

Der unmittelbare „Treffer“ der Strahlung kann zu irreparabilem Zerschneiden des Nucleinsäuremoleküls führen.

Das Zerschneiden eines Stranges des DNA-Doppelstranges kann unter Umständen (abhängig von der Natur des Bruches) nach einem der enzymatischen Reaktivierung entsprechenden Mechanismus behoben werden. Die Wasseraddition (über H- und HO-Radikale) an den Cytosin-Teil der DNA führt zu einer Veränderung der Basenpaarung bei der Reduplikation der DNA, was u. a. die durch ionisierende Strahlung ausgelösten Mutationen bedingen könnte.

Die biologische Bedeutung anderer bei der Bestrahlung entstehender Produkte [Peroxide, Dihydrothymine, Dihydrouracil, Thyminglykole u. ä. (siehe dazu Schema 3 und 4)] ist weitgehend unbekannt. In Betracht gezogen werden müssen sowohl die Blockierung der Reduplikation der DNA an der veränderten Base als auch die Veränderung des genetischen Codes<sup>[137]</sup>. Ob und in welcher Weise die Zelle imstande ist, derartig „modifizierte“ Basen zu erkennen und zu eliminieren, ist völlig offen.

[137] Vgl. dazu [122a].

An unseren Untersuchungen waren die Herren Dr. G. Dörhöfer, Dr. G. Fürst, Dr. H. Gattner, Dr. R. Kleber, B. Lösche, R. Pastille, H. Popp, P. Richter, Dr. W. Rohlfing, G. Roos, Dr. B. Sojka und H. Wieser sowie Frau B. Leitermeier und Fräulein E. Boebinger beteiligt, denen ich auch hier für ihre Mitarbeit danken möchte. Herr Professor M. Scheer, Physikalisches Institut der Universität Würzburg, hat die Ausführung der Bestrahlungen mit ionisierender Strahlung ermöglicht. Wir danken ihm für die großzügige Förderung, den Herren Dr. T. Nowak und Dr. W. Järisch für die Ausführung der Bestrahlungen sowie den Herren Dozent Dr. D. Harder und Dr. A. Przybylski für beratende Hilfe. Zu besonderem Dank sind wir Herrn Professor G. Hartmann, Institut für Biochemie der Universität Würzburg, für vielfältige Hinweise und Anregungen verpflichtet. Die Untersuchungen wurden in großzügiger Weise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie (Fonds der Chemischen Industrie) unterstützt. Auch an dieser Stelle sei dafür gedankt.

Eingegangen am 27. März 1969 [A 715]

## Die En-Reaktion

Von H. M. R. Hoffmann<sup>[\*]</sup>

*Unter „En-Reaktionen“ versteht man die indirekte substituierende Addition einer Verbindung mit Doppelbindung (Enophil) an ein Olefin mit allylischem Wasserstoff (En). Lange Zeit stand die En-Reaktion im Schatten der verwandten Diels-Alder-Addition. In diesem Aufsatz wird gezeigt, daß das Anwendungsgebiet der En-Reaktion von industriellen bis zu biosynthetischen Prozessen reicht. Einer Zusammenstellung der präparativen Aspekte folgte eine Diskussion des Reaktionsmechanismus.*

### 1. Einleitung

Obwohl die En-Reaktion zu den einfachsten und vielseitigsten Reaktionen der organischen Chemie gehört, ist sie überraschend wenig bekannt. Einzelne Beispiele wie gewisse Reaktionen von Olefinen mit Formaldehyd (Prins-Reaktion<sup>[1]</sup>, s. auch Abschnitt 3.4) sowie Beispiele für Retro-En-Reaktionen wie die Decarboxylierung von  $\beta$ -Oxosäuren und die Bildung von Olefinen durch Esterpyrolyse kennt man mindestens seit Anfang des Jahrhunderts; viele andere Beispiele sind aber in der Patentliteratur<sup>[2]</sup> oder in schwer

zugänglichen Zeitschriften vergraben. Erst nach einer Veröffentlichung von Alder<sup>[3]</sup> im Jahre 1943 begann man sich des Umfangs der En-Reaktion bewußt zu werden. Trotzdem blieb die „En-Synthese“ bis heute „unmodern“ und im Schatten der verwandten Diels-Alder-Addition („Dien-Synthese“). Außerdem sind viele der frühen Ergebnisse nur ungenügend gesichert, weil die heute üblichen analytischen und spektroskopischen Hilfsmittel fehlten.

Die En-Reaktion ist die „indirekte substituierte Addition“<sup>[3]</sup> einer Verbindung mit Doppelbindung (Enophil) an ein Olefin mit allylischem Wasserstoff (En); sie umfaßt die Allylwanderung einer Doppelbindung, den Übergang des Allylwasserstoffs zum Enophil und die Bildung einer Bindung zwischen den Termini der beiden ungesättigten Komponenten (Schema 1). For-

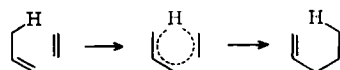
[\*] Dr. H. M. R. Hoffmann  
William Ramsay and Ralph Forster Laboratories,  
University College,  
Gower Street, London W. C. 1 (England)

[1] H. J. Prins, Chem. Weekblad 16, 1510 (1919); s. auch [83].

[2] Siehe C. P. A. Kappelmeier, J. H. van der Neut u. W. R. van Goor, Kunststoffe 40, 81 (1950); s. auch [3], dort Fußnoten 1 u. 2.

[3] K. Alder, F. Pascher u. A. Schmitz, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 27 (1943).

mal ist die Reaktion nicht nur mit der Diels-Alder-Reaktion verwandt, sondern kann auch als intermolekulare Variante der symmetrie-erlaubten 1,5-Wasserstoffverschiebung angesehen werden (Schema 2)<sup>[4]</sup>, obwohl die Geometrie des Übergangszustandes dieser

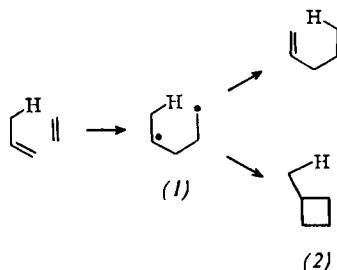


Schema 1



Schema 2.  $\Delta H^\ddagger = 35.4 \text{ kcal/mol}$ ,  $\Delta S^\ddagger = -7.1 \text{ cal} \cdot \text{grad}^{-1} \text{ mol}^{-1}$  [6].

drei Reaktionen nicht übereinstimmt (s. Abschnitt 6.5). Es soll von Anfang an betont werden, daß die En-Reaktion nicht unbedingt konzertiert ablaufen muß. Wenn z. B. die En-Komponente so gebaut ist, daß der gleichzeitige Bindungsschluß am C- und am H-Terminus geometrisch ungünstig ist, kann die Reaktion schrittweise über ein Biradikal vor sich gehen (Schema 3). Ein derartiger Reaktionsablauf wird sich gewöhnlich bei einer sorgfältigen Produktanalyse zu erkennen geben, denn die Untersuchungen von *Bartlett*<sup>[5]</sup> legen nahe, daß ein Biradikal wie (1) zumindest teilweise in ein Cyclobutenderivat wie (2) übergeht. Umgekehrt kann man aus den derzeitigen Theorien schließen, daß die En-Reaktion wahrscheinlich konzertiert abläuft, wenn kein Cyclobutenderivat nachzuweisen ist. Das andere mechanistische Extrem – die Bildung eines intermediären allylischen Radikals durch langsamen Übergang des Wasserstoffs auf das Enophil – scheint äußerst selten zu sein (s. Abschnitt 6.5).



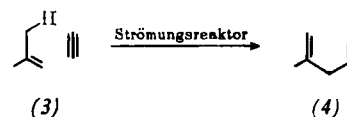
Schema 3

## 2. Die En-Komponente

### 2.1. Monoolefine

Die einfachste En-Reaktion – zwischen Propen und Äthylen (Schema 1) – scheint nicht bekannt zu sein. Bei höherer Temperatur gelingt die umgekehrte Reaktion, d. h. die Zersetzung von 1-Penten<sup>[6]</sup>. Unter hohem Druck kann jedoch Acetylen mit einigen ein-

fachen Olefinen zu 1,4-Dienen reagieren<sup>[7]</sup>. So bildet sich 2-Methyl-1,4-pentadien (4) in 40-proz. Ausbeute, wenn ein großer Überschuß von Isobutylen (3) bei 350 °C und 170 atm in einem Strömungsreaktor umgesetzt wird.



*Thaler* und *Franzus*<sup>[8]</sup> behandelten isomere Butene und Pentene mit Azodicarbonsäure-diäthylester (Schema 4) und identifizierten die Produkte durch NMR-Spektroskopie und Gas-Flüssigkeitschromatographie. Tabelle 1 zeigt, daß der Ester vorzugsweise die am

Tabelle 1. Monoaddukte, Ausbeuten und relative Geschwindigkeiten bei der Reaktion von Azodicarbonsäure-diäthylester mit Butenen und Pentenen; Y = N(CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)—NHCO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> [8] (vgl. Schema 4).

Nr.	Olefin	Produkt(e)	rel. Geschwindigkeit
1			17.2
2			3.73
3		 83%      17%	2.57
4			1.00
5			4.33
6		 48%      17%      35%	3.64
7			2.13
8			1.00
9			langsam

[a] Unklar, ob *trans*- und/oder *cis*-Addukt.

wenigsten substituierte allylische Position angreift, d. h. ein primäres H-Atom wird schneller als ein sekundäres und viel schneller als ein tertiäres abstrahiert (Tabelle 1, Nr. 1, 3, 9). Die thermodynamische Stabilität der Produkte ist hier nicht ausschlaggebend. 3-Methyl-1-buten (Nr. 9), das dem Enophil nur sein sterisch gehindertes tertiäres H-Atom zur Verfügung stellen kann, reagiert sehr langsam. Tatsächlich ist es schwierig, bei dieser Reaktion das Monoaddukt mit

[4] R. B. Woodward u. R. Hoffmann, J. Amer. chem. Soc. 87, 2511 (1965).

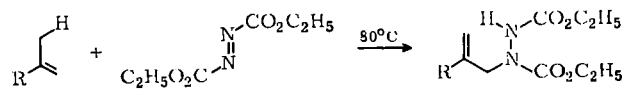
[5] P. D. Bartlett, Science (Washington) 159, 833 (1968).

[6] W. R. Roth, Chimia 20, 229 (1966).

[7] N. F. Cywinski, J. org. Chemistry 30, 361 (1965).

[8] W. A. Thaler u. B. Franzus, J. org. Chemistry 29, 2226 (1964).

seinen sechs primären H-Atomen zu isolieren, da es glatt in das Bisaddukt übergeht.



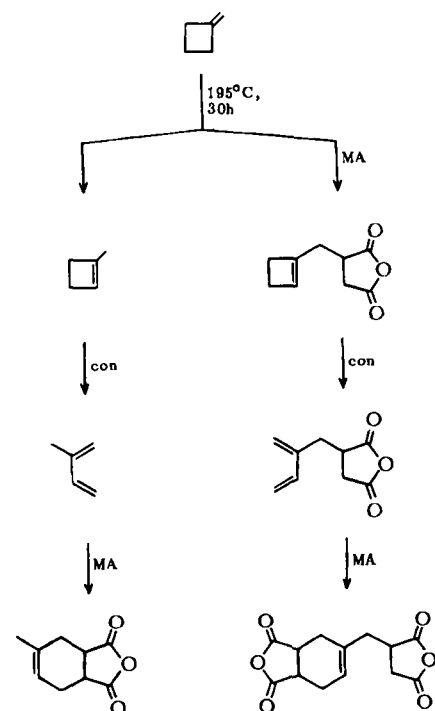
Schema 4

Die Einflüsse von Substituenten am nichtterminalen Vinyl-C-Atom der En-Komponente sind weniger gut bekannt. Man weiß jedoch aus Konkurrenzexperimenten, daß elektronendrückende Substituenten die Geschwindigkeit erhöhen. Man beachte außerdem, daß 2-Methyl-2-buten das Addukt mit Y am sekundären, aber nicht am tertiären C-Atom bildet (Nr. 5) und daß *trans*-2-Buten schneller als das *cis*-Isomere reagiert (Nr. 2, 4).

Auch substituierte Allylverbindungen wie 1,3-Diarylpropene reagieren mit Azodicarbonsäure-diäthylester nach Schema 4<sup>[9]</sup> sowie mit Selenoxid in Essigsäure<sup>[10]</sup>, sollen sich aber nicht mit Maleinsäureanhydrid<sup>[11]</sup> umsetzen, das gewiß ein weniger wirksames Enophil ist.

## 2.2. Methylencycloalkane und 1-Methylcycloalkene

Methylencyclobutan gibt mit Maleinsäureanhydrid (MA) in übersichtlicher Reaktion ein 1:2-Addukt. Das 1:1-Addukt, das als Nebenprodukt entsteht, soll der Umlagerung des Methylencyclobutans in 1-Methylcyclobuten und dessen Ringöffnung zu Isopren ent-



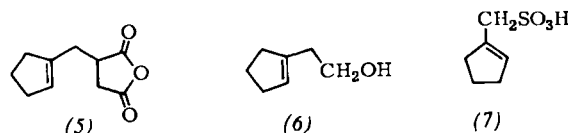
Schema 5

[9] R. Huisgen u. H. Pohl, Chem. Ber. 93, 527 (1960).

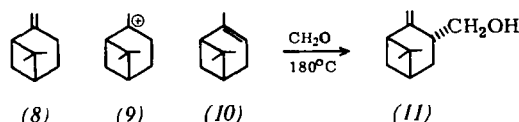
[10] J. P. Schaefer, B. Horvath u. H. P. Klein, J. org. Chemistry 33, 2647 (1968).

[11] C. S. Rondestvedt jr. u. B. H. Wark, J. org. Chemistry 20, 368 (1955).

stammen, das mit Maleinsäureanhydrid eine Diels-Alder-Reaktion eingeht (Schema 5)<sup>[12]</sup>. Methylencyclopentan liefert beim Erhitzen mit Maleinsäureanhydrid bzw. Formaldehyd (200 °C, 2–4 Std.) die Addukte (5) bzw. (6). Im Gegensatz dazu erhält man die Sulfonsäure (7) durch einfaches Stehenlassen von Methylencyclopentan und Schwefeltrioxid bei 0 °C in Dioxan<sup>[13]</sup>. Unter den gleichen Bedingungen und mit den gleichen Reagentien geht Methylencyclohexan in die (5), (6) und (7) entsprechenden Addukte über<sup>[14]</sup>.



Das natürlich vorkommende  $\beta$ -Pinen (8) ist Enophilen gegenüber besonders reaktiv; so setzt es sich schnell mit Maleinsäureanhydrid, Malein- und Fumarsäuredimethylester, Methylmalonsäureester<sup>[15a]</sup>, Formaldehyd<sup>[15b]</sup>, Trichloracetaldehyd<sup>[15c]</sup>, Carbonyldicyanid<sup>[15d]</sup>, Glyoxylsäure-butylester<sup>[15e]</sup> und Dehydrobenzol<sup>[15f]</sup> um.



Wenn diese Reaktionen über ein Carboniumion wie (9) abliefen (oder über das entsprechende Radikal), müßte viel umgelagertes Produkt entstehen. Gefunden wurden dagegen nur Produkte mit Pinenskelett.

Wahrscheinlich wird bei allen diesen Reaktionen der axiale Wasserstoff, der sich auf der leichter zugänglichen *endo*-Seite befindet, vom  $\beta$ -Pinen abgelöst. Das aus Formaldehyd und  $\beta$ -Pinen entstehende homologe Myrtenol wird in der Riechstoffindustrie unter dem Trivialnamen Nopol geschätzt.

Anders als (8) reagiert das endocyclische isomere  $\alpha$ -Pinen (10), das thermodynamisch stabiler ist, nur sehr zögernd oder gar nicht. Beispielsweise gibt es mit dem starken Enophil Singulett-Sauerstoff nur sehr wenig En-Addukt<sup>[16]</sup>; mit Paraformaldehyd reagiert (10) bei 180 °C ohne Lösungsmittel nur zu 12 % (11)<sup>[17]</sup>. Dabei wird  $\alpha$ -Pinen grundsätzlich von der weniger gehinderten *endo*-Seite angegriffen.

[12] K. Alder u. H. Dortmann, Chem. Ber. 85, 556 (1952).

[13] R. T. Arnold, R. W. Amidon u. R. M. Dodson, J. Amer. chem. Soc. 72, 2871 (1950).

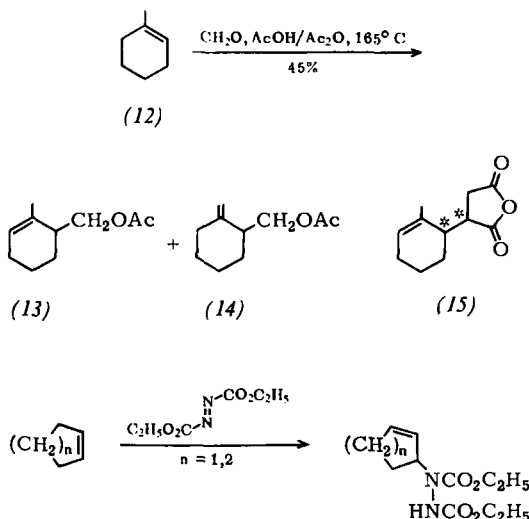
[14] R. T. Arnold u. J. F. Dowdall, J. Amer. chem. Soc. 70, 2590 (1948); s. auch K. Alder, H. Söll u. H. Söll, Liebigs Ann. Chem. 565, 73 (1949).

[15] a) R. T. Arnold u. J. S. Showell, J. Amer. chem. Soc. 79, 419 (1957); b) J. P. Bain, ibid. 68, 638 (1946); N. O. Brace, ibid. 77, 4666 (1955); c) M. Vilkas, G. Dupont u. R. Dulon, Bull. Soc. chim. France 1955, 799; d) G. I. Birnbaum, Chem. and Ind. 1961, 1116; e) E. I. Klimova u. Y. A. Arbuzov, Ž. org. Chim. 1968, 1787; Chem. Abstr. 70, 20228 d (1969); f) L. Friedman u. J. Miller, persönliche Mitteilung.

[16] C. S. Foote, Accounts chem. Res. 1, 104 (1968), und dort zit. Lit.

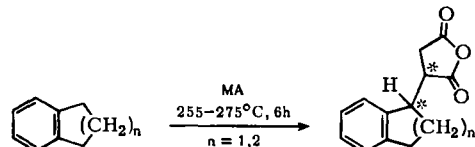
[17] A. T. Blomquist, J. Verdol, C. L. Adams, J. Wolinsky u. D. D. Phillips, J. Amer. chem. Soc. 79, 4976 (1957).

Cyclopenten und Cyclohexen setzen sich mit Azodicarbonsäure-diäthylester nach Schema 6 um. Diese Reaktionen sind aber insofern anomal, als sie – wie radikalische Reaktionen – z. B. durch Dibenzoylperoxid beschleunigt und durch *p*-Benzochinon und Acrylnitril verzögert werden können [8,9] (s. auch Abschnitt 6.5).



Schema 6

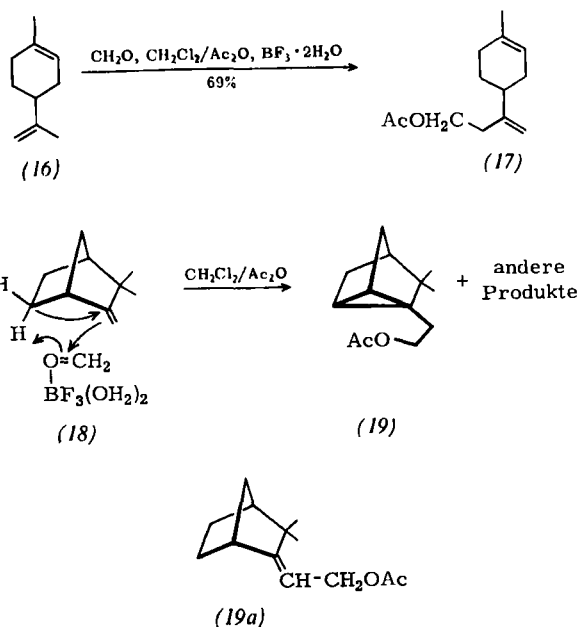
Indan und Tetralin reagieren mit Maleinsäureanhydrid zu diastereomeren 1:1-Addukten, in denen die Doppelbindungen nicht verschoben sind (Schema 7) [18].



Schema 7

1-Methylcyclohexen (12) setzt sich mit Formaldehyd bei  $165^\circ\text{C}$  in Essigsäure/Essigsäureanhydrid zu ungefähr gleichen Teilen (13) und (14) um [17, 19]. In einer früheren Arbeit wurde festgestellt, daß (12) und Maleinsäureanhydrid die Verbindung (15) als Mischung zweier Diastereomere liefern, aber nicht das (14) entsprechende Addukt mit exocyclischer Doppelbindung [20]. Blomquist et al. konnten kürzlich die experimentellen Bedingungen zum Ingangbringen der En-Reaktionen mit Formaldehyd beträchtlich verbessern. Beispielsweise ist die thermische En-Reaktion von (+)-Limonen (16) mit Formaldehyd im Autoklaven bei  $180-200^\circ\text{C}$  völlig unbefriedigend. Wenn (16) dagegen in Dichlormethan/Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Bortrifluorid-dihydrat mit Formaldehyd behandelt wird, bildet sich das Addukt (17) innerhalb von 70 min ohne Erhitzen in 69-proz. Ausbeute [21]. Die disubstituierte Doppelbindung von (16) reagiert

[18] K. Alder u. O. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 576, 182 (1952).  
 [19] a) G. Ohloff, Liebigs Ann. Chem. 627, 79 (1959), dort Fußnote 29; b) Chem. Ber. 93, 2673 (1960).  
 [20] K. Alder u. A. Schmitz, Liebigs Ann. Chem. 565, 99 (1949).  
 [20a] G. O. Schenck, K. Gollnick, G. Buchwald, S. Schroeter u. G. Ohloff, Liebigs Ann. Chem. 674, 93 (1964).



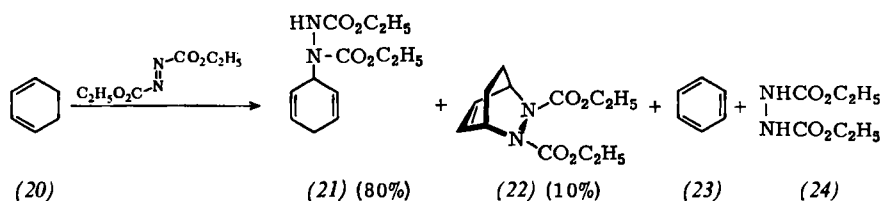
interessanterweise nicht mit Singulett-Sauerstoff, der selektiv die elektronenreichere endocyclische Doppelbindung angreift [20a].

Beim Behandeln mit Formaldehyd in Dichlormethan, dem Bortrifluorid-dihydrat/Essigsäureanhydrid oder alternativ Zinntetrachlorid als elektrophiler Katalysator zugesetzt sind, bildet Camphen (18) das Addukt (19) als Hauptprodukt (57%) [22a]. Im Gegensatz dazu entsteht (19a) in 75-proz. Ausbeute beim zweitägigen Erhitzen von (18) mit Formaldehyd auf  $105^\circ\text{C}$  in Essigsäure; (19a) bildet sich auch aus (19) in heißer Essigsäure [22b]. Demnach könnte die Umwandlung von (18) in (19) – wie hier formuliert – das erste Beispiel einer Homo-En-Reaktion sein, obwohl Blomquist einen schrittweisen Mechanismus über ein Carboniumion vorschlug [22a].

### 2.3. 1,3-Diene

Nur unter besonderen Bedingungen bevorzugen 1,3-Diene die En-Reaktion vor der Diels-Alder-Addition. Es wurde ursprünglich berichtet, daß 1,3-Cyclohexadien (20) mit Azodicarbonsäure-diäthylester ausschließlich (21), das Produkt der En-Reaktion, bildet [23]. Eine Nachprüfung ergab, daß dabei auch das Diels-Alder-Addukt (22) entsteht, aber nur in 5- bis 15-proz. Ausbeute [24]. Das Cycloaddukt (22) kann jedoch in 87-proz. Ausbeute und frei von (21) gewonnen werden, wenn die Reaktionslösung unterhalb Raumtemperatur bestrahlt wird [25]. Durch UV-Be-

[21] A. T. Blomquist u. R. J. Himics, J. org. Chemistry 33, 1156 (1968).  
 [22] a) A. T. Blomquist u. R. J. Himics, Tetrahedron Letters 1967, 3947; b) A. T. Blomquist, R. J. Himics u. J. D. Meador, J. org. Chemistry 33, 2462 (1968).  
 [23] a) B. T. Gillis u. P. E. Beck, J. org. Chemistry 27, 1947 (1962); b) B. Franzus u. J. H. Surridge, ibid. 27, 1951 (1962).  
 [24] B. Franzus, J. org. Chemistry 28, 2954 (1963).  
 [25] R. Askani, Chem. Ber. 98, 2551 (1965).



strahlung von Azodicarbonsäure-diäthylester, der normalerweise in der stabileren *trans*-Konfiguration vorliegt, entsteht im photostationären Gleichgewicht etwas *cis*-Isomeres [26]; *cis*-Azoverbindungen sind allgemein bei (4+2)- [26, 27] und (2+2)-Cycloadditionen viel reaktiver als *trans*-Verbindungen [28].

Ein Vergleich der benzoanellierten Diene (25), (29) und (32) ist aufschlußreich. Styrol (25) und Maleinsäureanhydrid bilden zuerst das Diels-Alder-Addukt (26), das anscheinend nicht isoliert werden kann, da es eine durch Allyl- und Pentadienylresonanz geschwächte C-H-Bindung enthält. Durch Reaktion

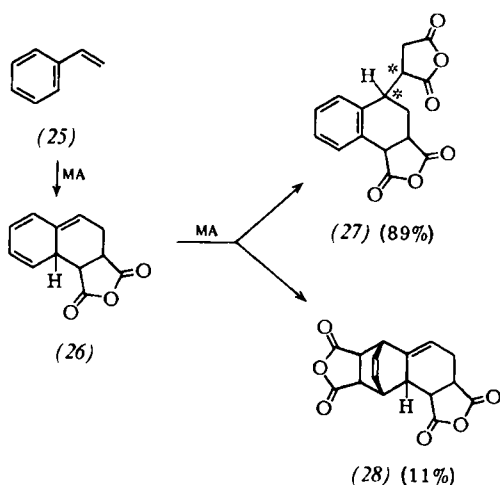
Im Gegensatz dazu bilden Styrol und Azodicarbonsäure-diäthylester nur das (27) entsprechende Bisaddukt [30].

Inden (29) und Tetracyanäthylen liefern das (2+2)-Addukt (30) [31a]. Ursprünglich wurde angenommen, daß mit Azodicarbonsäure-diäthylester das analoge (2+2)-Produkt entsteht [31a]; neuere Untersuchungen ergaben, daß stattdessen das (4+2)-Addukt (31) gebildet wird [31b].

1,2-Dihydronaphthalin (32) geht mit Azodicarbonsäure-diäthylester keine Diels-Alder-Addition ein,

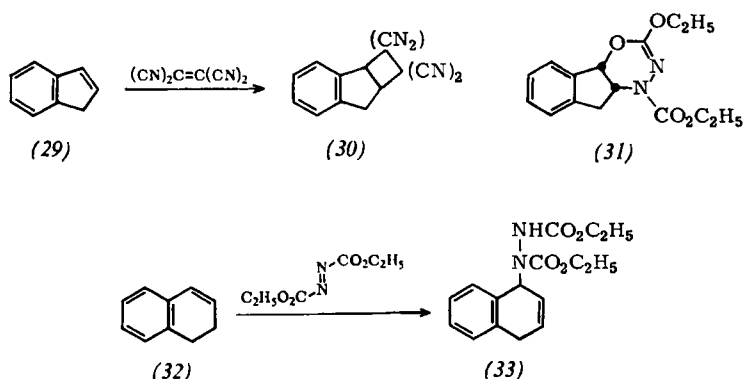
Tabelle 2. En-Reaktionen sterisch gehinderter 1,3-Diene.

Nr.	Reaktion	Lit.
1		[32]
2		[33]
3		[34]



mit einem zweiten Molekül Maleinsäureanhydrid entstehen das Produkt der En-Reaktion (27) und der (4+2)-Addition (28) im Verhältnis von ca. 8:1 [29].

sondern bildet (33) [9]. Dabei sind Radikalinitiatoren und -inhibitoren ohne Einfluß [9]. Es überrascht nicht, daß die Diels-Alder-Addition bei konjugierten Dienen



[26] G. O. Schenck, H.-R. Kopp, B. Kim u. E. Koerner von Gustorf, Z. Naturforsch. 20b, 637 (1965).

[27] R. C. Cookson, S. S. H. Gilani u. I. D. R. Stevens, J. chem. Soc. (London) C 1967, 1905; s. auch Tetrahedron Letters 1962, 615.

[28] a) G. O. Schenck u. N. Engelhard, Angew. Chem. 68, 71 (1956); b) A. H. Cook u. D. G. Jones, J. chem. Soc. (London) 1941, 184.

[29] K. Alder u. R. Schmitz-Josten, Liebigs Ann. Chem. 595, 1 (1955).

[30] K. Alder u. H. Niklas, Liebigs Ann. Chem. 585, 97 (1954); Kritik dieser Arbeit s. [31a].

[31] a) C. F. Huebner, P. L. Strachan, E. M. Donoghue, N. Cahoon, L. Dorfman, R. Margerison u. E. Wenkert, J. org. Chemistry 32, 1126 (1967); b) E. Koerner von Gustorf, D. V. White, B. Kim, D. Hess u. J. Leitich, *ibid.*, im Druck; C. F. Huebner, E. M. Donoghue, C. J. Novak, L. Dorfman u. E. Wenkert, *ibid.*, im Druck.

[32] E. M. Arnett, J. org. Chemistry 25, 324 (1960).

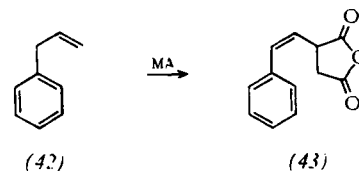
[33] B. T. Gillis u. P. E. Beck, J. org. Chemistry 28, 3177 (1963); s. auch [23b].

einschließlich vieler Steroid-diene<sup>[34–36]</sup>, die an den C-Termini hochalkyliert sind, völlig unterbleibt. Offenbar wurden bei den Reaktionen in Tabelle 2 nur En-Addukte isoliert. Die Konkurrenz von En- und Dien-Synthese bei den thermischen und katalytischen Reaktionen von Carbonylverbindungen mit acyclischen 1,3-Dienen ist in Abschnitt 6.4 beschrieben (s. auch Tabelle 3).

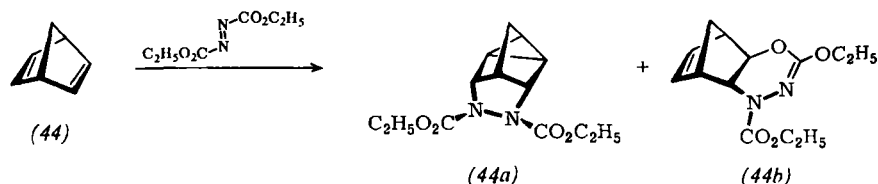
## 2.4. 1,4-Diene

1,4-Cyclohexadien (34) reagiert etwa 15-mal langsamer mit Azodicarbonsäure-diäthylester als 1,3-Cyclohexadien (20), obwohl bei der Reaktion von (34) Konjugationsenergie gewonnen und bei der von (20) verloren wird. Die Gleichgewichtseinstellung zwischen (34) und (20) mit starken Basen hat ergeben, daß das konjugierte Dien (20) nur um 600 cal stabiler als (34)

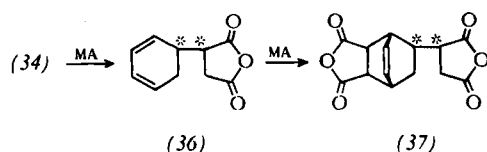
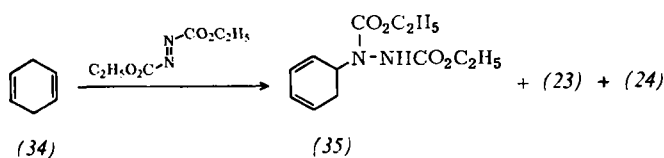
säureanhydrid nicht auf der Stufe des Monoaddukts (36) unterbrochen werden kann, sondern das Diadukt (37) als Endprodukt entsteht<sup>[37]</sup>. In gleicher Weise erhält man beim Erhitzen von 1,4-Pentadien (38) mit Maleinsäureanhydrid in 40-proz. Ausbeute das Bisanhydrid (40), das durch Spuren Alkali zum Spirodilacton (41) decarboxyliert wird<sup>[38]</sup>. Beim Erhitzen in Benzol auf 120 °C gibt Maleinsäureanhydrid



mit 1,4-Dihydronaphthalin<sup>[39]</sup> sowie mit Allylbenzol (42) das normale En-Produkt, hier Cinnamylsuccin-anhydrid (43)<sup>[40]</sup>. Ob (43) als *trans*- und/oder als *cis*-Isomeres gebildet wird, ist unbekannt.



ist<sup>[24, 36a]</sup>. Diese Differenz der freien Energie entspricht einem Verhältnis von (20) : (34) = 2.85:1 beim Gleichgewicht!

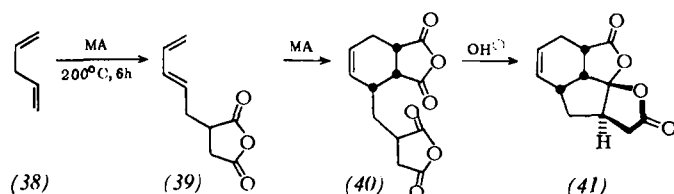


Maleinsäureanhydrid ist allgemein ein schwächeres Enophil als Azodicarbonsäure-diäthylester, aber ein stärkeres Dienophil. Damit steht in Einklang, daß die Reaktion von 1,4-Cyclohexadien (34) und Malein-

Beim Norbornadien (44) ist eine Verschiebung der Doppelbindung durch die Bredtsche Regel verboten. Mit Azodicarbonsäure-diäthylester ließen sich das (2+2+2)-Addukt (44a) und ein Isomeres in etwa gleichen Mengen nachweisen<sup>[41]</sup>. Später fand man, daß dem Isomeren die ungewöhnliche Struktur (44b) zukommt, d.h. der Azoester hat sich wie ein Heterodien verhalten<sup>[42]</sup> [vgl. die Bildung von (31)].

## 2.5. Konjugierte Triene

Alloocimen (45)<sup>[43]</sup>, ein natürlich vorkommendes Trien, reagiert mit Azodicarbonsäure-diäthylester glatt unter Selbsterwärmung zu (46), während das Isomere (47) nur das Diels-Alder-Addukt (48) liefert<sup>[44a]</sup>. Da jede cisoide Dienkomponente von (45) mindestens eine terminale *cis*-Alkylgruppe enthält, ist



[34] A. van der Gen, J. Lakeman, M. A. M. P. Gras u. H. O. Huisman, *Tetrahedron* 20, 2521 (1964); s. auch A. van der Gen, W. A. Zunneld, U. K. Pandit u. H. O. Huisman, *ibid.* 21, 3651 (1965).

[35] A. M. Lautzenheiser u. P. W. LeQuesne, *Tetrahedron Letters* 1969, 207.

[36] D. N. Jones, P. F. Greenhalgh u. I. Thomas, *Tetrahedron* 24, 5215 (1968).

[36a] H. Oberhammer u. S. H. Bauer, *J. Amer. chem. Soc.* 91, 10 (1969).

[37] K. Alder u. F. Münz, *Liebigs Ann. Chem.* 565, 126 (1949).

[38] R. K. Hill u. H. J. Barjer jr., *J. org. Chemistry* 30, 2558 (1965).

[39] K. Alder, H. Wollweber u. H. Spanke, *Liebigs Ann. Chem.* 595, 38 (1955).

[40] C. S. Rondestvedt jr., *Org. Syntheses* 31, 85 (1951); s. auch [11].

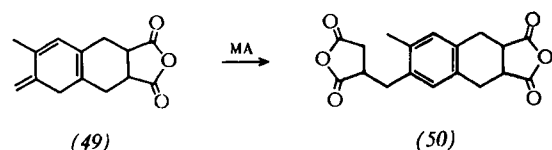
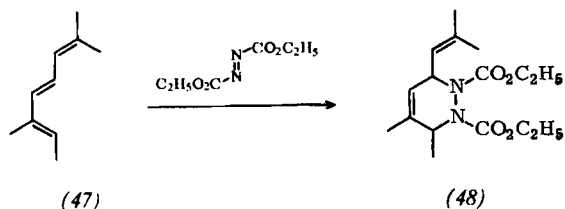
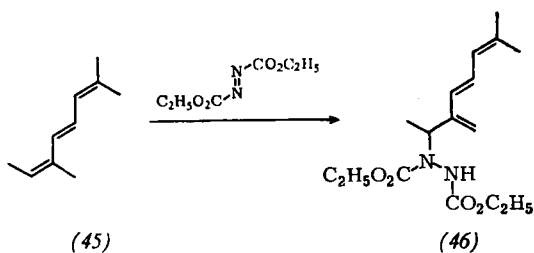
[41] S. J. Cristol, E. L. Allred u. D. L. Wetzel, *J. org. Chemistry* 27, 4058 (1962); R. M. Moriarty, *ibid.* 28, 2385 (1963).

[42] J. J. Tuffariello, T. F. Mich u. P. S. Miller, *Tetrahedron Letters* 1966, 2293.

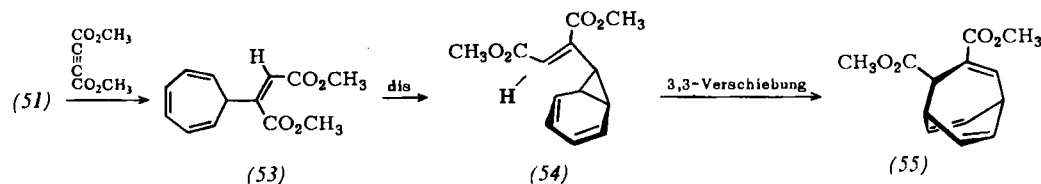
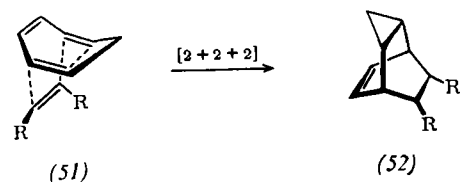
[43] Diskussion von Nomenklatur und Konfiguration der Alloocimene s. K. J. Crowley, *J. org. Chemistry* 33, 3679 (1968).

[44] a) E. Koerner von Gustorf, *Tetrahedron Letters* 1968, 4693; s. auch E. Koerner von Gustorf u. J. Leitich, *ibid.* 1968, 4689, und dort zit. Lit.; b) E. Koerner von Gustorf, F.-W. Grevels u. G. O. Schenck, *Liebigs Ann. Chem.* 719, 1 (1968).

[45] J. Sauer, *Angew. Chem.* 79, 76 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* 6, 16 (1967).



die Diels-Alder-Addition gehemmt<sup>[45]</sup>. Andererseits erschwert die *cis*-Konfiguration der vicinalen Methylgruppen in (47) die En-Reaktion (Tabelle 1, Nr. 4), während die Methyl- und Isobutenylgruppen am reagierenden cisoiden Diensystem *trans*-ständig sind und vermutlich die Cycloaddition fördern. Interessanterweise gibt der reaktivere Singulett-Sauerstoff mit beiden Alloocimenen nur ein einziges stabiles En-Addukt; Cycloperoxide bilden sich nicht<sup>[44b]</sup>. Es überrascht nicht, daß das Trien (49) eine En-Reaktion zu (50) und keine Dien-Reaktion eingeht<sup>[46]</sup>.

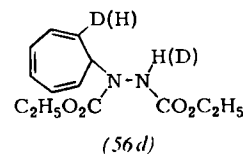
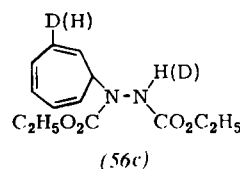
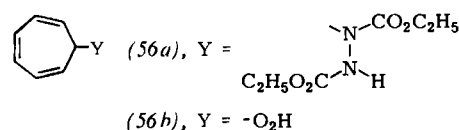


Cycloheptatrien reagiert mit zahlreichen Dienophilen wie Maleinsäureanhydrid<sup>[47a,47b]</sup>, 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion<sup>[27]</sup>, Fumarylchlorid<sup>[47a]</sup> und Acetylenedicarbonsäure-dimethyl- und -diäthylester<sup>[47c]</sup> zu Diels-Alder-Addukten der allgemeinen Form (52), in denen der Cyclopropanring zur Doppelbindung *syn*-orientiert ist. Woodward und Houk<sup>[48]</sup> nehmen an, daß (52) eher einer (2+2+2)-Cycloaddition als einem

[46] D. T. Longone u. F.-P. Boettcher, J. Amer. chem. Soc. 85, 3436 (1963).

[47] a) K. Alder u. G. Jacobs, Chem. Ber. 86, 1528 (1953); b) E. P. Kohler, M. Tishler, H. Potter u. H. T. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 61, 1057 (1939); c) M. J. Goldstein u. A. H. Gevirtz, Tetrahedron Letters 1965, 4417.

[48] K. N. Houk, Dissertation, Harvard University, Cambridge, Mass. 1968.



Angriff auf die valenztautomere Norcaradienstruktur entstammt, wie es früher häufig vorgeschlagen wurde<sup>[49]</sup>. Acetylenedicarbonsäure-diäthylester bildet nicht nur das Diels-Alder-Produkt (26% Ausbeute), sondern auch das Nebenprodukt (55) (12% Ausbeute), das von einer En-Reaktion herrühren dürfte, der ein elektrocyclischer Ringschluß und ein 3,3-sigmatroper Prozeß folgen<sup>[50]</sup>. Mit Azodicarbonsäure-diäthylester<sup>[51]</sup> und Singulett-Sauerstoff<sup>[51b]</sup> geht Cycloheptatrien ausschließlich die En-Reaktion zu den Addukten (56a) bzw. (56b) ein.

Interessant ist die genauere Untersuchung der Bildung von (56a). Bei der Reaktion mit [7-D]-Cycloheptatrien konnte Koerner von Gustorf kürzlich zeigen, daß (56c) und (56d) im Verhältnis 7:1 entstehen; an C-3 und C-4 wurde kein Deuterium gefunden. Offensichtlich kann die En-Reaktion nicht nur über einen sechs-, sondern auch über einen zehngliedrigen Übergangszustand ablaufen, wenn der Entropieverlust nicht zu hoch ist. Beide Reaktionsweisen sind natürlich symmetrie-erlaubt<sup>[51c]</sup>. (Vgl. auch die En-Reaktion in Schema 12a, die man als Zehn-Elektronen- oder sogar Vierzehn-Elektronenprozeß auffassen kann).

## 2.6. Propine und Allene

Nur die stärksten Enophile bilden mit Propinen Produkte der En-Reaktion. So erhält man aus 1-Hexin (57) und Dehydrobenzol das Allen (58) in weniger als

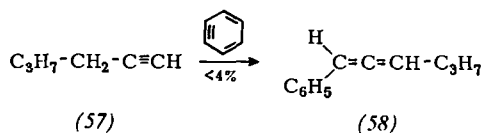
4-proz. Ausbeute<sup>[52]</sup>, während 1-Äthoxypropin (59) u.a. (61) und (62) liefert. Diese beiden Bisaddukte scheinen der Reaktion des intermediär auftretenden Allens (60) mit überschüssigem Dehydrobenzol zu

[49] Siehe G. Maier, Angew. Chem. 79, 446 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 402 (1967).

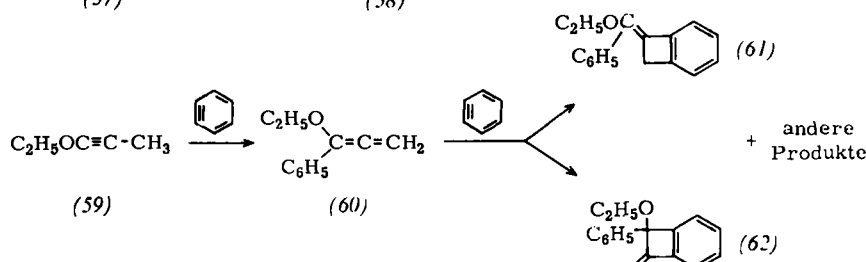
[50] M. J. Goldstein u. A. H. Gevirtz, Tetrahedron Letters 1965, 4413.

[51] a) J. M. Cinnamon u. K. Weiss, J. org. Chemistry 26, 2644 (1961); b) G. O. Schenck, E. Koerner von Gustorf, B. Kim, G. v. Büna u. G. Pfundt, Angew. Chem. 74, 510 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 516 (1962); c) E. Koerner von Gustorf, persönliche Mitteilung; d) E. Koerner von Gustorf u. D. V. White, unveröffentlicht.

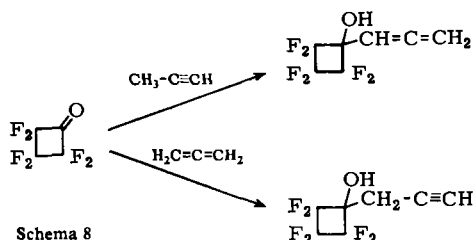
[52] M. Stiles u. A. Haag, persönliche Mitteilung an R. W. Hoffmann, zit. in R. W. Hoffmann: Dehydrobenzene and Cycloalkynes. Academic Press, New York 1967, S. 198.



Produkt als Diels-Alder-Addukt angesehen<sup>[55b-55d]</sup>; nachdem jedoch die Struktur des Caryophyllens aufgeklärt war, leitete Nickon Struktur (64) für das Pro-



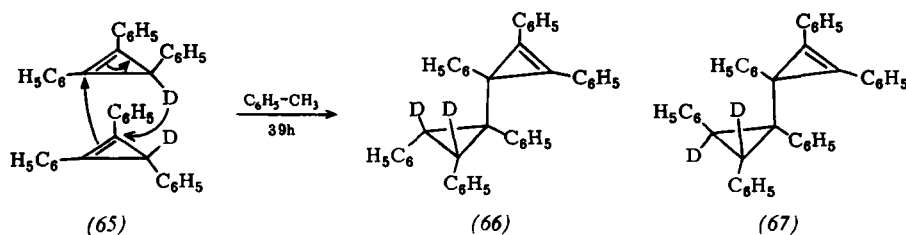
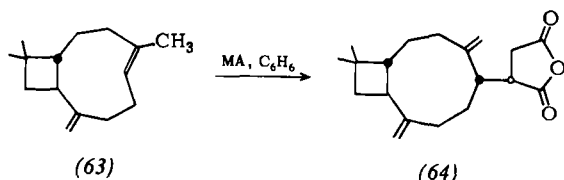
entstammen<sup>[53]</sup>. Ob (58) und (60) in einem konzertierten Prozeß entstehen, ist noch nicht geklärt. Ein weiteres „Rekord-Enophil“ ist Perfluorocyclobutanon, das mit Propin und sogar mit Allen die En-Reaktion



eingeht (Schema 8)<sup>[54]</sup>. Tetramethylallen liefert glatt mit Azodicarbonsäureestern sowie mit 5-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion die entsprechenden En-Addukte bei Raumtemperatur<sup>[51d]</sup>; bei diesen Reaktionen greift das Enophil natürlich am zentralen C-Atom des Tetramethylallens an.

## 2.7. Gespannte $\pi$ - und $\sigma$ -Bindungen

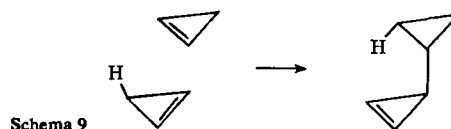
Olefine mit gespannten Doppelbindungen scheinen für En-Reaktionen besonders geeignet zu sein. Beispielsweise reagiert das natürlich vorkommende Sesquiter-



pen Caryophyllen (63), das eine gespannte *trans*-Doppelbindung enthält, in siedendem Benzol glatt mit Maleinsäureanhydrid<sup>[55]</sup>. Ursprünglich wurde das

dukt ab<sup>[55a]</sup>. Wenn der vergleichsweise energiereiche Singulett-Sauerstoff als Enophil verwendet wird, reagiert Caryophyllen allerdings nur etwa 5- bis 6-mal rascher als sein *cis*-Isomeres<sup>[55e]</sup>. Die exocyclische Doppelbindung wird von Singulett-Sauerstoff nicht angegriffen<sup>[55f]</sup>, obwohl sie leichter zugänglich ist.

Das deuterierte Triphenylcyclopropen (65) dimerisiert beim Erhitzen in Toluol in 20-proz. Ausbeute; das Produkt wurde als *cis*-Dimeres (66) und nicht als *trans*-Dimeres (67) formuliert, weil bei der Bildung von (66) das Deuterium zur sterisch weniger gehinderten Seite des zweiten Cyclopropensystems übergeht<sup>[56]</sup>. Noch eindrucksvoller ist die Dimerisierung von Cyclopropen selbst, die Dowd und Gold<sup>[57]</sup> vor kurzem untersuchten. Dieser Kohlenwasserstoff polymerisiert schon bei Raumtemperatur mit explosionsartiger Heftigkeit. Wenn man ihn aber in Dichlormethanlösung bei  $-25^\circ\text{C}$  reagieren läßt, kann das äußerst labile



Dimere isoliert werden (Schema 9). Diese Reaktion ist vermutlich kein Radikalprozeß, wie früher angenommen wurde, da weder Zusätze von Nitrobenzol noch von *p*-Benzochinon die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflussen.

Ebenfalls interessant ist das Verhalten einiger überbrückter *cis-trans*-1,5-Cyclooctadiene, deren *trans*-

Doppelbindung beträchtlich verdrillt ist. So dimerisiert das Photoaddukt (68) aus Benzol und Isopren zu (69), einer einheitlichen Substanz oder einer Mischung zweier Stereoisomere, bereits unterhalb Raumtemperatur<sup>[58a]</sup>! Im Gegensatz dazu liefert das Olefin (70) mit seiner unsubstituierten *trans*-Doppel-

[53] H. H. Wasserman u. J. M. Fernandez, J. Amer. chem. Soc. 90, 5322 (1968).

[54] D. C. England, J. Amer. chem. Soc. 83, 2205 (1961).

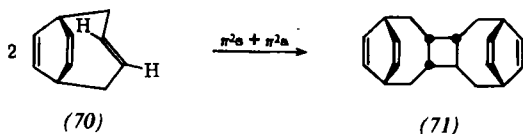
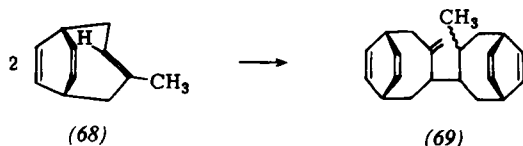
[55] a) A. Nickon, J. Amer. chem. Soc. 77, 1190 (1955); b) L. Ruzicka, P. A. Plattner u. G. Balla, Helv. chim. Acta 24, 1219 (1941); c) L. Ruzicka u. W. Zimmermann, ibid. 18, 219 (1935); d) H. N. Rydon, J. chem. Soc. (London) 1939, 537; F. A. Litt u. A. Nickon, Advances Chem. Ser. 77, Amer. chem. Soc. 1968, S. 118; f) K. H. Schulte-Elte u. G. Ohloff, Helv. chim. Acta 51, 494 (1968).

[56] R. Breslow u. P. Dowd, J. Amer. chem. Soc. 85, 2729 (1963).

[57] P. Dowd u. A. Gold, Tetrahedron Letters 1969, 85.

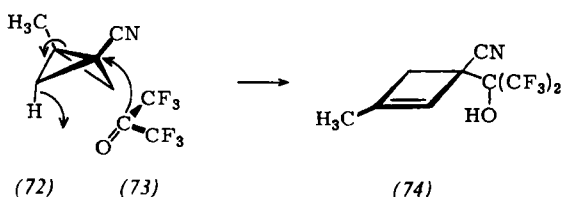
[58] a) K. Kraft u. B. Koltzenburg, Tetrahedron Letters 1967, 4723; b) 1967, 4357.





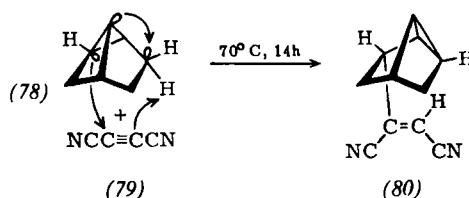
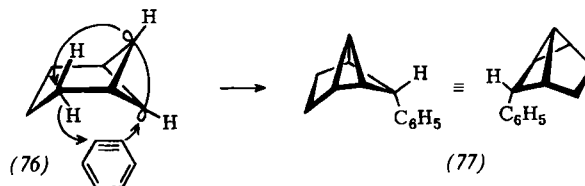
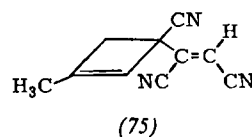
bindung in einer symmetrie-erlaubten ( $\pi^2_s + \pi^2_a$ )-Cycloaddition<sup>[59]</sup> den Pentacyclus (71)<sup>[58b]</sup>.

Beachtung verdienen auch die Reaktionen gespannter Kohlenwasserstoffe wie Bicyclo[1.1.0]butan und Bicyclo[2.1.0]pentan, deren „Null-Brücken“ stark ungesättigten Charakter haben<sup>[60]</sup>. 3-Methylbicyclo[1.1.0]butan-1-carbonitril (72) wurde mit vielen Olefinen und Carbonylverbindungen umgesetzt; mit Hexafluoracetone in Äther bildet sich unterhalb Raum-

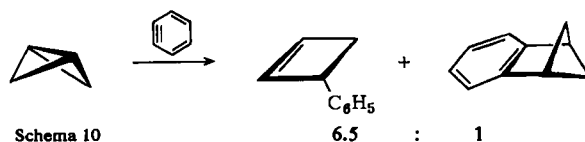


temperatur das Cyclobutenderivat (74) in 82-proz. Ausbeute<sup>[61a]</sup>. Dicyanacetylen gibt (75) und drei nicht identifizierte Nebenprodukte in sehr geringen Mengen<sup>[61b]</sup>.

Analog setzt sich 1,3-Dimethylbicyclo[1.1.0]butan mit Dehydrobenzol<sup>[62a]</sup>, Hexafluoracetone<sup>[62b]</sup> und Maleinsäureanhydrid<sup>[62b]</sup> um. Das Bicyclobutan (76) mit Propanobridge reagiert mit Dehydrobenzol in 61-proz. Ausbeute zu (77)<sup>[63]</sup>, während der Kohlenwasserstoff (78), der das Bicyclo[2.1.0]pentansystem als Struktur-

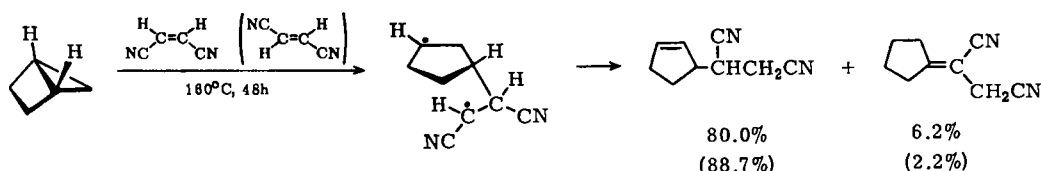


Häufig geben Bicyclobutane und -pentane mit Olefinen nicht nur En-Produkte, sondern auch Cycloaddukte. In diesem Fall ist eine schrittweise Reaktion über Biradikale zumindest für die Bildung des Cycloaddukts gesichert (vgl. auch Schema 3). Beispielsweise entsteht aus Bicyclobutan und Dehydrobenzol als Nebenprodukt ein Tricyclus (s. Schema 10)<sup>[65]</sup>; im Gegensatz dazu liefert 1,3-Dimethylbi-



cyclo[1.1.0]butan unter den gleichen Bedingungen nur das En-Addukt<sup>[62a]</sup>.

Fünf von sieben Produkten konnten bei der Reaktion von Bicyclo[2.1.0]pentan mit Malein- und mit Fumarsäurenitril identifiziert werden (Schema 11; Ausbeuteangaben in Klammern beziehen sich auf Fumarsäure-



element enthält, mit Dicyanacetylen (79) den Tricyclus (80) in 46-proz. Ausbeute liefert<sup>[64]</sup>.

[59] R. B. Woodward, Vorträge auf dem IUPAC-Symposium über Valenzisomerisierung, Karlsruhe, Sept. 1968, und dem Symposium über Orbitalsymmetrie-Beziehungen in der organischen Chemie, Cambridge (England), Jan. 1969.

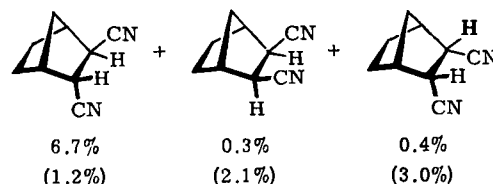
[60] M. Pomerantz u. E. W. Abrahamson, J. Amer. chem. Soc. 88, 3970 (1966).

[61] a) E. P. Blanchard jr. u. A. Cairncross, J. Amer. chem. Soc. 88, 487 (1966); b) P. G. Gassman u. K. T. Mansfield, ibid. 90, 1517 (1968).

[62] a) M. Pomerantz, G. W. Gruber u. R. N. Wilke, J. Amer. chem. Soc. 90, 5040 (1968); b) M. R. Rifi, ibid. 89, 4442 (1967).

[63] P. G. Gassman u. G. D. Richmond, J. Amer. chem. Soc. 90, 5637 (1968).

[64] P. G. Gassman u. G. D. Richmond, Chem. Commun. 1968, 1630.



Schema 11

nitril). Die drei isomeren 2,3-Dicyannorbornane entstehen bei jeder der beiden Reaktionen; folglich müssen bei Maleinsäure- und Fumarsäurenitril intermediär Rotationen um die zentrale CC-Bindung stattgefunden

[65] M. Pomerantz, J. Amer. chem. Soc. 88, 5349 (1966).

den haben. Da eine konzertierte Bildung der Cycloaddukte wegen der Erhaltung der Orbitalsymmetrie verboten ist, läßt sich die Reaktion am besten über ein Biradikal als Zwischenprodukt erklären, in welchem die Rotation mit der intramolekularen Radikal-Rekombination konkurrieren kann<sup>[66]</sup>. 1:1-Cycloaddukte, die sich vom Bicyclo[2.1.1]hexan-Skelett (81) ableiten, können auch bei Reaktionen von 3-Methylbicyclo[1.1.0]butan-1-carbonitril (72) mit Äthylen,



Butadien, Styrol, Acrylsäure-, Maleinsäure- und Fumarsäurenitril sowie 1-Dimethylamino-cyclopenten<sup>[67]</sup> isoliert werden.

Grundsätzlich könnte das Enophil die „Null-Brücke“ von der *exo*- oder von der *endo*-Richtung her angreifen (82). Zwei Beispiele – die Bildung der *endo*-Adukte (77) und (80) – zeigen, daß die Rückseite der „Null-Brücke“ dem Angriff des Enophils weniger Widerstand entgegensetzt. Viele weitere Arbeiten mit deuteriummarkierten Substanzen legen nahe, daß der *endo*-Angriff typisch für diese Reaktionen ist<sup>[68,69]</sup>.

### 3. Das Enophil

#### 3.1. Alkene

Eines der am häufigsten verwendeten Enophile dieser Art ist Maleinsäureanhydrid. Seine Reaktionen mit Caryophyllen<sup>[55]</sup> und mit natürlich vorkommenden ungesättigten Fettsäuren sowie ihren Estern<sup>[2,3]</sup> bildeten die ersten Beispiele für En-Reaktionen, an denen nur C-Atome beteiligt waren. Seitdem sind viele weitere Beispiele bekannt geworden<sup>[12,14,70]</sup>. Typische Bedingungen für Reaktionen einfacher Allylverbindungen sind 20 Std., 220 °C und ein aromatisches Lösungsmittel. Trichlorbenzol ist besonders geeignet, da sein hoher Kochpunkt (200–210 °C) das Arbeiten im Autoklaven entbehrlich macht. Eine Polymerisation der Reaktanden wird durch Zusatz von Thionin oder Phenthiazin unterdrückt. Unter diesen Bedingungen wurden En-Adukte in maximal 80-proz. Ausbeute isoliert<sup>[71]</sup>.

[66] P. G. Gassman, K. T. Mansfield u. T. J. Murphy, J. Amer. chem. Soc. 91, 1648 (1969).

[67] A. Cairncross u. E. P. Blanchard jr., J. Amer. chem. Soc. 88, 496 (1966).

[68] a) W. R. Roth u. M. Martin, Tetrahedron Letters 1967, 3865, 4695; Liebigs Ann. Chem. 702, 1 (1967); b) E. L. Alred u. R. L. Smith, J. Amer. chem. Soc. 89, 7133 (1967).

[69] Siehe auch M. Pomerantz u. R. N. Wilke, Tetrahedron Letters 1969, 463.

[70] J. Ross, A. I. Gebhart u. J. F. Gerecht, J. Amer. chem. Soc. 68, 1373 (1946); K. Alder u. H. Söll, Liebigs Ann. Chem. 565, 57 (1949).

[71] W. Stumpf, F. Derichs, K. Rombusch u. W. Franke, Liebigs Ann. Chem. 687, 124 (1965).

Tetracyanäthylen scheint nur selten als Enophil verwendet worden zu sein<sup>[35,72]</sup>.  $\alpha,\beta$ -Ungesättigte Ketone<sup>[73]</sup>, Ester<sup>[73]</sup> und Nitrile<sup>[73a]</sup>, in denen die CC-Doppelbindung durch nur eine elektronenziehende Gruppe aktiviert ist, sind weniger reaktiv als Maleinsäureanhydrid.

#### 3.2. Alkine

Acetylen reagiert bei 350 °C unter besonderen Bedingungen mit Isobutylen<sup>[7]</sup>. Acetylendicarbonsäureester<sup>[50,73b,74]</sup>, Propiolsäureester<sup>[73b,74]</sup> und Dicyanacetylen<sup>[61b,64]</sup> setzen sich im allgemeinen unter 200 °C um, sogar mit nicht aktivierten En-Komponenten. Hexafluor-2-buten bildet mit Isobutylen und 2-Buten schnell 1,4-Diene (Schema 12); es ist offenbar



Schema 12

schwierig, dabei das Monoaddukt zu isolieren. Das weniger reaktive Trifluorpropin setzt sich erst bei ca. 225 °C um<sup>[74]</sup>.

Das stark elektrophile Dehydrobenzol ist eines der stärksten Enophile. Einfache Allylverbindungen wie Isobutylen<sup>[75a]</sup>, 2,3-Dimethyl-2-buten<sup>[75b]</sup> und Cyclohexen<sup>[75c]</sup> werden unter Verschiebung der Doppelbindung schnell phenyliert. Bei offenkettigen Dienen kann die En-Synthese erfolgreich mit der Diels-Alder-Addition konkurrieren, weniger dagegen bei cyclischen Dienen, die ausschließlich in der für eine (4+2)-Addition notwendigen cisoiden Konformation vorliegen (Tabelle 3). Anscheinend bilden sich bei allen drei in

Tabelle 3. Vergleich von En-Reaktion und Diels-Alder-Addition bei Umsetzungen von Dehydrobenzol mit konjugierten Dienen.

Nr.	Olefin	Produkte	Lit.
1		 15% + 13%	[75a]
2		 27-40% + ≈ 5% + 5%	[75a]
3		 19% + 50%	[75d]

[72] T. L. Cairns u. B. C. McKusick, Angew. Chem. 73, 520 (1961).

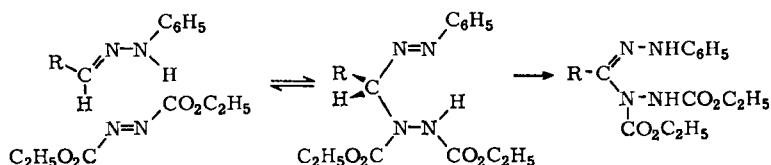
[73] a) C. J. Albisetti, N. G. Fisher, M. J. Hogsd u. R. M. Joyce, J. Amer. chem. Soc. 78, 2637 (1956); b) K. Alder u. H. von Brachel, Liebigs Ann. Chem. 651, 141 (1962).

[74] J. C. Sauer u. G. N. Sausen, J. org. Chemistry 27, 2730 (1962).

[75] a) G. Wittig u. H. Dürr, Liebigs Ann. Chem. 672, 55 (1964); b) G. Wittig u. R. W. Hoffmann, Chem. Ber. 95, 2718 (1962); c) H. E. Simmons, J. Amer. chem. Soc. 83, 1657 (1961); s. auch J. A. Kampmeier u. A. B. Rubin, Tetrahedron Letters 1966, 2853; d) R. Huisgen u. R. Knorr, Tetrahedron Letters 1963, 1017.

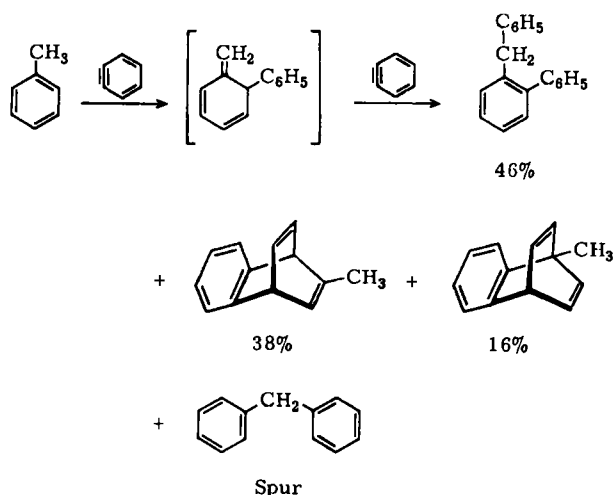
Tabelle 3 genannten Reaktionen weitere, noch nicht identifizierte Produkte<sup>[75a, 75d]</sup>. Interessanterweise gehen sogar Alkylbenzole und Alkyl-naphthaline die En-Reaktion mit Dehydrobenzol ein, wie Friedman kürz-

gen reagiert: Mehrstündiges Erhitzen auf 80 °C genügt zur Vervollständigung der Reaktion<sup>[8, 77]</sup>. Der Ester geht auch En-Reaktionen mit konjugierten Dienen und Trienen, 1,4-Dienen und Aldehydhydrazonen ein



Schema 13

lich zeigte. So ist beispielsweise das Hauptprodukt (46 %) bei der Reaktion von Toluol mit Dehydrobenzol überraschenderweise 2-Benzyl-biphenyl, das sich in einer „Doppel-En-Reaktion“ bildet; die Diels-Alder-Addition und die Einschiebung zu Diphenylmethan (Spur) sind hier weniger wichtig (Schema 12a).



Schema 12a

Äthylbenzol und Isopropylbenzol reagieren ähnlich, aber tert.-Butylbenzol, welches keinen allylischen Wasserstoff enthält, bildete wie erwartet kein En-Produkt. Tetrafluor- und Tetrachlordehydrobenzol geben nur Cycloaddukte mit Toluol.

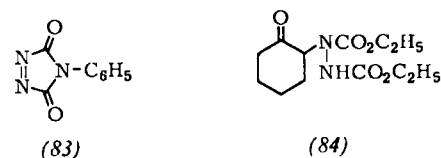
1-Methylnaphthalin und Dehydrobenzol reagieren ausschließlich zu (4+2)-Cycloaddukten mit bevorzugtem Angriff (63 %) des methylierten Ringes. Im Gegensatz dazu bildet 2-Methylnaphthalin nicht nur die beiden Diels-Alder-Addukte, sondern auch das Doppel-En-Produkt 2-Benzyl-1-phenylnaphthalin in 38-proz. Ausbeute. Offenbar beruht dieser Unterschied auf einem einfachen elektronischen Effekt, d.h. Eno-phile wie elektrophile Agentien greifen den elektronenreicheren  $\alpha$ -Kohlenstoff von Naphthalinen bevorzugt an<sup>[76]</sup>. Zusammenfassend gilt, daß Alkine bei der En-Reaktion schneller als vergleichbare Alkene reagieren (s. auch Abschnitt 6.1).

### 3.3. Azoverbindungen

Die bei En-Reaktionen am häufigsten verwendete Azoverbindung ist Azodicarbonsäure-diäthylester, der mit Allylverbindungen unter recht milden Bedingun-

[76] L. Friedman u. J. M. Brinkley, persönliche Mitteilung.

(Schema 13)<sup>[78]</sup>. In *cis*-Azoverbindungen wie photochemisch erzeugtem Azodicarbonsäureester<sup>[25, 26, 79]</sup> und in 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion<sup>(83)</sup><sup>[27]</sup> sind



dagegen die dienophilen Eigenschaften beträchtlich verstärkt. (83) ist ein „Rekord-Dienophil“, das mit zahlreichen konjugierten Dienen<sup>[27, 80]</sup> und mit Cycloheptatrien<sup>[27]</sup> reagiert.

Bekanntlich entfernt Azodicarbonsäure-diäthylester leicht Wasserstoff aus anderen Verbindungen. Beispielsweise oxidiert es primäre und sekundäre Alkohole, Thiole, Aniline und Hydrazobenzol zu Aldehyden, Ketonen, Disulfiden, Azobenzolen bzw. Azobenzol, wobei der Ester in das Hydrazinderivat übergeht<sup>[81a]</sup>. Ähnlich kann er auch aus Äthern<sup>[81b]</sup> und Sulfiden<sup>[81c]</sup>  $\alpha$ -ständigen Wasserstoff entfernen. Die Reaktion mit Cyclohexanon liefert (84); die Bildung dieser Verbindung wird von Radikalinitiatoren schwach, von Basen aber stark beschleunigt<sup>[81d]</sup>.

### 3.4. Carbonylverbindungen

Die technisch interessante Reaktion von Formaldehyd mit Olefinen wurde sehr eingehend studiert. Wenn die Reaktion thermisch ohne Katalysator ausgeführt wird, entstehen im allgemeinen die bei einer En-Reaktion erwarteten Produkte. Über den Verlauf säureka-

[77] O. Achmatowicz u. O. Achmatowicz jr., Roczniki Chem. 37, 317 (1963).

[78] B. T. Gillis u. F. A. Daniher, J. org. Chemistry 27, 4001 (1962).

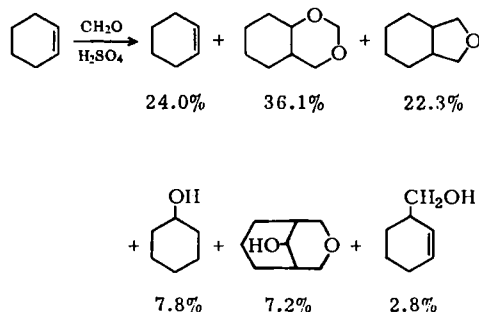
[79] 1,4-Cycloadditionen von Azodicarbonsäure-diäthylester s. B. T. Gillis in J. Hamer: 1,4-Cycloadditions. Academic Press, New York 1967, S. 143.

[80] J. Sauer u. B. Schröder, Chem. Ber. 100, 678 (1967).

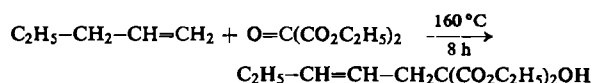
[81] a) F. Yoneda, K. Suzuki u. Y. Nitta, J. Amer. chem. Soc. 88, 2328 (1966); b) R. C. Cookson, I. D. R. Stevens u. C. T. Watts, Chem. Commun. 1965, 259; c) R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan u. H. Vorbrüggen, J. Amer. chem. Soc. 88, 852 (1966); d) R. Huisgen u. F. Jakob, Liebigs Ann. Chem. 590, 37 (1954).

[82] O. Kovacs u. I. Kovari, Magyar kém. Folyóirat 70, 223 (1964); Chem. Abstr. 61, 5528b (1964).

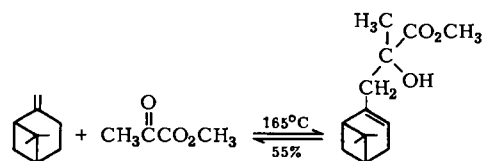
Die Reaktion von Cyclohexen mit Formaldehyd in verdünnter Schwefelsäure möge als Beispiel dafür dienen, welche komplizierte Produktmischungen entstehen können (Schema 14)<sup>[82]</sup>. Die Anwesenheit von



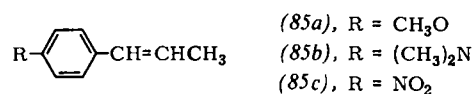
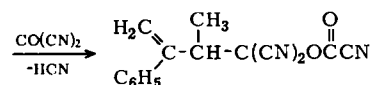
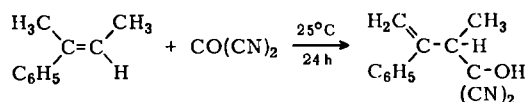
Es wurden auch zahlreiche Ketone als Enophile eingesetzt. Mesoxalsäurediäthylester reagiert mit 1-Penten (Schema 15), Cyclohexen und  $\alpha$ -Methylstyrol;



als Enophil scheint es wirksamer als Formaldehyd, aber weniger aktiv als Carbonyldicyanid zu sein<sup>[85]</sup>. Methylpyruvat und  $\beta$ -Pinen bilden reversibel ein Addukt (55-proz. Ausbeute, Schema 16)<sup>[86]</sup> (s. auch Abschnitt 5.2).

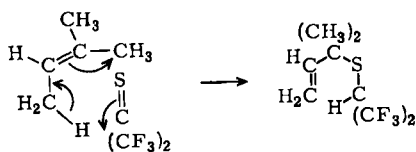


En-Reaktionen mit Carbonyldicyanid wurden von einer polnischen Arbeitsgruppe studiert. Die primär gebildeten Alkohole sind im allgemeinen nicht so leicht isolierbar, denn da sie ziemlich sauer sind, verlieren sie leicht Blausäure und reagieren mit einem zweiten Molekül Carbonyldicyanid (Schema 17)<sup>[88]</sup>. In Analogie zur Diels-Alder-Addition setzen sich elektronenreiche En-Komponenten wie das *p*-Methoxystyrol-derivat (*85a*) und noch besser (*85b*) schnell mit Carbonyldicyanid um<sup>[89a]</sup>, während das elektronenarme (*85c*) nicht reagiert<sup>[89b]</sup>. En-Reaktionen mit Phosgen und Carbonyldifluorid sind unseres Wissens noch nicht oder erfolglos versucht worden<sup>[84]</sup>. Möglicherweise waren die verwendeten En-Komponenten nicht reaktiv genug, oder die Primäraddukte setzten Säure frei, die Reaktanden und Produkte zerstörte (s. auch Schema 17). Das Abfangen der Säure könnte Abhilfe schaffen.



[90] W. J. Middleton, J. org. Chemistry 30, 1390 (1965).

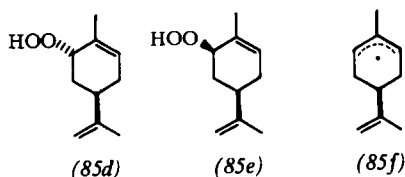
Die Produkte sind entgegengesetzt wie bei der En-Reaktion mit Carbonylverbindungen orientiert (s. Abschnitt 6.1) [91].



Schema 18

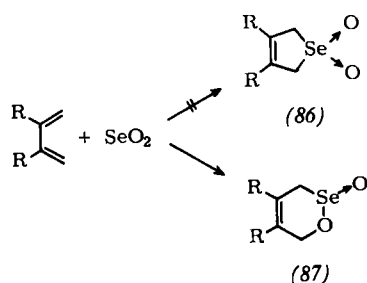
### 3.5. Singulett-Sauerstoff

Die farbstoff-sensibilisierte Photooxygenierung von Olefinen und Dienen ist seit langem bekannt [16,92], aber erst kürzlich konnte Foote [16] zeigen, daß die reaktive Zwischenstufe der erste angeregte Singulett-Zustand von molekularem Sauerstoff [ $O_2(^1\Delta_g)$ ] ist, der sich nur 22 kcal oberhalb des Grundzustands befindet;  $O_2(^1\Delta_g)$  gleicht elektronisch dem Äthylen, ist aber vergleichsweise elektronenarm. Die Reaktionen mit Singulett-Sauerstoff haben Wesentliches zum mechanistischen Verständnis der En-Reaktion beigetragen. Sie führen zu Allylhydroperoxiden, die sich glatt zu Allylkoholen reduzieren lassen. Die von Limonen (16) abgeleiteten Alkohole sind Naturprodukte und bilden sich im Falle der Carveylalkohole über die Carveylhydroperoxide (85d) und (85e) unter vollständiger Erhaltung der Chiralität an C-4, d.h. bei dieser Reaktion wird nicht die Zwischenstufe (85f) eines substituierten Cyclohexenylradikals durchlaufen, die ja symmetrisch ist [20a].



### 3.6. Schwefeltrioxid und Selendioxid

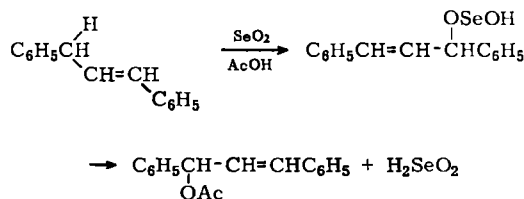
Schwefeltrioxid reagiert mit zahlreichen En-Komponenten [93]. Man nimmt an, daß die Sulfonsäure (7) aus Methylcyclopentan in konzertierter Reaktion



[91] W. J. Middleton, J. org. Chemistry 30, 1395 (1965); W. J. Middleton, E. G. Howard u. W. H. Sharkey, J. Amer. chem. Soc. 83, 2589 (1961).

[92] Siehe K. Gollnick, Adv. Photochemistry 6, 1 (1968); Verhalten von Singulett-Sauerstoff als Dienophil s. K. Gollnick u. G. O. Schenck in J. Hamer: 1,4-Cycloaddition Reactions. Academic Press, New York 1967, S. 255.

entsteht [13]. Die Ansicht, daß Selendioxid mit substituierten Butadienen cyclische Selenone (86) bildet, wurde kürzlich revidiert: Anders als Schwefeldioxid wirkt es als Dienophil und liefert stattdessen die Addukte (87) [94]. Demnach ist der Schluß naheliegend, daß Selendioxid auch enophile Eigenschaften hat und die Oxidation von Allylverbindungen mit dieser Verbindung zumindest teilweise über eine En-Reaktion abläuft. Nach Schäfer [10] und Trachtenberg [95] bildet sich zunächst ein hypothetischer Selen(II)-ester, der zu den Produkten solvolysiert wird (Schema 19). Was oben über die Prins-Reaktion gesagt wurde, gilt noch verstärkt für diese Reaktion, d.h. die Produkte der kinetischen Steuerung sind nur schwierig zu fassen.



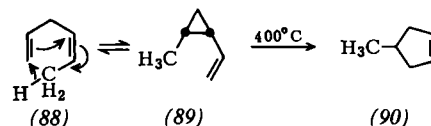
Schema 19

## 4. Intramolekulare En-Reaktionen

### 4.1. 1,3- und 1,4-Diene

Die bei 150–200 °C verlaufende 1,5-Wasserstoffverschiebung von *cis*-1,3-Pentadienen (Schema 2) kann als intramolekulare En-Reaktion angesehen werden. Die einfachste „Homo-Variante“ dieser Reaktion ist die Isomerisierung von *cis*-1,4-Hexadien (88); bei 400 °C stellt sich schnell ein Gleichgewicht mit (89) ein, aus dem irreversibel 4-Methyl-1-cyclopenten (90) entsteht [96] (vgl. auch [6,97,98]).

1,5-Diene reagieren unter 3,3-Verschiebung (Cope-Umlagerung).



[93] F. G. Bordwell, C. M. Suter u. A. J. Webber, J. Amer. chem. Soc. 67, 827 (1945); Verhalten von Schwefeltrioxid als Dienophil s. F. G. Bordwell, R. D. Chapman u. C. E. Osborne, ibid. 81, 2002 (1959).

[94] W. L. Mock u. J. H. McCausland, Tetrahedron Letters 1968, 391.

[95] E. N. Trachtenberg in R. L. Augustine: Oxidation. Marcel Dekker, New York 1969; s. auch G. Büchi u. H. Wüest, J. org. Chemistry 34, 857 (1969).

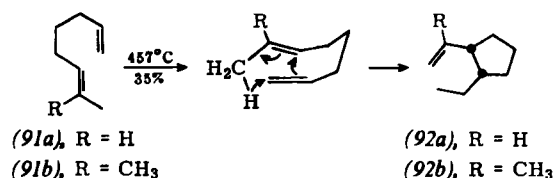
[96] W. R. Roth u. J. König, Liebigs Ann. Chem. 688, 28 (1965).

[97] D. S. Glass, R. S. Boikess u. S. Winstein, Tetrahedron Letters 1966, 999; H. M. Frey u. R. Walsh, Chem. Reviews 69, 103 (1969).

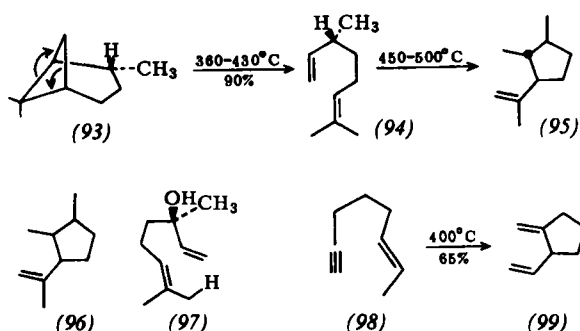
[98] E. N. Marvell, D. R. Anderson u. J. Ong, J. org. Chemistry 27, 1109 (1962); A. Habich, R. Barner, R. M. Roberts u. H. Schmid, Helv. chim. Acta 45, 1943 (1962); R. M. Roberts u. R. G. Landolt, J. Amer. chem. Soc. 87, 2281 (1965); R. M. Roberts, R. N. Greene, R. G. Landolt u. E. W. Heyer, ibid. 87, 2282 (1965); A. Habich, R. Barner, W. von Phillipsborn u. H. Schmid, Helv. chim. Acta 48, 1297 (1965); G. Fräter u. H. Schmid, ibid. 49, 1957 (1966); R. M. Roberts u. R. G. Landolt, J. org. Chemistry 31, 2699 (1966); A. Jefferson u. F. Scheinmann, Chem. Commun. 1966, 239, 316.

## 4.2. 1,6-Diene

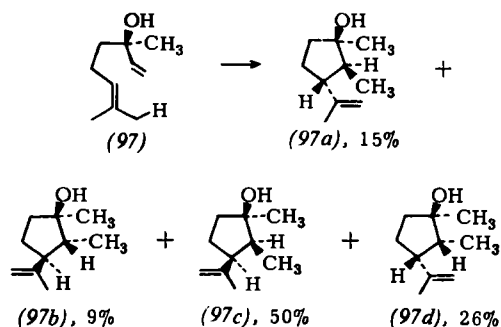
Eine Mischung von *cis*- und *trans*-1,6-Octadien (91a) soll bei hoher Temperatur ausschließlich zum *cis*-Cyclopentaderivat (92a) cyclisieren; auch (91b) soll nur das *cis*-Isomere (92b) liefern<sup>[99]</sup>. Im Gegensatz



dazu soll 3,7-Dimethyl-1,6-octadien (94), das in 90-proz. Ausbeute<sup>[100a]</sup> aus *cis*-Pinan (93) über die Umkehrung einer (2+2)-Addition erhalten werden kann, unter den genannten Bedingungen zu einer Mischung der isomeren Cyclopentane (95) (Hauptprodukt) und



(96) (Nebenprodukt) cyclisieren<sup>[101]</sup>. Viel genauer ist die Stereochemie der Cyclisierung des Linalools (97) untersucht worden. Dabei zeigte sich, daß sich *alle vier möglichen* diastereomeren Plinole (97a)–(97d) bilden.



Die Bildungstendenz der vier Isomeren steht in qualitativem Einklang mit der Zahl der Modellbetrachtungen für den Übergangszustand der Cyclisierung abgeleiteten günstigen und ungünstigen Konformationen<sup>[101a]</sup>. 6-Octen-1-in (98) cyclisiert bei 400°C in 65-proz. Ausbeute zu (99). Selbstverständlich erfordert der Bruch einer acetylenischen  $\pi$ -Bindung weniger Energie

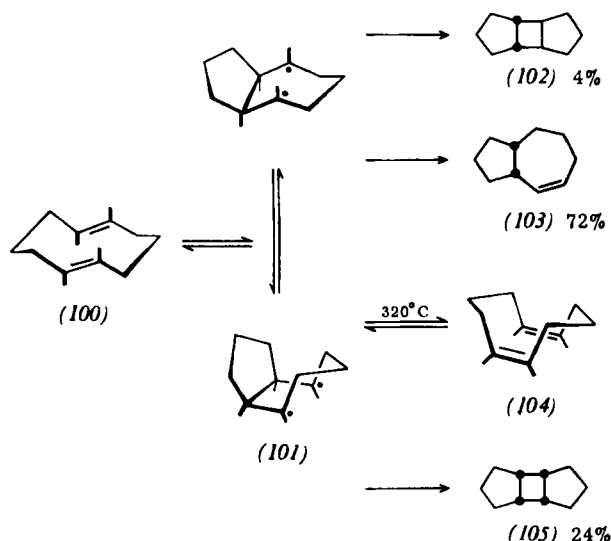
[99] W. D. Huntsman, V. C. Solomon u. D. Eros, J. Amer. chem. Soc. 80, 5455 (1958).

[100] a) R. Rienäcker, Brennstoff-Chem. 45, 206 (1964); b) R. Rienäcker u. G. Ohloff, Angew. Chem. 73, 240 (1961).

[101] H. Pines, N. E. Hoffman u. V. N. Ipatieff, J. Amer. chem. Soc. 76, 4412 (1954); s. auch W. D. Huntsman u. T. H. Curry, ibid. 80, 2252 (1958).

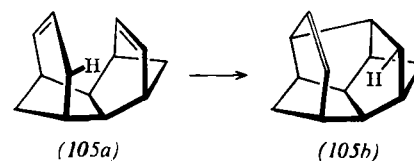
[101a] H. Strickler, G. Ohloff u. E. sz. Kováts, Helv. chim. Acta 50, 759 (1967).

als der einer äthylenischen  $\pi$ -Bindung, und das Alkenin ist noch genügend flexibel für den Ringschluß<sup>[102]</sup>. Eine interessante intramolekulare En-Reaktion eines 1,6-Diens beschrieb Roth<sup>[6]</sup>: Beim Erhitzen auf nur 250°C isomerisiert das gespannte *trans,trans*-1,6-Cyclodecadien (100) zu einer Mischung von (102), (103), (105) sowie *cis,cis*-1,6-Cyclodecadien (104). Das gleiche Gemisch wird aus *cis,cis*-1,6-Cyclodecadien bei 320°C erhalten. Diese Ergebnisse lassen sich



am besten mit der biradikalischen Zwischenstufe (101) erklären, die nicht nur das Hauptprodukt (103) bildet, sondern auch in die isomeren Cyclobutanderivate (102) und (105) übergeht (s. auch Schema 3). Molekülmodelle zeigen, daß eine konzertierte intramolekulare En-Reaktion von *cis,cis*-1,6-Cyclodecadien geometrisch nicht möglich ist. Die Umwandlung von (100) in (103) und die von (104) in (103) sind Beispiele für schrittweise, durch die Konformation begünstigte En-Reaktionen.

Die beiden  $\pi$ -Bindungen in (105a) sind zwar relativ spannungsfrei, aber starr in fast parallelen Ebenen im Abstand von nur etwa 2 Å fixiert. (105a) cyclisiert be-



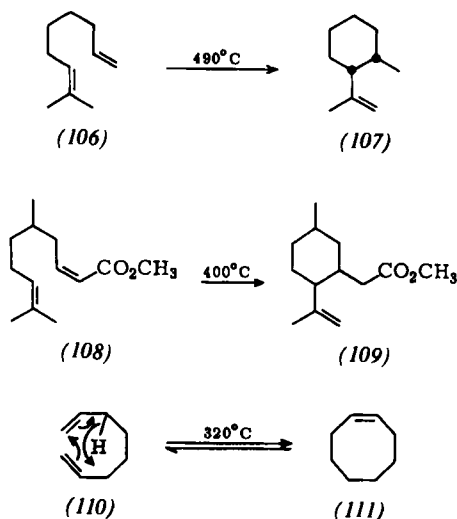
reits bei 45°C mit einer Halbwertszeit von ungefähr 6 Std. zu (105b)<sup>[102a]</sup>! Das einfachste 1,6-Dien, 1,6-Heptadien, hat keine terminale Methylgruppe und reagiert selbst bei 500°C nicht unter Ringschluß<sup>[99]</sup>.

## 4.3. 1,7-Diene

Durch Cyclisierung von 1,7-Dienen entstehen wie erwartet sechs- oder achtgliedrige Ringe. Cyclohexanderivate werden bei intramolekularen En-Reaktionen im allgemeinen langsamer als Cyclopentanderivate

[102] W. D. Huntsman u. R. P. Hall, J. org. Chemistry 27, 1988 (1962).

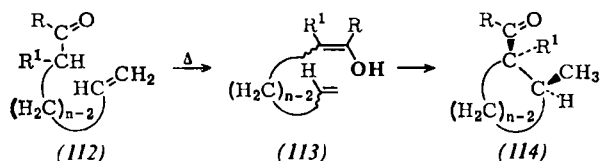
[102a] J. M. Brown, J. chem. Soc. (London) B 1969, im Druck.



gebildet. So reagiert 8-Methyl-1,7-nonadien (106) selbst bei 440 °C noch nicht unter Ringschluß; erst bei 490 °C entsteht (107) in annehmbarer Ausbeute<sup>[\*]</sup>. Die Einführung einer terminalen Methoxycarbonylgruppe wie in (108) erleichtert den Ringschluß, wie die glatte Bildung von drei diastereomeren Menthenacetaten (109) zeigt. Welches Isomere oder welche Isomeren durch kinetisch gesteuerte Reaktion entstehen, ist unbekannt, da die Acetate (109) unter den Reaktionsbedingungen epimerisieren<sup>[103]</sup>. 1,7-Octadien (110) steht oberhalb 320 °C mit Cycloocten (111) im Gleichgewicht. Bei höherer Temperatur ist das offenkettige (110) bevorzugt<sup>[6]</sup> (s. auch Abschnitt 5).

#### 4.4. Ungesättigte Carbonylverbindungen

Conia et al. haben zahlreiche ungesättigte Ketone der allgemeinen Form (112) zu den Cycloalkylketonen (114) cyclisiert. Die Reaktionen gelingen unter recht



milden Bedingungen (ca. 300 °C, 1 Std.); Cyclopentylketone ( $n = 5$ ) werden gewöhnlich in quantitativer Ausbeute gebildet. Sieben- und achthgliedrige Ringe ( $n = 7$  bzw. 8) entstehen in geringerer Ausbeute. Beim Erhitzen von 11-Dodecen-2-on [(112),  $R = \text{CH}_3$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $n = 9$ ] (390 °C, 30 min) bildet sich die Verbindung (114) mit neungliedrigem Alkylring in der respektablen Ausbeute von 30 %<sup>[104]</sup>.

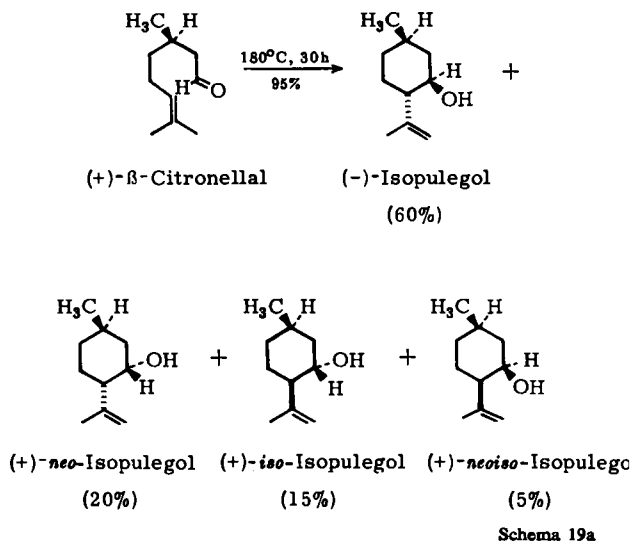
[\*] Allerdings konnte die stereospezifische Bildung des *cis*-Derivats an genauer untersuchten verwandten Beispielen (s.u.) nicht bestätigt werden.

[103] W. D. Huntsman, P. C. Lang, N. L. Madison u. D. A. Uhrick, J. org. Chemistry 27, 1983 (1962).

[104] a) F. Rouessac, P. Le Perche u. J.-M. Conia, Bull. Soc. chim. France 1967, 818; b) P. Le Perche, F. Rouessac u. J.-M. Conia, ibid. 1967, 822; c) 1967, 826; d) J.-M. Conia u. F. Leyendecker, ibid. 1967, 830; e) R. Bloch u. J.-M. Conia, Tetrahedron Letters 1967, 3409; f) J.-M. Conia, Vortrag auf dem Symposium über Synthetische Methoden und Umlagerungen in der Alicyclischen Chemie, Oxford, Juli 1969, und persönliche Mitteilung vom 7. Aug. 1969; g) eine gute Zusammenfassung findet man bei J.-M. Conia, Bull. Soc. chim. France 1968, 3057; Arbeitstechnik: F. Leyendecker, G. Mandville u. J.-M. Conia, ibid., im Druck.

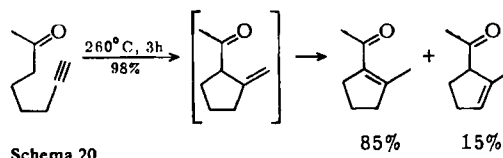
Die Cyclisierung muß über das Enol (113) verlaufen, dessen konzentrierte Bildung aus (112) auf dem Weg einer thermischen 1,3-Wasserstoffverschiebung verboten<sup>[4]</sup> ist. Interessanterweise läßt sich die Bildung des Enols und damit die Cyclisierung durch Spuren von Wasser sowie durch Verwendung von Gefäßen aus gewöhnlichem Glas anstelle von Pyrex katalytisch beschleunigen<sup>[104f]</sup>.

Wenn  $R^1 \neq \text{H}$ , kann das Produkt (114) nicht über eine Enolisierung epimerisieren; nach genaueren Untersuchungen bilden sich *cis*- und *trans*-Isomere<sup>[104f]</sup>.



Die Stereochemie der Cyclisierung von 6-Heptenalen ist am Beispiel des (+)-β-Citronellals von Ohloff<sup>[105a]</sup> eingehend untersucht worden (Schema 19a). Wiederum entstehen alle vier möglichen Diastereomeren in wechselnden Mengenverhältnissen. Bekanntlich ist Isopulegol, das sich in 60-proz. Ausbeute bildet, ein Zwischenprodukt bei der technischen Synthese des (-)-Menthols.

7-Octin-2-on cyclisiert bei 260 °C in praktisch quantitativer Ausbeute zu zwei isomeren Cyclopentenderivaten (Schema 20)<sup>[104g, 105]</sup>.



### 5. Die Retro-En-Reaktion

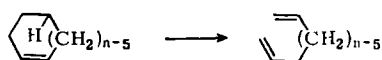
#### 5.1. Acyclische und cyclische Olefine

Aus thermodynamischen Gründen ist die Retro-En-Reaktion bei höheren Temperaturen, die En-Reaktion bei höherem Druck bevorzugt. Das einfachste Bei-

[105] F. Rouessac, P. Le Perche, J.-L. Bouket u. J.-M. Conia, Bull. Soc. chim. France 1967, 3554; R. Bloch, P. Le Perche, F. Rouessac u. J.-M. Conia, Tetrahedron 24, 5971 (1968).

[105a] G. Ohloff, Tetrahedron Letters 1960, Nr. 11, 10; experimenteller Teil: K. H. Schulte-Elte u. G. Ohloff, Helv. chim. Acta 50, 153 (1967).

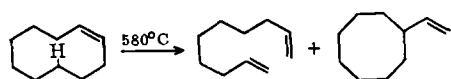
spiel ist die Zersetzung von 1-Penten (s. Schema 1), die oberhalb 400 °C stattfindet. Ob dabei wirklich Äthylen und Propen entstehen, wurde allerdings nicht geprüft [106]. Intramolekulare Varianten der Reaktion



$n = 8-11$

Schema 21

können leichter realisiert werden, besonders in gespannten Cycloalkenen ( $n = 8-11$ ), aus denen  $\alpha,\omega$ -Diene entstehen (Schema 21). Beispielsweise kann *cis*-Cycloocten (111) oberhalb 320 °C in 1,7-Octadien (110) überführt werden [6]. Das stärker gespannte *trans*-Cycloocten öffnet sich bereits bei ca. 250 °C. Reines *trans*-Cyclononen bildet beim Erhitzen auf 500 °C 1,8-Nonadien (85%) und *cis*-Cyclononen (15%), während *cis*-Cyclononen nur ca. 20% des Diens liefert; ca. 80% des Ausgangsmaterials bleiben unverändert [107]. Im Gegensatz dazu erhält man aus *cis*-Cyclodecen nicht nur 1,9-Decadien, sondern auch 5% Vinyln cyclodecen (Schema 22) [100a] (s. Abschn. 6.5).



Schema 22

Es ist vorteilhaft, die Cycloalkene in einem Reaktor umzusetzen, der es gestattet, die Diene sofort nach ihrer Bildung zu entfernen und das Ausgangsmaterial erneut zu zersetzen [100b]. Da die Alkadiene etwa 20 °C niedriger siedend als die entsprechenden Cycloalkene, können die Diene leicht abdestilliert werden. So gelang es unter vermindertem Druck bei etwa 600 °C,  $\alpha,\omega$ -Diene in Ausbeuten von über 90% zu isolieren [100].

## 5.2. Heteroatom-Analoga der Retro-En-Reaktionen

In den letzten hundert Jahren sind zahlreiche Beispiele für Retro-En-Reaktionen an Verbindungen mit Heteroatomen bekannt geworden. Tab. 4 [107a] zeigt Beispiele für Verbindungen, die durch Permutation eines Sauerstoffatoms entstehen. Die Spaltung eines  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Alkohols – entgegengesetzt zur Bildung eines ungesättigten Alkohols aus Allyl- und Carbonyl-

Tabelle 4. Retro-En-Reaktionen in Systemen mit einem Sauerstoffatom.

Nr.	Reaktion
1	
2	
3	
4	

[106] J. F. Norris u. G. Thomson, J. Amer. chem. Soc. 53, 3108 (1931), s. auch [6].

[107] A. T. Blomquist u. P. R. Taussig, J. Amer. chem. Soc. 79, 3505 (1957).

[107a] Weitere Beispiele: A. T. Balaban, Revue roum. Chim. 12, 875 (1967).

verbindung (s. Abschnitt 3.4) läuft bei etwa 500 °C ab, sofern nicht die zusätzliche Allylresonanz sowie andere Faktoren die zu lösende CC-Bindung schwächen

Tabelle 5. Retro-En-Reaktion von  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Alkoholen.

Nr.	Reaktion	Lit.
1		[108]
2		[109]
3		[110]
4		[111]
5		[19b]
6		[111a]

[a]  $E_a = 41.8 \text{ kcal/mol}$ ;  $\Delta S^\ddagger = -4.8 \text{ cal} \cdot \text{grad}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ .

(Tabelle 5). Die beiden ersten Reaktionen in Tabelle 5 sind mit Sicherheit kinetisch gesteuert, während die Reaktionen Nr. 3 und 4 Beispiele für die Konkurrenz zwischen Retro-En-Reaktion und 3,3-Verschiebung (Cope-Umlagerung) sind.

Der En-Zerfall in Nr. 5 wird wahrscheinlich durch die Starrheit des Allylsystems begünstigt, die eine leichtere konformative Einstellung des Übergangszustandes erlaubt (s. auch Abschnitt 6.5). Vermutlich wurde die Retro-En-Reaktion in Schema 16 ebenfalls aus

[108] R. T. Arnold u. G. Smolinsky, J. Amer. chem. Soc. 81, 6443 (1959); 82, 4918 (1960); s. auch K. T. Voorhees, G. G. Smith, R. T. Arnold, R. R. Covington u. D. G. Mikolasek, Tetrahedron Letters 1969, 205.

[109] R. T. Arnold u. G. Smolinsky, J. org. Chemistry 25, 129 (1960); s. auch G. G. Smith u. R. Taylor, Chem. and Ind. 1961, 949.

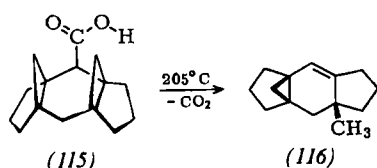
[110] A. Viola, E. J. Iorio, K. K. Chen, G. M. Glover, U. Nayak u. P. J. Kocienski, J. Amer. chem. Soc. 89, 3462 (1967).

[111] J. W. Wilson u. S. A. Sherrod, Chem. Commun. 1968, 143; s. auch A. Viola u. J. H. MacMillan, J. Amer. chem. Soc. 90 6141 (1968).

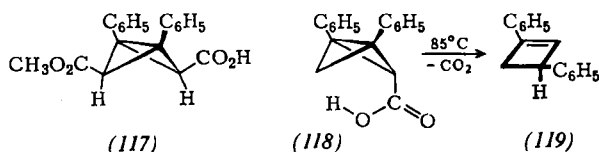


Entropiegründen sowie durch die Methoxycarbonylgruppe begünstigt, die ein Retro-Claisen-ähnliches System erzeugt. Interessant ist die leichte En-Spaltung des *trans*-1,2-Divinylcyclopentan-1,2-diols (Tabelle 5, Nr. 6). Mit wachsender Ringgröße wird jedoch die Retro-En-Reaktion vollständig zugunsten der 3,3-Verschiebung zurückgedrängt [111a].

Die Decarboxylierung  $\beta,\gamma$ -ungesättigter Säuren erfordert rund 250–300 °C [112]. Eine neuere Variante ist die decarboxylierende Ringöffnung von Cyclopropanessigsäuren. Beispielsweise geht die Säure (115) unter CO<sub>2</sub>-Verlust glatt in die Verbindung (116) mit



angulärer Methylgruppe über [113]. Die sterischen Bedingungen für die Decarboxylierung von Bicyclobutan-carbonsäuren (s. auch Abschnitt 2.7) werden gut durch die relative Beständigkeit der *exo*-Carbonsäure (117)



(reagiert nicht unterhalb 200 °C) demonstriert, während die strukturell verwandte *endo*-Säure (118) bereits bei 85 °C quantitativ in 1,3-Diphenylcyclobuten (119) übergeht [114].

Die En-Spaltung von Allyläthern (Tabelle 4, Nr. 2) ist die Umkehrung der „falsch orientierten“ Addition einer Carbonylverbindung an eine En-Komponente und wurde von Cookson und Wallis bearbeitet [115].

Tabelle 6. Pyrolyse von Vinyläthern.

Nr.	Reaktion	
1		[116]
2		[117]
3		[118]

[a]  $E_a = 43.8 \text{ kcal/mol}$ ;  $\Delta S = -10.2 \text{ cal} \cdot \text{grad}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$  bei 530 °C.

[111a] P. Lriverend u. J.-M. Conia, Tetrahedron Letters 1969, 2681; s. auch E. N. Marvell u. T. Tao, ibid. 1969, 1341; Retro-En-Reaktion von 1-Vinylcycloalkan-1,2-diolen s. J.-M. Conia u. J. P. Barnier, ibid. 1969, 2679.

[112] R. T. Arnold, O. C. Elmer u. R. M. Dodson, J. Amer. chem. Soc. 72, 4359 (1950); s. auch K. Mackenzie in S. Patai: The Alkenes. Wiley, New York 1964, S. 457.

[113] T. Hanafusa, L. Birladeanu u. S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 87, 3510 (1965); s. auch J. J. Sims, ibid. 87, 3511 (1965).

[114] S. Masamune, Tetrahedron Letters 1965, 945.

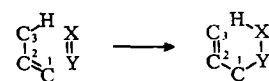
[115] R. C. Cookson u. S. R. Wallis, J. chem. Soc. (London) B 1966, 1245; s. auch J. A. Berson u. E. J. Walsh jr., J. Amer. chem. Soc. 90, 4730 (1968), und [104 b].

Die Retro-En-Reaktion von Vinyläthern (Tabelle 4, Nr. 3 und Tabelle 6, Nr. 1) verläuft bei ähnlichen Temperaturen (ca. 500 °C) wie die entsprechende Reaktion der Kohlenstoff-Analoga, während Alkinyläther (Tabelle 6, Nr. 2) bereits bei ca. 130 °C in Aldoketene zerfallen, die vom Ausgangsmaterial zu Äthoxycyclobutenonen abgefangen werden. Die wohl bekannte Pyrolyse von Estern [119] und Xanthogenaten [120] ist mit der En-Spaltung von Carbonylverbindungen verwandt (Tabelle 4, Nr. 4).

## 6. Reaktionsmechanismen

### 6.1. Bindungsenergie und Reaktivität

Zur Diskussion der Reaktivitäten ist es nützlich, die Änderungen der Bindungsenergie während einer En-Reaktion zu betrachten. Im verallgemeinerten Schema 23 enthält die Verlustseite die Energie zum Öffnen der  $\sigma$ -Bindung zwischen C-3 und H sowie der  $\pi$ -Bindung zwischen X und Y, während Energie beim Bindungs-



Bindungsenergie

aufgewendet

$D(\text{C}-3-\text{H})$

$D\pi(\text{X}=\text{Y})$

$D\pi(\text{C}-2=\text{C}-1)$

$\Delta F = \Delta H - T\Delta S$

$\Delta H = D(\text{X}-\text{H}) + D(\text{C}-1-\text{Y}) - D(\text{C}-3-\text{H}) - D\pi(\text{X}=\text{Y})$

gewonnen

$D(\text{X}-\text{H})$

$D(\text{C}-1-\text{Y})$

$D\pi(\text{C}-2=\text{C}-3)$

Schema 23

schluß zwischen X und H sowie C-1 und Y gewonnen wird; die Bindungsenergien der CC-Doppelbindungen heben sich heraus, es sei denn, eine der beiden Doppelbindungen ist besonders gespannt (siehe unten). Wenn sterische und Lösungsmittelleffekte bei einer Reihe verwandter Reaktionen konstant bleiben (wie es tatsächlich häufig der Fall ist, s. Abschnitt 6.3), ist

$$\delta_R \Delta S = 0 \text{ [*]}$$

Demnach ist

$$\delta_R \Delta F = \delta_R \Delta H$$

d. h. die Differenz der freien Energie zweier Reaktionen ist gleich der entsprechenden differentiellen Reaktionswärme [121]. Man nimmt jetzt an, daß der berechnete Energieterm  $\delta_R \Delta F$  für den Grundzustand der differen-

[116] A. T. Blades u. G. W. Murphy, J. Amer. chem. Soc. 74, 1039 (1952); A. T. Blades, Canad. J. Chem. 31, 418 (1953).

[117] R. H. Hasek, P. G. Gott u. J. C. Martin, J. org. Chemistry 29, 2510 (1964); J. Nieuwenhuis u. J. F. Arens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 77, 761 (1958).

[118] H. J. Hagemeyer jr. u. D. C. Hull, Ind. Engng. Chem. 41, 2920 (1949).

[119] C. H. DePuy u. R. W. King, Chem. Reviews 60, 431 (1960).

[120] H. R. Nace, Org. Reactions 12, 57 (1962).

[\*] Der Reaktionsoperator  $\delta_R$  bezeichnet die Änderung einer thermodynamischen Größe beim Vergleich zweier Reaktionen; s. J. E. Leffler u. E. Grunwald: Rates and Equilibria of Organic Reactions. Wiley, New York 1963, S. 26.

[121] M. J. S. Dewar, Advances Chem. Physics 8, 65 (1965); s. auch R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 742 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 633 (1963).

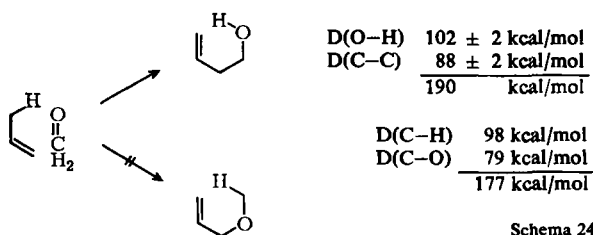
tiellen freien Aktivierungsenergie  $\delta_R \Delta F^\ddagger$  proportional ist. Solch eine Näherung ist sehr weitgehend, aber vermutlich zulässig, wenn in den Übergangszuständen der verglichenen Reaktionen Bindungsschluß und Bindungsöffnung jeweils gleich weit fortgeschritten sind. Natürlich läßt diese Näherung auch zu, daß sich die neuen  $\sigma$ -Bindungen mit beträchtlicher Asymmetrie innerhalb einer Reaktionsklasse bilden (s. Abschnitt 6.2).

Aus dem Gesagten kann man folgendes schließen: Die Abhängigkeit der Reaktivität der En-Komponente von der Bindungsenergie  $D(C-3-H)$  ging bereits aus Abschnitt 2 hervor und benötigt keinen weiteren Kommentar. Außerdem ist die höhere Reaktivität von acetylenischen verglichen mit olefinischen Enophilen demnach nicht nur auf die verringerte  $\pi$ -Bindungsenergie der Dreifachbindung zurückzuführen, sondern auch auf die erhöhte Energie der vinyllischen C-H-Bindung [ $D(C_2H_3-H) = 104 \pm 2$  bzw.  $D(C_2H_5-H) = 98 \pm 1$  kcal/mol]<sup>[122]</sup>.

Auch der Unterschied zwischen enophiler und dienophiler Reaktivität ist jetzt besser zu verstehen. Beispielsweise hat sich gezeigt, daß Cycloheptatrien mit Maleinsäureanhydrid nur ein (4+2)-Addukt bildet<sup>[47a, 47b]</sup>, während mit Acetylendicarbonsäureester ein En-Addukt als Nebenprodukt entsteht<sup>[50]</sup>. Da  $D_{\pi}(C \equiv C)$  in die Energiebilanz von Dien- und En-Synthese eingeht, eine neue C-H-Bindung aber nur bei der En-Reaktion geschlossen wird, sollten Alkine im Vergleich mit Alkenen stärker enophil als dienophil sein. Daß Dehydrobenzol ein so wirksames Enophil ist, sollte auf seine Ringspannung und möglicherweise auf einen sterischen Effekt zurückzuführen sein.

Ähnlich erscheint auch die recht bemerkenswerte Reaktivität von En-Komponenten mit gespannten oder „weichen“  $\pi$ -Bindungen (Abschnitt 2.7) vor allem die Folge einer Verringerung von  $D(C-2 = C-1)$  zu sein (Schema 23).

Die Bindungsenergien sind ebenfalls nützlich, um die Orientierung des angreifenden Enophils vorauszusagen. Beispielsweise bildet sich mit Carbonylverbindungen als Enophil ausschließlich Alkohol und kein Äther (Schema 24); dies kann durch den größeren Gewinn an Bindungsenergie bei der Alkoholbildung



erklärt werden. Ähnlich ist die umgekehrte Orientierung bei Reaktionen mit Thioketonen<sup>[91]</sup> als Enophilen wohl teilweise auf die Tatsache zurückzuführen, daß  $D(C-H)$  98,  $D(S-H)$  aber nur 90 kcal/mol beträgt [ $D(C-S)$  ist offenbar nicht bekannt]<sup>[122]</sup>.

## 6.2. Orientierungsphänomene

Über Orientierungsphänomene ist bisher kaum berichtet worden; die wenigen Versuche, die *Alder* und *von Brachel*<sup>[73b]</sup> an Propiolsäure- und Acrylsäureester durchführten, sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Tabelle 7. Orientierungsphänomene bei En-Reaktionen<sup>[73b]</sup>.

Nr.	En	Enophil	Produkte
1		$CH_2=CH-CO_2CH_3$	 88% 12%
2		$CH_2=CH-CO_2CH_3$	 95% 5%
3	$n-C_4H_9$	$CH_2=CH-CO_2CH_3$	 75% 25%
4		$CH_2=CH-CO_2CH_3$	 60% 40%
5		$C_2H_5O_2C \equiv CCO_2C_2H_5$	 80% 20%
6		$HC \equiv CCO_2C_2H_5$	 80% 20%

[122] Alle in diesem Aufsatz angegebenen Bindungsenergien sind entnommen aus *J. A. Kerr*, *Chem. Reviews* 66, 465 (1966).

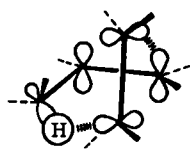
Offensichtlich überwiegt der Anteil des linearen Isomeren, in dem die Estergruppe „para“-ständig in Be-

zug auf das Vinyl-C-Atom (C-2) ist, den des verzweigten oder „*meta*“-Isomeren (s. Schema 23). Demnach scheint im Gegensatz zu den Feststellungen in einer früheren Arbeit [73a] im allgemeinen eher ein Isomeren-gemisch als ein einheitliches Produkt zu entstehen. Die vorzugsweise Bildung des linearen Isomeren legt nahe, daß die Bindungsbildung im Übergangszustand zwischen den ungesättigten Termini etwas wirksamer als zwischen dem Allyl-H-Atom und dem entsprechenden C-Atom des Enophils verläuft; mit anderen Worten: eine Doppelbindung ist ein besserer Donor vom Michael-Typ als eine allylische C–H-Bindung. Die Analogie zur Michael-Addition ist jedoch nur formal, da En-Reaktionen z.B. nicht durch Basen katalysiert werden. Außerdem ist die einheitliche Orientierung bei der Addition carbonylhaltiger Enophile (Schema 24) mit dem Konzept einer fortgeschrittenen Bindungsbildung zwischen den ungesättigten Termini zwar vereinbar, die beobachtete entgegengesetzte Orientierung mit Hexafluorothioacetone legt jedoch nahe, daß der Übergangszustand möglicherweise variabel ist.

### 6.2.1. Das *cis*-Prinzip

Die Diels-Alder-Reaktion bedingt eine stereospezifische *cis*-Addition. Ebenso haben sich die Addukte von 1-Hexen und 1-Hepten an Acetylendicarbon-säureester als Derivate der Maleinsäure und nicht der Fumarsäure erwiesen (Tabelle 7, Nr. 5), und das lineare Isomere, das aus Propiolsäure-äthylester und En-Komponente entsteht, ist ein Derivat des Acrylsäure-esters mit einer *trans*-Doppelbindung (Tabelle 7, Nr. 6) [siehe auch Schema 12 und die Bildung von (53)].

Es sollte jedoch erwähnt werden, daß die *anti,anti*-En-Reaktion [*anti* bezüglich des Ens und des Enophils; vgl. (119c)] ebenfalls symmetrie-erlaubt ist. Solch ein Übergangszustand ist natürlich aus sterischen Gründen viel weniger wahrscheinlich als (122); trotzdem



(119c)

bleibt er eine interessante Spekulation für besondere Fälle wie bei En-Komponenten mit verdrehter Doppelbindung und sterisch leicht zugänglichen Enophilen. Jedenfalls ist eine solche Reaktionsweise hier eher möglich als bei der verwandten und besser untersuchten Diels-Alder-Addition, bei der ein *anti,anti*-Angriff bisher nie beobachtet wurde.

### 6.3. Lösungsmittelleffekte und Aktivierungsparameter

In Analogie zu anderen Reaktionen „ohne Mechanismus“ [123] wird die En-Reaktion wenig durch Änderungen des Lösungsmittels beeinflusst. *Huisgen* und

[123] W. von E. Doering u. W. R. Roth, *Tetrahedron* 18, 67 (1962).

*Pohl* [9] haben die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen 1,3-Diarylpropenen und Azodicarbonsäure-diäthylester gemessen. Beim Übergang von Cyclohexan zu Nitrobenzol als Lösungsmittel nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit nur um den Faktor 4 zu (Tabelle 8).

Tabelle 8. Lösungsmittelinfluß auf die En-Reaktion von Azodicarbonsäure-äthylester mit 1-Phenyl-3-*p*-tolylpropen [9].

Lösungsmittel	Geschwindigkeitskonstante $10^4 k_2$ ( $l \cdot mol^{-1} sec^{-1}$ ) bei 50 °C
Cyclohexan	1.02
Dioxan	1.12
Dimethylformamid	2.0
Acetonitril	2.2
1,2-Dichloräthan	3.2
Nitrobenzol	4.0

Für die En-Reaktionen zwischen Azodicarbonsäure-diäthylester und cyclischen Dienen fand *Franzus* [24] eine stark negative Aktivierungsenergie ( $\Delta S^\ddagger = -30$  bis  $-40 cal \cdot grad^{-1} \cdot mol^{-1}$ ) ähnlich wie für Diels-Alder-Reaktionen. Wie erwartet, ist  $\Delta S^\ddagger$  bei *intra*-molekularen En-Reaktionen weniger negativ, da weniger Molekülbewegungen im Übergangszustand eingefroren werden müssen (s. Tabelle 5, Nr. 2, Tabelle 6, Nr. 1, und Schema 2).

### 6.4. Katalyse von En-Reaktionen

Die Erleichterung von En-Reaktionen durch Druck- und von Retro-En-Reaktionen durch Temperaturerhöhung benötigt keinen Kommentar. Ebenso ist die verstärkte Reaktivität einiger Enophile in Gegenwart organischer Säuren und verdünnter Mineralsäuren bekannt.

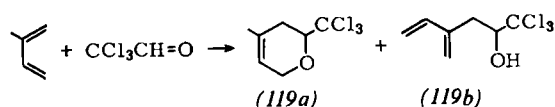
Besondere Aufmerksamkeit verdienen das Katalysatorsystem  $CH_2Cl_2/Ac_2O/BF_3 \cdot 2 H_2O$  [21, 22], in dem Bortrifluorid-dihydrat wahrscheinlich als starke Säure  $HBF_3OAc + 3 AcOH$  vorliegt, sowie Zinntetrachlorid [21, 22, 124, 125] und Aluminiumchlorid, welches sowohl als Ätheraddukt als auch in freier Form verwendet wurde [125c]. Mit diesen Katalysatoren lassen sich die Reaktionszeiten außerordentlich stark verkürzen. Es wäre in diesem Zusammenhang interessant zu erfahren, ob Allyloxidationen mit Selendioxyd ähnlich katalysiert werden können.

Bei der Umsetzung von Isopren mit Trichloracetaldehyd in Dichlormethan bilden sich 5% Diels-Alder-(119a) und 95% En-Addukt (119b), wenn die Reaktion bei Raumtemperatur in Gegenwart von Zinntetrachlorid ausgeführt wird. Dagegen benötigt die Reaktion ohne Katalysator Temperaturen von ca.

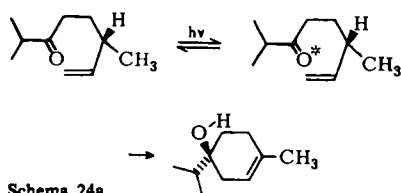
[124] N. C. Yang, D.-D. H. Yang u. C. B. Ross, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 133 (1959).

[125] a) E. I. Klimova, E. G. Treshchova u. Y. A. Arbuzov, *Doklady Akad. Nauk SSSR* 180, 865 (1968); *Chem. Abstr.* 69, 67173b (1968); Formel (II) ist in dieser Zusammenfassung nicht korrekt; b) E. I. Klimova u. Y. A. Arbuzov, *Doklady Akad. Nauk SSSR* 173, 1332 (1967); *Chem. Abstr.* 67, 108156c (1967); c) E. I. Klimova u. Y. A. Arbuzov, *Doklady Akad. Nauk SSSR* 167, 1060 (1966); *Chem. Abstr.* 65, 3736h (1966).

150 °C, und das Verhältnis (119a) : (119b) beträgt nun 90:10. Eine ähnlich charakteristische Umkehrung in der Zusammensetzung der Produkte wurde bei anderen thermischen und katalytischen Reaktionen von Isopren und 2,3-Dimethylbutadien mit Carbonylverbindungen beobachtet [125a]. Vermutlich beruht dieser Effekt z. T. darauf, daß der Anteil des cisoiden Konformeren bei der höheren Temperatur größer ist, so daß die Cycloaddition bevorzugt wird.



Der interessante Fall einer Photo-En-Reaktion ist für das 2,6-Dimethyl-7-octen-3-on beschrieben worden, welches bei Bestrahlung mit UV-Licht u. a. Terpinen-4-ol (2.5 %) bildet. Das Terpinen-4-ol entsteht unter vollständiger Übertragung der Chiralität, was eine konzertierte Umwandlung des angeregten Ketons in das Produkt nahelegt (Schema 24a) [126a]. Die Rückreaktion verläuft rein thermisch, und zwar ebenfalls unter vollständiger Induktion der Chiralität [126b].

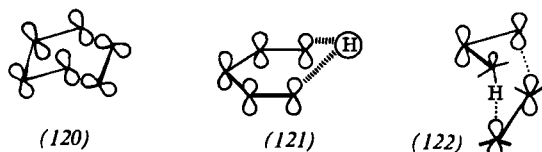


Schema 24a

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß En-Reaktionen am schnellsten verlaufen, wenn die En-Komponente elektronenreich und das Enophil elektronenarm ist. En-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf sind noch nicht bekannt.

## 6.5. Geometrie und zeitlicher Ablauf des Bindungswechsels im Übergangszustand

Diels-Alder-Addition, 1,5-Wasserstoffverschiebung und En-Reaktion sind strukturell verwandte cyclische Sechs-Elektronen-Prozesse, obwohl die Geometrie des Übergangszustandes jeweils verschieden ist. Der Übergangszustand der Diels-Alder-Reaktion ist wannen-förmig [127], d. h. die  $\pi$ -Orbitale der Reaktanden überlappen z. T. in  $\pi$ - und z. T. in  $\sigma$ -Art wie in (120).



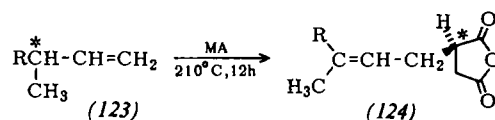
[126] a) K. H. Schulte-Elte u. G. Ohloff, *Tetrahedron Letters* 1964, 1143; eine verwandte Reaktion beschrieben N. C. Yang, A. Morduchowitz u. D.-D. H. Yang, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 1017 (1963); allerdings postulierten diese Autoren einen stufenweisen Mechanismus über Radikale; s. auch N. J. Turro: *Molecular Photochemistry*, Benjamin, New York 1965, S. 155; C. H. Krauch u. H. Küster, *Chem. Ber.* 97, 2085 (1964), haben die Photo-En-Reaktion von Methyl- und Dimethylmaleinsäureanhydrid mit  $\alpha$ -Cedren beschrieben; b) G. Ohloff, persönliche Mitteilung.

[127] H. M. R. Hoffmann u. D. R. Joy, *J. chem. Soc. (London)* B 1968, 1182.

Die optimale Geometrie für eine 1,5-Wasserstoffverschiebung erfordert dagegen ein planares Kohlenstoffgerüst mit suprafacialer [4] Anordnung der Wasserstoffatome wie in (121), während sich bei einer konzertierten En-Reaktion die Allylresonanz durch Drehen der Achse der sich öffnenden C-H-Bindung parallel zu den p-Orbitalen der benachbarten Doppelbindung wie in (122) am stärksten entfalten kann. Der En-Zerfall von (-)-6-Hydroxymethyl- $\Delta^1$ -p-menthen ergibt glatt (+)- $\Delta^1$ -p-Menthen unter 100-proz. Erhaltung der Chiralität. Würde diese Retro-En-Reaktion über eine symmetrische Zwischenstufe wie die eines substituierten Cyclohexenylradikals verlaufen, dann müßte sich racemisches  $\Delta^1$ -Menthen bilden [vgl. auch die Bildung von (85d) und (85e)].

Das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität verlangt, daß die Gegenreaktion ebenfalls vollständig stereospezifisch verläuft. In der Tat ergibt die Reaktion von Formaldehyd und (+)- $\Delta^1$ -p-Menthen, die allerdings durch Säure katalysiert werden muß, den  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Alkohol unter mehr als 98-proz. Erhaltung der Konfiguration an C-4 [19b]. Damit ist gleichzeitig bewiesen, daß die Prins-Reaktion im Sinne einer konzertierten En-Reaktion verlaufen kann (s. auch Abschnitt 3.4).

Die Reaktion von Maleinsäureanhydrid mit dem optisch aktiven Olefin (123) liefert das optisch aktive Addukt (124); man weiß jedoch nicht genau, wie weit die Chiralität in dieser Reaktion erhalten bleibt [128].



Die En-Reaktion von Cyclopenten und Cyclohexen mit Azodicarbonsäure-diäthylester kann durch Radikalinitiatoren beschleunigt und durch Radikalinhibitoren verzögert werden [8,9]. Ob aber Cyclopentenyl- und Cyclohexenyl-Radikale bei dieser Reaktion tatsächlich auftreten, ist nicht bekannt. Da man bei Beteiligung eines allylischen Radikals nur eine unvollständige Verschiebung der Doppelbindung erwarten sollte, könnten Experimente mit radioaktiv oder durch Substituenten markierten Verbindungen weitere Aufschlüsse ergeben.

Molekülmodelle zeigen, daß Cyclopenten und Cyclohexen relativ starr sind und daß es schwer sein dürfte, die optimale Geometrie (122) zu erreichen. Andererseits könnte man argumentieren, daß die relative Stabilität des Cyclopentenyl- und des Cyclohexenyl-Radikals [129] einen schrittweisen Prozeß begünstigt. 1,4- und 1,2-Dihydronaphthalin (32) scheinen jedenfalls konzertiert zu reagieren [9], obwohl bei ihnen ein potentielles intermediäres Radikal noch stabiler wäre. An Modellen läßt sich die größere Flexibilität dieser beiden Verbindungen zeigen, so daß sich die p-Orbitale der sich bildenden Doppelbindung im Übergangszustand coaxial einstellen können.

[128] R. K. Hill u. M. Rabinovitz, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 965 (1964).

[129] C. Walling u. W. Thaler, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 3877 (1961).

Ein konzentrierter Mechanismus ist bei der Pyrolyse von *trans,trans*-1,6-Cyclodecadien (100) und auch von *cis,cis*-1,6-Cyclodecadien (104) geometrisch unmöglich. Vermutlich zerfällt Cyclodecen ebenfalls zumindest teilweise über ein Biradikal, denn so ließe sich die Bildung von Vinylcyclooctan erklären (Schema 22). Jedenfalls ist die thermische Entstehung des achtgliedrigen Ringes aus Cyclodecen durch eine konzentrierte suprafaciale 1,3-Kohlenstoffverschiebung verboten<sup>[4]</sup>. Die verdrehten Bicyclobutane und Bicyclopentane gehen ebenfalls zweistufige En-Reaktionen ein. Jedoch wäre der Schluß, daß *alle* Bicyclobutane und Bicyclopentane schrittweise reagieren, voreilig, weil diese Verbindungen in einigen Fällen ausschließlich das En-Addukt (ohne beigemischtes (2+2)-Produkt) zu liefern scheinen.

Man sollte auch bedenken, daß der einleitende, geschwindigkeitsbestimmende Schritt, die Abstraktion des allylischen H-Atoms (dem möglicherweise Reaktionen des Cyclopentens und Cyclohexens folgen, s. auch Schema 7) und die ähnlich geschwindigkeitsbestimmende Bildung des Biradikals (Schema 3) nur zwei mechanistische Extreme sind, die ein breites Gebiet *konzentrierter* En-Reaktionen umgrenzen.

Ein nützliches Kriterium zum Feststellen des Zeitpunktes der Bindungsänderung ist der Deuterium-Isotopieeffekt  $k_H/k_D$ , der bei einigen En-Reaktionen gemessen wurde. Für die Reaktion von 1,4-Dihydronaphthalin mit Azodicarbonsäure-diäthylester liegt  $k_H/k_D$  bei 60–80 °C zwischen 2.8 und 4.1<sup>[9]</sup>, während der Wert bei der benzyllischen Oxidation von 1,3-Diphenylpropen mit Selendioxyd in Essigsäure bei 115 °C 3.2 beträgt<sup>[10]</sup>. Der zum Vergleich herangezogene Wert für die intramolekulare 1,5-Wasserstoffverschiebung in *cis*-1,3-Pentadien (Schema 2) ist größer – 12.2 bei 25 °C – und legt in diesem Fall einen hochsymmetrischen Übergangszustand mit halb-transferiertem Wasserstoff nahe<sup>[6]</sup>. Natürlich ist die Öffnung der C–H-Bindung energetisch aufwendig; der Energieverlust wird vermutlich durch die Bildung der neuen X–H-Bindung nicht ausgeglichen, wenigstens dann nicht, wenn X = C ist (s. Schema 23). Die wenigen Untersuchungen über Orientierungsphänomene (s. Abschnitt 6.2) scheinen diese Schlußfolgerung zu stützen und nahelegen, daß bei konzentrierten En-Reaktionen an Systemen, die nur Kohlenstoff im Gerüst enthalten, die Bildung der neuen C–C-Bindung sehr wohl die treibende Kraft sein kann.

Für die Reaktion zweier konformativ definierter 1-Methylcyclohexensysteme mit Singulett-Sauerstoff hat Nickon kürzlich gezeigt, daß  $k_H/k_D$  ebenfalls klein ist (1.1–2.4); chemische Befunde legen hier nahe, daß nicht nur die C–H-Bindung wenig gelöst, sondern die Knüpfung der C–O-Bindung ebenfalls nur schwach ausgeprägt ist, d. h. der Übergangszustand gleicht hier den Reaktanden<sup>[131]</sup>.

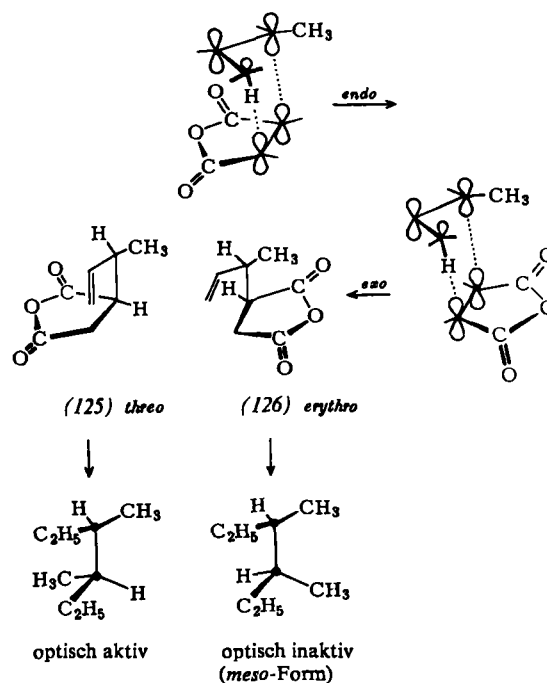
Die wenigen bei der Retro-En-Reaktion gemessenen Isotopieeffekte scheinen wiederum auf einen variablen Übergangszustand hinzudeuten. Beispielsweise wird Allyl- $\alpha$ -[D]-diphenylmethyläther bei 430 °C nur zu ungefähr 10 % langsamer als die nicht deuterierte Ver-

bindung gespalten ( $k_H/k_D = 1.1$ )<sup>[115]</sup>. Andererseits beträgt  $k_H/k_D \approx 2$  für die Pyrolyse von Acetaten bei 400–500 °C, ein Wert, der dem für diese Temperatur berechneten Maximum von 2.1 nahekommt<sup>[119]</sup>.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß En-Reaktionen über ein breites Spektrum von Übergangszuständen ablaufen können. Während man annimmt, daß die meisten Diels-Alder-Additionen konzentriert verlaufen<sup>[45]</sup>, können En-Reaktionen sowohl konzentriert als auch schrittweise vor sich gehen. Ein konzentrierter Verlauf ist sehr häufig bevorzugt; schrittweise Reaktionen können ablaufen, wenn die optimale Geometrie des Übergangszustandes nicht erreicht werden kann und – vielleicht weniger wichtig – das intermediäre Radikal oder Biradikal stabilisiert wird.

## 6.6. *endo*- oder *exo*-Übergangszustand?

Da die En-Reaktion nicht zu cyclischen Addukten führt, ist die Entscheidung zwischen *endo*- und *exo*-Übergangszustand schwieriger als bei Diels-Alder-Additionen. Bisher sind erst drei En-Reaktionen von Berson et al. genauer in dieser Richtung untersucht worden<sup>[130]</sup>. *cis*-2-Buten reagiert mit Maleinsäureanhydrid zu den beiden diastereomeren 3-(1-Butenyl)succinanhydriden (125) und (126) im Verhältnis 80–85 % : 15–20 %; *trans*-2-Buten und Maleinsäureanhydrid liefern dagegen 43 % (125) und 57 % (126). Die Konfiguration wurde in einem sechsstufigen Abbau zu 3,4-Dimethylhexan festgestellt (Schema 25). Die Abbaustufen sind: 1. Hydrierung, 2. Hydrolyse, Umsetzung mit 3. 2 CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, 4. LiAlH<sub>4</sub>, 5. 2 *p*-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>Cl in Pyridin, 6. LiAlH<sub>4</sub>. Die Selektivität ist zwar bei der Reaktion mit *trans*-2-Buten beträchtlich herabgesetzt, doch die Bevorzugung des *endo*-Übergangszu-



Schema 25

[130] J. A. Berson, R. G. Wahl u. H. D. Perlmutter, J. Amer. chem. Soc. 88, 187 (1966).

[131] A. Nickon, V. Chuang, P. J. L. Daniels, J. B. DiGiorgio, H. G. Vilhuber u. E. Werstiuk, noch unveröffentlicht.

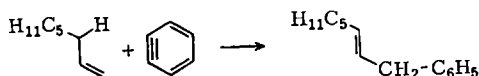
standes bleibt qualitativ erhalten, da das Hauptprodukt aus *cis*-2-Buten bei der Reaktion mit *trans*-2-Buten als Nebenprodukt entsteht.

Bei der En-Reaktion von Cyclopenten mit Maleinsäureanhydrid ist der *endo*-Übergangszustand im Verhältnis 3.5 : 1 bevorzugt [130]. Das *endo/exo*-Verhältnis einer vierten untersuchten En-Reaktion beträgt entweder 29 : 23 oder 23 : 29 [36]. Offenbar ist die *endo*-Selektivität nicht besonders ausgeprägt und gegenüber sterischen Effekten empfindlich (s.u.). Verallgemeinerungen bezüglich des bevorzugten Übergangszustandes sollten mit Vorsicht betrachtet werden.

## 6.7. Sterische Effekte

En-Reaktionen sind – wie Cycloadditionen [45] – notorisch empfindlich gegenüber sterischen Effekten. Beispielsweise ist die geringere *endo*-Selektivität (57%) bei der Reaktion von *trans*-2-Buten mit Maleinsäureanhydrid, verglichen mit der Selektivität von über 80% bei der Reaktion von *cis*-2-Buten (s. Schema 25), wahrscheinlich die Folge einer Abstoßung zwischen der nicht reagierenden Methylgruppe von *trans*-2-Buten und der gegenüberstehenden Carbonylgruppe im *endo*-Übergangszustand. Ähnlich belegen die Bildung der *endo*-Addukte aus  $\alpha$ -Pinen [vgl. z.B. (11)], die beträchtlich erhöhte Reaktivität von Cyclopropen (Schema 9) verglichen mit der Reaktivität von Triphenylcyclopropen (65), die Bildung des *cis*-Dimeren (66) aus (65) und die unterschiedlichen Reaktionen von (68) und (70) die Bedeutung der sterischen Effekte.

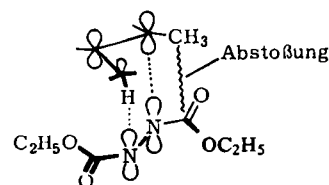
Bei der En-Reaktion von Dehydrobenzol mit 2-Octen soll sich das *trans*-Isomere als Hauptprodukt bilden (Schema 26). Es wurde vorgeschlagen, daß sich die voluminöse und flexible *n*-Pentylkette möglichst weit entfernt vom angreifenden Dehydrobenzol anordnet [75c] (s. auch Tabelle 1, Nr. 3, zum *trans/cis*-Verhältnis für ein *trans*-Enophil).



Schema 26

Sterische Effekte sind auch aus Tabelle 1 ersichtlich, die nahelegt, daß das Enophil vorzugsweise das am wenigsten substituierte C-Atom der Doppelbindung angreift und am schnellsten ein H-Atom vom am wenigsten substituierten C-Atom entfernt. *trans*-2-Buten reagiert interessanterweise ca. 3.7-mal schneller mit Azodicarbonsäure-diäthylester als das *cis*-Isomere. Wie Schema 27 zeigt, stoßen sich eine Äthoxycarbonylgruppe des Azoesters (der gewöhnlich in der stabileren *trans*-Form vorliegt) und die gegenüberliegende Methylgruppe des *cis*-2-Butens im Übergangszustand ab [81]. Im Gegensatz dazu tritt bei der Reaktion von *trans*-2-Buten keine solche Abstoßung auf, so daß die

Situation gerade umgekehrt wie bei den Reaktionen mit Maleinsäureanhydrid ist. Bei diesen sollte man erwarten, daß das *cis*-Isomere schneller als die *trans*-Form reagiert.



Schema 27

Eine Unterscheidung von *endo*- und *exo*-Übergangszustand ist nicht länger möglich, wenn Alkine und Arine als Enophile eingesetzt werden. Wie man kürzlich fand, bilden *trans*- sowie *cis*-Alkoxypropene und Dehydrobenzol (2+2)-Cycloaddukte und auch En-Produkte. Dabei geht in allen Fällen das *trans*-Propenderivat die En-Reaktion leichter ein als das *cis*-Isomere. Weiterhin ist die En-Reaktion beim *cis*-Äthoxypropen [132a] weiter zurückgedrängt als beim *cis*-Methoxypropen [132b]. Daß all diese Befunde wahrscheinlich sterischen Ursprungs sind, legen Modellbetrachtungen nahe.

## 7. Ausblick

Noch viel weitere Arbeit ist notwendig, bevor wir behaupten können, die En-Reaktion zu verstehen. Auf der präparativen Seite harren weitere Reaktionen, besonders der Heteroatom-Analoga, der Entdeckung, und es sollten neue Enophile gefunden werden, die in Gegenwart und Abwesenheit elektrophiler Katalysatoren reagieren. Vieles von dem, was hier über den Mechanismus und besonders die Reaktivität bei der En-Reaktion ausgeführt wurde, beruht auf fragmentarischen Arbeiten und vielleicht sogar einiger Spekulation. In Zukunft müssen Reaktivität, Orientierungsphänomene und sterische Effekte sowie der variable Übergangszustand und seine Geometrie genauer durchleuchtet werden.

*Ich danke Herrn Professor R. B. Woodward für seine Gastfreundschaft an der Harvard University, an der viel von der Arbeit an diesem Aufsatz getan wurde, Herrn Professor L. Friedman und Dr. G. Ohloff für anregende Diskussionen sowie Dr. O. Achmatowicz jr., Dr. R. Alder, Dr. J. M. Brown, Professor J.-M. Conia, Dr. P. Dowd, Dr. E. Koerner von Gustorf, Professor A. Nickon, Professor E. Trachtenberg und Professor M. C. Whiting für persönliche Mitteilungen. Die Unterstützung durch den Penrose Fund der American Philosophical Society sei dankbar anerkannt.*

Eingegangen am 19. Mai 1969 [A 717]

[132] a) H. H. Wasserman, A. J. Solodar u. L. S. Keller, Tetrahedron Letters 1968, 5597; b) L. Friedman, R. J. Osiewicz u. P. W. Rabideau, ibid. 1968, 5735.