

- [78] F. J. S. Olson, D. P. Ballou, G. Palmer, V. Massey, J. Biol. Chem. 249, 4363–4382 (1974).
- [79] J. S. Olson, D. P. Ballou, G. Palmer, V. Massey, J. Biol. Chem. 249, 4350–4362 (1974).
- [80] F. Hirata, T. Ohnishi, O. Hayaishi, J. Biol. Chem. 252, 4637, 4643 (1977).
- [81] K. Nakanishi: Natural Products Chemistry. Academic Press, New York 1974.
- [82] H. Wieland, O. Probst, M. Crawford, Justus Liebigs Ann. Chem. 536, 51 (1938).
- [83] F. Lynen, Justus Liebigs Ann. Chem. 552, 270 (1942).
- [84] F. Lynen, Angew. Chem. 77, 929–944 (1965).
- [85] Ortega y Gasset: In Search of Goethe from Within (Pidiendo un Goethe Desde Dentro), The Dehumanization of Art (and Other Writings on Art and Culture). Doubleday, Garden City, N. Y. 1956.
- [86] Jacob Grimm, Über seine Entlassung. Schweighauserische Buchhandlung, Basel 1838.
- [87] Clara Huber: Kurt Huber zum Gedächtnis. Bildnis eines Menschen, Denkers und Forschers. Dargestellt von seinen Freunden. Verlag Josef Habbel, Regensburg 1974. – Wielands Student Hans Carl Leipelt ist auf S. 39 erwähnt.
- [88] Professor V. Freise, Regensburg, danke ich für seine Erinnerungen zu dem Thema „H. Wielands Widerstand gegen den NS-Staat“.
- [89] „The conception of a democratic education as one leveled to a colorless mediocrity is as grotesque an interpretation of democratic principles as [a conception] of health in which abounding vitality ... is deprecated on the ground that only average health is fair to the community. No one believes this ...“. W. S. Learned: The quality of the Educational Process in the United States and in Europe. Bulletin No. 20, The Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching, New York 1927, S. 35.
- [90] „... the right of competition must be limited in order to preserve it. For excesses of competition lead to monopoly, as excesses of liberty lead to absolutism ...“. R. Hofstadter: Social Darwinism in American Thought. The Beacon Press, Boston 1955, S. 121.
- [91] Wielands ungezwungene elitäre Haltung auf dem Gebiet der Wissenschaft und Forschung läßt sich auch heute noch mit den verfeinerten Gedankengängen der Gesellschaftsphilosophie und Sozialkritik vertreten. Über „Meritocracy and Equality“ sowie „The Redefinition of Meritocracy“ lese man am besten nach in Daniel Bell: The Coming of the Post-Industrial Society, a venture in social Forecasting. Basic Books, Inc., New York 1973, S. 408 und 446.

## Elektrocyclische Ringöffnungen von Ethylenoxiden<sup>[\*\*]</sup>

Von Rolf Huisgen<sup>[\*]</sup>

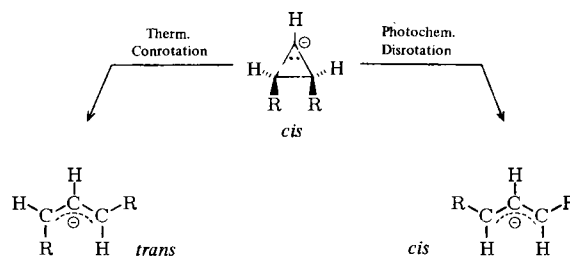
Substituenten, die negative Ladung stabilisieren, rufen in Ethylenoxiden (Oxiranen) die Fähigkeit zur elektrocyclischen Ringöffnung an der CC-Bindung wach; beim Erwärmen oder bei Bestrahlung treten kleine Gleichgewichtskonzentrationen an Carbonyl-yliden auf, die zu 1,3-Dipolaren Cycloadditionen befähigt sind. Neben der normalen, von den Woodward-Hoffmann-Regeln vorausgesagten conrotatorischen Ringöffnung läßt sich bei  $\alpha$ -Cyan-*cis*-stilbenoxid auch der orbitalsymmetrie-verbotene, disrotatorische Prozeß wahrscheinlich machen. Kinetische Untersuchungen an  $\alpha$ -Cyan-*trans*- und -*cis*-stilbenoxid ermöglichen es, das Energieprofil für die elektrocyclische Ringöffnung zu den stereoisomeren Carbonyl-yliden sowie für deren Recyclisierung und Rotation aufzustellen.

### 1. Ringöffnung des Cyclopropyl-anions

Unter den stimulierenden neuen Ideen, die im letzten Jahrzehnt unser Bild vom Reaktionsereignis nachhaltig geprägt haben, nimmt das Prinzip von der Erhaltung der Orbitalsymmetrie einen hervorragenden Platz ein. An die erste Veröffentlichung der Woodward-Hoffmann-Regeln im Jahre 1965 schloß sich eine Vielzahl von experimentellen und quantenchemischen Studien an, der Strom der einschlägigen Publikationen ist bis heute nicht verebbt.

Jede Bindungsschließung oder -lösung vollzieht sich unter Erhaltung der Orbitalsymmetrie. Nachweisbar wird dieses Prinzip bei elektrocyclischen Reaktionen, Cycloadditionen und sigmatropen Verschiebungen. Bei diesen Vorgängen finden sich mehrere Bindungslösungen oder -schließungen in einer energetisch einstufigen Reaktion gekoppelt.

Elektrocyclische Reaktionen sind Ringöffnungen oder Ring-schlüsse, bei denen netto eine  $\sigma$ - in eine  $\pi$ -Bindung übergeführt wird oder umgekehrt. Woodward und Hoffmann wagten Voraussagen über den sterischen Ablauf solcher einstufigen Prozesse<sup>[1]</sup>. Das Prinzip von der Erhaltung der Orbitalsymmetrie befiehlt für die Ringöffnung eines Cyclopropyl-anions zu einem Allyl-anion thermische Conrotation oder photochemische Disrotation.



[\*] Prof. R. Huisgen  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Karlstraße 23, D-8000 München 2

[\*\*] Ergänzte Fassung der Roger Adams Award Address, National Organic Symposium of the American Chemical Society, Fort Collins (Col.), 24. Juni 1975, sowie eines Plenarvortrags bei der GDCh-Hauptversammlung in Köln, 9. Sept. 1975.

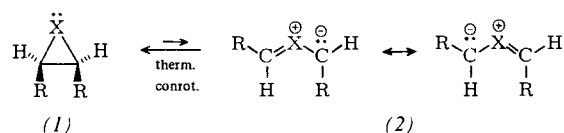
Die Substituenten, die sich in 2,3-Stellung des Cyclopropyl-anions vor oder hinter der Ringebene befinden, schwingen bei der Ringöffnung in die Ebene der drei C-Atome ein. Conrotation nennt man den Weg der Ringöffnung, bei dem *cis*-Substi-

tuenten in die *endo*- und *exo*-Stellung des Allyl-anions befördert werden. Im Anschluß an eine Disrotation erscheinen dagegen die *cis*-Substituenten beide in *exo*- oder – weniger wahrscheinlich – beide in *endo*-Stellung des Allyl-anions.

Zahlreiche Beispiele elektrocyclischer Ringöffnungen von Cyclopropyl-anionen zu Allyl-anionen sind bekannt; ein klares und eindeutiges Experiment, das den sterischen Ablauf sichert, fehlt allerdings auch heute noch, zwölf Jahre nach der Voraussage.

## 2. Isolelektronische Analoga des Cyclopropyl-anions

1965/66 wurde in drei Arbeitskreisen<sup>[2-4]</sup> eine sonderbare neue CC-Ringöffnung von substituierten Ethyleniminen beobachtet. Beim Erwärmen tritt eine kleine Gleichgewichtskonzentration einer Spezies auf, die in situ 1,3-Dipolare Cycloadditionen mit geeigneten Dipolarophilen eingeht.

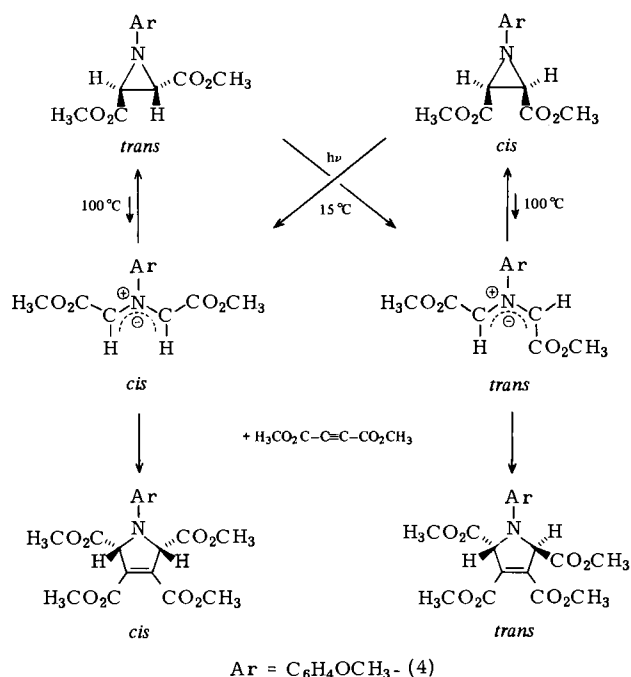


X = NR, O

Ethylenimine (Aziridine) (1), X=NR, und Ethylenoxide (Oxirane) (1), X=O, besitzen ein einsames Elektronenpaar am Heteroatom und sind isoelektronisch mit dem Cyclopropyl-anion; im Gegensatz zu letzterem sind sie frei von Formalladungen. Die elektrocyclische Ringöffnung sollte zu den Hetero-Analogen (2) des Allyl-anions führen, in denen das ladungsfreie mittlere Kohlenstoffatom durch eine Immonium- bzw. Oxonium-Funktion ausgetauscht erscheint. Die negative Ladung verteilt sich über die terminalen Kohlenstoffatome wie im Allyl-anion selbst.

Die hypothetischen Ringöffnungsprodukte (2) sind 1,3-Dipole im Sinne der 1,3-Dipolaren Cycloaddition<sup>[5]</sup>. 1,3-Dipole werden als „zwitterionische Hetero-allyl-anionen“ definiert; ihre 1,3-Cycloadditionen an dipolarophile Mehrfachbindungen des Ringgrößen-Schemas 3 + 2 → 5 sind symmetrie-erlaubte Mehrzentrenprozesse<sup>[6, 7]</sup>. Die ringgeöffneten Valenztautomeren (2) der Aziridine und Oxirane sollten Azomethin-ylide bzw. Carbonyl-ylide<sup>[\*]</sup> sein; im folgenden werden diese entweder mit mesomeren Grenzformeln wie in (2) oder mit delokalisierten negativer Ladung symbolisiert. Mehrere Zugänge zu den Azomethin-yliden wurden schon früher erarbeitet<sup>[8, 9]</sup>.

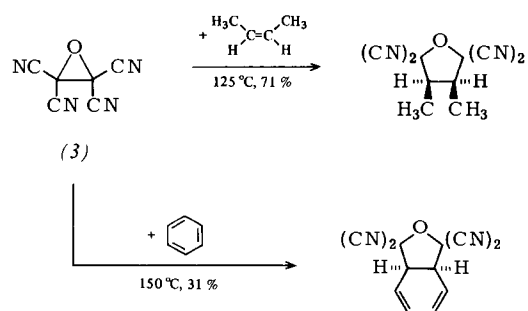
Der sterische Ablauf der neuartigen Aziridin-Ringöffnung folgt präzise dem von der Orbitalsymmetrie erlaubten Weg. Die Reaktionen des Schemas 1 (1967 publiziert<sup>[10]</sup>) boten die erste Verifikation der Woodward-Hoffmann-Voraussage für das Cyclopropyl-anion. Die Aziridin-*trans*- und -*cis*-dicarbonsäureester treten bei 100°C in reversible conrotatorische Ringöffnungen ein. Dabei geht aus dem *trans*-Ester das *exo*, *exo*-substituierte *cis*-Azomethin-ylid hervor; dieses wird in situ mit Acetylendicarbonsäureester als Dipolarophil unter Bildung des 3-Pyrrolin-*cis*-2,5-dicarbonsäureesters abgefangen. Umgekehrt liefert der Aziridin-*cis*-dicarbonsäureester ein Addukt mit *trans*-ständigen Estergruppen in 2,5-Stellung. Die Stereospezifität ist hoch; eine wechselseitige Verunreinigung



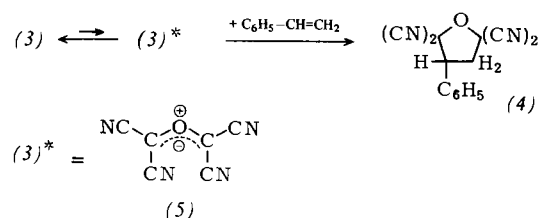
Schema 1

der diastereomeren Addukte war nicht nachweisbar. Bei der Bestrahlung der Aziridine kommt es zu disrotatorischer Ringöffnung. In diesem Fall bleibt die relative Konfiguration der Estergruppen beim Übergang vom drei- zum fünfgliedrigen Ring erhalten.

Während die elektrocyclische Ringöffnung der Aziridine inzwischen zu den wohluntersuchten Reaktionen gehört, ist über die CC-Bindungsöffnung der Ethylenoxide viel weniger bekannt.



Nach Linn und Benson vermag sich Tetracyanethylenoxid (Oxirantetracarbonitril) (3) bei erhöhter Temperatur an Olefine, Acetylene, ja sogar an Benzol unter Bildung von 2,5-Dihydro- und Tetrahydrofuran-Derivaten anzulagern. Die Konfiguration des olefinischen Dipolarophils bleibt erhalten<sup>[11]</sup>.

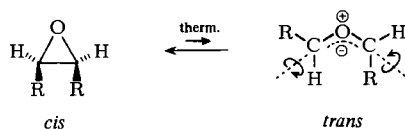


Eine kinetische Studie brachte ans Licht, daß der Cycloaddition des Tetracyanethylenoxids (3) an Styrol unter Bildung von (4) eine Reaktion erster Ordnung vorausgeht<sup>[12]</sup>. Heute

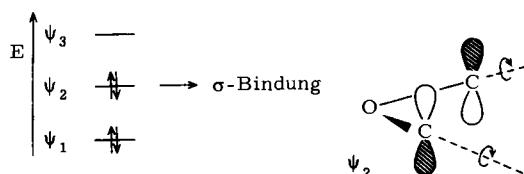
[\*] Diese Trivialnamen haben sich eingebürgert; siehe z. B. die sehr gute Übersicht von R. M. Kellogg, Tetrahedron 32, 2165 (1976). Systematische Namen für diese Spezies sind 2-Azonia- bzw. 2-Oxonia-allyl-anionen.

gibt es keinen Zweifel, daß die aktivierte Spezies (3)\* das Carbonyl-ylid (5) ist. Im Gegensatz zur electrocyclischen Ringöffnung des Cyclopropyl-anions – die Umkehrreaktion wurde noch nicht beobachtet – tritt hier wie bei den erwähnten Aziridinen der 1,3-Dipol nur in kleiner Gleichgewichtskonzentration auf.

### 3. Orbitalkontrolle der Oxiran-Ringöffnung



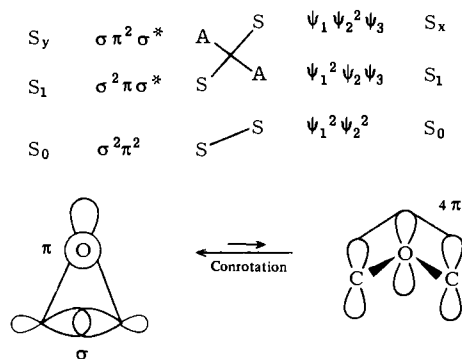
Die electrocyclische Ringöffnung an der CC-Bindung ist mit 90°-Drehungen um die beiden CO-Bindungsachsen verknüpft. Bei der *Conrotation* finden diese Drehungen gleichsinnig statt, beide im oder gegen den Uhrzeigersinn. Eine zweizählige Symmetrieachse, die durch O-Atom und Mitte der Oxiran-CC-Bindung führt, beherrscht den conrotatorischen Prozeß als molekulares Symmetrieelement. Die Symmetrie ist dabei beschränkt; sie bezieht sich nur auf das an der Reaktion beteiligte Bindungssystem, nicht auf die Substituenten.



Schema 2

Die einfachste Anwendung des Prinzips von der Erhaltung der Orbitalsymmetrie auf die Stereochemie electrocyclischer Ringschlüsse besteht in der Inspektion der Symmetrieeigenschaften des HOMO, des höchsten besetzten Molekülorbitals<sup>[11]</sup>. Es sei dazu die Rückreaktion, der Oxiran-Ringschluß, betrachtet (Schema 2). Im Carbonyl-ylid sind wie im Allyl-anion die beiden untersten  $\pi$ -Molekülorbitale besetzt. Das Elektronenpaar in  $\psi_2$  wird für die Schaffung der neuen  $\sigma$ -Bindung zwischen den terminalen C-Atomen geopfert. Für eine phasengerechte Orbitalüberlappung muß man dabei die beiden 90°-Drehungen gleichsinnig ausführen, etwa beide im Uhrzeigersinn, um die weißen Halborbitale der  $\sigma$ -Wechselwirkung zuzuführen.

Eine höhere Entwicklungsstufe in der Betrachtung der Orbitalsymmetrie bietet das Korrelationsdiagramm der Molekül-

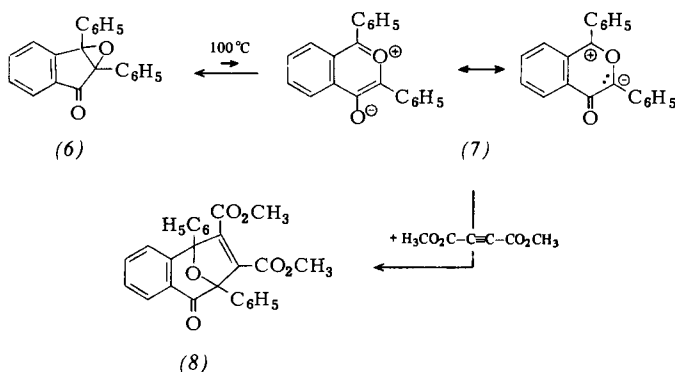


Schema 3

zustände<sup>[13]</sup>. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, sei darauf hingewiesen, daß die Singulett-Grundzustände von Oxiran und Carbonyl-ylid beim conrotatorischen Prozeß symmetrieverknüpft sind (Schema 3). Bei einer alternativen Betrachtung der Orbitalkontrolle, die auf *Evans, Zimmerman*<sup>[14]</sup> und *Dewar*<sup>[15]</sup> zurückgeht, ist das  $4\pi$ -Elektronensystem des Allyl-anions durch einen Phasensprung im Übergangszustand des conrotatorischen Prozesses charakterisiert.

### 4. Cyclische Carbonyl-ylide

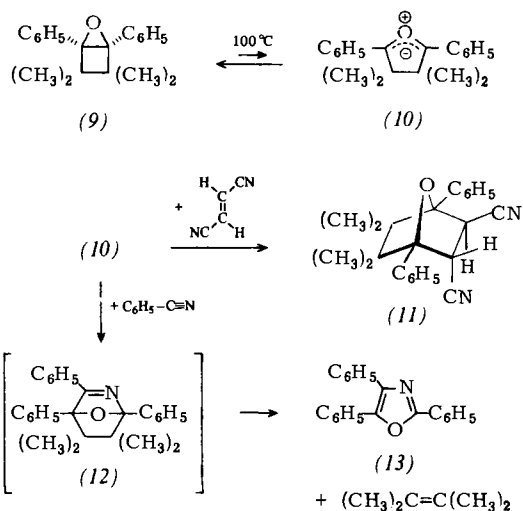
Da Tetracyanäthylenoxid (3) vier gleiche Substituenten enthält, ist ein Rückschluß auf die Stereochemie der Ringöffnung aus den Cycloaddukten von (5) nicht möglich. Die einzigen Beispiele, die Aussagen über den räumlichen Ablauf erlauben, bieten die Addukte von cyclischen Carbonyl-yliden.



Beim Erhitzen des 2,3-Diphenylindenon-2,3-oxids (6) auf 100°C beobachteten *Ullman und Milks*<sup>[16]</sup> eine reversible Thermochromie; die rote Farbe schrieben sie dem Benzopyrylium-olat (7) zu, das leicht als Carbonyl-ylid erkennbar ist. Mit Acetylendicarbonsäureester, Norbornadien und Cyclohexanon bei 135–175°C wurden Cycloaddukte erhalten.

Die thermische Äquibrierung  $(6) \rightleftharpoons (7)$  erfordert orbitalsymmetrie-verbotene, disrotatorische Prozesse. Das Ringgerüst übt einen geometrischen Zwang aus, der eine conrotatorische Ringöffnung von (6) nicht erlaubt, müßte doch das Produkt eine in den Heteroring weisende Phenylgruppe enthalten! Die Aktivierungsenergie der Ringöffnung beträgt 29 kcal/mol<sup>[17]</sup>.

UV-Bestrahlung führt zu einem photostationären Gleichgewicht  $(6) \rightleftharpoons (7)$ . Die ersten Singulett-Anregungszustände soll-



ten durch symmetrie-erlaubte disrotatorische Prozesse verknüpft sein. Allerdings machen Lösch- und Sensibilisierungsversuche sowie die Quantenausbeuten wahrscheinlich, daß nicht die elektronischen Anregungszustände, sondern schwingungsangeregte Grundzustände für die Gleichgewichtseinstellung verantwortlich sind<sup>[17]</sup>.

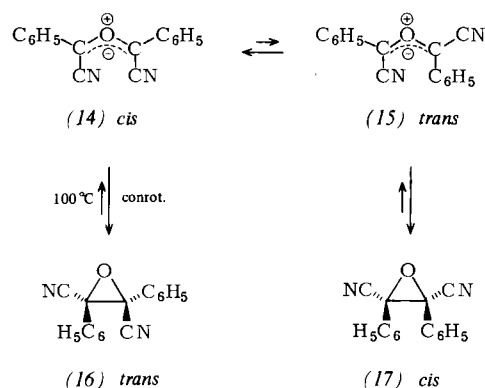
Arnold und Karnischky<sup>[18]</sup> schrieben die purpurrote Farbe, die die Lösung des bicyclischen Oxirans (9) bei 100°C oder bei Bestrahlung (253.7 nm) annimmt, dem cyclischen Carbonylylid (10) zu; letzteres verschwindet bei 22°C mit einer Halbreaktionszeit von 8 min. Mit Fumarsäuredinitril gelangt man zum 1:1-Addukt (11), während das Benzonitril-Addukt (12) spontan Retro-Diels-Alder-Reaktion unter Bildung von Triphenyloxazol (13) erleidet.

Daß sich bei (6) ⇌ (7) sowie bei (9) ⇌ (10) die verbotenen thermischen Disrotationen realisieren lassen, mag auf die aromatische Stabilisierung von (7) bzw. auf die enorme Ringspannung von (9) (57 kcal/mol für Bicyclo[2.1.0]pentan) zurückgehen.

## 5. Reaktionen des α,β-Dicyan-trans- und cis-stilbenoxids

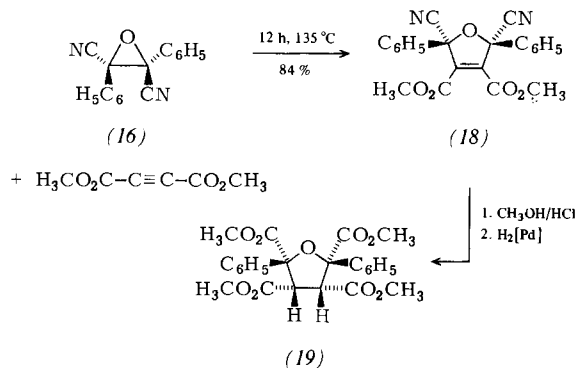
### 5.1. Cycloadditionen und Stereochemie der Ringöffnung

Die Wahl eines leistungsfähigen und repräsentativen Modells ist für die Lösung eines Problems von entscheidender Bedeutung. Ein Beispiel für eine unglückliche Modellwahl: Die Klärung der Waldenschen Umkehr wurde durch die Verwendung der α-Halogen-carbonsäuren ein halbes Jahrhundert lang vereitelt, denn gerade bei dieser Verbindungsklasse häufen sich die Komplikationen<sup>[19]</sup>, die den Rückschluß auf den Mechanismus der nucleophilen Substitution erschweren.

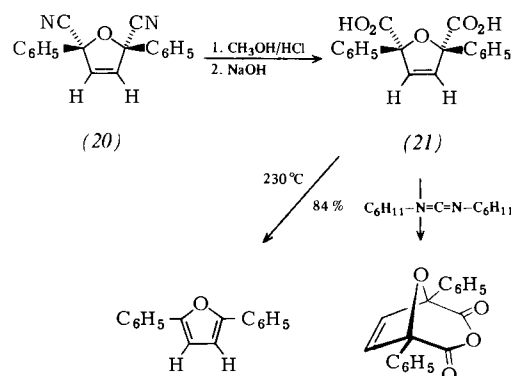


Zur Untersuchung des sterischen Ablaufs sind monocyclische Oxirane mit zwei Asymmetriezentren geeignet. Unser erstes Modell waren die α,β-Dicyan-stilbenoxide (16) und (17)<sup>[20]</sup>, die sich schon bei 100°C ohne Säure- oder Basenkatalyse in ein Gleichgewicht setzen, das 85% *trans*- und 15% *cis*-Form enthält<sup>[21]</sup>. Dipolmomente von 0.9 und 6.5 D sichern *trans*- und *cis*-Konfiguration von (16) und (17) und korrigieren eine frühere Strukturzuordnung<sup>[22]</sup>. Die beiden Carbonylylide (14) und (15), durch Rotation um die CO-Achse miteinander verknüpft, sind plausible Zwischenstufen der Isomerisierung; die Brutto-Aktivierungsenthalpie für (16) → (17) beträgt 27.2 kcal/mol<sup>[21]</sup>.

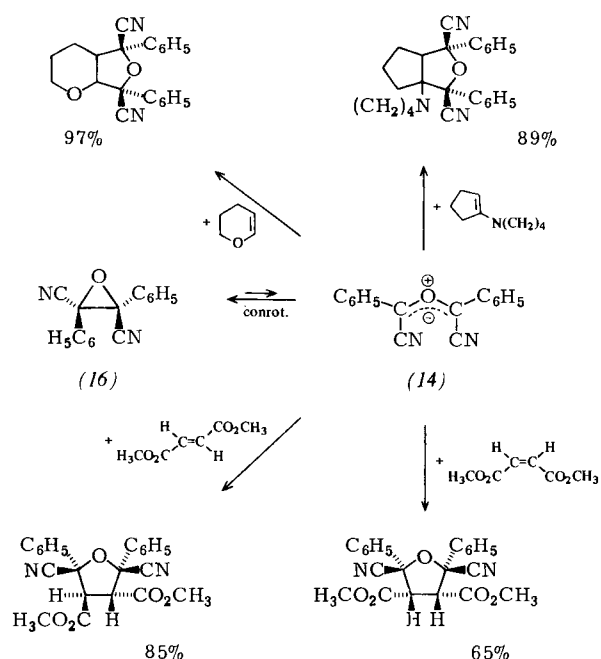
Wie erwartet, entfaltet das *trans*-Oxiran (16) oberhalb 100°C die Aktivität eines 1,3-Dipols. in-situ-Reaktion mit Ace-



tylendicarbonsäureester erbringt 84% des kristallinen 2,5-Dihydrofuran-Abkömmlings (18)<sup>[21]</sup>. Umwandlung der Nitril-in Estergruppen und katalytische Hydrierung – bekannt als *cis*-Addition des Wasserstoffs – ergeben Verbindung (19), die laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eine Symmetrieebene besitzt. Es mußte also das *cis*-Carbonylylid (14) reagiert haben, was eine conrotatorische Ringöffnung des *trans*-Oxirans (16) vermuten läßt.



Acetylen, in Cyclohexanon mit (16) umgesetzt, liefert 91% des Addukts (20)<sup>[21]</sup>. Die zugehörige Dicarbonsäure (21) enthält die funktionellen Gruppen in *cis*-Stellung, wie die



Schema 4

Anhydridbildung mit Carbodiimid lehrt. Bei 230°C wird unter Dehydrierung Kohlendioxid eliminiert. Die Bildung von 2,5-Diphenylfuran beweist die CC-Ringöffnung des Oxirans (16) im Gegensatz zur klassischen Öffnung an der CO-Bindung.

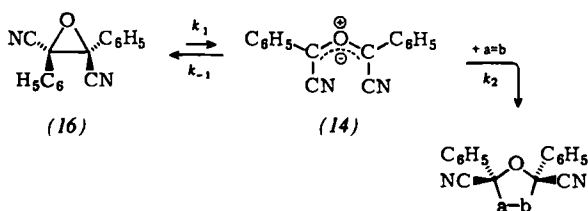
Das *trans*-Oxiran (16) tritt über (14) mit zahlreichen Arten olefinischer Substrate zu Tetrahydrofuran-Derivaten zusammen<sup>[21]</sup>. Dihydropyran und *N*-(1-Cyclopentenyl)pyrrolidin dienen in Schema 4 als Beispiele für Stoffe mit elektronen-reichen Doppelbindungen, während Fumar- und Maleinsäureester elektronen-arme Olefine repräsentieren. Auch phenylierte Ethylene und Norbornen geben gute Addukt-Ausbeuten. In allen Addukten erwiesen sich die Nitrilgruppen als *cis*-ständig.

Haben wir damit schon die conrotatorische Ringöffnung nachgewiesen? Hier kommt schlechte Nachricht. Wenn man von Dicyan-*cis*-stilbenoxid (17) ausgeht, gelangt man zu den gleichen Cycloaddukten wie vom *trans*-Oxiran (16) aus<sup>[21]</sup>. Eine ad-hoc-Hypothese ist schnell zur Hand: Das *trans*-Carbonyl-ylid (15) vollzieht rascher die Rotation zum *cis*-Ylid (14) als es Cycloadditionen eingeht. Man findet sogar Trost darin, daß die van-der-Waals-Repulsion der *endo*-Substituenten im Carbonyl-ylid (15) größer sein sollte als in (14), das letztere also begünstigt wäre. Jedoch kann all dies ein Hirngespinnst sein. Wir versuchen, unsere conrotatorische Ringöffnung zu retten, die zu beweisen wir auszugehen.

Es ist klar: wir müssen das Modell wechseln. Das erste hat für unsere stereochemische Fragestellung versagt. Zuvor wollen wir aber noch eine kinetische Information erlangen.

## 5.2. Dilatometrisch gemessene Geschwindigkeitskonstanten der Cycloadditionen des $\alpha,\beta$ -Dicyan-*trans*-stilbenoxids

Der Adduktbildung aus dem Oxiran (16) liegt ein reversibles System erster Ordnung, gefolgt von einer Reaktion zweiter Ordnung, zugrunde; bei Verwendung eines großen Überschusses an Dipolarophil (mit  $a=b$  symbolisiert) wird die Folgereaktion pseudoerster Ordnung.



$$\frac{d[\text{Addukt}]}{dt} = k_1[\text{Oxiran}] \frac{k_2[a=b]}{k_{-1} + k_2[a=b]} = k_d[\text{Oxiran}] \quad (a)$$

$$k_d = \frac{k_1 k_2 [a=b]}{k_{-1} + k_2 [a=b]} \quad (b)$$

Das mit der dilatometrischen Methode<sup>[23]</sup> gemessene  $k_d$  ist die Brutto-Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung für die Adduktbildung. Das Material, das mit der Konstante  $k_1$  die Hochenergie-Zwischenstufe (14) erreicht, wird rasch in Rückreaktion ( $k_{-1}$ ) und Folgereaktion ( $k_2[a=b]$ ) eingeschleust. Der in Gl. (a) auftretende Bruch wird als Partitionskoeffizient bezeichnet; er gibt den Anteil des Carbonyl-ylids (14) wieder, der unmittelbar zum Cycloaddukt führt. Gemäß Gl. (b) ist  $k_d$  eine Funktion, die die Dipolarophil-Konzentration  $[a=b]$  in Zähler und Nenner enthält. Nur wenn  $k_{-1} \gg k_2[a=b]$ , ist  $k_d$  eine lineare Funktion von  $[a=b]$ .

$$k_d = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2 [a=b] \quad (c)$$

Diese durch Gl. (c) definierten Spezialbedingungen sind bei der Umsetzung von (16) mit Fumarsäure-dimethylester erfüllt (Tabelle 1); die drei  $k_d$ -Werte sind proportional den Fumarsäureester-Konzentrationen. Damit ist gezeigt, daß das electrocyclische Ringöffnungs-gleichgewicht voll eingestellt und die 1,3-Dipolare Cycloaddition langsame Folgereaktion ist<sup>[24]</sup>.

Tabelle 1. Dilatometrisch gemessene Geschwindigkeitskonstanten der Cycloadditionen des  $\alpha,\beta$ -Dicyan-*trans*-stilbenoxids (16) (40 mmol/l) an mehrere Dipolarophile  $a=b$  in *o*-Dichlorbenzol bei 139°C [24].

Dipolarophil $a=b$	$[a=b]$ [mol/l]	$10^5 k_d$ [s <sup>-1</sup> ]	$10^5 k_d/[a=b]$ [l mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]
Fumarsäure-dimethylester	0.300	3.77	12.6
	0.522	6.51	12.5
	0.601	7.57	12.6
Maleinsäure-diethylester	0.501	0.50	0.99
<i>N</i> -Phenylmaleimid	0.527	4.86	9.2
Maleinsäureanhydrid	0.589	2.26	3.8
Cyclopenten	0.589	1.88	3.2
Norbornen	0.567	6.51	11.5
<i>N</i> -(1-Cyclopentenyl)pyrrolidin	0.646	12.1	18.7

Die in Tabelle 1 für mehrere Dipolarophile ermittelten  $k_d$ -Werte sind nach Division durch die Dipolarophil-Konzentration  $[a=b]$  proportional den Cycloadditionskonstanten  $k_2$ , bilden also bei konstantem 1,3-Dipol ein Maß der dipolarophilen Aktivität. In Tabelle 1 findet man nacheinander Verbindungen mit elektronen-armen Doppelbindungen, gewöhnliche Alkene und ein Enamin als Beispiel eines elektronen-reichen Systems aufgeführt. Fumarsäureester ist 13mal aktiver als Maleinsäureester; *trans*-disubstituierte Ethylene sind den *cis*-Verbindungen aus wohlverstandenen Gründen in 1,3-Dipolarer Cycloaddition<sup>[25]</sup> und Diels-Alder-Reaktion<sup>[26]</sup> überlegen. Die winkelgespannte Doppelbindung des Norbornens mit ihrer nicht-äquivalenten  $\pi$ -Orbital-Ausdehnung<sup>[27]</sup> nimmt (14) 3.6mal rascher auf als Cyclopenten.

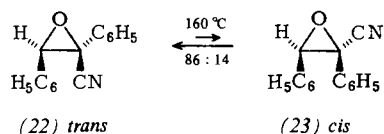
Beim Vergleich von Fumarsäureester, Cyclopenten und *N*-(1-Cyclopentenyl)pyrrolidin fällt auf, daß sowohl elektronen-anziehende als auch elektronen-liefernde Substituenten die dipolarophile Aktivität erhöhen. Auf Sustmann<sup>[28]</sup> geht eine bewährte Klassifizierung von 1,3-Dipolen nach der entscheidenden HOMO-LUMO-Wechselwirkung zurück. Das skizzierte Verhalten reiht das Carbonyl-ylid (14) unter den Sustmannschen Typ II ein, der durch zwei vergleichbar starke HOMO-LUMO-Wechselwirkungen gekennzeichnet ist. Auch die kleine Gesamtspanne der  $k_2$ -proportionalen Werte entspricht der Erwartung für den „Boden“ einer paraboloiden Funktion, zu der man durch Auftragen von  $\log k_2$  gegen das niedrigste Ionisationspotential der Dipolarophile gelangt<sup>[29]</sup>.

## 6. $\alpha$ -Cyan-*trans*-stilbenoxid und Fumarsäure-dimethylester

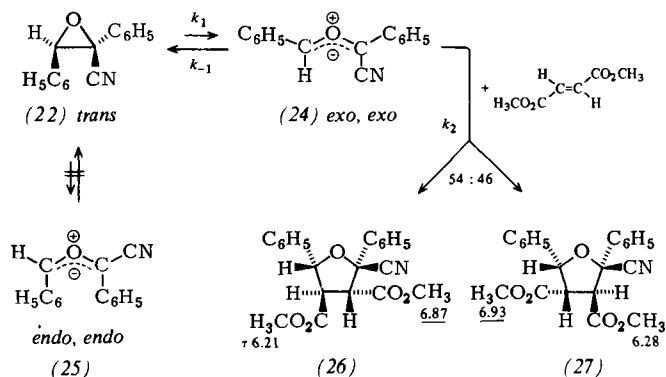
### 6.1. Sterischer Ablauf der Cycloaddition

Die Monocyan-stilbenoxide, aus Benzaldehyd und  $\alpha$ -Chlorphenylacetonitril mit Kalium-*tert*-butanolat dargestellt, erwiesen sich als überlegene Modelle zum Studium des sterischen Ablaufs der electrocyclischen Ringöffnung. Hier sind 160°C

erforderlich, um mit  $t_{1/2}=7.2\text{ h}$  das thermische *trans-cis*-Gleichgewicht mit 86 % (22) und 14 % (23) einzustellen<sup>[30]</sup>.



Erwärmt man das *trans*-Oxiran (22) in überschüssigem Fumarsäure-dimethylester auf 130 °C, gelangt man in 99proz. Ausbeute zu den beiden Cycloaddukten (26) und (27)<sup>[30]</sup>. Die NMR-Spektren – einige  $\tau$ -Werte sind in Schema 5 eingetragen – gestatten die Konfigurationsfestlegung, wobei der hohe



Schema 5

$\tau$ -Wert des Estermethyls *cis*-vicinal zum Phenyl ein wichtiges Kriterium bietet. Beide Addukte enthalten *cis*-ständige Phenylreste in 2- und 5-Stellung sowie *trans*-Estergruppen in 3- und 4-Position. Bei der konzertierten Cycloaddition reagieren 1,3-Dipol und Dipolarophil unter Konfigurationserhaltung. Das Carbonyl-ylid mußte also das *exo,exo*-Diphenyl-Isomer (24) sein, das als Ergebnis conrotatorischer Ringöffnung zu erwarten ist. Das Carbonyl-ylid (25), das der Stereochemie der Addukte ebenfalls Rechnung trägt, ist energetisch wegen der Kollision zweier großer Reste auf der *endo*-Seite kaum diskutabel.

## 6.2. Kinetik der Cycloaddition

Das Carbonyl-ylid (24) tritt nicht in spektroskopisch nachweisbarer Konzentration auf. Kinetisch läßt sich jedoch zeigen, daß der Cycloaddition die reversible Bildung einer energiereichen Zwischenstufe vorgeschaltet ist. Die schon erwähnte dilatometrische Messung der Cycloaddukt-Bildung mit variablem Dimethyl-fumarat-Überschuß liefert die in Gl. (a) und (b) definierten  $k_d$ -Werte pseudoerster Ordnung. Trägt man diese gegen die molare Konzentration des Fumarsäureesters auf, gelangt man für verschiedene Temperaturen zu Kurven, die jeweils einem Plateauwert zustreben (Abb. 1A). Dies lehrt, daß in Gl. (b) die Recyclisierungskonstante  $k_{-1}$  sowie die Cycloadditionskonstante  $k_2[a=b]$  in ähnlicher Größenordnung liegen<sup>[31]</sup>.

Gleichung (b) mit der Dipolarophil-Konzentration  $[a=b]$  im Zähler und im Nenner läßt sich zur Gleichung einer Geraden umformen, wenn man  $k_d$  als Funktion von  $k_d/[a=b]$  darstellt. Tatsächlich definieren die Meßpunkte, nach Gl. (d) aufgetragen, Geraden (Abb. 1B). Der Ordinatenabschnitt ist

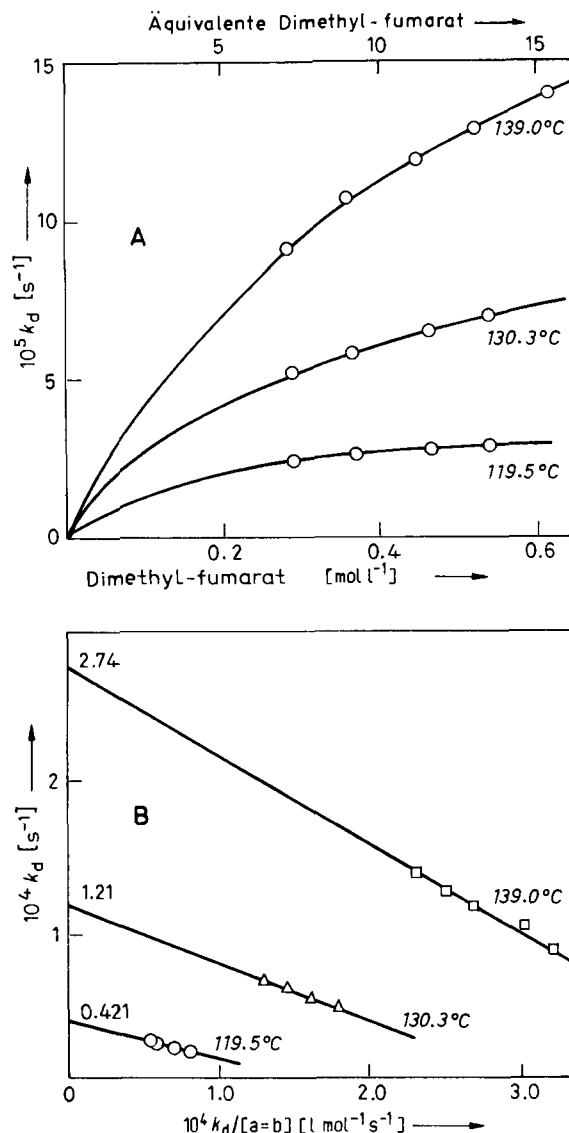


Abb. 1. Dilatometrische Geschwindigkeitsmessung der Cycloaddition des  $\alpha$ -Cyan-*trans*-stilbenoxids (22) (40 mmol/l) mit Fumarsäure-dimethylester in *o*-Dichlorbenzol [30]. A) Auftragung von  $k_d$  gegen die Dimethyl-fumarat-Konzentration  $[a=b]$ . Die Kurven wurden mit den aus Abb. 1 B ermittelten Größen  $k_1$  und  $k_{-1}/k_2$  berechnet. B) Auftragung von  $k_d$  gegen  $k_d/[a=b]$ .

mit der Ringöffnungskonstante  $k_1$  identisch. Aus deren Temperaturabhängigkeit kann man die Aktivierungsparameter nach Eyring ermitteln. Die Aktivierungsenthalpie beläuft sich auf 30.1 kcal/mol; die Entropietönung,  $\Delta S^\ddagger = 2 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ , ist vernachlässigbar klein, wie für den Übergang des starren Oxirans (22) in das starre Carbonyl-ylid (24) zu erwarten.

$$k_d = k_1 - \frac{k_{-1} k_d}{k_2 [a=b]} \quad (d)$$

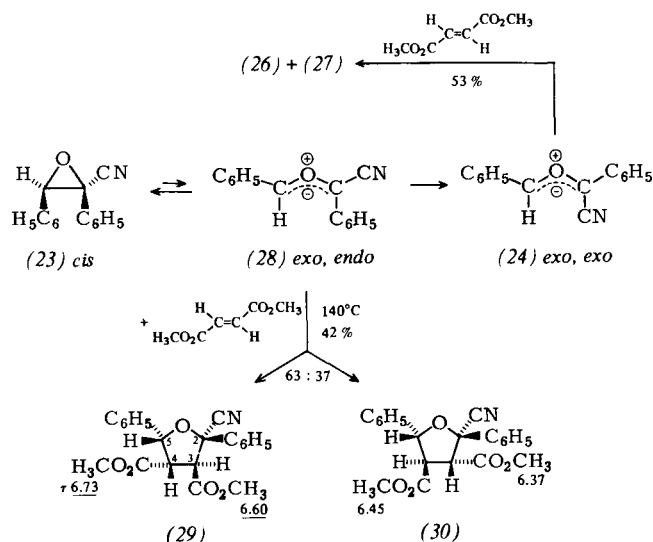
Die Steigungen der Geraden in Abbildung 1 B entsprechen dem Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten der um das Carbonyl-ylid konkurrierenden Reaktionen ( $k_{-1}/k_2$ ). Die Zunahme der Steigung mit der Temperatur geht darauf zurück, daß  $k_{-1}$  einen höheren Temperaturkoeffizienten aufweist als  $k_2$ . Der Cyclisierung (24)  $\rightarrow$  (22) dürfte eine ähnlich kleine Aktivierungsentropie zukommen wie der Ringöffnung;  $\Delta H^\ddagger$  stellt also praktisch die gesamte freie Aktivierungsenergie. Dagegen besitzen 1,3-Dipolare Cycloadditionen bei bescheidener Aktivierungsenthalpie große negative Aktivierungsentro-

pion<sup>[25]</sup>; eine geringe Temperaturabhängigkeit von  $k_2$  ist die Folge.

Nur beiläufig sei erwähnt, daß (22) auch mit anderen olefinischen sowie mit acetylenischen Dipolarophilen Cycloadditionen eingeht<sup>[24, 30]</sup>.

## 7. $\alpha$ -Cyan-*cis*-stilbenoxid und Fumarsäure-dimethylester

### 7.1. Stereochemie der Cycloaddition



Schema 6

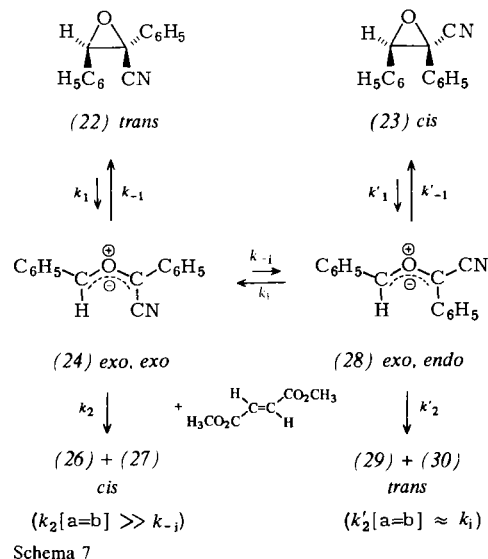
Bei der Umsetzung des *cis*-Oxirans (23) – *cis* und *trans* beziehen sich auf die Lage der Phenylreste – in der Fumarsäureester-Schmelze bei 140°C treten zusätzlich zu 53 % der schon besprochenen Cycloaddukte (26) und (27) mit *cis*-2,5-ständigen Phenylgruppen noch 42 % zweier neuer Addukte auf<sup>[30]</sup>. Alle vier diastereomeren Tetrahydrofuran-Abkömmlinge wurden durch Schichtchromatographie getrennt und charakterisiert. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren ( $\tau$ -Werte in Schema 6) lassen keinen Zweifel daran, daß die Phenylreste in 2- und 5-Stellung der neuen Addukte (29) und (30) *trans* zueinander stehen. Das 63:37-Verhältnis von (29) und (30) ist insofern bemerkenswert, als im Hauptprodukt (29) Phenyl- und Estergruppe zweimal *cis*-vicinal auftreten, einer größeren van-der-Waals-Spannung entsprechend. Die Ursache liegt in der ausgedehnten  $\pi$ -Überlappung der Reaktanden im zu (29) führenden Übergangszustand.

Die *trans*-2,5-Diphenyl-Addukte (29) und (30) müssen aus der Cycloaddition des Carbonyl-ylids (28) hervorgegangen sein, das einen *exo*- und einen *endo*-ständigen Phenylrest birgt.

### 7.2. Cycloaddition versus Rotation

Folgende Arbeitshypothese bietet sich an:  $\alpha$ -Cyan-*cis*-stilbenoxid (23) erleidet conrotatorische Ringöffnung zum *exo,endo*-Diphenyl-carbonyl-ylid (28), das nur teilweise von Fumarsäureester durch 1,3-Dipolare Cycloaddition in Form von (29) und (30) abgefangen wird. Ein Teil des Carbonyl-ylids (28) tritt in die vergleichbar rasche Isomerisierung zum stabileren *exo,exo*-Diphenyl-Isomer (24) ein, das durch Cycloaddition in die *cis*-Diphenyl-Addukte (26) und (27) übergeht.

Warum ist die *exo,exo*-Form (24) stabiler als (28)? Im *exo,endo*-Isomer (28) begegnet uns eine energie-verschleißende Wechselwirkung von *endo*-H und *endo*-Phenyl, die notwendig zum Herausdrehen des Phenyls aus der Molekülebene und damit zur Schwächung der Konjugation führt.



Schema 7

Wie kann man die Arbeitshypothese des nur teilweisen Abfangens von (28) stützen?  $\alpha$ -Cyan-*trans*- (22) und *cis*-stilbenoxid (23) erscheinen in Schema 7 über die stereoisomeren Carbonyl-ylide durch Rotation verknüpft. Geht man vom *trans*-Oxiran (22) aus, gelangt man mit Fumarsäureester ausschließlich zu den *cis*-2,5-Diphenyl-Addukten (26) und (27). Es kommt nicht zur Rotation des *exo,exo*-Carbonyl-ylids (24), d.h.  $k_2[a=b]$ , das die Geschwindigkeit der Cycloaddition beschreibt, ist viel größer als  $k_{-1}$ . Dagegen vollziehen sich beim weniger begünstigten *exo,endo*-Carbonyl-ylid (28) die Cycloaddition zu den *trans*-Diphenyl-Addukten (29) und (30) sowie die Rotation vergleichbar schnell. Da das mit der Geschwindigkeitskonstante  $k_1$  rotierende Carbonyl-ylid (28) von Fumarsäureestervollständig in Form des Isomers (24) abgefangen wird, ist  $k_1$  als Geschwindigkeitskonstante des produktbestimmenden Schrittes für die Bildung der *cis*-Diphenyl-Addukte (26) und (27) aus dem *cis*-Oxiran (23) anzusehen.

$$\frac{\text{cis-Addukte (26) + (27)}}{\text{trans-Addukte (29) + (30)}} = \frac{k_1}{k'_2[a=b]} \quad (e)$$

Schon oben wurden die großen negativen Aktivierungsentropien konzentrierter Cycloadditionen bei nur mäßigem Enthalpiebedarf erwähnt. Rotationsbarrieren wie die zwischen den Carbonyl-yliden (28) und (24) lassen dagegen eine Entro-

Tabelle 2. Cycloadditionen des  $\alpha$ -Cyan-*trans*- (22) und *cis*-stilbenoxids (23) mit Fumarsäure-dimethylester (Überschuß, Schmelze); Temperaturabhängigkeit des Verhältnisses der *cis*- und *trans*-2,5-Diphenyl-Cycloaddukte (26) und (27) sowie (29) und (30) [30].

	Temp. [°C]	Umsatz [%]	Reaktionszeit	<i>cis</i> : <i>trans</i> (26) + (27) : (29) + (30)
<i>trans</i> (22)	130	99	45 h	100 : 0
<i>cis</i> (23)	100	26	30 d	31 : 69
<i>cis</i> (23)	120	87	14 d	44 : 56
<i>cis</i> (23)	130	80	130 h	49 : 51
<i>cis</i> (23)	140	95	120 h	57 : 43

pie nahe null erwarten; einer großen Aktivierungsenthalpie sollte hier der höhere Temperatur-Koeffizient entsprechen.

Tatsächlich befindet sich die Temperaturabhängigkeit des *cis*:*trans*-Cycloaddukt-Verhältnisses gemäß Gl. (e) im Einklang mit der für (28) postulierten Konkurrenz von Cycloaddition und Rotation (Tabelle 2)<sup>[30]</sup>. In Experimenten mit dem *cis*-Oxiran (23) in der Fumarsäureester-Schmelze bei 100–140°C sinkt der Anteil der stereospezifisch gebildeten *trans*-2,5-Diphenyl-Addukte von 69 auf 43 %. Die Rotation gewinnt an Boden, wie der steigende Anteil an den nichtstereospezifisch gebildeten *cis*-Addukten belegt. Die zu geringe Geschwindigkeit der Ringöffnung verbietet die Prüfung bei tieferen Temperaturen; schon bei 100°C erreichte der Umsatz nach 30 Tagen erst 26 %.

Ausgehend vom *cis*-Oxiran (23) sollte die Konkurrenz von bimolekularer Cycloaddition ( $k'_2[a=b]$ ) und unimolekularer Isomerisierung ( $k_i$ ) um das Carbonyl-ylid (28) von der Konzentration  $[a=b]$  des Fumarsäureesters abhängen. Wenn man das Verhältnis von *cis*- zu *trans*-Addukten gegen die reziproke Fumarsäureester-Konzentration aufträgt, erwartet man gemäß Gl. (e) Geraden mit der Steigung  $k_i/k'_2$ .

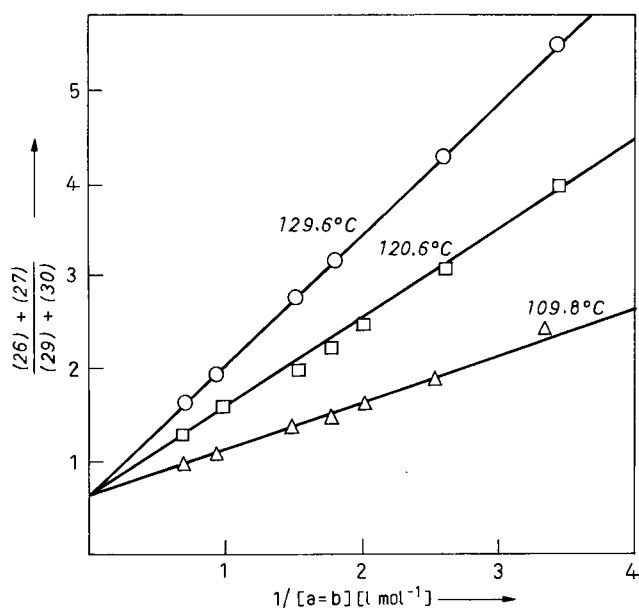


Abb. 2. Reaktion des  $\alpha$ -Cyan-*cis*-stilbenoxids (23) mit überschüssigem Fumarsäure-dimethylester in *o*-Dichlorbenzol; Abhängigkeit des Verhältnisses von *cis*- und *trans*-2,5-Diphenyl-Cycloaddukten ((26) + (27))/((29) + (30)) von der Fumarsäureester-Konzentration  $[a=b]$  [32].

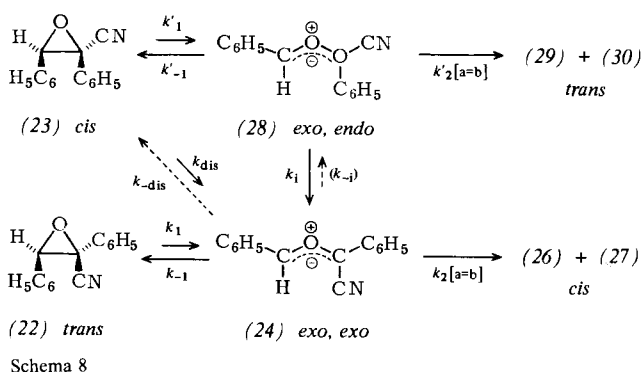
Für mehrere Fumarsäureester-Konzentrationen in *o*-Dichlorbenzol wurde das Verhältnis von *cis*- zu *trans*-Addukten bei mehreren Temperaturen NMR-spektroskopisch bestimmt<sup>[32]</sup>. Die gemessenen Verhältnisse definieren Geraden, womit in der Tat die Konkurrenz der Cycloaddition zweiter Ordnung mit der erster Ordnung folgenden Isomerisierung nachgewiesen ist (Abb. 2). Aus den oben erörterten Gründen nimmt die Steigung der Geraden ( $k_i/k'_2$ ) mit der Temperatur zu.

### 7.3. Zwei Wege zu nicht-stereospezifischen Cycloaddukten

Ein folgenschwerer Schönheitsfehler: Die drei Geraden der Abbildung 2 führen nicht durch den Koordinatenschnittpunkt, wie es Gl. (e) vorsieht, sondern schneiden die Ordinate bei einem Wert von 0.56. Was bedeutet das? Selbst bei der

fiktiven, unendlich großen Fumarsäureester-Konzentration  $-1/[a=b]=0$  entsprechend – werden noch 36 % *cis*- neben 64 % *trans*-Addukten gebildet; 36 : 64 ergibt 0.56. Daraus folgt zwingend, daß nur 64 % des Materials letztlich der Konkurrenz von unimolekularer Isomerisierung und bimolekularer Cycloaddition ausgesetzt werden. Wie entstehen die restlichen 36 % der *cis*-Addukte aus dem *cis*-Oxiran (23) unter Umgehung des *exo,endo*-Carbonyl-ylids (28)?

Von vier diskutierten Reaktionswegen<sup>[32]</sup> sei hier nur der wahrscheinlichste angeführt. Das ist der Weg, der unmittelbar vom *cis*-Oxiran (23) zum *exo,exo*-Carbonyl-ylid (24) führt. Angesichts dieser untergeordneten Beteiligung der orbitalsymmetrie-verbotenen Disrotation an der Ringöffnung sei daran erinnert, daß bei den bicyclischen Oxiranen (6) und (9) schon bei 100°C die disrotatorische Ringöffnung zum Zug kommt.



Anstelle des Schemas 7 tritt nun das um die Disrotation erweiterte Schema 8. Da man aus *trans*-Oxiran (22) ausschließlich die *cis*-2,5-Diphenyl-Cycloaddukte (26) und (27) (Schema 5) erhält, müssen  $k_{-i}$  und  $k_{-dis}$  in Gegenwart von Fumarsäureester vernachlässigbar klein sein. Die Behandlung der verbleibenden komplexen Reaktion nach dem Quasistationaritäts-Prinzip von *Bodenstein* liefert Gl. (f). Wiederum ist das Verhältnis von *cis*- zu *trans*-2,5-Diphenyl-Cycloaddukten (26) und (27) zu (29) und (30) eine lineare Funktion von  $1/[a=b]$ , der reziproken Fumarsäureester-Konzentration. Der Ordinatenabschnitt,  $k_{dis}/k'_1$ , ist das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten der disrotatorischen und conrotatorischen Ringöffnung von (23). Dessen Wert von 0.56 bedeutet, daß die *erlaubte* Conrotation nur etwa doppelt so rasch ist wie die *verbotene* Disrotation.

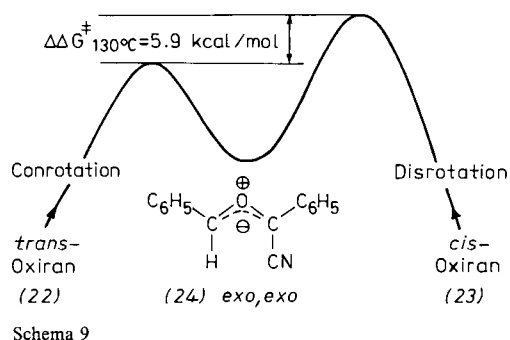
$$\frac{\text{cis-Addukte}}{\text{trans-Addukte}} = \frac{k_{dis}}{k'_1} + \frac{k_i k'_1 + k_{dis} k'_{-1} + k_i k_{dis}}{k'_1 k'_2} \frac{1}{[a=b]} \quad (f)$$

### 7.4. Orbitalsymmetrie-erlaubte und -verbotene Ringöffnung

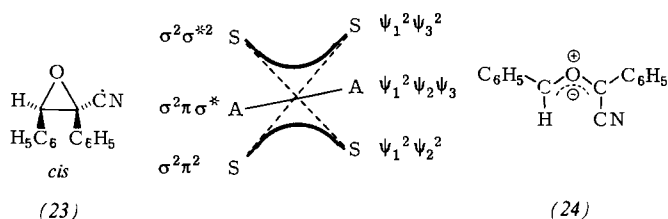
Wir dürfen nicht vergessen, daß die Ringöffnung des *trans*-Oxirans (22) ausschließlich conrotatorisch erfolgt. Die verbotene Disrotation kommt beim *cis*-Oxiran (23) nur deshalb zum Zug, weil die Conrotation zum energetisch ungünstigeren der beiden Carbonyl-ylide führt. Einen gerechteren Vergleich von symmetrie-erlaubt und symmetrie-verboten bietet die Bildung ein und desselben *exo,exo*-Carbonyl-ylids (24) aus dem *trans*-Oxiran (22) durch Conrotation und aus dem *cis*-Oxiran (23) durch Disrotation (Schema 8); die Übergangszustände der endothermen Bildung der Carbonyl-ylide sollten letzteren strukturell näher stehen als den Oxiranen.



Es ist mit der Orbitalsymmetrie wie mit den Gesetzen in der menschlichen Gesellschaft: Verbotene Dinge geschehen, aber sie erfordern eine höhere Aktivierungsenergie. Wie weiter unten abgeleitet, unterscheiden sich die Übergangszustände,

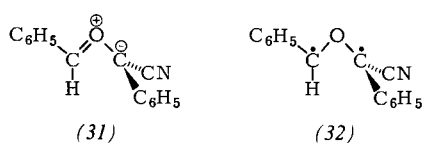


die von (22) und (23) zum *exo,exo*-Carbonyl-ylid (24) führen, bei 130°C um 5.9 kcal/mol in der freien Energie (Schema 9). Die conrotatorische Ringöffnung sollte demnach 1600mal rascher sein als die verbotene Disrotation.  $\Delta\Delta G^\ddagger$  von erlaubter und verbotener Reaktion ist allerdings kleiner als in den wenigen anderen Fällen, in denen die Messung gelang. Beim elektrocyclischen Ringschluß von *trans,cis,cis,trans*-2,4,6,8-Decatetraen zu 7,8-Dimethyl-1,3,5-cyclooctatrien unterscheiden sich Conrotation und Disrotation um 12 kcal/mol bei 170°C<sup>[33]</sup>; bei 2,3,4,5-Tetraphenyl-2,4-hexadien erfordert der disrotatorische Ringschluß zum Cyclobuten-Derivat >7 kcal/mol mehr als der conrotatorische<sup>[34]</sup>.

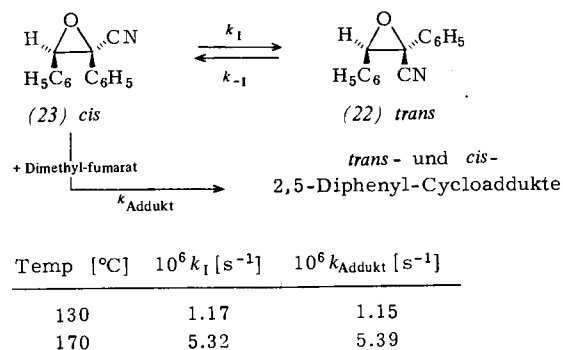


Die Natur der orbitalsymmetrie-verbotenen Prozesse bietet eines der schwierigsten, aber auch aufregendsten Probleme gegenwärtiger mechanistischer Forschung; in keinem Fall wurde die harte Nuß geknackt. Einstufige und zweistufige Prozesse werden diskutiert. Schema 10 bietet das Orbitalsymmetrie-Korrelationsdiagramm der Molekülzustände für die konzentrierte Disrotation. Die Konfigurationswechselwirkung sorgt dafür, daß der Grundzustand des Oxirans (23) nicht mit dem zweiten Anregungszustand von (24) korreliert; über einen Energieberg, der das Symmetrieverbot beinhaltet, kommt es zur Verknüpfung mit dem Grundzustand von (24). Es läßt sich nun leicht zeigen, daß der energetische Abstand von  $\psi_2$  und  $\psi_3$  beim Carbonyl-ylid kleiner sein sollte als beim Azomethin-ylid (Schema 1) und beim Allyl-anion, was vermindertes  $\Delta\Delta G^\ddagger$  für Conrotation und Disrotation zur Folge haben könnte<sup>[24]</sup>.

Ein attraktiver, nicht-konzentrierter Prozeß liegt in einer Ringöffnung, die nur von einer 90°-Drehung begleitet ist. Ob



das Oxonium-ylid (31) – es enthält kein Allylanion-Orbital – und das Biradikal (32) verschiedene Spezies sind, sei dahingestellt. Bei der anschließenden zweiten 90°-Drehung entsteht bevorzugt das energetisch günstigere Carbonyl-ylid (24). Dewar und Kirschner<sup>[35]</sup> fanden bei MINDO/3-Rechnungen den Energiebedarf von conrotatorischer und disrotatorischer Ringöffnung des Cyclopropyl-anions um nur 9 kcal/mol verschieden, wenn sie der Disrotation zwei sukzessive 90°-Drehungen zugrundelegten. Das Oxonium-ylid (31) ist eine von Substituenten stabilisierte Oktettstruktur.



Die Bestimmung der Energiedifferenz von 5.9 kcal/mol in Schema 9 gründet sich auf eine kinetische Information: Die Brutto-Isomerisierungskonstante  $k_1$  von *cis*- zu *trans*-Oxiran, (23) → (22), erweist sich als praktisch gleich mit der Brutto-konstante der Cycloaddition in Gegenwart überschüssigen Fumarsäure-dimethylesters<sup>[31]</sup> (Schema 11). Daraus folgt (ohne auf Einzelheiten<sup>[24]</sup> einzugehen): Die Übergangszustände der conrotatorischen und disrotatorischen Ringöffnung des *cis*-Oxirans (23) bieten die höchsten Bergpässe im ganzen Energiepanorama.

Damit ergibt sich das Energieprofil der Abbildung 3, dessen ausgezogene Linien gesichert sind; die  $\Delta G$ -Werte bei 130°C sind experimentelle Resultate. Die Differenz von 5.9 kcal/mol für die Übergangszustände von Disrotation und Conrotation sind das Ergebnis eines thermochemischen Kreisprozesses.

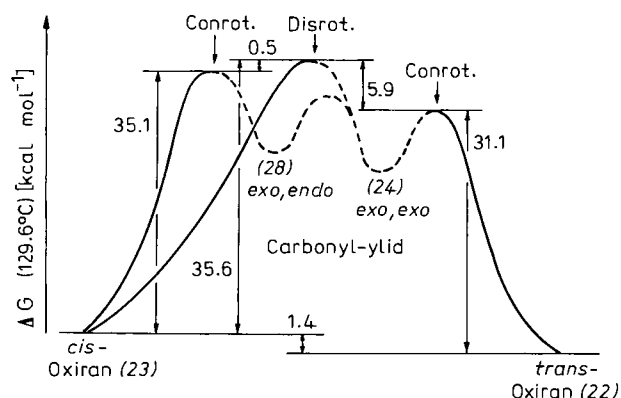
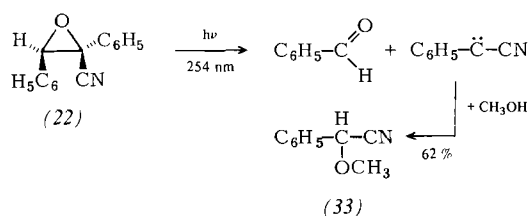


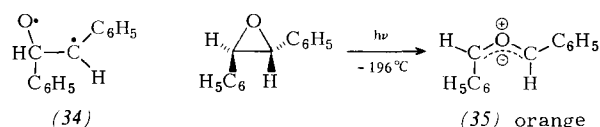
Abb. 3. Profil der freien Energie für die *cis,trans*-Isomerisierung der  $\alpha$ -Cyanstilbenoxide (23) und (22) über die Carbonyl-ylide (24) und (28) [32].

Wie tief sind nun die Energiemulden, in denen die Carbonyl-ylide als Zwischenstufen ihre kurze Siesta halten, bevor sie weiterreagieren? Zur Lösung dieses Problems bedarf es eines Ausflugs in die Photochemie.

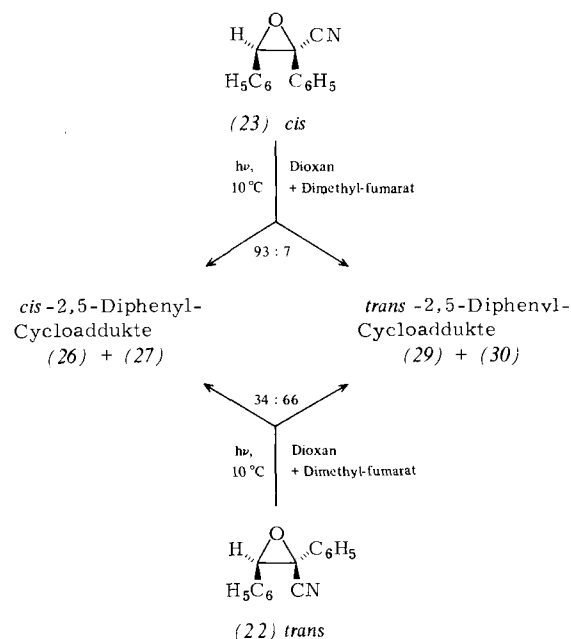
## 8. Zur photochemischen Ringöffnung von Oxiranen



Griffin et al.<sup>[36]</sup> beobachteten eine interessante Photofragmentierung von *vic*-Diaryloxiranen in Carbonylverbindungen und Carbene; die Bildung von (33) aus (22) diene als Beispiel<sup>[37]</sup>. Die Bestrahlung von *trans*- und *cis*-Stilbenoxid in der Matrix bei  $-196^\circ\text{C}$  ist von Orange- bzw. Tieftotfärbung



begleitet mit Absorptionsmaxima bei 490 bzw. 510 nm. Für die farbige Spezies wurde zunächst ein aus der CO-Bindungslösung hervorgehendes Biradikal (34) bevorzugt<sup>[38]</sup>; später schrieben Do-Minh, Trozzolo und Griffin<sup>[39]</sup> die Farben den disrotatorisch gebildeten Carbonyl-yliden, z. B. (35), zu. Vermutlich beruht die Carbenbildung auf einer Photolyse des Carbonyl-ylids<sup>[36]</sup> oder auf einem zweiten, vom Oxiran ausgehenden Photoprozeß.



Schema 12

Die 1972 ausgeführten Versuche des Schemas 12 enthalten ein „missing link“. Bei der Bestrahlung von  $\alpha$ -Cyan-*cis*- und *trans*-stilbenoxid in Dioxan mit der Quecksilber-Niederdrucklampe bei  $10^\circ\text{C}$  lassen sich die auftretenden Carbonyl-ylide durch Abfangen mit Dimethyl-fumarat nachweisen<sup>[40]</sup>. Dabei isoliert man bevorzugt *cis*-2,5-Diphenyl-Cycloaddukte aus dem *cis*-Oxiran (23) und *trans*-2,5-Diphenyl-Addukte aus dem

*trans*-Oxiran (22); die Verhältnisse (26):(27) sowie (29):(30) sind die gleichen wie bei der thermischen Freisetzung der Carbonyl-ylide. Die für den ersten Singulett-Anregungszustand symmetrie-erlaubte Disrotation scheint hier der favorisierte, wenn nicht gar einzige Weg der Ringöffnung zu sein.

Warum ist die Stereoselektivität nicht größer? Die Sequenz von photochemischer disrotatorischer Ringöffnung und thermischer conrotatorischer Cyclisierung läuft auf eine *trans,cis*-Isomerisierung des Oxirans hinaus. Aus dem Versuch mit *trans*-Oxiran (22) isoliert man neben 46% Cycloaddukten noch Oxiran zurück; (22):(23) = 85:15. Eine Photoisomerisierung der Carbonyl-ylide, (24)  $\rightleftharpoons$  (28), würde eine weitere Quelle für das stereochemische „Leck“ bieten.

Jüngst beschrieben auch Griffin et al.<sup>[41]</sup> sowie Lee<sup>[42]</sup> Abfangreaktionen von photogenerierten Carbonyl-yliden durch [3+2]-Cycloadditionen. Die von Lee bei der Photoaddition von *cis*- und *trans*-Stilbenoxid an Methyl-acrylat oder Maleinsäureanhydrid konstatierte Stereoselektivität hinsichtlich der 2,5-Substituenten in den Tetrahydrofuran-Derivaten entspricht der von uns festgestellten. Von der größeren Komplexität der Oxiran-Photolyse zeugt die Beobachtung, daß Triplett-Sensibilisatoren die Cycloaddukt-Ausbeute erhöhen und identische Adduktgemische aus *cis*- und *trans*-Stilbenoxid hervorbringen<sup>[41,42]</sup>.

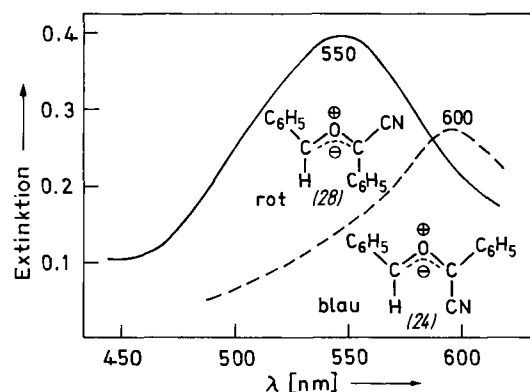


Abb. 4. Blitzphotolyse des  $\alpha$ -Cyan-*cis*- (23) und *trans*-stilbenoxids (22). Matrix aus Isopentan/Ether (6:1) bei  $-196^\circ\text{C}$ , 25-Joule-Argonblitz, Messung mit Xenonlampe [43]. Extinktion in willkürlichen Einheiten.

In Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung unterwarfen wir die Oxirane (22) und (23) in einer Isopentan/Ether-Matrix bei  $-196^\circ\text{C}$  der Blitzphotolyse. Die auftretenden Farben (Abb. 4) schreiben wir den Carbonyl-yliden (28) und (24) zu. Die aus dem *cis*-Oxiran (23) entstehende, längerwellige Absorption sei aus Gründen ungehinderter Carbonyl-ylid-Konjugation dem *exo,exo*-Diphenyl-Isomer (24) zugeschrieben<sup>[43]</sup>.

Die Farben verschwinden bei  $-196^\circ\text{C}$  mit Halbwertszeiten von 5 bzw. 0.25 s, der thermischen Recyclisierung der Carbonyl-ylide entsprechend. Die versuchte Blitzphotolyse der Oxiran-Lösungen bei Raumtemperatur führt nicht zu einer wahrnehmbaren Farbe; selbst eine Mikrosekunde nach dem Blitz war keine Lichtabsorption im Sichtbaren meßbar. Das Verschwinden der Carbonyl-ylide muß also rascher erfolgen als mit der Halbwertszeit von  $0.5 \cdot 10^{-6}$  s bei  $25^\circ\text{C}$ , was  $\Delta G^\ddagger < 12.5$  kcal/mol für die Recyclisierung bedeutet. Kontrollen und ergänzende Messungen im mittleren Temperaturgebiet sind erforderlich.

## 9. Energieprofil für die *cis,trans*-Isomerisierung des $\alpha$ -Cyanstilbenoxids

Mit weiteren kinetischen Daten und Beziehungen – auf die Einzelheiten sei hier verzichtet – lassen sich die Geschwindigkeitskonstanten des Schemas 8 vernünftig in Maximal- und Minimalwerte eingrenzen. Diese Abschätzungen liegen dem Profil der freien Energie in Abbildung 5 zugrunde, das für die Tiefe der Energietröge der Carbonyl-ylide (28) und (24) obere und untere Grenzen bietet. Der Übersichtlichkeit halber wurde die disrotatorische Ringöffnung des *cis*-Oxirans (23) weggelassen.

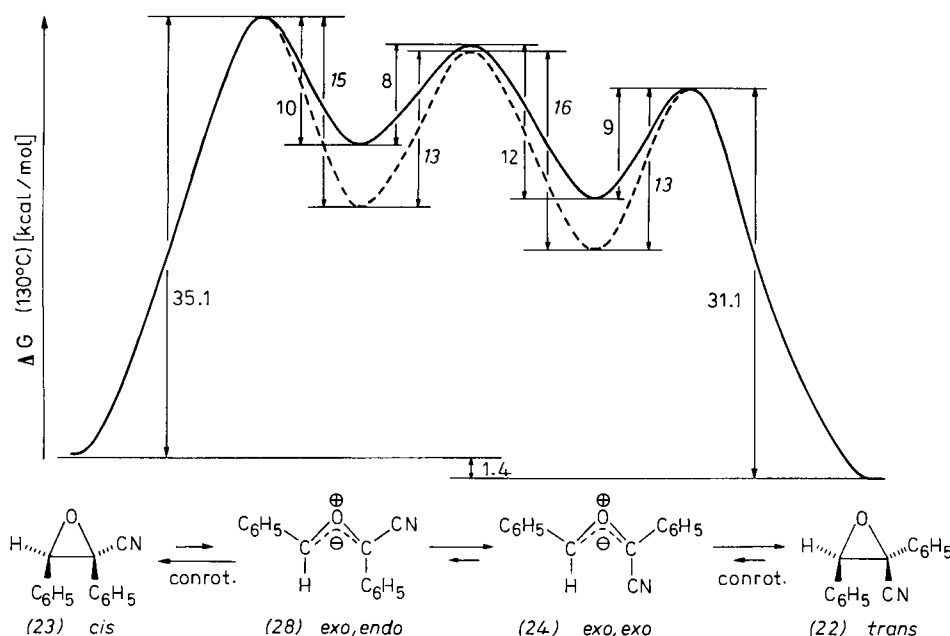


Abb. 5. Profil der freien Energie (130°C) für die thermische *cis,trans*-Isomerisierung der  $\alpha$ -Cyanstilbenoxide; maximale (kursive Zahlen) und minimale  $\Delta G^\ddagger$ -Werte der Carbonyl-ylide [43].

Das Energieprofil macht klar, warum die Carbonyl-ylide im thermischen Gleichgewicht mit den Oxiranen *nicht sichtbar* werden. Sie liegen rund 20 kcal/mol über dem Energiespiegel der Oxirane. Bei 130°C sollte auf  $10^{11}$  Oxiran-Moleküle nur ein Carbonyl-ylid-Molekül kommen. Daß man detaillierte Aussagen über Konfiguration und Reaktivität solcher Hochenergie-Zwischenstufen machen kann, gibt dieser Untersuchung vielleicht besonderen Reiz.

Als Ergebnis der van-der-Waals-Pressung des *endo*-Phenyls mit dem *endo*-H liegt der Energiespiegel des *exo,endo*-Diphenyl-carbonyl-ylids (28) 3–4 kcal/mol über demjenigen des *exo,exo*-Isomers (24). Die Recyclisierungsbarrieren liegen zwischen 9 und 15 kcal/mol. Die Rotationsschwellen betragen 8–13 bzw. 12–16 kcal/mol. Die kleine Barriere für (28)  $\rightarrow$  (24) macht die mangelnde Stereoselektivität der 1,3-Dipolaren Cycloadditionen von (28) verständlich (Tabelle 2, Abb. 2).

Bedenkt man, daß die Allyl-anion-Mesomerie des Carbonyl-ylids bei der Rotation um die CO-Bindung vorübergehend geopfert werden muß, dann ist die Energiebarriere sogar recht klein. Für im Substitutionsmuster ähnliche Azomethin-ylide – mit Immonium- statt Oxonium-Funktion – fanden wir tatsächlich höhere Rotationsschwellen, nämlich 20–26 kcal/mol<sup>[44,45]</sup>. Quantenchemische Rechnungen mit dem Programm 4-31 G<sup>[46]</sup> bestätigten in der Tat, daß die Mesomerie-

energie des Azomethin-ylids größer ist als die des Carbonyl-ylids, beide als Grundkörper nur mit H substituiert; Hehre<sup>[47]</sup> errechnete die Rotationsbarriere des Azomethin-ylids zu 29 kcal/mol und die des Carbonyl-ylids zu 14 kcal/mol.

Hayes und Siu<sup>[48]</sup> behandelten die Struktur einiger 1,3-Dipole als Linearkombination der „Allyl-anion-Formel“ mit einem  $\pi$ -Biradikal  $\dot{a}-\dot{b}-\dot{c}$  vom Trimethylentyp mit einer SCF-Methode; für das Azomethin-ylid und für das Carbonyl-ylid ergeben sich Beteiligungen der Biradikalformel von 30 bzw. 38%.

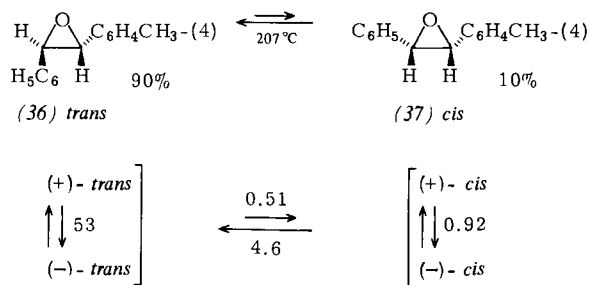
Ist es erlaubt, Profile der freien Energie zur bildhaften Darstellung des Reaktionsvorgangs zu verwenden, wie dies in

den Abbildungen 3 und 5 geschieht? Bietet nicht die Standard-Enthalpie ein besseres Maß für die fiktive potentielle Energie des Einzelmoleküls? Johnston<sup>[49]</sup> durchleuchtet die graphische Repräsentation komplexer Reaktionen und resümiert, daß die Ordinate in den üblichen Darstellungen weder die potentielle Energie noch die Enthalpie, noch auch die freie Energie im strengen Sinn wiedergibt. Dennoch: „It cannot be said that these plots are meaningless. It can be said that they are an artificial, conventional, short-hand notation for complex reactions. Some people are able to communicate with each other using these symbols ...“

Haben wir ein gutes Modell für unsere Studie gewählt? Es gestattet den bisher tiefsten Einblick in den Mechanismus der elektrocyclischen Öffnung des Oxiranringes sowie die Ermittlung des Energieprofils und des unterschiedlichen Energiebedarfs der orbitalsymmetrie-erlaubten und -verbotenen Reaktion. Nachteilig war die begrenzte 1,3-dipolare Aktivität des *exo,endo*-Carbonyl-ylids (28), welche die Rotationsneigung nicht ganz zu überspielen vermochte.

Ein Modell, dessen sich MacDonald und Crawford<sup>[50]</sup> bedienen, ist eine wertvolle Ergänzung. Beim optisch aktiven 2-Phenyl-3-*p*-tolylloxiran racemisiert das *trans*-Isomer (36) 60mal rascher als die *cis*-Form (37); in Schema 13 werden die Geschwindigkeitskonstanten bei 207°C als  $10^6 k [s^{-1}]$

angeführt. Die intermediären Carbonyl-ylide besitzen eine Symmetrieebene. Die höhere Racemisierungsgeschwindigkeit des *trans*-Isomers (36) rührt von der conrotatorischen Ringöffnung zum *exo,exo*-Diaryl-carbonyl-ylid, der energetisch günstigeren der beiden offenkettigen Spezies, her. Die *trans,cis*-Iso-



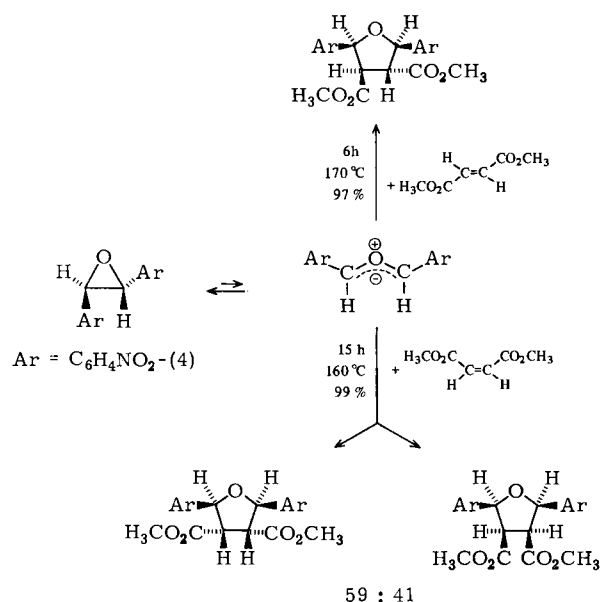
Schema 13

merisierung erfolgt im Rahmen des einfachsten Modells über eine Rotation des Carbonyl-ylids. Das aus dem *cis*-Oxiran (37) hervorgehende *exo,endo*-Carbonyl-ylid weist die größere Rotationsneigung auf.

Vergleicht man schließlich die Ringöffnungsgeschwindigkeiten von (36) und (37) mit denen von  $\alpha$ -Cyan-*trans*- (22) und -*cis*-stilbenoxid (23), dann zeigt sich, daß die zusätzliche Nitrilgruppe eine 540- bzw. 1400fache Beschleunigung (berechnet für 130°C) auslöst.

## 10. Heterocyclen-Synthesen mit Carbonyl-yliden

Die mechanistische Studie sei durch kursorische Hinweise auf präparative Verwendung und synthetische Bedeutung der Carbonyl-ylide ergänzt.

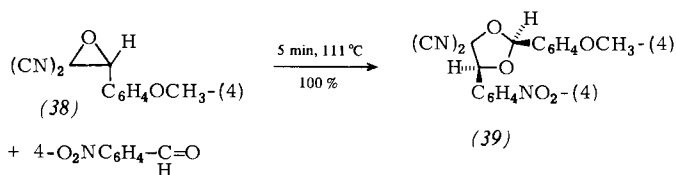


Schema 14

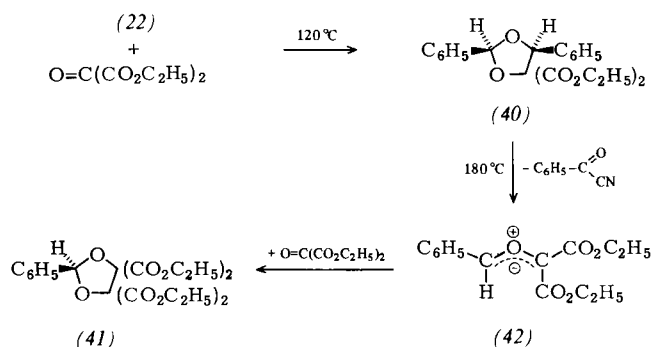
Wie hängt die Fähigkeit des Oxirans zur thermischen Ringöffnung von Zahl und Art der Substituenten ab? Dem Allyl-anion-Charakter der ringoffenen Spezies entsprechend sind Substituenten erforderlich, die negative Ladung zu stabilisieren vermögen. Bisher wurden tetra- und trisubstituierte Ethylenoxide betrachtet. Schon zwei Substituenten genügen

bei *p,p'*-Dinitro-*trans*-stilbenoxid, das sich bei 160–170°C mit Dipolarophilen umsetzt. Mit Dimethyl-fumarat und mit Dimethyl-maleinat gelangt man in zufriedenstellender Ausbeute zu tetrasubstituierten Tetrahydrofuranen (Schema 14)<sup>[24]</sup>.

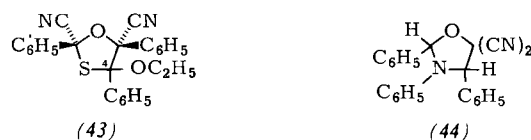
Auch die photochemische Oxiran-Ringöffnung bedarf mehrerer aktivierender Substituenten, von denen mindestens einer – wohl aus Gründen ausreichend langwelliger Lichtabsorption – ein Arylrest sein muß.



Über die olefinische oder acetylenische Bindung hinaus vermögen viele Heteromerebindungen als Dipolarophil Carbonyl-ylide aufzunehmen. Robert et al.<sup>[51]</sup> bereiteten 1,3-Dioxolane aus 2-Aryl-3,3-dicyanoxiranen und aromatischen Aldehyden, z. B. (39) aus (38) und *p*-Nitrobenzaldehyd in siedendem Toluol.



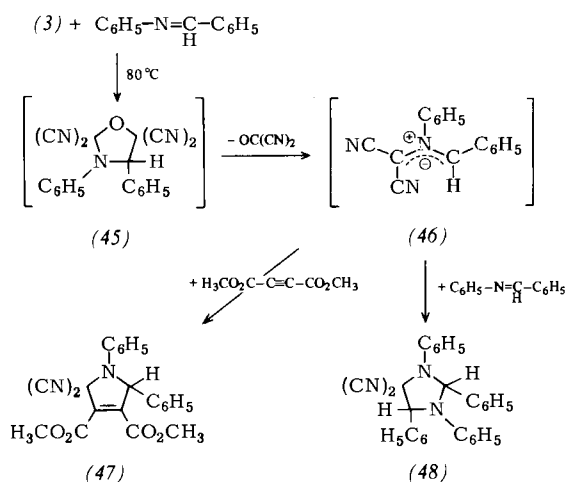
An die Addition des  $\alpha$ -Cyan-*trans*-stilbenoxids (22) an Mesoxalsäure-diethylester unter Bildung von (40) schließt sich eine 1,3-Dipolare Cycloreversion an; das neue Carbonyl-ylid (42) lagert sich erneut an Mesoxalsäureester an und liefert den 1,3-Dioxolan-tetracarbonsäureester (41)<sup>[52]</sup>.



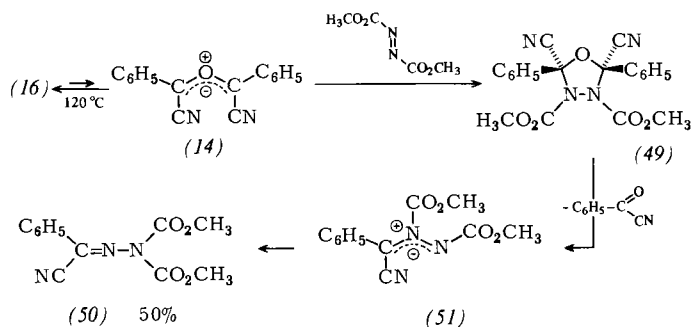
1,3-Oxathiolane gehen aus der Anlagerung von Carbonyl-yliden an die CS-Doppelbindung, der hohe dipolarophile Aktivität zukommt, hervor. So vereinigt sich  $\alpha,\beta$ -Dicyan-*trans*-stilbenoxid (16) mit Thiobenzoesäure-*O*-ethylester bei 120°C zu 65% (43) (zwei Diastereomere)<sup>[52]</sup>. Azomethine vom Typ des *N*-Benzyliden-anilins nehmen das Carbonyl-ylid aus 2,2-Dicyan-3-phenyloxiran bei 111°C unter Bildung von 65% (44) auf<sup>[53]</sup>.

Dagegen folgt der Anlagerung des Tetracyanethylenoxids (3) an *N*-Benzyliden-anilin eine Eliminierung von Mesoxalsäure-dinitril, die zum Azomethin-ylid (46) führt. Das letztere tritt entweder mit einem zweiten Molekül *N*-Benzyliden-anilin unter Bildung des Imidazolidins (48) zusammen oder lagert sich an zugesetzten Acetylendicarbonsäureester an, wobei man 62% des „gemischten“ Produkts (47) erhält. Diese Beobach-

tung von Linn und Ciganek<sup>[54]</sup> weist auf interessante Spezifitäten hin. Im Gemisch von Benzyliden-anilin und Acetylendicarbonsäureester reagiert das aus (3) entstandene Tetracyan-carbonyl-ylid (5) bevorzugt mit dem ersten, das intermediäre



Azomethin-ylid (46) jedoch rascher mit dem zweiten Dipolarophil. Die Rolle des Acetylendicarbonsäureesters als Abfangreagens für (46) kann auch von Fumarsäureester, N-Phenylmaleimid und anderen elektronen-armen Dipolarophilen übernommen werden<sup>[55]</sup>.



Die Bereitschaft zur 1,3-Dipolaren Cycloreversion findet man auch beim 1,3,4-Oxadiazolidin (49), das aus  $\alpha,\beta$ -Dicyan-trans-stilbenoxid (16) und Azodicarbonsäure-dimethylester bei 120°C entsteht. Nach Abgabe von Benzoylcyanid stabilisiert sich das Azomethin-imin (51), ein neuer 1,3-Dipol, unter Verschiebung einer Estergruppe zum Hydrazondicarbonsäureester (50)<sup>[56]</sup>.

## 11. Schlußbemerkung

Carbonyl-ylide sind eine noch junge Verbindungsklasse. Unsere Aufmerksamkeit galt vornehmlich der Bildung durch elektrocyclische Ringöffnung von phenylierten Ethylenoxiden. Die Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Carbenen bietet wahrscheinlich einen weiteren allgemeinen Zugang<sup>[57]</sup>; die intramolekulare Variante wurde kürzlich von Ibata et al.<sup>[58]</sup> erfolgreich benutzt, um cyclische Carbonyl-ylide zugänglich zu machen. Das synthetische Potential der Carbonyl-ylide und ihrer Cycloadditionen ist weit davon entfernt, erschöpft zu sein.

Mein aufrichtiger Dank gilt vorzüglichen Mitarbeitern, die sich mit ebensoviel Geschick und Umsicht wie Schwung und

Tatkraft dem Problem widmeten. Das sind die Herren Drs. Helmut Hamberger, Alexander Dahmen und Volker Markowski. Herr Dr. Horst Hermann vom Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim/Ruhr, Abt. Strahlenchemie, leitete die blitzspektroskopischen Untersuchungen.

Eingegangen am 15. März 1977 [A 176]

- [1] R. B. Woodward, R. Hoffmann, J. Am. Chem. Soc. 87, 395 (1965).
- [2] H. W. Heine, R. E. Peavy, Tetrahedron Lett. 1965, 3123; H. W. Heine, R. Peavy, A. J. Durbetaki, J. Org. Chem. 31, 3924 (1966).
- [3] A. Padwa, L. Hamilton, Tetrahedron Lett. 1965, 4363; J. Heterocycl. Chem. 4, 118 (1967).
- [4] R. Huisgen, W. Scheer, G. Szeimies, H. Huber, Tetrahedron Lett. 1966, 397.
- [5] R. Huisgen, Proc. Chem. Soc. (London) 1961, 357; Angew. Chem. 75, 604 (1963); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2, 565 (1963).
- [6] A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, D. Grashey, E. Spindler, Chem. Ber. 100, 2192, 2212 (1967).
- [7] R. B. Woodward, R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797, 833 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 781, 817 (1969).
- [8] R. Huisgen, R. Grashey, E. Steingruber, Tetrahedron Lett. 1963, 1441.
- [9] R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer, F. C. Schaefer, Angew. Chem. 76, 185 (1964); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 3, 136 (1964); Übersicht: R. Huisgen, J. Chem. Soc. Spec. Publ. 21, 51 (1967).
- [10] R. Huisgen, W. Scheer, H. Huber, J. Am. Chem. Soc. 89, 1753 (1967).
- [11] W. J. Linn, R. E. Benson, J. Am. Chem. Soc. 87, 3657 (1965).
- [12] W. J. Linn, J. Am. Chem. Soc. 87, 3665 (1965).
- [13] H. C. Longuet-Higgins, E. W. Abrahamson, J. Am. Chem. Soc. 87, 2045 (1965).
- [14] H. E. Zimmerman, Acc. Chem. Res. 4, 272 (1971).
- [15] M. J. S. Dewar, Angew. Chem. 83, 859 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 761 (1971).
- [16] E. F. Ullman, J. E. Milks, J. Am. Chem. Soc. 84, 1315 (1962); 86, 3814 (1964).
- [17] E. F. Ullman, W. A. Henderson jr., J. Am. Chem. Soc. 88, 4942 (1966).
- [18] D. R. Arnold, L. A. Karnischky, J. Am. Chem. Soc. 92, 1404 (1970).
- [19] J. Steigman, L. P. Hammett, J. Am. Chem. Soc. 59, 2536 (1937), kommentieren, daß die „mystification that has always surrounded the Walden inversion arises from the unlucky fact that the acid derivatives are the most easily accessible optically active substances“.
- [20] T. Mukaiyama, J. Kuwajima, K. Ohno, Bull. Chem. Soc. Jpn. 38, 54 (1965).
- [21] H. Hamberger, R. Huisgen, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1971, 1190.
- [22] J. H. Boyer, R. Selvarajan, J. Org. Chem. 35, 1229 (1970).
- [23] Zur dilatometrischen Verfolgung von Cycloadditionen vgl. R. Huisgen, F. Metzsch, Angew. Chem. 76, 36 (1964); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 3, 83 (1964); R. Huisgen, H. Seidl, I. Brüning, Chem. Ber. 102, 1102 (1969).
- [24] V. Markowski, Dissertation, Universität München 1974.
- [25] R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 742, 749 (1963); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2, 633, 640 (1963).
- [26] J. Sauer, Angew. Chem. 79, 76, 85 (1967); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 6, 16, 25 (1967).
- [27] S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, J. Am. Chem. Soc. 98, 4054 (1976).
- [28] R. Sustmann, Tetrahedron Lett. 1971, 2717; R. Sustmann, H. Trill, Angew. Chem. 84, 887 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 838 (1972); R. Sustmann, Pure Appl. Chem. 40, 569 (1974).
- [29] Weitere Literatur und Beispiele bei R. Huisgen, J. Org. Chem. 41, 403 (1976).
- [30] A. Dahmen, H. Hamberger, R. Huisgen, V. Markowski, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1971, 1192.
- [31] V. Markowski, R. Huisgen, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 439.
- [32] R. Huisgen, V. Markowski, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 440.
- [33] A. Dahmen, R. Huisgen, Tetrahedron Lett. 1969, 1465; R. Huisgen, Chim. Ind. (Milano) 51, 963 (1969).
- [34] G. A. Doorakian, H. H. Freedman, J. Am. Chem. Soc. 90, 5310, 6896 (1968).
- [35] M. J. S. Dewar, S. Kirschner, J. Am. Chem. Soc. 96, 5244 (1974), sowie Diskussion mit Professor Dewar im September 1974.
- [36] Übersicht: G. W. Griffin, Angew. Chem. 83, 604 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 537 (1971).
- [37] P. C. Petrellis, H. Dietrich, E. Meyer, G. W. Griffin, J. Am. Chem. Soc. 89, 1967 (1967).
- [38] R. S. Becker, R. O. Bost, J. Kolc, N. R. Bertoniere, R. L. Smith, G. W. Griffin, J. Am. Chem. Soc. 92, 1302 (1970).
- [39] T. Do-Minh, A. M. Trozzolo, G. W. Griffin, J. Am. Chem. Soc. 92, 1402 (1970).
- [40] V. Markowski, R. Huisgen, Tetrahedron Lett. 1976, 4643.
- [41] I. J. Lev, K. Ishikawa, N. S. Bhacca, G. W. Griffin, J. Org. Chem. 41, 2654 (1976).
- [42] G. A. Lee, J. Org. Chem. 41, 2656 (1976).

- [43] H. Hermann, R. Huisgen, V. Markowski, *Heterocycles* (Sendai), im Druck.  
 [44] H. Hermann, R. Huisgen, H. Mäder, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1779 (1971).  
 [45] C. H. Ross, Dissertation, Universität München 1975.  
 [46] W. J. Hehre, R. Ditchfield, L. Radom, J. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4796 (1970).  
 [47] Professor W. J. Hehre, Department of Chemistry, University of California at Irvine, sei für die Ausführung dieser Rechnungen gedankt.  
 [48] E. F. Hayes, A. K. Q. Siu, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2090 (1971).  
 [49] H. S. Johnston: *Gas Phase Reaction Rate Theory*. Ronald Press Comp., New York 1966, S. 317.  
 [50] H. H. J. MacDonald, R. J. Crawford, *Can. J. Chem.* 50, 428 (1972).  
 [51] A. Robert, J. J. Pommeret, J. Foucauld, *Tetrahedron* 28, 2085 (1972).  
 [52] R. Huisgen, S. Sustmann, *Heterocycles* (Sendai) 5, 141 (1976).  
 [53] A. Robert, J. J. Pommeret, E. Marchand, A. Foucauld, *Tetrahedron* 29, 463 (1973).  
 [54] W. J. Linn, E. Ciganek, *J. Org. Chem.* 34, 2146 (1969).  
 [55] J. W. Lown, K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* 50, 534 (1972).  
 [56] H. Hamberger, R. Huisgen, V. Markowski, S. Sustmann, *Heterocycles* (Sendai) 5, 147 (1976).  
 [57] R. Bermes, Dissertation, Universität München 1963.  
 [58] K. Ueda, T. Ibata, M. Takebayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 45, 2779 (1972); M. Hamaguchi, T. Ibata, *Tetrahedron Lett.* 1974, 4475; *Chem. Lett.* 1974, 499; 1976, 287; T. Ibata, *ibid.* 1976, 233; T. Ibata, T. Motoyama, M. Hamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, 2298 (1976).

## Makrolide. Neuere Fortschritte ihrer Chemie und Biochemie

Von Satoru Masamune, Gordon S. Bates und (z. T.) John W. Corcoran<sup>[\*]</sup>

Professor Robert B. Woodward zum 60. Geburtstag gewidmet

In den letzten Jahren haben sich Chemie und Biochemie der Makrolide eindrucksvoll weiterentwickelt. In dieser Übersicht ist versucht worden, die wesentlichen Arbeiten auf den Gebieten der Strukturermittlung, der chemischen Synthese, der Biochemie und der antimikrobiellen Aktivität vor allem der Polyoxomakrolid-Antibiotica zusammenzufassen. Im Vordergrund stehen dabei die Fortschritte der Makrolid-Synthese.

### 1. Einleitung

Die Chemie der Makrolid-Antibiotica begann 1950 mit der Isolierung des Pikromycins durch Brockmann und Henkel<sup>[1]</sup>. Kurz darauf wurden aus *Streptomyces*-Arten eine Reihe von Antibiotica erhalten, die in ihrer chemischen Struktur und antimikrobiellen Wirksamkeit mit Pikromycin verwandt zu sein schienen. Bis Ende 1957 war durch elegante Ausführung klassischer chemischer Abbaureaktionen die Grobstruktur von Methymycin<sup>[2]</sup>, Erythromycin A<sup>[3]</sup> und B<sup>[4]</sup> sowie Carbomycin A (Magnamycin)<sup>[5-8]</sup> ermittelt worden. Alle diese Verbindungen enthalten eine Lactongruppierung, die in ein mittleres oder großes Ringsystem eingebaut ist. Die Zahl der Naturstoffe mit Lactonringen ist inzwischen auf über 100 angestiegen. Die Bezeichnung „Makrolid“, die ursprünglich<sup>[5]</sup> nur für die oben genannten Antibiotica galt, wurde deshalb allmählich immer mehr erweitert und in einigen Fällen sogar für makrocyclische Lactame pflanzlichen Ursprungs herangezogen<sup>[9, 10]</sup>. Struktur, Stereochemie und Konformation repräsentativer Mitglieder dieser stetig wachsenden Familie wurden in den letzten beiden Jahrzehnten hauptsächlich durch Röntgen-Strukturanalyse, <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR- sowie Massenspektroskopie untersucht<sup>[11]</sup>, die uns recht umfangreiche Kenntnisse über die Makrolide vermittelt haben. Einige ausge-

zeichnete Übersichten sind bereits erschienen<sup>[12-16]</sup>. Es ist nicht beabsichtigt, hier eine komplette Dokumentation aller Arbeiten zu diesem Thema vorzulegen, vielmehr sollen nur die wesentlichen Entwicklungslinien nachgezeichnet werden, welche Struktur und Stereochemie betreffen. Der interessierte Leser sei auf Tabelle 1 (Seite 618) verwiesen.

Obwohl in den letzten 25 Jahren eine Fülle von Arbeiten über die Struktur der Makrolide erschienen ist, wurden wesentliche Fortschritte der Synthese erst in den letzten Jahren erzielt. Es ist interessant zu überlegen, warum diese Entwicklung so lange auf sich warten ließ. Im letzten Jahrzehnt haben sich die Methoden der organischen Synthese sehr stark verfeinert, und es besteht wenigstens im Prinzip die Möglichkeit, Steroide, Terpene, Alkaloide usw. synthetisch herzustellen. Die Totalsynthese von Penicillinen, Cephalosporinen und Tetracyclinen gelang bereits Ende der sechziger Jahre. Die Makrolide waren demnach die einzige größere Gruppe von Antibiotica, die dem synthetisch arbeitenden Chemiker noch eine intellektuelle Herausforderung bot.

Unseres Erachtens gibt es bei der Makrolid-Synthese mindestens zwei größere Probleme von allgemeiner Bedeutung: Die Herstellung eines mittelgroßen oder großen Lactons und die Einführung chiraler Zentren in eine geradkettige aliphatische Säure, etwa durch stereospezifische Aldolkondensation oder Acylierung. Für das erste Problem gibt es jetzt annehmbare Lösungen; sie haben die erste Totalsynthese von Methymycin<sup>[17]</sup>, Pyrenophorin<sup>[18]</sup>, Vermiculinalin<sup>[19]</sup> und Nonactin<sup>[20, 21]</sup> ermöglicht. Das zweite Problem muß noch eingehend untersucht werden, und zu seiner Lösung bedarf es noch vieles Erfindungsgeistes.

In diesem Aufsatz liegt das Hauptgewicht auf der Synthese<sup>[22]</sup>. Außerdem soll auf die Biosynthese<sup>[23]</sup> und die Art der

[\*] Prof. Dr. S. Masamune<sup>[+]</sup>, Dr. G. S. Bates<sup>[\*\*]</sup>  
 Department of Chemistry, University of Alberta  
 Edmonton, Alberta T6G 2G2 (Canada)

Prof. Dr. J. W. Corcoran  
 Department of Biochemistry, Northwestern University  
 Chicago, Illinois 60611 (USA)

[+] Korrespondenzautor.

[\*\*] Jetzige Adresse: Department of Chemistry, University of British Columbia  
 Vancouver, British Columbia V6T 1W5 (Canada)