer als die der Cyclisierung des 5-Hexenylradikals^[46]; in den Aktivierungsenthalpien unterscheiden sich diese beiden Reaktionen dagegen nur unwesentlich. Dieser ungünstige Entropieeffekt läßt sich durch elektronenziehende Substituenten am Alken, die die Aktivierungsenthalpie herabsetzen^[47], kompensieren. Bei der Addition von Cyclohexylradikalen an Acrolein ist die Reaktionsgeschwindigkeit bei 20°C um fast vier Zehnerpotenzen höher als bei der Addition an 1-Hexen^[12, 14]; die Geschwindigkeitskonstanten liegen dann bei etwa $10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ^[12]. Elektronenarme Alkene sind demnach reaktiv genug, um in diesen Synthesen eingesetzt werden zu können. Außerdem entstehen bei Additionen von nucleophilen Alkylradikalen an elektronenarme Alkene „umgepolte“ Radikale, so daß auch die Selektivitätsbedingung für Radikalkettenreaktionen erfüllt ist. In Tabelle 1 sind C-C-Verknüpfungen einiger typischer Alkene mit primären, sekundären und tertiären Alkylhalogeniden zusammengestellt^[3, 48].

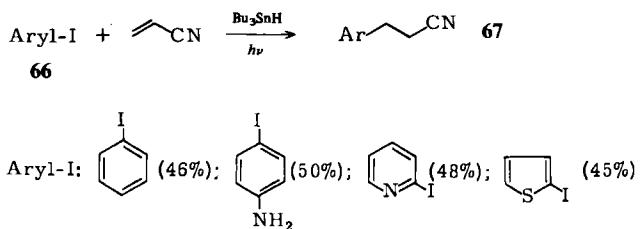
Die Produkte entstehen mit Iodiden und Bromiden in hohen Ausbeuten, wobei häufig mit Zinnhydriden im Unterschluß gearbeitet werden kann, wenn das entstehende Tributylzinnhalogenid durch NaBH_4 wieder in das Zinnhydrid überführt wird. C-C-Verknüpfungen finden bei Alkylchloriden nicht statt, da diese nicht in der Lage sind, mit dem elektronenarmen Alken um die Tributylzinnradikale zu konkurrieren. Die Anwendungsbreite der Zinnmethode zeigt die C-C-Verknüpfungen mit dem Iodlacton **57**^[49], dem Glucosylbromid **59**^[50] und dem chiralen Iodid **61**^[51].

Die Halogenide **57**, **59** und **61** haben β-C–O-Bindungen, die bei der Bildung und den Reaktionen der Radikale intakt bleiben, so daß keine Racemisierung an dem zum

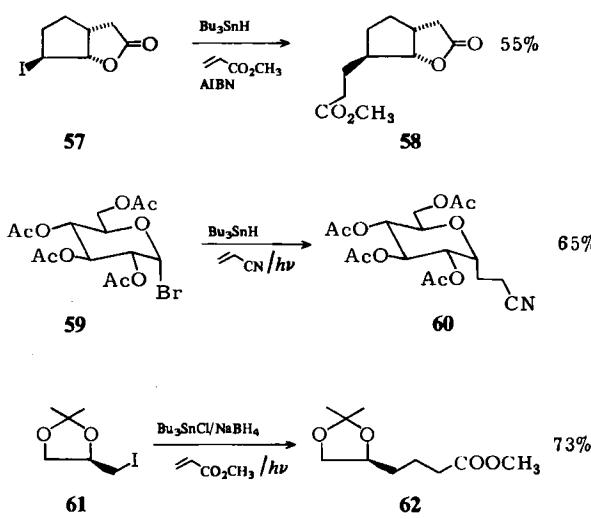
Tabelle 1. Photochemisch initiierte C-C-Verknüpfungen zwischen Alkylhalogeniden und Alkenen (5 Moläquivalente) mit Tributylzinnchlorid (0.2 Moläquivalente) und NaBH₄ (1.3 Moläquivalente).

Alkylhalogenid	Alken	Produkt [%]
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ I	H ₂ C=CHCN	80
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ Br	H ₂ C=CHCN	68 [c]
cyclo-C ₆ H ₁₁ I	H ₂ C=CHCN	95
cyclo-C ₆ H ₁₁ I	H ₂ C=CHCOCH ₃	85
cyclo-C ₆ H ₁₁ I	H ₂ C=CHCHO	90 [c]
cyclo-C ₆ H ₁₁ I	H ₂ C=CHCO ₂ CH ₃	85
cyclo-C ₆ H ₁₁ I	H ₂ C=CHC ₆ H ₅	83
cyclo-C ₆ H ₁₁ I	H ₂ C=CCICN	80 [c]
cyclo-C ₆ H ₁₁ I	H ₂ C=C(CH ₃)CN	91
cyclo-C ₆ H ₁₁ I	H ₂ C=CCl ₂	87; 90 [c]
cyclo-C ₆ H ₁₁ I	NCCH=CHCN [a]	72 [c]
cyclo-C ₆ H ₁₁ I	H ₅ C ₂ O ₂ CCH=CHCO ₂ C ₂ H ₅ [a]	78
cyclo-C ₆ H ₁₁ I	CH ₃ CH=CHCN [b]	86 [d]
cyclo-C ₆ H ₁₁ Br	H ₂ C=CHCN	80 [c]
t-C ₄ H ₉ I	H ₂ C=CHCN	87; 98 [c]
t-C ₄ H ₉ Br	H ₂ C=CHCN	62

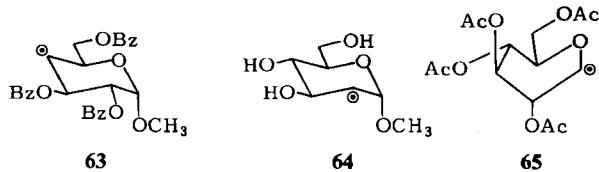
[a] *trans*-Alken. [b] 45 : 55-*cis* : *trans*-Mischung. [c] Reaktion in siedendem Toluol mit 1.2 Moläquivalenten Tributylzinnhydrid und AIBN als Radikalstabilisator. [d] Photochemische Reaktion mit 10 Moläquivalenten Alken.



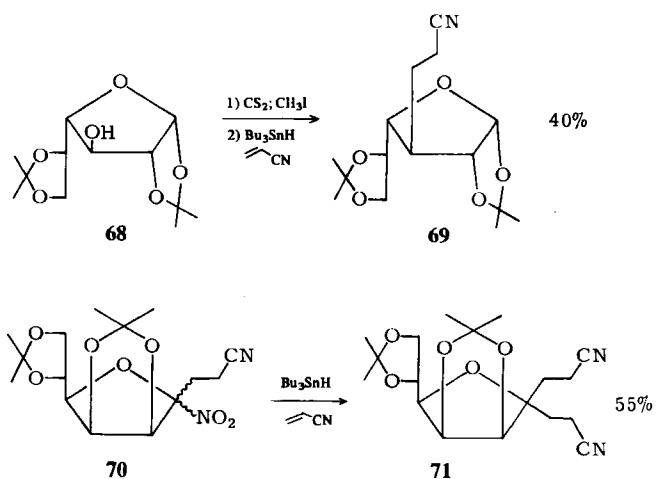
Anstelle von Halogeniden können auch Alkohole, Selenide und tertiäre Nitroverbindungen für die C-C-Verknüpfungen nach der Zinnmethode eingesetzt werden. Dabei müssen die Alkohole, wie bei der Reduktion nach *Barton* et al.^[54], in Xanthogenate oder andere Thioderivate überführt werden; aus dem Galactosederivat **68** entsteht so mit Acrylonitril ausschließlich **69**^[55]. Auch für die C-C-Verknüpfung mit tertiären Nitroverbindungen sei ein Beispiel aus der Kohlenhydratchemie gewählt. So führt die Umsetzung von **70** mit Acrylonitril zu **71**, wobei ESR-Daten zeigen, daß die Nitrogruppe erst nach Einelektronenübertragung aus dem Zinnradikal und NO₂-Abspaltung das Zuckerradikal liefert^[55]. Es läuft hier also die für viele Nitroverbindungen typische SRN1-Reaktion ab, wobei das Zinnradikal der Elektronendonator ist.



Radikalzentrum benachbarten chiralen Zentren auftritt. Dabei finden mit den aus **57** und **59** erzeugten Radikalen die C-C-Verknüpfungen mit hoher Stereoselektivität statt. Überraschend ist die Bildung des C-Desoxyglucosids **60**, bei dem die neue C-C-Bindung axial steht, obwohl die Kohlenhydratradikale **63** (Bz: Benzoyl) und **64** von Acrylonitril und besonders von Fumaronitril bevorzugt äquatorial angegriffen werden^[5, 52]. Nach ESR-Messungen liegt das aus **59** gebildete Glucosylradikal **65** in Wannenkonformation vor^[53], so daß **60** ebenfalls durch äquatorialen Angriff entsteht.



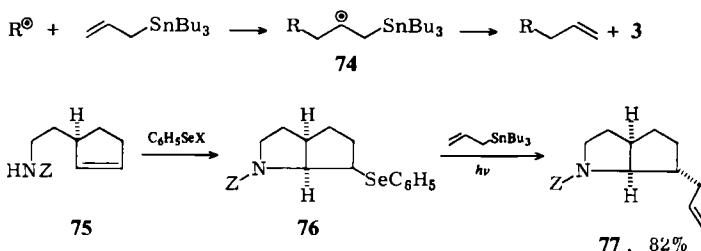
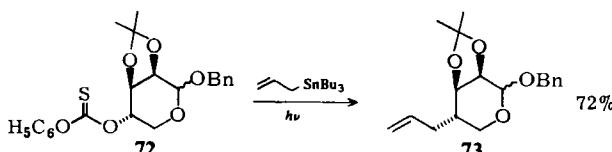
Daß sich diese C-C-Verknüpfungen auch auf aromatische Systeme übertragen lassen, zeigen die Umsetzungen mit den Iodiden **66**^[48].



Isocyanide konnten bisher nicht für C-C-Verknüpfungen eingesetzt werden, obwohl sie glatt mit Tributylzinnhydrid über Radikale zu Kohlenwasserstoffen reduziert werden können^[56]. Die Ursache dafür liegt wie bei den Chloriden darin, daß sie nicht mit dem zugesetzten Alken um die Zinnradikale konkurrieren können.

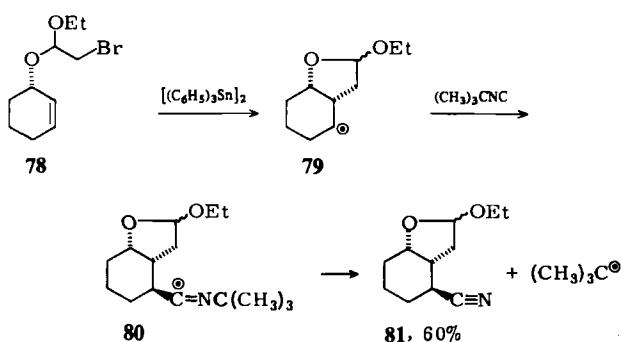
Radikalkettenreaktionen via Organozinnverbindungen, bei denen jedoch kein H-Donor eingreift, haben *Keck*, *Danishefsky*, *Baldwin* und *Stork* ausgearbeitet. So führt die Umsetzung des Pentosederivats **72** mit der Allylzinnverbindung zum Pseudomonosäurederivat **73**^[57] (Bn: Benzyl). Die Reaktion verläuft über das Kohlenhydratradikal R[•] und das Adduktradikal **74**, das in einem β-Bindungsbruch ein Tributylzinnradikal abspaltet. Dieses greift die Thio-gruppe von **72** an und liefert das Kohlenhydratradikal R[•] zurück.

Danishefsky et al.^[58] wandten diese Methode auf das Selenid **76** (Z: Benzyloxycarbonyl) an. Vor der Bildung des C-C-Verknüpfungsproduktes **77** wird die C-Se-Bindung von **76** homolytisch gespalten. *Baldwin* et al.^[59] verwende-

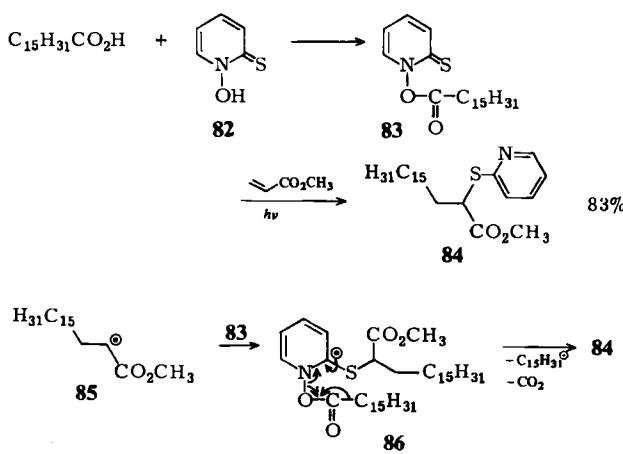


ten Vinylstannane, die nach Addition von Alkylradikalen und β -Bindungsbruch Substitutionsprodukte liefern.

Für die Synthese des Nitrils **81** setzten Stork et al.^[60] äquimolare Mengen von Hexaphenyldistannan ein, das nach Homolyse ein Bromatom aus **78** abstrahiert. Spontane Cyclisierung liefert Radikal **79**, das mit *tert*-Butylisocyanid zum Adduktradikal **80** reagiert. Durch anschließende Abspaltung des *tert*-Butylradikals entsteht dann das Nitril **81**. Die Folgereaktionen des *tert*-Butylradikals sind nicht untersucht worden. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß es die primäre C–Br- oder die Sn–Sn-Bindung angreift. Vermutlich reagiert es unter Radikalkombination und Disproportionierung ab, so daß das Nitril **81** nicht in einer Radikalkettenreaktion entsteht.



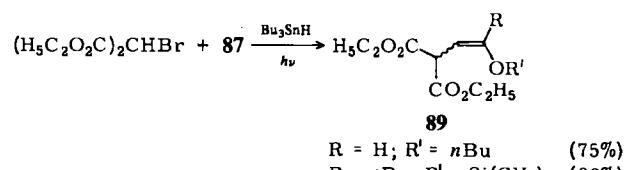
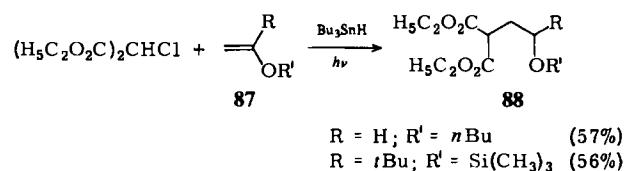
Eine Methode, bei der man ganz ohne Zinnverbindungen auskommt, haben Barton et al.^[61] entwickelt. Dabei wird von einer Carbonsäure, z. B. Palmitinsäure ausgegangen, die mit einer Thiohydroxamsäure, z. B. 82, in das ge-



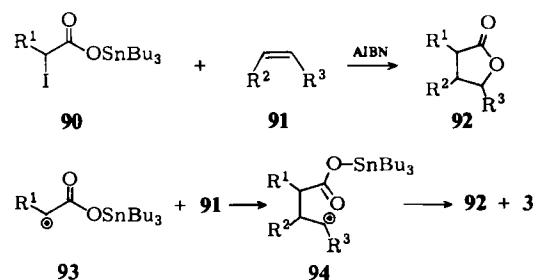
mischte Anhydrid **83** überführt wird. Photolyse in Gegenwart von Acrylester liefert **84**, in dem neben einer C–C-eine C–S-Bindung gebildet wurde. Dieses Produkt entsteht durch Angriff des Alkylradikals an das Alken und Reaktion des Adduktradikals **85** mit der Thioverbindung **83**. Doppelter β -Bindungsbruch lässt aus **86** das Produkt **84** und das kettentragende Alkylradikal entstehen.

3.2.1. Elektrophile Radikale

Intermolekulare C-C-Verknüpfungen mit elektrophilen Radikalen sind in einer Radikalkettenreaktion nur beim Einsatz elektronenreicher Alkene möglich, weil dann die Reaktionsgeschwindigkeit ausreichend groß ist, und sich die Selektivität der Kohlenstoffradikale genügend unterscheidet. So liefert die Umsetzung des Chlormalonesters mit den Enolethern **87** die Additionsprodukte **88**^[62]. Dagegen entstehen aus Brommalonester mit **87** die Substitutionsprodukte **89**, weil die Adduktradikale rascher ein Bromatom aus dem Brommalonester abstrahieren als ein H-Atom aus Tributylzinnhydrid^[62]. Nachfolgende HBr-Eliminierung liefert dann die substituierten Enolether. Mit Brommalonester kann man deswegen auch in Abwesenheit von Zinnhydriden arbeiten, wenn die Radikalreaktion photochemisch gestartet wird.



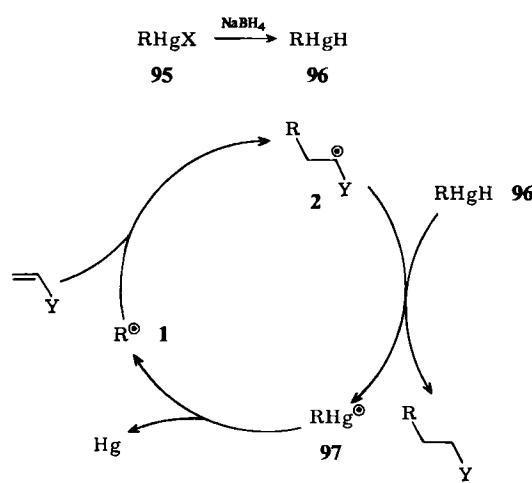
Eine interessante Variante dieser Arbeitsweise haben kürzlich Kraus et al.^[63] durchgeführt. Bei der Umsetzung des α -Iodesters **90** mit Alkenen in Gegenwart von AIBN als Radikalstarter entstehen die γ -Lactone **92** in guten Ausbeuten. Zwischenstufen sind die Radikale **93** und **94**; **93** addiert sich an die Alkene **91** zu **94**, das entweder radikalisch oder nach Jodeinsang ionisch cyclisiert.



4. Quecksilbermethode

Neben Organozinnverbindungen sind in den letzten Jahren besonders Organoquecksilerverbindungen für die Bil-

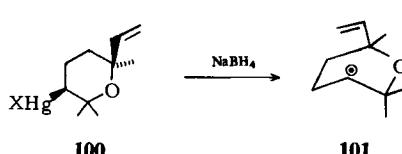
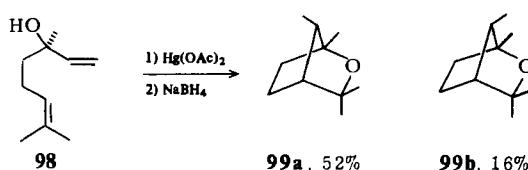
dung von C–C-Bindungen in Radikalkettenreaktionen verwendet worden. Dabei entstehen die Alkylradikale durch Umsetzung von Alkylquecksilbersalzen **95** (X bevorzugt Halogenid oder Acetat) mit Bor^[64] oder Zinnhydriden^[11]. Stereochemische^[65], polarographische^[66] und kinetische^[67,68] Studien machen es wahrscheinlich, daß ein Organoquecksilberhydrid **96** gebildet wird, das nach H-Abstraktion das labile Alkylquecksilberradikal **97** liefert. Dieses zerfällt spontan in Quecksilber und Alkyrradikal^[69]. Die Rolle des H-Donors, der die Adduktradikale **2** vor ihrer Polymerisation abfängt, übernimmt das Alkylquecksilberhydrid **96**.



Der Vorteil der Quecksilbermethode gegenüber der Zinnmethode liegt in den milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, ohne Licht) und den sehr kurzen Reaktionszeiten (wenige Minuten); auch ist die Abtrennung von Quecksilber im allgemeinen problemlos möglich. Allerdings ist das Alkylquecksilberhydrid ein besserer H-Donor^[67] als Trialkylzinnhydrid, so daß die Quecksilbermethode nur mit sehr reaktiven Alkenen in der Synthese erfolgreich eingesetzt werden kann.

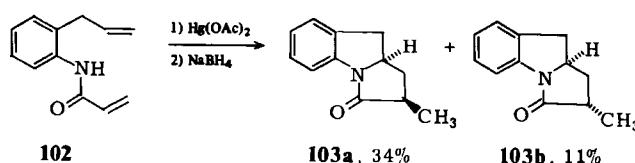
4.1. Intramolekulare C-C-Verknüpfungen (Cyclisierungen)

Das 5-Hexenylradikal aus Quecksilbersalzen verhält sich genauso wie das mit **3** erzeugte, d. h. es cyclisiert überwiegend zum Fünfring. Diese Reaktion wurde genutzt, um die Kinetik der H-Abstraktion^[68] und der C-C-Verknüpfung^[67] zu studieren. Einige Anwendungen in der Synthese zeigen die folgenden Beispiele: So entsteht bei der Mercurierung von Linalool **98** und anschließender Re-

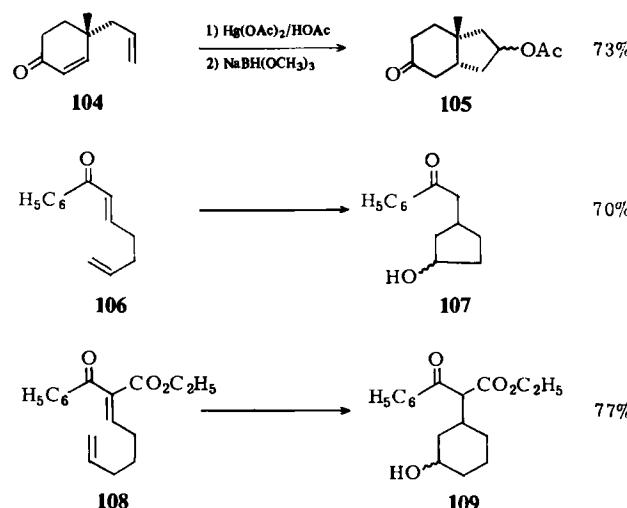


duktion der Bicyclus **99** in 68% Ausbeute^[70]. Die Reaktion verläuft über die monocyclische Organoquecksilerverbindung **100**, die durch elektrophilen Angriff von Quecksilberacetat auf die elektronenreichere Doppelbindung von **98** und intramolekulare Abfangreaktion durch die OH-Gruppe gebildet wird. Homolyse der C–Hg-Bindung liefert das Radikal **101**, das via Cyclisierung und H-Einfang in den Bicyclus **99** übergeht.

Danishefsky et al.^[71] setzten bei der Synthese des benzanellierten Bicyclus **103** das Dien **102** ein, bei dem die Amidfunktion als nucleophile Nachbargruppe im Mercurierungsschritt eingreift.



Die unterschiedliche Reaktivität von Doppelbindungen in der elektrophilen Solvomercurierung wurde auch bei den Synthesen der Cyclisierungsprodukte **105**, **107** und **109** genutzt^[72]. Allerdings greift hier Essigsäure oder Wasser im Mercurierungsschritt als intermolekulares Nucleophil ein.



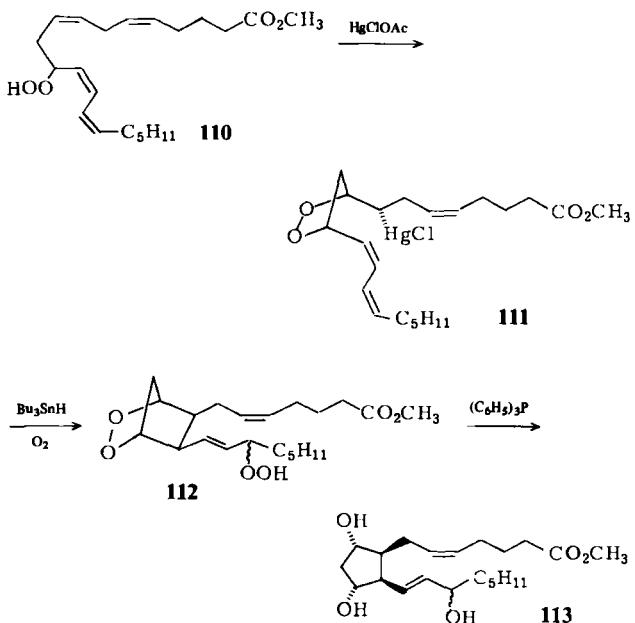
Kürzlich fanden *Corey et al.*^[73] im Zuge einer Prostaglandinsynthese, daß die Organoquecksilerverbindung **111** den Bicyclus **112** liefert, in dem die beiden Substituenten *cis*-ständig sind. Offenbar überwiegen in dem frühen Übergangszustand dieser radikalischen Cyclisierung die anziehenden Wechselwirkungen zwischen den Doppelbindungssystemen.

4.2. Intermolekulare C-C-Verknüpfungen

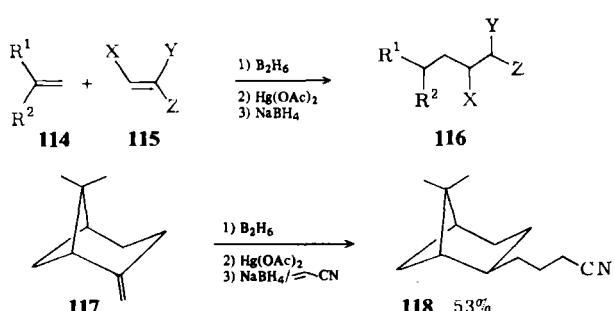
Die Vielseitigkeit der Quecksilbermethode besteht darin, daß Organoquecksilbersalze aus Alkenen, Cyclopropanen und Ketonen gut zugänglich sind.

4.2.1. Quecksilerverbindungen aus Alkenen

In Eintopfreaktionen lassen sich Alkene mit endständigen elektronenreichen Doppelbindungen **114** mit elektro-



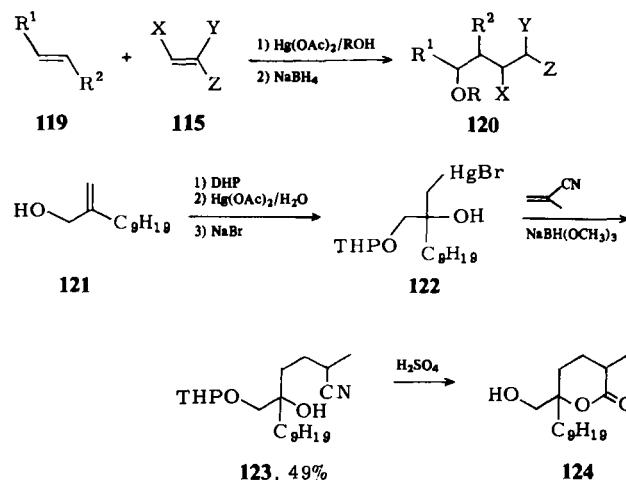
nenarmen Alkenen **115** zu den Produkten **116** reduktiv verknüpfen^[74]. Die Reaktion verläuft über Hydroborierung der elektronenreichen Doppelbindung, Umwandlung der Bor-Kohlenstoff- in die Quecksilber-Kohlenstoffbindung und Reduktion zu Radikalen, die mit den Alkenen **115** die



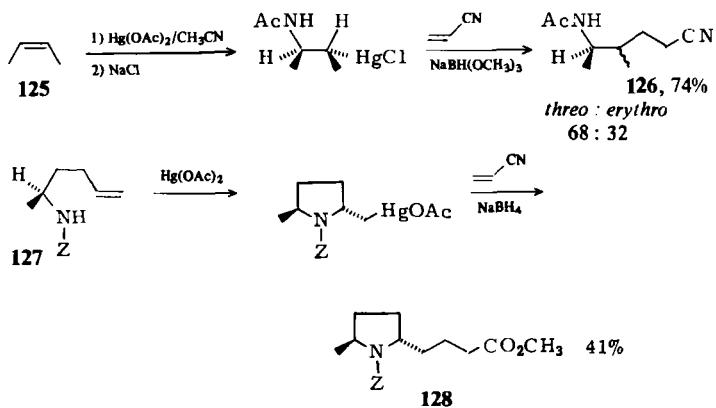
Produkte **116** bilden. Die Substituenten R^1 und R^2 an der Doppelbindung von **115** können breit variiert werden; als Abfänger für die Radikale eignen sich besonders Acrylonitril, Acrylester, α -Chloracrylester und Maleinsäureanhydride. So liefert z. B. β -Pinen **117** in 53% Gesamtausbeute mit Acrylonitril stereo- und regioselektiv das C-C-Verknüpfungsprodukt **118**^[74].

Trägt das radikalisch angegriffene Alken eine Gruppe, die in einem raschen β -Bindungsbruch abgespalten wird, dann erhält man bei der photoinitierten Umsetzung mit Alkylquecksilbersalzen die Substitutionsprodukte^[75]. Erzeugt man die Organoquecksilbersalze durch Solvomercurierung von elektronenreichen Alkenen **119**, dann lässt sich eine weitere funktionelle Gruppe einführen^[76]. Auch diese Synthesen können als Eintopfreaktionen durchgeführt werden. Nach Solvomercurierung wird mit Dichlormethan verdünnt, das elektronenarme Alken in etwa dreifachem Überschuss zugesetzt und durch Zugabe eines Hydridüberträgers die zentrale C–C-Bindung in **120** radikalisch ge-
knüpft. Wie Barluenga et al.^[77] gezeigt haben, ist es häufig günstig, die Umsetzungen als Zweiphasenreaktionen in Wasser/Dichlormethan mit Trilon B als Phasentransferkatalysator durchzuführen.

Die Einführung einer weiteren funktionellen Gruppe bei dieser Reaktion ermöglicht Folgereaktionen, z. B. die Lactonisierung^[78], wenn die Solvomercurierung in Gegenwart von Essigsäure oder Wasser stattfindet; Kozikowski et al.^[79] synthetisierten nach dieser Methode aus dem Allylalkohol **121** über die Zwischenprodukte **122** und **123** das Antibioticum Malingolid **124** als racemisches Diastereomerengemisch (DHP: Dihydropyran, THP: Tetrahydropyran).

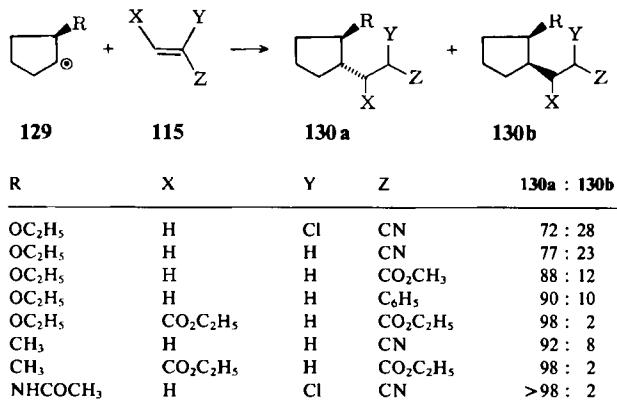


Verwendet man Stickstoffnucleophile, dann wird eine C–N-Bindung gebildet. Das Nucleophil kann dabei intermolekular^[80], z. B. **125** → **126**^[81], oder intramolekular^[82], z. B. **127** → **128**^[83], in die Reaktion eingreifen.

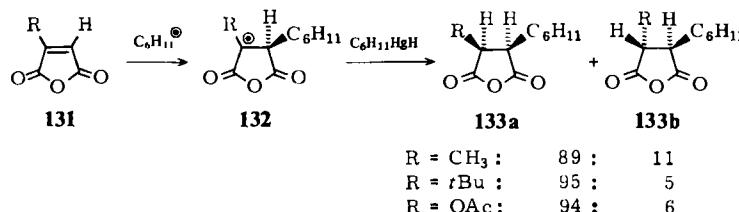


Bei der Bildung von **120** aus den Alkenen **115** und **119** entstehen bis zu vier Chiralitätszentren. Die Einführung des ersten chiralen Zentrums geschieht bei der Solvomercurierung, eine Reaktion, die mit cyclischen^[84] und offenkettigen^[85] Alkenen durch asymmetrische Induktion in recht hohen Diastereoselektivitäten durchgeführt werden kann. Die Homolyse der C–Hg-Bindung liefert Radikale; cyclische Radikale reagieren selektiv. So zeigt die C-C-Verknüpfung mit α -ethoxysubstituierten Cyclopentylradikalen **129** ($R=OC_2H_5$), daß der Anteil der *trans*-Addition beim Übergang von α -Chloracrylonitril zu Styrol von 72% auf 90% zunimmt^[86]. Dies kann mit der abnehmenden Reaktivität der Alkene^[12] erklärt werden, weil sich im späteren Übergangszustand der langsameren Reaktion die sterischen Effekte stärker bemerkbar machen als im früheren Übergangszustand der schnelleren Reaktion. Ein Substitu-

ent am angegriffenen, vinylischen C-Atom des Alkens führt ebenfalls zur Erhöhung der Stereoselektivität^[87], weil dieser die sterische Abstoßung bei der radikalischen Addition vergrößert^[12]. Auch der Substituent am Radikalzentrum übt Einfluß auf das *trans*:*cis*-Verhältnis aus. Dabei schirmt eine Amidogruppe^[88] das benachbarte Radikalzentrum stärker ab als eine Methylgruppe^[89], die wiederum einen größeren Effekt als eine Ethoxygruppe^[86] ausübt. Mit substituierten Sechsringradikalen sind die Selektivitäten etwas geringer^[86–89], können aber in Einzelfällen, z. B. den Kohlenhydratradikalen^[3, 11, 50, 52], sehr ausgeprägt sein.

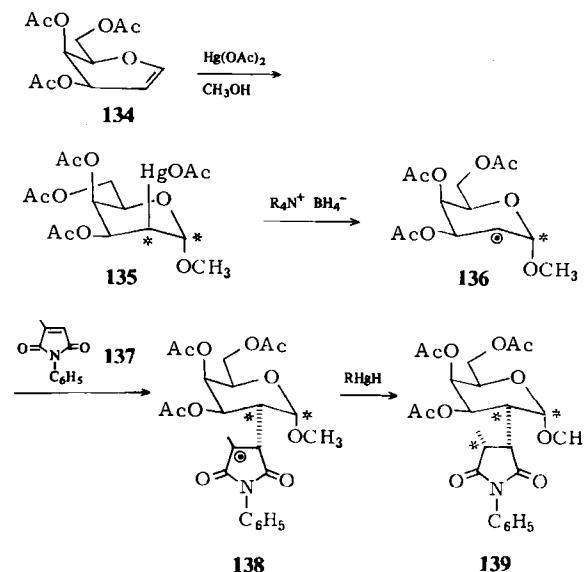


Das letzte Chiralitätszentrum wird durch H-Einfang erzeugt, wobei wieder die unterschiedliche Abschirmung des Radikalzentrums durch den benachbarten Substituenten die entscheidende Rolle spielt. Weil bei dieser Reaktion aber das kleine Wasserstoffatom übertragen wird, entsteht hierbei bevorzugt das thermodynamisch instabile *cis*-Produkt. Dies zeigen die H-Einfangreaktionen der aus Cyclohexylquecksilbersalzen und Maleinsäureanhydriden 131 in Gegenwart von NaBH₄ erzeugten Radikale 132, bei deren Produkten der *cis*-Anteil bis auf 95% steigt^[90].

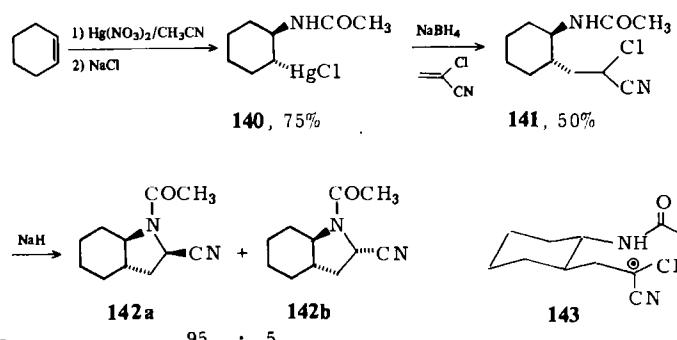


Ein Beispiel, bei der die Bildung von drei der vier Chiralitätszentren mit asymmetrischer Induktion von mindestens 95% abläuft, ist die C-C-Verknüpfung des Galactals 134 mit dem Methylmaleinsäureimid 137^[52]. Die Mercurierung findet in *cis*-Stellung zu den dirigierenden OAc-Substituenten in 134 statt. Anschließender *trans*-Angriff des Nucleophils führt zum Organoquecksilbersalz 135; es ist der Vorläufer des Radikals 136, das vom trisubstituierten Alken 137 zu über 95% äquatorial angegriffen wird. Durch *trans*-H-Übertragung auf das Radikal 138 entsteht dann das Produkt 139, in dem die drei markierten Chiralitätszentren mit jeweils über 95% asymmetrischer Induktion erzeugt wurden. Allein das durch C-C-Verknüpfung zwischen 136 und 137 am Fünfring gebildete Chiralitätszentrum ist zu etwa gleichen Teilen R- und S-konfiguriert.

Man erhält bei dieser Eintopfreaktion in 55% Ausbeute zwei Diastereomere mit jeweils vier neuen Chiralitätszentren. Die Trennung der Diastereomere ist säulenchromatographisch problemlos möglich.



Ein weiteres Beispiel für die hohe Selektivität dieser Synthesesequenz ist die Herstellung des α -Aminonitrildervats 142 durch Solvomercurierung von Cyclohexen in

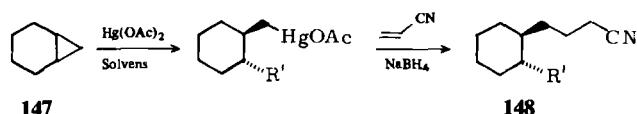
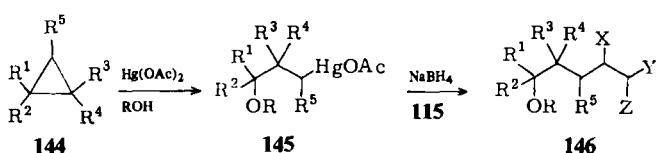


Acetonitril zu 140 und C-C-Verknüpfung desselben mit α -Chloracrylonitril^[88] zu 141. Wie die *trans*-Anellierung der Ringe in 142 belegt, ist die C-C-Verknüpfung mit dem Sechsringradikal eine *trans*-Reaktion. Interessant ist auch die hohe Selektivität des H-Einfangs, die bei der Cyclisierung von 141 erkennbar wird. Das 95:5-Verhältnis von 142a : 142b lässt sich mit einer Vorzugskonformation im Addukttradikal 143 deuten, das von der nicht abgeschirmten Seite angegriffen wird.

4.2.2. Quecksilerverbindungen aus Cyclopropanen

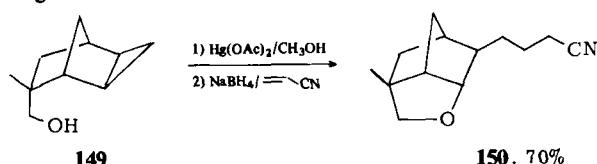
Analog zu Alkenen werden auch Cyclopropane solvomercuriert^[91]. Dabei greift das Quecksilbersalz an dem am niedrigsten substituierten C-Atom des Cyclopropanes 144 an und liefert nach der Abspaltung durch ein Nucleophil, z. B. das Lösungsmittel ROH, γ -substituierte Organoquecksilbersalze 145, die über Radikale mit elektronenarmen Alkenen 115 zu den Produkten 146 weiterreagieren können^[92]. Diese Reaktionen lassen sich ebenfalls als Eintopsynthesen durchführen^[93] und ergeben in unterschied-

lichen Lösungsmitteln verschiedene substituierte Produkte^[94, 95]. Geht man dabei von Norcaran 147 aus, dann sind die beiden Substituenten in den Cyclohexanderivaten 148 *trans*-ständig^[93b, 95].

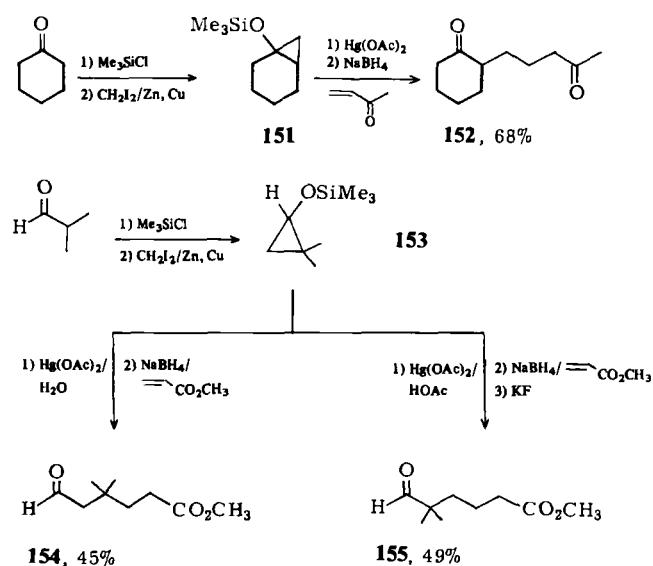


Solvans	R'	148 [%]
CH ₃ OH	OCH ₃	82
H ₂ O	OH	62
HOAc	OAc	65
CH ₃ CN	NHCOCH ₃	65

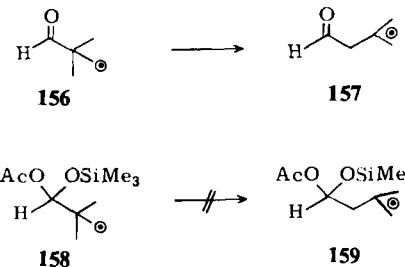
Auch eine intramolekulare Reaktion ist bei Cyclopropanen möglich, wie die Bildung von 150 aus dem Cyclopropan 149 zeigt, das eine nucleophile Nachbargruppe trägt^[95].



Eine Variante dieser Cyclopropanmethode besteht darin, Ketone oder Aldehyde einzusetzen, die über Silylenolether, Cyclopropanierung zu Siloxycyclopropanen, Mercurierung und C-C-Verknüpfung die kettenverlängerten Produkte liefern^[96]. Auf diesem Wege kann z. B. aus Cyclohexanon über das Cyclopropan 151 ein Diketon 152 synthetisiert werden. Dieses Beispiel zeigt, daß mit Cyclopropanderivaten 1,6-disubstituierte C-C-Ketten in Radikalreaktionen hergestellt werden können; diese Produkte sind aus den gleichen Edukten sonst nur nach Umpolung^[97] eines Reaktionspartners erhältlich.

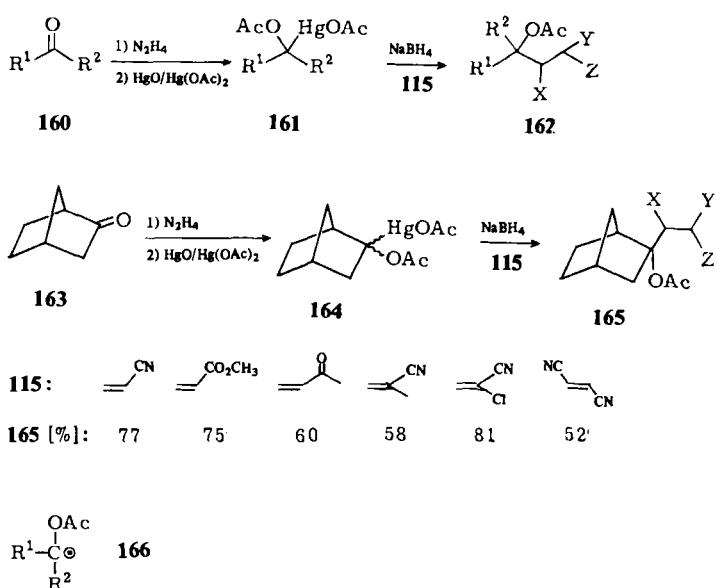


Geht man von Aldehyden aus, treten Umlagerungen auf. So entsteht aus dem Isobutyraldehyd über das Cyclopropan 153 das umgelagerte Produkt 154^[98]. Führt man die Solvomercurierung nicht in Wasser, sondern in Essigsäure durch, dann unterbleibt die Umlagerung und es wird das Produkt 155 gebildet. Die Umlagerung findet im β -ketosubstituierten Alkyradikal statt und ähnelt der Homoallyl-Umlagerung (156 → 157)^[24b]. Durch Schutz der Aldehydgruppe (Durchführung der Reaktion in Essigsäure) kann die Umlagerung verhindert werden (158 → 159).



4.3.2. Quecksilerverbindungen aus Ketonen

Ketone 160 lassen sich als Hydrazone in α -substituierte Organoquecksilbersalze 161 übersetzen^[99], die über α -substituierte Radikale mit Alkenen die C-C-Verknüpfungsprodukte 162 liefern^[100]. Die Anwendungsbreite dieser Syn-



thesemethode soll an Norcampher 163 gezeigt werden, der über das Organoquecksilbersalz 164 in die Produkte 165 übergeht^[101].

An den Umsetzungen von 163, z. B. mit Methylvinylketon, wird deutlich, daß in dieser Radikalreaktion 1,4-disubstituierte C-C-Ketten synthetisiert werden können, die sonst nur nach Umpolung^[97] der Carbonylgruppe in 163 zu erhalten sind. Im Radikal 166 ist das *O*-substituierte C-Atom im Gegensatz zum gleichen Atom des Ausgangsketons 160 nucleophil; es greift daher elektronenarme Doppelbindungen rasch an^[12, 102].

5. Ausblick

Für den Einsatz von Radikalen in der Synthese haben sich Radikalkettenreaktionen bewährt, bei denen die entscheidenden Reaktionen zwischen Radikalen und Nichtradikalen stattfinden. Diese Synthesen verlaufen zum Teil mit guten Ausbeuten und hohen Selektivitäten. Bemerkenswert sind die schonenden Reaktionsbedingungen und die hohe Chemoselektivität, so daß sich die Radikalchemie auch für Reaktionen mit komplexen Molekülen eignet. Dies kann neue Impulse, z. B. für die Kohlenhydratchemie, bringen. Wichtig ist hierbei die Kenntnis der Stereochemie des Reaktionsverlaufs, die von den Substituenten am Kohlenhydrat und am Radikalfänger abhängen sollte. Erste Experimente haben überraschende Konformationen und hohe Stereoselektivitäten dieser Kohlenhydratradikale gezeigt^[53].

Die mechanistischen Studien der letzten Jahre haben eine Fülle kinetischer Daten erbracht. Unter Beachtung der Reaktivitäts- und Selektivitätsbedingung (Abschnitt 2) sollte es damit möglich sein, neue Radikalkettenreaktionen für Synthesen zu finden. Für die Zukunft wäre es wünschenswert, die Quecksilbersalze durch umweltfreundlichere H-Überträger zu ersetzen. Auch ist die Suche nach Edukten, die sich unter Radikalbildung in diese Ketten einschleusen lassen, noch keineswegs abgeschlossen. Schließlich können durch Variation der Radikalfänger andere als C-C- oder C-H-Bindungen geknüpft werden.

So eröffnet die Radikalchemie für die Synthese eine Fülle von Möglichkeiten. Dem präparativ arbeitenden Chemiker gibt sie die Chance, neue Synthesemethoden zu entwickeln, wenn die Scheu vor kinetischen Daten abgelegt ist.

Die Durchführung der eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet ermöglichte die großzügige Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie. Für den tatkräftigen Einsatz danke ich ganz besonders meinen Mitarbeitern, deren Namen in den Literaturzitaten aufgeführt sind.

Ein gegangen am 3. Dezember 1984 [A 539]

- [1] H. J. Schäfer, *Angew. Chem.* 93 (1981) 978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 911.
- [2] H. G. Viehe, R. Merényi, L. Stella, Z. Janousek, *Angew. Chem.* 91 (1979) 982; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 917.
- [3] B. Giese, J. A. González-Gómez, T. Witzel, *Angew. Chem.* 96 (1984) 51; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 69.
- [4] R. C. Kerber, G. W. Urry, N. Kornblum, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 4520; G. A. Russell, W. C. Danen, *ibid.* 88 (1966) 5663; J. K. Kim, J. F. Bennett, *ibid.* 92 (1970) 7463; J. F. Bennett, *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 413; J. F. Wolfe, P. R. Carver, *Org. Prep. Proced. Int.* 10 (1978) 227; M. Juliard, M. Chanon, *Chem. Rev.* 83 (1983) 425; R. A. Rossi, R. H. de Rossi, *ACS Monogr.* 178 (1983).
- [5] C. Walling, E. Huyser, *Org. React.* 13 (1963) 91.
- [6] D. Elad in O. L. Chapman (Hrsg.): *Organic Photochemistry*, Vol. 2, Marcel Dekker, New York 1969, S. 168.
- [7] F. Minisci, *Acc. Chem. Res.* 8 (1975) 165; *Top. Curr. Chem.* 62 (1976) 1.
- [8] C. S. Rondestvedt, *Org. React.* 24 (1976) 225.
- [9] K. U. Ingold in J. Kochi (Hrsg.): *Free Radicals*, Vol. 1, Wiley, New York 1973, S. 37.
- [10] H. Knoll, *Z. Chem.* 22 (1982) 245.
- [11] B. Giese, K. Gröniger, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2743.
- [12] B. Giese, *Angew. Chem.* 95 (1983) 771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 753.
- [13] C. Chatgilialoglu, K. U. Ingold, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7738.
- [14] B. Giese, G. Kretzschmar, *Chem. Ber.* 116 (1983) 3267.
- [15] P. J. Carlsson, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 7047.
- [16] K. U. Ingold, J. Lusztyk, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 343; zur vielfältigen Reaktionsweise der Stannylradikale siehe: W. P. Neumann, *Angew. Chem.* 76 (1964) 849; *The Organic Chemistry of Tin*, Wiley, New York 1970.
- [17] W. C. Danen in E. S. Huyser (Hrsg.): *Methods in Free-Radical Chemistry*, Vol. 5, Marcel Dekker, New York 1974, S. 1.
- [18] Zusammenstellung kinetischer Daten: H. Fischer in K. H. Hellwege, O. Madelung (Hrsg.): *Landolt-Börnstein, Gruppe II*, Vol. 13, Springer, Berlin 1983.
- [19] Nur bei sehr polaren Radikalen können kleinere Solvenseffekte beobachtet werden: C. Reichardt: *Solvent Effects in Organic Chemistry*, Verlag Chemie, Weinheim 1979; S. Y. Atto, J. M. Tedder, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1983, 629; C. W. Fong, M. J. Kandert, R. W. Taft, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 832.
- [20] H. G. Kuivila, L. W. Menapace, C. R. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 3584.
- [21] R. C. Lamb, P. W. Ayers, M. K. Toney, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 3483.
- [22] C. Walling, M. S. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 2262.
- [23] M. Julia, J. M. Surzur, L. Katz, *C. R. Acad. Sci. Ser. C251* (1960) 1030.
- [24] a) A. L. J. Beckwith, *Chem. Soc. Spec. Publ.* 24 (1970) 239; b) A. L. J. Beckwith, K. U. Ingold in P. de Mayo (Hrsg.): *Rearrangements in Ground and Excited States*, Vol. 1, Academic Press, New York 1980, S. 161.
- [25] J. W. Wilt in J. Kochi (Hrsg.): *Free Radicals*, Vol. 1, Wiley, New York 1973, S. 333.
- [26] M. Julia, *Pure Appl. Chem.* 40 (1974) 553.
- [27] J. M. Surzur in R. A. Abramovitch (Hrsg.): *Reactive Intermediates*, Vol. 2, Plenum Press, New York 1982.
- [28] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 734. Bei einer endo-bzw. exo-Reaktion findet der intramolekulare radikalische Angriff an die CC-Mehrfachbindung so statt, daß das entstehende Radikalzentrum im (z. B. 8 → 10) bzw. außerhalb (z. B. 8 → 9) des Rings liegt. Die Präfixe *trig* bzw. *dig* bedeuten den Angriff an eine Doppel- bzw. Dreifachbindung.
- [29] D. Griller, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 317.
- [30] B. Giese, K. Jay, *Chem. Ber.* 110 (1977) 1364; P. C. Wong, D. Griller, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2327.
- [31] D. I. Davies, *Chem. Soc. Spec. Publ.* 24 (1970) 201.
- [32] G. Stork, R. Mook, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 3721.
- [33] G. Stork, N. H. Baine, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2321.
- [34] N. N. Marinovic, H. Ramanathan, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1871.
- [35] Y. Ueno, K. Chino, M. Okawa, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2575.
- [36] J. A. Kerr, A. C. Lloyd, *Q. Rev. Chem. Soc.* 22 (1968) 549.
- [37] a) G. Stork, R. Mook, S. A. Biller, S. D. Rychnowsky, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 3741; b) M. Ladlow, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4317.
- [38] L. J. Clive, P. L. Beaulieu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 307.
- [39] A. L. J. Beckwith, I. Blair, G. Philipou, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 1613; A. L. J. Beckwith, T. Lawrence, A. K. Serelis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 484.
- [40] C. P. Chuang, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1782.
- [41] D. J. Hart, Y. M. Tsay, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1430; siehe auch J. K. Choi, D. J. Hart, Y. M. Tsay, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4765.
- [42] M. D. Bachi, C. Hoornaert, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2689, 2693; siehe auch *ibid.* 23 (1982) 2505.
- [43] M. Apparu, K. J. Crandall, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 215.
- [44] D. L. J. Clive, P. L. Beaulieu, L. Set, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1313; siehe auch D. D. Tanner, D. M. Rahimi, *ibid.* 44 (1979) 1674; A. R. Forrester, M. Gill, R. H. Thompson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 621.
- [45] J. K. Kochi in J. K. Kochi (Hrsg.): *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, New York 1973, S. 665; siehe auch F. Flies, R. Lalande, B. Maillard, *Tetrahedron Lett.* 1976, 439.
- [46] P. I. Abell in C. H. Bamford, C. F. H. Tipper (Hrsg.): *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 18, Elsevier, Amsterdam 1976, S. 111; P. Schmid, D. Griller, K. U. Ingold, *Int. J. Chem. Kinet.* 11 (1979) 333.
- [47] K. Münger, H. Fischer, *Int. J. Chem. Kinet.*, im Druck.
- [48] B. Giese, J. A. González-Gómez, unveröffentlicht.
- [49] S. D. Burke, W. B. Fobare, D. M. Arminstead, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3348.
- [50] B. Giese, J. Dupuis, *Angew. Chem.* 95 (1983) 633; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 622; siehe auch R. M. Adlington, J. E. Baldwin, A. Basak, R. P. Kozyrod, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 944.
- [51] D. B. Gerth, unveröffentlicht.
- [52] K. Gröniger, unveröffentlicht; siehe auch [11].
- [53] J. Dupuis, B. Giese, D. Rüegge, H. Fischer, H.-G. Korth, R. Sustmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 887; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 896.
- [54] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1975, 1574.
- [55] J. Dupuis, B. Giese, J. Hartung, M. Leising, H.-G. Korth, R. Sustmann, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.

- [56] D. H. R. Barton, W. B. Motherwell in B. M. Trost, C. R. Hutchinson (Hrsg.): *Organic Synthesis Today and Tomorrow*, Pergamon, Oxford 1981, S. 1.
- [57] G. E. Keck, D. F. Kachensky, E. J. Enholm, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1462; siehe auch G. E. Keck, J. B. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5829.
- [58] R. R. Webb, S. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1357.
- [59] J. E. Baldwin, D. R. Kelly, C. B. Ziegler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 133.
- [60] G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6765.
- [61] D. H. R. Barton, G. Kretzschmar, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1055.
- [62] H. Horler, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1985.
- [63] G. A. Kraus, K. Landgrebe, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3939.
- [64] B. Giese, J. Meister, *Chem. Ber.* 110 (1977) 2558.
- [65] G. M. Whitesides, J. San Filippo, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 6611; C. L. Hill, G. M. Whitesides, *ibid.* 96 (1974) 870.
- [66] M. Devaud, *J. Organomet. Chem.* 220 (1982) C27.
- [67] B. Giese, G. Kretzschmar, *Chem. Ber.* 117 (1984) 3160.
- [68] R. P. Quirk, R. E. Lea, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 2558; G. A. Russell, D. Guo, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5239.
- [69] H. L. Roberts in H. J. Emeleus, A. G. Sharpe (Hrsg.): *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*. Vol. 11. Academic Press, New York 1968, S. 309.
- [70] Y. Matsuka, M. Kodama, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* 1979, 4081.
- [71] S. Danishefsky, E. Taniyama, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 15.
- [72] S. Danishefsky, S. Chackalamannil, B.-J. Uang, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 2231.
- [73] E. J. Corey, C. Shih, N. Y. Shih, K. Shimoji, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5013.
- [74] B. Giese, G. Kretzschmar, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1015; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 965.
- [75] G. A. Russell, H. Tashtoush, P. Ngoviwatchai, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4622.
- [76] B. Giese, K. Heuck, *Chem. Ber.* 112 (1979) 3759; *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1829; B. Giese, U. Lüning, *Synthesis* 1982, 735.
- [77] J. Barluenga, J. Lopez-Prado, P. J. Campos, G. Asensio, *Tetrahedron* 39 (1983) 2863.
- [78] B. Giese, T. Haßkerl, U. Lüning, *Chem. Ber.* 117 (1984) 859.
- [79] A. P. Kozikowski, T. R. Nieduzak, J. Scripko, *Organometallics* 1 (1982) 675.
- [80] K. Heuck, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1980.
- [81] A. P. Kozikowski, J. Scripko, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2051.
- [82] B. Giese, K. Heuck, *Chem. Ber.* 114 (1981) 1572.
- [83] S. Danishefsky, E. Taniyama, R. R. Webb, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 11.
- [84] H. B. Henbest, B. Nicholls, *J. Chem. Soc.* 1959, 227; H. B. Henbest, R. S. McElhinny, *ibid.* 1959, 1834; S. Moon, B. Waxman, *Chem. Commun.* 1967, 1283; L. E. Overman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 1197; P. Chamberlain, G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. B* 1970, 1382; P. A. Bartlett in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, Orlando 1984, S. 430; A. R. Chamberlin, R. L. Muholand, *Tetrahedron* 40 (1984) 2297.
- [85] B. Giese, D. Bartmann, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1197; Y. Matsaki, M. Kodama, S. Ito, *ibid.* 1979, 2901; S. Thaisivongs, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7407; K. E. Harding, R. Stephens, D. R. Hollingsworth, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4631.
- [86] B. Giese, K. Heuck, H. Lenhardt, U. Lüning, *Chem. Ber.* 117 (1984) 2132.
- [87] B. Giese, H. Harnisch, U. Lüning, *Chem. Ber.* 118 (1985) 1345.
- [88] R. Henning, H. Urbach, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5343.
- [89] U. Lüning, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1984.
- [90] B. Giese, J. Meixner, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2783; B. Giese, G. Kretzschmar, *Chem. Ber.* 117 (1984) 3175.
- [91] K. P. Zeller, H. Straub, H. Leditschke in *Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie*, Bd. XIII/2b, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1974, S. 201.
- [92] B. Giese, W. Zwick, *Chem. Ber.* 112 (1979) 3766.
- [93] a) B. Giese, W. Zwick, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3569; b) *Chem. Ber.* 115 (1982) 2526.
- [94] B. Giese, W. Zwick, *Chem. Ber.* 116 (1983) 1264.
- [95] W. Zwick, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1981.
- [96] B. Giese, H. Horler, W. Zwick, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 931.
- [97] D. Seebach, *Angew. Chem.* 91 (1979) 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 239.
- [98] B. Giese, H. Horler, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3221; siehe auch D. A. Lindsay, J. Lusztyk, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 7087.
- [99] A. N. Nesmeyanov, O. A. Reutov, A. S. Loseva, M. Y. Khorlina, *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.* 1959, 50; *Chem. Abstr.* 53 (1959) 14965.
- [100] B. Giese, U. Erfort, *Angew. Chem.* 94 (1982) 133; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 130; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 250.
- [101] B. Giese, U. Erfort, *Chem. Ber.* 116 (1983) 1240.
- [102] B. Giese, R. Engelbrecht, U. Erfort, *Chem. Ber.* 118 (1985) 1289.

ZUSCHRIFTEN

Autoren, die eine „Zuschrift“ veröffentlichen wollen, sollten vor der Abfassung ihres Manuskripts unbedingt die „Hinweise für Autoren“ lesen, die jeweils im Januarheft eines Jahrgangs nach dem Inhaltsverzeichnis gedruckt sind; auf Anforderung können sie auch von der Redaktion erhalten werden.

1,4-Addition von Dihalogencarbenen an 1,3-Diene**

Von *Herbert Mayr** und *Ulrich W. Heigl*

Professor Rolf Huisgen zum 65. Geburtstag gewidmet

Singulett-Carbene reagieren mit 1,3-Dienen üblicherweise unter 1,2-Addition zu Vinylcyclopropanen^[1]. Theoretische Studien zeigen, daß der Übergangszustand der

ebenfalls Orbitalsymmetrie-erlaubten konzertierten 1,4-Addition durch closed-shell-Repulsionen^[2a], insbesondere die Vier-Elektronen-Wechselwirkung zwischen ψ_1 (Dien) und σ (Carben), destabilisiert wird^[1,2]. Nur in Ausnahmefällen, wie bei den Homo-1,4-Additionen von Dihalogencarbenen an Norbornadien^[3a] oder der Benzvalen-Synthese durch intramolekulare Carben-Addition^[3b], ist dieser Reaktionstyp bevorzugt. Außer einigen Verbindungen, die als Folgeprodukte von 1,4-Addukten interpretiert wurden^[4a], sind 0.6% 1,4-Addukt aus Dichlorcarben und 1,2-Bis(methylen)cycloheptan der bisher einzige Hinweis auf eine intermolekulare 1,4-Addition eines Singulett-Carbens an ein 1,3-Dien^[4b].

1,1,2,2,3,3-Hexamethyl-4,5-bis(methylen)cyclopentan **1**, das durch Bromierung und zweifache HBr-Abspaltung aus Octamethylcyclopenten^[5] leicht hergestellt werden kann, ist ein für 1,4-Additionen prädestiniertes Modell, da es ein *cis*-fixiertes 1,3-Dien-System enthält, bei dem der Zugang zu den Positionen 2 und 3 sterisch behindert ist.

Behandelt man **1** in Petrolether bei 0°C 4 h mit Chloroform und Kalium-*tert*-butylalkoholat, erhält man 76% eines Gemisches aus **2a** und **3a** (73 : 27) (Tabelle 1). **2a** ist unter den Reaktionsbedingungen stabil, da nach 30 h Reaktionszeit das gleiche Produktverhältnis beobachtet wird.

[*] Prof. Dr. H. Mayr, Dipl.-Chem. U. W. Heigl
Institut für Chemie der Medizinischen Universität
Ratzeburger Allee 160, D-2400 Lübeck
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.
Dr. I. Löffler, Erlangen, danken wir für eine Gasphasenthermolyse.