

Radikalchemie

Seit der Entdeckung des Triphenylmethylradikals durch Moses Gomberg sind bereits 100 Jahre verstrichen. Trotzdem überrascht uns die Radikalchemie jedes Jahr mit neuen interessanten Beiträgen. Im Bereich der stereoselektiven Radikalchemie eröffnen „Chiralitäts-Memory-Effekte“ neue Tore zur Kontrolle der Stereoselektivität einer Reaktion. Enantioselektive Radikalreaktionen mit chiralen Lewis-Säuren spielen nach wie vor eine wichtige Rolle. Obwohl die Chemie mit chiralen Hilfsstoffen mittlerweile einen sehr hohen Entwicklungsstand erreicht hat, werden immer wieder wichtige Arbeiten zu Auxiliar-kontrollierten Prozessen veröffentlicht. Bei Radikalreaktionen werden meistens toxische Trialkylzinnverbindungen verwendet. Wichtig vor allem im Hinblick auf mögliche industrielle Anwendungen ist daher die Entwicklung neuer umweltfreundlicher zinnfreier Radikalreaktionen. Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigen sich zur Zeit mit dem „Zinn-Problem“.

Entwicklungen in der Radikalchemie beschränken sich natürlich nicht nur auf die Organische Synthese. Gegenwärtig werden radikalische Polymerisationen intensiv erforscht. Des Weiteren werden Enzyme, die Radikalreaktionen katalysieren, in der Biochemie studiert. Die Diskussion zur Leitfähigkeit von DNA würde einen eigenen Trendbericht umfassen. Aus Platzgründen sollen an dieser Stelle jedoch nur die Trends in der Organischen Synthese behandelt werden.

Stereoselektive Radikalreaktionen

Der Begriff „Chiralitäts-Memory-Effekt“ wurde von Fuji eingeführt und beschreibt den Erhalt der optischen Reinheit bei einer Reaktion, in der ein chirales sp^3 -Zentrum über ein achirales sp^2 -Zentrum in ein neues chirales sp^3 -Zentrum überführt wird.¹⁾

„Chiralitäts-Memory-Effekte“ bei der Reaktion von kurzlebigen Singulett-Diradikalen wurden bereits im vorangegangenen Jahr von Giese beschrieben.²⁾ Es konnte gezeigt werden, dass durch photoinduzierte Cyclisierung des Alaninderivates (1) unter Zugabe eines Triplett-Quenchers die diastereomeren Prolinderivate (2) und (3) in relativ hohen Enantiomerenüberschüssen gebildet werden (Abbildung 1a). Die Cyclisierung über das Triplett-Diradikal liefert die Produkte in nahezu racemischer Form. Die längere Lebensdauer des Triplett-Diradikals geht mit dem Verlust des Memory-Effektes einher. Griesbeck gelang es kürzlich jedoch, auch Diradikale über langlebige Triplett-Zustände unter „Erhalt der Chiralität“ zu cyclisieren (Abbildung 1b).³⁾ Das acylierte Prolinderivat (4) konnte in einer decarboxylativen Photocyclisierung in 45 % Ausbeute diastereoselektiv in das Benzodiazepinderivat (6) überführt werden. Das Produkt, das mit einem Enantiomerenüberschuss von 86 % gebildet wurde, resultiert aus einer Cyclisierung des 1,7-Diradikals (5).

Wird der enantiomerenreine Barton-Ester (7) in Anwesenheit von Thiophenol bei tiefen Temperaturen belichtet, erhält man in guten Enantioselektivitäten ($ee = 86,5\%$) das Pyrandervat (8) (Abbildung 1c).⁴⁾ Die Reduktion des als Intermediat gebildeten sekundären Radikals (9) ist somit schneller als die Ringinversion (Racemisierung) zum enantiomeren Radikal (9'). Die Ringinversion bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ erfolgt mit einer Geschwindigkeitskonstante von $3,9 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$. Diese Racemisierung wurde von Rychnovsky und Mitarbeitern als neue Radikaluhr vorgeschlagen.

Einen weiteren Beitrag zu enantioselektiven Radikalreaktionen über formal achirale Zwischenprodukte lieferte gegen Ende des letzten Jahres Curran.⁵⁾ Das axial chirale Acrylamid (10) wurde in einer radikalischen Cyclisierung in das entsprechende 5-*exo*-Produkt (11) überführt (Abbildung 1d). Der „Chiralitätstransfer“ ist unter den angewendeten Bedingungen nahezu vollständig. Die Rotation um die Aryl-N-Bindung in Radikal (12) unter Ausbildung des enantiomeren Radikals (12') ist langsamer als die 5-*exo*-Cyclisierung.

Das Einfrieren einer chiralen Konformation sollte in einer Festkörperreaktion besonders einfach zu verwirklichen sein. Es gibt mittlerweile mehrere Beispiele zu Photocyclisierungen, in denen die Chiralität des Edukts auf das Produkt übertragen wird.⁶⁾ Als Beispiel hierzu ist die photochemische Umsetzung des Amids (13) angeführt (Abbildung 1e), das in einer chiralen helicalen Konformation kristallisiert ($P2_12_1$). Werden seine enantiomorphen Kristalle bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ belichtet, erhält man das Umlagerungsprodukt (14) in 99 % Ausbeute und 97 % ee (46 % Umsatz).⁷⁾ Die C-N-Homolyse liefert das Radikalpaar (15), das nach Cyclisierung unter Ausbildung des Radikalpaars (16) und anschließender Rekombination zu (14) reagiert.

Berichten von Jahn zufolge kann die Stereoselektivität der oxidativen Cyclisierung von Esterenolaten mit geeigneten Substituenten über die Enolat-Geometrie gesteuert werden.⁸⁾ So liefert die Oxidation des *Z*-Esterenolats (17) mit Ferroceniumhexafluorophosphat das α -Carbonyl-Radikal (19), das in einer 5-*exo*-Cyclisierung und anschließender Reaktion mit **Tempo** zum Pyrrolidin (18) weiterreagiert (Abbildung 2). Dabei wird als Hauptprodukt das *cis*-Isomer in einer Selektivität von 4,9 : 1 gebildet (*cis:trans*). Wird das *E*-Enolat unter identischen Cyclisierungs-Bedingungen eingesetzt, erhält man das *trans*-Produkt als Hauptisomer (*trans:cis* > 10 : 1).

Aldehydhydrazone, die sich vom Evans-Hilfsstoff ableiten, eignen sich hervorragend zur Herstellung von enantiomerenreinen sekundären Aminen. Friestad zeigte, dass radikalische Additionsreaktionen an das Hydrazon (20) in Anwesenheit von ZnCl_2 hoch diastereoselektiv ablaufen (Abbildung 3 oben).⁹⁾ Die resultierenden Hydrazine (21) können anschließend durch Behandlung mit SmI_2 in die entsprechenden chiralen Amine überführt werden. Kim und Mitarbeitern

gelang es, die Pinakolkupplung verschiedener α -Ketoamide diastereoselektiv durchzuführen.¹⁰⁾ Sowohl die einfache als auch die induzierte Selektivität konnte dabei kontrolliert werden (Abbildung 3 unten). So wurde bei der Reaktion des chiralen Ketons (22) mit SmI_2 das (*S,S*)-Diol (23) in exzellenter Diastereoselektivität gebildet ((*S,S*)-Diol:(*R,S*)-Diol = 99:1, 79 % Ausbeute). Das (*R,R*)-Diol konnte nicht nachgewiesen werden. Das Diol (23) wird über eine diastereoselektive Kupplung zweier Ketylradikale (24) gebildet.

Zinnfreie Radikalchemie

Zinnfreie Radikalreaktionen können mit Hilfe von Zinnhydrid-Ersatzreagenzien durchgeführt werden. Diese Reagenzien reagieren in radikalischen Kettenreaktionen analog den Zinnhydriden. Dabei können die gängigen Radikalvorläufer wie Halogenide, Xanthogenate und Selenide eingesetzt werden. Der Ersatz des toxischen Zinnhydrids verlangt also keine spezielle Modifikation der Edukte. Tetraaryldisilane (25) werden zur Zeit von Togo und Mitarbeitern erfolgreich als Zinnhydrid-Ersatzreagenzien in verschiedenen Radikalreaktionen eingesetzt.¹¹⁾ Als Beispiel hierzu sei die radikalische Addition von Xanthogenat (26) an Vinylphenylsulfon unter Bildung des Additionsproduktes (27) dargestellt (Abbildung 4 oben).^{11a)} Desoxygenierungen von Thionocarbonaten können mit der hypophosphorigen Säure (H_3PO_2) effizient durchgeführt werden.¹²⁾ So konnte das Thionocarbonat (28) in 92 % Ausbeute zum Äpfelsäurediester (29) radikalisch desoxygeniert werden (Abbildung 4 Mitte). Murphy¹³⁾ und Oshima¹⁴⁾ verwendeten ebenfalls H_3PO_2 anstelle von Zinnhydriden in verschiedenen radikalischen Transformationen. Silylierte Cyclohexadiene wie (30) eignen sich hervorragend als Zinnhydrid-Ersatzreagenzien.¹⁵⁾ Studer und Amrein zeigten, dass Cyclohexadien (30) in verschiedenen Radikalreaktionen wie Dehalogenierungen, Deselenierungen, Desoxygenierungen, Cyclisierungen und intermolekularen Additionsreaktionen als Zinnhydrid-Ersatz verwendet werden kann (Abbildung 4 unten). Als H-Donor fungiert dabei die Methylengruppe des Cyclohexadiens. Das nach H-Transfer gebildete Cyclohexadienyl-Radikal (31) fragmentiert unter Rearomatisierung zum methylierten Resorcindimethylether (32) und dem *tert*-Butyldimethylsilyl-Radikal. Das Silylradikal kann anschließend eine Radikalkette analog einem Zinnradikal fortpflanzen.

Zusätzlich zu diesen „direkten“ Zinnhydrid-Ersatzreagenzien wurden auch Konzepte entwickelt, die es erlauben, radikalische Transformationen ohne Verwendung von toxischen Zinnverbindungen durchzuführen. Xanthate werden von Zard seit längerer Zeit in zinnfreien radikalischen Umsetzungen eingesetzt.¹⁶⁾ In einer zu Beginn des vergangenen Jahres erschienenen Arbeit zeigte er, dass diese Methode auch in homolytischen aromatischen Substitutionen zur Herstellung von schwer zugänglichen siebengliedrigen Ringen eingesetzt werden kann (Abbildung 5 oben).¹⁷⁾ So wurde das Indolderivat (33) in 88 % Ausbeute in das entsprechende cyclisierte Derivat (34) überführt.

Renaud verwendete Alkylcatecholborane als Radikalvorläufer in intermolekularen radikalischen Additionen.¹⁸⁾ Dabei wurde der Barton-Kohlensäureester (35) (PTOC-OMe) als Radikalübertragungsreagenz eingesetzt (Abbildung 5 unten links). Durch Bestrahlung des Barton-Esters (35) wird die Kette initiiert, indem ein Methoxycarbonyloxy- oder ein Methoxyradikal ($\text{R}'\text{O}^\bullet$) gebildet wird. Dieses Radikal reagiert nun mit dem Alkylcatecholboran (37) unter Ausbildung eines Radikals R' , das an den Radikalacceptor ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{E}$) addiert. Das daraus gebildete sekundäre Radikal reagiert anschließend mit der Thiocarbonylgruppe des Barton-Esters (35) zum Additionsprodukt (38) und dem kettenträgenden $\text{R}'\text{O}$ -Radikal. Ein ähnlicher Ansatz wurde auch von Dalko gewählt.¹⁹⁾ Anstelle des Kohlensäureesters (35) wurde der Barton-Ester (36) als Radikalübertragungsreagenz verwendet.

Der „Persistent Radical Effect“ ist ein generelles Prinzip zur Erklärung der hochselektiven Bildung des Kreuzkupplungsprodukts aus einem langlebigen (persistenten) Radikal und einem kurzlebigen (transienten) Radikal.²⁰⁾ Studer nutzte den „Persistent Radical Effect“ zur Durchführung zinnfreier radikalischer Cyclisierungsreaktionen (Abbildung 5 unten rechts).²¹⁾ Verschiedene Alkoxyamine (39), die schwache C-O-Bindungen aufweisen ($\text{R} = \text{Aryl}$, Heteroaryl, CO_2tBu , CN) können durch einfaches Erhitzen in die entsprechenden cyclischen Derivate (40) und (41) überführt werden (46 – 83 %). Thermische Homolyse der C-O-Bindung liefert dabei das persistente Tempo-Radikal und ein transientes C-Radikal (42), das nach 5-*exo*- bzw. 6-*endo*-Cyclisierung und anschließender Reaktion mit Tempo die isomerisierten Produkte liefert.

Gemischte Beispiele – Neue Reaktionen

Radikalische Azidierungen können mit Ethylsulfonylazid in guten Ausbeuten durchgeführt werden.²²⁾ Wie Renaud zeigte, können sowohl Iodide als auch Xanthogenate als Radikalvorläufer in dieser Reaktion eingesetzt werden. Folgender Mechanismus wurde vorgeschlagen (Abbildung 6a): Die Reaktion eines C-Radikals mit dem Sulfonylazid liefert entweder Addukt (43) und/oder das regioisomere Radikal (44). Eliminierung des Ethylsulfonylradikals in (43) und (44) führt direkt zum entsprechenden Alkylazid. Das bei der Fragmentierung ebenfalls gebildete Ethylsulfonylradikal unterliegt einer weiteren Fragmentierung unter Bildung von SO_2 und einem Ethylradikal, das in einer Atomtransfer-Reaktion mit einem Alkyljodid oder in einer Dithiocarbonattransfer-Reaktion mit einem Xanthogenat das zu azidierende Radikal liefert. Auch dieser Prozess läuft ohne Verwendung von toxischen Zinnhydriden ab.

Ionische C-Alkylierungen von Nitroalkanen sind wohlbekannte Prozesse. Kim zeigte kürzlich, dass Nitroalkane auch radikalisch in α -Position „alkyliert“ werden können (Abbildung 6b).²³⁾ So reagiert das Silylnitronat (45) mit Cyclohexyliodid nach Zugabe von Hexamethyldistannan unter Belichtung zum Silylnitronat (46). Saure wässrige Aufarbeitung liefert schließlich das alkylierte Nitromethan (47) in 58 % Gesamtausbeute.

Malonsäureester lassen sich in nur zwei Stufen in hervorragenden Ausbeuten in vierfach Acceptor-substituierte Alkene überführen (Abbildung 6c).²⁴⁾ Im ersten Schritt dieser von Linker entwickelten Alkensynthese wird der Malonsäuredimethylester unter Zugabe von Mangan(III)-acetat-dihydrat in den tertiären Alkohol (49) überführt. Als Intermediat wird dabei der Mesoxalsäuredimethylester (48) in einer radikalischen Oxidation gebildet. Mesylierung von (49) und anschließende Eliminierung liefert Alken (50). Nicolaou und Mitarbeiter zeigten, dass *o*-Iodylbenzoesäure (52) als Einelektronentransfer-Reagenz zur Oxidation verschiedener Anilide eingesetzt werden kann.²⁵⁾ Als Beispiel hierzu sei die Umsetzung des Amides (51) dargestellt (Abbildung 6d). Nach dem Einelektronentransfer und nachfolgender Deprotonierung wird ein Amidylradikal (53) erzeugt, das in einer 5-*exo*-Cyclisierung zum primären Radikal (54) weiterreagiert. H-Transfer vom Lösungsmittel (THF) liefert schließlich das Amid (55) in 86 % Gesamtausbeute.

Schmittl berichtete über die photochemische Cyclisierung verschiedener Enin-Carbodiimide (56) zu den entsprechenden Indolchinolinen (57) (Abbildung 6e).²⁶⁾ Im Gegensatz zur Bergmann-Cyclisierung, wo keine eindeutigen Beweise über mögliche Triplett-Zwischenprodukte vorliegen, läuft die photochemische Enin-Carbodiimid-Cyclisierung über Triplett-Intermediate ab.

Zum Schluss dieses Trendberichts soll noch angeführt werden, dass selbst 100 Jahre nach der Entdeckung des Triphenylmethylradikals das Interesse an persistenten Radikalen nicht verlorengegangen ist. Untersuchungen von Scaiano zufolge ist das persistente Radikal (58) in der Reaktion mit elementarem Sauerstoff sogar 1000mal weniger reaktiv als Gombergs Triphenylmethylradikal (Abbildung 7).²⁷⁾ Durch „supramolekulare sterische Effekte“ gelang es Turro, Radikale, die in Lösung transient sind, in persistente Spezies zu überführen.²⁸⁾ Reaktive Diphenylmethylradikale, die an der Oberfläche von Zeolithen (LZ105) erzeugt werden, sind nach Diffusion in den Hohlraum des Zeolithen persistent. Auf der Oberfläche absorbierte Diphenylmethylradikale sind hingegen reaktiv.

Armando Studer, Fachbereich Chemie, Universität Marburg, E-Mail studer@mail.uni-marburg.de

- 1) K. Fuji, T. Kawabata, Chem. Eur. J. 1998, 4, 373.
- 2) B. Giese, P. Wettstein, C. Stähelin, F. Barbosa, M. Neuburger, M. Zehnder, P. Wessig, Angew. Chem. 1999, 111, 2722. *Weiteres Beispiel zu Chiralitäts-Memory-Effekten in der Radikalchemie: H.-G. Schmalz, C. B. de Koning, D. Bernicke, S. Siegel, A. Pfletschinger, Angew. Chem. 1999, 111, 1721.*
- 3) A. G. Griesbeck, W. Kramer, J. Lex, Angew. Chem. 2000, 112, im Druck.
- 4) A. J. Buckmelter, A. I. Kim, S. D. Rychnovsky, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9386.
- 5) D. P. Curran, W. Liu, C. H.-T. Chen, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 11012.
- 6) K. Tanaka, F. Toda, Chem. Rev. 2000, 100, 1025.
- 7) M. Sakamoto, N. Sekine, H. Miyoshi, T. Mino, T. Fujita, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 10210.
- 8) U. Jahn, M. Müller, S. Aussieker, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5212.
- 9) G. K. Friestad, J. Qin, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 8329.
- 10) S. M. Kim, I. S. Byun, Y. H. Kim, Angew. Chem. 2000, 112, 744.
- 11) a) H. Togo, S. Matsubayashi, O. Yamazaki, M. Yokoyama, J. Org. Chem. 2000, 65, 2816; b) O. Yamazaki, K. Yamaguchi, M. Yokoyama, H. Togo, J. Org. Chem. 2000, 65, 5440.
- 12) D. O. Jang, S. H. Song, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 247.
- 13) C. G. Martin, J. A. Murphy, C. R. Smith, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 1833.
- 14) H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, Chem. Lett. 2000, 104.
- 15) A. Studer, S. Amrein, Angew. Chem. 2000, 112, 3196.
- 16) S. Z. Zard, Angew. Chem. 1997, 109, 724.
- 17) T. Kaoudi, B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, Angew. Chem. 2000, 112, 747.
- 18) C. Ollivier, P. Renaud, Angew. Chem. 2000, 112, 946.
- 19) C. Cadot, J. Cossy, P. I. Dalko, Chem. Commun. 2000, 1017.
- 20) H. Fischer, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 3925.
- 21) A. Studer, Angew. Chem. 2000, 112, 1157.
- 22) C. Ollivier, P. Renaud, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 6496.
- 23) S. Kim, J.-Y. Yoon, C. J. Lim, Synlett 2000, 1151.
- 24) T. Linker, U. Linker, Angew. Chem. 2000, 112, 934.
- 25) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, Angew. Chem. 2000, 112, 639; K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, J. A. Vega, Angew. Chem. 2000, 112, 2625; K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Kranich, Y.-L. Zhong, K. Sugita, N. Zou, Angew. Chem., im Druck.
- 26) M. Schmittl, D. Rodríguez, J.-P. Steffen, Angew. Chem. 2000, 112, 2236.
- 27) J. C. Scaiano, A. Martin, G. P. A. Yap, K. U. Ingold, Org. Lett. 2000, 2, 899.
- 28) T. Hirano, W. Li, L. Abrams, P. J. Krusic, M. F. Ottavini, N. J. Turro, J. Org. Chem. 2000, 65, 1319.

Abb. 1. „Chiralitäts-Memory- Effekte“ in der Radikalchemie.

Abb. 2. Steuerung der Diastereoselektivität über die Enolatkonfiguration.

Abb. 3. Diastereoselektive Radikalreaktionen mit chiralen Hilfsstoffen.

- Abb. 4. **Zinnhydrid-Ersatzreagenzien.**
- Abb. 5. **Radikalische Transformationen ohne Verwendung von Zinnverbindungen.**
- Abb. 6. **Beispiele für neue Radikalreaktionen.**
- Abb. 7. **Persistente Radikale, 100 Jahre nach Moses Gomberg.**