

Die En-Reaktion und ihre Anwendung auf ungesättigte Fettstoffe*

Von Jürgen O. Metzger und K. F. Leisinger **

Fachbereich Chemie, Organische Chemie der Universität Oldenburg

Die En-Reaktion ist die indirekte substituierende Addition einer Verbindung mit Doppelbindung (Enophil) an ein Alken mit allylischem Wasserstoffatom (En). Es wird ein Überblick über intermolekulare En-Reaktionen, ihre Kinetik, Regioselektivität, Stereoselektivität und Lewis-Säure-Katalyse gegeben. Die Anwendung der En-Reaktion auf ungesättigte Fettstoffe wird diskutiert.

Die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen ist eine der wesentlichen Herausforderungen der organischen Chemie. Eine Reaktion zur Bewerkstelligung dieser Aufgabe ist die En-Reaktion¹, die „indirekte substituierende Addition“² einer Verbindung mit Doppelbindung – dem Enophil – an ein Olefin mit allylischem Wasserstoffatom – dem En. Dabei wird eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen den Termini der beiden ungesättigten Komponenten ausgebildet, das allylische Wasserstoffatom wandert vom En zum Enophil und eine Doppelbindung wird verschoben (Abb. 1). Die En-Reaktion steht zwischen der *Diels-Alder*-Reaktion (Abb. 2) und der „direkten substituierenden Addition“³, der An-Reaktion (Abb. 3)⁴.

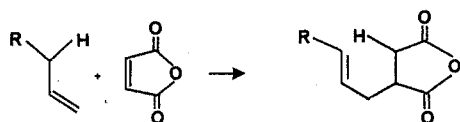


Abb. 1. En-Reaktion eines 1-Alkens (En) mit Maleinsäureanhydrid (Enophil)

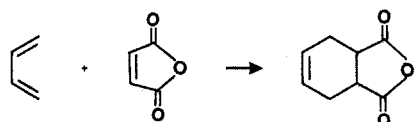


Abb. 2. *Diels-Alder*-Reaktion von 1,3-Butadien mit Maleinsäureanhydrid

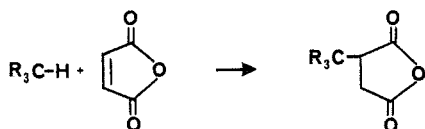


Abb. 3. An-Reaktion eines Alkans mit Maleinsäureanhydrid

Die präparativ wichtigste und vielseitigste dieser Reaktionen ist sicher die *Diels-Alder*-Reaktion. Die An-Reaktion, die eine direkte Funktionalisierung von gesättigten Kohlenwasserstoffen erlaubt, ist relativ unbekannt geblieben. Wir konnten kürzlich ihren Mechanismus aufklären⁴. Die En-Reaktion hat in den letzten Jahren zunehmend an Interesse gewonnen.

1. En und Enophil

Die En-Komponente ist vielseitig variierbar. Tab. 1 zeigt die Umsetzung einer Reihe von Olefinen – mit mono-, di-, tri- und tetraalkylsubstituierter Doppelbindung – mit dem

* Vortrag anlässlich der 43. DGF-Vortragstagung in Hamburg am 30. September 1987.

** Anschrift der Verfasser: Priv.-Doz. Dr. Jürgen O. Metzger und Dipl.-Chem. K. F. Leisinger, Fachbereich Chemie der Universität, Carl-von-Ossietzky-Str. 9–11, D-2900 Oldenburg.

The Ene Reaction and its Application to Unsaturated Oleochemicals

The ene reaction is the indirect substituting addition of a compound with a double bond (enophile) to an alkene possessing an allylic hydrogen atom (ene). A review of intermolecular ene reactions, their kinetics, regioselectivity, stereoselectivity and Lewis-acid-catalysis has been given. The application of the ene reaction to unsaturated oleochemicals has been discussed.

Enophil Maleinsäureanhydrid. Man sieht: die Reaktionstemperatur ist relativ hoch, die Reaktionszeiten sind lang und die Ausbeuten mäßig.

Tabelle 1

Variation der En-Komponente bei der En-Reaktion mit Maleinsäureanhydrid²

En	Ausbeute	Bedingungen
	34 %	190°C, 24 h
	60 %	200°C, 24 h
	40 %	200°C, 4 h
	66 %	200°C, 24 h
	40 %	200°C, 24 h

Das Enophil ist in weitem Rahmen variierbar (Tab. 2). Alkene mit elektronenziehenden Substituenten gehen besonders gut – insofern ist die En-Reaktion mit der norma-

Tabelle 2

Variation des Enophils bei der En-Reaktion mit *i*-Buten

Enophil	Ausbeute	Bedingungen
	40 %	200°C, 4 h 2a)
	27 %	300°C, 15 min 5)
	35 %	300°C, 15 min 5)
	49 %	235°C, 4 h 5)
	70 %	240°C, 4 h H ₂ O 6)

len *Diels-Alder*-Reaktion vergleichbar. Sehr bemerkenswert ist, daß durch Zusatz von Wasser die Ausbeute mit Acrylnitril als Enophil von 50% auf 70% gesteigert werden kann (Tab. 2).

Acetylen und substituierte Alkine als Enophil ergeben 1,4-Diene (Abb. 4)⁷.

Ketone – vor allem mit elektronenziehenden Substituenten wie Ketomalonestern⁸ oder Brenztraubensäureestern⁹ – sind gute Enophile, wobei das Wasserstoffatom stets auf den Sauerstoff übertragen wird (Abb. 5).

Auf Azodicarbonsäureestern^{2a,10} und Singulett-Sauerstoff¹¹ als potente Enophile sei nur kurz hingewiesen, ebenso wie auf die intramolekulare *En*-Reaktion, die von großer präparativer Bedeutung ist¹².

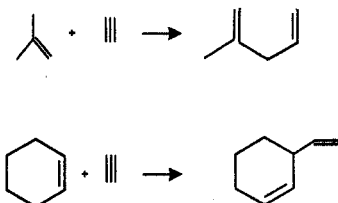
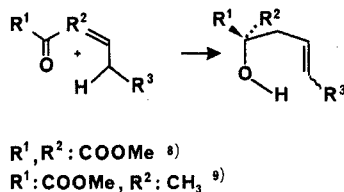


Abb. 4. Acetylen als Enophil⁷



$R^1, R^2: \text{COOMe}$ ⁸⁾
 $R^1: \text{COOMe}, R^2: \text{CH}_3$ ⁹⁾

Abb. 5. Carbonylverbindungen als Enophile

2. Kinetik und Selektivität der *En*-Reaktion

Der Mechanismus der *En*-Reaktion soll hier nicht diskutiert werden. Wie bei allen pericyclischen Reaktionen besteht die Alternative zwischen konzentriertem und stufenweisem Reaktionsverlauf (Abb. 6)¹. Nach *Dewar*¹³ könnte die *En*-Reaktion vielleicht die letzte verbleibende konzertierte, pericyclische Reaktion sein.

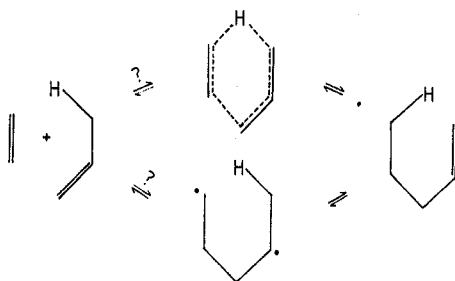


Abb. 6. Alternativen des Reaktionsmechanismus der *En*-Reaktion¹

Die Reaktion ist 1. Ordnung sowohl bezüglich des *En*s als auch des Enophils. Sie ist ziemlich langsam, wie die Geschwindigkeitskonstanten und die Halbwertszeiten der *En*-Reaktion von verschiedenen Alkenen mit Maleinsäureanhydrid bei 220° C (Tab. 3) zeigen. Die Reaktion von Ketomalonestern mit verschiedenen Alkenen zeigt die gleiche Kinetik¹⁵. Auch die Reaktionsgeschwindigkeit ist von der gleichen Größenordnung. *Z*-Alkene als *En*-Kom-

ponente reagieren in beiden Fällen langsamer als *E*-Alkene.

Die Reaktion verläuft stereospezifisch als *cis*-Addition wie die *Diels-Alder*-Reaktion. Mit Propiolsäureester als Enophil wird ausschließlich der *trans*-Acrylester gebildet (Abb. 7)^{2e}. Mit Citraconsäureanhydrid wird in einer *cis*-Addition ausschließlich das *trans*-Additionsprodukt gebildet (Abb. 8)¹⁶.

Tabelle 3

Ergebnisse der kinetischen Untersuchung der *En*-Reaktion verschiedener Alkene mit Maleinsäureanhydrid¹⁴

$$v = k \cdot [\text{En}] \cdot [\text{Enophil}]$$

En	$k_{493} \text{ l/mol} \cdot \text{s}$	$\tau_{1/2} (493\text{K})$
1-Alken	$9.3 \cdot 10^{-5}$	3 h
<i>cis</i> -5-Decen	$2.9 \cdot 10^{-5}$	9.4 h
<i>trans</i> -5-Decen	$9.5 \cdot 10^{-5}$	2.9 h

Enophil: Maleinsäureanhydrid

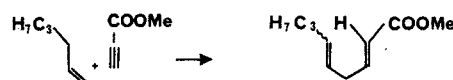


Abb. 7. *Cis*-Addition von 1-Hexen und Propiolsäuremethylester^{2d}

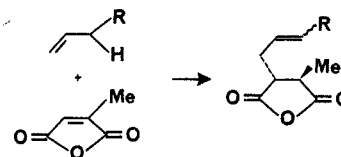
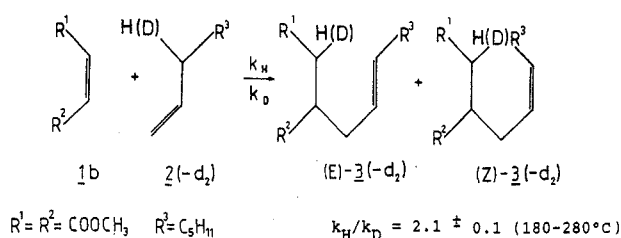


Abb. 8. *Cis*-Addition von 1-Alken und Citraconsäureanhydrid¹⁶

Die selektive Übertragung eines allylischen Wasserstoffatoms kann leicht durch Deuteriummarkierung nachgewiesen werden (Abb. 9). Der kinetische Isotopeneffekt k_H/k_D wurde für eine Reihe von *En*-Reaktionen gemessen^{1,11,17}. Bemerkenswert ist der kinetische Isotopeneffekt für die Reaktion von 1-Hepten und Maleinsäuredimethylester von $k_H/k_D = 2.1$, der über einen Temperaturbereich von 180–280° C temperaturunabhängig ist¹⁶.



$R^1 = R^2 = \text{COOCH}_3$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ $k_H/k_D = 2.1 \pm 0.1$ (180–280° C)

Abb. 9. Nachweis der selektiven Übertragung eines allylischen Wasserstoffatoms durch Deuteriummarkierung

Wird als *En*-Komponente ein 2-Alken verwendet, erwarten wir zwei Regioisomere, von jedem Regioisomeren ein Diastereomerenpaar und zusätzlich *E/Z*-Isomere, beim Beispiel des 2-Decen also 6 Isomere (Abb. 10).

Nahm und *Cheng*¹⁸ haben dieses Problem am Beispiel der Reaktion sämtlicher *n*-Decen-Isomere mit Maleinsäureanhydrid untersucht. Die Regioselektivität ist bemerkenswert. Die neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung wird bevorzugt zu dem Kohlenstoff-Atom ausgebildet, das den kleineren Alkylrest trägt. 1-Decen addiert natürlich ausschließlich an C-1, 2-Decen bevorzugt an C-2 und selbst bei

3-Decen wird noch eine gewisse Regioselektivität gefunden (Tab. 4).

Bevorzugt wird das E-Isomere gebildet. Geht man von einem cis-Alken als En aus, erhält man sogar ausschließlich das E-Isomere (Tab. 5).

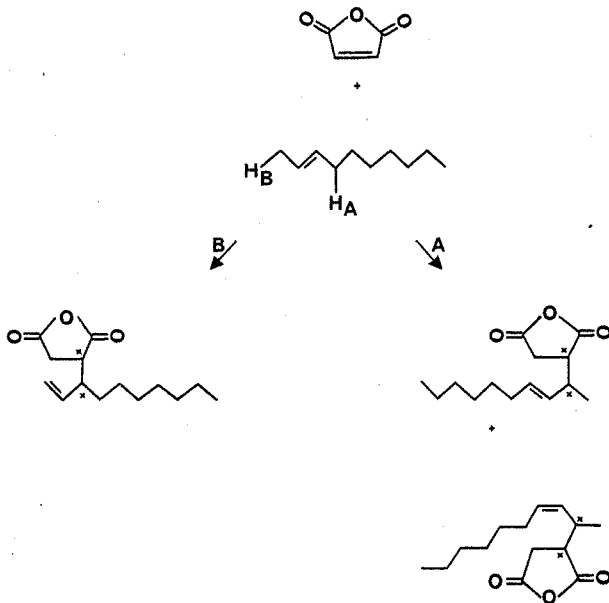


Abb. 10. Regio- und Stereoisomere bei der En-Reaktion von 2-Decen mit Maleinsäureanhydrid¹⁸

Tabelle 4

Regioselektivität der En-Reaktion der n-Decene mit Maleinsäureanhydrid¹⁸

Structure	% A	% B
	100	0
	94	7
	59	41
	50	50
	50	50

Tabelle 5

E/Z-Stereoselektivität und Diastereoselektivität der En-Reaktion von n-Decenen mit Maleinsäureanhydrid¹⁸

trans-Decen:	E/Z = 4.5
cis-Decen:	100%E
trans-Decen:	erythro/threo = 1.5.
cis-Decen:	erythro/threo = 0.15.

Die Diastereoselektivität kann ebenfalls in weitem Rahmen variiert werden. Trans-Decene geben bevorzugt das erythro-Produkt, cis-Decene das threo-Produkt (Tab. 5). Die E/Z- und Diastereoselektivität kann gut durch die sterische Wechselwirkung der Substituenten im Übergangszustand verstanden werden¹⁸.

Die Regio- und E/Z-Stereoselektivität bei Variation der Substituenten am Enophil wurde ebenfalls untersucht¹⁶. Durch Einführung eines Alkylsubstituenten an C-3 des Acrylesters sinkt die Reaktivität um eine Größenordnung ab und die Regioselektivität wird mit zunehmender Größe des Substituenten R umgekehrt (Tab. 6). Aus diesem Ergebnis kann geschlossen werden, ebenso wie aus den Ergebnissen von *Nahm* und *Cheng* (siehe oben), daß die Ausbildung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung sterisch stärker beeinflusst wird als die Wasserstoff-Übertragung. In allen Fällen wird bevorzugt das E-Isomere gebildet. Die E/Z-Verhältnisse betragen 4-6.

Tabelle 6

Relative Reaktivität und Regioselektivität der En-Reaktion von 1-Hepten mit trans-3-Alkylacrylestern bei 230°C¹⁶

R	rel. Reaktivität	%	%
H	14.5	74	26
Me	1.0	73	27
Et	0.8	70	30
i-Prop	0.7	29	71
t-But	0.4	27	73

3. Lewis-Säure-Katalyse

Die En-Reaktion ist eine vielseitig variierbare Reaktion und sollte präparativ außerordentlich nützlich sein. Der Nachteil ist, daß die Reaktionstemperaturen doch recht hoch sind und die Reaktionszeiten zudem lang. Eine Katalyse wäre von Vorteil. In der Tat konnte gezeigt werden, daß die En-Reaktion ebenso wie die normale *Diels-Alder*-Reaktion durch Lewis-Säuren wie $AlCl_3$ u. a. katalysiert wird. So läuft die En-Reaktion von Isobuten und Propion säuremethylester mit $AlCl_3$ bereits bei Raumtemperatur ab, mit größerer Ausbeute und höherer Selektivität (Abb. 11)¹⁹.

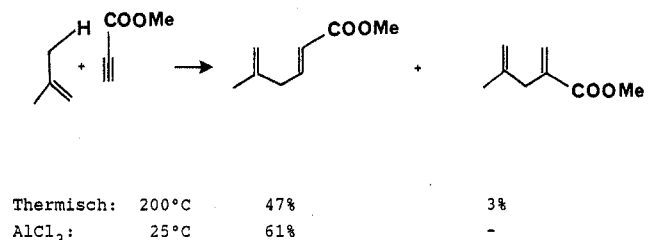


Abb. 11. Vergleich von thermischer und katalysierter En-Reaktion¹⁹

Auch Reaktionen, die thermisch nicht oder nur mit äußerst geringen Ausbeuten durchzuführen sind, können katalytisch bewerkstelligt werden. So zeigte *Snider*¹⁹, daß Aldehyde katalysiert leicht die En-Reaktion eingehen (Abb. 12).

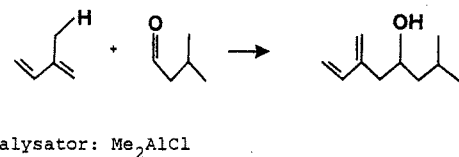


Abb. 12. Me_2AlCl -katalysierte En-Reaktion von Isopren und Isobutyraldehyd¹⁹

4. Anwendung der En-Reaktion auf ungesättigte Fettstoffe

Es ist naheliegend, die En-Reaktion auf ungesättigte Fettstoffe als En-Komponente anzuwenden. Das wird auch bereits seit langem getan mit der Maleinisierung von Ölsäure oder Erucasäure²⁰. Auch die Bildung der Dimerfettsäuren könnte einen gewissen En-Anteil besitzen.

Ungesättigte Fettstoffe können also in einer En-Reaktion funktionalisiert werden. Von besonderem Interesse wird nun sein, das Spektrum der Enophile zu erweitern und die Möglichkeiten von Lewisäure-Katalyse zu untersuchen.

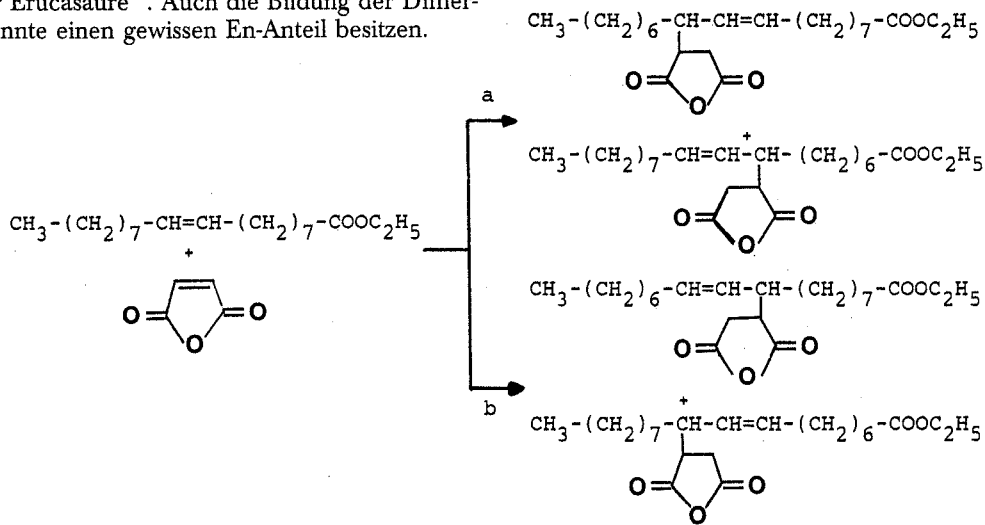


Abb. 13. Reaktion von Ölsäureethylester und Maleinsäureanhydrid unter den Bedingungen einer thermischen En-Reaktion²¹

Bei der Umsetzung von Ölsäureester oder Elaidinsäureester mit Maleinsäureanhydrid werden vier Regioisomere gebildet (Abb. 13)²¹. Bei zweien bleibt die Stellung der Doppelbindung erhalten. Es erfolgt also eine Addition des Maleinsäureanhydrids an eine der beiden allylischen C-H-Bindungen. Die Bildung dieser beiden Isomeren kann durch Radikalfänger weitgehend unterdrückt werden. Hierbei handelt es sich also offensichtlich um eine Radikal-kettenreaktion, die direkte substituierende Addition, die An-Reaktion⁴.

Die beiden anderen Isomeren sind die Produkte einer En-Reaktion. Die Doppelbindung ist um ein C-Atom verschoben. Das Verhältnis der E/Z- und der Diastereomeren konnte noch nicht bestimmt werden. Nach den Ergebnissen von *Nahm* und *Cheng*¹⁸ ist aber zu erwarten, daß mit Ölsäure ausschließlich die E-Isomeren und überwiegend ein Diastereomeres, das threo-Produkt gebildet wird.

Aus den Untersuchungen von *Eslami*²² ist zu entnehmen, daß die Reaktion von Maleinsäureanhydrid mit Ölsäure mit vergleichbarer Geschwindigkeit und Ausbeute wie mit anderen Alkenen abläuft. *Eslami* zeigt auch, daß durch Protonkatalyse mit HCl oder H₃PO₄ die Ausbeute auf 70% gesteigert werden kann.

Wir untersuchten nun die Reaktion von Maleinsäuredimethylester mit Ölsäuremethylester. Die Reaktion ist erwartungsgemäß langsamer als die analoge Reaktion mit Maleinsäureanhydrid. Der Umsatz nach 16 h Reaktionsdauer bei 240° C ist nur 12% (Abb. 14a) im Vergleich zu etwa 50% bei Maleinsäureanhydrid. Mit steigender Temperatur wird die Reaktion schneller (Abb. 14b). Aus den Meßergebnissen läßt sich eine Aktivierungsenergie von 32 kcal/mol abschätzen. Mit steigendem Überschuß an Maleinsäuredimethylester wird die Reaktion ebenfalls schneller (Abb. 14c), wie für eine Reaktion 2. Ordnung zu erwarten ist.

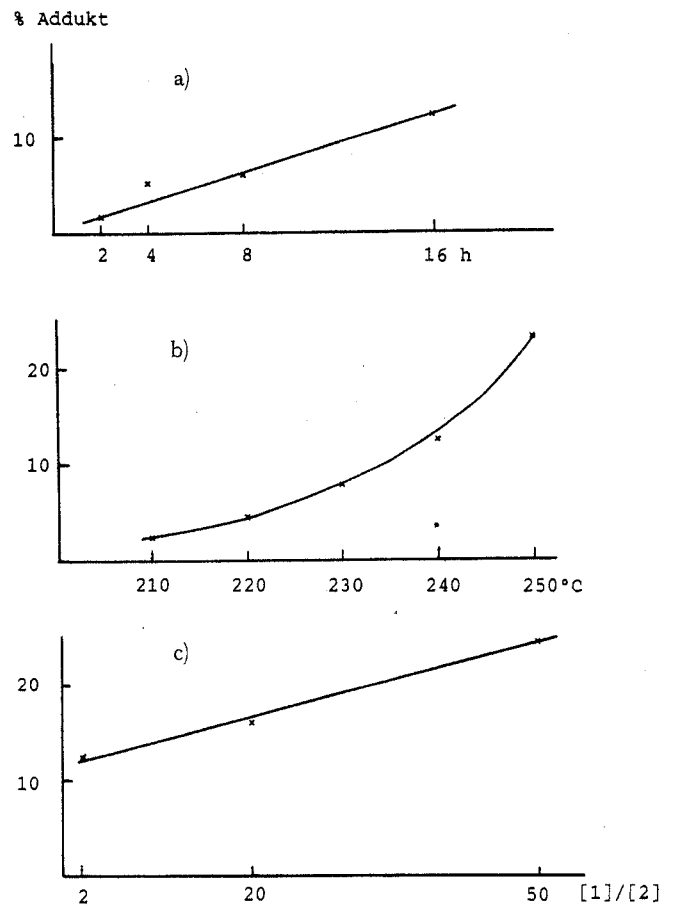


Abb. 14. En-Reaktion von Maleinsäuredimethylester (1) und Ölsäuremethylester (2)

a) Umsatz an 2 bei Variation der Reaktionszeit (Temperatur 240° C; [1]/[2] = 2); b) Umsatz an 2 bei Variation der Temperatur (Reaktionszeit 16 h; [1]/[2] = 2); c) Umsatz an 2 bei Variation des Verhältnisses der Edukte bei 240° C und 16 h Reaktionsdauer

Literatur

- ¹ H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **81**, 597 [1969]; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**, 556 [1969].
- ^{2a} K. Alder, F. Pascher u. A. Schmitz, *Chem. Ber.* **76**, 27 [1943];
- ^{2b} K. Alder u. H. Söll, *Liebigs Ann. Chem.* **565**, 57 [1949];
- ^{2c} K. Alder, H. Söll u. H. Söll, *Liebigs Ann. Chem.* **565**, 73 [1949];
- ^{2d} K. Alder u. A. Schmitz, *Liebigs Ann. Chem.* **565**, 99 [1949];
- ^{2e} K. Alder u. H. von Brachel, *Liebigs Ann. Chem.* **651**, 141 [1962].
- ³ K. Alder u. O. Wolff, *Liebigs Ann. Chem.* **576**, 182 [1952].
- ⁴ J. Hartmanns, K. Klenke u. J. O. Metzger, *Chem. Ber.* **119**, 747 [1986].
- ⁵ C. J. Albisetti, N. G. Fisher, M. J. Hogsed u. R. M. Joyce, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2637 [1956].
- ⁶ C. A. Drake, R. W. Campbell, H. W. Hill, J. W. Vanderveen u. S. J. Marvill, *Chemtech* **1985**, 308.
- ⁷ N. F. Cywinski, *J. Org. Chem.* **30**, 361 [1965].
- ⁸ O. Achmatowicz, Jr. u. J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* **40**, 217 [1975].
- ⁹ H. K. Spencer u. R. K. Hill, *J. Org. Chem.* **40**, 217 [1975].
- ¹⁰ W. A. Thaler u. B. Franzus, *J. Org. Chem.* **29**, 2226 [1964].
- ¹¹ L. M. Stephenson, M. J. Grdina u. M. Orfanopoulos, *Acc. Chem. Res.* **13**, 419 [1980].
- ¹² W. Oppolzer u. V. Snieckus, *Angew. Chem.* **90**, 506 [1978]; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 476 [1978].
- ¹³ M. S. J. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 209 [1984].
- ¹⁴ F. R. Benn u. J. Dwyer, *J. Chem. Soc. Perkin II* **1977**, 533.
- ¹⁵ O. Achmatowicz, Jr. u. J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* **45**, 1228 [1980].
- ¹⁶ K. F. Leisinger, Dissertation, Oldenburg, in Vorbereitung.
- ^{17a} O. Achmatowicz, Jr. u. J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* **45**, 4774 [1980];
- ^b W. Starflinger, G. Kresze u. K. Huss, *J. Org. Chem.* **51**, 37 [1986].
- ¹⁸ S. H. Nahm u. H. N. Cheng, *J. Org. Chem.* **51**, 5093 [1986].
- ¹⁹ B. B. Snider, *Acc. Chem. Res.* **13**, 426 [1980].
- ^{20a} W. G. Bickford, P. Kranczunas u. D. H. Sheeler, *Oil and Soap*, Februar 1942, 23;
- ^{20b} H. M. Teeter, M. J. Geerts u. J. C. Cowan, *J. Amer. Oil Chemists' Soc.* **1948**, 158.
- ^{20c} A. E. Rheineck u. T. H. Khoe, *Fette · Seifen · Anstrichmittel* **71**, 644 [1969].
- ²¹ K. Holmberg u. J.-A. Johansson, *Acta Chem. Scand.* **B36**, 481 [1982].
- ²² E. Eslami, *J. Rech. Centre Natl. Rec. Sci. Lab. Bellevue (Paris)* **81**, 333 [1962], zit. nach B. C. Trivedi, B. M. Culbertson, *Maleic Anhydride*, New York, 1982.

Danksagung

Die eigenen Arbeiten wurden gefördert mit Hilfe von Forschungsmitteln des Landes Niedersachsen und des Bundesministeriums für Forschung und Technologie (Förderkennzeichen 0319037 A8). J. O. M. dankt Herrn F. Bangert für technische Assistenten.

Eingegangen am 29. Oktober 1987.