

# ANGEWANDTE CHEMIE

101. Jahrgang 1989

Heft 8

Seite 993–1172

## Stereoselektivität intermolekularer Radikalreaktionen

Von Bernd Giese \*

Professor Christoph Rüchardt zum 60. Geburtstag gewidmet

Regio- und Chemoselективitäten von Radikalreaktionen sind häufig hoch und weitgehend vorhersagbar. Systematische Studien haben nun gezeigt, daß auch die Stereoselektivität von Radikalen gelenkt werden kann. Anhand von Fünfring- und Sechsring-Radikalen wird demonstriert, wie sterische und stereoelektronische Effekte die Diastereoselektivität der Reaktionen cyclischer Radikale mit Alkenen beeinflussen. Dabei spielen Temperatur und Lösungsmittel sowie die Reaktivität der Radikalfänger eine Rolle; bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen kann die Stereoselektivität bei cyclischen Reaktanten sehr hoch sein. Nur geringe Stereoselektivitäten werden häufig bei Reaktionen zwischen acyclischen Radikalen und acyclischen Alkenen beobachtet. Erste Experimente zeigen, unter welchen Bedingungen auch diese Systeme stereoselektiv reagieren können.

### 1. Einleitung

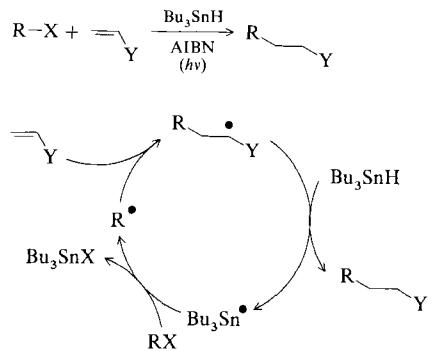
Seit Beginn dieses Jahrzehnts hat die Organische Synthese neue Impulse von der Radikalchemie erhalten, weil man gelernt hat, kurzlebige Radikale gezielt zu erzeugen und abzufangen<sup>[1]</sup>. Präparativ besonders wichtig sind Kettenreaktionen, bei denen die entscheidenden Syntheseschritte zwischen Radikalen und Nicht-Radikalen ablaufen. Anhand der C-C-Verknüpfung durch die „Zinn-Methode“ (Schema 1) haben wir detailliert gezeigt, daß in diesen Synthesen die verschiedenen in der Kette erzeugten Radikale unterschiedliche Selektivitäten haben müssen (Selektivitätsbedingung), aber dabei ihre hohe Reaktivität nicht verlieren dürfen (Reaktivitätsbedingung)<sup>[1, 2]</sup>.

Deswegen konnte man Radikalreaktionen für gezielte Synthesen erst nutzen, als durch mechanistische Studien die Effekte herausgearbeitet waren, welche die Reaktivität und Selektivität von Radikalen beeinflussen. C. Rüchardt hat

### Neue synthetische Methoden (78)

schon früh auf den Einfluß sterischer Effekte in der Radikalchemie aufmerksam gemacht<sup>[3]</sup>. Daneben spielen Polaritäts-Effekte, die heute mit der Grenzorbital-Theorie erklärt werden<sup>[4]</sup>, sowie radikalstabilisierende Effekte eine große Rolle<sup>[5]</sup>. In Kenntnis dieser Effekte lassen sich Regio- und Chemoselективitäten von Radikalreaktionen verstehen und vorhersagen.

Weniger gut untersucht ist die Stereoselektivität von Radikalreaktionen. Zwar ist der sterische Ablauf *intramolekularer* Reaktionen, insbesondere der von Cyclisierungen und Umlagerungen, weitgehend bekannt<sup>[1, 6]</sup>, *intermolekulare*



Schema 1. AIBN = Azobisisobutyronitril.

[\*] Prof. Dr. B. Giese

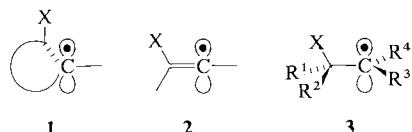
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule  
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

Neue Adresse:

Institut für Organische Chemie der Universität  
St.-Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)

Radikalreaktionen sind aber bis heute schwer steuerbar. Um die Radikalchemie universeller einsetzen zu können, muß auch dieses Problem gelöst werden. In diesem Übersichtsartikel werden der Stand der Forschung und sich daraus ergebende Perspektiven beschrieben.

Die meisten kohlenstoffzentrierten Radikale tragen das ungepaarte Elektron in einem Orbital mit weitgehendem p-Charakter ( $\pi$ -Radikal), so daß der Angriff von zwei Seiten möglich ist. Für hohe Stereoselektivitäten müssen Radikale a) aus Vorzugskonformationen reagieren und b) von einer Seite bevorzugt angegriffen werden. Ausführlich untersucht wurde der Einfluß der Substituenten X auf die Stereoselektivität von cyclischen Radikalen **1** und von Vinyl-Radikalen **2**. Über die Beeinflussbarkeit der Stereoselektivität acyclischer Radikale **3** ist bislang weniger bekannt.

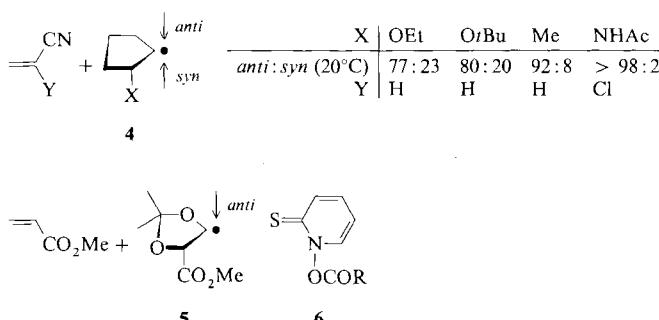


An Reaktionen von Fünfring-Radikalen wird deutlich, wie abschirmende Substituenten die *anti:syn*-Stereoselektivität lenken, da man im zeitlichen Mittel die sehr flexiblen Fünfring-Radikale als weitgehend planar betrachten kann. Anhand der Sechsring-Radikale läßt sich die äquatorial:axial-Selektivität studieren. Schließlich wird gezeigt, unter welchen Bedingungen acyclische Radikale stereoselektiv reagieren.

## 2. Fünfring-Radikale

### 2.1. Additionen

Bei Additionen an  $\beta$ -substituierte Radikale hängt das *anti:syn*-Verhältnis von den Substituenten am Radikal und am Radikalfänger ab. In Einzelfällen beeinflußt auch das Lösungsmittel die Stereoselektivität der Addition. Gründlich studiert wurde der Einfluß des Substituenten X im Cyclopentyl-Radikal **4** auf den *anti*- und *syn*-Angriff von Alkenen<sup>[17]</sup>.



Ein Alkoxy-substituent schirmt die *syn*-Seite des Radikals **4** gegen den Angriff von Acrylnitril (Y = H; 20 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) nur wenig ab (X = OEt, *anti:syn* 77:23; *O**t*Bu, 80:20), aber schon die Methylgruppe führt zu einer Stereoselektivität von 92:8, und die Acetamidogruppe lenkt den Angriff von  $\alpha$ -Chloracrylnitril nahezu vollständig auf die *anti*-Seite (> 98:2). Die Estergruppe im Radikal **5** reicht aus, um weit

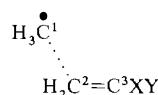
überwiegende *anti*-Addition von Acrylsäuremethylester zu erzwingen<sup>[8]</sup>. Auch das Schwefelatom der Thiocarbonylgruppe von **6** greift das Radikal **5** *anti* zur Estergruppe an.

Großen Einfluß üben Substituenten am Alken auf die Stereoselektivität der C-C-Verknüpfung aus. Dabei spielt sowohl die Reaktivität als auch die Abschirmung des Alkens eine Rolle. So steigt die *anti:syn*-Selektivität von 72:28 auf 90:10, wenn anstelle von  $\alpha$ -Chloracrylnitril das um den Faktor 200 langsamere Styrol an das  $\beta$ -Ethoxycyclopentyl-Radikal **4**, X = OEt, addiert wird (Tabelle 1)<sup>[17a, 9]</sup>.

Tabelle 1. Stereoselektivität (*anti:syn*-Angriff) bei der Reaktion des  $\beta$ -Ethoxycyclopentyl-Radikals **4**, X = OEt, mit Alkenen (20 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und relative Reaktivität ( $k_{\text{rel}}$ ) der Alkene gegenüber Cyclohexyl-Radikalen (20 °C).

Alken	<i>anti:syn</i> -Angriff	$k_{\text{rel}}$
$\text{H}_2\text{C}=\text{CClCN}$	72:28	31
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCN}$	77:23	3.6
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCOMe}$	86:14	2.0
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	88:12	≈ 1.0
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHPh}$	90:10	0.15
<i>trans</i> -NCCH=CHCN	60:40	41
<i>trans</i> -MeO <sub>2</sub> CCH=CHCO <sub>2</sub> Me	88:12	4.0
(MeO <sub>2</sub> C) <sub>2</sub> C=C(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	> 98:2	1.1

Wenn endständige Alkene das Radikal **4**, X = OEt, angreifen, besteht zwischen abnehmender Reaktivität und zunehmender Stereoselektivität eine direkte Abhängigkeit. Dies entspricht dem Reaktivitäts-Selektivitäts-Prinzip<sup>[10a]</sup> sowie dem Hammond-Postulat<sup>[10b]</sup>, nach dem im späteren Übergangszustand der langsameren Reaktion der abschirmende Effekt des Radikalsubstituenten wirksamer ist als im früheren Übergangszustand der schnelleren Reaktion. Ab initio-Rechnungen<sup>[11a]</sup> für den Angriff des Methyl-Radikals an endständige Alkene haben gezeigt, daß bei Reaktivitätszunahme des Alkens durch elektronenziehende Substituenten<sup>[4]</sup> der Abstand zwischen den radikalischen und olefinischen C-Atomen im Übergangszustand zunimmt<sup>[11b]</sup> (Schema 2). Je größer die Distanz zwischen den reagierenden Zentren der Moleküle im Übergangszustand ist, desto geringer sollten sich die abschirmenden Substituenten auf die Stereoselektivität auswirken. Dieser Zusammenhang zwischen der Stereoselektivität und der Reaktivität gilt auch dann noch, wenn wie in Fumarsäuredinitril das angegriffene Kohlenstoffatom des Alkens durch die kleine Cyanogruppe substituiert ist. Beim Übergang zu den sperrigeren Estergruppen werden die Reaktivitätseffekte jedoch durch sterische Effekte überlagert. Die abschirmenden Substituenten erhöhen die Stereoselektivität, so daß mit Fumarsäurediethyl-ester das *anti:syn*-Verhältnis schon 88:12 beträgt; mit Ethen-tetracarbonsäureethylester läßt sich nur noch das *anti*-Produkt nachweisen, obwohl von der Reaktivität her die gleiche Selektivität wie beim Acrylsäureester erwartet wird<sup>[17a, 9]</sup>.



X, Y	H, H	H, CO <sub>2</sub> H	H, CN	CN, CN
d (C-1, C-2) [pm]	227	233	238	255

Schema 2.

Bemerkenswert ist ebenfalls, daß beim  $\beta$ -Ethoxycyclopentyl-Radikal **4**,  $X = \text{OEt}$ , die Stereoselektivität vom Lösungsmittel beeinflußt wird. So steigt bei der Addition von Acrylnitril bei 20 °C das *anti:syn*-Verhältnis in der Reihenfolge 68:32 (Cyclohexan), 76:24 (THF), 77:23 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 81:19 ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )<sup>[17a, 9]</sup>. Dieser Anstieg der Stereoselektivität könnte auf einer zunehmenden Solvatation des Ethoxysubstituenten beruhen. Auch ein Sauerstoffatom im Fünfring beeinflußt die Stereoselektivität des Angriffs. So reagiert das Tetrahydrofuryl-Radikal **7** etwas selektiver als das Cyclopentyl-Radikal **4**,  $X = \text{OEt}$ <sup>[17a]</sup> (Tabelle 2).

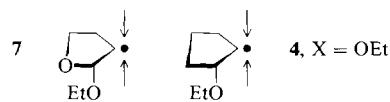
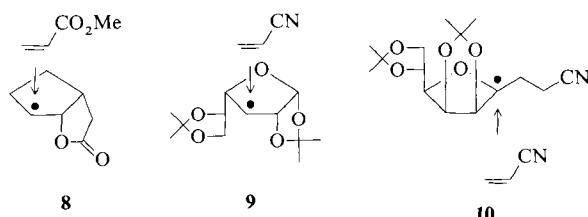


Tabelle 2. Stereoselektivität (*anti:syn*-Angriff) bei der Addition von substituierten Alkenen an **4**,  $X = \text{OEt}$ , und **7**.

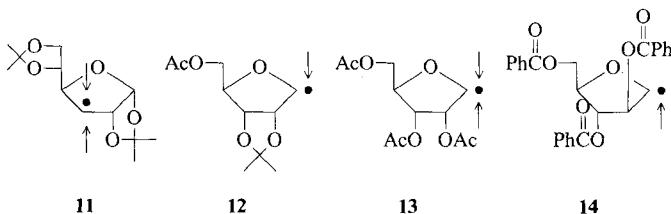
Radikal	<i>trans</i> -NCCH=CHCN	H <sub>2</sub> C=CHCN	H <sub>2</sub> C=CHCOMe	H <sub>2</sub> C=CHCO <sub>2</sub> Me
7	64:36	86:14	88:12	93:7
<b>4</b> , $X = \text{OEt}$	60:40	77:23	86:14	88:12

Die größere Selektivität des Tetrahydrofuran-Radikals **7** wird vermutlich durch die Ausrichtung des Ethoxysubstituenten bewirkt. Gemäß dem anomeren Effekt sollte in **7** die Ethoxygruppe axial angeordnet sein und deswegen die *syn*-Seite des Radikals effektiver abschirmen können als in **4**,  $X = \text{OEt}$ . Dieser Effekt macht deutlich, daß für eine genaue Vorhersage der Stereoselektivität auch die Konformationen der Radikale bekannt sein müssen. Wie Substituenten die Konformation beeinflussen können, wird bei den Sechsring-Radikalen besprochen, die ausführlich ESR-spektroskopisch untersucht worden sind.

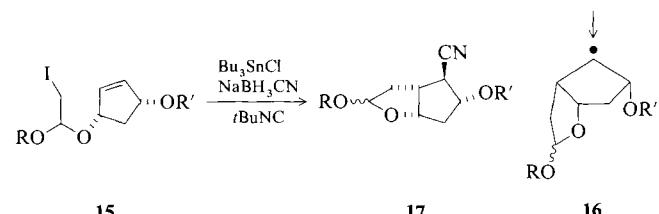
Mehrere Substituenten verstärken oder schwächen je nach Anordnung die abschirmenden Effekte: In den Radikalen **8–10** führen die zwei bzw. drei *cis*-ständigen Substituenten schon mit Acrylsäureester oder Acrylnitril ausschließlichen zum *anti*-Angriff<sup>[12]</sup>.



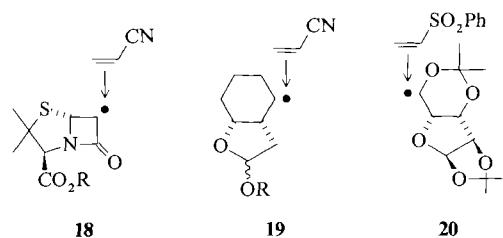
Im Glucofuranosyl-Radikal **11** ist der Substituent an C-4 *trans* zu den Substituenten an C-1 und C-2 ausgerichtet. Dies führt zu einer dramatischen Abnahme der Stereoselektivität<sup>[12b]</sup>. Dabei schirmt der an C-1/C-2 anellierte Dioxolanring das radikalische Zentrum stärker ab als der Substituent an C-4 ( $\beta:\alpha$ -Angriff von Acrylnitril 73:27).



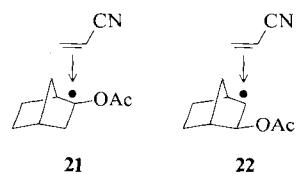
Die *cis*-Anellierung eines zweiten Fünfringes gibt dem Molekül eine konkav/konvexe Form. Der Vergleich der hohen Stereoselektivität von Radikal **12** mit dem unselektiven Verhalten von **13** ( $\beta:\alpha$ -Angriff 50:50) macht den großen Einfluß des anellierten Ringes deutlich<sup>[13]</sup>. Es genügt aber schon, die Konfiguration an C-2 zu ändern (Radikal **14**), um hohe Stereoselektivitäten (Angriff von der  $\alpha$ -Seite) zu erhalten<sup>[14]</sup>. Stork et al. haben die hohe „Formselektivität“ z. B. bei einer Prostaglandin-Synthese genutzt<sup>[15]</sup>: Im Reaktionsschritt **15 → 17** wird das Radikal **16** stereoselektiv von *tert*-Butylisocyanid abgefangen.



Die durch Anellierung eines Fünfringes erzwungene Formselektivität tritt auch bei Vierring- und Sechsring-Radikalen auf (z. B. **18–20**)<sup>[13c, 16]</sup>.



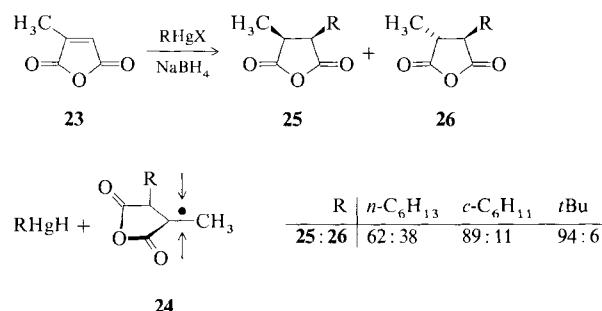
Radikale vom Norbornyl-Typ reagieren ebenfalls ausgesprochen formselektiv. So greift Acrylnitril nicht nur das am Radikalzentrum substituierte Norbornyl-Radikal **21**, sondern auch das  $\beta$ -substituierte Norbornyl-Radikal **22** von der *exo*-Seite an<sup>[17a, 17]</sup>.



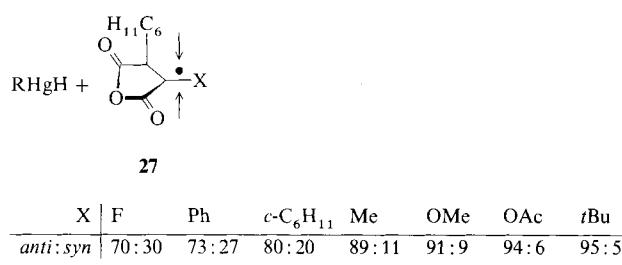
## 2.2. Abstraktionen

Systematische Studien zum Substituenteneinfluß auf die Stereoselektivität sind für H-Abstraktionen durchgeführt worden. Wie bei den Additionen lenkt ein  $\beta$ -Substituent den Angriff auf die *anti*-Seite des Radikals. Weil im Gegensatz zur C-C-Verknüpfung bei der H-Abstraktion keine Alkylgruppe, sondern das kleine Wasserstoffatom übertragen wird, entstehen hierbei die thermodynamisch instabileren Produkte. So liefert die Umsetzung von Methylmaleinsäure-anhydrid **23** mit einem Alkylquecksilbersalz in Gegenwart von  $\text{NaBH}_4$  bevorzugt das *cis*-Produkt **25**<sup>[18]</sup>. Zwischenstufe ist hierbei das Fünfring-Radikal **24**, das von Alkylqueck-

silberhydrid angegriffen wird. Je größer der abschirmende Substituent R im Radikal **24** ist, desto stärker wird der *anti*-Angriff begünstigt und desto mehr entsteht an thermodynamisch instabilerem *cis*-Produkt **25**.



Nicht nur  $\beta$ -Substituenten, sondern auch  $\alpha$ -Substituenten beeinflussen die Stereoselektivität. So erhöht sich die *anti*:*syn*-Stereoselektivität beim Radikal **27** von 70:30 für X = F auf 95:5 für X = *t*Bu<sup>[19]</sup>. Die Ursache für diesen Anstieg der Stereoselektivität ist nicht bekannt.

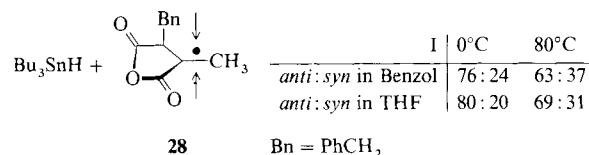


Die Unterschiede in der Abschirmung der *syn*- und *anti*-Seite durch verschiedene große Substituenten drücken sich auch in den Aktivierungsenthalpien und damit in der Temperaturabhängigkeit der Stereoselektivität aus. So steigt die Differenz der Aktivierungsenthalpien des *syn*- und *anti*-Angriffs von 5 über 9 auf 12 kJ mol<sup>-1</sup>, wenn der  $\beta$ -Substituent R im Radikal **24** von der *n*-Hexyl- über die Cyclohexyl- zur *tert*-Butylgruppe vergrößert wird<sup>[20]</sup>. Eine Variation der H-Donoren (Alkylquecksilberhydrid, Tributylzinnhydrid, Cyclohexan) zeigt überraschenderweise kaum einen Effekt auf die Stereoselektivität. Durch Variation des H-Donors lässt sich aber der Temperatureinfluß auf die Stereoselektivität über den Bereich von 0–260 °C messen<sup>[20, 21]</sup>. Wie erwartet sinkt die Selektivität mit steigender Temperatur (Tabelle 3).

Tabelle 3. Temperatureinfluß auf die Stereoselektivität (*anti*:*syn*-Angriff) der H-Übertragung durch Cyclohexylquecksilberhydrid, Tributylzinnhydrid und Cyclohexan auf Radikal **24** (R = *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>).

T[°C]	<i>anti</i> : <i>syn</i> -Angriff mit		
	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> HgH	Bu <sub>3</sub> SnH	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>
0	90:10		
20	84:16	85:15	
40	80:20	80:20	
60	76:24	76:24	
80		75:25	
110		70:30	
200			66:34
220			64:36
240			61:39
260			59:41

Der Einfluß von Lösungsmitteln auf die Stereoselektivität der Wasserstoff-Übertragung ist noch nicht gründlich untersucht worden. Allerdings deuten Reaktionen des Radikals **28** mit Tributylzinnhydrid in Benzol und Tetrahydrofuran darauf hin, daß kleine Solvenseffekte auftreten können<sup>[20]</sup>. Möglicherweise beruhen diese auf der unterschiedlichen Solvation des Zinnhydrids.



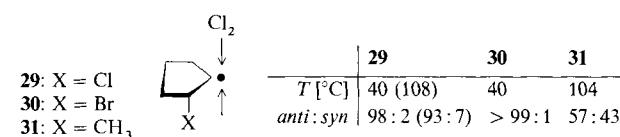
Anhand der Radikale **4**, X = OEt, **9–11** und **21** können die Stereoselektivitäten der Wasserstoff-Übertragung und die der Alken-Addition direkt miteinander verglichen werden<sup>[17, 22]</sup>. Es zeigt sich, daß die abschirmenden Effekte bei Fünfring-Radikalen für die Wasserstoff-Übertragung und für die Addition an endständige, reaktive Alkene ähnlich groß sind (Tabelle 4).

Tabelle 4. Vergleich der Stereoselektivitäten (*anti*:*syn*-Angriff) der Alken-Addition und der D- oder H-Abstraktion der Radikale **4**, X = OEt, **9–11** und **21**.

Radikal	Addition von H <sub>2</sub> C=CHCN	D- bzw. H-Abstraktion
<b>4</b> , X = OEt	77:23	90:10 [a]
<b>9</b>	> 98:2	> 98:2 [a]
<b>10</b>	> 98:2	> 98:2 [a]
<b>11</b>	73:27	85:15 [a]
<b>21</b>	> 95:5	80:20 [b]

[a] Bu<sub>3</sub>SnD. [b] RHgH.

Für die Stereoselektivität der Halogenübertragung auf Fünfring-Radikale sind dieselben Faktoren ausschlaggebend wie bei Additionen und Wasserstoff-Abstraktionen: a)  $\beta$ -Substituenten begünstigen den *anti*-Angriff, b) bei anellierten Systemen erfolgt der Angriff von der konvexen Seite, c) für Norbornylsysteme ist der *exo*-Angriff begünstigt. Dabei bewirken ein  $\beta$ -Chlor- und insbesondere ein  $\beta$ -Bromsubstituent ausgeprägte *anti*-Selektivität; beispielsweise ist das Verhältnis *anti*:*syn*-Chlorierung beim  $\beta$ -Chlorcyclopentyl-Radikal **29** [98:2 (40 °C), 93:7 (108 °C)] sowie beim  $\beta$ -Bromcyclopentyl-Radikal **30** [> 99:1 (40 °C)]<sup>[23]</sup> größer als beim  $\beta$ -Methylcyclopentyl-Radikal **31** [57:43 (104 °C)]<sup>[24]</sup>.



Dies weist auf eine coplanare Anordnung des halbbesetzten Orbitals und der Kohlenstoff-Halogen-Bindung hin. Besondere Bedeutung hat dieser Konformationseffekt für die Stereoselektivität acyclischer Systeme (siehe 4.1). Am Beispiel des Norbornyl-Radikals **32** wurde gezeigt, daß die

Stereoselektivität auch von der Natur des Halogendonors Cl-X abhängen kann<sup>[25]</sup>.

32		Cl-X			
		X	Cl	tBuO	SO <sub>2</sub> Cl
		T [°C]	80	40	40
		exo:endo	71:29	87:13	95:5
					80

### 3. Sechsring-Radikale

Bei Sechsring-Verbindungen ist der Unterschied zwischen axialer und äquatorialer Position stärker ausgeprägt als bei den Fünfring-Verbindungen. Deswegen soll hier besonders die äquatorial:axial-Selektivität von Sechsring-Radikalien analysiert werden.

#### 3.1. Torsionseffekte

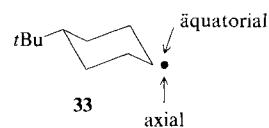
Die Stereoselektivität des 4-*tert*-Butylcyclohexyl-Radikals **33** ist ausführlich untersucht worden<sup>[26, 34]</sup>. Das Radikalzentrum wird von OH-, D-, Cl- und Br-Überträgern schneller axial als äquatorial angegriffen (Tabelle 5)<sup>[26, 34]</sup>. Dies

Tabelle 5. Stereoselektivität (äquatorialer:axialer Angriff) des 4-*tert*-Butylcyclohexyl-Radikals **33** bei Abstraktionen und Additionen.

Reagens	Reaktionstyp	äqu:ax
RCO <sub>2</sub> -OH	HO-Abstraktion	20:80
Cl <sub>3</sub> C-Cl	Cl-Abstraktion	23:77
Bu <sub>3</sub> Sn-D	D-Abstraktion	30:70
Cl <sub>3</sub> C-Br	Br-Abstraktion	31:69
H <sub>2</sub> C=C(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>	Alken-Addition	44:56
H <sub>2</sub> C=CHCN	Alken-Addition	55:45
NCCH=CHCN [a]	Alken-Addition	60:40
CH <sub>3</sub> CH=CHCN [b]	Alken-Addition	74:26
CH <sub>3</sub> CH=C(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>	Alken-Addition	73:27
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CH=C(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>	Alken-Addition	88:12

[a] *trans*-Isomer. [b] *cis:trans*-Gemisch 1:1.

erinnert an die Stereoselektivität des nucleophilen Angriffs an das ebenfalls sp<sup>2</sup>-hybridisierte Carbonyl-Kohlenstoffatom von Cyclohexanon. Berechnungen von K. N. Houk et al. haben gezeigt, daß im Übergangszustand des axialen Angriffs an Cyclohexanon die durch den Torsionseffekt hervorgerufene sterische Spannung kleiner ist als beim Übergangszustand des äquatorialen Angriffs<sup>[27a]</sup>. Analoge Torsionseffekte beeinflussen möglicherweise auch die Stereoselektivität der Cyclohexyl-Radikale.



Gegenläufig zu diesem Torsionseffekt sind Wechselwirkungen mit γ-Substituenten am Cyclohexyl-System, die beim axialen Angriff auftreten. Je sperriger das Reagens ist, desto größer wird der Einfluß dieser 1,3-diaxialen Wechselwirkungen. So steigt bei der Addition von Alkenen an das Cyclohex-

xyl-Radikal **33** der Anteil des äquatorialen Angriffs von 44 auf 88%, wenn ein Wasserstoffatom am angreifenden olefinischen Kohlenstoffatom durch eine Isopropylgruppe ersetzt wird (Tabelle 5)<sup>[28]</sup>.

Für das äquatorial:axial-Verhältnis spielt auch der Abstand der reagierenden Moleküle im Übergangszustand eine wichtige Rolle. Dies belegen Kraftfeld-Rechnungen<sup>[27b]</sup>, bei denen die Distanz zwischen dem radikalischen Kohlenstoffatom des Cyclohexyl-Radikals und der Methylengruppe von Acrylnitril kontinuierlich verändert wird. Bei einem hypothetischen Abstand von 207 pm im Übergangszustand beträgt das äquatorial:axial-Verhältnis 70:30, während es sich für den Abstand von 247 pm auf 43:57 umkehrt.

		CHCN
<i>d</i> (C-1, C-2) [pm]	207	217
äqu:ax	70:30	64:36

		CHCN
<i>d</i> (C-1, C-2) [pm]	227	233
äqu:ax	57:43	52:48
	238	48:52
	247	43:57

#### 3.2. Sterische Substituenteneffekte

Substituenten am Sechsring, die sich in β-Stellung zum Radikalzentrum befinden, führen wie beim Fünfring zum Anstieg des *anti*-Angriffs. Axiale Substituenten begünstigen dabei den axialen (Radikale **34–36**)<sup>[29]</sup> und äquatoriale Substituenten den äquatorialen Angriff (Radikal **37**)<sup>[30]</sup>. Während die Abschirmung der *syn*-Seite des Radikals durch einen axialen Substituenten nicht erstaunlich ist, so überrascht doch die starke Beeinflussung der Stereoselektivität durch äquatoriale Substituenten. Dabei steigt die äquatoriale Selektivität mit zunehmender Größe des Substituenten am angegriffenen olefinischen Kohlenstoffatom. So ist bei der Reaktion des Radikals **37** schon mit Fumarsäuredinitril ausschließlich das Produkt der äquatorialen Addition nachweisbar<sup>[30]</sup>.

<b>34</b>	<b>35</b>	<b>36</b>
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCN}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCN}$	$\text{RCO}_2-\text{OH}$
äqu:ax 27:73	äqu:ax 28:72	äqu:ax 10:90
	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$
	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCN}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCN}$
	<i>trans</i> -NCCH=CHCN	<i>trans</i> -NCCH=CHCN
	$\text{H}_3\text{CCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$	$\text{H}_3\text{CCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$
	äqu:ax 73:27	äqu:ax 79:21
		äqu:ax > 97:3
		äqu:ax > 97:3
	37	

Ein zweiter axialer oder äquatorialer β-Substituent erhöht die jeweilige Selektivität<sup>[12a, 31]</sup>. Dabei zeigt der Vergleich der Stereoselektivitäten der Kohlenhydrat-Radikale **38–41**, daß äquatoriale Substituenten ähnlich wirksam sind wie axiale Substituenten, wenn Acrylnitril das angreifende Alken ist (Tabelle 6).

Fumarsäuredinitril greift jedoch bevorzugt äquatorial an. Dies beruht auf einer im Vergleich zu Acrylnitril drastischen Verlangsamung des axialen Angriffs. Das Cyclohexyl-Radi-

kal **33** reagiert sowohl beim äquatorialen als auch beim axialen Angriff etwa zehnmal so schnell mit Fumarsäuredinitril wie mit Acrylnitril;  $\beta$ -Substituenten im Radikal kehren diese Reihenfolge um<sup>[31b, 32]</sup>. So greift Acrylnitril die Radikale **38–41** drei- bis sechsmal so rasch äquatorial an wie Fumar-

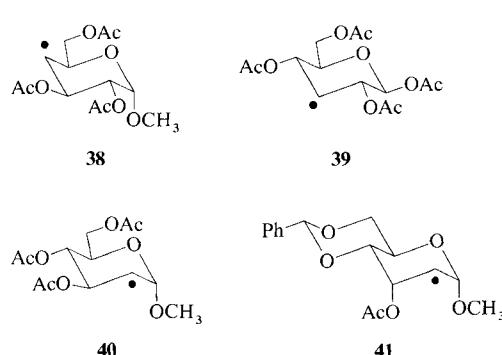


Tabelle 6. Stereoselektivität (äquatorialer:axialer Angriff) bei der Addition von Alkenen an die zweifach  $\beta$ -substituierten Radikale **38–41**.

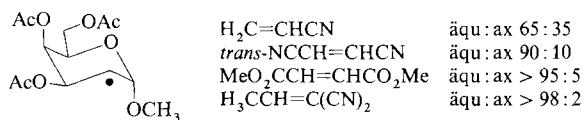
Alken	äquatorial:axial			
	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>41</b>
H <sub>2</sub> C=CHCN	82:18	76:24	55:45	17:83
H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> SnBu <sub>3</sub>	–	85:15	60:40	–
trans-NCCH=CHCN	> 98:2	> 95:5	84:16	52:48

säuredinitril, und beim axialen Angriff ist dieser Reaktivitätsunterschied sogar noch wesentlich größer. Das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten von Acrylnitril und Fumarsäuredinitril  $k_{AN}:k_{FN}$  ändert sich beim Übergang vom Cyclohexyl-Radikal **33** zu den Kohlenhydrat-Radikalen **38–41** beim axialen Angriff um den Faktor 200 bis 500 (Tabelle 7)<sup>[32]</sup>.

Tabelle 7. Verhältnis der Reaktivitäten von Acrylnitril und Fumarsäuredinitril  $k_{AN}:k_{FN}$  beim äquatorialen und beim axialen Angriff auf Sechsring-Radikal.

	<b>33</b>	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>41</b>
$(k_{AN}:k_{FN})_{äqu}$	0.1	4.2	3.1	3.9	19
$(k_{AN}:k_{FN})_{ax}$	0.09	> 45	> 40	19	28

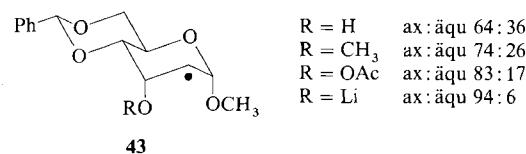
Hervorgerufen wird dies durch sterische Effekte, die um so größer sind, je stärker das angegriffene olefinische Kohlenstoffatom abgeschirmt wird. Eindrücklich kann dies am Galactosyl-Radikal **42** gezeigt werden<sup>[31c]</sup>.



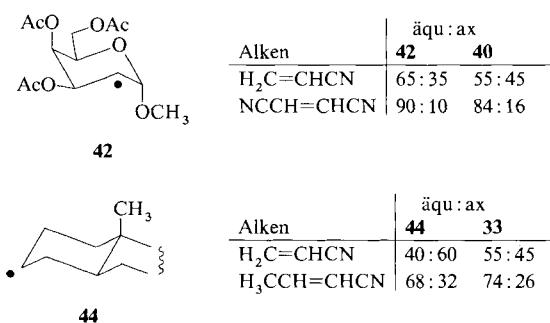
**42**

Auch die Art der Substituenten am Radikal beeinflusst die Stereoselektivität der Reaktion. So steigt für Radikal **43** das Verhältnis von axialem zu äquatoriale Angriff von 64:36 über 74:26 und 83:17 auf 94:6, wenn vom Alkohol (R = H) über den Ether (R = CH<sub>3</sub>) und Ester (R = OAc) zum

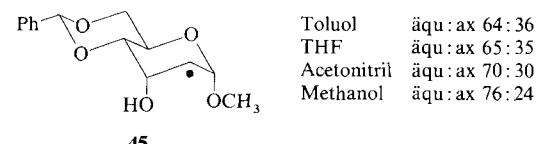
Lithium-Salz (R = Li) übergegangen wird<sup>[31b, c]</sup>. Der große Effekt des Lithium-Salzes beruht wohl auf der Chelatisierung des Lithium-Ions über beide Sauerstoffatome der axialen  $\beta$ -Substituenten von **43**.



Axiale  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Substituenten üben ebenfalls Effekte auf die Stereoselektivität aus. Als Beispiele seien Reaktionen des Galactosyl-Radikals **42** und des Steroid-Radikals **44** genannt. Aus sterischen Gründen begünstigt der axiale  $\gamma$ -Substituent von **42** den äquatorialen Angriff<sup>[31]</sup> und der axiale  $\delta$ -Substituent von **44** den axialen Angriff<sup>[33]</sup>, wie der Vergleich mit den Daten von **40** bzw. **33** zeigt.



Die Stereoselektivität nimmt wie beim Fünfring-Radikal 4, X = OEt, auch beim Sechsring-Radikal **45** mit steigender Polarität des Lösungsmittels etwas zu: Das äquatorial:axial-Verhältnis beim Angriff von Acrylnitril ändert sich von 64:36 in Toluol bis auf 76:24 in Methanol. Dieser geringe Effekt beruht vermutlich auf einer Zunahme der Solvatation der  $\beta$ -Substituenten<sup>[31c]</sup>.



**45**

Abstraktionen werden von Substituenten am Sechsring-Radikal in der gleichen Richtung wie Additionen gelenkt; allerdings kann durch den Torsionseffekt der axiale Anteil bei Abstraktionen deutlich größer als bei Additionen sein. Den Vergleich zwischen Stereoselektivitäten der D-Abstraktion und der Addition an Acrylnitril zeigt Tabelle 8<sup>[30, 31, 34, 35]</sup>.

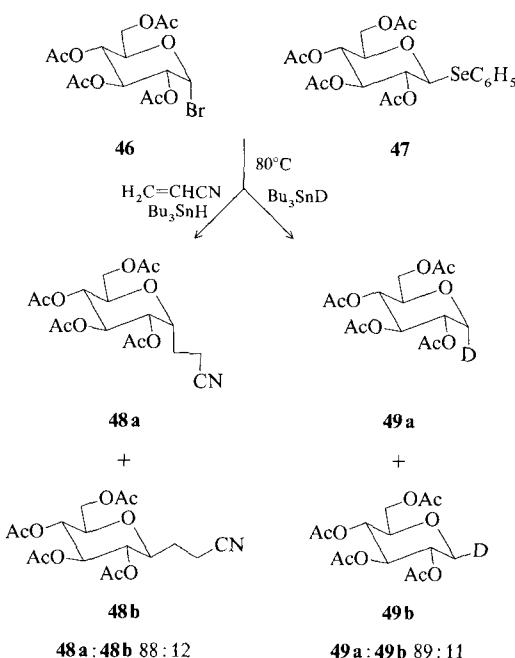
Tabelle 8. Stereoselektivität (äquatorialer:axialer Angriff) der D-Abstraktion und der Addition an Acrylnitril von **33** und **37–41**.

	äquatorial:axial					
	<b>33</b>	<b>37</b>	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>41</b>
D-Abstr.	30:70 [a]	56:44 [a]	58:42 [a]	53:47 [a]	34:66 [b]	< 4:96 [b]
Addition	55:45	79:21	82:18	76:24	55:45	17:83

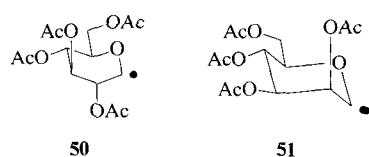
[a] Bu<sub>3</sub>SnD, 80 °C. [b] RHgD, 25 °C.

### 3.3. Stereoelektronische Effekte

Glucosyl-Radikale mit dem Radikalzentrum am anomeren Kohlenstoffatom liefern bevorzugt  $\alpha$ -substituierte Produkte. So entstehen z. B. aus dem  $\alpha$ -Glucosylbromid **46** und dem  $\beta$ -Glucosylselenid **47** bei der radikalischen Addition an Acrylnitril und der Deuteriumabstraktion von Tributylzinndeuterid jeweils bevorzugt die Produkte **48a** bzw. **49a**<sup>[31a, 36]</sup>. Die Stereoselektivität des Glucosyl-Radikals ist also davon unabhängig, ob es sich beim Radikalvorläufer um ein  $\alpha$ - oder ein  $\beta$ -Anomer handelt.



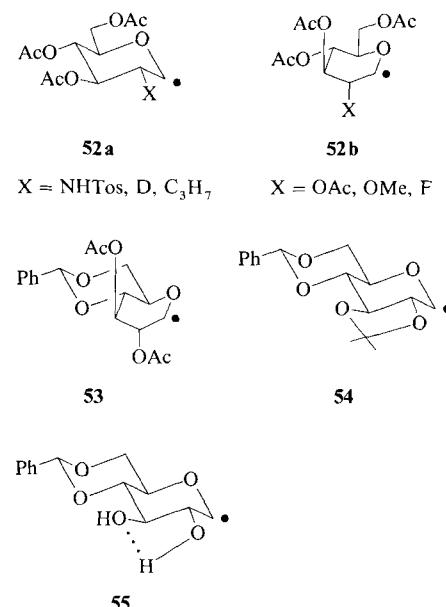
Hervorgerufen wird diese Stereoselektivität durch stereoelektronische Effekte, die sowohl die Konformation von Radikalen als auch die Richtung des Angriffs auf Radikale beeinflussen. Aus ESR-Studien kann geschlossen werden, daß das Glucosyl-Radikal **50** in einer schwach verzerrten  $B_{2,5}$ -Bootkonformation vorliegt, während z. B. das Mannosyl-Radikal **51** in der  ${}^4C_1$ -Sesselkonformation des Radikalvorläufers bleibt<sup>[37]</sup>.



Gemeinsam ist beiden Radikalen die axiale Ausrichtung der zum Radikalzentrum benachbarten Acetoxygruppe. Möglicherweise existieren anziehende Wechselwirkungen zwischen dem ungepaarten Elektron und der benachbarten Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung. Dieser stereoelektronische Effekt überkompenziert die sterische Abstoßung, die beim Sessel-Boot-Übergang im Glucosyl-Radikal auftritt. Analoge Konformationswechsel werden bei Pyranosyl-Radikalen mit einem Radikalzentrum an C-2 bis C-4 nicht beobachtet. So liegen die Radikale **38–40** in einer nur geringfügig abgeflachten  ${}^4C_1$ -Sesselkonformation vor<sup>[38]</sup>. Von entschei-

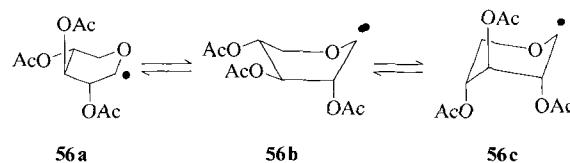
dender Bedeutung für den stereoelektronischen Effekt ist demnach das Ringsauerstoffatom am Radikalzentrum von **50**.

Gemäß der Grenzorbital-Theorie beruht der anziehende Effekt auf einer Wechselwirkung des SOMOs mit dem tiefliegenden LUMO der benachbarten Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung. Diese ist besonders ausgeprägt, wenn die SOMO-Energie durch das benachbarte Ringsauerstoffatom angehoben wird<sup>[37]</sup>, so daß der Energieunterschied zwischen den Grenzorbitalen gering ist. Gestützt wird dieser Deutungsversuch durch den Einfluß, den die Substituenten X auf die Konformation der Radikale **52** ausüben. So ist nur für X = OR, F das Bootkonformer **52b** gegenüber dem Sesselkonformer **52a** energetisch begünstigt<sup>[39]</sup>. Die elektronenziehenden Substituenten X senken die LUMO-Energie der C-X-Bindung und erhöhen dadurch den stabilisierenden Effekt der SOMO-LUMO-Wechselwirkung. Für X = NHTos, D oder  $C_3H_7$ , wird im ESR-Spektrum dagegen ausschließlich das Sesselkonformer **52a** beobachtet. Mit diesen Substituenten reicht der stereoelektronische Effekt nicht mehr aus, um die Zunahme der sterischen Spannung beim Sessel-Boot-Übergang zu kompensieren<sup>[39]</sup>.



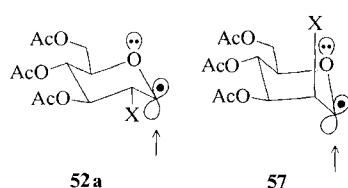
Das Gleichgewicht zwischen der Sessel- und der Bootkonformation kann auch durch Anellierung von Ringen oder durch Wasserstoffbrücken beeinflußt werden. So liegt das bicyclische Radikal **53** noch in der Bootkonformation vor, dagegen erzwingt der anellierte Fünfring in **54** die Sesselkonformation. Selbst die Energie der Wasserstoffbrücken in **55** reicht schon aus, um den Sessel-Boot-Übergang weitgehend zu unterdrücken<sup>[37]</sup>.

Bei Pentopyranose-Radikalen fehlt der Substituent an C-5. Deswegen sind diese Systeme flexibler, und im ESR-Spektrum sind für das Triacetylxylosyl-System die drei Radikale **56a–c** nachweisbar. In allen Konformeren ist die zum



Radikalzentrum benachbarte Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung axial ausgerichtet<sup>[40]</sup>.

Nicht nur die Konformation, auch die Angriffsrichtung auf substituierte Oxyalkyl-Radikale wird durch stereoelektronische Effekte beeinflußt. So werden die Glycopyranose-Radikale **52a** und **57**, die in  $^4C_1$ -Konformation vorliegen, sowohl bei Additionen als auch bei Abstraktionen axial angegriffen. Nur bei einem axialen Angriff auf die Radikale **52a** und **57** bleibt die Überlappung zwischen dem einen nichtbindenden Elektronenpaar am Ringsauerstoffatom und dem ungepaarten Elektron des Radikalzentrums (oder der sich bildenden Bindung) auf dem Weg zum Übergangszustand erhalten. Es entstehen ausschließlich die  $\alpha$ -Produkte<sup>[39]</sup>. Bei Radikalen in der Bootkonformation **52b** ist die Stereoselektivität etwas kleiner. Vermutlich beruht die Verringerung der Stereoselektivität darauf, daß Bootkonformere flexibler sind als Sesselkonformere<sup>[36, 37]</sup>. Zwischen einem  $B_{2,5}$ -Boot wie **56a** und einem  $^{1,4}B$ -Boot wie **56b** ist der Energieunterschied gering. Gemäß dem stereoelektronischen Effekt liefert das  $B_{2,5}$ -Konformer  $\alpha$ -Produkte, das  $^{1,4}B$ -Konformer dagegen  $\beta$ -Produkte. In Xylosyl-Radikalen kehrt sich die Selektivität sogar in Richtung der  $\beta$ -Produkte um, weil hier neben dem  $B_{2,5}$ -Boot **56a** nicht nur das  $^{1,4}B$ -Boot **56b**, sondern auch der  $^4C_4$ -Sessel **56c** vorliegt<sup>[31b, 41]</sup>.

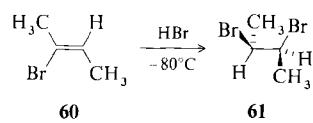
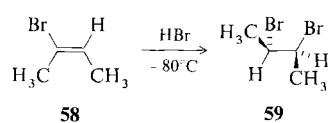


#### 4. Acyclische Radikale

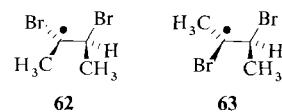
Für hohe Stereoselektivitäten müssen Radikale a) aus Vorzugskonformationen reagieren und b) von einer Seite bevorzugt angegriffen werden. Bislang erfüllen erst wenige Reaktionen mit acyclischen Radikalen beide Bedingungen, jedoch gibt es Hinweise darauf, wie sich die Stereoselektivitäten erhöhen lassen.

##### 4.1. Alkyl-Radikale

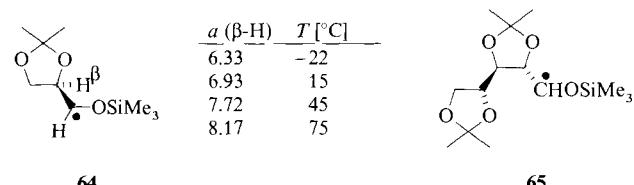
Eine Vorzugskonformation in gesättigten Alkyl-Radikalen kann sich z. B. durch anziehende Wechselwirkungen zwischen dem ungepaarten Elektron und einem benachbarten Substituenten einstellen – etwa bei der radikalischen HBr-Addition an die Alkene **58** und **60**<sup>[42]</sup>. Bei  $-80^\circ\text{C}$  entstehen dabei die Additionsprodukte **59** bzw. **61**, weil die Wechsel-



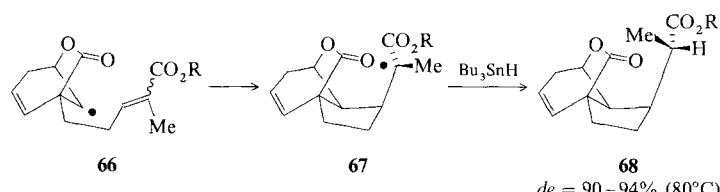
wirkung zwischen dem Radikalzentrum und der benachbarten Kohlenstoff-Brom-Bindung das intermediiär gebildete Radikal in den Konformationen **62** bzw. **63** festhält und diese Radikale *anti* zum abschirmenden Brom angegriffen werden.



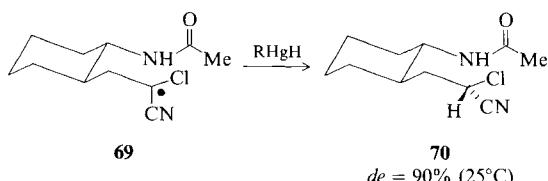
Mit steigender Temperatur verringert sich diese Stereoselektivität und geht bei  $20^\circ\text{C}$  ganz verloren<sup>[42]</sup>. Dies beruht möglicherweise darauf, daß die Rotation um die zentrale C-C-Bindung bei steigender Temperatur mit dem H-Einfang konkurrieren kann. Den Einfluß der Temperatur auf die Rotation offenkettiger Radikale, die wegen stereoelektronischer Effekte in einer Vorzugskonformation vorliegen, zeigt auch die  $\beta$ -Kopplungskonstante  $a(\beta\text{-H})$  im ESR-Spektrum des Radikals **64**<sup>[43]</sup>. Die Wechselwirkung zwischen der  $\beta$ -Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung und dem ungepaarten Elektron des Siloxyalkyl-Radikals führt zu der dargestellten Vorzugskonformation. Aus der Temperaturabhängigkeit der  $\beta$ -Kopplungskonstante folgt jedoch, daß die Rotation um die C-C-Bindung mit zunehmender Temperatur immer bedeutsamer wird. Additionen mit **64** und dem Arabinosyl-Radikal **65** bei  $80^\circ\text{C}$  liefern Produkte, in denen der Diastereomerenüberschuß *de* nur wenig größer als 30% ist<sup>[44]</sup>. Möglicherweise läßt sich die Diastereoselektivität durch Temperaturerniedrigung erhöhen.



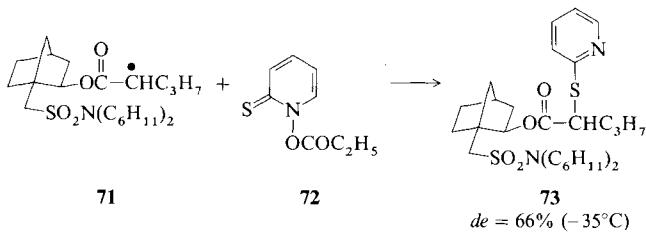
Vorzugskonformationen können auch über Dipol-Dipol-Wechselwirkungen eingestellt werden. So wird das aus **66** gebildete Radikal **67** mit hoher Stereoselektivität von  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  zum Produkt **68** abgefangen (*de* = 90–94%)<sup>[45]</sup>.



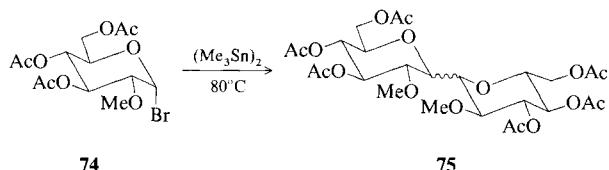
Dabei hängt die Stereoselektivität nicht von der *E/Z*-Konfiguration des Alkens **66** ab. Vermutlich nimmt das Radikalzentrum aufgrund von Dipol-Dipol-Wechselwirkungen die in **67** angegebene Vorzugskonformation ein. Das Radikal wird dann von der weniger abgeschirmten Seite abgefangen. Auch das Radikal **69** liefert, vermutlich über die angegebene Konformation, bevorzugt ein Produkt<sup>[7b]</sup>. Als Wasserstoffüberträger dient ein Alkylquecksilberhydrid.



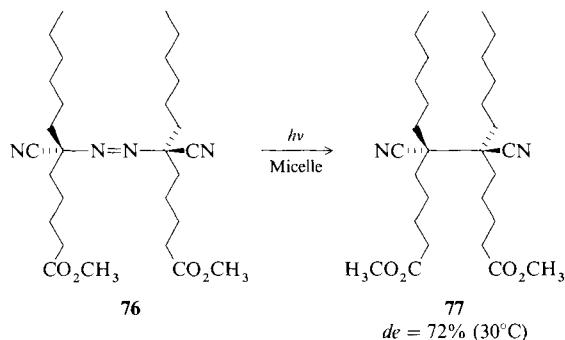
Die gewinkelte Gestalt der unsymmetrisch substituierten Norbornylgruppe wird bei der Addition des Radikals **71** an das Schwefelatom des Thioketons **72** genutzt: Bei  $-35^{\circ}\text{C}$  entsteht **73** mit einem Diastereomerenüberschuß von 66%<sup>[46]</sup>.



Bei Kombinationsreaktionen von Radikalen, die aus chiralen Vorläufern gebildet werden, können chirale Produkte entstehen. In Lösung ist jedoch oft keine Stereoselektivität nachweisbar. So entstehen aus dem Glucosylbromid **74** die Dimere **75** im statistischen Verhältnis, obwohl die Abfangreaktionen entsprechender Glucosyl-Radikale mit Nicht-Radikalen hochselektiv sein können<sup>[47]</sup>.

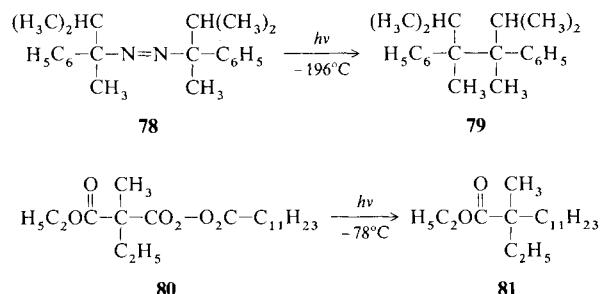


Selektive Radikal-Radikal-Reaktionen treten jedoch in Micellen auf. Ein Beispiel ist die mit hoher Retention ablaufende photolytische Stickstoffabspaltung aus der Azoverbindung **76**, die in Phospholipid-Micellen eingebettet ist<sup>[48]</sup>. Die Mehrzahl der in der Micelle gebildeten Radikale rekombiniert, bevor eine Rotation um  $180^{\circ}$  stattfindet, was verständlich macht, warum die Stereoselektivität von Radikalreaktionen in Enzymen anders als in Lösung sein kann<sup>[49]</sup>.



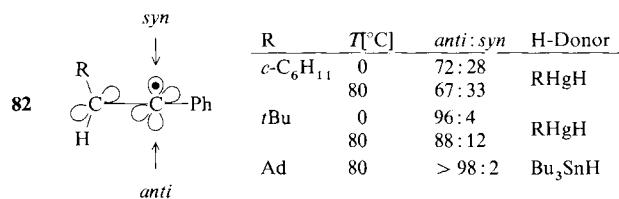
Auch Kombinationsreaktionen von Radikalen in fester Phase sind häufig stereoselektiv. So liefert die photolytische

Stickstoffabspaltung aus der Azoverbindung **78** bei  $-196^{\circ}\text{C}$  in einer Matrix mit sehr hoher Retention das Dimer **79**<sup>[50]</sup>, und die photochemische Decarboxylierung des Diacylperoxids **80** ergibt in Substanz bei  $-78^{\circ}\text{C}$  das Kombinationsprodukt **81** mit 80 % Retention<sup>[51]</sup>.



## 4.2. Vinyl-Radikale

Bei Vinyl-Radikalen findet keine Rotation um die C=C-Bindung statt, und Substituenten können die beiden Seiten des  $\pi$ -Radikals unterschiedlich abschirmen. Deswegen wird ein Wasserstoffatom auf das Vinyl-Radikal **82** bevorzugt *anti* zum Alkylsubstituenten R übertragen, wobei die thermodynamisch instabileren *cis*-Alkene gebildet werden<sup>[51]</sup>.



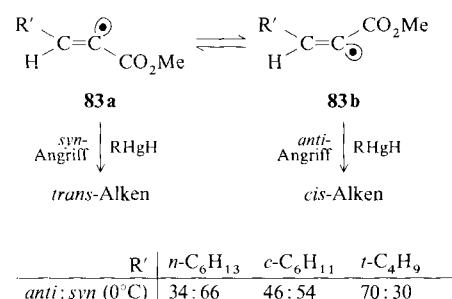
Dabei nimmt die Stereoselektivität mit der Größe des abschirmenden Substituenten zu, so daß mit Adamantyl(Ad) als Substituent nur noch *cis*-Alken entsteht. Die Stereoselektivität hängt auch von der Natur des H-Donors ab: Je weniger reaktiv dieser ist, desto größer ist der Unterschied der Aktivierungsenthalpien zwischen *syn*- und *anti*-Angriff (Tabelle 9). Allerdings üben die Aktivierungsentropien einen gegenläufigen Einfluß aus, so daß man mit den H-Donoren der Tabelle 9 bei etwa  $100^{\circ}\text{C}$  die isoselektive Temperatur erreicht<sup>[52b]</sup>.

Tabelle 9. Differenzen der Aktivierungsenthalpien ( $\Delta\Delta H^{\ddagger} = \Delta H_{\text{anti}}^{\ddagger} - \Delta H_{\text{syn}}^{\ddagger}$ ) und Aktivierungsentropien ( $\Delta\Delta S^{\ddagger} = \Delta S_{\text{anti}}^{\ddagger} - \Delta S_{\text{syn}}^{\ddagger}$ ) bei der Reaktion des Vinyl-Radikals **82** (R = *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>) mit H-Donoren unterschiedlicher Reaktivität ( $k_{\text{H}}$ ).

H-Donor	$\Delta\Delta H^{\ddagger}$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta\Delta S^{\ddagger}$ [J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]	$k_{\text{H}}$ [Lmol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> HgH	2.5	1	$10^7$
Bu <sub>3</sub> SnH	4.5	7	$10^6$
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	12	28	1

Geringere Selektivitäten werden bei Reaktionen von  $\sigma$ -Radikalen beobachtet, weil hier die Stabilität der beiden  $\sigma$ -Radikale, die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstel-

lung und die Geschwindigkeit der Abspaltung wichtiger werden. Dabei beeinflußt der olefinische Substituent die Gleichgewichtslage und die Geschwindigkeit der Folgereaktionen gegenläufig. Bei den H-Übertragungsreaktionen auf die Radikale **83a** und **83b** führt dies sogar zu einer Umkehr der Stereoselektivität, wenn von *tert*-Butyl zu *n*-Hexyl als Substituent übergegangen wird<sup>[52a, 53]</sup>.

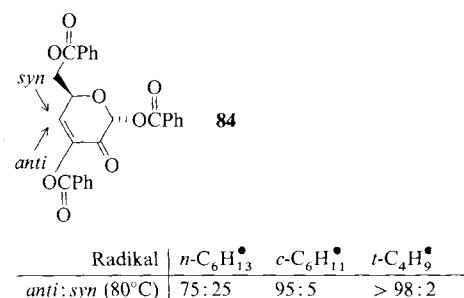


## 5. Additionen von Radikalen an Alkene mit stereogenen Zentren

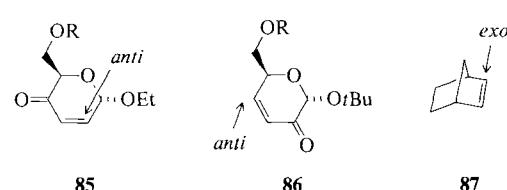
Auch Alkyl-Radikale ohne Chiralitätszentren können diastereoselektiv reagieren, wenn Radikalfänger mit stereogenen Zentren eingesetzt werden. Hohe Diastereoselektivitäten sind beim Abspalten mit chiralen Alkenen beobachtet worden, während bei Abstraktionen in nichtenzymatischen Systemen über Stereoselektivitäten nur wenig bekannt ist.

### 5.1. Cyclische Alkene

Die Stereoselektivität cyclischer Alkene wird in ähnlicher Weise von sterischen Effekten beeinflußt wie diejenige cyclischer Radikale. So addieren sich Alkyl-Radikale an C-4 des Enolons **84** bevorzugt *anti* zum Substituenten an C-5<sup>[54]</sup>, wobei die *anti*-Selektivität mit steigender Größe des Radikals zunimmt.

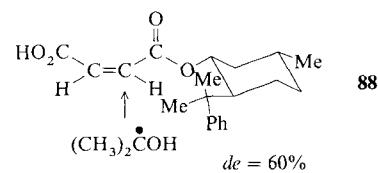


Der *anti*-Angriff überwiegt auch bei den cyclischen Alkenen **85** und **86**<sup>[55]</sup>, und Norbornen **87** wird von Radikalen weit bevorzugt von der *exo*-Seite angegriffen<sup>[56]</sup>.

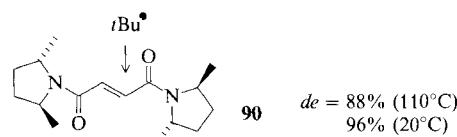
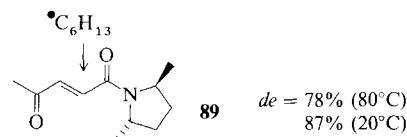


## 5.2. Acyclische Alkene

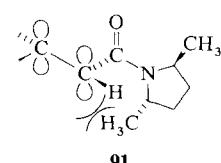
Für intermolekulare Reaktionen von Radikalen mit acyclischen Alkenen, bei denen der Angriff selektiver als 3:1 ist, gibt es bislang nur wenige Beispiele. Bei endständigen Alkenen sind keine Fälle mit hoher Stereoselektivität bekannt. Es scheint sehr wichtig zu sein, daß das angegriffene olefinische Kohlenstoffatom chiral substituiert ist. So addiert sich das photochemisch erzeugte 1-Hydroxy-1-methylethyl-Radikal mit einem Diastereomerenüberschuß von 60 % an den chiralen Maleinester **88**<sup>[57]</sup>.



Ein entscheidender Durchbruch gelang jedoch erst mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Amiden<sup>[58]</sup>. Alkyl-Radikale addieren sich an die Alkene **89** und **90** mit Diastereoselektivitäten, die mit sinkender Temperatur und steigender Raumerfüllung der Radikale zunehmen. Schon bei 20 °C addiert sich ein *tert*-Butyl-Radikal an das Fumarsäurediamid **90** mit einem *de*-Wert von 96 %<sup>[59a]</sup>.



Diese hohe Selektivität der Amide beruht auf den stereogenen Zentren der Aminkomponente. Wegen der *C*<sub>2</sub>-Symmetrie der Amine ändert sich die räumliche Anordnung nicht, wenn durch Rotation um die Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung die beiden Vorzugskonformere der Säureamidgruppe ineinander übergehen. Dabei schirmen die Methylgruppen der Aminkomponente die beiden Seiten des Alkens unterschiedlich ab. Anhand der in **91** wiedergegebenen



Anordnung kann dies verdeutlicht werden: Die Methylgruppe, die hinter die Zeichenebene weist, hat einen kleineren Abstand zum Alken als die Methylgruppe, die nach vorn zeigt. Der Angriff auf das olefinische C-Atom, das mit der Amidgruppe substituiert ist, wird deswegen von den beiden Methylgruppen verschieden stark behindert, so daß die radikalische Addition stereoselektiv ist<sup>[59b]</sup>.

Diese ersten Experimente mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Amiden machen deutlich, daß auch Radikalreaktionen acyclischer Systeme hochstereoselektiv sein können.

## 6. Ausblick

Intensive Untersuchungen in den letzten Jahren haben ergeben, daß cyclische Radikale und cyclische Radikalfänger auch intermolekular mit vorhersagbaren und zum Teil hohen Stereoselektivitäten reagieren. Erste Experimente zeigen, daß sogar die Reaktionen acyclischer Radikale mit acyclischen Alkenen stereoselektiv sein können; es muß aber noch näher untersucht werden, wie sich Vorzugskonformationen acyclischer Radikale und acyclischer Radikalfänger stabilisieren lassen. Stereoelektronische Effekte, aber auch Komplexierungen mit Metallsalzen könnten hierbei hilfreich sein. Weil sich Stereoselektivitäten auch in den Unterschieden der Aktivierungsenthalpien widerspiegeln, wird eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur ebenfalls die Selektivität von Radikalen erhöhen, falls die Radikale auch noch bei tiefen Temperaturen reagieren. Allerdings setzt dies voraus, daß es gelingt, Radikale bei tiefen Temperaturen unter den Bedingungen der Synthese zu generieren. Hierzu bietet sich vor allem die Photolyse an, wünschenswert wäre es aber auch, Alternativen zur Photochemie zu entwickeln. Ob es gelingt, die Radikalchemie für enantioselektive Synthesen, z. B. über chirale Metallkomplexe, nutzbar zu machen, ist noch völlig ungewiß. Bislang ist es nicht gelungen, die Stereoselektivität von Radikalreaktionen etwa durch den chiralen Liganden von Vitamin B<sub>12</sub> zu beeinflussen<sup>[60]</sup>.

Welche Bedeutung die Radikalchemie in der Organischen Synthese erlangen wird, wird davon abhängen, wie gut die Stereoselektivität beherrscht werden kann. Für den breiten, auch industriellen Einsatz von Radikalen müssen aber Methoden entwickelt werden, bei denen keine zinnorganischen Verbindungen notwendig sind. Mir scheint, daß dieses Problem gelöst werden kann. So gelingt es z. B. durch das von Barton et al.<sup>[61]</sup> entwickelte Verfahren über Thiopyridin-Verbindungen oder durch Einsatz von Organocobalt-Verbindungen<sup>[33, 62]</sup>, ohne Zinn zu arbeiten. Neueste Untersuchungen haben gezeigt, daß Stannane auch durch Silane ersetzt werden können<sup>[63]</sup>. Insbesondere der Einsatz von Silanen sollte eine breite praktische Nutzung von Radikalen in der Organischen Synthese möglich machen.

*Die eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Volkswagen-Stiftung und den Fonds der Chemischen Industrie großzügig gefördert. Für ihren tatkräftigen Einsatz danke ich ganz besonders meinen Mitarbeitern, deren Namen in den Literaturzitaten aufgeführt sind. Prof. Sustmann und Dr. Korth gilt mein herzlicher Dank für die ESR-spektroskopischen Arbeiten, Prof. Houk für seine Unterstützung bei den Rechnungen, Prof. Lindner für Kristallstrukturanalysen und Prof. Porter für ausführliche Diskussionen.*

Eingegangen am 1. Februar 1989 [A 728]

[1] Einen breiten Überblick gibt die Monographie B. Giese: *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford 1986. Weitere Übersichtsartikel: D. J. Hart, *Science (Washington D.C.)* 223 (1984) 883; M. Ramaiah, *Tetrahedron* 43 (1987) 3541; W. P. Neumann, *Synthesis* 1987, 665; D. P. Curran, *ibid.* 1988, 417, 489.

- [2] B. Giese, *Angew. Chem.* 97 (1985) 555; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 553.
- [3] C. Rüchardt, *Angew. Chem.* 82 (1970) 845; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 830; *Top. Curr. Chem.* 88 (1980) 1.
- [4] Siehe beispielsweise J. Sorba, J. Fossey, D. Lefort, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1977, 967; A. Citterio, F. Minisci, O. Porta, G. Sesane, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 7960; B. Giese, J. Meixner, *Angew. Chem.* 91 (1979) 167; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1979) 154; B. Giese, *ibid.* 95 (1983) 771 bzw. 22 (1983) 753.
- [5] Eine gute Übersicht gibt H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Merenyi (Hrsg.): *Substituent Effects in Radical Chemistry*, Reidel, Dordrecht 1986.
- [6] Siehe beispielsweise A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* 41 (1985) 3925.
- [7] a) B. Giese, K. Heuck, H. Lenhardt, U. Lüning, *Chem. Ber.* 117 (1984) 2132; b) R. Henning, H. Urbach, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5343.
- [8] D. H. R. Barton, A. Gateau-Olesker, S. D. Gero, B. Lacher, C. Tachdjian, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1790.
- [9] U. Lüning, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1984.
- [10] a) B. Giese, *Angew. Chem.* 89 (1977) 162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 125; b) G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 334.
- [11] a) Ab-initio-Rechnungen (3-21G//3-21G/UHF) für die Addition von Methyl-Radikalen an Ethylen siehe K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, D. C. Spellmeyer, N. G. Rondan, S. Nagase, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2874; b) K. N. Houk, B. Giese, Y. Li, D. C. Spellmeyer, H. Zippe, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [12] a) S. D. Burke, W. F. Fobare, D. H. Armistead, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3348; b) B. Giese, J. A. González-Gómez, T. Witzel, *Angew. Chem.* 96 (1984) 51; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 69; c) J. Dupuis, B. Giese, J. Hartung, M. Leising, H.-G. Korth, R. Sustmann, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4332.
- [13] a) J. Dupuis, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1985; b) Y. Araki, T. Endo, M. Tanji, J. Nagasawa, Y. Ishido, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 351; c) D. H. R. Barton, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 1549.
- [14] T. Linker, *Diplomarbeit*, Technische Hochschule Darmstadt 1988.
- [15] G. Stork, P. M. Sher, H. L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6384.
- [16] a) G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 302; b) G. Sacripante, G. Just, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 3659.
- [17] B. Giese, U. Erfort, *Chem. Ber.* 116 (1983) 1240.
- [18] B. Giese, J. Meixner, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2783.
- [19] B. Giese, G. Kretzschmar, *Chem. Ber.* 117 (1984) 3175.
- [20] B. Giese, H. Farshchi, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [21] J. Metzger, persönliche Mitteilung.
- [22] a) J. J. Patroni, R. V. Stick, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 449; b) W. Kitching, A. R. Atkins, G. Wickham, V. Alberts, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 563; c) F. Baumberger, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 2210.
- [23] G. A. Russell, A. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 2983.
- [24] D. S. Ashton, J. M. Tedder, *J. Chem. Soc. B* 1971, 1719.
- [25] P. D. Bartlett, G. N. Fickes, F. C. Haupt, R. Helgeson, *Acc. Chem. Res.* 3 (1970) 177.
- [26] a) F. D. Greene, C. C. Chu, J. Walia, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 728; b) D. Lefort, J. Fossey, M. Gruselle, J.-Y. Nedelec, *Tetrahedron* 41 (1985) 4237.
- [27] a) Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 908; b) für die Kraftfeld-Rechnungen wurde das Programm MM2 von Allinger (1980) mit den Parametern der radikalischen Cyclisierung [D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 959] verwendet; K. N. Houk, B. Giese, H. Zippe, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [28] B. Giese, J. Hartung, J. He, O. Hüter, A. Koch, *Angew. Chem.* 101 (1989) 334; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 325.
- [29] T. Haßkerl, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1987.
- [30] O. Hüter, *Diplomarbeit*, Technische Hochschule Darmstadt 1988.
- [31] a) B. Giese, K. S. Gröniger, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2743; b) B. Giese, J. Dupuis, K. S. Gröniger, T. Haßkerl, M. Nix, T. Witzel in [5], S. 28; c) K. Gröniger, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1987.
- [32] M. Nix, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1986.
- [33] K. Kroder, *Diplomarbeit*, Technische Hochschule Darmstadt 1988; siehe auch R. Scheffold, *Chimia* 39 (1985) 203.
- [34] B. Giese, J. Hartung, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [35] J. R. Rasmussen, C. J. Slinger, R. J. Kordish, D. D. Newman-Evans, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4843.
- [36] a) J. P. Praly, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3075; b) B. Giese, J. Dupuis, *ibid.* 25 (1984) 1349; c) B. Giese, J. Dupuis, M. Nix, *Org. Synth.* 65 (1987) 236.
- [37] a) 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; b) H.-G. Korth, R. Sustmann, J. Dupuis, B. Giese, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 1453.
- [38] H.-G. Korth, R. Sustmann, K. S. Gröniger, T. Witzel, B. Giese, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 1461.
- [39] B. Giese, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 1655.
- [40] H.-G. Korth, R. Sustmann, B. Giese, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [41] B. Giese, J. Dupuis, M. Leising, M. Nix, H. J. Lindner, *Carbohydr. Res.* 171 (1987) 329.
- [42] P. S. Skell, K. J. Shea in J. K. Kochi (Hrsg.): *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, New York 1973, S. 809.
- [43] H.-G. Korth, R. Sustmann, R. Rupaner, B. Giese, unveröffentlichte Ergebnisse.

- [44] R. Rupaner, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1989.
- [45] C. P. Chuang, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1782; D. J. Hart, H. C. Huang, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3749.
- [46] D. Crich, J. W. Davies, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4205.
- [47] B. Giese, B. Rückert, K. S. Gröniger, R. Muhn, H. J. Lindner, *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 997.
- [48] W. J. Brittain, N. A. Porter, P. J. Krebs, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 7652.
- [49] J. Rétey in F. Minisci (Hrsg.): *Free Radicals in Synthesis and Biology*, Kluwer, Dordrecht 1989, S. 373.
- [50] P. D. Bartlett, J. M. McBride, *Pure Appl. Chem.* 15 (1967) 89.
- [51] M. Feldhues, H. J. Schäfer, *Tetrahedron* 41 (1985) 4213.
- [52] a) B. Giese, S. Lachhein, *Angew. Chem.* 94 (1982) 780; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 768; b) B. Giese, J. A. González-Gómez, S. Lachhein, J. O. Metzger, *ibid.* 99 (1987) 475 bzw. 26 (1987) 479; c) M. Ohno, K. Ishizaki, S. Eguchi, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 1285.
- [53] S. Lachhein, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1982.
- [54] B. Giese, T. Witzel, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 2571.
- [55] a) B. Fraser-Reid, N. L. Holder, D. R. Hicks, D. L. Walker, *Can. J. Chem.* 55 (1977) 3978; b) U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 2131.
- [56] a) D. I. Davies, L. T. Parfitt, C. K. Alden, J. A. Claisse, *J. Chem. Soc. C* 1969, 1585; b) J. G. Traynham, A. Laue, N. S. Bhacca, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 1302; c) A. G. Ludwick, J. C. Martin, *ibid.* 34 (1969) 4108.
- [57] R. Vaßen, J. Runsink, H.-D. Scharf, *Chem. Ber.* 119 (1986) 3492.
- [58] Hohe Diastereoselektivitäten mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Amiden wurden zuerst bei Makrocyclisierungen beobachtet: N. A. Porter, B. Lacher, V. H. T. Chang, D. R. Magnin, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [59] a) N. A. Porter, D. M. Scott, B. Lacher, H. G. Zeitz, B. Giese, unveröffentlichte Ergebnisse; b) die von H. J. Lindner durchgeführte Kristallstrukturanalyse der Additionsprodukte von 91 belegt diese Deutung.
- [60] R. Scheffold, persönliche Mitteilung.
- [61] D. H. R. Barton, S. Z. Zard, *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 675.
- [62] a) M. Tada, M. Okabe, *Chem. Lett.* 1980, 201; b) V. F. Patel, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 871; c) A. Ghosez, T. Göbel, B. Giese, *Chem. Ber.* 121 (1988) 1807.
- [63] B. Giese, B. Kopping, C. Chatgilialoglu, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 681.

## WUT ZUR LÜ KE

**Fehlt schon wieder Ihre VCH-Zeitschrift?  
Statt vor Wut zu kochen: Lückenlos  
auf dem neuesten Stand sein.  
Mit jedem Heft dabei –**

*Das Abo bringt's*

**VCH**  
 Verlagsgesellschaft

Tel. (06201) 602216, Postfach 101161, D-6940 Weinheim