

## Zum *cis*-Effekt bei radikalischen Additionen an Alkene

Bernd Giese\* und Stephen Lachhein

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

Eingegangen am 16. April 1984

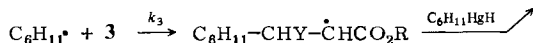
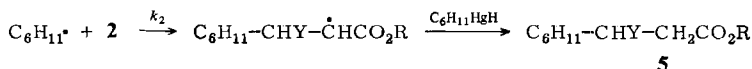
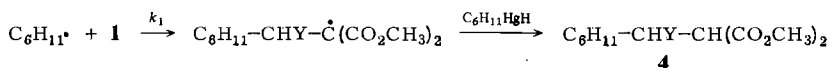
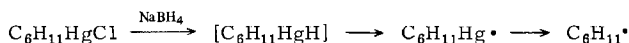
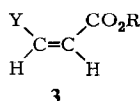
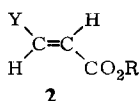
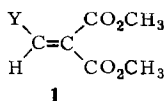
Die *trans*-Alkene **2e–h** reagieren rascher mit Cyclohexyl-Radikalen als die *cis*-Alkene **3e–h** (Tab. 1). Dabei zeigen radikalische Additionen an Alkyldenmalonsäureester **1**, daß dieser *cis*-Effekt mit der Gruppengröße der Substituenten steigt (Tab. 1). Der Geschwindigkeitsunterschied zwischen *trans*- und *cis*-Alkenen hat jedoch keinen Einfluß auf die Regioselektivität (Tab. 3). Es wird geschlossen, daß der *cis*-Effekt auf einer Verdrillung des  $\pi$ -Systems beruht, die sich auf die Reaktivität der beiden olefinischen C-Atome in gleicher Weise auswirkt.

### On the *cis*-Effect of Radical Addition Reactions at Alkenes

The *trans*-alkenes **2e–h** react faster with cyclohexyl radicals than the *cis*-alkenes **3e–h** (Table 1). Radical addition reactions at alkyldenmalonic esters **1** show that this *cis*-effect increases with the bulkyness of the substituents (Table 1). However, the difference in the reactivity between *trans*- and *cis*-alkenes exerts no effect on the regioselectivity (Table 3). It is concluded that the reason for the *cis*-effect is a twisting of the  $\pi$ -system that influences the reactivity of both vinylic C-atoms to the same extent.

Fumarsäure-diethylester reagiert mit Cyclohexyl-Radikalen bei 20°C 9,2mal rascher als Maleinsäure-diethylester<sup>1)</sup>. Dieser Reaktivitätsunterschied beruht vermutlich auf der Abstoßung zwischen den *cis*-Substituenten, die einer Einebnung des  $\pi$ -Systems entgegenwirken<sup>2)</sup>. Um diese Hypothese zu überprüfen, haben wir den Effekt von Substituenten Y im *trans*-Acrylsäureester **2** mit dem im Alkyldenmalonsäureester **1** bzw. *cis*-Acrylsäureester **3** bei der Addition von Cyclohexyl-Radikalen verglichen.

Die relativen Geschwindigkeitskonstanten wurden in konkurrenzkinetischen Messungen pseudo-erster Ordnung nach der „Quecksilber-Methode“ bestimmt<sup>3)</sup>. Hierbei



erzeugte man die Cyclohexyl-Radikale in Gegenwart von Alkenpaaren, die im großen Überschuß vorlagen und die Cyclohexyl-Radikale zu Addukt-Radikalen abfingen. Rascher H-Einfang lieferte die Produkte **4** bzw. **5**, aus deren gaschromatographisch bestimmten Konzentrationsverhältnissen die rel. Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  bis  $k_3$  berechnet wurden.

Tab. 1. Rel. Geschwindigkeitskonstanten der Addition von Cyclohexyl-Radikalen an Alkylidenmalonsäureester **1** ( $k_1$ ), *trans*-Acrylsäureester **2** ( $k_2$ ) und *cis*-Acrylsäureester **3** ( $k_3$ ) in Dichlormethan bei 20°C

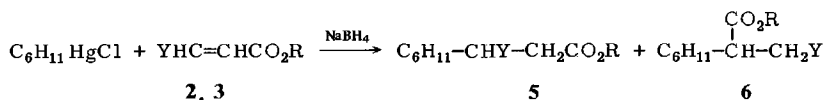
	Y	$10^3 \cdot k_1$	$10^3 \cdot k_2$	$10^3 \cdot k_3$	$k_1/k_2$	$k_2/k_3$
<b>a</b>	H <sup>a)</sup>	150000	$\approx 1000^c)$	$\approx 1000$	150	1.0
<b>b</b>	CH <sub>3</sub> <sup>a)</sup>	140	10 <sup>c)</sup>		14	
<b>c</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>a)</sup>	80	6.6 <sup>c)</sup>		12	
<b>d</b>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> <sup>a)</sup>	3.7	1.5 <sup>c)</sup>		2.5	
<b>e</b>	CN <sup>a)</sup>		6000	4200		1.4
<b>f</b>	Cl <sup>a)</sup>		73	45		1.6
<b>g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>b)</sup>		8.0	1.6		5.0
<b>h</b>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>b)</sup>		4500	490		9.2

a) Methylester (R = CH<sub>3</sub>). – b) Ethylester (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). – c) Daten entnommen aus Lit.<sup>4)</sup>.

Die Daten von Tab. 1 zeigen, daß Alkylidenmalonsäureester **1a** mit Cyclohexyl-Radikalen 150mal rascher als Acrylsäureester **2a** reagiert. Dies beruht auf dem reaktivitätserhöhenden Effekt einer Estergruppe, die sich unbeeinträchtigt von vicinalen *cis*-Alkylgruppen am Alken anordnen kann. Die Alkene **1b** bzw. **1c** mit einer Methyl- oder Ethylgruppe in *cis*-Stellung zum Estersubstituenten reagieren nur noch 14 bzw. 12mal rascher als die *trans*-Acrylsäureester **2b** bzw. **2c**, und in den isopropylsubstituierten Alkenen **1d** bzw. **2d** macht sich die zweite Estergruppe kaum mehr geschwindigkeitserhöhend bemerkbar ( $k_{1d}:k_{2d} = 2.5$ ). Die sterische Wechselwirkung mit der *cis*-ständigen, sperrigen Isopropylgruppe hat den reaktivitätserhöhenden Effekt der zweiten Estergruppe demnach weitgehend aufgezehrt. Der geschwindigkeitsverlangsamende *cis*-Effekt ist also um so wirksamer, je stärker sich die *cis*-ständigen, vicinalen Substituenten gegenseitig abstoßen.

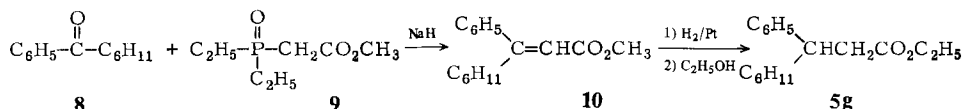
Ein analoger Gang zeigt sich auch beim Geschwindigkeitsvergleich der *trans*- und *cis*-Acrylsäureester **2** und **3**. So steigt  $k_2:k_3$  von 1.4 über 1.6 und 5.0 auf 9.2 an, wenn in den Acrylsäureestern der Substituent Y von CN über Cl und C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> nach CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> variiert wird (Tab. 1). Vicinale Phenyl- und Estergruppen besitzen demnach einen größeren *cis*-Effekt als Nitril- und Chlorsubstituenten.

Bei der Umsetzung von Cyclohexylquecksilbersalzen mit NaBH<sub>4</sub> in Gegenwart der *cis*- und *trans*-Alkene **2** und **3** entstehen neben den Produkten **5** auch die Regioisomeren **6**, die aus dem Angriff der Cyclohexyl-Radikale an das estersubstituierte C-Atom der Acrylester **2** und **3** resultieren.



Die Strukturzuordnung der nitril- und chlorsubstituierten Produkte **5e,f** und **6e,f** wurde NMR-spektroskopisch über die Gruppeninkremente durchgeführt. Ausgehend

vom  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Ethylcyclohexans **7**<sup>5)</sup> wurden die Gruppeninkremente<sup>6)</sup> für  $\text{Cl} = 31.0$  ppm,  $\text{CN} = 3.2$  ppm und  $\text{CO}_2\text{R} = 22.6$  ppm zu den chemischen Verschiebungen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -C-Atome von **7** addiert. Der Vergleich der gemessenen mit den berechneten chemischen Verschiebungen macht eine eindeutige Strukturbestimmung möglich (Tab. 2). Die Struktur der phenylsubstituierten Produkte wurde durch unabhängige Synthese von **5g** aus Cyclohexylphenylketon abgesichert.



Tab. 2. Berechnete und gemessene chemische Verschiebungen ( $\delta$ ) der zur Cyclohexylgruppe  $\alpha$ - und  $\beta$ -ständigen C-Atome im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **5**–**7**

$\text{C}_6\text{H}_{11}-\overset{\text{Y}}{\underset{\alpha}{\text{CH}}}-\overset{\beta}{\text{CH}_2}-\text{Z}$	Y	Z	Ber. $\delta$ $\alpha$ -C	$\beta$ -C	Gemessen $\delta$ $\alpha$ -C	$\beta$ -C
<b>7</b>	H	H			30.7	11.5
<b>5e</b>	CN	$\text{CO}_2\text{CH}_3$	33.8	34.1	34.0	31.2
<b>6e</b>	$\text{CO}_2\text{CH}_3$	CN	53.3	14.6	47.7	17.2
<b>5f</b>	Cl	$\text{CO}_2\text{CH}_3$	61.1	34.1	63.3	40.8
<b>6f</b>	$\text{CO}_2\text{CH}_3$	Cl	50.3	42.5	54.7	43.3

Die Daten in Tab. 3 zeigen, daß die nitril- und phenylsubstituierten Acrylsäureester von Cyclohexyl-Radikalen bevorzugt an den estersubstituierten, vinyllischen C-Atomen angegriffen werden, während die Chloracrylsäureester **2f** und **3f** unselektiv reagieren.

Tab. 3. Ausbeuten an C–C-Verknüpfungsprodukten **5** + **6** und Regioselektivität bei der über Cyclohexyl-Radikale ablaufenden Reaktion von Cyclohexylquecksilberchlorid mit  $\text{NaBH}_4$  in Gegenwart der *trans*-Acrylsäureester **2** und *cis*-Acrylsäureester **3** bei 20°C

	Y	Ausbeuten an <b>5</b> + <b>6</b> (%) bei Additionen an		Regioselektivität ( <b>5</b> : <b>6</b> ) bei Additionen an	
		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>e</b>	CN <sup>a)</sup>	70	65	17:83	18:82
<b>f</b>	Cl <sup>a)</sup>	30	26	52:48	52:48
<b>g</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$ <sup>b)</sup>	10	5	10:90	12:88
<b>h</b>	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ <sup>b)</sup>	68	25	50:50	50:50

a) Methylester ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ). – b) Ethylester ( $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ).

Für die Regioselektivität der Addition nucleophiler Radikale an Alkene ist die unterschiedliche Abschirmung der olefinischen C-Atome<sup>7,8)</sup> und der Unterschied in den Orbitalkoeffizienten im LUMO<sup>8,9)</sup> der Alkene entscheidend. Der bevorzugte Angriff der Cyclohexyl-Radikale  $\beta$  zur Nitrilgruppe hat seine Ursache wohl darin, daß der LUMO-Koeffizient am vinyllischen C-Atom  $\beta$  zur Nitrilgruppe größer ist als  $\beta$  zur Estergruppe. Dagegen ist für den überwiegenden Angriff  $\beta$  zur Phenylgruppe vermutlich der größere sterische Effekt eines Phenylsubstituenten im Vergleich zur Estergruppe verantwortlich. Dabei reagieren die *trans*-Alkene **2** und *cis*-Alkene **3** mit der gleichen Regioselektivität (Tab. 3). Dies zeigt, daß der geschwindigkeitsverlangsamende *cis*-Effekt auf einer Verdrehung des  $\pi$ -Systems beruht, die sich auf beide vinyllischen C-Atome der Alkene in gleichem Ausmaß auswirkt.

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und vom *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt.

## Experimenteller Teil

IR: Perkin-Elmer 125. —  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR: Varian XL-100 ( $\text{CDCl}_3$  Lösungsmittel, TMS interner Standard). — Gaschromatographie: Perkin-Elmer Sigma 3 mit SE 30 (15%)- und Carbowax 20 M (10%)-Säulen.

**CC-Verknüpfungsreaktionen mit Alkylidenmalonsäureestern 1:** Eine Lösung von 5.00 g (15.5 mmol) Cyclohexylquecksilberchlorid<sup>10)</sup> und 16–160 mmol **1** in 200 ml Dichlormethan wurde unter  $\text{N}_2$  bei Raumtemp. rasch mit 1.90 g (50.0 mmol)  $\text{NaBH}_4$ , gelöst in 3.0 ml Wasser, versetzt. Nach 20 min wurde über  $\text{MgSO}_4$  filtriert und i. Vak. destilliert. Ausbeuten, physikalische Daten und Analysen der Produkte **4** s. Tab. 4.

Tab. 4. Ausbeuten, Siedepunkte ( $^{\circ}\text{C}$  Badtemp./Torr), IR-Absorptionen ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) und  $^1\text{H}$ -NMR-Daten ( $\delta$ ) sowie Analysen der CC-Verknüpfungsprodukte **4**

	-propandisäure- diester	Ausb. (%)	Sdp.	IR $\nu_{\text{C=O}}$	$^1\text{H}$ -NMR 2-H $J_{2,3}$	Summen- formel (Molmasse)	Analyse C H N		
<b>4a<sup>a</sup></b>	2-(Cyclohexylmethyl)-	20	150/8	1740 1760	3.40 7.5	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (256.3)	Ber. 65.61 9.44 Gef. 65.80 9.44		
<b>4b<sup>a</sup></b>	2-(1-Cyclohexylethyl)-	16	150/0.3	1734 1758	3.40 8.0	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (270.4)	Ber. 66.63 9.69 Gef. 66.38 9.77		
<b>4c<sup>b</sup></b>	2-(1-Cyclohexylpropyl)-	12	160/0.5	1739 1760	3.51 8.0	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (256.3)	Ber. 65.61 9.44 Gef. 65.35 9.49		
<b>4d<sup>b</sup></b>	2-(1-Cyclohexyl- 2-methylpropyl)-	5	180/0.2	1737 1760	3.64 7.0	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (270.4)	Ber. 66.63 9.69 Gef. 66.48 9.85		

a) Diethylester. — b) Dimethylester.

Tab. 5. Siedepunkte ( $^{\circ}\text{C}$  Badtemp./Torr), IR-Absorptionen ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) und  $^1\text{H}$ -NMR-Daten ( $\delta$ ) sowie Analysen der Mischungen aus den CC-Verknüpfungsprodukten **5** + **6**

	Sdp.	IR $\nu_{\text{C=O}}$	$^1\text{H}$ -NMR $\text{OCH}_3$	Summen- formel (Molmasse)	Analyse C H N		
<b>5e</b> + <b>6e</b> 3-Cyan-3-cyclohexyl- und 3-Cyan-2-cyclohexylpropan-säure-methylester	160/0.3	1738	3.75	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (195.1)	Ber. 67.66 8.77 7.18 Gef. 67.43 8.71 7.11		
<b>5f</b> + <b>6f</b> 3-Chlor-3-cyclohexyl- und 3-Chlor-2-cyclohexylpropan-säure-methylester	130/0.7	1742	3.73 3.74	$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ (204.7)	Ber. 58.67 8.37 Gef. 58.70 8.43		
<b>5g</b> + <b>6g</b> 3-Cyclohexyl-3-phenyl- und 2-Cyclohexyl-3-phenylpropan-säure-ethylester	140/0.1	1740		$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (260.4)	Ber. 78.42 9.29 Gef. 78.65 9.45		

**CC-Verknüpfungsreaktionen mit trans-Alkenen 2 und cis-Alkenen 3:** Eine Lösung von 5.00 g (15.5 mmol) Cyclohexylquecksilberchlorid<sup>10)</sup> und 16–30 mmol **2** bzw. **3** in 200 ml Dichlormethan wurde unter  $\text{N}_2$  bei Raumtemp. rasch mit 1.90 g (50.0 mmol)  $\text{NaBH}_4$ , gelöst in 3.0 ml Wasser, versetzt. Nach 20 min wurde über  $\text{MgSO}_4$  filtriert und destilliert. Ausbeuten sowie gas-

chromatographisch bestimmte Isomerenverhältnisse an **5** und **6** s. Tab. 3. Die Struktursicherung von **5e,f** und **6e,f** erfolgte anhand der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (s. Tab. 2). Physikalische Daten und Analysen der Produkte **5** + **6** s. Tab. 5. Das phenylsubstituierte Produkt **5g** wurde unabhängig synthetisiert.

**3-Cyclohexyl-3-phenylpropane-säure-ethylester (5g):** Zu 2.90 g (120 mmol) NaH in 30 ml Ethylenglycol-dimethylether tropfte man bei  $0^\circ\text{C}$  die Lösung von 25.8 g (120 mmol) (Diethylphosphinoyl)essigsäure-methylester (**9**)<sup>11</sup> in 90 ml Ethylenglycol-dimethylether. Nach 90 min bei Raumtemp. versetzte man mit 15.0 g (80.0 mmol) Cyclohexylphenylketon (**8**)<sup>12</sup> und ließ 15 h bei  $50^\circ\text{C}$  reagieren. Zugabe von 150 ml Wasser, Extraktion mit 500 ml Ether, Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Drehbanddestillation gab 4.8 g des Alkengemisches **10**, das in 30 ml Eisessig gelöst und mit 300 mg (0.88 mmol)  $\text{PtO}_2$  versetzt wurde. Nach 72 h Hydrieren mit  $\text{H}_2$  unter Atmosphärendruck lieferte die Destillation 4.7 g eines Methylesters, der mit 45 ml Ethanol 48 h unter Sieden zu **5g** umgesetzt wurde. Ausb. 4.8 g (13%), Sdp.  $150^\circ\text{C}$  Badtemp./0.2 Torr. — IR:  $1732\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ). —  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 0.57\text{--}2.00$  (m, 11 H,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ); 1.01 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.37–3.12 (m, 3 H,  $\text{CHCH}_2\text{CO}_2$ ); 3.91 (q,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ); 6.87–7.33 (m, 5 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$  (260.4) Ber. C 78.42 H 9.29 Gef. C 78.59 H 9.35

**Bestimmung der rel. Geschwindigkeitskonstanten der Addition von Cyclohexyl-Radikalen an Alkene 1–3:** Die Lösung von 100–200 mg (0.32–0.64 mmol) Cyclohexylquecksilberchlorid<sup>10</sup> und ein 10–1000 molarer Überschuß an Alkenpaaren in 10–20 ml Dichlormethan wurde unter  $\text{N}_2$  bei  $20^\circ\text{C}$  mit einer Lösung von 1–5 mmol  $\text{NaBH}_4$  in 0.5–1.0 ml Wasser versetzt. Nach 10–20 min wurde über  $\text{MgSO}_4$  filtriert, das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert und das Verhältnis der CC-Verknüpfungsprodukte gaschromatographisch bestimmt. Die rel. Geschwindigkeitskonstanten der Tab. 1 bestimmte man durch Variation des Alkenpaares nach einem kinetischen Ansatz pseudo-erster Ordnung. Dabei wurde als konkurrierendes Alken bei Methylmalonsäureester **1a** sowie Maleinsäureester **3h** Acrylsäure-methylester (**2a**), bei den (*E*)- und (*Z*)-Cyanacrylsäureestern **2e** und **3e** Fumaronitril und bei allen anderen Alkenen *trans*-Crotonsäure-methylester (**2b**) als Konkurrenzalken eingesetzt.

- <sup>1</sup> B. Giese und J. Meixner, *Angew. Chem.* **92**, 215 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **19**, 206 (1980).
- <sup>2</sup> B. Giese und G. Kretzschmar, *Chem. Ber.* **115**, 2012 (1982).
- <sup>3</sup> B. Giese, G. Kretzschmar und J. Meixner, *Chem. Ber.* **113**, 2787 (1980).
- <sup>4</sup> B. Giese und S. Lachhein, *Angew. Chem.* **93**, 1016 (1981); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **20**, 967 (1981).
- <sup>5</sup> T. Peak und E. Lippmaa, *Org. Magn. Reson.* **3**, 679 (1971).
- <sup>6</sup> A. T. Clerk, E. Pretsch und S. Sternhell,  $^{13}\text{C}$ -Kernresonanzspektroskopie, 1. Aufl., Akademische Verlagsanstalt, Frankfurt 1973.
- <sup>7</sup> J. M. Tedder, *Angew. Chem.* **94**, 433 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 401 (1982).
- <sup>8</sup> B. Giese, *Angew. Chem.* **95**, 771 (1983); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **22**, 753 (1983).
- <sup>9</sup> I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1979.
- <sup>10</sup> M. C. Sneed und J. L. Maynard, *J. Am. Chem. Soc.* **44**, 2946 (1922).
- <sup>11</sup> H. O. House, V. K. Jones und G. A. Frank, *J. Org. Chem.* **29**, 3327 (1964).
- <sup>12</sup> C. H. Tilford und M. G. Van Campen, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2431 (1954).

[133/84]