

Bildung und Reaktionen von Oxyradikalen*

Von K. HEUSLER

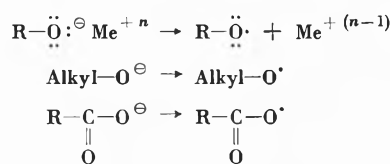
Woodward-Forschungsinstitut, Basel

Die am allgemeinsten bekannte Methode zur Herstellung von Oxyradikalen (d.h. Alkoxy- oder Acyloxyradikalen) ist die thermische Zersetzung von Peroxiden, d.h. allgemein die Homolyse einer Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung. Die Stabilität der Peroxide hängt weitgehend von der Natur der mit den Sauerstoffatomen verbundenen Reste ab. Man kann deshalb ein bestimmtes Oxyradikal je nach der Struktur des Peroxides bei verschiedenen Temperaturen herstellen und reagieren lassen. Tert. Butoxyradikale bilden sich z.B. mit brauchbarer Geschwindigkeit aus tert. Butylperoxid bei 170 bis 190°C¹, aus di-tert. Butylperoxalat aber schon bei 30 bis 40°C². Bis vor etwa sechs bis sieben Jahren wurden bei fast allen Untersuchungen über Reaktionen von Oxyradikalen Peroxide als Ausgangsstoffe verwendet. In den letzten Jahren sind in vermehrtem Maße auch andere Verbindungen zur Herstellung von Alkoxyradikalen herangezogen worden, nämlich die in der folgenden Liste aufgeführten Alkoholderivate:

RO-Hal (Cl, Br, J)	Hypohalogenite
RO-NO ₂	Nitrate
RO-NO	Nitrite
RO-N=N-OR	Hyponitrite

Die Bindungsenergie der Sauerstoff-Heteroatom-Bindung liegt in allen diesen Verbindungen zwischen 30 und 45 kcal/Mol, und ihre homolytische Spaltung kann thermisch oder durch Bestrahlung erreicht werden.

Neben diesen Methoden, bei denen Oxyradikale durch Homolyse einer Bindung gebildet werden, gibt es aber noch eine weitere, die, obschon seit langem bekannt, nur in wenigen Spezialfällen praktisch verwendet wurde: Wir meinen damit die Elektronenübertragung von Sauerstoffanionen auf Metalle



* Vortrag, gehalten an der Sommerversammlung 1967 der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Schaffhausen am 30. September 1967.

¹ P. GRAY und A. WILLIAMS, *Chem. Rev.* 59 (1959) 239.

² P. D. BARTLETT, E. P. BENZING und R. E. PINCOCK, *J. Amer. Chem. Soc.* 82 (1960) 1762.

Ob solche Ladungsübertragungsreaktionen stattfinden, hängt in erster Linie vom Oxydationspotential des Metalls ab. Metalle, die Alkoholaten Elektronen entziehen können, sind z.B. Co⁺³, Ce⁺⁴, Mn⁺³ und vor allem Pb⁺⁴. Wir werden uns im folgenden besonders mit Bleiverbindungen befassen.

Die einzigen stabilen Oxyderivate des Bleis⁺⁴ sind Bleitetraacylate. Daß es sich bei diesen Verbindungen trotz der Löslichkeit in apolaren Lösungsmitteln, wie Benzol, Chloroform oder Methylenchlorid, um Salze handelt, geht eindeutig aus Infrarotmessungen hervor. Bleitetraacylate zeigen eine starke Absorption bei 6,55 μ (1530 cm⁻¹)³, die der asymmetrischen Schwingung freier Carboxylate zugeordnet werden muß und sich von kürzerwelligen Absorptionen esterartiger oder partiell kovalenter Acylate von Übergangselementen unterscheidet. Bleitetraacylate entsprechen also unserer allgemeinen Definition der Ausgangsstoffe für Elektronenübertragungsreaktionen.

Da solche Ladungsübertragungen oft Anlaß zu Absorptionsbanden in ultraviolettem Licht geben (Charge-Transfer-Banden), schien es uns interessant, die UV-Spektren von Bleitetraacylaten zu messen. In der Tat zeigen diese Verbindungen in Kohlenwasserstoffen oder halogenierten Kohlenwasserstoffen starke Absorptionen mit einem breiten Maximum zwischen 223 und 243 m μ mit molaren Extinktionskoeffizienten bis 25000³. Daß

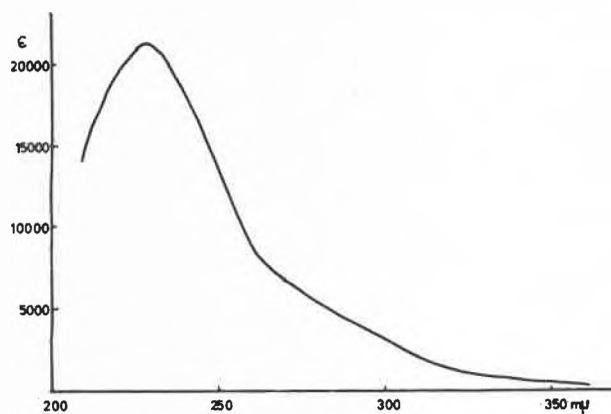
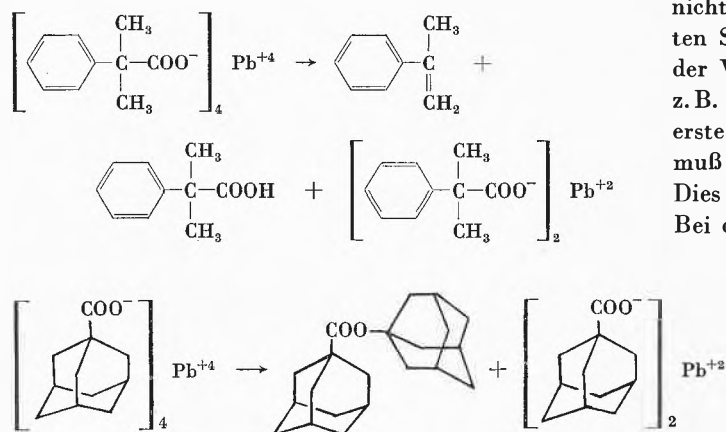


Abb. 1. Blei(IV)-palmitat (in *n*-Heptan)

³ K. HEUSLER, H. LABHART und H. LOELIGER, *Tetrahedron Letters* 1965, 2847.

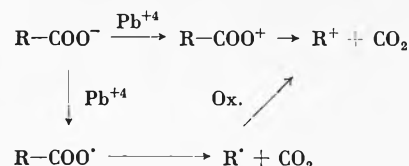
es sich bei diesen Banden um Charge-Transfer-Banden handelt, geht aus dem Vergleich des Spektrums des Bleitetra-trimethylacetats mit demjenigen des Tetra-trichloracetats hervor. Beim Ersatz der Methylgruppen durch Chloratome, d.h. durch Verminderung der Elektronendichte an den Carboxylat-Sauerstoffatomen, verschiebt sich das Maximum von 236 m μ nach 223 m μ , da für die Elektronenübertragung vom Trichloracetat auf das Blei mehr Energie notwendig ist als beim Trimethylacetat.

Wie auf Grund dieser Befunde zu erwarten war, lassen sich Bleitetraacylate durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht leicht zersetzen³. Allerdings sind die Produkte nicht diejenigen, die man auf Grund der Bildung von Kohlenstoffradikalen durch Decarboxylierung der primär gebildeten Acyloxyradikale erwarten würde. Aus Pb⁺⁴-Phenylisobutyrat entsteht quantitativ α -Methylstyrol, Phenylisobuttersäure und Blei⁺²-Salz, aber kein Cumol, wie es neben α -Methylstyrol durch Disproportionierung des Cumylradikals entstehen sollte.



Auch aus dem Blei⁺⁴-Salz der Adamantan-1-Carbonsäure entsteht kein Adamantan, sondern Adamantyladamantat und das Blei⁺²-Salz (daneben allerdings auch 1-Phenyladamantan durch Reaktion mit dem als Lösungsmittel verwendeten Benzol). Die Reaktionsprodukte leiten sich vielmehr vom entsprechenden Cumyl-Carboniumion bzw. Adamantyl-Carboniumion ab, das sich im ersten Fall durch Eliminierung eines Protons stabilisiert, während dies im zweiten Fall nicht möglich ist und die Reaktion durch Kombination mit einem Carboxylat-anion abgeschlossen wird.

Die Versuche zeigten also, daß durch Licht eine Elektronenübertragung vom Carboxylat auf das Blei stattfindet; die Produkte lassen aber nicht erkennen, ob es sich dabei um eine Zwei-Elektronen-Reaktion oder um zwei zeitlich aufeinanderfolgende Ein-Elektronen-Verschiebungen handelt. Die beiden Reaktionstypen weisen aber Merkmale auf, die eine Unterscheidung gestatten sollten. Beim Reaktionsweg mit gleichzeitiger Zwei-Elektronen-Verschiebung («ionischer Weg») handelt



es sich offensichtlich um eine unimolekulare Zersetzung des Blei⁺⁴-Salzes in Carboniumion und CO₂ (eventuell über das Carboxyl-Kation). Bei der ersten Stufe des Radikalprozesses handelt es sich zwar wiederum um eine unimolekulare Zersetzung zum R[·] und CO₂ (eventuell über das Acyloxy-Radikal). Diese Stufe wird aber gefolgt von einer bimolekularen Reaktion, nämlich der Oxydation des Kohlenstoffradikals zum Carboniumion, durch ein Oxydationsmittel. Obschon das Oxydationsmittel dasselbe Bleiatom sein kann, das bereits in der ersten Stufe ein Elektron aufgenommen hat (Übergang Pb⁺⁴ → Pb⁺³), verlangt die zweite Stufe, daß dieses Bleiatom (oder ein anderes) zuerst zum Kohlenstoff gebracht wird, bevor die Reaktion erfolgt. Dies bedeutet nichts anderes, als daß die Geschwindigkeit dieser zweiten Stufe von der Diffusionsgeschwindigkeit bzw. von der Viskosität des Mediums abhängt. Halten wir also z. B. alle Atome des Blei⁺⁴-Salzes fest, so kann nur die erste Stufe der Reaktion ablaufen, und die Reaktion muß auf der Kohlenstoffradikalstufe stehenbleiben. Dies kann in der Tat experimentell verwirklicht werden: Bei der Temperatur des flüssigen Stickstoffs entstehen

bei der Bestrahlung mit UV-Licht aus Blei⁺⁴-Acylaten Kohlenstoffradikale, die sich leicht mit Elektronenspinresonanz nachweisen und identifizieren lassen³. Aus Bleitetrapivalat entsteht z. B. das tert. Butylradikal, das sich leicht an Hand des charakteristischen Dezetts zu erkennen gibt. Bei Blei-tetracarboxylaten, die in α -Stellung zur Carboxylgruppe ein Wasserstoffatom aufweisen, wandelt sich das primäre Radikal allerdings langsam durch «intramolekulare» Wasserstoffverschiebung unter Bildung eines stabilen Radikals um.

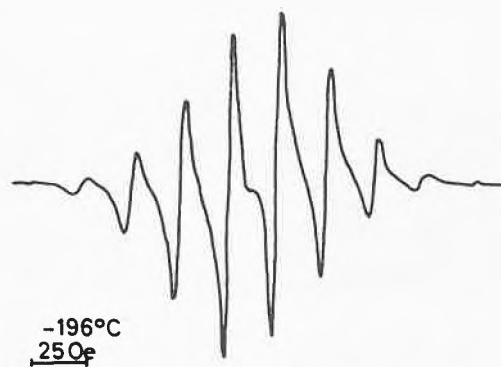
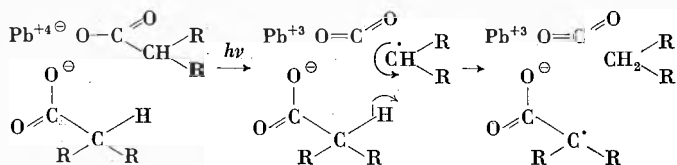


Abb. 2. Blei(IV)-pivalat (10 min bestrahlt). Primäres Radikal



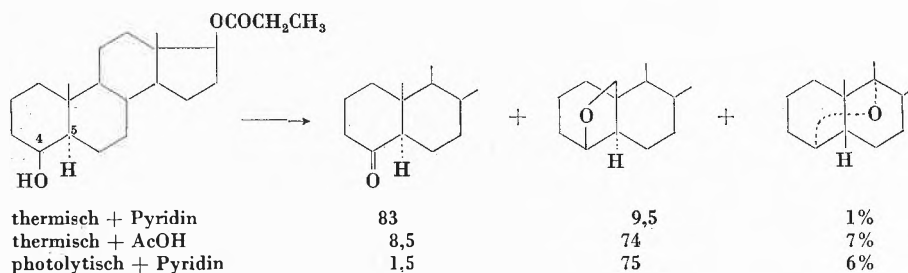
Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß es sich bei der photolytischen Decarboxylierung von Blei-tetra-carboxylaten eindeutig um eine Radikalreaktion handelt. Wegen der Selektivität und den milden Reaktionsbedingungen ist diese Reaktion auch präparativ von Bedeutung.

Da Alkoholate am Sauerstoff eine größere Elektronendichte aufweisen als Carboxylate, sollte die Übertragung eines Elektrons von Sauerstoff auf Blei⁺⁴ in einem Blei⁺⁴-Alkoholat leichter sein als im Blei⁺⁴-tetraacetyl. Dies ist vom experimentellen Standpunkt aus äußerst vorteilhaft, da es bis heute nicht gelungen ist, Bleitetraalkoholate zu isolieren. Hingegen stellt sich in einer Lösung, die neben Bleitetraacetat einen Alkohol enthält, folgendes Gleichgewicht



ein. Da sowohl bei der thermischen als bei der photochemischen Aktivierung der Elektronentransfer vom Alkoholat aus schneller erfolgt, verhält sich diese Lösung wie ein Blei⁺⁴-Alkoholat. Dies geht aus Unmittelbarem daraus hervor, daß bei solchen Reaktionen fast kein Kohlendioxid entwickelt wird. Es entstehen also keine Acyloxyradikale.

Die intramolekularen Reaktionen, die bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf Alkohole, insbesondere auf Steroidalkohole, beobachtet wurden, haben wir vor einiger Zeit bereits zusammenfassend dargestellt⁴. Wesentlich ist in unserem Zusammenhang lediglich die Tatsache, daß besonders bei der photolytischen Zersetzung in hoher Ausbeute durch Übertragung eines Elektrons vom Sauerstoff auf Blei Oxyradikale entstehen und die gleichzeitige Übertragung zweier Elektronen fast völlig unterdrückt werden kann. Dies geht aus folgenden Versuchen hervor⁵:



Die Katalyse der Zersetzung durch Pyridin liefert als Hauptprodukt (83%) das Keton. Die Base dürfte die Ablösung des 4 α -Protons begünstigen, und es liegt also eine ionische Reaktion unter gleichzeitiger Übertragung zweier Elektronen vor, welche weitgehend analog dem Zerfall der Chromsäureester sekundärer Alkohole zu Ketonen abläuft. Unter sauren Bedingungen oder photolytisch erhält man in etwa 75% Ausbeute den 4 β ,19-Äther; daneben entsteht aber in etwa 7% Ausbeute der isomere 4 α ,9 α -Äther. Der 4 β ,19-Äther könnte an sich auch aus einem Oxenium-Kation (O⁺) durch Insertion in die CH-Bindung an C19 entstehen, obschon solche Reaktionen bisher auch in Solvolysereaktionen von Peroxiden, bei denen Sauerstoff-Kationen intermediär auftreten könnten, nie eindeutig nachgewiesen werden konnten. Das konstante Verhältnis der beiden Äther unter allen drei angegebenen Reaktionsbedingungen weist aber eindeutig auf einen gemeinsamen Vorläufer beider Äther hin. Für den 4 α ,9 α -Äther kommt als Vorstufe aber nur das Oxyradikal und nicht das Kation in Frage. Der 4 α ,9 α -Äther kommt nämlich durch eine reversible Spaltung der 4,5-Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zu einem Aldehyd und einem zweiten Fragment zustande, bei dem es sich nur um ein Kohlenstoffradikal handeln kann. Nur dieses ist fähig, sich am C-Ende des Aldehyds (unter gleichzeitiger Umkehrung der Konfiguration an beiden Zentren 4 und 5) wieder anzulagern. Eine analoge Reaktionsfolge kann über ein Oxenium-Kation und Carboniumion nicht formuliert werden. Die Photolyse von Bleialkoholaten erweist sich also als eine bequeme, milde und nützliche Methode zur Oxyradikal-Bildung.

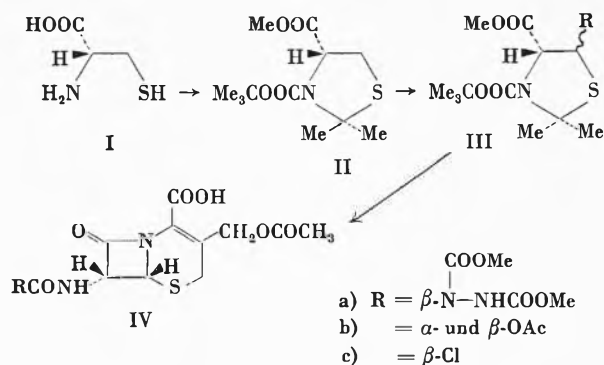
Bisher wurde die Reaktion aber nur für intramolekulare Wasserstoffabstraktionen und Ätherbildungen verwendet, da hier der Ort des Angriffs durch die Konfiguration und Konformation des Ausgangsstoffes weitgehend bestimmt werden kann. Ob die durch Oxydation von Alkoholen mit Blei⁺⁴-Salzen erzeugten Oxyradikale auch in bimolekularen Reaktionen Anwendung finden könnten, bei dem bisher Peroxide als Radikalquelle dienten, war nie untersucht worden.

Im Rahmen der Synthese von Cephalosporin-Antibiotika (IV)⁶ standen wir dem Problem gegenüber, im

⁴ K. HEUSLER und J. KALVODA, *Angew. Chem.* 76 (1964) 518; *Angew. Chem. (Int. Ed.)* 3 (1964) 525.

⁵ K. HEUSLER, *Tetrahedron Letters* 1964, 3375.

⁶ R. B. WOODWARD, K. HEUSLER, J. GOSTELI, P. NAEGELI, W. OPPOLZER, R. RAMAGE, S. RANGANATHAN und H. VORBRÜGGEN, *J. Amer. Chem. Soc.* 88 (1966) 852.



Cystein-Molekül einen neuen Substituenten am Schwefel tragenden Kohlenstoffatom einzuführen. Bevor Versuche in dieser Richtung beginnen konnten, mußten die funktionellen Gruppen des Cysteins I passend geschützt werden. Da wir von Anfang an Radikalreaktionen als Möglichkeiten ins Auge gefaßt hatten, wählten wir Schutzgruppen, die gegenüber solchen Agentien stabil sind. Durch Acetonidbildung, Acylierung mit *t*-Butoxycarbonylchlorid und Methylierung der Carboxylgruppe zu II wurden Schutzgruppen mit insgesamt sechs Methylgruppen eingeführt, die alle Gruppen mit Ausnahme der CH_2 -Gruppe vor dem Angriff fremder Reagentien schützten. Die in ausgezeichneter Ausbeute verlaufende Addition von Azodicarbonester bei 105° zu III a, also knapp unterhalb des Zersetzungspunktes der Azoverbindung, war in größeren Mengen nur schwer durchführbar. Versuche zur Substitution über primäre Anlagerungen von elektrophilen Reagentien an Schwefel scheideten an der durch das Stickstoffatom begünstigten leichten Spaltbarkeit der C-S-Bindung. Kohlenstoff- und Halogenradikale schienen nicht fähig, ein Wasserstoffatom neben Schwefel zu entfernen. Diese Versuche waren allerdings erschwert durch die thermische und Säure-Labilität des Ausgangsstoffes und insbesondere

der erwarteten Endprodukte, z.B. IIIc, die Derivate des α -Amino-malonhalbaldehyds darstellen. Versuche mit leicht zersetzlichen Peroxiden zeigten schließlich, daß Oxyradikale ein Wasserstoffatom neben Schwefel abstrahieren können, doch bereitete das wirkungsvolle Abfangen des gebildeten Kohlenstoffradikals Schwierigkeiten.

Die photolytische Erzeugung von Oxyradikalen aus Alkoholen mit Bleitetraacetat, welche bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden kann, schien uns deshalb eine geeignete Methode zur Wasserstoffabstraktion. Da dabei in Gegenwart von überschüssigem Bleitetraacetat gearbeitet werden kann, war auch ein Reagens anwesend, das mit gebildeten Kohlenstoffradikalen reagieren konnte, entweder durch Abgabe eines Acetoxylradikals oder durch Oxydation zum Carbonium-ion und Abgabe eines Acetat-anions. Wir wurden in diesen Erwartungen nicht getäuscht. Bestrahlte man eine Lösung des Cysteinderivats II und von Bleitetraacetat in Benzol unter Zusatz eines Alkohols, so erhielt man als Hauptprodukt in fast 60% Ausbeute ein Gemisch der beiden Acetate IIIb, die, wie wir bereits früher zeigen konnten, bei der Hydrolyse die reine *trans*-(β)-Hydroxyverbindung lieferte. Daneben entstand in geringer Menge die durch Reaktion mit dem Alkohol gebildete Alkoxyverbindung sowie eine kleine Menge einer Acetoxylverbindung, in der das Wasserstoffatom α zur Carboxylgruppe ersetzt war. Der Zusatz eines Alkohols ist bei dieser Reaktion absolut notwendig, da sonst keine Alkoxy-Radikale gebildet werden und die Wasserstoffabstraktion nicht erfolgt.

Die durch Elektronenübertragungen auf Metalle erzeugten Oxyradikale verhalten sich also in mancher Hinsicht analog wie die durch Homolyse gebildeten Radikale. Die milden Reaktionsbedingungen bieten sowohl bei intramolekularen als auch in speziellen Fällen bei intermolekularen Reaktionen besondere Vorteile.