

## Zum Einfluß sterischer Effekte auf die Selektivität radikalischer CC-Verknüpfung

Bernd Giese\*, Hanna Harnisch und Ulrich Lünig

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

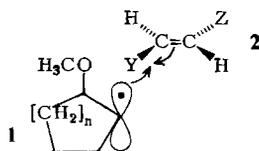
Eingegangen am 26. März 1984

Sperrige Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  am Radikal **5** verringern die Additions geschwindigkeit an Fumarsäure-diethylester stärker als die Additions geschwindigkeit an Acrylsäure-methylester (s. Tab. 1). Der Vergleich mit dem von sterischen Effekten nur wenig beeinflussten H-Einfang zeigt, daß **5e** ( $R^2 = t\text{-C}_4\text{H}_9$ ) mindestens 235mal langsamer mit Fumarsäure-diethylester reagiert als **5a** ( $R^2 = \text{CH}_3$ ) (s. Tab. 2). Deswegen steigt die Stereoselektivität der cyclischen Radikale **1** ( $n = 1, 2$ ) um den Faktor 5–7, wenn bei der CC-Verknüpfungsreaktion Fumarsäureester anstelle von Acrylsäureester eingesetzt wird.

### The Influence of Steric Effects on the Selectivity of Radical CC Bond Formation Reactions

Bulky substituents  $R^1$  and  $R^2$  at radical **5** decrease the rate of addition to diethyl fumarate to a larger extent than to methyl acrylate (Table 1). The comparison with H-abstraction, which is only slightly influenced by steric effects, shows that **5e** ( $R^2 = t\text{-C}_4\text{H}_9$ ) reacts at least 235 times slower with diethyl fumarate than **5a** ( $R^2 = \text{CH}_3$ ) (Table 2). Therefore, the stereoselectivity of cyclic radicals **1** ( $n = 1, 2$ ) increases if the CC bond formation reaction is carried out with diethyl fumarate instead of methyl acrylate.

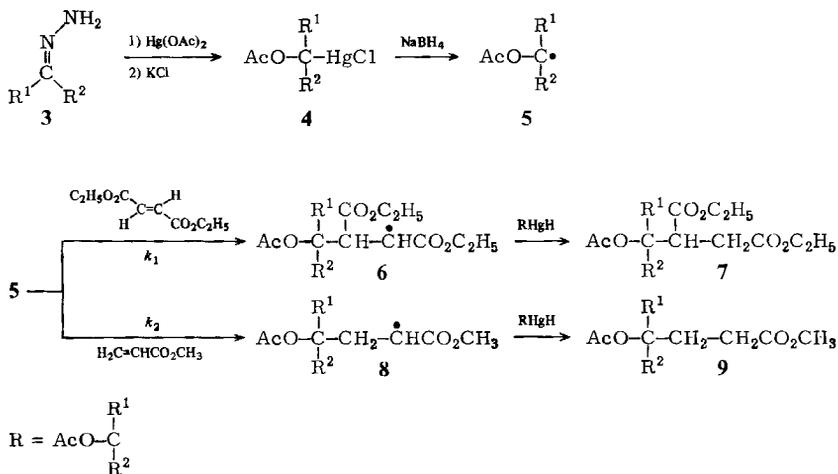
Kürzlich konnten wir zeigen<sup>1)</sup>, daß die Stereoselektivität des Alkenangriffs auf cyclische Radikale **1** dem Reaktivitäts-Selektivitätsprinzip gehorcht: Mit sinkender Reaktivität endständiger Alkene **2** ( $Y = \text{H}$ ) nimmt der *trans*-Angriff zu, weil sich in späteren Übergangszuständen die unterschiedliche Abschirmung des Radikalzentrums stärker bemerkbar macht als in früheren Übergangszuständen.



Führt man am angegriffenen C-Atom des Alkens **2** einen Substituenten ein ( $Y \neq \text{H}$ ), dann sollte durch zunehmende Gruppenthäufung im *cis*-Übergangszustand die *trans*-Stereoselektivität der CC-Verknüpfungsreaktion ebenfalls erhöht werden. Um dies zu überprüfen, haben wir den Einfluß sterischer Effekte auf die Selektivität von Radikalen im Fumarsäure-diethylester/Acrylsäure-methylester-Konkurrenzsystem gemessen und mit der Stereoselektivität cyclischer Radikale verglichen.

## A. Selektivität acyclischer Radikale

Wegen der breiten Variationsmöglichkeit<sup>2)</sup> der Alkylreste  $R^1$  und  $R^2$  wurden die Selektivitätsmessungen mit den tert. Radikalen **5** durchgeführt. Sie lassen sich durch Mercurierung der Hydrazone **3** und anschließende Reduktion der Organoquecksilbersalze **4** generieren<sup>2,3)</sup>. Das Abfangen dieser Radikale mit Fumarsäure-diethylester bzw. Acrylsäure-methylester lieferte über die Addukt-Radikale **6** bzw. **8** die H-Einfangsprodukte **7** bzw. **9**. Beim Arbeiten mit einem mindestens zehnfachen Überschuß dieses Alkenpaares waren nach der konkurrenzkinetischen Methode pseudo-erster Ordnung<sup>4,5)</sup> die Konkurrenzkonstanten  $k_1/k_2$  der Tab. 1 bestimmbar.



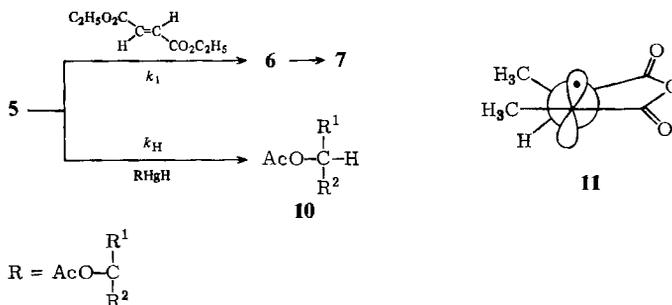
Tab. 1. Konkurrenzkonstanten  $k_1/k_2$  der Radikale **5** im Konkurrenzsystem Fumarsäure-diethylester/Acrylsäure-methylester bei 20°C in Dichlormethan

	$R^1$	$R^2$	$k_1/k_2^a)$		$R^1$	$R^2$	$k_1/k_2^a)$
<b>5a</b>	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	1.9	<b>5d</b>	$\text{CH}_3$	<i>t</i> - $\text{C}_3\text{H}_7$	0.46
<b>b</b>	$\text{CH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	1.5	<b>e</b>	$\text{CH}_3$	<i>t</i> - $\text{C}_4\text{H}_9$	0.09
<b>c</b>	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$	0.61				

a) Mittlerer Fehler  $\pm 5\%$ .

Während das wenig sperrige 1-Acetoxy-1-methylethyl-Radikal (**5a**) Fumarsäureester etwa doppelt so schnell angreift wie Acrylsäureester, kehrt sich die Selektivität bei steigender Raumerfüllung der Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  am Radikal **5** um (Tab. 1). So reagiert das 1-Acetoxy-1,2,2-trimethylpropyl-Radikal (**5e**) 11mal langsamer mit Fumarsäure-diethylester als mit Acrylsäure-methylester. Der Ersatz der Methylgruppe in **5a** ( $R^2 = \text{CH}_3$ ) durch die sperrige *t*-Butylgruppe in **5e** ( $R^2 = t\text{-C}_4\text{H}_9$ ) führt damit zu einer Selektivitätsänderung um den Faktor 21. Dieser unterschiedliche Einfluß sterischer Effekte läßt erwarten, daß auch die Stereoselektivität der radikalischen CC-Verknüpfung von cyclischen Radikalen mit Fumarsäureester größer ist als mit Acrylsäureester (s. Abschnitt B).

Noch stärker machen sich die Unterschiede in den sterischen Effekten bemerkbar, wenn die CC-Verknüpfung mit dem H-Einfang verglichen wird. Bei der Umsetzung der Organoquecksilbersalze **4** mit NaBH<sub>4</sub> in Gegenwart von Fumarsäureester entstehen neben den Additionsverbindungen **7** die Produkte des H-Einfangs **10**. Als H-Donor fungiert dabei vermutlich ein Organoquecksilberhydrid<sup>3)</sup>.



Die Produktanalyse zeigt, daß die Summe aus **7** und **10** über 90% der Umsetzung ausmacht (Tab. 2). Aus dem Verhältnis **7**:**10** läßt sich demnach der Einfluß sterischer Effekte auf die CC-Verknüpfung im Vergleich zur CH-Verknüpfung ablesen.

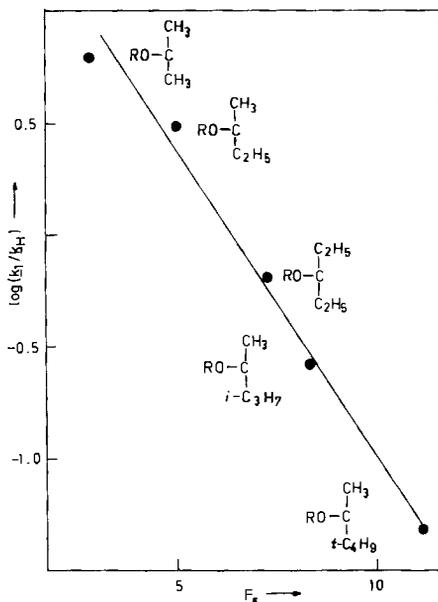


Abb. 1. Korrelation zwischen den Selektivitäten  $k_1/k_H$  der Radikale **5** ( $\text{R} = \text{Ac}$ ) bei 20°C und sterischen Parametern  $F_s$  ( $\text{R} = \text{H}$ )

Die  $k_1/k_H$ -Werte der Tab. 2 zeigen, daß der Ersatz einer Methylgruppe im Radikal **5a** durch eine *tert*-Butylgruppe in **5e** den Angriff an Fumarsäureester 235mal stärker verlangsamt als die H-Abstraktion. Vermutlich wird die H-Übertragung durch die sehr

reaktiven Organoquecksilberhydride nur wenig von sterischen Effekten beeinflusst. Hierfür spricht, daß Organoquecksilberhydride das Radikal **11** an der durch eine Methylgruppe abgeschirmten Seite genau so schnell wie an der nicht abgeschirmten Seite angreifen<sup>6)</sup>. Wenn die sterischen Effekte auf die H-Übertragung sehr klein sind, dann reagiert **5e** ( $R^1 = t\text{-C}_4\text{H}_9$ ) mindestens 235mal langsamer mit Fumarsäure-diethylester als das Radikal **5a** ( $R^1 = \text{CH}_3$ ). Diese Beeinflussung der Selektivität der Radikale **5** von den Alkylgruppen  $R^1$  und  $R^2$  beruht auf sterischen Effekten, wie die lineare Korrelation mit sterischen Substituentenparametern zeigt. Dabei wurden in Abb. 1 die auf den  $E_s$ -Werten basierenden  $F_s$ -Werte von *Kramer*<sup>7)</sup> eingesetzt und anstelle von OAc, dessen Substituentenkonstante nicht bekannt ist, die OH-Gruppe verwendet.

Tab. 2. Gaschromatographisch bestimmte Ausbeuten an CC-Verknüpfungsprodukten **7** und H-Einfangsprodukten **10** sowie Konkurrenzkonstanten  $k_1/k_H$  bei der Umsetzung der Organoquecksilbersalze **4** mit  $\text{NaBH}_4$  in Gegenwart von Fumarsäure-diethylester bei 20 °C

	$R^1$	$R^2$	Ausb. (%)		$k_1/k_H^a)$
			<b>7</b>	<b>10</b>	
<b>a</b>	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	80	15	5.4
<b>b</b>	$\text{CH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	74	22	3.4
<b>c</b>	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$	36	55	0.65
<b>d</b>	$\text{CH}_3$	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	20	73	0.27
<b>e</b>	$\text{CH}_3$	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	2.0	88	0.023

a) Mittlerer Fehler  $\pm 5\%$ .

## B. Stereoselektivität cyclischer Radikale

Bei der Solvomercurierung von Cyclopenten bzw. Cyclohexen und anschließender Reduktion in Gegenwart von Acrylsäure-methylester entstehen über die Radikale **1** die CC-Verknüpfungsprodukte **12** und **13** im 88:12- bzw. 75:25-*trans*:*cis*-Isomerenverhältnis<sup>1)</sup>. Wie im Abschnitt A gezeigt wurde, nehmen die sterischen Effekte bei der radikalischen Addition an Alkene zu, wenn vom Acrylsäureester zum Fumarsäureester übergegangen wird. Deswegen sollte mit Fumarsäure-diethylester auch ein Anstieg der Stereoselektivität beobachtet werden. Tatsächlich entstanden durch Solvomercurierung von Cyclopenten bzw. Cyclohexen und anschließende Reduktion in Gegenwart von Fumarsäure-diethylester die CC-Verknüpfungsprodukte im 98:2- bzw. 92:8-*trans*:*cis*-Isomerenverhältnis. Die Stereoselektivität nimmt also um den Faktor 5 bis 7 zu, wenn anstelle von Acrylsäureester die Radikale **1** von Fumarsäureester abgefangen werden, so daß die Diastereoselektivität des 2-Alkoxy-cyclopentyl-Radikals **1** ( $n = 1$ ) bei Reaktionen mit Fumarsäure-diethylester etwa gleich 50 ist.

Die Zuordnung der Stereochemie von **14** und **15** erfolgte wie bei den CC-Verknüpfungsprodukten mit Acrylsäureester (**12** und **13**) anhand der NMR-Spektren<sup>1)</sup>. So erscheint das H-Atom der Ringmethingruppe, die den Alkoxyrest trägt, für die *trans*-Verbindung **14b** bei höherem Feld ( $\delta = 3.2 - 3.5$ ) als für die *cis*-Verbindung **15b** ( $\delta = 3.68$ ). Dabei ist die Retentionszeit der *cis*-Verbindungen **15** im Gaschromatogramm (Carbowax 20 M, 10%) kürzer als die der *trans*-Verbindungen **14**. Ausgehend von Cyclopenten ist im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nur **14a** als CC-Verknüpfungsprodukt mit Fumarsäureester nachweisbar. Allerdings erscheint im Gaschromatogramm bei kürze-



15 min wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen und bei 120°C Badtemp./0.1 Torr destilliert. Ein Gaschromatogramm zeigte neben viel Reduktionsprodukt 10 ( $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = t\text{-C}_4\text{H}_9$ )<sup>8)</sup> nur Spuren an CC-Verknüpfungsprodukt 7e an, das durch GC/MS analysiert wurde. – MS:  $m/e = 259$  (4%,  $M^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 256 (1%,  $M^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ), 229 (48%,  $M^+ - \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ), 171 (100%,  $M^+ - \text{C}_4\text{H}_9 - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} - \text{CH}_2 = \text{CH}_2$ ), 143 (95%,  $M^+ - \text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ); CI mit Isobutan:  $m/e = 317$  (100%,  $M^+ + 1$ ), 318 (13%,  $M^+ + 2$ ), 257 (4%,  $M^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ).

Tab. 3. Gesamtausbeuten, Siedepunkte (°C Badtemp./Torr), IR-Absorptionen ( $\nu_{\text{C=O}}$ ; in KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) und <sup>1</sup>H-NMR-Daten ( $\delta_{\text{CH}_3\text{CO}}$ ) sowie Analysen der CC-Verknüpfungsprodukte 7 und 9

		% Ausb. Sdp.	IR NMR	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H	
<b>7b</b>	3-Acetoxy-3-methyl-1,2-pentandicarbonsäure-diethylester	40	1735	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (288.3)	Ber.	58.32 8.39
		140/0.7	2.00		Gef.	58.26 8.53
<b>7c</b>	3-Acetoxy-3-ethyl-1,2-pentandicarbonsäure-diethylester	25	1740	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (302.3)	Ber.	59.58 8.67
		200/12	2.02		Gef.	59.73 8.78
<b>7d</b>	3-Acetoxy-3,4-dimethyl-1,2-pentandicarbonsäure-diethylester	5	1735	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (302.3)	Ber.	59.58 8.67
		150/0.1	1.97 1.98		Gef.	59.37 8.71
<b>9b</b>	4-Acetoxy-4-methylhexansäuremethylester	25	1730	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (202.3)	Ber.	59.39 8.97
		95/0.8	1.97		Gef.	59.29 9.23
<b>9c</b>	4-Acetoxy-4-ethylhexansäuremethylester	25	1730	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (216.3)	Ber.	61.09 9.32
		80/0.1	1.99		Gef.	61.05 9.26
<b>9d</b>	4-Acetoxy-4,5-dimethylhexansäuremethylester	16	1730	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (216.3)	Ber.	61.09 9.32
		80/0.1	1.97		Gef.	60.71 9.34
<b>9e</b>	4-Acetoxy-4,5,5-trimethylhexansäuremethylester	6	1735	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (230.3)	Ber.	52.58 9.63
		90/0.15	2.00		Gef.	62.61 9.75

*Bestimmung der Konkurrenzkonstanten im Fumarsäure-diethylester/Acrylsäure-methylester-Konkurrenzsystem:* 0.20 – 0.30 mmol der Organoquecksilberchloride 4 wurden zusammen mit einem 10 bis 100 molaren Überschuss aus Mischungen von Fumarsäure-diethylester und Acrylsäuremethylester in 1 – 5 ml Dichlormethan aufgenommen. Zu dieser Lösung gab man bei 20°C einen drei- bis fünffachen Überschuss an  $\text{NaBH}_4$ , das in 0.1 – 1 ml Wasser gelöst war. Nach 10 – 15 min wurde abfiltriert, im Rotationsverdampfer vorsichtig eingeeengt und das Verhältnis der Produkte 7/9 nach Bestimmung der Flächenfaktoren gaschromatographisch ermittelt. Wie für die Selektivität von Alkyl-Radikalen beschrieben<sup>5)</sup>, wurden die Konkurrenzkonstanten der Tab. 1 durch Variation des Alkenpaares nach einem kinetischen Ansatz pseudo-erster Ordnung gemessen.

*Gaschromatographische Bestimmung der Ausbeuten an CC-Verknüpfungsprodukten 7 und Reduktionsprodukten 10:* Eine Lösung von 0.20 mmol der Organoquecksilberchloride 4a – e<sup>3)</sup> und 345 mg (2.0 mmol) Fumarsäure-diethylester in 0.5 ml Dichlormethan wurde mit 20 mg (0.53 mmol)  $\text{NaBH}_4$ , gelöst in 0.5 ml Wasser, versetzt. Nach 5 min filtrierte man über  $\text{MgSO}_4$  ab und bestimmte ohne Aufarbeitung die Ausbeuten durch Integration der Gaschromatogramme. Als Standardsubstanzen wurden definierte Mengen an Additionsprodukten 9a – e zugewogen. Die nach Berücksichtigung der Flächenfaktoren erhaltenen Ausbeuten an CC-Verknüpfungsprodukten 7 und Reduktionsprodukten 10<sup>8,9)</sup> sind in Tab. 2 zusammengestellt.

*1-(2-Ethoxycyclopentyl)-1,2-ethandicarbonsäure-diethylester 14a + 15a:* 4.14 g (13 mmol)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  und 2.04 g (30 mmol) Cyclopenten in 10 ml Ethanol wurden in 4 Portionen mit insgesamt 1.52 g (7.0 mmol)  $\text{HgO}$  bei 20°C versetzt. Nach Entfärben der orangefarbenen Lösung verdünnte man mit 100 ml Dichlormethan sowie 10.3 g (60 mmol) Fumarsäure-diethylester und

setzte mit 1.51 g (40 mmol) NaBH<sub>4</sub> um. Destillation bei 120°C Badtemp./0.1 Torr lieferte 3.19 g (47%) eines 98:2-Gemisches (gaschromatographisch bestimmt) an **14a**: **15a**. – IR: 1735 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.14 (t, J = 7.0 Hz; 3 H), 1.2–1.4 (m; 6 H), 1.5–2.1 (m; 7 H), 2.4–3.0 (m; 3 H), 3.3–3.5 (m; 2 H), 3.66 (mc; 1 H), 4.0–4.2 (m; 4 H). – MS: **14a** (längere Retentionszeit im GC, Carbowax 20 M, 10%), m/e = 241 (4%, M<sup>+</sup> – OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 240 (2%, M<sup>+</sup> – HOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 195 (37%, M<sup>+</sup> – HOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> – OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 174 (87%, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 128 (100%, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CHCO<sup>+</sup>), 85 (34%, C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>); **15a** (kürzere Retentionszeit im GC, Carbowax 20 M, 10%), m/e = 241 (2%, M<sup>+</sup> – OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 240 (2%, M<sup>+</sup> – HOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 195 (32%, M<sup>+</sup> – HOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> – OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 174 (80%, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 128 (100%, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CHCO<sup>+</sup>), 85 (41%, C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>).

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (286.4) Ber. C 62.91 H 9.15 Gef. C 62.94 H 9.26

1-(2-Methoxycyclohexyl)-1,2-ethandicarbonsäure-diethylester **14b** + **15b**: 3.18 g (10 mmol) Hg(OAc)<sub>2</sub> und 1.03 g (12.5 mmol) Cyclohexen ließ man 1 h in 75 ml Methanol reagieren. Anschließend wurde i. Vak. eingeeengt, mit 17.4 g (100 mmol) Fumarsäure-diethylester, 100 ml Dichlormethan und 6.35 g (50 mmol) NaBH(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> versetzt. Nach 1 h filtrierte man vom Niederschlag ab und destillierte bei 135°C Ofentemp./0.1 Torr 1.85 g (65%) eines 92:8-Gemisches (gaschromatographisch bestimmt) von **14b** und **15b** ab. – IR: 1735 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR: **14b** δ = 1.0–2.4 (m; 16H), 2.6–3.0 (m; 2H), 3.2–3.5 (m; 3 + 1 H); die Verbindung **15b** unterscheidet sich von **14b** durch ein Signal bei δ = 3.68 (m; 1 H).

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (286.4) Ber. C 62.91 H 9.15 Gef. C 62.88 H 9.21

- 1) B. Giese, K. Heuck, H. Lenhardt und U. Lüning, Chem. Ber. **117**, 2132 (1984).
- 2) B. Giese und U. Erfort, Angew. Chem. **94**, 133 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 130 (1982); Angew. Chem. Suppl. **1982**, 250.
- 3) B. Giese und U. Erfort, Chem. Ber. **116**, 1240 (1983).
- 4) R. Huisgen, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 1. Aufl., Bd. III/1, S. 99, Thieme, Stuttgart 1955; K. Schwellick, Kinetische Methoden zur Untersuchung von Reaktionsmechanismen, 1. Aufl., S. 85, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1971.
- 5) B. Giese, G. Kretzschmar und J. Meixner, Chem. Ber. **113**, 2787 (1980).
- 6) B. Giese und J. Meixner, Tetrahedron Lett. **1977**, 2783.
- 7) C. R. Kramer, Z. Phys. Chem. **263**, 392 (1982).
- 8) T. Fujii, T. Hiraga, S. Yoshifugii, M. Ohba und K. Yoshida, Chem. Pharm. Bull. **26**, 3233 (1978).
- 9) A. Spassow, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **75**, 780 (1942); H. C. Brown und M. Nakagawa, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3618 (1955); S. Sarel und M. S. Newman, ebenda **78**, 5416 (1956).

[106/84]