

- [21] a) M. Garavelli, P. Celani, F. Bernardi, M. A. Robb, M. Olivucci, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6891; b) M. Garavelli, F. Bernardi, M. Olivucci, T. Vreven, S. Klein, P. Celani, M. A. Robb, *Faraday Discuss.* **1998**, *110*, 51; c) T. Vreven, F. Bernardi, M. Garavelli, M. Olivucci, M. A. Robb, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12687.
 [22] a) D. A. Gibson, I. V. Ionova, E. A. Carter, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *240*, 261; b) Z. Liu, L. E. Carter, E. A. Carter, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 4355; c) D. A. Gibson, E. A. Carter, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *271*, 266; d) A. J. R. da Silva, H.-Y. Cheng, D. A. Gibson, K. L. Sorge, Z. Liu, E. A. Carter, *Spectrochim. Acta Part A* **1997**, *53*, 1285.
 [23] a) F. Terstegen, E. A. Carter, V. Buss, *Int. J. Quantum Chem.* **1999**, *75*, 141; b) S. Falzewski, F. Terstegen, V. Buss, *Chem. Phys.* **1999**, *243*, 179.

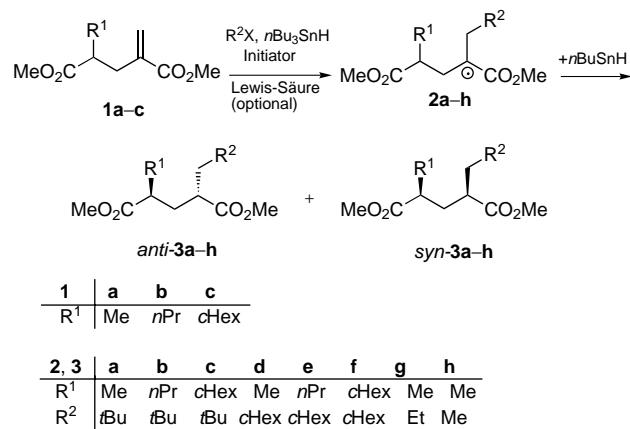
1,3-Stereoinduktion bei Radikalreaktionen

Ahlke Hayen, Rainer Koch und Jürgen O. Metzger*

Professor Gerhard Zimmermann
zum 70. Geburtstag gewidmet

Die Möglichkeit der Steuerung der Stereoselektivität von Abfangreaktionen offenkettiger Radikale, die in 3-Stellung ein stereogenes Zentrum aufweisen, ist von außerordentlich großem Interesse, sowohl bei der Synthese von Naturstoffen mit stereogenen Zentren in 1,3-Stellung als auch bei der radikalischen Polymerisation von Vinylmonomeren. Allerdings verlaufen radikalische Polymerisationen im Allgemeinen weitgehend stereounselektiv,^[1a] wobei sterisch sehr anspruchsvolle Methacrylate als Ausnahmen bekannt sind.^[2] In den letzten Jahren wurde allerdings auch gezeigt, dass offenkettige Radikale mit hoher Stereoselektivität reagieren können,^[1b, 3] wobei der Zusatz von Lewis-Säuren zur Kontrolle der Konfiguration besonders bedeutsam ist.^[4] Bisher wurde ganz überwiegend die Stereokontrolle durch 1,2- und 1,4-Induktion untersucht, während die 1,3-Induktion nur an wenigen Beispielen,^[5] die zudem als Modelle für die radikalische Polymerisation weniger interessant sind, untersucht ist. Porter et al. berichteten über die Allyltributylzinn vermittelte Addition von Iodalkanen an Oxazolidinonacrylamide, wobei sie 1,3-disubstituierte Produkte mit guter Stereoselektivität erhielten.^[6] Bemerkenswerte Effekte beschrieben Nagano et al. bei chelatkontrollierten Reaktionen von γ -Alkoxy- α -esterradikalen.^[7] Wir untersuchten nun erstmals die chelatkontrollierte 1,3-Stereoinduktion bei der Abfangreaktion der γ -Alkyl- α -esterradikale **2** (Schema 1), die auch als Modelle für die radikalische Polymerisation von Acrylestern von Interesse sind. Als Abfangreaktion wählten wir die Wasserstoffübertragung, wobei die dabei beobachteten Effekte auch auf eine Addition im Kettenwachstumsschritt übertragbar sein sollten.^[1b, 8]

Die Radikale **2** wurden durch Addition eines Alkyradikals R^2 an die Alkene **1** erzeugt und durch Tributylzinnhydrid zu



Schema 1. Tributylzinnhydrid-vermittelte Addition der Halogenalkane R^2X ($X = \text{Br}, \text{I}$; $R^2 = t\text{Bu}, c\text{Hex}, \text{Et}, \text{Me}$) an die γ -Alkyl- α -methylenlutaräuredimethylester **1** über die Radikale **2** unter Bildung von *anti*-**3** und *syn*-**3**.

einem Gemisch der Produkte *anti*-**3** und *syn*-**3** abgefangen. Die übliche Durchführung der Addition von *t*BuI an Alken **1a** lieferte das Produkt **3a** bei -78°C nahezu vollkommen unselektiv (Tabelle 1, Nr. 1). Bei Zusatz von chelatisierenden Lewis-Säuren bei -78°C wie LiClO_4 (Nr. 2), $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (Nr. 3; Tf = F_3CSO_2) und insbesondere $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (Nr. 4) wurde **3a** in guten Ausbeuten und sehr hohen *syn*-Selektivitäten von [*anti*-**3a**]:[*syn*-**3a**] = 2:98 erhalten. Unter Berücksichtigung von Selektivität, Umsatz, Ausbeute und Kosten wurde $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ für die weiteren Untersuchungen ausgewählt. Mit steigender Temperatur nimmt die Stereoselektivität der Abfangreaktion erwartungsgemäß ab, aber selbst bei 70°C

Tabelle 1. Ergebnisse der radikalischen Umsetzungen von **1a–c** mit R^2X : Ausbeuten und Produktverhältnisse [*anti*-**3**]:[*syn*-**3**.^[a]

Nr.	R^1	R^2	Lewis-Säure (Äquiv.)	$T^{[b]}$ [°C]	Ausb. ^[c] [%]	[<i>anti</i> - 3]:[<i>syn</i> - 3] ^[d]
1	Me	<i>t</i> Bu	–	-78	81 ^[e]	52:48
2	Me	<i>t</i> Bu	LiClO_4 (2)	-78	93	18:82
3	Me	<i>t</i> Bu	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (2)	-78	58	1:99
4	Me	<i>t</i> Bu	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2)	-78	83	2:98
5	Me	<i>t</i> Bu	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2)	70	44	39:61
6	<i>n</i> Pr	<i>t</i> Bu	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1)	-78	92	2:98
7 ^[f]	<i>c</i> Hex	<i>t</i> Bu	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1)	-78	50	3:97
8 ^[f]	Me	<i>c</i> Hex	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1)	-78	64	53:47
9 ^[f]	Me	<i>c</i> Hex	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2)	70	58	65:35
10	<i>n</i> Pr	<i>c</i> Hex	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1)	-78	98	53:47
11	<i>n</i> Pr	<i>c</i> Hex	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2)	70	95	73:27
12 ^[f]	<i>c</i> Hex	<i>c</i> Hex	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1)	-78	62	52:48
13 ^[f]	<i>c</i> Hex	<i>c</i> Hex	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2)	70	58	81:19
14	Me	Et	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2)	-78	100 ^[e]	85:15
15	Me	Et	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2)	40	53 ^[e]	81:19
16 ^[f]	Me	Me	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2)	-78	58 ^[e]	85:15
17	Me	Me	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2)	40	50 ^[e]	85:15

[a] Die relative Konfiguration der freien Säure von *syn*-**3a** und *syn*-**3d** wurde durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt.^[13] Die relativen Konfigurationen der übrigen Produkte **3** wurden aufgrund ihrer $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und GC-Daten zugeordnet. [b] Bei -78°C und 40°C wurden die Alkyliodide verwendet, bei 70°C die entsprechenden Bromide. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt, wenn nicht anders angegeben. [d] Das Diastereomerenverhältnis wurde aus dem Rohprodukt kapillargaschromatographisch bestimmt. [e] Ausbeute gaschromatographisch bestimmt. [f] Unvollständiger Umsatz zum Zeitpunkt der Aufarbeitung und Analyse.

[*] Prof. Dr. J. O. Metzger, Dipl.-Chem. A. Hayen, Dr. R. Koch
Fachbereich Chemie der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg
Carl-von-Ossietzky-Straße 9–11, 26129 Oldenburg (Deutschland)
Fax: (+49) 441-798-33-29
E-mail: juergen.metzger@uni-oldenburg.de

beträgt das Verhältnis noch [*anti*-**3a**]:[*syn*-**3a**] = 39:61 (Nr. 5). Bemerkenswerterweise ist die Stereoselektivität weitgehend unabhängig vom sterischen Effekt der γ -Alkylgruppe R^1 . So wird auch für die Radikale **2b** (Nr. 6) und **2c** (Nr. 7) bei -78°C eine hohe *syn*-Selektivität beobachtet. Dagegen übt der Alkylsubstituent R^2 einen starken und außerordentlich bemerkenswerten Einfluss auf die Stereoselektivität aus. Die Addition von Cyclohexyl an das Alken **1a** unter Bildung des Radikals **2d** und die H-Übertragung liefern die Produkte **3d** bei -78°C unselektiv (Nr. 8). Dagegen ist die Reaktion bei 70°C *anti*-selektiv ([*anti*-**3d**]:[*syn*-**3d**] = 65:35, Nr. 9). Entsprechendes gilt für die Radikale **2e** (Nr. 10, 11) und **2f** (Nr. 12, 13), wobei mit steigendem sterischen Anspruch des Substituenten, $R^1 = \text{Me} < n\text{Pr} < c\text{Hex}$ (Nr. 9, 11, 13), bei 70°C die *anti*-Selektivität auf bis zu 81:19 für **3f** (Nr. 13) leicht ansteigt.

Eine hohe *anti*-Selektivität wird auch bei der Addition von Ethyl und Methyl an **1a** unter Bildung der Radikale **2g** (Nr. 15) und **2h** (Nr. 17) bei 40°C , bemerkenswerterweise aber auch bei -78°C (Nr. 14, 16) erhalten.

Die beobachteten und zunächst überraschenden Effekte können folgendermaßen erklärt werden. Im nicht komplexierten Radikal **2a** ist die sterische 1,3-Wechselwirkung im Übergangszustand aufgrund der konformativen Beweglichkeit der Alkylkette sehr gering, sodass die Reaktion nahezu vollkommen unselektiv verläuft.^[1a, 7] Durch Komplexierung der beiden 1,3-Carboxyfunktionen der Radikale **2** mit der Lewis-Säure wird jedoch ein Achtring gebildet, in dem die konformative Beweglichkeit aufgehoben ist (Abbildung 1). Semiempirische Rechnungen^[9] mit $[\text{Li}(\text{OH}_2)_2]^+$ als Lewis-Säure zeigen, dass der in Abbildung 1 gezeigte Achtring zwar nicht das einzige, aber das stabilste Konformer ist, unabhängig vom Rest R^1 . Dieser Achtring weist eine konkave und eine konvexe Seite auf (Ober- bzw. Unterseite in Abbildung 1).

Tabelle 2. Ergebnisse der PM3-Rechnungen zu den Radikalen **2a** ($R^2 = t\text{Bu}$), **2d** ($R^2 = c\text{Hex}$), **2g** ($R^2 = \text{Et}$) und **2h** ($R^2 = \text{Me}$): relative Energien [kJ mol⁻¹] der Konformere A–D.^[a]

R^2	A	B ^[b]	C	D
<i>t</i> Bu (2a)	0	9.2 (38)	9.6	22.6
<i>c</i> Hex (2d)	0	3.8 (17)	10.5	17.2
Et (2g)	0	-0.5 (11)	8.0	11.0
Me (2h)	0	0.3 (11)	11.0	11.6

[a] Für die Konformere A und B siehe Abbildung 1, C und D lassen sich analog aus C^\pm und D^\pm (Abbildung 2) ableiten. [b] In Klammern ist die Rotationsbarriere [kJ mol⁻¹] des Restes R^2 angegeben.

(Abbildung 2). Die Radikale **2a–c** (Tabelle 1, Nr. 2–7) werden *syn*-selektiv abgefangen. Dies erfolgt offensichtlich über den Übergangszustand A^\pm , da hier die sterischen Wechselwirkungen zwischen dem H-Donor und der konkaven Seite des Chelattringsystems geringer sind als in C^\pm , wo ein zusätzlicher Effekt von R^1 ausgeht, und ebenfalls geringer als diejenigen zwischen der *t*Bu-Gruppe und dem Chelatring-System im Übergangszustand B^\pm und erst recht in D^\pm . Dies

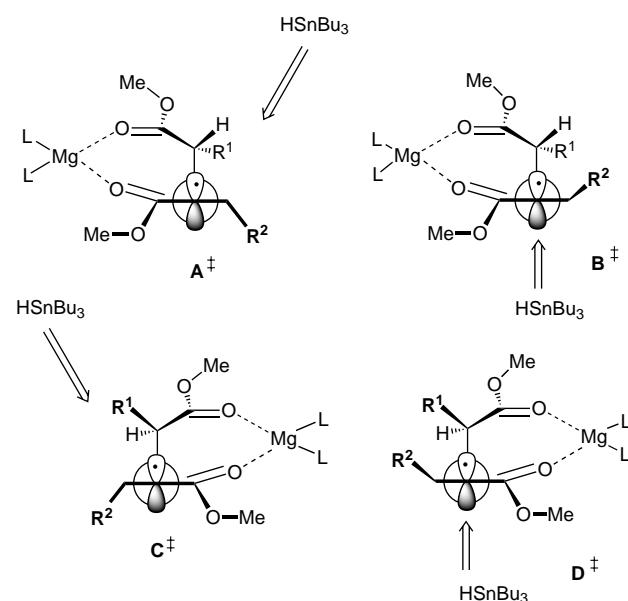


Abbildung 2. Mögliche Übergangszustände der Wasserstoffübertragung von Bu_3SnH auf die Radikale **2**. Die Übergangszustände A^\pm und D^\pm führen zu *syn*-**3**, B^\pm und C^\pm zu *anti*-**3**.

macht auch den geringen Einfluss von R^1 auf die Stereoselektivität verständlich und wird unterstützt – unter Beachtung des Curtin-Hammett-Prinzips – durch die Ergebnisse semiempirischer Rechnungen, nach denen A das stabilste Konformer des Radikals **2a** ist (Tabelle 2). Tabelle 2 zeigt auch, dass in Radikal **2** die Energieunterschiede zwischen den Konformationen A und B sowie C und D mit sinkendem sterischen Effekt von $R^2 = t\text{Bu} > c\text{Hex} > \text{Et} > \text{Me}$ geringer werden, was auch für die entsprechenden Übergangszustände gelten sollte. Dementsprechend werden die Radikale **2g** und **2h** mit sterisch anspruchslosem R^2 mit geringer (Nr. 14, 15) bzw. nicht beobachtbarer Temperaturabhängigkeit (Nr. 16, 17), jedoch bemerkenswert hoher *anti*-Selektivität abgefangen. Dies weist darauf hin, dass die *anti*-Selektivität entropisch

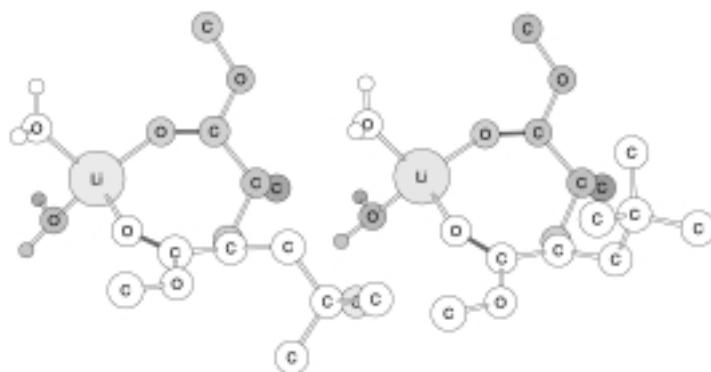


Abbildung 1. PM3-berechnete Minimumkonformationen A (links) und B (rechts) des Radikals **2a** (Einzelheiten siehe Text).

Die Grundzustände der mit $[\text{Li}(\text{OH}_2)_2]^+$ als Lewis-Säure komplexierten Radikale **2a**, **2d**, **2g** und **2h** wurden mit der semiempirischen Methode PM3 untersucht.^[9] Die berechneten Energiedifferenzen der Konformationen A–D sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Bu_3SnH kann als Radikalfänger das Wasserstoffatom über die Übergangszustände A^\pm und D^\pm unter Bildung von *syn*-**3** oder über B^\pm und C^\pm unter Bildung von *anti*-**3** übertragen

bedingt ist. Der günstigste Übergangszustand mit der höchsten Aktivierungsentropie sollte B^\ddagger wegen des Angriffs des H-Donors von der – im Vergleich zu A^\ddagger und C^\ddagger – freieren konvexen Seite von **2** und wegen der – im Vergleich zu D^\ddagger – ungehinderten Rotation von R^2 sein. Die Radikale **2d–f** mit $R^2 = c\text{Hex}$, einem Substituenten mittleren sterischen Anspruchs, bilden einen Übergang von **2a–c** mit *syn*- zu **2g** und **2h** mit *anti*-Selektivität. Bei -78°C werden sie nahezu vollkommen unselektiv (Nr. 8, 10, 12) abgefangen, bei $+70^\circ\text{C}$ dagegen mit bemerkenswerter *anti*-Selektivität (Nr. 9, 11, 13). Die Aktivierungsenthalpie des *anti*- ist also höher als diejenige des *syn*-Abfangs. Das gleiche gilt offensichtlich auch für die Aktivierungsentropien. Bei -78°C führt die Kompensation der Aktivierungsenthalpien und -entropien zu einer unselektiven Reaktion.^[10] Mit steigender Temperatur wird dagegen *anti*-**3d–f** durch den dominierenden Entropieeffekt mit beträchtlicher Selektivität gebildet, offensichtlich – wie **3g** und **3h** – im Wesentlichen über den Übergangszustand B^\ddagger . Die steigende *anti*-Selektivität mit zunehmendem Anspruch von R^1 (Nr. 9, 11, 13) weist darauf hin, dass der Übergangszustand D^\ddagger mit steigendem sterischen Anspruch von R^1 immer weniger zur Bildung des *syn*-Produkts beiträgt.

Wir haben gezeigt, dass die γ -Alkyl- α -esterradikale **2d–h** bei relativ hohen Temperaturen von 40 und von 70°C mit bemerkenswerter *anti*-Selektivität abgefangen werden. Mit dem sterisch anspruchsvollen Substituenten Neopentyl am Radikalzentrum der Radikale **2a–c** wird dagegen hohe *syn*-Selektivität bei -78°C beobachtet. Nach diesen Ergebnissen ist zu erwarten, dass auch die entsprechenden Radikale mit 1,3-Substituenten wie Acyloxy, Alkoxy und Cyan in Gegenwart von Lewis-Säuren mit hoher Stereoselektivität abgefangen werden können, was von großem Interesse unter anderem für die Polymerisation beispielsweise von Vinylacetat, Vinylethern und Acrylnitrilen ist.

Experimentelles

Die Versuche bei -78 und 40°C wurden in Dichlormethan als Lösungsmittel durchgeführt, bei 70°C wurde Benzol verwendet. Im Fall eines Zusatzes von $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ wurde Diethylether (ein Drittel des Lösungsmittelvolumens) zugesetzt. Zunächst wurde die jeweils verwendete Lewis-Säure (siehe Tabelle 1) mindestens 45 min bei Raumtemperatur mit dem Alken (0,5 M) im entsprechenden Lösungsmittelgemisch gerührt. Anschließend wurde die Reaktionstemperatur eingestellt. Bei -78 sowie 40°C wurden das Alkyliodid (3 Äquiv.) und Tributylzinnhydrid (3 Äquiv.)

zugefügt und schließlich Triethylboran (1 M Lösung in Hexan, 1 Äquiv., bezogen auf das Alken) und O_2 ^[11] innerhalb von 2–4 h zudosiert. Bei 70°C wurde das Alkyliodid (3 Äquiv.) zugegeben, anschließend wurde eine Lösung von Tributylzinnhydrid (3 Äquiv.) und 2,2'-Azobisisobutyronitril (AIBN; 20 Mol-%, bezogen auf das Alken) in Benzol innerhalb von 3 h zugetropft. Die Aufarbeitung erfolgte nach bekannten Methoden.^[12]

Eingegangen am 3. Dezember 1999 [Z14352]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.

- [1] a) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1996**, S. 203–208; b) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [2] T. Nakano, M. Mori, Y. Okamoto, *Macromolecules* **1993**, *26*, 867–868.
- [3] N. A. Porter, B. Giese, D. P. Curran, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 296–304.
- [4] P. Renaud, M. Gerster, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2704–2722; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2562–2579.
- [5] a) J. O. Metzger, R. Mahler, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1012–1014; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 902–904; b) J. O. Metzger, R. Mahler, G. Francke, *Liebigs Ann.* **1997**, 2303–2313; c) S. Hanessian, H. Yang, R. Schaum, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2507–2508; d) P. Garner, J. T. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6647–6650; e) M. P. Bertrand, L. Feray, R. Nouguier, L. Stella, *Synlett* **1998**, 780–782.
- [6] R. Radinov, C. L. Mero, A. T. McPhail, N. A. Porter, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8183–8186.
- [7] H. Nagano, S. Toi, T. Yajima, *Synlett* **1999**, 53–54.
- [8] W. Smadja, *Synlett* **1994**, 1–26.
- [9] Die UHF-Rechnungen wurden mit MOPAC 93 (J. J. P. Stewart, QCPE 455, Version 93, **1993**) durchgeführt, als Hamiltonian wurde PM3 verwendet (J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209–220; Li-Parameter: E. Anders, R. Koch, P. Freunscht, *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1301–1312). Auf die Berechnung von Übergangszuständen wurde wegen der unzureichenden Qualität der Sn-Parameter für PM3 verzichtet. Ab-initio-Rechnungen sind aufgrund der Größe der zu berechnenden Systeme nicht praktikabel.
- [10] a) B. Giese, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 162–173; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 125–136; b) B. Giese, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 438–442.
- [11] K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 403–409.
- [12] P. Renaud, E. Lacôte, L. Quaranta, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2123–2126.
- [13] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-137280 (*syn*-**3a**) und -137281 (*syn*-**3d**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).