

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

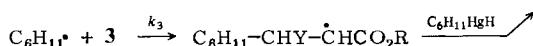
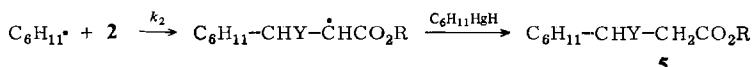
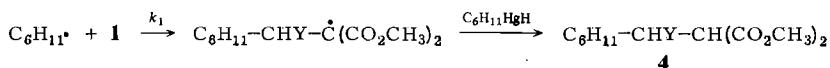
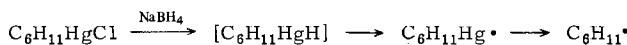
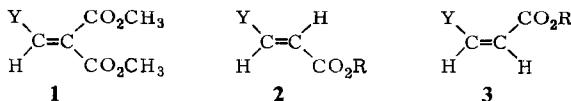
Die *trans*-Alkene **2e–h** reagieren rascher mit Cyclohexyl-Radikalen als die *cis*-Alkene **3e–h** (Tab. 1). Dabei zeigen radikalische Additionen an Alkyldenmalonsäureestern **1**, daß dieser *cis*-Effekt mit der Gruppengröße der Substituenten steigt (Tab. 1). Der Geschwindigkeitsunterschied zwischen *trans*- und *cis*-Alkenen hat jedoch keinen Einfluß auf die Regioselektivität (Tab. 3). Es wird geschlossen, daß der *cis*-Effekt auf einer Verdrillung des π -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 alkylidene malonic esters **1** show that this *cis*-effect increases with the bulkiness 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 π -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-diethylester¹⁾. Dieser Reaktivitätsunterschied beruht vermutlich auf der Abstoßung zwischen den *cis*-Substituenten, die einer Einebnung des π -Systems entgegenwirken²⁾. 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“ bestimmt³⁾. Hierbei



erzeugte man die Cyclohexyl-Radikale in Gegenwart von Alkenpaaren, die im großen Überschuß vorlagen und die Cyclohexyl-Radikale zu Addukt-Radikalen abfingen. Rasanter 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 Alkylden-malonsäureester **1** (k_1), *trans*-Acrylsäureester **2** (k_2) und *cis*-Acrylsäureester **3** (k_3) in Dichlor-methan bei 20°C

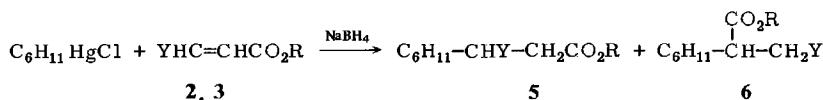
	Y	$10^3 \cdot k_1$	$10^3 \cdot k_2$	$10^3 \cdot k_3$	k_1/k_2	k_2/k_3
a	H ^{a)}	150000	≡ 1000 ^{c)}	≡ 1000	150	1.0
b	CH ₃ ^{a)}	140	10 ^{c)}		14	
c	C ₂ H ₅ ^{a)}	80	6.6 ^{c)}		12	
d	<i>i</i> -C ₃ H ₇ ^{a)}	3.7	1.5 ^{c)}		2.5	
e	CN ^{a)}		6000	4200		1.4
f	Cl ^{a)}		73	45		1.6
g	C ₆ H ₅ ^{b)}		8.0	1.6	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

a) Methylster ($R = \text{CH}_3$), – b) Ethylester ($R = \text{C}_2\text{H}_5$), – c) Daten entnommen aus Lit.⁴⁾.

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.

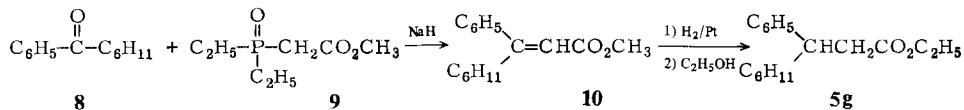
Ein analoger Gang zeigt sich auch beim Geschwindigkeitsvergleich der *trans*- und *cis*-Acrylsäureester 2 und 3. So steigt $k_2 : k_3$ von 1.4 über 1.6 und 5.0 auf 9.2 an, wenn in den Acrylsäureestern der Substituent Y von CN über Cl und C_6H_5 nach $CO_2C_2H_5$ variiert wird (Tab. 1). Vicinale Phenyl- und Estergruppen besitzen demnach einen größeren *cis*-Effekt als Nitril- und Chlorsubstituenten.

Bei der Umsetzung von Cyclohexylquecksilbersalzen mit NaBH_4 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}C -NMR-Spektrum des Ethylcyclohexans **7**⁵⁾ wurden die Gruppeninkremente⁶⁾ für Cl = 31.0 ppm, CN = 3.2 ppm und CO_2R = 22.6 ppm zu den chemischen Verschiebungen der α - und β -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 (δ) der zur Cyclohexylgruppe α - und β -ständigen C-Atome im ^{13}C -NMR-Spektrum von **5** – **7**

$\text{C}_6\text{H}_{11}-\overset{\text{Y}}{\overset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{Z}$	Y	Z	Ber. δ	Gemessen δ		
	α	β	α -C	β -C	α -C	
7	H	H			30.7	11.5
5e	CN	CO_2CH_3	33.8	34.1	34.0	31.2
6e	CO_2CH_3	CN	53.3	14.6	47.7	17.2
5f	Cl ⁻	CO_2CH_3	61.1	34.1	63.3	40.8
6f	CO_2CH_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, vinylischen 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 NaBH_4 in Gegenwart der *trans*-Acrylsäureester **2** und *cis*-Acrylsäureester **3** bei 20°C

Y	Ausbeuten an 5 + 6 (%)		Regioselektivität (5 : 6)	
	bei Additionen an 2	3	bei Additionen an 2	3
e	CN ^{a)}	70	65	17:83
f	Cl ^{a)}	30	26	52:48
g	C_6H_5 ^{b)}	10	5	10:90
h	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ^{b)}	68	25	50:50

^{a)} Methyleneester (R = CH_3). – ^{b)} Ethylester (R = C_2H_5).

Für die Regioselektivität der Addition nucleophiler Radikale an Alkene ist die unterschiedliche Abschirmung der olefinischen C-Atome^{7,8)} und der Unterschied in den Orbitalkoeffizienten im LUMO^{8,9)} der Alkene entscheidend. Der bevorzugte Angriff der Cyclohexyl-Radikale β zur Nitrilgruppe hat seine Ursache wohl darin, daß der LUMO-Koeffizient am vinylischen C-Atom β zur Nitrilgruppe größer ist als β zur Estergruppe. Dagegen ist für den überwiegenden Angriff β 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 Verdrillung des π -Systems beruht, die sich auf beide vinylischen 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. – ^1H - und ^{13}C -NMR: Varian XL-100 (CDCl_3 Lösungsmittel, TMS interner Standard). – Gaschromatographie: Perkin-Elmer Sigma 3 mit SE 30 (15%)- und Carbowax 20 M (10%)-Säulen.

CC-Verknüpfungsreaktionen mit Alkyldenmalonsäureestern 1: Eine Lösung von 5.00 g (15.5 mmol) Cyclohexylquecksilberchlorid¹⁰⁾ und 16–160 mmol **1** in 200 ml Dichlormethan wurde unter N_2 bei Raumtemp. rasch mit 1.90 g (50.0 mmol) NaBH_4 , gelöst in 3.0 ml Wasser, versetzt. Nach 20 min wurde über 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 (KBr, cm^{-1}) und ^1H -NMR-Daten (δ) sowie Analysen der CC-Verknüpfungsprodukte **4**

	-propandisäure-diester	Ausb. (%)	Sdp.	IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$	^1H -NMR 2-H $J_{2,3}$	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H
4a^{a)}	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
4b^{a)}	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
4c^{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
4d^{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 (KBr, cm^{-1}) und ^1H -NMR-Daten (δ) sowie Analysen der Mischungen aus den CC-Verknüpfungsprodukten **5** + **6**

	Sdp.	IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$	^1H -NMR OCH ₃	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N
5e + 6e 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
5f + 6f 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
5g + 6g 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) Cyclohexylquecksilberchlorid¹⁰⁾ und 16–30 mmol **2** bzw. **3** in 200 ml Dichlormethan wurde unter N_2 bei Raumtemp. rasch mit 1.90 g (50.0 mmol) NaBH_4 , gelöst in 3.0 ml Wasser, versetzt. Nach 20 min wurde über 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}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-phenylpropansäure-ethylester (5g): Zu 2.90 g (120 mmol) NaH in 30 ml Ethylenglycol-dimethylether tropfte man bei 0°C die Lösung von 25.8 g (120 mmol) (Diethylphosphinoyl)essigsäure-methylester (**9**)¹¹⁾ in 90 ml Ethylenglycol-dimethylether. Nach 90 min bei Raumtemp. versetzte man mit 15.0 g (80.0 mmol) Cyclohexylphenylketon (**8**)¹²⁾ und ließ 15 h bei 50°C reagieren. Zugabe von 150 ml Wasser, Extraktion mit 500 ml Ether, Trocknen über MgSO_4 und Drehbanddestillation gab 4.8 g des Alkengemisches **10**, das in 30 ml Eisessig gelöst und mit 300 mg (0.88 mmol) PtO_2 versetzt wurde. Nach 72 h Hydrieren mit 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°C Badtemp./0.2 Torr. – IR: 1732 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$: 8 = 0.57 – 2.00 (m, 11 H, C_6H_{11}); 1.01 (t, J = 7 Hz, 3 H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.37 – 3.12 (m, 3 H, CHCH_2CO_2); 3.91 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, CO_2CH_2); 6.87 – 7.33 (m, 5 H, C_6H_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) Cyclohexylquecksilberchlorid¹⁰⁾ und ein 10 – 1000 molarer Überschuß an Alkenpaaren in 10 – 20 ml Dichlormethan wurde unter N_2 bei 20°C mit einer Lösung von 1 – 5 mmol NaBH_4 in 0.5 – 1.0 ml Wasser versetzt. Nach 10 – 20 min wurde über 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 Alkenpaars nach einem kinetischen Ansatz pseudo-erster Ordnung. Dabei wurde als konkurrerierendes Alken bei Methylenmalonsäureester **1a** sowie Maleinsäureester **3h** Acrylsäure-methylester (**2a**), bei den (*E*)- und (*Z*)-Cyanacrylsäureestern **2e** und **3e** Fumaronitril und bei allen anderen Alkenen *trans*-Croton-säure-methylester (**2b**) als Konkurrenzalken eingesetzt.

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

[133/84]