

Organische Synthesen durch Verdrängung freier Radikale aus Organoboranen^[**]

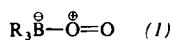
Von Herbert C. Brown und M. Mark Midland^[*]

In den wenigen Jahren seit der Entdeckung, daß Organoborane leicht radikalische Substitutionsreaktionen eingehen, ist die Anwendung dieser Reaktionen ein neuer, wichtiger Zweig der synthetischen Chemie geworden. Organoborane zeigen eine große Mannigfaltigkeit von Radikalreaktionen, z. B. Autoxidation zum Alkohol oder Hydroperoxid, 1,4-Addition an α,β -ungesättigte Derivate, Addition an Disulfide sowie sauerstoffinduzierte Radikalkupplungen. Offensichtlich sind Organoborane eine anpassungsfähige, neue Quelle für freie Radikale. Diese Reaktionen können leicht kontrolliert werden und ermöglichen somit sehr saubere Synthesen. Die Anwendung dieser Reaktionen wird im folgenden diskutiert.

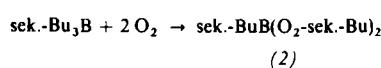
1. Organoborane als ausgezeichnete Radikalquellen

Organoborane sind ausgezeichnete Ausgangsstoffe zur Erzeugung freier Radikale und können an Radikalkettenreaktionen teilnehmen. Diese Erkenntnis geht zurück auf detaillierte mechanistische Studien der Reaktion von Organoboranen mit Sauerstoff^[1-3] und mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen^[4].

Ursprünglich wurde vorgeschlagen, daß die Autoxidation von Trialkylboranen über ein „Borin-peroxid“ (1) als Zwischenprodukt verläuft^[5]. Dann wurde jedoch erkannt,



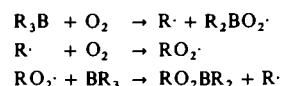
dass diese Peroxide echte Alkylperoxylderivate sind, welche die Struktureinheit ROOB< enthalten. So entsteht bei der Reaktion von Tri-sek.-butylboran mit Sauerstoff in verdünnter Lösung das Diperoxid (2)^[6]. Die Bildung dieser Peroxide wurde jedoch lange Zeit nichtradikalischen Prozessen zugeschrieben, da viele der gewöhnlichen Radikal-



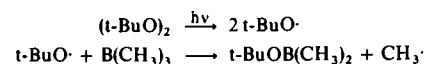
inhibitoren, z. B. Hydrochinon, keinen sichtbaren Einfluß auf die Reaktion hatten^[7].

Die Oxidation von optisch aktiver 1-Phenyläthylboronsäure ergab ein racemisches Produkt; dies deutete einen radikalischen Reaktionsablauf an^[1]. In der Tat wurde beobachtet, daß bei der Autoxidation dieser Verbindung in Gegenwart von Inhibitoren wie Kupfer(II)-N,N-dibutyl-dithiocarbamat und Galvinoxyl [=2,6-Di-tert.-butyl- α -(3,5-di-tert.-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-yilden)-p-tolyloxy] eine bemerkenswerte Induktionsperiode auftritt^[11]. Anschließend wurde gefunden, daß Galvinoxyl auch die Autoxidation des Triisobutylborans^[3], der epimeren Trinorbornylborane^[2] und anderer Organoborane^[3] wirk-

sam verhindert. Diese Ergebnisse führten zum Vorschlag, daß die Autoxidation von Trialkylboranen über einen Radikalkettenprozeß verläuft^[1-3]:



Das ungewöhnlichste Merkmal dieses Prozesses ist vielleicht die Annahme, daß ein freies Alkylperoxyradikal fähig ist, durch einen schnellen Angriff am Bor ein Alkyrradikal zu verdrängen, welches dann die Kette fortsetzt. Tatsächlich haben die Hinweise auf einen solchen Reaktionsablauf schnell zugenommen. So läßt sich bei der Photolyse von Di-tert.-butylperoxid in Gegenwart von Trimethylboran im Probenraum eines ESR-Spektrometers das ESR-Spektrum des Methylradikals aufnehmen^[8].



Ähnliche Ergebnisse sind mit Triäthylboran^[8] und Tri-n-butylboran erhalten worden^[9]. Diese Reaktion, bei der eine Alkygruppe leicht durch ein Radikal verdrängt wird, das das ungepaarte Elektron am Sauerstoff (RO)^[8, 9], Stickstoff (R₂N)^[12] oder Schwefel (RS)^[13] enthält, scheint allgemein für Trialkylborane^[10, 11] zu sein.

Die Leichtigkeit dieser Verdrängungsreaktionen ist wahrscheinlich der Stärke der Bor-Sauerstoff-, -Stickstoff- und -Schwefel-Bindung zuzuschreiben. Sie ist die treibende Kraft für die leichte Verdrängung von Alkyrradikalen aus Organoboranen. Unabhängig jedoch vom genauen Grund dieser neuen, leicht ablaufenden Reaktion eröffnet die Reaktion selbst ein neues, wichtiges Anwendungsgebiet für Organoborane in der Radikalchemie, das in diesem Fortschrittsbericht dargelegt wird.

2. Die Autoxidation der Organoborane

2.1. Alkoholbildung

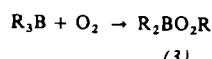
Es ist seit langem bekannt, daß sowohl aliphatische als auch aromatische Organoborane hochreaktiv gegenüber Sauerstoff sind^[14]. Dem Mechanismus der Autoxidations-

[*] Prof. Dr. H. C. Brown und M. M. Midland
R. B. Wetherill Laboratory
Purdue University
Lafayette, Indiana 47907 (USA)

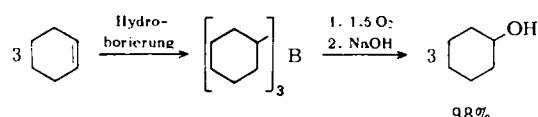
[**] Siehe auch Kapitel XIX des in Kürze erscheinenden Buches (Baker Lectures) von H. C. Brown: Boranes in Organic Chemistry. Cornell University Press, Ithaca, N. Y.

reaktion wurde beträchtliche Aufmerksamkeit gewidmet^[15], doch schien die Reaktion für synthetische Zwecke nicht geeignet zu sein^[16, 17]. Leicht wird genügend Sauerstoff absorbiert, um alle drei Kohlenstoff-Bor-Bindungen zu oxidieren, doch wurde mitgeteilt, daß die Reaktion kompliziert ist. In einem erfolglosen Versuch, eine hohe Ausbeute an Alkohol zu erzwingen, wurden lange Reaktionszeiten und erhöhte Temperaturen bei der Oxidation angewendet.

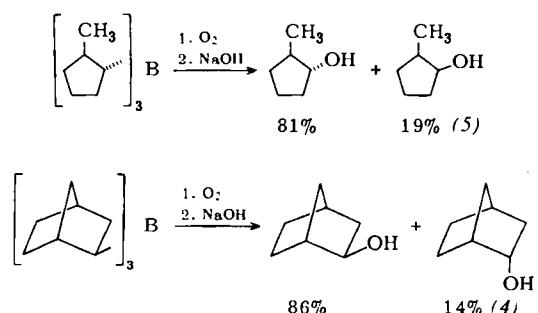
Es ist ziemlich sicher, daß bei solchen Oxidationen zunächst das Peroxid (3) entsteht^[6].



Möglicherweise wurden die niedrigen Ausbeuten durch die thermische Instabilität des Peroxids verursacht. Deshalb wurden milde Bedingungen ($0^\circ C$) für die Einführung der stöchiometrischen Menge Sauerstoff (1.5 mol O_2 pro mol R_3B) in eine Lösung des Organoborans (0.5 M) in Tetrahydrofuran (THF) angewendet^[18, 19]. Das intermediäre Produkt, wahrscheinlich $RB(O_2R)OR$, wurde mit wässrigem Alkali behandelt. Im wesentlichen wurden quantitative Ausbeuten an Alkohol erhalten.



Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, daß sie nicht die Stereospezifität der Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid besitzt, die z. B. 99.5-proz. *exo*-Norborneol (mit nur 0.5% des *endo*-Isomeren) ergibt. Ebenso entsteht aus 1-Methylcyclopenten im wesentlichen reines *trans*-2-Methylcyclopentanol. Die Oxidation mit Sauerstoff führt zu einer viel größeren Menge der beiden Isomeren (4) bzw. (5).

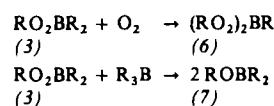


Die Bildung der beiden Isomeren ist wahrscheinlich der Radikalkettenreaktion zuzuschreiben, die bei der Aufnahme des Sauerstoffs durch das Organoboran abläuft^[2]. Wenn keine Stereoisomeren beteiligt sind, kann die einfache Oxidation mit Sauerstoff benutzt werden, um Organoborane im wesentlichen quantitativ in Alkohole umzuwandeln. Die alternative Oxidation mit alkalischer Wasserstoffperoxidlösung verläuft nicht über Radikale als Zwischenprodukte und ist sehr breit anwendbar^[20].

2.2. Hydroperoxidbildung

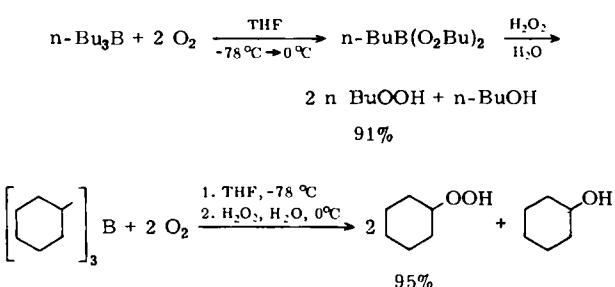
Das erste Produkt der Autoxidation von Organoboranen ist ein Peroxid (3), das entweder mit einem zweiten mol

Sauerstoff zu (6) reagieren oder eine intermolekulare Redoxreaktion zu (7) eingehen kann^[17]. In konzentrierter Lösung (0.5 M) herrscht bei $0^\circ C$ die Redoxreaktion vor, und der Peroxidgehalt wird wesentlich vermindert.



Die Kontrolle über die Bildung von (6) und (7) würde einen nützlichen Zugang zu Alkylperoxiden eröffnen. Tatsächlich konnte die intermolekulare Reaktion durch Verwendung von hochverdünnten Lösungen (0.01–0.05 M) stark unterdrückt werden. Es werden zwei mol Sauerstoff unter Bildung eines Diperoxids (6) absorbiert. Die verbleibende Bor-Kohlenstoff-Bindung wurde dann durch Zugabe eines Oxidationsmittels, z. B. Perbenzoësäure^[7], oxidiert. Folglich lassen sich durch Autoxidation von verdünnten Organoboranlösungen Alkylhydroperoxide synthetisieren^[21]. Diese Methode besitzt jedoch mehrere Nachteile. Es wäre viel einfacher, wenn die Synthese mit relativ konzentrierten Lösungen des Organoborans in THF, dem bevorzugten Lösungsmittel für Hydroborierungen, durchgeführt werden könnte.

Die Untersuchung der Autoxidation von 0.5 M Lösungen des Organoborans in THF bei $-78^\circ C$ unter Verwendung des automatischen Gasgenerators^[19] (modifiziert für die Sauerstofferzeugung^[18]) zeigte, daß die Reaktion sogar bei dieser tiefen Temperatur anfänglich sehr schnell ist^[22]. Das erste mol Sauerstoff wird innerhalb 2–3 Minuten absorbiert. Organoborane, die aus disubstituierten Olefinen mit innenständiger Doppelbindung, z. B. Cyclohexen, hergestellt wurden, absorbieren das zweite mol Sauerstoff innerhalb einer Stunde. Organoborane, die aus Olefinen mit endständiger Doppelbindung, z. B. 1-Buten, hergestellt wurden, absorbieren dagegen bei dieser Temperatur kein zweites mol Sauerstoff. In beiden Fällen wird jedoch durch Erwärmung auf $0^\circ C$ die rasche Absorption erreicht. Die Zugabe einer 30-proz. wässrigen Wasserstoffperoxidlösung zur Reaktionsmischung bei $0^\circ C$ setzt das Alkylhydroperoxid unter gleichzeitiger Oxidation der verbleibenden Bor-Kohlenstoff-Bindung frei. Diese Reaktion läßt sich bei den verschiedenartigsten Verbindungen mit ausgezeichneten Ergebnissen anwenden.



Die oben beschriebene Methode ergibt Alkylhydroperoxid/Alkohol-Mischungen in THF im Molverhältnis $2 RO_2H : 1 ROH$. Für viele Zwecke können derartige Mischungen direkt verwendet werden. Wenn jedoch das reine Hydroperoxid abgetrennt und isoliert werden soll,

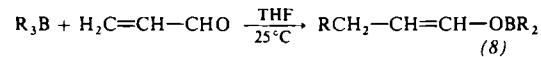
kann das leicht durch Behandlung der Lösung mit überschüssiger, wäßriger Kaliumhydroxidlösung bewirkt werden. Das Kaliumsalz des Hydroperoxids löst sich in der wäßrigen Phase und läßt den Alkohol in der organischen Phase zurück. Beim Ansäuern der wäßrigen Phase erhält man das reine Hydroperoxid.

Die Autoxidation von Organoboranen bei tiefer Temperatur ermöglicht eine schnelle, bequeme Synthese der Alkylhydroperoxide. Die Reaktion ist auf die verschiedenartigsten Derivate anwendbar. Ungleich der Reaktion von Alkylmethansulfonaten mit Wasserstoffperoxid^[23], bei welcher Hydroperoxide in 10–15% Ausbeute entstehen, ist die beschriebene Methode auch auf Substrate wie Cyclohexyl- und Norbornyl-Derivate anwendbar, die nicht leicht nucleophile Substitutionen eingehen. Die Organoboran-Route lässt auch eine große Vielzahl von funktionellen Gruppen zu, die sich bei der Grignard-Reaktion verbiegen^[24].

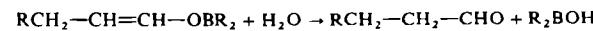
3. Die 1,4-Addition von Trialkylboranen

3.1. Methylvinylketon und Acrolein

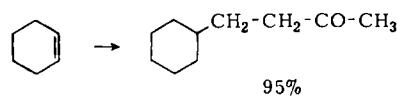
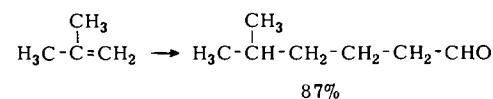
Organoborane sind viel weniger reaktive Organometall-Verbindungen als Organolithium- und Organomagnesium-Derivate und addieren sich nicht in der gleichen Art wie diese an die Carbonylgruppe von Aldehyden und Ketonen. Einige α,β -ungesättigte Carbonylderivate, wie Methylvinylketon^[25] und Acrolein^[26], gehen jedoch eine außerordentlich schnelle 1,4-Addition mit ausgewählten Organoboranen ein, die durch Hydroborierung hergestellt wurden.



Die Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung setzt unter schneller Hydrolyse der Zwischenprodukte (8) den Aldehyd oder das Methylketon frei.



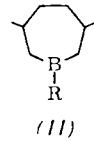
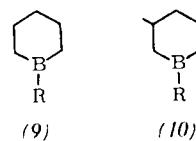
Die Reaktion ermöglicht eine äußerst einfache Homologisierung, bei der die Kette um drei oder mehr Kohlenstoffatome verlängert wird. Darüber hinaus scheint sie für einen weiten Bereich von Olefinstrukturen allgemein anwendbar zu sein.



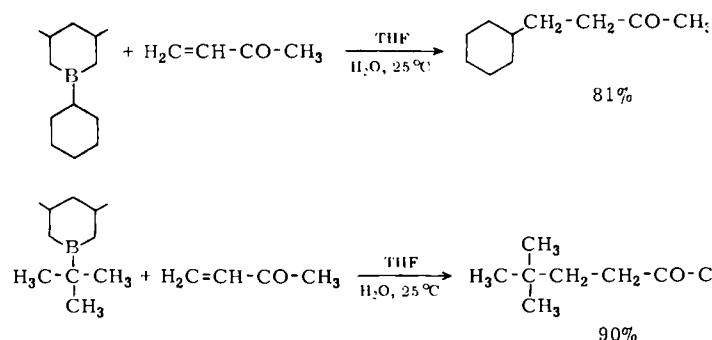
Die Kreisführung des Zwischenproduktes R_2BOH sollte beim Arbeiten im industriellen Maßstab keine Schwierigkeit bieten. Bei Synthesen im Laboratorium ist es jedoch besser, darauf zu verzichten.

Tri-n-butylboran, hergestellt durch Hydroborierung von 1-Buten, enthält 94% n-Butyl- und 6% sek.-Butylgruppen. Das Produkt aus diesem „Tri-n-butylboran“ und Acrolein besteht jedoch aus 85% n-Heptanol und 15% 4-Methylhexanol^[26]. Daraus geht klar hervor, daß die sek.-Butylgruppen im Trialkylboran bevorzugt übertragen worden sind.

Diese Beobachtung weist darauf hin, daß *B*-Alkylborinane (9) oder die leichter zugänglichen Methylderivate (10) und (11), die sekundäre oder tertiäre Gruppen am Boratom enthalten, die Schwierigkeit lösen könnten. Für die Synthese der Ausgangsreagentien sind bequeme Methoden entwickelt worden^[27].



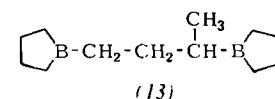
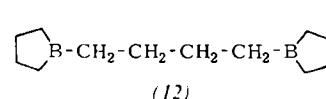
In der Tat reagieren diese *B*-Alkylboracycloalkane leicht mit Methylvinylketon und ähnlichen α,β -ungesättigten Carbonylderivaten und ergeben die gewünschten Produkte in ausgezeichneten Ausbeuten^[28].



3.2. Anwendungsbereich der 1,4-Addition

Die 1,4-Addition von Organoboranen an Methylvinylketon und Acrolein ist möglich mit einer großen Vielfalt verschiedenartiger Alkylgruppen – von acyclisch über cyclisch bis bicyclisch. So nehmen cyclische Organoborane, die durch Hydroborierung von Dienen zu erhalten sind, leicht an dieser Reaktion teil. Damit ist eine einfache Synthese von ω -Hydroxyaldehyden und -ketonen möglich geworden^[29].

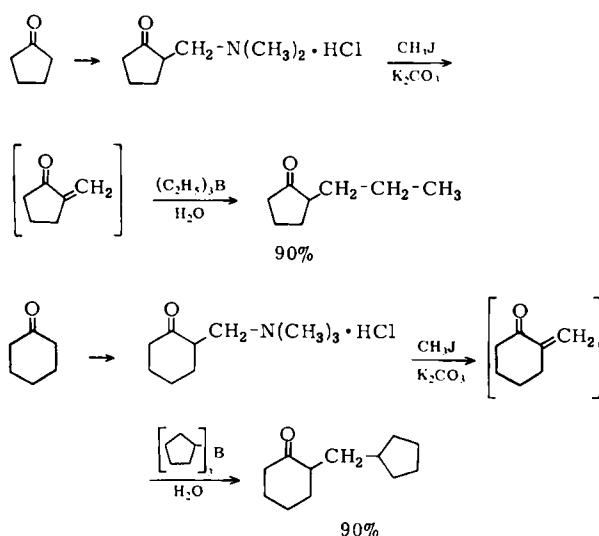
Zum Beispiel enthält das Produkt der Hydroborierung von 1,3-Butadien 1,4- und 1,3-diborierte Butanketten (12) bzw. (13)^[30]. Die Reaktion dieses Gemisches mit Methylvinylketon in Gegenwart von Wasser oder Alkohol ergab bei der anschließenden Oxidation mit alkalischer Wasserstoffperoxidlösung in 85% Ausbeute ω -Hydroxyketone, und zwar 8-Hydroxy-2-octanon und ein Isomeres, wahrscheinlich 7-Hydroxy-5-methyl-2-heptanon, im Verhältnis 70:30.



Wenn (13) durch thermische Behandlung entfernt wird^[30], entsteht 8-Hydroxy-2-octanon in einer Reinheit von 95%.

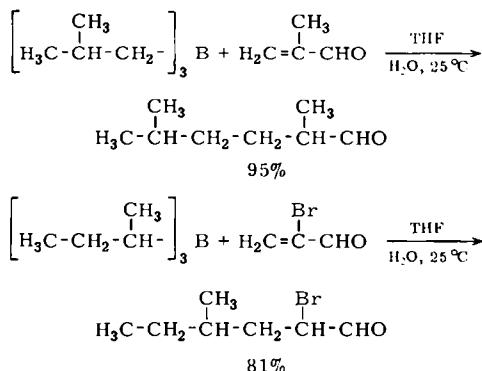
Wir untersuchten auch den Anwendungsbereich dieser neuen Synthese im Hinblick auf die α,β -ungesättigte Carbonylkomponente. Derivate wie Acrolein und Methylvinylketon sind oft hochreaktiv und schwierig in reiner Form zu isolieren. Organische Chemiker haben das Problem, mit diesen Substanzen zu arbeiten, häufig dadurch vereinfacht, daß sie sie in Form ihrer Mannich-Basen verwendeten^[31, 32]. Folglich prüften wir die Frage, ob Mannich-Basen in diese Synthese eingesetzt werden können.

Wir fanden, daß *in situ* mit HCl umgesetzte Mannich-Basen, die sich von Ketonen wie Cyclopentanon, Cyclohexanon und Norbornanon ableiten, glatt in alkalischer Lösung mit Organoboranen reagieren und die erwarteten alkylierten Ketone ergeben^[33].



Offensichtlich können in diese Reaktion die verschiedenartigsten Organoborane eingesetzt werden. Diese Reaktionen verlaufen wahrscheinlich über die *in-situ*-Bildung der labilen α,β -ungesättigten Carbonylderivate.

Substituenten an C-2 des Acroleins beeinflussen die Reaktion nicht nachteilig. So reagieren sowohl 2-Methylacrolein als auch 2-Bromacrolein glatt^[34] (die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Produkte). Dies scheint



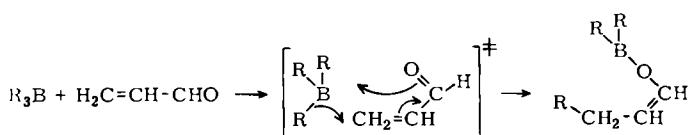
die günstigste Möglichkeit zur Synthese von α -Bromaldehyden zu sein.

Unerwarteterweise reagierten weder Crotonaldehyd noch 3-Penten-2-on unter diesen Bedingungen mit dem Organoboran. Das war überraschend. Offensichtlich hatte die

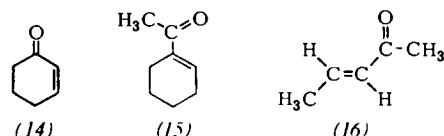
Einführung einer Methylgruppe an C-1 oder C-2 des Acroleinmoleküls keinen gegenteiligen Effekt auf die Leichtigkeit der Reaktion. Eine Methylgruppe an C-3 blockierte jedoch die Reaktion vollständig, sogar unter drastischen Bedingungen (24 Std. bei 125°C). Dieses rätselhafte Ergebnis veranlaßte uns zu einer Untersuchung des Reaktionsmechanismus.

3.3. Die 1,4-Addition als Radikalkettenreaktion

Der 1,4-Addition von Grignard-Reagentien an α,β -ungesättigte Ketone wird ein cyclischer Übergangszustand zugeschrieben^[35]. Als Arbeitshypothese nahmen wir ursprünglich an, daß die 1,4-Addition des Organoborans ebenfalls über einen cyclischen Übergangszustand abläuft.



Es war nicht überraschend, daß 2-Cyclohexen-1-on (14) nicht reagierte. Dies schien mit dem cyclischen Mechanismus in Einklang zu sein^[44]. Daß aber auch 1-Cyclohexenylmethylketon (15) nicht reagierte, ließ sich mit dem vorgeschlagenen cyclischen Mechanismus nur schwer vereinbaren. Noch viel schwieriger war das Ausbleiben einer Reaktion des *trans*-Crotonaldehyds und des verwandten

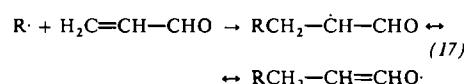


trans-3-Penten-2-ons (16) nach diesem Mechanismus zu erklären.

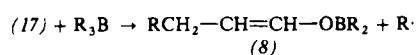
Solche enorme Effekte endständiger Methylgruppen auf die Reaktivität werden oft bei radikalischen Polymerisationen beobachtet^[36]. Folglich zogen wir die Möglichkeit in Betracht, daß bei dieser Reaktion intermedial freie Radikale auftreten.

Galvinoxyl ist ein wirksamer Radikalfänger^[37], der mit Erfolg zur Verhinderung der Autoxidation von bestimmten Organoboranen verwendet wurde^[1-3]. Deshalb untersuchten wir seinen Einfluß auf die 1,4-Addition. In der Tat brachten 5 Mol-% Galvinoxyl die sonst sehr schnelle Reaktion von Trialkylboranen mit Acrolein und Methylvinylketon wirksam zum Halt. Daraus kann geschlossen werden, daß es sich bei diesen Reaktionen um Radikalkettenreaktionen handeln muß.

Offensichtlich verläuft die Reaktion über die Addition eines Radikals an die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung der Carbonylkomponente, wobei ein radikalisches Zwischenprodukt (17) entsteht. In Abwesenheit eines reak-

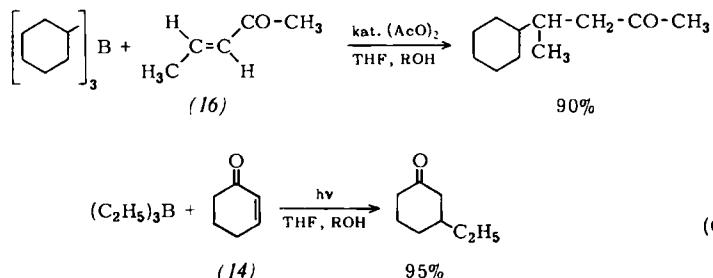


tiven Organoborans würde sich dieses Zwischenprodukt über den Kohlenstoff an das Monomere addieren und so eine typische Vinylpolymerisation starten^[38]. In Gegenwart des Trialkylborans reagiert dieses Zwischenprodukt jedoch offensichtlich über das Sauerstoffatom und bildet ein Borinat (8) mit seiner sehr starken Bor-Sauerstoff-Bindung. Dieser Schritt gleicht demnach der Reaktion von



Alkoxyradikalen mit Organoboranen^[8, 9], wie früher dargelegt wurde.

Wenn die Unfähigkeit dieser endständig substituierten α, β -ungesättigten Carbonylverbindungen zur 1,4-Addition dem relativ frühen Kettenabbruch zuzuschreiben ist, sollte es möglich sein, die Reaktion durch Einführung eines wirksamen Radikalinitiators zu erzwingen. Wir beobachteten, daß sowohl durch photochemische Aktivierung als auch durch Zugabe von Diacetylperoxid der Anwendungsbereich der 1,4-Addition auf diese endständig substituierten Derivate ausgedehnt werden konnte^[39].



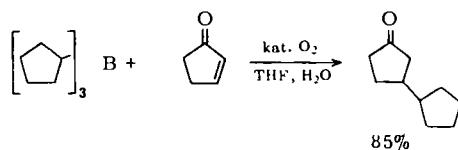
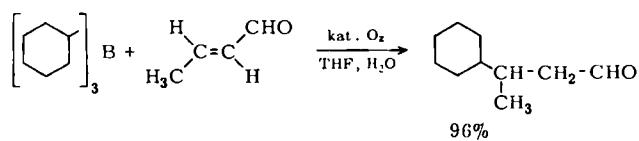
Wie bereits früher dargelegt wurde, entstehen bei Zugabe von Sauerstoff zu den Organoboranen freie Radikale. Deshalb schien es möglich, daß der Zusatz von Luft zu einer Mischung aus Organoboran und „inertem“ α, β -ungesättigtem Carbonylderivat die gewünschte 1,4-Addition herbeiführen könnte. Dies wurde geprüft. In der Tat entstand 4-Methyl-2-hexanon in 70% Ausbeute, als ein langsamer Luftstrom über eine Lösung von Triäthylboran und *trans*-3-Penten-2-on in wäßrigem THF geleitet wurde^[40].

Es ist wesentlich, die Luft langsam und in kontrollierter Menge zuzufügen. Bei den Experimenten, bei denen der Sauerstoff schnell eingeleitet wurde, herrschte die Oxidation des Organoborans vor, und es wurde nur eine kleine Menge des 1,4-Additionsproduktes erhalten. Auch beim langsamen Einleiten von Sauerstoff geht etwas Organoboran durch Oxidation verloren. Dies ist gewöhnlich jedoch so wenig, daß der Verlust keine Rolle spielt. Man kann auch einen kleinen Überschuß an Organoboran verwenden, um den durch Oxidation verlorenen Anteil auszugleichen.

Die Reaktion scheint sehr allgemein anwendbar zu sein. Sie ist mit einer großen Anzahl von Organoboranen und α, β -ungesättigten Carbonylverbindungen durchgeführt worden; die β -substituierten Aldehyde und Ketone entstehen in ausgezeichneten Ausbeuten.

Dieses Ergebnis ließ den Schluß zu, daß bei langsamer Einführung von Sauerstoff oder Luft in ein Organoboran freie

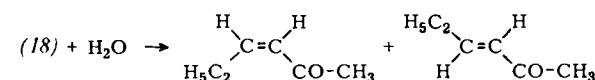
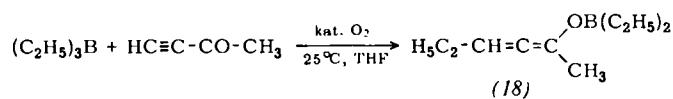
Radikale entstehen und Radikalkettenreaktionen starten. In geeigneten Systemen war das Organoboran auch an der Kettenfortpflanzung beteiligt. Folglich schienen die Organoborane sehr vielversprechende Reagentien für Radikalkettenreaktionen zu sein, und wir befaßten uns deshalb mit diesen Systemen.



3.4. Ausdehnung der 1,4-Addition auf neue Systeme

3.4.1. Acetylacetylen

Wenn Luft und Licht sorgfältig von der Reaktionsmischung ferngehalten werden, findet zwischen Triäthylboran und Acetylacetylen keine Reaktion statt. Unter sonst gleichen Bedingungen wird jedoch innerhalb von zwei Stunden 3-Hexen-2-on in 79% Ausbeute erhalten, wenn man die Reaktionsmischung einem langsamen Luftstrom aussetzt^[41]:

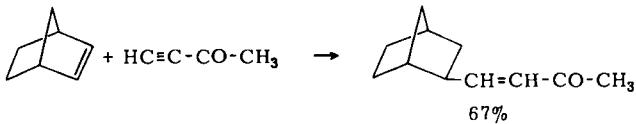
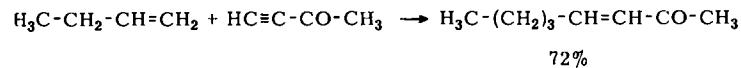


Um eine gute Ausbeute am gewünschten Produkt zu erreichen, ist – im Gegensatz zum Verhalten des Methylvinylketons – die Anwesenheit von Wasser in der Reaktionsmischung nötig. Wahrscheinlich ist das Allen-Zwischenprodukt (18) hochempfindlich gegen einen weiteren Angriff durch die intermediären Radikale. Diese Nebenreaktion wird durch die Hydrolyse des Borinats (18) *in situ* stark unterdrückt. Die Solvolyse des Zwischenproduktes kann auch durch Alkohole wie Methanol und Äthylenglykol erreicht werden. Dies ist besonders dann zu empfehlen, wenn weiterhin im wasserfreien Milieu gearbeitet werden soll.

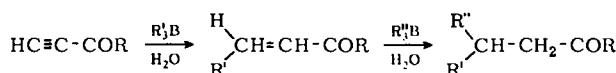
Der Schluß, daß die Reaktion eine Radikalkettenreaktion ist, wird durch die Tatsache gestützt, daß andere typische Radikalinitiatoren für die Auslösung der 1,4-Addition benutzt werden können. Zum Beispiel kann die Reaktion mit Triäthylboran photolytisch oder durch thermische Zersetzung von Azo-bis-(isobutyronitril) bei 40°C ausgelöst werden. Die Ausbeuten sind mit jenen vergleichbar, die bei Verwendung von Luft als Initiator erhalten werden.

Die Reaktion scheint allgemein anwendbar zu sein. Auf diese Weise können ungesättigte Methylketone aus den verschiedenartigsten Alkenen hergestellt werden. In jedem

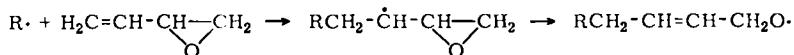
Fall entsteht eine Mischung von *cis*- und *trans*-Isomeren, wobei der *cis*-Anteil überwiegt. Das Verhältnis der Isomeren scheint mit den Bedingungen des Protonolyseschrittes zu variieren. Zum vollen Verständnis sind weitere Untersuchungen erforderlich.



Bei dieser sauerstoffinduzierten Reaktion der Organoborane mit Acetylacetylen entstehen α,β -ungesättigte Ketone.



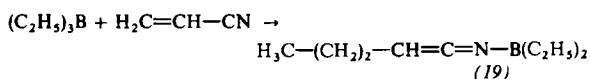
Wie bereits oben gezeigt wurde, gehen diese mit Organoboranen eine 1,4-Addition ein. Folglich scheint es



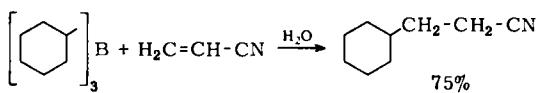
möglich zu sein, zwei verschiedene Gruppen mit zwei verschiedenen Organoboranen kontrolliert einzuführen. Auf diese Weise sind die vielfältigsten Ketone herstellbar.

3.4.2. Acrylnitril

In Abwesenheit von Sauerstoff oder anderen Radikalinitiatoren reagiert auch Acrylnitril nicht mit Trialkylboranen. In Gegenwart von Sauerstoff läuft die Reaktion von Triäthylboran mit Acrylnitril leicht ab, wobei die Reagentien im Verhältnis 1:1 verbraucht werden^[42]. Offensichtlich setzt sich das Zwischenprodukt (19) jedoch noch vor der Hydrolyse anderweitig um, da kein Valeronitril in der Reaktionsmischung anwesend ist.



Mit sekundären Alkylderivaten wie Tricyclohexylboran findet dagegen die normale Reaktion statt. In diesem Fall starten Sauerstoff oder andere Initiatoren eine Reaktion, bei der 3-Cyclohexylpropionitril entsteht.



3.4.3. 1,3-Butadien-monoxid

In Abwesenheit von Sauerstoff setzen sich 1,3-Butadien-monoxid und Triäthylboran nicht miteinander um. Nach

Einführung kleiner Mengen Luft geht die Reaktion aber gut vonstatten^[43]. Mit äquimolaren Mengen der beiden Reaktanden betrug die Ausbeute allerdings nur 44%.

Die Anwendung von 1,3-Butadien-monoxid im Überschuß verbesserte die Ausbeuten. Im Reaktionsprodukt, 2-Hexen-1-ol, überwog das *trans*-Isomere (89% *trans*, 11% *cis*).

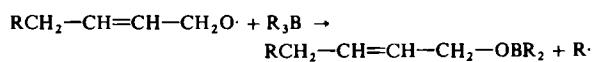
Typische Radikalinitiatoren wie Di-tert.-butylperoxid, Azobisis(isobutyronitril) und Sauerstoff können die Reaktion ebenfalls auslösen. Außerdem verhindern typische Radikalfänger wie Galvinoxyl die Reaktion. Demnach muß die Reaktion nach einem Radikalkettenmechanismus ablaufen.

Wie bereits früher dargelegt wurde, reagieren Trialkylborane mit Sauerstoff unter Bildung von Alkylradikalen.

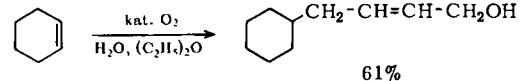
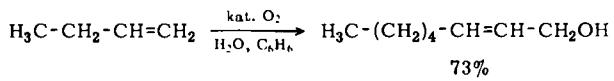


In Gegenwart von 1,3-Butadien-monoxid müssen sich diese Alkylradikale an die Doppelbindung des Epoxids addieren und ein radikalisches Zwischenprodukt geben, das sich zu einem Alkoxyradikal umlagert.

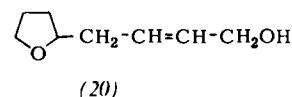
Das Alkoxyradikal reagiert mit dem Trialkylboran unter Bildung eines Borinats, wobei ein Alkylradikal verdrängt wird, welches die Kette fortsetzt.



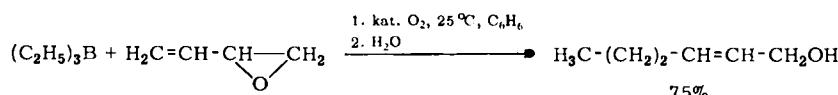
Die Hydrolyse des intermediären Borinats liefert 4-Alkyl-2-but-en-1-ol. Die Reaktion verläuft mit einer Vielzahl von Alkylgruppen unter guten Ausbeuten.



Da Trialkylborane im allgemeinen in THF hergestellt werden, war dies gewöhnlich das Lösungsmittel der Wahl für die Reaktionen der Organoborane. Im vorliegenden Fall jedoch beobachten wir die Bildung beträchtlicher Mengen 4-(2-Tetrahydrofuryl)-2-but-en-1-ol (20).



Offensichtlich können die radikalischen Zwischenprodukte das THF-Molekül angreifen, wobei ein neues intermediäres



Radikal gebildet wird, das sich an das 1,3-Butadien-monoxid addieren kann. Diese Nebenreaktion kann in Benzol vermieden werden; deshalb bevorzugen wir dieses Lösungsmittel für Reaktionen von Organoboranen mit primären Alkylgruppen. Aus unbekannten Gründen ergeben Organoborane mit sekundären Alkylgruppen in Diäthyläther als Lösungsmittel etwas höhere Ausbeuten, trotz der Konkurrenzreaktion mit dem Lösungsmittel, die der mit THF beobachteten entspricht.

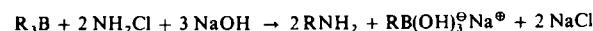
Diese Ergebnisse zeigen bereits, daß die radikalische Addition von Organoboranen ziemlich allgemein sein muß – bei weitem allgemeiner, als unsere ersten Untersuchungen anzusehen schienen. So öffneten unsere Studien, mit denen wir klären wollten, warum Crotonaldehyd und 3-Penten-2-on keine Reaktion eingehen, obwohl die sehr ähnlichen Verbindungen Acrolein und Methylvinylketon diese schnell vollziehen, den Zugang zu einer weiten Ausdehnung der ursprünglichen Reaktion.

4. Andere Typen von Radikalreaktionen

Ein wesentlicher Teil der bisherigen Diskussion handelte von der neu entdeckten leichten Reaktion der Alkoxyradikale, $\text{RO}\cdot$, mit Organoboranen unter Verdrängung von Alkylradikalen. Wie bereits früher angedeutet wurde, tritt diese Reaktion auch leicht mit den verwandten Radikalen $\text{R}_2\text{N}\cdot$ und $\text{RS}\cdot$ ein. Daraus folgt, daß es eine große Zahl von Kettenreaktionen mit Organoboranen geben sollte, bei welchen die Radikale $\text{R}_2\text{N}\cdot$ und $\text{RS}\cdot$ als Zwischenprodukte auftreten. Diese wären den vielen Kettenreaktionen mit $\text{RO}\cdot$ als Radikal analog, die wir schon besprochen haben. In der Tat gestattete das Erkennen dieser Möglichkeit die Lösung eines lange bekannten Rätsels.

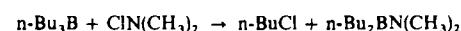
4.1. Umsetzung von Boranen mit *N*-Chlordinmethyamin

Früher ist beobachtet worden, daß Chloramin mit Organoboranen in Gegenwart einer Base unter Bildung des Amins reagiert^[44].

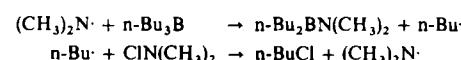


Diese Reaktion nutzt zwar nur zwei der drei Alkylgruppen des Organoborans aus, doch ermöglicht sie eine sehr bequeme, stereospezifische Synthese bestimmter Amine.

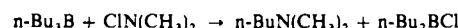
Sharekin und *Banks* versuchten, diese Reaktion auf die Synthese von Alkyldimethylaminen, speziell n-Butyl-dimethylamin, auszudehnen^[45]. Die Reaktion verlief jedoch anders: Es bildete sich n-Butylchlorid.



Es wurde nun gezeigt, daß die letztere Reaktion eine Radikalkettenreaktion ist, die über das Radikal $(\text{CH}_3)_2\text{N}\cdot$ verläuft^[46]. Ein Zusatz von Galvinoxyl verhindert die Radikal-



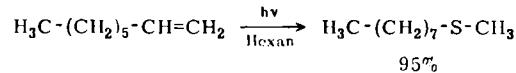
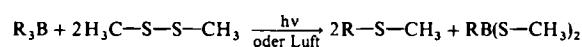
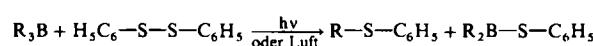
reaktion. Die Reaktion folgt dann dem polaren Mechanismus und ergibt das tertiäre Amin.



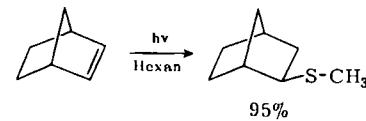
Leider läßt sich die Reaktion im gegenwärtigen Entwicklungsstand noch nicht für synthetische Zwecke anwenden. Sie sieht aber vielversprechend aus und wird weiter untersucht.

4.2. Umsetzung von Boranen mit organischen Disulfiden

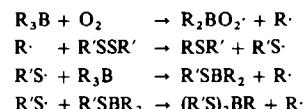
Trialkylborane reagieren entweder gar nicht oder nur sehr langsam mit Disulfiden wie Phenyldisulfid oder Methyl-disulfid. Durch Belichten oder langsames Einleiten von Luft in eine Mischung aus Organoboran und Disulfid wird jedoch eine leicht verlaufende Reaktion eingeleitet, welche



die Sulfide in ausgezeichneter Ausbeute ergibt und eine große Anwendungsbreite zu besitzen scheint^[47].



Die Reaktion wird durch Jod stark gehemmt und muß daher eine Radikalkettenreaktion sein, die über das Methylthio-Radikal abläuft. Daraus ergibt sich die interessante Folge-



rung, daß die Radikale eines der Schwefelatome in der Disulfidgruppierung angreifen müssen, um das Sulfid zu bilden, wobei ein Organothio-Radikal freigesetzt wird. Mit solchen Reaktionen der Disulfide wird seit langem gerechnet^[48].

4.3. Die sauerstoffinduzierte Reaktion von Alkylijodiden mit Organoboranen

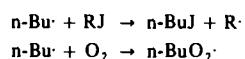
4.3.1. Alkylijodidbildung

Wie früher gezeigt wurde, konnte die Geschwindigkeit der Sauerstoffabsorption von Organoboranlösungen bequem mit dem automatischen Gasgenerator verfolgt werden. Deshalb stellten wir die Geschwindigkeit der Sauerstoffaufnahme durch repräsentative Organoborane fest und

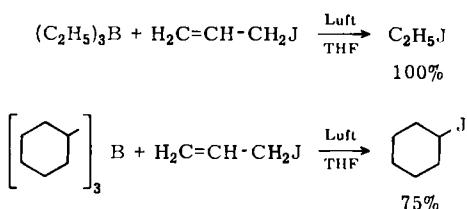
untersuchten dann die Wirkung von zugesetzten Reagenzien. Jod verursachte eine vollständige Hemmung der Sauerstoffaufnahme; dieses Phänomen war Gegenstand einer detaillierten Studie^[49, 50].

Eine Untersuchung des Effektes von typischen organischen Jodiden auf die Reaktion von Trialkylboranen mit Sauerstoff zeigte, daß die Geschwindigkeit nicht signifikant geändert wird (wenn nicht bedeutende Mengen Jod freigesetzt werden), daß aber ganz andere Produkte entstehen. Mit Tri-n-butylboran wurde n-Butyljodid gebildet^[5].

Die Produkte weisen darauf hin, daß das n-Butylradikal, welches bei der Initiierung der Autoxidation gebildet wird, entweder wie gewöhnlich mit Sauerstoff oder aber mit dem organischen Jodid reagiert.



Diese Betrachtungen legten nahe, daß es durch Kontrolle von Geschwindigkeit und Menge des eingeführten Sauerstoffs möglich sein sollte, die Alkyljodidbildung zu bevorzugen. In der Tat erhielten wir durch Einleiten von Luft in eine Reaktionsmischung, die äquimolare Mengen R_3B und Allyljodid enthielt, im wesentlichen quantitative Ausbeuten an Alkyljodid. Folglich kann diese Reaktion zur Herstellung von Alkyljodiden als Alternative zur basen-



induzierten Jodierung von Trialkylboranen angewendet werden^[52]. Sie sollte besonders wertvoll bei Alkylgruppen sein, die gegenüber alkalischen Lösungen empfindlich sind.

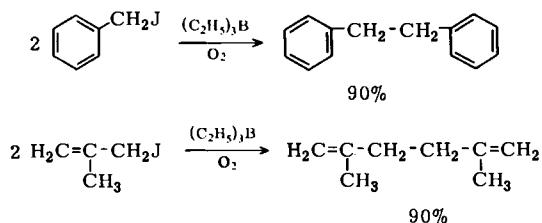
4.3.2. Kupplung

Bei den bisher diskutierten Reaktionen (außer der Oxidation) waren nur katalytische Mengen Sauerstoff nötig, um die gewünschte Reaktion herbeizuführen. Die jetzt zu besprechende Reaktion von Organoboranen mit organischen Halogeniden erfordert jedoch ungefähr ein mol Sauerstoff pro mol gebildetes Alkyljodid. Die Reaktion ist demnach keine Kettenreaktion.

Stabile Radikale wie das Allyl- und das Benzylradikal, die durch Halogenabstraktion entstehen, setzen die Kette nicht fort, sondern gehen eine Kupplung ein. So bildet sich aus Allyljodid und dem Organoboran zu Anfang der Reaktion halb so viel Biallyl wie Alkyljodid. Später nimmt aber die Menge an Biallyl nicht mehr wesentlich zu, obwohl weiterhin Alkyljodid entsteht. Eine mögliche Erklärung scheint darin zu liegen, daß nunmehr die Äthylradikale, die bei der Autoxidation des restlichen Triäthylborans auftreten, nicht mehr wirksam mit den Allylradikalen um den gelösten Sauerstoff konkurrieren können.

Um hohe Ausbeuten des Kupplungsproduktes zu erhalten, muß die Reaktion des Allylradikals (und verwandter

Radikale) mit Sauerstoff so weit wie möglich unterdrückt werden. Dies wird leicht dadurch erreicht, daß man das Organoboran im Überschuß einsetzt. Als Reagens wurde das leicht verfügbare Triäthylboran gewählt und in 100-proz. Überschuß angewendet, um das gewünschte Kuppelungsprodukt zu erhalten.



Die Reaktion verlief sehr sauber; es wurde keine Kupplung mit Äthylradikalen beobachtet. Offensichtlich abstrahieren die Äthylradikale Jod oder reagieren schnell mit Sauerstoff und kuppfeln nicht. Es konnten aber mit einer Mischung von allylischen und benzylischen Jodiden auch gemischte Kupplungsprodukte erhalten werden. Die Kupplung gab eine beinahe statistische Verteilung der Produkte. Wenn man also ein teures oder seltenes Jodid mit einem leicht verfügbaren Jodid kuppfeln möchte, so könnte ein Überschuß des letzteren angewendet werden, um die Umwandlung des wertvolleren Materials zu steigern. So wurde 4-Phenyl-1-but en in 72% Ausbeute erhalten, als mit Benzyljodid ein vierfacher Überschuß an Allyljodid umgesetzt wurde.

Die Radikalkupplung von Olefinen kann leicht durch Hydroborierung und anschließende Behandlung des Organoborans mit alkalischer Silbernitratlösung erreicht werden^[53, 54]. Die durch Luft induzierte Kupplung von allylischen und benzylischen Jodiden ermöglicht nun die Kupplung von Alkylgruppen unter milden Bedingungen, wie sie die Hydroborierung nicht bieten kann. Beide Methoden sind auf die verschiedenartigsten funktionellen Gruppen anwendbar.

5. Schlußbetrachtung

Die Reaktion von Sauerstoff mit Organoboranen wurde 1862 zum ersten Mal untersucht^[55], aber erst 1967 wurde erkannt, daß sie über einen leicht eintretenden Radikalkettenprozeß ablaufen muß^[11]. Über die 1,4-Addition der Organoborane an Methylvinylketon^[25] und Acrolein^[26] wurde zuerst 1967 berichtet. Daß diese Reaktionen ebenfalls über Radikalketten ablaufen, stellte sich 1970 heraus^[4]. Wir sind gegenwärtig erst in den Anfangsstadien unserer Untersuchungen über solche Radikalreaktionen. Das bisher Erreichte deutet jedoch an, daß wir eine starke Zunahme der Zahl und der Art von Radikalreaktionen, an denen Organoborane teilnehmen, erwarten sollten.

Eingegangen am 7. Juli 1971 [A 890]

- [1] A. G. Davies u. B. P. Roberts, J. Chem. Soc. B 1967, 17.
[2] A. G. Davies u. B. P. Roberts, J. Chem. Soc. B 1969, 311.
[3] P. G. Allies u. P. B. Brindley, J. Chem. Soc. B 1969, 1126.

- [4] G. W. Kabalka, H. C. Brown, A. Suzuki, S. Honma, A. Arase u. M. Itoh, J. Amer. Chem. Soc. 92, 710 (1970).
- [5] J. R. Johnson u. M. G. Van Campen, J. Amer. Chem. Soc. 60, 121 (1938).
- [6] A. G. Davies u. D. G. Hare, J. Chem. Soc. 1959, 438.
- [7] M. H. Abraham u. A. G. Davies, J. Chem. Soc. 1959, 429.
- [8] P. J. Krusic u. J. K. Kochi, J. Amer. Chem. Soc. 91, 3942 (1969).
- [9] A. G. Davies u. B. P. Roberts, J. Chem. Soc. D 1969, 699.
- [10] A. G. Davies u. B. P. Roberts, Nature Phys. Sci. 229, 221 (1971).
- [11] K. U. Ingold u. B. P. Roberts: Free Radical Substitution Reactions. Interscience, New York 1971, S. 46ff.
- [12] A. G. Davies, S. C. W. Hook u. B. P. Roberts, J. Organometal. Chem. 22, C37 (1970).
- [13] A. G. Davies, persönliche Mitteilung, 1. Mai 1970.
- [14] Triarylborane mit stark raumbeanspruchenden Gruppen, z. B. Trimesitylborane, sind gegen Sauerstoff stabil und können ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen an der Luft gehandhabt werden. H. C. Brown u. V. H. Dodson, J. Amer. Chem. Soc. 79, 2302 (1957).
- [15] A. G. Davies, K. U. Ingold, B. P. Roberts u. R. Tudor, J. Chem. Soc. B 1971, 698.
- [16] S. B. Mirviss, J. Amer. Chem. Soc. 83, 3051 (1961).
- [17] S. B. Mirviss, J. Org. Chem. 32, 1713 (1967).
- [18] H. C. Brown, M. M. Midland u. G. W. Kabalka, J. Amer. Chem. Soc. 93, 1024 (1971).
- [19] Wir benutzten den kleinen automatischen Hydrogenator, C. A. Brown u. H. C. Brown, J. Amer. Chem. Soc. 84, 2829 (1962), der zur Erzeugung von Sauerstoff modifiziert wurde [18], so daß die Absorptionsgeschwindigkeit und die Menge des absorbierten Sauerstoffs genau verfolgt werden konnten.
- [20] H. C. Brown u. G. Zweifel, J. Amer. Chem. Soc. 83, 2544 (1961).
- [21] G. Wilke u. P. Heimbach, Liebigs Ann. Chem. 652, 7 (1962).
- [22] H. C. Brown u. M. M. Midland, J. Amer. Chem. Soc. 93, 4078 (1971).
- [23] H. R. Williams u. H. S. Mosher, J. Amer. Chem. Soc. 76, 2984, 2987 (1954).
- [24] C. Walling u. S. A. Buckler, J. Amer. Chem. Soc. 77, 6032 (1955).
- [25] A. Suzuki, A. Arase, H. Matsumoto, M. Itoh, H. C. Brown, M. M. Rogić u. M. W. Rathke, J. Amer. Chem. Soc. 89, 5708 (1967).
- [26] H. C. Brown, M. M. Rogić, M. W. Rathke u. G. W. Kabalka, J. Amer. Chem. Soc. 89, 5709 (1967).
- [27] H. C. Brown u. E. Negishi, J. Organometal. Chem. 28, C1 (1971).
- [28] H. C. Brown u. E. Negishi, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3777 (1971).
- [29] A. Suzuki, S. Nozawa, M. Itoh, H. C. Brown, E. Negishi u. S. K. Gupta, J. Chem. Soc. D 1969, 1009.
- [30] H. C. Brown, E. Negishi u. S. K. Gupta, J. Amer. Chem. Soc. 92, 2460 (1970).
- [31] F. F. Blicke, Org. Reactions 1, 303 (1942).
- [32] J. H. Brewster u. E. L. Eliel, Org. Reactions 7, 99 (1953).
- [33] H. C. Brown, M. W. Rathke, G. W. Kabalka u. M. M. Rogić, J. Amer. Chem. Soc. 90, 4166 (1968).
- [34] H. C. Brown, G. W. Kabalka, M. W. Rathke u. M. M. Rogić, J. Amer. Chem. Soc. 90, 4165 (1968).
- [35] R. E. Lutz u. W. G. Revely, J. Amer. Chem. Soc. 63, 3184 (1941).
- [36] P. J. Flory: Principles of Polymer Chemistry. Cornell University Press, Ithaca, 1953, S. 55.
- [37] P. D. Bartlett u. T. Funahashi, J. Amer. Chem. Soc. 84, 2596 (1962).
- [38] F. J. Welch, J. Polymer Sci. 61, 243 (1962).
- [39] H. C. Brown u. G. W. Kabalka, J. Amer. Chem. Soc. 92, 712 (1970).
- [40] H. C. Brown u. G. W. Kabalka, J. Amer. Chem. Soc. 92, 714 (1970).
- [41] A. Suzuki, S. Nozawa, M. Itoh, H. C. Brown, G. W. Kabalka u. G. W. Holland, J. Amer. Chem. Soc. 92, 3503 (1970).
- [42] In Bearbeitung mit Dr. G. W. Holland.
- [43] A. Suzuki, N. Miyaura, M. Itoh, H. C. Brown, G. W. Holland u. E. Negishi, J. Amer. Chem. Soc. 93, 2792 (1971).
- [44] H. C. Brown, W. R. Heydkamp, E. Breuer u. W. S. Murphy, J. Amer. Chem. Soc. 86, 3565 (1964).
- [45] J. G. Sharefkin u. H. D. Banks, J. Org. Chem. 30, 4313 (1965).
- [46] A. G. Davies, S. C. W. Hook u. B. P. Roberts, J. Organometal. Chem. 23, C11 (1970).
- [47] H. C. Brown u. M. M. Midland, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3291 (1971).
- [48] W. A. Pryor u. T. L. Pickering, J. Amer. Chem. Soc. 84, 2705 (1962).
- [49] M. M. Midland u. H. C. Brown, J. Amer. Chem. Soc. 93, 1506 (1971).
- [50] H. C. Brown u. M. M. Midland, J. Chem. Soc. D 1971, 699.
- [51] A. Suzuki, S. Nozawa, M. Harada, M. Itoh, H. C. Brown u. M. M. Midland, J. Amer. Chem. Soc. 93, 1508 (1971).
- [52] H. C. Brown, M. W. Rathke u. M. M. Rogić, J. Amer. Chem. Soc. 90, 5038 (1968).
- [53] H. C. Brown u. C. H. Snyder, J. Amer. Chem. Soc. 83, 1001 (1961).
- [54] H. C. Brown, C. Verbrugge u. C. H. Snyder, J. Amer. Chem. Soc. 83, 1002 (1961).
- [55] E. Frankland, J. Chem. Soc. 15, 363 (1862).

ZUSCHRIFTEN

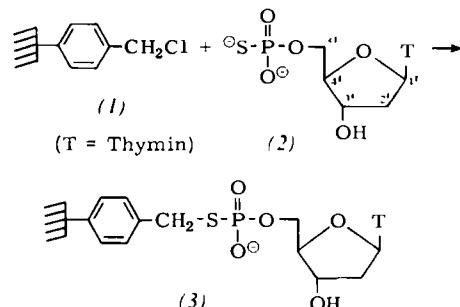
Synthese von Oligo-desoxyribonucleotiden mit 5'-terminaler Phosphat-Gruppe

Von Hans Sommer und Friedrich Cramer^[*]

Bei den meisten Oligonucleotid-Synthesen^[1] am polymeren Träger wird zunächst ein Nucleosid mit seiner 5'-OH-Gruppe am Träger befestigt. Abspaltung des synthetisierten Oligonucleotids ergibt wieder eine freie 5'-OH-Gruppe, die bei weiterer Verwendung des Produktes in Blockkondensationen^[2] phosphoryliert werden muß. Dieser zusätzliche Schritt lässt sich vermeiden, wenn man ein Nucleotid über die 5'-Phosphat-Gruppe an den Träger heftet. Bislang sind zwei Methoden dieser Art beschrieben^[3].

[*] Dr. H. Sommer und Prof. Dr. F. Cramer
Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Abt. Chemie
34 Göttingen, Hermann-Rein-Str. 3

[**] Das käufliche Polymer von Bio-Rad Laboratories, Richmond, Calif., lieferte schlechtere Ausbeuten.



Wir haben eine neue Methode gefunden, die es in einfacher Weise gestattet, Oligonucleotide mit 5'-Phosphat-Gruppen zu synthetisieren. Als Träger wird ein zu 5% vernetztes makroporöses Chlormethylpolystyrol (1)^[**] verwendet (die Chlormethylierung des Polystyrols erfolgte nach Merrifield^[4]), das 0.75 mmol Chlormethyl-Gruppen pro g Polymer besitzt. Es wird in 24 Std. bei 60°C in Dimethylformamid mit einem 1.3-fachen Überschuß des Na-Salzes