



1,3-Stereoiduktion bei Reaktionen acyclischer Radikale

Vom Fachbereich Chemie der Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
angenommene Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemikerin Ahlke Hayen

geb. am 5. 12. 1970

Oldenburg, Januar 2001

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1997 bis Dezember 2000 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. J. O. Metzger im Fachbereich Chemie der Universität Oldenburg angefertigt.

Erstreferent: Prof. Dr. Jürgen O. Metzger

Korreferent: Prof. Dr. Peter Köll

Tag der Disputation: 12. April 2001

Berichte aus der Chemie

Ahlke Hayen

**1,3-Stereoinduktion bei Reaktionen
acyclischer Radikale**

Shaker Verlag
Aachen 2001

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Hayen, Ahlke:

1,3-Stereoinduktion bei Reaktionen acyclischer Radikale / Ahlke Hayen.

Aachen : Shaker, 2001

(Berichte aus der Chemie)

Zugl.: Oldenburg, Univ., Diss., 2001

ISBN 3-8265-8881-9

Copyright Shaker Verlag 2001

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 3-8265-8881-9

ISSN 0945-070X

Shaker Verlag GmbH • Postfach 1290 • 52013 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • eMail: info@shaker.de

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jürgen O. Metzger für die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Arbeitsgruppe anfertigen zu können, für seine stete Diskussionsbereitschaft und wissenschaftliche Anleitung.

Herrn Prof. Dr. Peter Köll danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Bei den Mitarbeitern der Zentralen Analytik der Universität Oldenburg, Frau Marlies Rundshagen und Herrn Dieter Neemeyer (NMR-Spektroskopie), Herrn Dipl.-Ing. Karl-Heinz Plate (Massenspektrometrie) und Frau Dipl.-Ing. Martina Ehmen (Elementaranalyse) bedanke ich mich für die Durchführung der analytischen Arbeiten.

Für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen danke ich Herrn Dipl.-Ing. Detlef Haase und Herrn Dipl.-Chem. Wolfgang Saak.

Herrn Dipl.-Chem. Jens Griep-Raming und Herrn Dr. Rainer Koch danke ich für die Durchführung der MS-ESI-Messungen bzw. der PM3-Berechnungen und für die Unterstützung bei deren Auswertung.

Bei Herrn Dr. M. Morr von der GBF Braunschweig möchte ich mich für die Überlassung des enantiomerenreinen Wachsesters und die präparativen Anregungen bedanken.

Frau Dr. Jambor-Maischner danke ich für ihr Engagement, die Tests und Diskussionen bezüglich der Humantoxizität von Organozinn- und Organoquecksilberverbindungen.

Bei den Kollegen, Kolleginnen und Mitarbeitern im Arbeitskreis und im Fachbereich Organische Chemie möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit, die Hilfsbereitschaft und das angenehme Arbeitsklima bedanken.

Der HEINZ NEUMÜLLER Stiftung danke ich für ein Stipendium.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

A. Hayen, R. Koch, J. O. Metzger, *Angew. Chemie* **2000**, *112*, 2898–2900; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2758–2761

A. Hayen, R. Koch, W. Saak, D. Haase, J. O. Metzger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12458–12468

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	4
3 Aufgabenstellung	11
4 Ergebnisse	12
4.1 Orientierende Vorversuche	12
4.1.1 Umsetzungen mit Derivaten von (<i>all-R</i>)-2,4,6-Trimethyloctansäuremethylester (1)	12
Synthese der Derivate des Wachsesters (<i>all-R</i>)- 1	13
1,3-induktiv-diastereoselektive Reaktionen mit den Verbindungen 3a , 3b , 6 und 11	14
4.1.2 Additions-Übertragungsreaktionen mit 1-Iod-1-phenylethan und Methylendicarbonsäureestern als weiteres Testsystem	17
4.1.3 Erkenntnisse aus den Vorversuchen	18
4.2 Untersuchungen zur 1,3-Stereoiduktion bei radikalischen diastereoselektiven Übertragungsreaktionen mit acyclischen Bausteinen	18
4.2.1 Synthese der Ausgangsverbindungen	20
Synthese von 2-Alkyl-4-methylglutarsäuredimethylestern 17a–d	20
Strategien zur Synthese von <i>tert</i> -Butylestern: Synthese von 2-Methyl-4-methylglutarsäuredi- <i>tert</i> -butylester (19a)	20
Darstellung von α -halogenierten Glutarsäurederivaten 22a–d , 23 , 24 und von (1-Chlor-3-phenylbutyl)benzol (25)	23
4.2.2 Untersuchungen zur 1,3-Stereoiduktion bei radikalischen diastereoselektiven Wasserstoff-Übertragungsreaktionen mit Glutaresterderivaten	25
Einleitende Bemerkungen und Aspekte der präparativen Durchführung	25
Ergebnisse	29
Zuordnung der relativen Stereochemie	44
Untersuchungen zur Komplexierung	47
4.2.3 Untersuchungen zur 1,3-Stereoiduktion bei radikalischen diastereoselektiven Allylierungen von 2-Alkyl-4-iodglutarsäuredimethylestern 22a–c , 2-Iod-4-methylglutarsäuredinitril (24) und (2-Chlor-3-phenylbutyl)benzol (25)	52
5 Diskussion der Ergebnisse	56
5.1 1,3-Stereoiduktion bei radikalischen diastereoselektiven Wasserstoff-Übertragungsreaktionen mit Glutaresterderivaten	56

5.2	1,3-Stereoinduktion bei radikalischen diastereoselektiven Allylierungen der Glutaresterderivate 22a–c sowie von 24 und 25	73
5.3	1,3-Stereoinduktion bei radikalischen diastereoselektiven Wasserstoff-Übertragungsreaktionen mit dem α -Bromderivat 3a des Wachsesters 1	77
5.4	Abschließende Betrachtung und Ausblick	79
6	Experimenteller Teil	81
6.1	Allgemeines	81
	Abkürzungen	81
	Analytische Verfahren und Geräte	81
	Lösungsmittel, Reagenzien und Arbeitsmethoden	83
6.2	Darstellung von Derivaten des (<i>all-R</i>)-2,4,6-Trimethyloctansäuremethylesters (1)	83
6.3	Darstellung von 2-Alkyl-4-methylglutarsäuredimethylestern (17a–d)	92
6.4	Darstellung von <i>tert</i> -Butylestern (19a–c)	99
6.5	Darstellung von α -Halogen-glutarsäurederivaten 22a–c , 23 , 24 und (1-Chlor-3-phenylbutyl)benzol (25)	101
6.6	Diastereoselektive H-Übertragungsreaktionen	108
6.6.1	Radikalische Additions- und Abstraktions-Übertragungsreaktionen: Arbeitsvorschriften	108
6.6.2	Grignard-Reaktionen von Alkylhalogeniden und α,β -ungesättigten Glutarsäuredimethylestern	110
6.6.3	Produkte der Übertragungsreaktionen: 2,4-Dialkylglutarsäuredialkylester (27 , 29)	110
6.7	Diastereoselektive Allyl-Übertragungsreaktionen	116
6.7.1	Radikalische Allylierungen: Arbeitsvorschrift	116
6.7.2	Produkte der Allylierungen: 2-Alkyl-4-allylglutarsäuredimethylester (32a–c)	116
6.8	Synthese von 2,4-Dialkylglutarsäuren	118
7	Anhang	120
7.1	Daten zu den Röntgenstrukturen von 30a und 30b	120
7.2	Gaschromatographische Faktoren	127
7.3	Übersicht der Verbindungen	128
8	Literatur	130

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Diastereoselektivität der Tributylzinnhydrid-vermittelten Wasserstoffübertragungsreaktion auf das Radikal 12 : Einfluß von Temperatur und von Lewis-Säuren	15
Tabelle 2:	Untersuchung des Einflusses von Lewis-Säuren auf die Diastereoselektivität der Tributylzinnhydrid-vermittelten Additionsreaktion von <i>tert</i> -Butyliodid ($R^2 = tBu$) und 2-Methyl-4-methylenglutarsäuredimethylester (17a) bei $-78^\circ C$	31
Tabelle 3:	Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses auf die Diastereoselektivität der Tributylzinnhydrid-vermittelten Additionsreaktion von <i>tert</i> -Butyliodid ($R^2 = tBu$) und 2-Methyl-4-methylenglutarsäuredimethylester (17a) in Anwesenheit von 2 Äquiv. $MgBr_2 \cdot OEt_2$ bei $-78^\circ C$	32
Tabelle 4:	Diastereoselektivität der Tributylzinnhydrid-vermittelten Additionsreaktion von <i>tert</i> -Butylhalogeniden ($R^2 = tBu$) und 2-Methyl-4-methylenglutarsäuredimethylester (17a): Einfluß von Temperatur und von $MgBr_2 \cdot OEt_2$	34
Tabelle 5:	Diastereoselektivität der Tributylzinnhydrid-vermittelten Additionsreaktion von <i>tert</i> -Butylhalogeniden ($R^2 = tBu$) und 2-Alkyl-4-methylenglutarsäuredimethylestern 17b–d : Einfluß von Temperatur und von $MgBr_2 \cdot OEt_2$	35
Tabelle 6:	Diastereoselektivität der Tributylzinnhydrid-vermittelten Additionsreaktion von Cyclohexylhalogeniden ($R^2 = cHex$) und 2-Methyl-4-methylenglutarsäuredimethylester (17a): Einfluß von Temperatur und von $MgBr_2 \cdot OEt_2$	36
Tabelle 7:	Diastereoselektivität der Tributylzinnhydrid-vermittelten Additionsreaktion von Cyclohexylhalogeniden ($R^2 = cHex$) und 2-Alkyl-4-methylenglutarsäuredimethylestern 17b–d : Einfluß von Temperatur und von $MgBr_2 \cdot OEt_2$	38
Tabelle 8:	Diastereoselektivität der Tributylzinnhydrid-vermittelten Additionsreaktion von Methyl-, Ethyl- und <i>iso</i> -Propylhalogeniden ($R^2 = Me, Et, iPr$) und 2-Alkyl-4-methylenglutarsäuredimethylestern 17 : Einfluß von Temperatur und von $MgBr_2 \cdot OEt_2$	39
Tabelle 9:	Diastereoselektivität der Tributylzinnhydrid-vermittelten Reduktion von 2-Iod-2,4-dimethylglutarsäuredimethylester (23 , $R^2 = H$): Einfluß von Temperatur und von $MgBr_2 \cdot OEt_2$	41
Tabelle 10:	Diastereoselektivität der Tributylzinnhydrid-vermittelten Additionsreaktion von <i>tert</i> -Butyl- und Cyclohexylhalogeniden ($R^2 = tBu, cHex$) und 2-Methyl-4-methylenglutarsäuredi- <i>tert</i> -butylester (19a): Einfluß von Temperatur und von $MgBr_2 \cdot OEt_2$	42
Tabelle 11:	Diastereoselektivität der Grignardreaktion von <i>tert</i> -Butylbromid ($R^2 = tBu$) und Cyclohexylbromid ($R^2 = cHex$) mit 2-Alkyl-4-methylenglutarsäuredimethylestern 17a und 17b	44
Tabelle 12:	1H -NMR-spektroskopische Verschiebungen (ppm) von 17a unter dem komplexierenden Einfluß verschiedener Lewis-Säuren	48

Tabelle 13:	^{13}C -NMR-spektroskopische Verschiebungen (ppm) von 17a unter dem komplexierenden Einfluß verschiedener Lewis-Säuren	49
Tabelle 14:	^1H -NMR-spektroskopische Verschiebungen (ppm) von <i>syn</i> - und <i>anti</i> - 27a unter dem komplexierenden Einfluß verschiedener Lewis-Säuren	49
Tabelle 15:	^{13}C -NMR-spektroskopische Verschiebungen (ppm) von 27a unter dem komplexierenden Einfluß verschiedener Lewis-Säuren	50
Tabelle 16:	Ergebnisse der MS-ESI-Messungen der Lösungen von 17a und <i>syn</i> - 27a mit verschiedenen Additiven	51
Tabelle 17:	Diastereoselektivität der Allyltributylzinn-vermittelten Allylierung von 22a–c : Einfluß von Temperatur und von $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$	54
Tabelle 18:	Vergleich einiger mit Alkoxyesterradikalen und Glutar-esterradikalen bei der radikalischen Wasserstoffübertragung erhaltenen Diastereoselektivitäten	57
Tabelle 19:	Ergebnisse der PM3-Berechnungen ^[106] zu den komplexierten Radikalen 26a ($\text{R}^2 = t\text{Bu}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$), 26e ($\text{R}^2 = c\text{Hex}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$), 26j ($\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$), 26k ($\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$), 26m ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$), 28a ($\text{R}^2 = t\text{Bu}$, $\text{R}^3 = t\text{Bu}$) und 28b ($\text{R}^2 = c\text{Hex}$, $\text{R}^3 = t\text{Bu}$). Relative Energien der Konformationen A – D in kJ / mol	65
Tabelle 20:	Ergebnisse der PM3-Berechnungen ^[106] der Radikale 31a ($\text{R} = \text{Me}$), 31b ($\text{R} = n\text{Pr}$) und 31c ($\text{R} = c\text{Hex}$): Relative Energien der Konformationen I und J (kJ / mol)	76
Tabelle 21:	Kristallstrukturdaten und Parameter der Strukturverfeinerung für 30a	120
Tabelle 22:	Gemessene Bindungsabstände der Verbindung 30a in [Å]	121
Tabelle 23:	Gemessene Bindungs- und Torsionswinkel der Verbindung 30a in [°]	121
Tabelle 24:	Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$), $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors (Standardfehler in Klammern): 30a	122
Tabelle 25:	Kristallstrukturdaten und Parameter der Strukturverfeinerung für 30b	122
Tabelle 26:	Gemessene Bindungsabstände der Verbindung 30b in [Å]	123
Tabelle 27:	Gemessene Bindungswinkel der Verbindung 30b in [°]	124
Tabelle 28:	Gemessene Torsionswinkel der Verbindung 30b in [°]	124
Tabelle 29:	Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$), $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors (Standardfehler in Klammern): 30b	125
Tabelle 30:	Gaschromatographische Faktoren wichtiger Verbindungen für die DB1-Säule	127