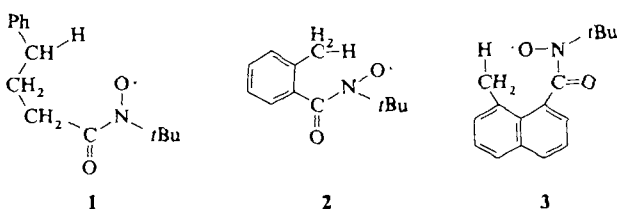


Reaktivität bei intramolekularen Radikalreaktionen – Vergleich zwischen Wasserstofftransfer und Alkenaddition**

Von Corrado Berti, Lebert Grierson, Jean A.-M. Grimes, M. John Perkins* und Bulent Terem

Intramolekulare H-Atom-Transferreaktionen und intramolekulare Radikaladditionen sind umfassend untersucht und in Synthesen genutzt worden^[1]. Effektive Molaritäten (EM-Werte)^[2] wurden jedoch nur selten herangezogen, um die Geschwindigkeiten dieser Radikalreaktionen mit den Geschwindigkeiten entsprechender intermolekularer Reaktionen zu korrelieren^[3].

Für zahlreiche Ionenreaktionen sind EM-Werte bekannt: Werte, die sich dem entropiekontrollierten Grenzwert^[4] von ca. 10^8 M nähern oder größer sind, sind z. B. für den intramolekularen nucleophilen Angriff auf Carbonylgruppen gefunden worden^[2]. Wenn dagegen der intramolekulare Prozeß einen geschwindigkeitsbestimmenden Protonentransfer einschließt, sind die EM-Werte einige Größenordnungen kleiner (gewöhnlich < 100 M). In dieser Zuschrift untersuchen wir sowohl bekannte als auch neue Geschwindigkeitsdaten, welche vermuten lassen, daß in der Radikalchemie eine ähnliche Dichotomie zwischen intramolekularer Addition und intramolekularem Wasserstoffatomtransfer herrscht.

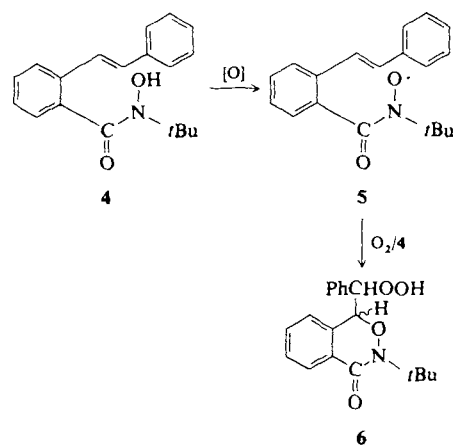


Die EM-Werte wurden für Reaktionen mit Acyl-*tert*-butylnitroxiden $R'CON(O^{\bullet})tBu$ erhalten. Diese können oftmals isoliert werden^[5], sind jedoch ausreichend reaktiv, um verschiedenartige organische Substrate zu oxidieren^[6]. Einige Werte für intramolekulare Reaktionen sind hier bekannt^[7]; aus k_{intra} des Transfers eines benzyliischen Wasserstoffatoms in **1** und k_{inter} der Reaktion zwischen *tert*-Butylundecanoylnitroxid und Ethylbenzol ergibt sich ein EM-Wert nahe eins (Tabelle 1).

Wir haben nun stärker fixierte Verbindungen untersucht. So ergeben Geschwindigkeitsmessungen der intramolekularen Reaktion von **2** (erhalten durch Oxidation^[5]) der entspre-

chenden Hydroxamsäure^[8]) und der intermolekularen Reaktion zwischen Benzoyl-*tert*-butylnitroxid und Toluol einen EM-Wert von 12.8 M. Diese Zunahme gegenüber dem EM-Wert von **1** ist mit einem Entropiefaktor von ca. 10 vereinbar, der für das Einfrieren einer internen Rotation erwartet wird^[9]. Geringe polare Effekte des Carbonylsubstituenten in **2** bleiben dabei unberücksichtigt^[10]. Ein etwas höherer EM-Wert (44 M) ergibt sich für **3**, bei dem jeglicher polare Effekt auf ein Minimum herabgesetzt wäre (Geschwindigkeitsvergleich mit der Reaktion zwischen α -Methylnaphthalin und *tert*-Butyl- α -naphthoeylnitroxid).

Anschließend wandten wir uns der intramolekularen Radikaladdition an Alkene zu. Benzoyl-*tert*-butylnitroxid liefert ein 2:1-Addukt mit *trans*-Stilben^[11], und deshalb stellten wir die Hydroxamsäure **4** her^[8], von der wir erwarteten, daß sie durch Einelektronenoxidation **5** ergibt. Dessen Cyclisierungsgeschwindigkeit sollte mit der der intermolekularen Addition von Benzoyl-*tert*-butylnitroxid an Stilben verglichen werden. Verbindung **4** unterscheidet sich von anderen *N-tert*-Butylhydroxamsäuren dadurch, daß sie spontan und vollständig zu einem Gemisch zweier Hydroperoxide autoxydiert, die als die Stereoisomere **6** identifiziert wurden^[12].



Dies läßt darauf schließen, daß **5** sehr schnell cyclisiert. Das Nitroxid wurde daher in der Abwesenheit von Sauerstoff durch UV-Bestrahlung entgaster Lösungen von **4** in *tert*-Butylbenzol mit 10% Di-*tert*-butylperoxid erzeugt, und seine Abnahme erster Ordnung wurde ESR-spektroskopisch ($5: a_N = 7.8$ G) über einen Temperaturbereich von -40 bis $-10^{\circ}C$ aufgezeichnet. Man erhielt $\log A = 9.08$ und $E_a = 12.3$ kcal mol⁻¹.

Benzoyl-*tert*-butylnitroxid und *trans*-Stilben reagieren bei Raumtemperatur weder in Gegenwart noch in Abwesenheit von Sauerstoff miteinander. Die Geschwindigkeitskonstante für die Addition beträgt in O_2 -freiem *tert*-Butylbenzol bei $125^{\circ}C$ 0.0125 M⁻¹ s⁻¹^[13]. Extrapolation der Cyclisierungsgeschwindigkeitsdaten für die intramolekulare Reaktion auf $125^{\circ}C$ ergibt einen EM-Wert von $5(\pm 3) \times 10^5$ M. Polare Effekte des Carbonylsubstituenten auf die intramolekulare Reaktion werden wiederum als sehr gering eingeschätzt^[14].

Obwohl EM-Werte von ca. $1-100$ M für Wasserstofftransferprozesse hergeleitet worden waren^[3], wurde ein ähnlich niedriger Wert, ca. 40 M, auch für die intramolekulare Addition abgeschätzt (bei der Umlagerung von 5-Hexenylradikalen^[15]). Diese Abschätzung beruht jedoch auf dem Vergleich mit der intermolekularen Reaktion am unsubstituierten Kohlenstoffatom eines endständigen Alkens. Eher akzeptabel ist der Vergleich zwischen der Cyclisierung von 6-Methyl-5-heptenyl **7** und der Alkyladdition an 2-Methyl-2-buten. Die sorgfältige Analyse bekannter Geschwindigkeitsdaten für

Tabelle 1. Einige EM-Werte für intramolekulare Reaktionen von Nitroxiden.

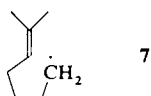
Reaktion	Verbindung	T[K]	EM[M]
Abspaltung eines benzyliischen Wasserstoffatoms	1	382	1.4[a]
	2	358	12.8[b]
	3	358	44[b]
Alkenaddition	5	398	$5(\pm 3) \times 10^5$ [b]

[a] Basiert auf Daten in [7]. [b] Diese Arbeit; für die Verbindungen **2** und **3** wurden inter- und intramolekulare Geschwindigkeiten bei den gleichen Temperaturen gemessen.

[*] Prof. M. J. Perkins, C. Berti, L. Grierson, J. A.-M. Grimes, B. Terem
Department of Chemistry, Royal Holloway and Bedford New College
GB-Egham, Surrey TW20 OEX (UK)

[**] Diese Arbeit wurde von der Royal Society und vom S. E. R. C. gefördert. M. J. P. dankt besonders Dr. K. U. Ingold und Dr. D. Griller (N. R. C. Ottawa) sowie Prof. A. L. J. Beckwith (A. N. U. Canberra) für ihre großzügige Gastfreundschaft.

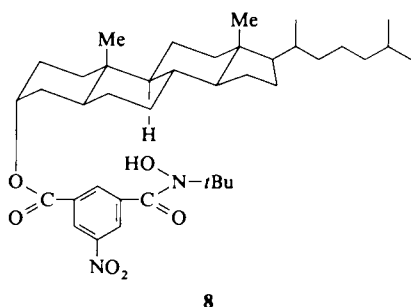
diese Reaktionen^[16] läßt darauf schließen, daß EM-Werte für Hexenylumlagerungen bis zu 10^5 m betragen können.



Diese Daten sprechen zusammen mit den von uns direkt aus Nitroxidreaktionen erhaltenen Werten dafür, daß intramolekulare H-Atom-Transferreaktionen wie H-Ionen-Transferreaktionen generell niedrige EM-Werte haben, während intramolekulare Radikaladditionen wie Ionenadditionen wohl generell viel höhere haben.

Für Ionenreaktionen gibt es mehrere Interpretationen dieses divergenten Verhaltens^[2, 17, 18], wahrscheinlich tragen einige Faktoren dazu bei. Der Vorschlag, daß der intramolekulare Protonentransfer enthalpisch wegen der Unerreichbarkeit eines colinearen ($X \cdots H \cdots Y$)-Übergangszustands signifikant ungünstig ist^[18-20], scheint, obwohl attraktiv, durch neue Berechnungen von Dorigo und Houk^[21] widerlegt zu sein.

Vom Standpunkt der Synthese ist klar, daß der intramolekulare Atomtransfer ebenso wie die intramolekulare Addition oft hinreichend schnell für präparativ nützliche Umwandlungen ist. Unsere Bemühungen, das 3α -Cholestanolderivat **8** ($F_p = 159-160^\circ\text{C}$)^[8] ferngesteuert zu oxidieren,



führten jedoch zu einem sehr beständigen Nitroxid, das keine Anzeichen einer intramolekularen Reaktion zeigte.

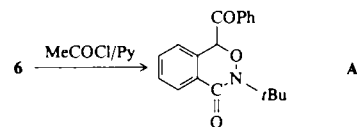
Eingegangen am 21. November 1989,
veränderte Fassung am 12. März 1990 [Z 3645]

CAS-Registry-Nummern:

1, 73312-31-9; 2, 127063-88-1; 3, 127063-89-2; 4, 127085-51-2; 5, 127063-90-5; 6, 127063-91-6; 8, 127085-52-3; (*E*)-(PhCH)₂, 103-30-0; PhCON(O)*t*Bu, 35822-90-3.

- [1] Wasserstoffatomtransfers schließen die wohl bekannten Hoffmann-Löffler-Freytag-[M. E. Wolff, *Chem. Rev.* 63 (1963) 55] und Barton-Reaktionen [R. H. Hesse, *Adv. Free Radical Chem.* 3 (1969) 83] ein; neuerdings werden verstärkt intramolekulare Additionen genutzt; siehe beispielsweise D. P. Curran, *Synthesis* 1988, 417, 489; A. L. J. Beckwith, B. P. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 2674; T. V. Rajan Babu, T. Fukunaga, G. S. Reddy, *ibid.* 111 (1989) 1759; M. D. Bachi, D. Denenmark, *ibid.* 111 (1989) 1886; D. L. J. Clive, T. L. B. Boivin, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 1997; H. Ishibashi, T. S. So, T. Sato, K. Kuroda, M. Ikeda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 762, zit. Lit.
- [2] $EM = k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}}$; siehe beispielsweise A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* 17 (1980) 183.
- [3] A. L. J. Beckwith, K. U. Ingold in P. de Mayo (Hrsg.): *Rearrangements in Ground and Excited States*, Vol. 1, Academic Press, New York 1980, S. 161.
- [4] M. C. Page, W. P. Jencks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68 (1971) 1678.
- [5] P. F. Alewood, S. A. Hussain, T. C. Jenkins, M. J. Perkins, A. H. Sharma, N. P. Y. Siew, P. Ward, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1978, 1066.
- [6] M. J. Perkins, *Rev. Chem. Intermed.* 7 (1986) 133, zit. Lit.
- [7] C. Berti, M. J. Perkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 1167.
- [8] Alle neuen Verbindungen ergaben befriedigende Elementaranalysen und/oder Massenspektren sowie IR- und ¹H-NMR-Spektren, die mit den vorgeschlagenen Strukturen in Einklang sind.

- [9] Siehe beispielsweise F. D. Lewis, R. W. Johnson, D. R. Kory, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 6188.
- [10] S. A. Hussain, T. C. Jenkins, M. J. Perkins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 2809.
- [11] S. A. Hussain, T. C. Jenkins, M. J. Perkins, N. P. Y. Siew, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 2803.
- [12] Die Isomere kristallisierten gemeinsam; nur eines, $F_p = 138-140^\circ\text{C}$, konnte rein erhalten werden. Die alternativen Strukturen, welche bei der 7-*endo*-Cyclisierung entstanden wären, wurden durch Umsetzung von **6** mit $\text{CH}_3\text{COCl}/\text{Pyridin}$ [N. A. Porter, J. S. Wujek, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 5085] ausgeschlossen, welche das Keton **A** ergab, das eine unsubstituierte Benzoylgruppe (¹H-NMR) aufweist.



- [13] [Stilben] = 0.3 m; die konkurrierende Selbstreaktion erster Ordnung des Radikals macht nur ca. 10% aus. Diagramme pseudo-erster-Ordnung waren bei den untersuchten Radikalkonzentrationen (ca. 10^{-4} m) linear; bei niedrigerer Konzentration gab es Anzeichen für eine reversible Radikaladdition an Stilben. Die experimentell ermittelten Geschwindigkeitskonstanten sowohl für diese als auch für die intramolekulare Reaktion wurden halbiert, um die Reaktion des Anfangsaddukts mit einem zweiten Molekül *N*-oxid zu berücksichtigen.
- [14] Daten für Nitroxid-Additionen an substituierte Stilbene sind nicht bekannt, aber der Carbonylsubstituent dürfte die intramolekulare Reaktion geringfügig verlangsamen; vgl. Daten für die CCl_3 -Addition: J. I. G. Cadogan, P. W. Inward, *J. Chem. Soc.* 1962, 4170.
- [15] B. Giese: *Radicals in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford 1986, S. 141, 142.
- [16] Basierend auf Daten in: A. L. J. Beckwith, I. A. Blair, G. Phillipou, *Tetrahedron Lett.* 1974, 2251, und A. G. Shostenko, V. E. Myshkin, L. G. Khamidova, *High Energy Chem. Engl. Transl.* 12 (1978) 368, eingestellt unter der Annahme $k(\text{Et}^\cdot + \text{Et}^\cdot) \approx 5 \times 10^9 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$.
- [17] F. M. Menger, *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 128.
- [18] L. Mandolini, *Adv. Phys. Org. Chem.* 22 (1986) 1.
- [19] Wentrup hat die niedrigen präexponentiellen Faktoren für intramolekulare Atomtransferreaktionen diskutiert und ebenfalls geschlossen, daß Spannungen des Übergangszustands der wahrscheinlichste Grund sind: C. Wentrup: *Reactive Molecules*, Wiley, New York 1984, S. 92.
- [20] In einigen Fällen, in denen sehr hohe EM-Werte für den Wasserstofftransfer ermittelt worden sind, können andere Faktoren wie sterische Kompression eine Rolle gespielt haben; siehe beispielsweise P. J. Wagner, B. P. Giri, J. C. Scaiano, D. L. Ward, E. Gabe, F. L. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5483; P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.* 22 (1989) 83.
- [21] A. E. Dorigo, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 1650.

Synthese von enantiomerenreinem (-)-Hypnophilin**

Von Klaus Weinges*, Uwe Dietz, Thomas Oeser
und Hermann Irngartinger

1981 beschrieben Steglich et al.^[1] die Isolierung, Strukturermittlung und biologischen Eigenschaften von (-)-Hypnophilin **10**, einem Sesquiterpen mit Triquinanstruktur. Zwei Arbeiten^[2] über die Synthese von racemischem **10** veranlaßten uns, über die Synthese von enantiomerenreinem **10** aus Catalpol **1** zu berichten.

Catalpol **1** läßt sich durch einfache Reaktionen in all-(*R*)-**2** überführen (Schema 1), dessen Konstitution und absolute Konfiguration durch eine Röntgenstrukturanalyse nachge-

[*] Prof. Dr. K. Weinges, Dipl.-Chem. U. Dietz, Dipl.-Chem. T. Oeser[*], Prof. Dr. H. Irngartinger[*]
Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

[*] Röntgenstrukturanalyse

[**] Chemie und Stereochemie der Iridoide, 12. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. – 11. Mitteilung: [3].