

Additionsreaktionen mit 2-Methoxyalkyl-Radikalen. Eine neue synthetische Methode zur Umwandlung von Alkenen

Bernd Giese* und Klaus Heuck

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Hochschule Darmstadt,
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

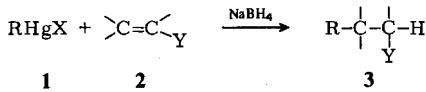
Eingegangen am 26. Februar 1979

Die Umsetzung der (2-Methoxyalkyl)quecksilberchloride **5** und **8** mit NaBH(OCH₃)₃ in Gegenwart der elektronenarmen Alkene **6a–l** liefert die Addukte **7a–l** und **9a–l**. Die Ausbeuten dieser C–C-Verknüpfungsreaktion hängen von der Konstitution der Alkene und der Organoquecksilbersalze ab (s. Tab. 1). Für die Bildung der Produkte **7** und **9**, die formal eine Anlagerung von substituierten Kohlenwasserstoffen an die Alkene **6** ist, wird ein Radikalkettenmechanismus vorgeschlagen.

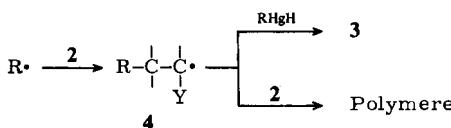
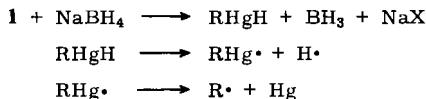
Addition Reactions of 2-Methoxyalkyl Radicals. A New Synthetic Method of Alkene Transformation

The (2-methoxyalkyl)mercury chlorides **5** and **8** react with NaBH(OCH₃)₃ in the presence of electron deficient alkenes **6a–l** to form the products **7a–l** and **9a–l**. The yields of this C–C-formation reaction depend on the structure of the alkenes and the organomercuric salts (Table 1). A radical chain is proposed for the formation of **7** and **9** which is a formal addition of substituted alkanes to the alkenes **6**.

Vor kurzem haben wir gefunden¹⁾, daß sich bei Umsetzungen von Organoquecksilbersalzen **1** mit elektrophilen Alkenen **2** und NaBH₄ formal Kohlenwasserstoffe R–H an die Olefinbindung von **2** anlagern. Die Reaktion verläuft über nucleophile²⁾ Alkyl-Radikale R·, die sich rasch an die



Mechanismus:



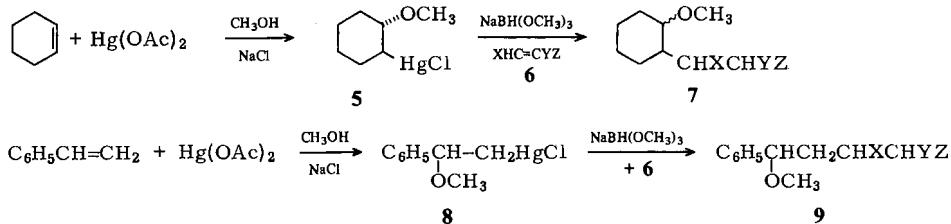
elektrophilen Alkene **2** addieren. Aus den so gebildeten Addukt-Radikalen **4** entstehen durch H-Einfang die Syntheseprodukte **3**. Daß die Radikale keine Polymerisation starten, beruht auf der Selektivität der elektrophileren³⁾ Radikale **4**, die schneller mit dem H-Überträger (vermutlich RHgH) als mit dem elektrophilen Alken **2** reagieren.

Diese neue, unter C-C-Verknüpfung ablaufende Synthese ist auch auf substituierte Organoquecksilbersalze übertragbar.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die aus Alkenen und Hg(OAc)₂ in Methanol leicht zugänglichen (2-Methoxyalkyl)quecksilbersalze⁴⁾ eingesetzt. In der nachfolgenden Arbeit⁵⁾ werden die Reaktionen mit (3-Methoxyalkyl)quecksilbersalzen beschrieben.

Synthesemethode

Als (2-Methoxyalkyl)quecksilbersalze wurden die Addukte **5** und **8** aus Cyclohexen⁶⁾ bzw. Styrol⁷⁾ mit Hg(OAc)₂ in Methanol synthetisiert. Reaktionen dieser Organoquecksilbersalze mit den Alkenen **6** und wäßrigen Suspensionen von NaBH₄ lieferten in Ethanol, Chloroform und Methylenchlorid die Produkte **7** und **9** in verschwindend geringen Ausbeuten, obwohl die Synthese von **3** mit unsubstituierten Organoquecksilbersalzen **1** glatt durchgeführt werden kann¹⁾. Als optimale Bedingung für die Synthese von **7a**–**l** bzw. **9a**–**l** erwies sich dagegen die Vereinigung von NaBH(OCH₃)₃ in Ethylenglycol-dimethylether mit Methylenchloridlösungen der (2-Methoxyalkyl)quecksilbersalze **5** bzw. **8** und der Alkene **6a**–**l**.



Die Umsetzungen von **5** bzw. **8** mit 5 Äquivalenten NaBH(OCH₃)₃ und einem 10fachen Überschuß an Alkenen **6a**–**l** war innerhalb weniger Stunden abgeschlossen. Der abfiltrierte oder abzentrifugierte Niederschlag wurde mit Methylenchlorid gewaschen und aus den organischen Phasen die Addukte **7a**–**l** bzw. **9a**–**l** durch Destillation oder Chromatographie isoliert. Die Ausbeuten sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Die Reaktionsprodukte **7** sind Isomerengemische, weil die Substituenten am Cyclohexanring *cis*- oder *trans*-ständig zueinander angeordnet sein können. Eine genaue Bestimmung des *cis*/*trans*-Isomerenverhältnisses haben wir am Beispiel **7a** vorgenommen. Hierzu wurde ein 40:60-*cis*/*trans*-Isomerengemisch der Alkohole **11** und **12** durch Reduktion des entsprechenden Ketons **10** mit NaBH₄ hergestellt.

Die Zuordnung der stereoisomeren Alkohole **11** und **12** ermöglichte die NMR-Spektroskopie. Wie schon von Dufey⁸⁾ beobachtet, absorbiert das zur Alkoholgruppe benachbarte, durch Kopplungen stark verbreiterte Proton H_α des *trans*-Alkohols **12** bei höherem Feld ($\delta = 3.21$ in CDCl₃) als das H_α der *cis*-Verbindung **11** ($\delta = 3.89$ in CDCl₃), das als schmales Multiplett erscheint.

Tab. 1. Umsetzung der Organoquecksilbersalze **5** und **8** mit den Alkenen **6a–l** und $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$ in Methylenechlorid bei 298 K zu **7a–l** und **9a–l**

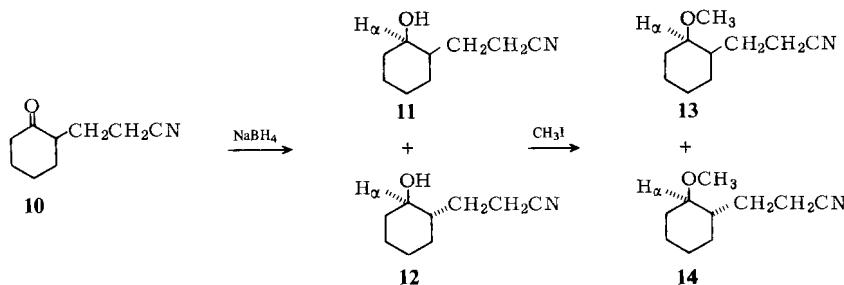
Alken	X	Y	Z	Ausbeute an 7 (%)	Ausbeute an 9 (%)
6a	H	H	CN	77	60
b	H	H	CO_2CH_3	50	44
c	H	H	C_6H_5	22	10
d	H	CH_3	CN	47	43
e	H	CH_3	CO_2CH_3	38	36
f	H	Cl	CN	65	60
g	H	Cl	Cl	25	a)
h	CN	H	$\text{CN}^b)$	61	34
i	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5^b)$	53	38
j	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5^c)$	30	21
k	CH_3	H	CN	8	6
l	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	CH_3	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5^b)$	31	22

a) Das Produkt war stark verunreinigt und konnte nicht analysenrein isoliert werden.

b) Die Nitril- bzw. Estergruppen sind *trans*-ständig.

c) Die Estergruppen sind *cis*-ständig.

Umsetzung des 40:60-Gemisches aus **11** und **12** mit Methyliodid lieferte den Ether **7a**, der im Gaschromatogramm zwei Signale mit einem 40:60-Intensitätsverhältnis zeigte. Die übereinstimmenden Isomerenverhältnisse⁹⁾ vor und nach der Veretherung lassen vermuten, daß dem im Überschuß vorliegenden Ether, der auf der Kapillarsäule eine längere Retentionszeit besitzt, die *trans*-Struktur **14** zukommt.

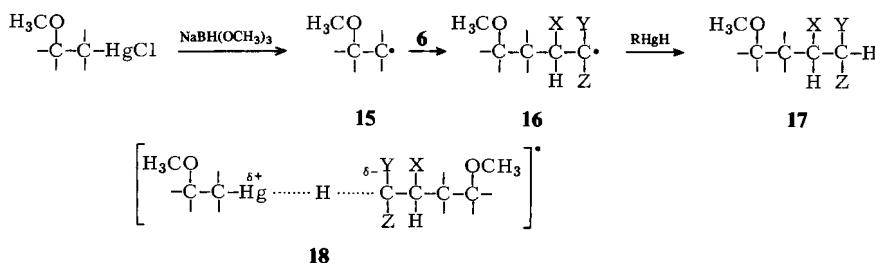


Die NMR-spektroskopische Zuordnung dieses Ethergemisches konnte nur mit Benzol als Lösungsmittel durchgeführt werden, weil in CDCl_3 das H_α der *cis*-Verbindung **13** von dem Methoxysignal verdeckt wird. Analog den Alkoholen **11** und **12** ist auch bei den Ethern **13** und **14** das H_α -Signal der *trans*-Verbindung **14** zu einem breiteren Multiplett aufgespalten und erscheint bei höherem Feld ($\delta = 2.43$ in Benzol) als das H_α -Signal des *cis*-Ethers **13** ($\delta = 2.93$ in Benzol). Die Integration dieser Signale, die allerdings nur mit einem Fehler von 15 – 20% möglich ist, bestätigt die gaschromatographische Zuordnung. Die Umsetzungsprodukte von **5** mit Acrylonitril (**6a**) in Gegenwart von $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$ bei 298 K konnten so durch gaschromatographische Analyse als ein 35:65-*cis/trans*-Stereoisomerengemisch aus **13** und **14** analysiert werden. Bei den Reaktionen von **5** mit den übrigen Alkenen wurde auf eine genaue Isomerenbestimmung verzichtet.

Diskussion

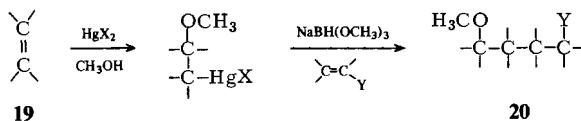
Die Daten der Tab. 1 zeigen den Konstitutionseinfluß der Alkene **6a**–**l** auf die Bildung der Produkte **7** bzw. **9**. Nitrilsubstituierte Alkene liefern die höchsten Ausbeuten, die beim Übergang zu Ester-, Chlor- und Phenylgruppen schrittweise abnehmen. So verringert sich bei der Umsetzung des Organoquecksilbersalzes **5** mit unterschiedlichen Alkenen die Ausbeute von 77% (Acrylonitril) über 50% (Acrylsäure-methylester), 25% (1,1-Dichlorethen) auf 22% (Styrol). Diese Abstufung läßt sich mit den nucleophilen Eigenschaften von 2-Methoxyalkyl-Radikalen **15** deuten¹³⁾.

Das Auftreten von Radikalen ist durch Abfangversuche mit Sauerstoff¹⁰⁾ und Deuterierungs-experimente mit Tetra-deuterioboranat¹¹⁾ sichergestellt worden.



Wie die unsubstituierten, nucleophilen Alkyl-Radikale^{1,2)} addieren sich die 2-Methoxyalkyl-Radikale **15** rasch an elektrophile Alkene¹²⁾. Die so erzeugten Addukt-Radikale **16** besitzen jedoch elektrophile Eigenschaften^{1,3)} und reagieren mit den ebenfalls elektrophilen Alkenen **6** erheblich langsamer als die Radikale **15**. Organoquecksilberhydride, die vermutlich als H-Überträger fungieren, sollten dagegen mit elektrophilen Radikalen rascher reagieren als mit nucleophilen, weil die Stabilisierung der Partialladungen zur energetischen Absenkung des Übergangszustandes **18** führt¹³⁾.

Wegen der glatten Addition von Quecksilbersalzen an Alkene¹⁾ stellt diese Reaktion eine neue Methode dar, um aus Alkenen **19** 1,4-disubstituierte Alkane **20** zu synthetisieren.



Die Synthesemethode versagt jedoch, wenn als Reaktionspartner für die nucleophilen 2-Methoxyalkyl-Radikale Alkene eingesetzt werden, die keine elektronenanziehenden Gruppen tragen.

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt. K. H. ist dem *Evangelischen Studienwerk Villigst* für ein Promotionsstipendium zu besonderem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: In CDCl₃-Lösung, Varian A-60, Varian EM-360, Varian XL 100. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 527. – Gaschromatographie: Perkin-Elmer Sigma 3, Carlo-Erba FTV-2150 mit SE-30, 15proz., und Silicon OV-11 belegten Säulen.

Tab. 2. Siedepunkte ($^{\circ}\text{C}$ Badtemp./Torr), IR-Absorptionen (cm^{-1}), NMR-Daten (δ) und analytische Werte der Syntheseprodukte 7a–l und 9a–l

		Sdp.	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	IR $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$	NMR δ_{OCH_3}	Summenformel (Molmasse)		Analyse	
							C	H	N
7a	2-Methoxy-1-cyclohexanpropanitril	80/0.05		2255	3.27	$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$ (167.3)	Ber. 71.81 10.25 8.37 Gef. 71.72 10.24 8.25		
7b	2-Methoxy-1-cyclohexanpropanäure-methylester	80/0.05	1740		3.31 3.28 3.32	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (200.3)	Ber. 65.97 10.07 Gef. 66.26 10.22		
7c	[2-(2-Methoxycyclohexyl)ethyl]benzol	120/0.05			3.28	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ (218.3)	Ber. 82.52 10.16 Gef. 82.67 10.27		
7d	2-Methoxy- α -methyl-1-cyclohexanpropan-nitril	100/0.05		2250	3.30 3.33	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ (181.3)	Ber. 72.88 10.57 7.73 Gef. 72.88 10.58 7.58		
7e	2-Methoxy- α -methyl-1-cyclohexan-propanäure-methylester	100/0.05	1740		3.29	$\text{C}_2\text{H}_{22}\text{O}_3$ (214.3)	Ber. 67.26 10.35 Gef. 67.04 10.53		
7f	α -Chlor-2-methoxy-1-cyclohexanpropan-nitril	110/0.05		2250	3.30 3.33	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ (201.7)	Ber. 59.55 8.00 6.95 Gef. 59.04 7.90 7.30		
7g	1-(2,2-Dichlorethyl)-2-methoxycyclohexan	100/0.05			3.30 3.32	$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}$ (211.1)	Ber. 51.20 7.56 Gef. 51.10 7.82		
7h	2-(2-Methoxycyclohexyl)butandinitril	140/0.03		2250	3.33 3.36	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2$ (192.3)	Ber. 68.77 8.39 14.57 Gef. 69.05 8.54 14.51		
7i	2-(2-Methoxycyclohexyl)butandisäure-diethylester	140/0.03	1735		3.30 3.33	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (286.4)	Ber. 62.91 9.15 Gef. 62.88 9.21		
7k	2-Methoxy- β -methyl-1-cyclohexan-propanitril	110/0.05		2250	3.27	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ (181.3)	Ber. 72.88 10.57 7.73 Gef. 73.12 10.77 7.32		
7l	2-(2-Methoxycyclohexyl)-3-methylbutan-disäure-diethylester	140/0.03	1740		3.27 3.34	$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (290.3)	Ber. 63.97 9.40 Gef. 64.20 9.55		
9a	5-Methoxy-5-phenylpentannitril	80/0.05		2255	3.21	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ (189.3)	Ber. 76.16 7.99 7.40 Gef. 75.95 8.05 7.20		

Tab. 2 (Fortsetzung)

		Sdp.	IR ν _{C=O}	IR ν _{C≡N}	NMR OCH ₃	Summenformel (Molmasse)	C	Analyse H	N
9b	5-Methoxy-5-phenylpentansäure-methylester	80/0.05	1735	3.19	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ (222.3)	Ber. 70.25 Gef. 70.11	8.16 8.43		
9c	1-Methoxy-1,4-diphenylbutan	150/0.03		3.19	C ₁₇ H ₂₀ O (240.4)	Ber. 84.96 Gef. 84.72	8.39 8.27		
9d	5-Methoxy-2-methyl-5-phenylpentannitril	120/0.03		2255	C ₁₃ H ₁₇ NO (203.3)	Ber. 76.81 Gef. 76.81	8.43 8.63	6.89 6.98	
9e	5-Methoxy-2-methyl-5-phenylpentansäure-methylester	150/0.05	1740	3.19	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ (236.3)	Ber. 71.16 Gef. 70.83	8.53 8.45		
9f	2-Chlor-5-methoxy-5-phenylpentannitril	110/0.03		3.21	C ₁₂ H ₁₄ CINO (223.7)	Ber. 64.43 Gef. 64.69	6.31 6.35	6.26 6.27	
9h	2-(2-Methoxy-2-phenylethyl)butanodinitril	110/0.03		2255	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O (214.3)	Ber. 72.87 Gef. 72.56	6.59 6.45	13.07 13.07	
9i	2-(2-Methoxy-2-phenylethyl)butanodisäure-diethylester	150/0.05	1735	3.16	C ₁₇ H ₂₄ O ₅ (308.4)	Ber. 66.21 Gef. 65.94	7.85 8.09		
9k	5-Methoxy-3-methyl-5-phenylpentannitril	110/0.03		2255	C ₁₃ H ₁₇ NO (203.3)	Ber. 76.81 Gef. 76.87	8.43 8.47	6.89 7.00	
9l	2-(2-Methoxy-2-phenylethyl)-3-methylbutanodisäure-diethylester	150/0.03	1740	3.13	C ₁₈ H ₂₆ O ₅ (322.4)	Ber. 67.06 Gef. 67.34	8.13 8.27		

Die (2-Methoxyalkyl)quecksilberchloride **5** und **8** wurden nach Literaturvorschrift⁴⁾ hergestellt. Als Alkene **6** konnten die handelsüblichen Produkte eingesetzt werden, wobei die Anwesenheit zugesetzter Inhibitoren die Ausbeuten an **7** und **9** kaum beeinflußte.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 7a–l und 9a–l: Zu 5.0 mmol des (2-Methoxyalkyl)quecksilberchlorids **5** bzw. **8** und 50 mmol Alken **6**, gelöst in 50 ml Methylenchlorid, wurden unter Stickstoff rasch 3.2 g (25 mmol) NaBH(OCH₃)₃, gelöst in 5 ml Ethylenglycoldimethylether, gegeben. Bei größeren Ansätzen empfiehlt sich Eiskühlung, weil die Reaktionen exotherm sind. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wurde zur Abtrennung des Niederschlags zentrifugiert oder filtriert, der Niederschlag mit Methylenchlorid ausgewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert. In manchen Ansätzen fielen beim Einengen der Lösungen geringe Mengen an Quecksilber aus. Notfalls mußte zur Entfernung noch vorhandener Organoquecksilverbverbindungen etwas NaBH(OCH₃)₃ zugesetzt werden. Vakuumdestillation lieferte die Reaktionsprodukte **7a–l** und **9a–l** in Ausbeuten, die in Tab. 1 zusammengefaßt sind.

Zur Bestimmung der Elementaranalysen mußten diese Produkte in einigen Fällen durch Destillation oder Chromatographie nachgereinigt werden. Die physikalischen Daten sowie die Elementaranalysen stehen in Tab. 2.

Unabhängige Synthese von 7a: Die Reduktion des Ketons **10**¹⁴⁾ nach der Methode von House¹⁵⁾ mit NaBH₄ lieferte ein 40:60-cis/trans-Gemisch der literaturbekannten¹⁶⁾ Alkohole **11** und **12**.

Die Suspension von 4.3 g (26 mmol) dieses Gemisches und 800 mg (33 mmol) Natriumhydrid in 15 ml Diethylether wurde 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdestillation des Lösungsmittels versetzte man den Rückstand mit 7.1 g (50 mmol) Methyljodid und rührte 4 h bei Raumtemperatur. Mehrfaches Auswaschen des Reaktionsgemisches mit insgesamt 100 ml Ether ergab nach Einengen der Lösung 3.7 g (85%) des Ethers **7a**, der auf einer 40-m-Glaskapillare, belegt mit Silicon OV-11, zu einer 40:60-Mischung gaschromatographisch aufgetrennt werden konnte. Im NMR-Spektrum (Benzol als Lösungsmittel) erschienen die der Ethergruppe benachbarten tert. Protonen als Multipletts, deren Schwerpunkte bei $\delta = 2.93$ (*cis*-Verbindung **11**) bzw. $\delta = 2.43$ (*trans*-Verbindung **12**) absorbierten.

Literatur

- 1) B. Giese und J. Meister, Chem. Ber. **110**, 2588 (1977).
- 2) B. Giese und J. Meister, Angew. Chem. **89**, 178 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 178 (1977).
- 3) J. Sorba, J. Fossey und D. Lefort, Bull. Soc. Chim. Fr. **1977**, 967.
- 4) K. P. Zeller, H. Straub und H. Leditschke in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. XIII/2b, S. 130, Thieme, Stuttgart 1974.
- 5) B. Giese und W. Zwick, Chem. Ber. **112**, 3766 (1979), nachstehend.
- 6) A. Rodgman und G. F. Wright, J. Org. Chem. **18**, 1617 (1953).
- 7) G. F. Wright, J. Am. Chem. Soc. **57**, 1993 (1935).
- 8) P. Dufey, J. C. Duplan und J. Delmau, Bull. Soc. Chim. Fr. **1969**, 4662.
- 9) Nach unseren Erfahrungen weicht der Flächenfaktor im Gaschromatogramm (Flammenionisationsdetektor) für isomere Verbindungen wie z. B. **13** und **14** von 1.0 nur geringfügig ab.
- 10) C. L. Hill und G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. **96**, 870 (1974).
- 11) F. R. Jensen, J. J. Miller, S. J. Cristol und R. S. Beckley, J. Org. Chem. **37**, 4341 (1972).
- 12) B. Giese und W. Zwick, Angew. Chem. **90**, 62 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 66 (1978); B. Giese und J. Meixner, Angew. Chem. **91**, 167 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 154 (1979).
- 13) Für eine ausführliche Diskussion dieser polaren Effekte siehe Lit.¹⁾.
- 14) R. L. Frank und R. C. Pierle, J. Am. Chem. Soc. **73**, 724 (1951).
- 15) H. O. House, H. Babad, R. B. Toothill und A. W. Noltes, J. Org. Chem. **27**, 4141 (1962).
- 16) P. Dufey, Bull. Soc. Chim. Fr. **1968**, 4653.