



## Organische freie Radikale\*\*

Emmanuel Lacôte

Organische freie Radikale sind seit mehr als einhundert Jahren bekannt. Früher weit seltener beachtet als etwa polare Intermediate, sind freie Radikale mittlerweile in großer Zahl als wichtige reaktive Spezies identifiziert worden. Einen beträchtlichen Beitrag zur Entwicklung der Chemie freier Radikale haben die ISOFR-Konferenzen geleistet. Standesgemäß war das letzte Treffen im Jahr 2000 in Ann Arbor abgehalten worden, an dem Ort also, wo Moses Gomberg das berühmte Triphenylmethylradikal entdeckt hatte. Die diesjährige, neunte Konferenz fand im Juni im korsischen Porto-Vecchio statt, einem an der Südküste der Insel gelegenen Städtchen, das sich auf einer niedrigen Anhöhe über die breite Bucht erhebt. Die Konferenzräume waren unmittelbar neben den alten Stadtmauern gelegen, inmitten der malerischen Kulisse einer der schönsten Küsten Frankreichs.

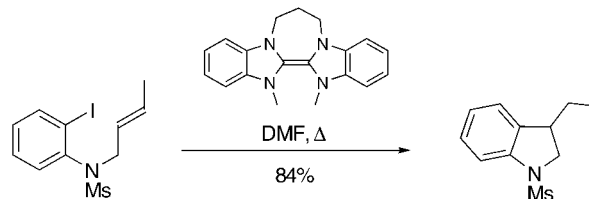
Das wissenschaftliche Komitee unter dem Vorsitz von M. Malacria (Paris) und P. Tordo (Marseille) hatte für den Beginn der Tagung den Schwerpunkt auf Syntheseaspekte gelegt und die Thematik dann allmählich auf aktuelle Themen aus der Materialwissenschaft und der Biochemie übergreifen lassen. Um der Vernetzung zwischen der Synthesechemie und ihren stärker multidisziplinären Ausläufern Rechnung zu tragen, wurde das Programm nicht in drei separate Sitzungen aufgeteilt – viel-

mehr wurde eine gute Mischung von Vorträgen aus den unterschiedlichen Disziplinen präsentiert.

In der synthetischen Radikalchemie gibt es einige beeindruckende Neuerungen zu verzeichnen. Schwerpunkte betreffen die Entwicklung neuer, vor allem zinnfreier Prozesse, asymmetrische Synthesen, kontrollierte Reaktionen mit reaktiven Intermediaten und Totalsynthesen mit radikalischen Schlüsselschritten.

D. Crich (Chicago) berichtete unter anderem über Stannan-vermittelte Kettenreaktionen von Selenolen, mit deren

von Paeonilacton B aus einem Methylen-cyclopropan-Derivat, Skrydstrup verwendete  $\text{SmI}_2$  zur selektiven Kupplung von Seitenketten an Cyclopeptidstränge und zur Synthese von nichtnatürlichen Aminosäuren. G. Friestad (Vermont) untersuchte die Verwendung von Carbonylmangan-Komplexen als Ersatz für Zinnreagentien. A. Studer (Münster) und L. Engman (Uppsala) demonstrierten, wie Radikalreaktionen, z.B. der Transfer von Nitroxid- und Phenyltellurid-Gruppen, durch Mikrowellenbestrahlung ausgelöst werden können.<sup>1</sup> Zinnfreie radi-



**Schema 1.** Zinnfreie radikalische Cyclisierung mit einem TTF-artigen Reagenz.

Hilfe auch als schwierig bekannte Radikalreaktionen wie Aryl-Aryl-Kupplungen gelingen. Wegen der Toxizität der Organostannane finden jedoch selbst ausgereifte Laborprozesse, die zumeist auf Tributylzinnhydrid zurückgreifen, keine industrielle Anwendung, sodass zunehmend nach alternativen Systemen geforscht wird. L. Fensterbank (Paris) erörtere einen neuen Vinylierungsprozess auf der Basis einer Titanocen-vermittelten  $\beta$ -Eliminierung von Phosphanoyl-Radikalen. Dominoprozesse unter Beteiligung von metallorganischen und radikalischen Spezies wurden durch U. Jahn (Braunschweig) vorgestellt. I. Ryu (Osaka) berichtete über Fortschritte bei der Weiterentwicklung seiner radikalischen Mehrkomponentencarbonylierung durch Verwendung von Organopalladiumspezies. Mit ähnlichen Strategien zur kombinierten Verwendung von Radikalen und polaren Intermediaten befasst sich J. A. Murphy (Glasgow) bereits seit einigen Jahren. In seinem Vortrag konnte er die erfolgreiche Entwicklung neuartiger TTF-Derivate (TTF: Tetra-thiafulvalen) bekanntgeben, die zur Erzeugung von Arylradikalen aus Iodiden – einer normalerweise sehr schwierigen Operation – genutzt werden können (Schema 1). J. Kilburn (Southampton) und T. Skrydstrup (Aarhus) berichteten beide über die Verwendung von Samariumdiodid. Kilburn gelang die Synthese

kalische Cyclisierung mit einem TTF-artigen Reagenz.

Die nächste Stufe bei der Steuerung von Reaktivität befasst sich mit der Stereoselektivität. Der Bedeutung dieses Themas angemessen, berichtete M. Sibi (Fargo) im Eröffnungsvortrag der Tagung über katalytische asymmetrische radikalische Michael-Additionen und das (zusammen mit P. Renaud eingeführte) Prinzip des „chiralen Relais“. Diesem Konzept folgend kann die Stereoselektivität eines schwach selektiven Prozesses gesteigert werden, indem man mithilfe eines geeigneten Templats eine dynamische Konformationsänderung induziert. D. Yang (Hong Kong) zeigte, wie radikalische Gruppentransfer-Cyclisierungen enantioselektiv durch chirale Lewis-Säuren katalysiert werden. Die Reaktionen wurden zum Aufbau des Grundgerüsts einiger aktiver Wirkstoffe in der traditionellen chinesischen Medizin, z.B. Triptolid, eingesetzt. Schließlich berichtete G. Friestad über die Anwendung von diastereo- und enantioselektiven Additionen an  $\text{C}=\text{N}$ -Bindungen in der Synthese von chiralen Aminen.

Ein verlässlicher Indikator für die Praxistauglichkeit einer Methode ist deren Einsatz in der Totalsynthese komplexer Moleküle. Mit Blick darauf berichtete J. Cossy (Paris) über die Synthese mehrerer bioaktiver Produkte wie Kaininsäure, Ptilocaulin und Isoavena-

[\*] Dr. E. Lacôte  
CNRS und Université Pierre et Marie Curie  
Paris (Frankreich)  
E-mail: lacote@ccr.jussieu.fr

[\*\*] International Symposium on Organic Free Radicals (ISOFR) IX, Porto-Vecchio (Frankreich), 6.–11. Juni 2004.

ciolid. M. D. Bachi (Rehovot) präsentierte aktuelle Fortschritte in der Chemie der als Antimalariawirkstoffe eingesetzten Artemisinin-Derivate.

Viele biologische Vorgänge sind mittlerweile als Radikalprozesse identifiziert worden, und die molekulare organische Radikalchemie leistet einen wesentlichen Beitrag zur Aufklärung der beteiligten Mechanismen. Es ist allgemein bekannt, dass schädigende freie Radikale durch oxidativen Stress erzeugt werden. Die Arten von Schädigung, die Reaktionen des Organismus und die eingeleiteten Reparaturprozesse sind entsprechend Gegenstand intensiver Studien.

C. Ferreri (Bologna) schilderte die vermutliche Beteiligung von Thiyl-Radikalen an der *cis-trans*-Isomerisierung von Phospholipiden in Lipiddoppelschichten. Dass auch hier, ähnlich wie bei den von L. Fensterbank diskutierten  $\beta$ -Eliminierungen, ein Additions-Eliminierungs-Mechanismus auftritt, belegt die allgemeine Bedeutung dieses Reaktionstyps. N. Porter berichtete über Lipid-Peroxidierungen und über die Entwicklung von „Radikaluhren“ zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten von Oxidationsreaktionen. Unmittelbares Ergebnis dieser Studien war die Entwicklung einer neuen Generation von Antioxidantien mit stärkerer Wirkung als Vitamin E. Die quantitativen Studien dieser bioaktiven Moleküle durch Porter und G. Pedulli (Bologna) über die Aktivität von Antioxidantien sind von großer Bedeutung. Die Oxidation von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDLs) gilt als Auslöser von Atherosklerose, einer Hauptursache von Herzkrankungen. Wie allerdings R. Stokker (New South Wales, Australien) in seinem Vortrag schilderte, führt die Unterdrückung der Lipoprotein-Oxidation nicht in allen Fällen zur Abmilderung von Atherosklerose, was erneut sehr deutlich macht, dass reale Systeme häufig weit komplexer funktionieren als Modelle und daher verstärkt Untersuchungen der In-vivo-Aktivität folgen müssen.

Mit DNA-Schädigungen befassten sich C. Chatgililoglu und B. Giese. Chatgililoglu diskutierte die Reaktivität von unter oxidativem Stress erzeugten hydratisierten Elektronen. Wegen der möglichen Freisetzung von

Bromid-Ionen könnte 8-Brom-2'-desoxyguanosin als Elektronensenke wirken. Giese beschrieb in seinem Vortrag, wie Photoläsionen der DNA durch eine elektronenkatalysierte Reaktion repariert werden, die auf einem Elektronentransport durch die heterocyclischen Basen und aromatischen Seitenketten des Biopolymers beruht. Allein dass es diese anfänglich kontrovers diskutierte Hypothese sehr rasch auf die Titelseite der *Angewandten Chemie* gebracht hat, bezeugt schon den bahnbrechenden Charakter dieser Entdeckung.<sup>[1]</sup>

Enzymatische Radikalreaktionen rücken zunehmend in den Blickpunkt der Forschungen. C. Schöneich (Kansas) hielt seinen Vortrag über die Chemie der Alzheimer-Krankheit, bei der unter anderem die selektive metallkatalysierte Oxidation eines Methioninrests eines  $\beta$ -Amyloidpeptids eine wichtige Rolle spielt. M. Newcomb (Chicago) untersuchte mithilfe der Laser-Blitzphotolyse polar-katalytische Effekte auf Radikalreaktionen von Enzymen. Den Messungen zufolge katalysieren  $B_{12}$ -abhängige Enzyme mehrere über radikalische Intermediate verlaufende Isomerisierungen. Über die Synthese und Kristallstrukturanalyse von Mimetika von P450-Enzymen berichtete W. Woggon (Basel).

Am „molekularen Ende“ der organischen Radikalchemie gelang es D. Bourissou und G. Bertrand (Toulouse), Diradikale durch Einführung von Heteroatomen wie Bor oder Phosphor zu stabilisieren. Sie erhielten eine Verbindung mit einer Einfachbindung mit reinem  $\pi$ -Charakter, wodurch sich Möglichkeiten für die Erzeugung von organischen Materialien mit magnetischen Eigenschaften ergeben.

Anwendungen freier Radikale in den Materialwissenschaften finden sich hauptsächlich in der Polymerchemie. Aktuelle Neuerungen gibt es vor allem bei gesteuerten radikalischen Polymerisationen (CRPs). K. Matyjaszewski (Carnegie Mellon) verdeutlichte in seinem Vortrag das Potenzial metallvermittelter radikalischer Atomtransferpolymerisationen. Anschaulich wurde gezeigt, wie sich Polymere beliebiger Form gezielt herstellen lassen. D. Bertin (Marseille) und A. Studer (Münster) beschrieben gesteuerte radikalische Polymerisationen mit unterschiedlichen, hoch wirksamen Nitroxid-

radikalen unter Nutzung des von H. Fischer definierten Effekts langlebiger Radikale („persistent radical effect“). Neueste Ergebnisse zum Transfer von Organotellur-Gruppen präsentierte von S. Yamago (Osaka).

In vielen Vorträgen wurde die Rolle der Physikalischen Chemie bei der Erarbeitung der theoretischen und physikalischen Grundlagen synthetischer Anwendungen herausgestellt. V. Barone (Neapel) erläuterte neue quantenmechanische Strategien zur Untersuchung von komplexen Systemen wie Proteinradikalen, und P. Hiberty (Orsay) diskutierte die Modellierung von Dreielektronenbindungen. Eine Kombination dieser beiden Ansätze könnte für die Untersuchung der in anderen Vorträgen unter biochemischen Gesichtspunkten behandelten Alzheimer-Krankheit genutzt werden. H. Fischer erläuterte die Grundzüge des Effekts langlebiger Radikale, eines generellen Prinzips, mit dem sich die kinetisch bevorzugte Bildung von Kreuzkopplungsprodukten erklären lässt. Über neue thermisch spaltbare Substrate zur Erzeugung von Iminyl-, Iminoxyl- und Phenoxyl-Radikalen sowie ihre kinetischen und thermodynamischen Eigenschaften berichtete P. Mulder (Leiden).

Den Organisatoren ist es gelungen, eine gut ausgewogene Tagung von hohem wissenschaftlichem Standard auszurichten, was sich nicht zuletzt auch an der außerordentlichen Qualität der präsentierten Poster zeigte. Zu den Pausen und gemeinschaftlichen Essen, bei denen man sich reichlich mit den Spezialitäten der korsischen Küche vertraut machen konnte, ergab sich ausgiebig Gelegenheit für Smalltalk aller Art.

Der abschließende Vortragsblock war dem Gedenken an den verstorbenen Jean-Marie Surzur (Marseille) gewidmet, dessen Beiträge zur Radikalchemie noch heute richtungsweisend sind und der als Organisator der zweiten ISOFR-Tagung 1976 maßgeblich zum anhaltenden Erfolg dieser Konferenz beigetragen hat. Das nächste, zehnte ISOFR wird in Australien stattfinden.

[1] B. Giese, B. Carl, T. Carl, T. Carell, C. Behrens, U. Hennecke, O. Schiemann, E. Feresin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1884–1887; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1848–1851.