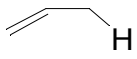
1 Radikalische Substitution

1.1 Radikale

1.1.1 Radikalentstehung

Radikale entstehen durch Bindungshomolyse. Die dazu benötigte Energie wird als Bindungsdissoziationsenergie ($\Delta_D H^\theta$) bezeichnet. Sie wird üblicherweise thermisch oder photochemisch zugeführt, kann aber auch durch eine chemische Reaktion aufgebracht werden.

- Thermolyse: 70°C-150°C $\rightarrow$ 170 $kJmol^{-1}$
- photochemisch: UV, E = $h\nu$
- λ = 300 nm $\rightarrow$ 400 $kJmol^{-1}$
- chemisch: RedOx-Reaktion $\rightarrow$ ROOH + Fe^{2+} $\rightarrow$ $RO^\bullet$ + OH^- + Fe^{3+}

Bindung	$\Delta_D H^\theta$ / $kJmol^{-1}$ (bei 25°C)
H—H	432
F—F	155
Cl—Cl	239
Br—Br	190
I—I	149
CH_3—H	435
H_3C–CH_3	214
HO–OH	
	374
CH_3—N=N—CH_3	210

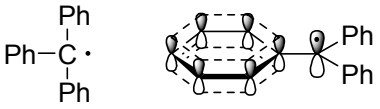
Gründe für die großen Unterschiede in $\Delta_D H^\theta$ sind

- Stabilität der zu spaltenden Bindung
- Stabilität der entstehenden Radikale

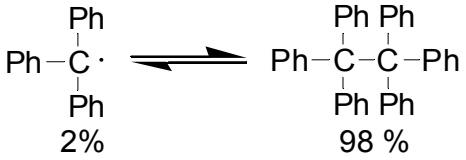
1.1.2 Allgemeine Eigenschaften von Radikalen

Aufgrund der ungepaarten Elektronen sind Radikale grundsätzlich sehr reaktive Spezies. Die Reaktivität verschiedener Radikale unterscheidet sich jedoch stark und ist abhängig von der chemischen Struktur des jeweiligen Radikals.

Aber: es gibt auch stabile (persistente) Radikale, zum Beispiel:

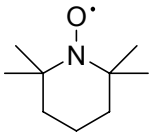


Dieses Triphenylmethylradikal ist durch die π-Elektronensysteme der Aromaten äußerst gut resonanzstabilisiert sowie elektronisch und sterisch gut abgeschirmt. Auch wenn es überwiegend als Dimer vorliegt, steht die dimerisierte Form im Gleichgewicht mit dem stabilisierten Radikal.



$\Delta_D H^\theta$(25 °C) = 46 kJmol^{-1} ; 0.1M Lösung in Benzol

Ähnliches gilt auch für TEMPO (2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-1-oxyl-Radikal), ein weiteres stabiles Radikal:

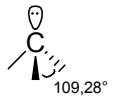
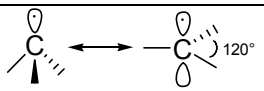
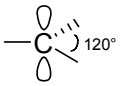


Eine Stabilisierung von Radikalen ist möglich durch:

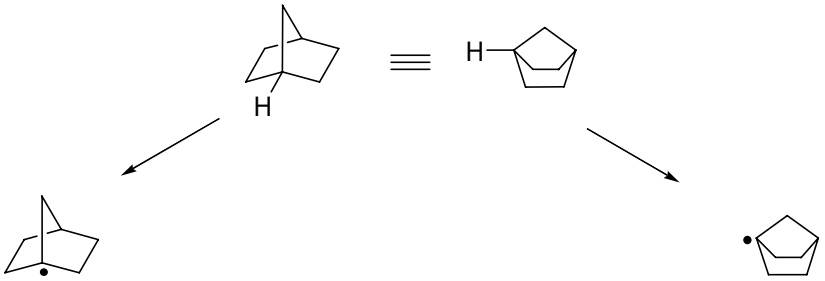
- sterische Faktoren
- elektronische Faktoren

1.1.3 Sterische Faktoren

Die häufigsten Radikale sind C-zentrierte Radikale

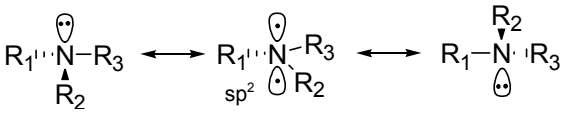
		
Carbanionen (doppelt besetztes sp-Hybridorbital)	C-zentriertes Radikal	Carbokation (leeres p_z-Orbital)
Tetraeder, sp^3	Geometrie ist substituentenabhängig und es liegen sowohl sp^3 als auch sp^2 vor Konfigurationsumkehr per „Durchschwingen“ ist möglich	Trigonal planar, sp^2
Elektronenoktett	Elektronenseptett (e^--Mangel!)	Elektronensextett

Bsp.:



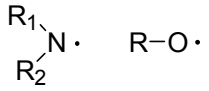
Carbokationen an gespannten Brückenkopfatomen sind schwierig, weil keine planare Koordination möglich ist. Radikale können aber tetraedrisch umgeben sein. Sie sind also nicht konfigurationsstabil: es sind keine chiralen Radikale möglich, da die Atome durchschwingen könne.

Konfigurationsumkehr per „Durchschwingen“ am Beispiel eines freien Elektronenpaars am Stickstoff.



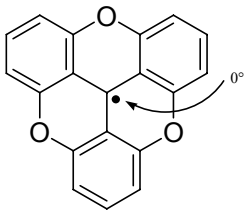
Analog – jedoch mit nur einem Elektron im nichtbindenden Orbital – erfolgt auch der Verlust der stereochemischen Information beim Vorliegen eines Radikals.

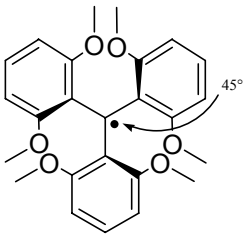
Neben C-zentrierten Radikalen existieren auch N- oder O-zentrierte Radikale. Sie sind jedoch wesentlich seltener, da es sich um äußerst reaktive Radikale handelt. Der e^--Mangel der Radikale steht in starkem Kontrast zu der hohen Elektronegativität der Radikalzentren.



Die MO-Beschreibung der Radikale entspricht denen der Carbenium- bzw. Carbanionen. Welche Beschreibung jeweils zutrifft ist, abhängig von den - durch die Substituenten bestimmten - Energieniveaus der entsprechenden Orbitale.

Weiteres Beispiel:



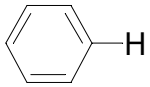


planar, gute Resonanzstabilisierung durch Konjugation	propellerartig verdreht, schwache Resonanzstabilisierung
dimerisiert	dimerisiert NICHT

1.1.4 Elektronische Faktoren

1.1.4.1 Stabilität der CH-Bindung per se

Die Stabilität einer R_nC-H-Bindung hängt entscheidend von der Struktur der Reste R ab. $\Delta_D H^\theta$ einer C_{sp}m-H-Bindung sinkt in der Reihenfolge sp > sp^2 > sp^3. Dies ist auch an der mit steigendem s-Charakter sinkenden Bindungslänge zu beobachten. Dies gilt nicht nur für C-H-Bindungen, sondern allgemein auch für C-Hal u.a.

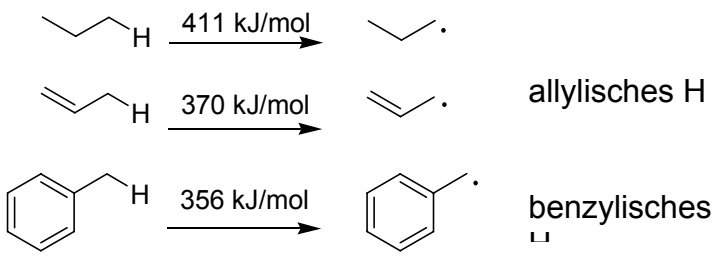
Alkinylradikal	***Phenylradikal***	***Vinylradikal***	***Alkylradikal***
sp	sp^2	sp^2	sp^3
H−C≡C−H		$CH_2{=}C{<}^{H}_{H}$	$CH_3{-}CH_2{\cdot}H$
ΔH_D^θ 550 kJmol^{-1} unbekannt	ΔH_D^θ 480 kJmol^{-1} extrem schwer	ΔH_D^θ 460 kJmol^{-1}	ΔH_D^θ 411 kJmol^{-1}

Radikale sind e^--Mangel-Verbindungen.

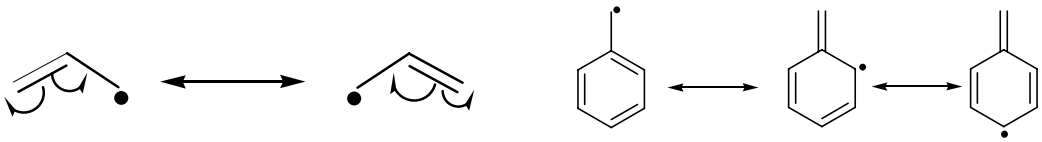
- positive Ladungen sollte weit entfernt sein
- je größer der s-Charakter, desto schwieriger ist die Radikalbildung bzw. Kationbildung (e^--Mangel näher am Kern wg. Ausdehnung der Orbitale)
- pK_a von Carbanionen:

pK_a~ 20	pK_a~ 40
$HC{\equiv}C{:}$	$H_3C{-}\ddot{C}H_2$

1.1.4.2 Mesomeriestabilisierung



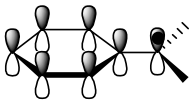
Mesomerie im VB-Modell



Je mehr Resonanzformeln man schreiben kann, desto stabiler ist das Molekül.

Aber: Aromatizität muss aufgebrochen werden, daher handelt es sich um eine schlechte Schreibweise. Besser ist es das MO-Modell zu verwenden:

Mesomerie im MO-Modell



Benzyl

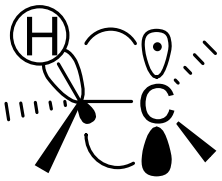
Allyl

sp2-Zentrum
Radikal kann mit in Elektronenwolke
des Aromaten aufgenommen werden:
→ Ausdehnung der Mesomerie

1.1.4.3 Induktive Stabilisierung (Hyperkonjugation)

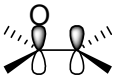
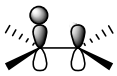
H_3C-H	435 $kJmol^{-1}$	Methyl-Radikal
$H_3C-C(H_2)-H$	411 $kJmol^{-1}$	Primäres Radikal
$H_3C-C(H)(CH_3)-H$	396 $kJmol^{-1}$	Sekundäres Radikal
$H_3C-C(CH_3)_2-H$	385 $kJmol^{-1}$	tertiäres Radikal

Das C-Atom hat keine besondere Resonanzstabilisierung, auch die Hybridisierung ist gleich, dennoch findet man eine Stabilisierung.
Bei dem als <u>Hyperkonjugation</u> bezeichneten Effekt handelt es sich um eine Wechselwirkung einer σ_{C-H}-Bindung mit dem benachbarten $2p_z$-Orbital über den Raum.



Durch die Übertragung von Elektronendichte der mit 2 Elektronen voll besetzten $\sigma_{C\text{-}H}$-Bindung wird ein stabilisierender Effekt auf das benachbarte (nur 1-fach-besetzte) $2p_z$-Orbital induziert. Der e^--Mangel am Kohlenstoff wird durch den e^--schiebenden Effekt der Substituenten (+I-Effekt) ausgeglichen.

Je mehr CH-Bindungen in α-Position zum radikaltragendem C-Atom stehen, desto besser.

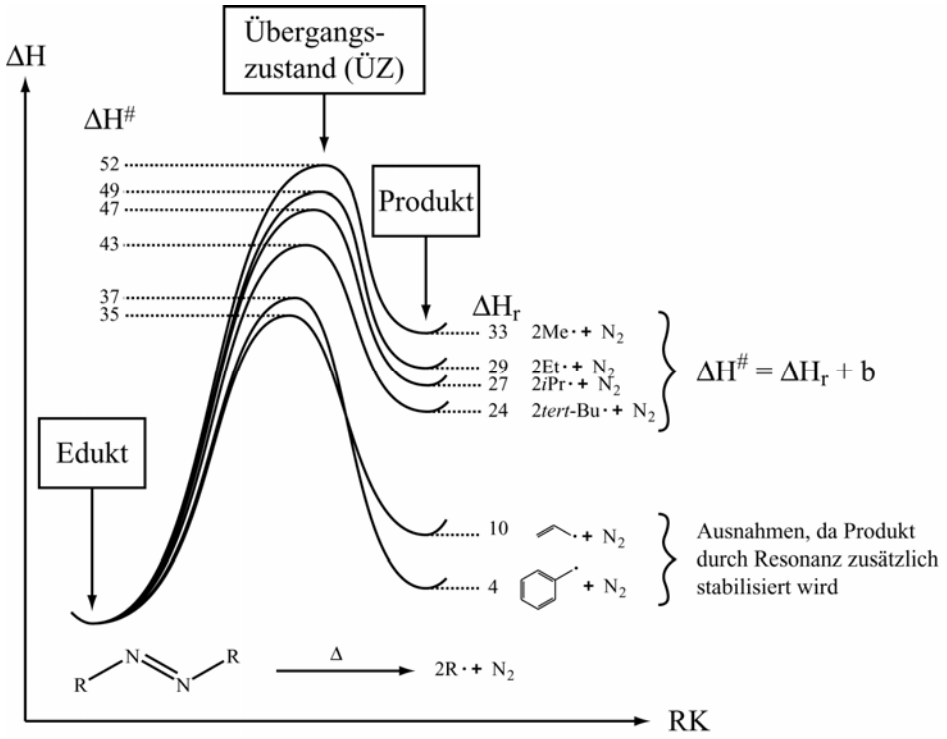
Es wird zwischen antibindend  und bindend  unterschieden, wobei der Beitrag durch das bindende MO deutlich wichtiger ist.

1.2 Reaktivität von Radikalen

1.2.1 Bell-Evans-Polanyi-Prinzip

Reaktivität und Selektivität haben einen großen Zusammenhang. Eine geringe Reaktivität bedeutet eine hohe Selektivität.

Das Bell-Evans-Polanyi-Prinzip beschreibt den Zusammenhang zwischen Bildungsgeschwindigkeit und Stabilität des entstehenden Radikals (gilt jedoch auch für andere Reaktionen). Die Rate einer Reaktion ist nicht thermodynamisch bestimmt, sondern hängt von Energie im Übergangszustand ab.

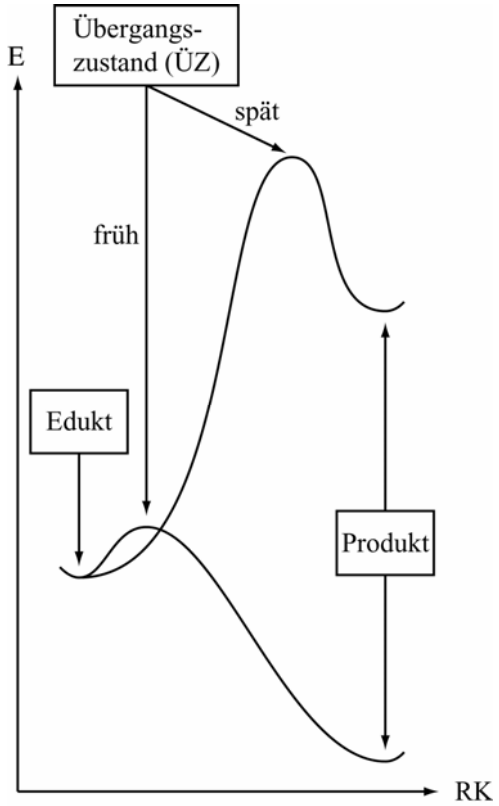


Bei Reaktionen, die dem Bell-Evans-Polanyi-Prinzip folgen, besteht ein Zusammenhang zwischen □$H^{\#}$ und □H_r.

Je höher das Produkt liegt, desto höher liegt auch der Übergangszustand. Sehr exotherme Reaktionen sind in der Regel sehr schnell, wenig exotherme Reaktionen langsamer.

1.2.2 Hammond-Postulat

Das Hammond-Postulat beschreibt die Molekül-Geometrien der Übergangszustände. Es besagt, dass sich die energetisch näher stehenden Zustände in einer chemischen Reaktion auch geometrisch, d.h. strukturell ähnlicher sind. Daraus folgt, dass bei exergonischen Reaktionen (□G negativ) die Geometrie des Übergangszustands der des Edukts ähnlich ist, da der Energieunterschied zwischen Edukt und Übergangszustand geringer ist (früher Übergangszustand). In endergonischen Reaktionen (ΔG positiv) ist dagegen der Übergangszustand energetisch und damit auch geometrisch dem Produkt ähnlicher (später Übergangszustand).



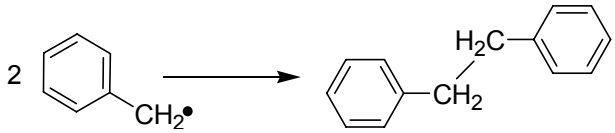
Dies hat zur Folge, dass mit steigendem ΔG die Energie des Übergangszustandes stark ansteigt, was die Reaktivität reduziert, die Selektivität der Reaktion aber stark erhöht. Eine hohe Reaktivität dagegen geht folglich mit einer geringen Selektivität einher, da die Geometrie und Energie des Übergangszustands Edukt ähnlich sind und im Reaktionsverlauf keine große Energiebarriere überwunden werden muss. Je weniger exergonisch eine Reaktion ist, umso mehr wird die Selektivität durch die Struktur des Produktes bestimmt.

Bell-Evans-Polanyi-Prinzip und Hammond-Postulat gelten nur für kinetisch kontrollierte Reaktionen.

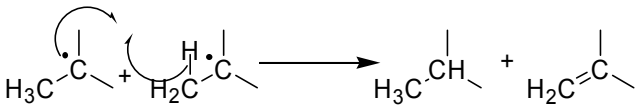
1.3 Allgemeine Reaktionen von Radikalen

1.3.1 Verlust der Radikaleigenschaft

- Kombination

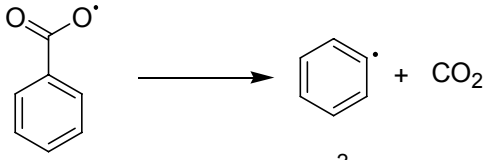


- Disproportionierung



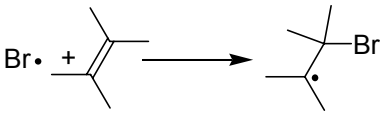
1.3.2 Übertragung des Radikals

- Zerfall

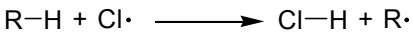


Phenylradikale unter sp^2-Hybridisierung extrem ungünstig; Reaktion hier entropiegesteuert

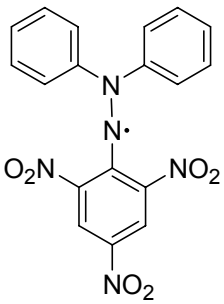
- Addition



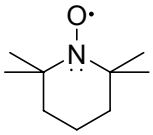
- Radikaltransfer



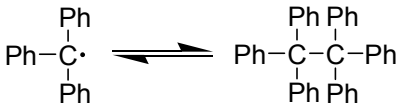
Die Lebensdauer von Radikalen ist in der Regel sehr kurz und liegt unterhalb von 10^{-3} s. Es gibt jedoch auch einige Beispiele für langlebige Radikale:



DPPH
Diphenylpicrylhydrazyl-Radikal

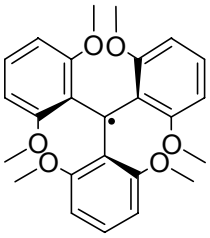


TEMPO
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-Radikal



2% 98 %

Triphenylmethyl-Radikal



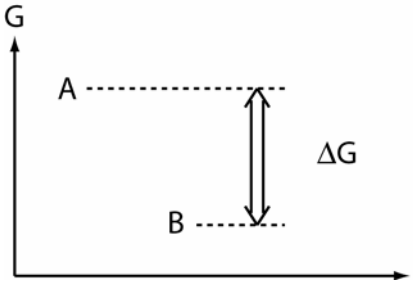
Tris-(2,5-dimethoxyphenyl)methyl-Radikal

Für die Langlebigkeit von Radikalen kann es verschiedene Erklärungen geben. Sie können sowohl stabil als auch inert sein.

1.3.3 Die Begriffe „stabil“/“instabil vs. „labil“/“inert“

1.3.3.1 „stabil“ - „instabil“

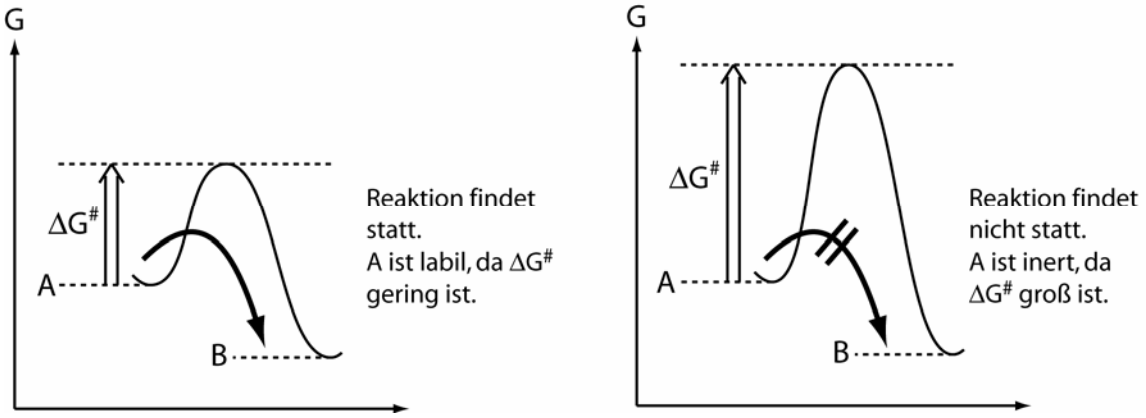
Die Begriffe „stabil“ und „instabil“ beschreiben einen thermodynamischen Sachverhalt. Sie sind nur dann anwendbar, wenn die Reaktion von Edukt und Produkt unter Gleichgewichtsbedingungen abläuft. Die Energiebarriere, die beim Übergang von A zu B (aber natürlich auch bei der Rückreaktion von B zu A) überwunden werden muss, ist vernachlässigbar gering, im Vergleich zu der unter den Reaktionsbedingungen zur Verfügung stehenden Energie.



$$\Delta G = -RT \ln K$$

1.3.3.2 „inert“ – „labil“

Die Begriffe „inert“ und „labil“ beschreiben einen kinetischen Sachverhalt. Sie beziehen sich auf die Höhe des Übergangszustandes, der bei der Reaktion von A zu B überwunden werden muss. Je niedriger die Energie $\Delta G^{\#}$ des Übergangszustandes desto labiler ist eine Verbindung. Bei 25°C ist eine Substanz oberhalb von etwa $\Delta G^{\#}$ = 25 kcal•mol^{-1} inert. Liegt der Übergangszustand jedoch unterhalb von 25 kcal•mol^{-1} ist eine Substanz bei 25°C labil.



1.4 Beispiele für Radikalreaktionen

1.4.1 Radikalkettenreaktionen

1.4.1.1 Mechanismus

- Kettenstart:

  $X{-}X \xrightarrow{h\nu} 2\ X^{\cdot}$

- Kettenfortpflanzung:

  $X + R_3C\text{-}H \longrightarrow H\text{-}X + R_3C^{\bullet}$

  $R_3C^{\bullet} + X\text{-}X \longrightarrow R_3C\text{-}X + X^{\bullet}$

- Kettenabbruch:

  $X^{\bullet} + X^{\bullet} \longrightarrow X\text{-}X$

  $R^{\bullet} + X^{\bullet} \longrightarrow R\text{-}X$

  $R^{\bullet} + R^{\bullet} \longrightarrow R\text{-}R$

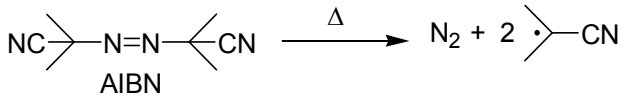
  durch Kombination oder auch durch Disproportionierung und Fragmentierung

1.4.1.2 Entstehung des Zündradikals:

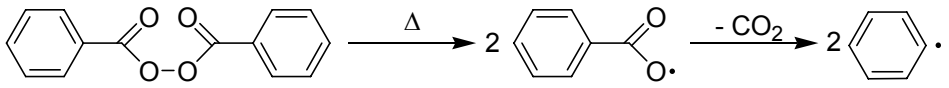
- Licht

$$Cl_2 \xrightarrow{h\nu} Cl\bullet + Cl\bullet$$

- thermisch (Radikalstarter)



AIBN
(Azobisisobutyronitril)



Dibenzoylperoxid

1.4.1.3 Reaktivitätsreihe

Trägt sich die Kette, also ist der Prozess exotherm? Die Reaktion insgesamt muss exotherm verlaufen.

Ein Vergleich der Energiebilanzen der Teilschritte von radikalischer Chlorierung mit denen der radikalischen Iodierung zeigt, warum Iodierungen auf diesem Weg kaum möglich sind.

Chlorierung:

$$Cl^{\bullet} + \overset{+411}{H\text{-}CH_2\text{-}CH_3} \longrightarrow \overset{-428}{H\text{-}Cl} + CH_3\text{-}CH_2^{\bullet}$$

$$CH_3\text{-}CH_2^{\bullet} + \underset{+239}{Cl_2} \longrightarrow CH_3\text{-}CH_2\text{-}Cl + \underset{-327}{Cl\bullet}$$

ΔH^{θ} = (411-428) $kJmol^{-1}$ = -17 $kJmol^{-1}$

ΔH^{θ} = (239-327) $kJmol^{-1}$ = -88 $kJmol^{-1}$

Gesamt: -105 $kJmol^{-1}$ → EXOTHERM

Iodierung:

$$\overset{+411}{I^{\bullet} + H\text{-}CH_2\text{-}CH_3} \longrightarrow \overset{-285}{H\text{-}I + CH_3\text{-}CH_2^{\bullet}}$$

$$\underset{+149}{CH_3\text{-}CH_2\bullet + I_2} \longrightarrow \underset{-213}{CH_3\text{-}CH_2\text{-}I + I\bullet}$$

ΔH^{θ} = (411-295) kJmol^{-1} = 116 kJmol^{-1}

ΔH^{θ} = (149-213) kJmol^{-1} = -64 kJmol^{-1}

Gesamt: 52 kJmol^{-1} → ENDOTHERM

Die Kette trägt sich hier nicht selbst.

Analog ergibt sich bei der Betrachtung der entsprechenden Teilschritte anderer Radikalreaktionen folgende Reaktivitätsreihe:

$$F\bullet > OH\bullet > Cl\bullet > CH_3\bullet > Br\bullet > ROO\bullet$$

Die niedrige Bindungsenergie $\Delta_D H^{\theta}$ von z.B. F-F von nur 155 kJmol^{-1} hat starken Einfluss auf die Gesamtbilanz.

1.4.1.4 Reaktivität vs. Selektivität

Für die Synthese zu beachten ist, dass auch hier das Hammond-Postulat gilt: Hohe Reaktivität hat geringe Selektivität zur Folge. Dies wird beim Vergleich der relativen Reaktivität der C-H-Bindungen in Butan bzw. Isobutan gegenüber Halogenradikalen deutlich (angegebene Werte beziehen sich auf die Gasphase bei 27°C (F•, Cl•) bzw. 127°C (Br•)).

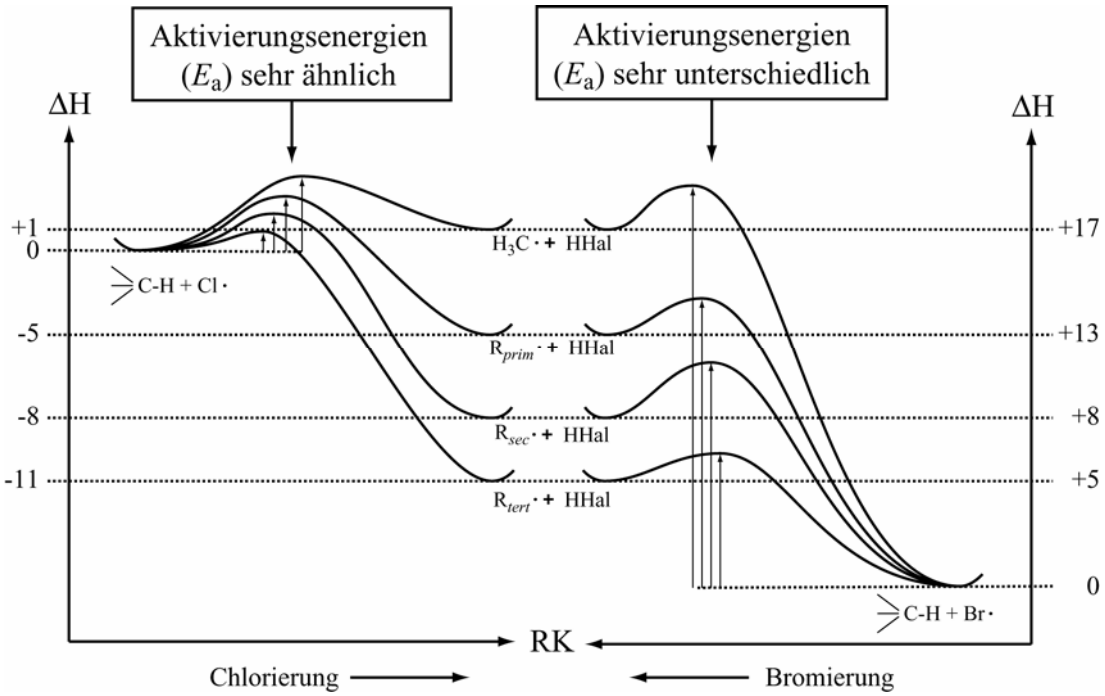
Radikal	primäre C-H-Bdg.	sekundäre C-H-Bdg.	tertiäre C-H-Bdg.
F•	1	1,2	1,4
Cl•	1	3,9	5,1
Br•	1	32	1600

Diese relativen Werte lassen sich über den Vergleich der Energiebilanz der Reaktion $R_1R_2R_3CH + Hal\bullet \rightarrow R_1R_2R_3C\bullet + HalH$ von verschiedenen Halogenradikalen erklären.

Reaktionszentrum	$\Delta H_{Chlorierung}$	$\Delta H_{Bromierung}$
CH_4	+1 kcal•mol^{-1}	+17 kcal•mol^{-1}
$_{prim}CH$	-5 kcal•mol^{-1}	+13 kcal•mol^{-1}
$_{sek}CH$	-8 kcal•mol^{-1}	+8 kcal•mol^{-1}
$_{tert}CH$	-11 kcal•mol^{-1}	+5 kcal•mol^{-1}

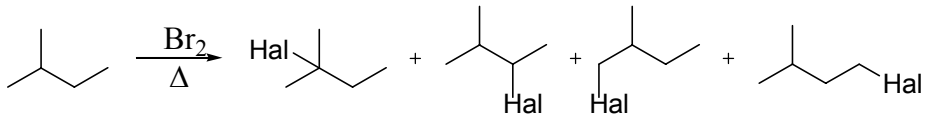
Bei den stark exothermen Chlorierungsreaktionen sind die Übergangszustände sehr früh (Edukt-ähnlich) und damit unabhängig vom Substitutionsmuster des Kohlenstoffs energetisch sehr ähnlich, so dass durch sie keine befriedigende Selektivität induziert wird.
Neben der unbefriedigenden Regioselektivität besteht bei radikalischen Chlorierungen wegen der hohen Reaktivität aber auch das Problem der Chemoselektivität. Die Reaktion $CH_4 + Cl\bullet \rightarrow CH_3Cl$ lässt sich in der Regel nicht auf dieser Stufe abbrechen, da wegen der hohen Reaktivität des Cl• auch die mehrfachchlorierten Produkte CH_2Cl_2, $CHCl_3$ und CCl_4, entstehen. Die Produkte CH_3Cl, CH_2Cl_2, $CHCl_3$ und CCl_4, liegen im Verhältnis 1:1:0,5:0,1 vor. Nur in Ausnahmefällen – nämlich dann, wenn das entstehende Radikal gut resonanzstabilisiert ist – sind saubere Monochlorierungen möglich.

Die Energieprofile der radikalischen Bromierungen unterscheiden sich deutlich von denen der analogen Chlorierungen.



Durch die späten (produktähnlichen) und damit auch energetisch stark verschiedenen Übergangszustände ist eine deutlich verbesserte Regioselektivität zu erreichen.

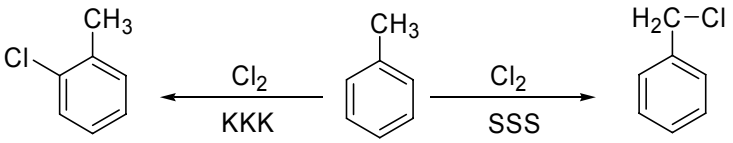
Dies ist auch experimentell an der radikalischen Halogenierung von Isopentan zu beobachten.



Isopentan *tert*-Produkt *sek*-Produkt *prim*-Produkt(1)*prim*-Produkt(2)

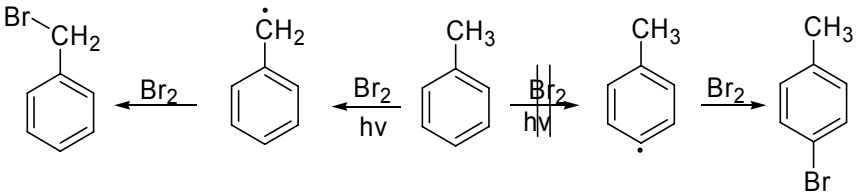
Das Verhältnis der verschiedenen Produkte (*tert*-:*sek*-:*prim*-(1):*prim*-(2)) liegt für diese Reaktion im Falle einer Chlorierung bei 22%:17%:5%:5% für die einfach chlorierten Produkte. Bei der analogen Bromierung können dagegen die Monobromierungsprodukte im Verhältnis von 90%:4%:0,05%:0,05% erhalten werden.

1.4.2 Radikalische Substitution an Aromaten

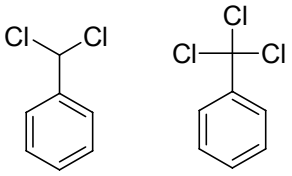


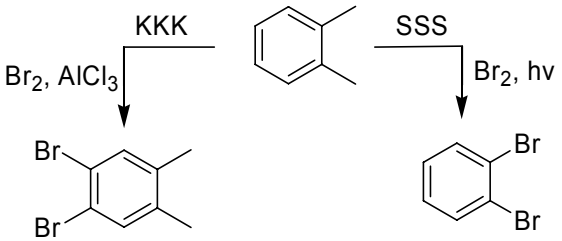
KKK = Kälte, Katalysator, Kern → elektrophile aromatische Substitution

SSS = Sonne, Siedehitze, Seitenkette → radikalische Substitution



Bei Chlorierung: oft mehrfache Chlorierung:

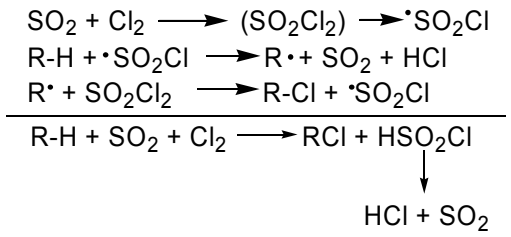




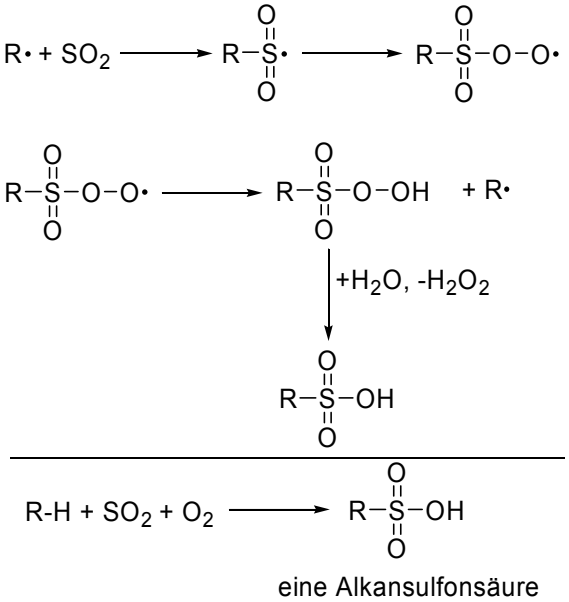
(Elektrophile Aromatische Substitution)
es entstehen keine Radikale

1.4.3 Sulfochlorierung / Sulfoxidation

Sulfochlorierung:

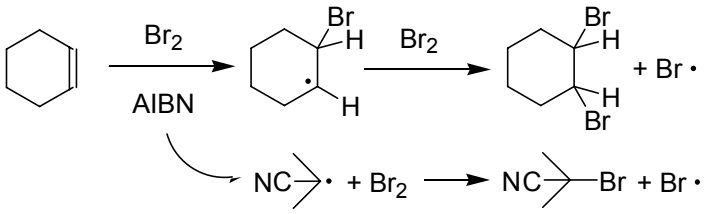


Sulfoxidation:

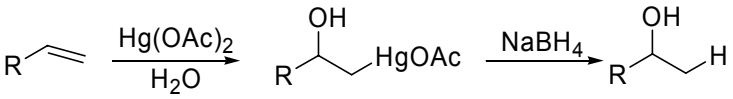


1.4.4 Radikalische Addition an Doppelbindungen

Doppelbindungen sind e⁻-reich:

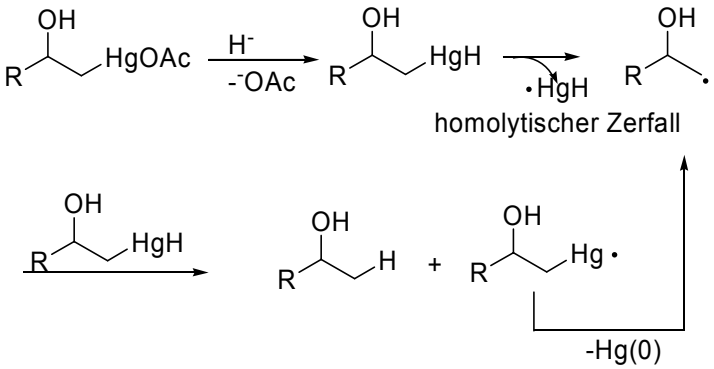


Weitere Reaktion an Alkenen: Solvomercurierung:

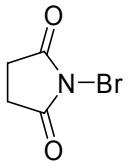


formale Addition von Wasser
1. Schritt: Funktionalisierung (siehe später, Kapitel Alkene)
2. Schritt: Radikalchemie

$NaBH_4$: überträgt H^- (Hydrid)

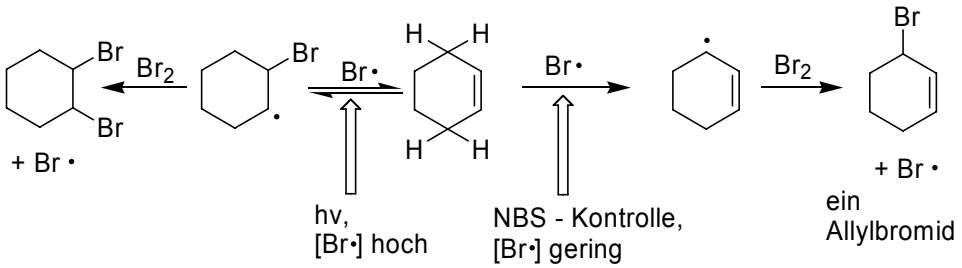


1.4.5 Wohl-Ziegler-Bromierung (Bromierung in Allylstellung)

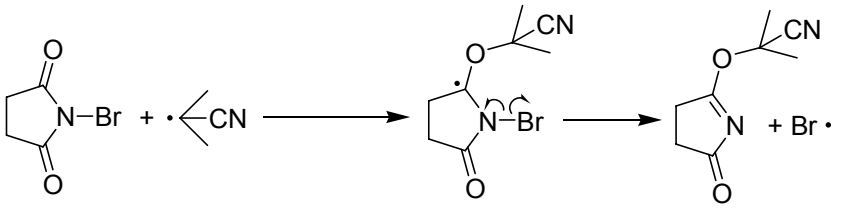


NBS
(*N*-Brom-Succinimid)

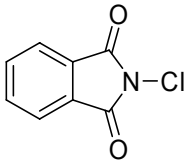
NBS ist ein Bromradikalspender, der die Konzentration an vorhandenen Bromradikalen aber niedrig hält.



Mechanismus der Radikalbildung:



ein analog reagierendes Chlorreagenz:



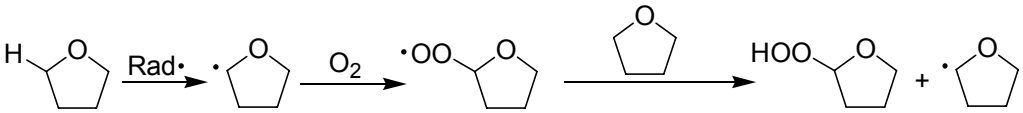
N-Chlor-phthalimid

1.4.6 Peroxygenierung (Reaktionen von Radikalen mit Sauertsoff)

$R^{\bullet} + O_2 \longrightarrow R\text{-}O\text{-}O^{\bullet}$ ⇒ Peroxylradikal

$R\text{-}O\text{-}O^{\bullet} + R\text{-}H \longrightarrow R^{\bullet} + R\text{-}O\text{-}O\text{-}H$ ⇒ Hydroperoxid

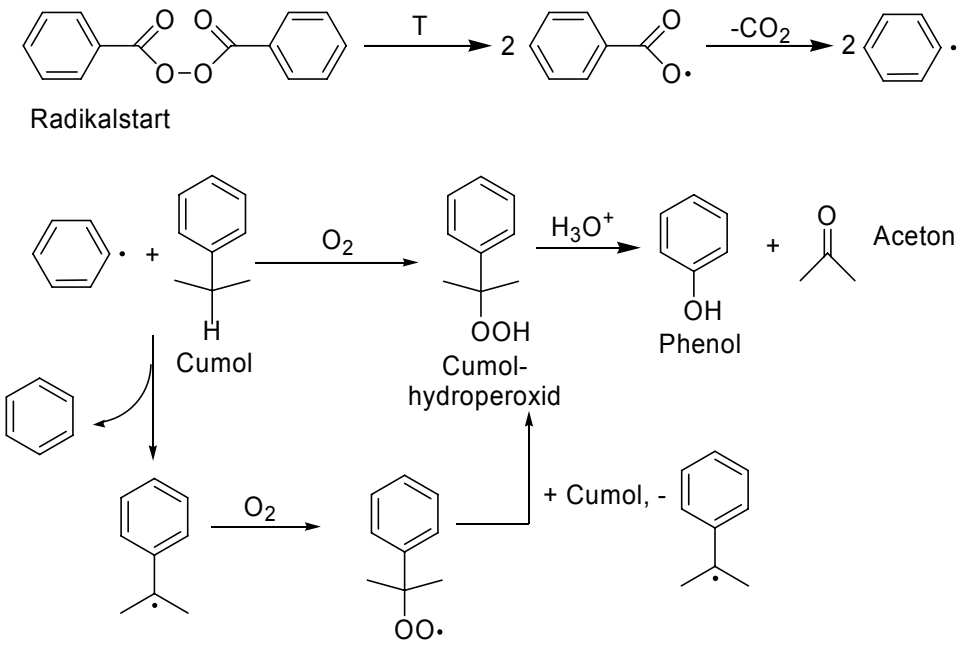
Reaktion mit Ethern :



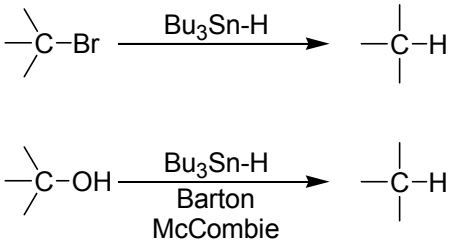
Ähnlich Hyperkonjugation, freie Elektronen am Sauerstoff (n-2pz-Wechselwirkung). Je ähnlicher die Energieniveaus, desto größer ist die Aufspaltung → α-Stellung zu Sauerstoff besonders geeignet (stabiles Radikal).

Achtung: Hydroperoxide sind explosionsgefährlich, daher Peroxidteststäbchen verwenden und im Notfall Lösung fachgerecht entsorgen.

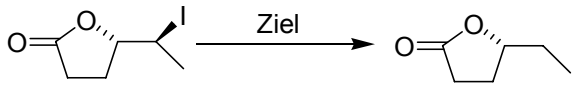
Hock-Cumol-Verfahren (Phenol- und Aceton-Herstellung):

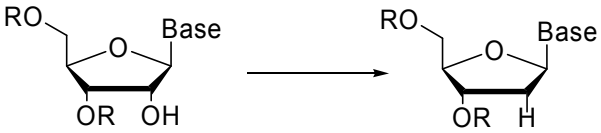


1.4.7 Defunktionalisierungsreaktionen



Beispiele:





Für diese Reaktionen eignen sich zwei Reagenzien:

- Tributylzinnhydrid

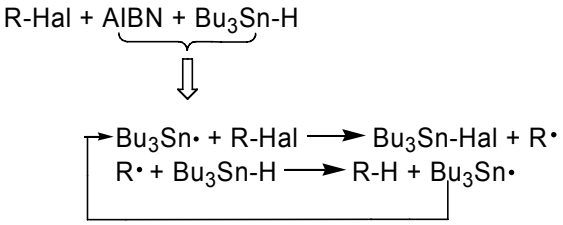
Bu_3SnH

Sn-H-Bindung schwach, leichte homolytische Spaltung möglich (Nachteil: Sn-Verbindung ist stark toxisch.)

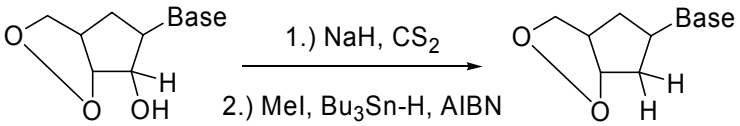
- Tris(trimethylsilyl)silan

$(Me_3Si)_3Si$-H (Ist zinnfrei und nicht toxisch, aber meist etwas zu schwach.)

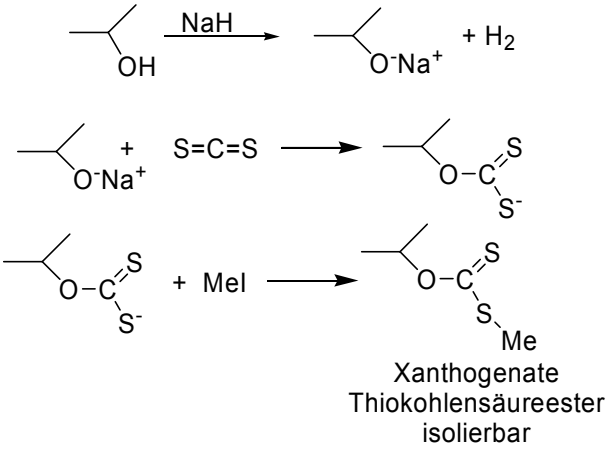
Mechanismus:



1.4.7.1 Barton-McCombie-Reaktion

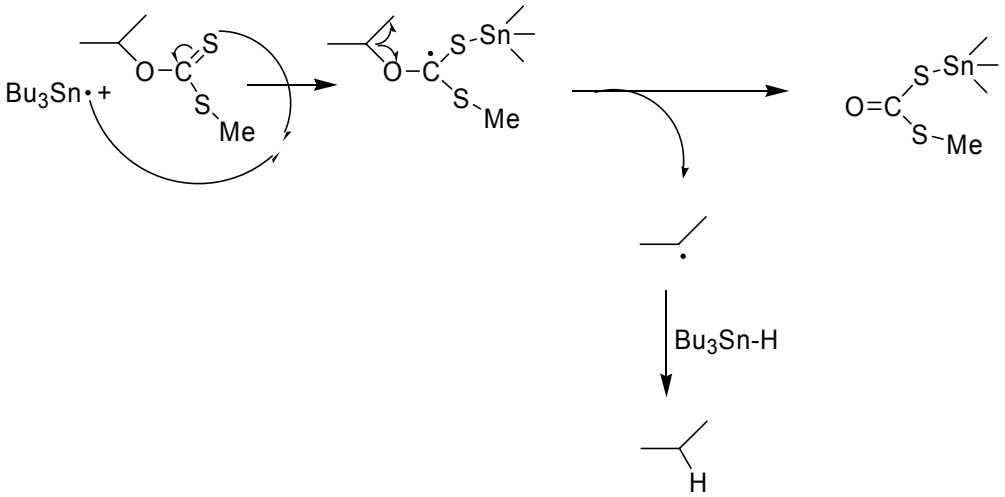


1.

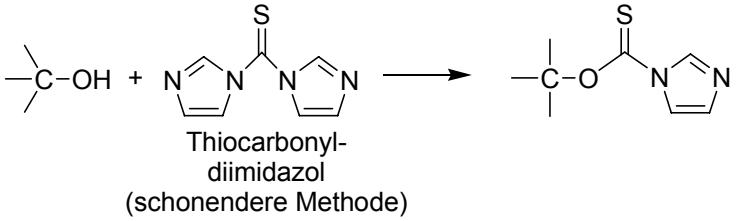


2. AIBN + Bu_3Sn-H ⟶ Bu_3Sn •

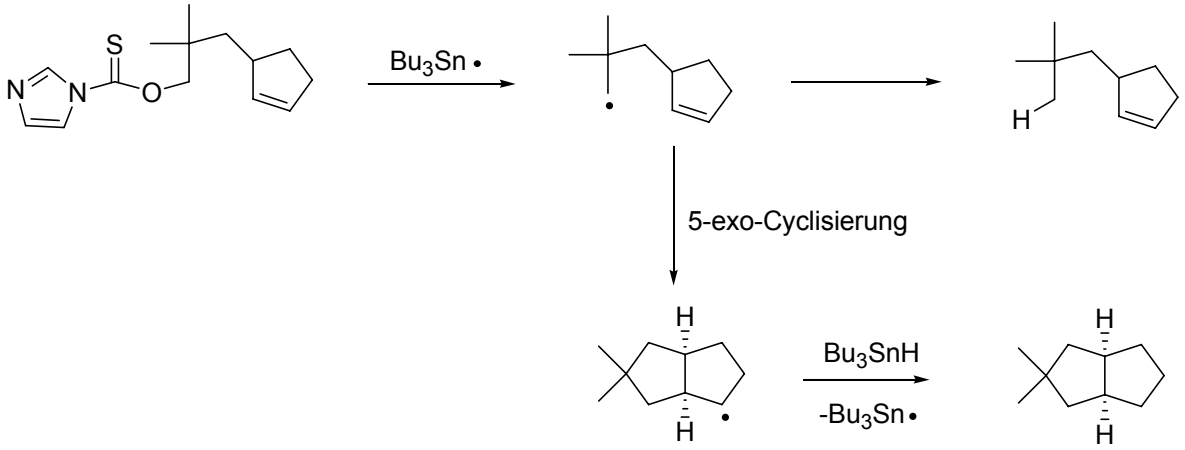
3.



1.4.7.2 Leicht abgeänderte Barton McCombie mit Thiocarbonyldiimidazol



Beispiel:



1.4.8 Ozonabbau

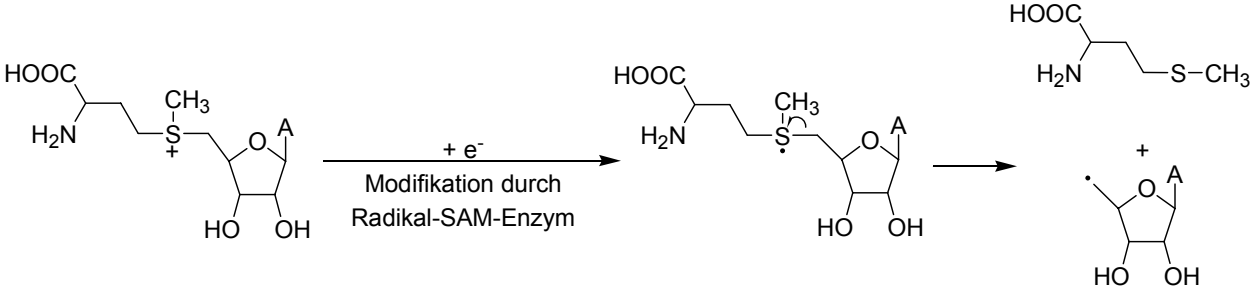
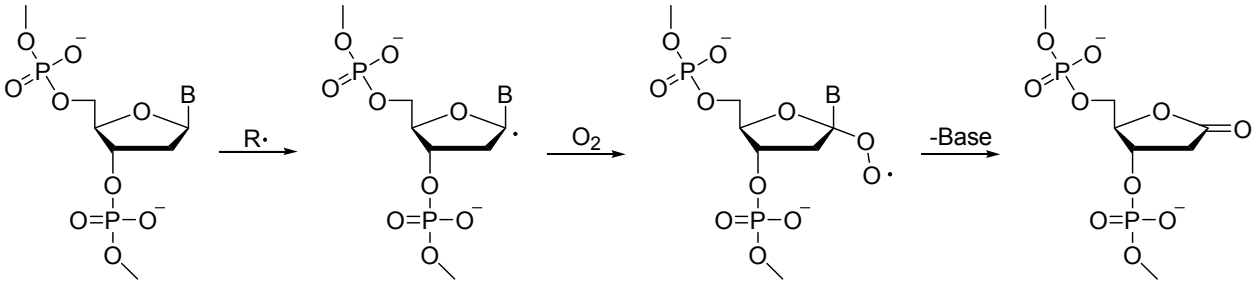
$C_mH_nCl_pF_x \xrightarrow{UV} C_mH_nCl_{p-1}F_x\bullet + Cl\bullet$

$Cl\bullet + O{=}O^{+}{-}O^{-} \longrightarrow Cl\text{-}O\bullet + O_2$

$Cl\text{-}O\bullet + Cl\text{-}O\bullet \longrightarrow Cl\text{-}O\text{-}O\text{-}Cl \longrightarrow O_2 + 2\ Cl\bullet$

1.4.9 Radikale in der Natur

Bsp. 1: Radikal-SAM-Enzyme



Bsp. 2: DNA-Schäden durch Radikale