

Studien zum Vorgang der Wasserstoffübertragung, 49¹⁾

Zur Frage der Auslösung einer optischen Induktion durch Anwendung optisch aktiver Ephedrinderivate und optisch aktiver Kronenether als Leitsalze bei der Elektroreduktion von Acetophenon

Leopold Horner* und Werner Brich²⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz,
Saarstr. 21, D-6500 Mainz

Eingegangen am 29. April 1977

Die quartären Ephedriniumsalze **1–5** sowie die bekannten Kronenether **6** und **7** werden als Leitsalze bei der Elektroreduktion von Acetophenon eingesetzt. Hierbei wird das Produktverhältnis: sekundärer Alkohol (**A**) zum Diol (**B**) sowie die optische Induktion von **A** wesentlich durch das Leitsalz beeinflusst. Es wird hieraus der Schluß gezogen, daß weniger die Elektrosorption der Leitsalze an die Quecksilberoberfläche als vielmehr feldbedingte Orientierungs- und Assoziationsphänomene zwischen optisch aktivem Leitsalz und prochiralem Substrat im diffusen Bereich der elektrochemischen Doppelschicht wirksam sind.

Studies on the Occurrence of Hydrogen Transfer, 49¹⁾

On the Optical Induction Produced in the Electroreduction of Acetophenone Using Chiral Ephedrine or Chiral Crown Ethers as Supporting Electrolyte

The quaternary ephedrine salts **1–5** and the previously described crown ethers **6** and **7** were used as supporting electrolyte in the electroreduction of acetophenone. The resulting product ratios (secondary alcohol **A** : diol **B**) and the degree of optical induction in **A** were found to be largely dependent on the electrolyte nature. The conclusion is drawn that electrosorption of the electrolyte at the mercury surface is less important for the above effect than field-dependent orientation and association phenomena between the chiral salt and the prochiral substrate in the diffuse region of the electrochemical double layer.

Prochirale Ketone^{3,4)} und Schiff-Basen^{5,6)} werden in Gegenwart optisch aktiver Leitsalze asymmetrisch elektroreduziert. Die Abhängigkeit der optischen Induktion, gemessen an der optischen Reinheit (o. p.) der gebildeten sekundären Alkohole bzw. sekundären Amine wurde in Abhängigkeit von der Konfiguration und Struktur der optisch aktiven Leitsalze, von Art und Zusammensetzung des Reaktionsmediums und den wichtigsten elektrochemischen Parametern untersucht. Die höchsten optischen Ausbeuten, die aus-

¹⁾ 48. Mitteil.: Phosphorus Sulfur, im Druck.

²⁾ Auszug aus der geplanten Dissertation W. Brich, Univ. Mainz 1977.

³⁾ L. Horner und D. Degner, *Electrochim. Acta* **19**, 611 (1973).

⁴⁾ D. Brown und L. Horner, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 77.

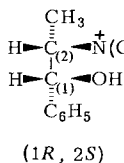
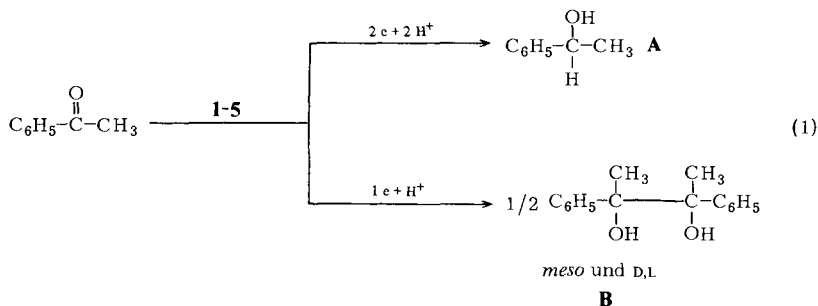
⁵⁾ L. Horner und D. H. Skaletz, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1210.

⁶⁾ L. Horner und D. H. Skaletz, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1365.

gehend einerseits von Acetophenon und andererseits von α -Methylbenzylidenaminen (Schiff-Base aus Acetophenon und Benzylamin) erzielt wurden, lagen bei 20 (-30°C) bzw. 9% (25°C). Der Deutung dieses Phänomens liegt die Annahme zugrunde, daß die Leitsalze an der Quecksilberkathode primär spezifisch elektrosorbiert werden und daß das prochirale Substrat mit dem adsorbierten Leitsalz der Polarität und Größe der funktionellen Gruppen beider Reaktionspartner entsprechend zu einem lockeren, mehr oder weniger stereochemisch geordneten Assoziat zusammentritt, in welchem Elektronen und Protonen im Sinne einer enantioselektiven Synthese⁷⁾ in die elektroaktive Gruppe dirigiert werden.

Ephedriniumbromide als Leitsalze

Wenn die Annahme der Adsorption der Leitsalze an die Elektrodenoberfläche richtig ist, so sollte der Einbau bestimmter adsorptionsstarker funktioneller Gruppen in die optisch aktiven Leitsalze die optische Induktion erhöhen. Zur Prüfung dieser Frage wurden deshalb Ephedriniumsalze der Struktur **1–5** dargestellt und als Leitsalze für die Elektroreduktion von Acetophenon nach (1) eingesetzt.



- 1:** R = CH₃
2: R = CN
3: R = OCH₃
4: R = OC₆H₅
5: R = SC₆H₄CH₃⁻(*p*)

Tab. 1. Elektroreduktion von Acetophenon unter Mitwirkung der optisch aktiven Leitsalze **1–5** an der Quecksilberkathode unter Standardbedingungen

Leitsalz	Ausbeute (%)		o. p. (%)
	Sek. Alkohol A	1,2-Diol B	
1	28	49	3.4
2	62	19	7.0
3	64	16	5.6
4	56	23	5.0
5	41	43	5.3

⁷⁾ Y. Izumi, Angew. Chem. **83**, 956 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 871 (1971).

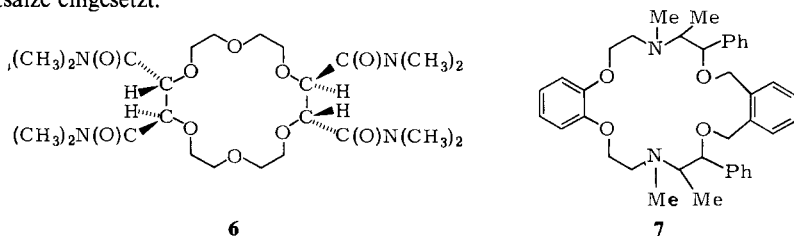
Die Ausbeuten an sekundärem Alkohol [(*S*)-1-Phenylethanol] (**A**), und 1,2-Diol (2,3-Diphenyl-2,3-butandiol) (**B**) sowie die optische Induktion (o. p.) des sekundären Alkohols unter Standardbedingungen können Tab. 1 entnommen werden.

Tab. 1 zeigt:

Der Einfluß der funktionellen Gruppen R, z. B. bei den Leitsalzen **4** und **5**, auf die optische Induktion ist gering; sie beeinflussen jedoch deutlich das Produktverhältnis **A**:**B**. Wir ziehen aus diesem Ergebnis den Schluß, daß unter den von uns gewählten praxisnahen, protischen Bedingungen der Elektrosorption der Leitsalze an die Quecksilberkathode nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt. Wir sind der Meinung, daß (wahrscheinlich im diffusen Teil der elektrochemischen Doppelschicht) sich feldorientiert lockere Assoziate zwischen (desolvatisiertem?) Leitsalz und elektroaktivem Substrat bilden, die Ausgangspunkt einer partiellen enantioselektiven Elektroreduktion sind.

Optisch aktive Kronenether als Leitsalze

Für die offenkettigen Ephedriniumsalze **1–5** ist die Fähigkeit zur Bildung feldorientierter Konformerer als mögliche Matrix für das prochirale, elektroaktive Substrat typisch. In der Absicht a) die Konformation einzuschränken und b) eine flache Adsorption auf der Quecksilberoberfläche zu erzwingen, haben wir die literaturbekannten optisch aktiven Kronenether **6**⁸⁾ und **7**⁹⁾ (**7** leitet sich von Ψ -Ephedrin ab) synthetisiert und in Gestalt der Kalium- bzw. Rubidium-Komplexverbindungen unter Standardbedingungen als Leitsalze eingesetzt.



Tab. 2. Elektroreduktion von Acetophenon mit **7** und Kalium- bzw. Rubidiumsalsen als Leitungsprinzip in Abhängigkeit von der Temperatur und der Konzentration von **7** bei -1.65 V (Ag/AgCl/KCl_{ges.})

	7 (mmol)	Gast-Ionen	Temp. (°C)	Strom- stärke (mA)	Dauer (h)	Ausb. %		o. p. (%)	7 ^{a)} (%)
						Sek. Alkohol A	Diol B		
1)	5	1 g KI ^{b)}	25	350	20	17 (22)	72 (74)	2 (3.1)	84
2)	5	1 g KI ^{b)}	-30	85	22	6	83	2.2	88
3)	5	1.87 g KCl ^{c)}	-30	300	20	24	69	2.3	81
4)	10	0.75 KCl ^{c)}	25	1200	17	7.5	90	2.3	89
5)	10	1.21 RbCl ^{c)}	25	1300	16	6	90	2.5	84

^{a)} Rückisoliert.

^{b)} In 200 ml Methanol/Essigsäure (6 g).

^{c)} In 200 ml Methanol/Wasser (75:25)/HCl (9.7 g).

⁸⁾ J.-M. Girodeau, J. M. Lehn und J. P. Sauvage, *Angew. Chem.* **87**, 813 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 764 (1975).

⁹⁾ F. Wudl und F. Gaeta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 107.

Mit der Kalium-Komplex-Verbindung des Kronenethers **6** wurden 31 (bzw. 33)% (S)-1-Phenylethanol (**A**) mit einer optischen Ausbeute von 1.8 (bzw. 1.9)% sowie 66 (bzw. 63)% des Diols **B** erhalten. Die eingesetzten Kronenether konnten mit 82–90% unverändert zurückisoliert werden.

Das Ergebnis der Elektroreduktion von Acetophenon unter Verwendung des optisch aktiven Kronenethers **7** mit Kalium bzw. Rubidium als Gastatom zeigt Tab. 2.

Die Tab. 2 zeigt:

1. Mit **7** als Hydrochlorid erhält man bei 25°C nur 6–7.5% (Versuche 4, 5), bei –30°C 24% (Versuch 3) an sek. Alkohol **A** bei gleicher optischer Ausbeute.

2. Mit **7** als neutraler Kalium-Komplex-Verbindung (Versuche 1, 2) übt die Temperatur einen geringen, aber noch merklichen Einfluß auf das Produktverhältnis **A**:**B** aus.

3. Bei allen Ansätzen ist der Anteil an Diol **B** überraschend hoch.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die optisch aktiven Kronenether **6** und **7** unter den von uns verwendeten Reaktionsbedingungen den offenkettigen, der Konformation zugänglichen, vom Ephedrin abgeleiteten Leitsalzen **1–5** an Induktionswirkung unterlegen sind. Die mechanistischen Konsequenzen aus diesen und anderen noch unveröffentlichten Befunden sollen später und an anderer Stelle gezogen werden.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die Förderung unserer elektrochemischen Untersuchungen. W. Brich dankt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für finanzielle Unterstützung. Der *Hoechst AG*, der *BASF AG*, der *Bayer AG* und der *Degussa* sei für Chemikalien-spenden gedankt.

Experimenteller Teil

N-Heptyl-*N*-methyl-ephedriniumbromid (**1**) wird durch Umsetzung von 0.1 mol (–)-*N*-Methylephedrin mit 0.13 mol Heptylbromid in 100 ml absol. Acetonitril erhalten. Ausb. 92%, Schmp. 116–119°C (Methanol/Ether), $[\alpha]_D^{25} = -14.3^\circ$ ($c = 1.45$, Methanol).

$[C_{18}H_{32}NO]Br$ (358.4) Ber. C 60.33 H 9.00 N 3.91 Gef. C 60.17 H 9.16 N 3.68

Analog werden **2–5** dargestellt.

N-(6-Cyanhexyl)-*N*-methylephedriniumbromid (**2**): Umsetzung von *N*-Methylephedrin mit 7-Bromheptannitril¹⁰⁾. Ausb. 89%, Schmp. 113°C (Methanol/Ether; hygroskopisch), $[\alpha]_D^{25} = -13.9^\circ$ ($c = 1.44$, Methanol).

$[C_{18}H_{29}N_2O]Br$ (369.4) Ber. C 58.53 H 7.91 N 7.58 Gef. C 57.93 H 7.94 N 7.11

N-(6-Methoxyhexyl)-*N*-methylephedriniumbromid (**3**): Umsetzung von *N*-Methylephedrin mit 1-Brom-6-methoxyhexan¹¹⁾ in 100 ml Chloroform. Ausb. 63%, Schmp. 110°C (Methanol/Ether; hygroskopisch), $[\alpha]_D^{25} = -13.8^\circ$ ($c = 1.38$, Methanol).

$[C_{18}H_{32}NO_2]Br$ (374.4) Ber. C 57.75 H 8.61 N 3.74 Gef. C 57.04 H 8.54 N 3.39

N-Methyl-*N*-(6-phenoxyhexyl)ephedriniumbromid (**4**): Umsetzung von *N*-Methylephedrin mit 6-Phenoxyhexylbromid¹²⁾ in 70 ml absol. Acetonitril. Ausb. 94%, Schmp. 108–110°C (Methanol/Ether), $[\alpha]_D^{25} = -10.4^\circ$ ($c = 1.24$ Methanol).

$[C_{23}H_{34}NO_2]Br$ (436.4) Ber. C 63.29 H 7.85 N 3.21 Gef. C 62.81 H 7.84 N 2.83

¹⁰⁾ F. Salmon-Legagneur und C. Neveau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1956**, 1345.

¹¹⁾ N. L. Drake, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1537 (1946).

¹²⁾ F. J. Buckle, F. L. M. Pattison und B. C. Saunders, *J. Chem. Soc.* **1949**, 1471.

N-Methyl-*N*-[6-(*p*-tolylthio)hexyl]ephedriniumbromid (**5**): Umsetzung von *N*-Methylephedrin mit 6-(*p*-Tolylthio)hexylbromid¹³⁾. Ausb. 86%, Schmp. 97–100°C (Methanol/Ether), $[\alpha]_D^{25} = -9.4^\circ$ ($c = 1.52$, Methanol).

$[C_{24}H_{36}NOS]Br$ (466.5) Ber. C 61.79 H 7.78 N 3.00 Gef. C 61.63 H 7.86 N 2.70

Durchführung der Elektroreduktion von Acetophenon: In die übliche Apparatur⁴⁾ werden 50 ml Quecksilber eingebracht und mit einer Lösung von 7.5 g Essigsäure in 250 ml Methanol/Wasser (3:1), die 12.5 mmol des jeweiligen Leitsalzes enthält, überdeckt. Dann wird zu dem Katholyten eine Lösung von 4.0 g (33.3 mmol) Acetophenon in 25 ml Methanol im Laufe von 11–12 h getropft, wobei die Stromstärke in den Grenzen von 200–500 mA variiert.

Zur Aufarbeitung wird der Katholyt vom Quecksilber abgetrennt, i. Vak. zu zwei Dritteln eingengt und der Rückstand mit 100 ml Wasser verdünnt. Anschließend wird dreimal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt, die Etherphase mit Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird abdestilliert und der Rückstand (Gemisch aus den Komponenten **A** und **B**) einer Wasserdampfdestillation unterworfen. 1-Phenylethanol (und nicht umgesetztes Acetophenon) geht dabei über, während das Diol **B** zurückbleibt. Das Destillat und der Rückstand der Wasserdampfdestillation werden dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert und die Etherauszüge eingedampft. Der Alkohol **A** wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt und der Gehalt an **A** und eventuell noch vorhandenem Acetophenon gaschromatographisch bestimmt (Shimadzu GC-3BT, Säule Polyethylenglycol 20000, Temp. 180°C). Anschließend wird der Drehwert der Komponente **A** in Methanol bestimmt. Die Menge an Diol **B** wird durch Blei(IV)-acetat-Titration ermittelt.

Elektroreduktion von Acetophenon mit Kronenether 7 als Leitsalz (geänderte Aufarbeitung): Die Zusammensetzung des Katholyten kann Tab. 2 entnommen werden. Nach Abtrennen des Quecksilbers wird der Katholyt mit methanolischer Salzsäure versetzt, das Lösungsmittel i. Vak. zu zwei Dritteln eingengt und wie oben beschrieben aufgearbeitet.

¹³⁾ A. C. Knipe und C. J. Stirling, J. Chem. Soc. B 1967, 808.