

- [10] G. Kretzschmar, U. Sprengard, H. Kunz, E. Bartnik, W. Schmidt, A. Töpfer, B. Hörsch, M. Krause, D. Seiffge, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13015.
- [11] Nach Einreichen unserer Arbeit wurde die Synthese eines trivalenten SLE^x-Konjugates an einem Cyclopeptidtemplat publiziert: U. Sprengard, M. Schudok, W. Schmidt, G. Kretzschmar, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 359; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 321.
- [12] S. A. DeFrees, W. Kosch, W. Way, J. C. Paulson, S. Sabesan, R. R. Halcomb, D.-H. Huang, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 66.
- [13] H. Benz, *Synthesis* **1994**, 337.
- [14] C. Unverzagt, S. Kelm, J. C. Paulson, *Carbohydr. Res.* **1994**, *251*, 285.
- [15] C.-H. Wong, R. R. Halcomb, Y. Ichikawa, T. Kajimoto, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 521.
- [16] O. Hindsgaul, *Sem. Cell Biol.* **1991**, *2*, 319.
- [17] K. von dem Bruch, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 87; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 101.
- [18] Die cDNA-Sequenzen einer sehr großen Zahl von Transferasen sind hinterlegt, und meist lassen sich Zelleclone, die die gewünschte Transferase exprimieren, erhalten; siehe hierzu M. C. Field, L. J. Wainwright, *Glycobiology* **1995**, *5*, 463.
- [19] J. E. Heidlás, K. J. Williams, G. M. Whitesides, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 307.
- [20] Y. Ichikawa, J. L. Liu, G.-J. Shen, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6300.
- [21] T. Inazu, K. Kobayashi, *Synlett* **1993**, 869.
- [22] P. Schultheiß-Reimann, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 64; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 62.
- [23] D. Seghal, I. K. Vijay, *Anal. Biochem.* **1994**, *218*, 87.
- [24] S. Chen, J. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 647.
- [25] Die Verbindungen **1–5** können leicht in ¹H-NMR-spektroskopisch reiner Form über Kieselgelchromatographie im Grammstab erhalten werden. Die Substanzen **6** und **7** werden durch Chromatographie über RP-18-Gel in 100–250 mg Mengen rein erhalten.
- [26] J. E. Heidlás, W. J. Lees, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 152; kommerziell erhältlich von Sigma (U-4500).
- [27] Sigma G-5507.
- [28] Boehringer Nr. 108146.
- [29] M. M. Palcic, *Methods Enzymol.* **1994**, *230*, 300.
- [30] M. Kittelmann, T. Klein, U. Kragl, C. Wandrey, O. Ghisalba, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1995**, *44*, 59.
- [31] S. Gosselin, M. Alhussaini, M. Streiff, K. Takabayashi, M. M. Palcic, *Anal. Biochem.* **1994**, *220*, 92.
- [32] U. B. Gokhale, O. Hindsgaul, M. M. Palcic, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1063; Grammengen dieses aktivierten Donors sowie mehrere Derivate lassen sich auch leicht chemo-enzymatisch herstellen: R. Öhrlein, G. Baisch, noch unveröffentlicht.
- [33] Lösliche Fucosyltransferase VI wurde aus dem Überstand einer hochproduktiven, transfizierten CHO-Zelllinie isoliert: A. Katopodis, B. Bowen, noch unveröffentlicht.
- [34] Die Inhibitionskonstanten (IC_{50}) wurden über einen statischen Assay mit recombinantem menschlichem E-Selectin gewonnen. Die Untersuchungen wurden von Dr. J. Magnani (GlycoTech Corp., 14915 Broschart Rd., Rockville, MD 20850, USA) durchgeführt.
- [35] Diese äußerst empfindliche und schonende Methode wurde ursprünglich für die Analytik von Oligonukleotiden entwickelt (U. Pieles, W. Zürcher, M. Schär, H. E. Moser, *Nucleic Acids Res.* **1993**, *21*, 3191). Wir konnten sie aber auch sehr zuverlässig zum Nachweis komplexer Glycoproteide anwenden.
- [36] Auswahl von ¹H-NMR-Daten (D_2O , 500 MHz, interner Standard D_2O , 4.80 ppm): **8** ($n = 4$): $\delta = 1.27$ (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, 6-H (fuc)), 1.54 und 1.68 (jeweils m und 2H, $O_2CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 1.76 (t, $J = 11$ Hz, 2H, 3-H_{ax} (sia)), 1.94 und 1.96 (jeweils s und 3H, NHAc), 2.00 (s, 9H, NHAc), 2.25 (m, 2H, $O_2CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 2.75 (m, 6H, 3-H_{aq} (sia) und β -H (asn)), 3.15 (m, 2H, $O_2CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 4.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 1-H (gal)), 4.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 1-H (gal)), 4.60 (m, 2H, α -H (asn)), 5.14 (m, 4H, 1-H (fuc) und 1-H" (glcNAc)). – **9** ($n = 4$): $\delta = 1.31$ (d, $J = 7.0$ Hz, 9H, 6-H (fuc)), 1.68 (m, 8H, $O_2CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 1.94 (t, $J = 11$ Hz, 3H, 3-H_{ax} (sia)), 2.15 (s, 9H, NHAc), 2.20 (s, 12H, NHAc), 2.46 (m, 4H, $O_2CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 2.92 (m, 9H, 3-H_{aq} (sia) und β -H (asn)), 3.48 (m, 4H, $O_2CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 4.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, 1-H (gal)), 4.79 (m, 3H, α -H (asn)), 5.25 (m, 6H, 1-H (fuc) und 1-H (glcNAc)).
- [37] Kürzlich konnten wir zeigen, daß die hier verwendeten Transferasen eine ganze Reihe nichtnatürlicher Acceptor bereitwillig in vitro umsetzen: G. Baisch, R. Öhrlein, B. Ernst, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, im Druck; G. Baisch, R. Öhrlein, B. Ernst, M. Streiff, *ibid.*, im Druck; G. Baisch, R. Öhrlein, B. Ernst, A. Katopodis, *ibid.*, im Druck.
- [38] Eine aktuelle Übersicht findet sich in: M. M. Palcic, O. Hindsgaul, *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **1996**, *8*, 37.
- [39] L. Yu, R. Cabrera, J. Ramirez, V. A. Malinoski, K. Brew, P. G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2897; C.-H. Wong, Y. Ichikawa, T. Krach, C. Gauthron-LeNarvor, D. P. Dumas, G. C. Look, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8137; R. Öhrlein, noch unveröffentlicht.
- [40] N. M. Allanson, A. H. Davidson, C. D. Floyd, F. M. Martin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2061; A. Töpfer, G. Kretzschmar, E. Bartnik, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9161.

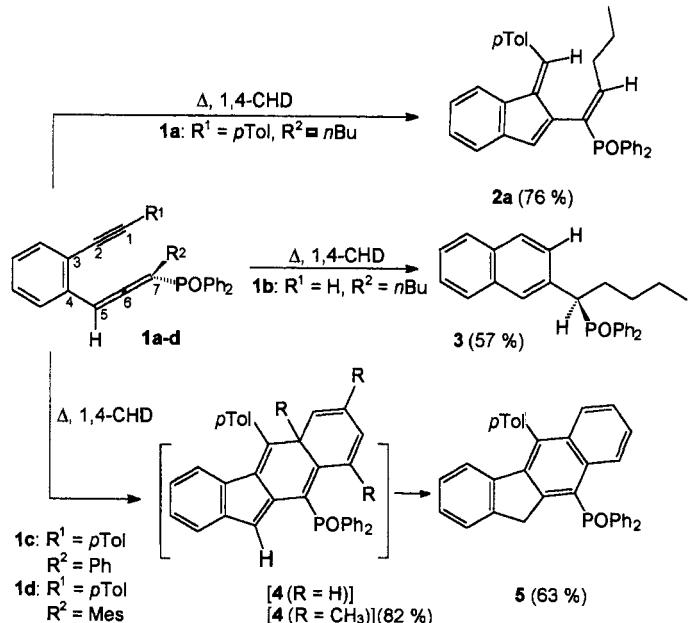
Eine neue Diradikal-Cyclisierung als Alternative zur Myers-Saito-Cycloaromatisierung bei der thermischen Umsetzung von Eninallenen**

Michael Schmittel*, Marc Strittmatter und Susanne Kiau

Professor Horst Prinzbach zum 65. Geburtstag gewidmet

Seit einigen Jahren kann eine rege Forschungsaktivität auf dem Gebiet der thermischen Diradikal-Cyclisierungen^[1] von Endiinen, Enincumulen und Eninallenen verzeichnet werden. Inspiriert wurde diese Entwicklung einerseits durch die faszinierenden Wirkmechanismen solcher Systeme in tumorhemmenden Naturstoffen^[2], andererseits durch das Potential, das für die Synthese carbocyclischer Systeme^[3] gegeben ist. Folgerichtig wurden auch bei Eninallenen^[4], deren thermische Reaktion im allgemeinen zu den erwarteten Myers-Saito-Cyclisierungsprodukten führt^[1b, d], bereits unterschiedlichst substituierte Verbindungen untersucht. Völlig unerwartet tritt jedoch, wie wir kürzlich zeigen konnten, bei Anwesenheit einer Arylgruppe am Alkinterminus der Eninallene (Schema 1) ein Reaktionswechsel zu einer C²-C⁶-Cyclisierung auf, die zur Bildung der formalen En-^[5] und Diels-Alder-Reaktionsprodukte^[6] führt.

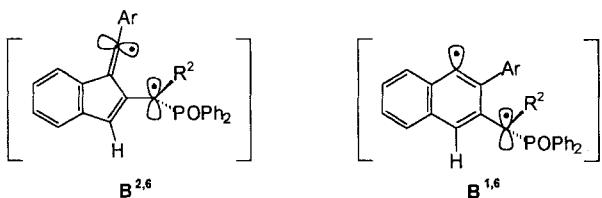
Um die überraschende C²-C⁶-Cyclisierung in **1a, c, d** zu erklären, postulierten wir^[5, 6] die Diradikalzwischenstufe **B^{2, 6}** (Schema 2), obwohl die Bildung von **2a**, **4** ($R = CH_3$) und **5** prinzipiell auch über eine konzertierte Reaktion möglich wäre. Da aber die Stabilisierung von Vinylradikalen durch Arylgruppen hinlänglich bekannt ist^[7], wurde vorgeschlagen, daß die



Schema 1. Wechsel der thermischen Reaktion von Eninallenen von der Myers-Saito- zu einer C²-C⁶-Cyclisierung (1,4-CHD = 1,4-Cyclohexadien, Mes = 2,4,6-Tri-methylphenyl).

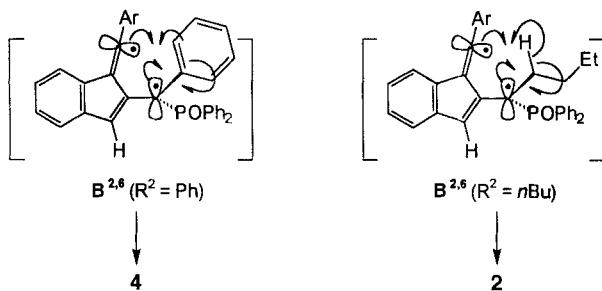
[*] Prof. Dr. M. Schmittel, Dipl.-Chem. M. Strittmatter, Dipl.-Chem. S. Kiau
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-97074 Würzburg
Telefax: Int. + 931/888-4606
E-mail: mjls@chemie.uni-wuerzburg.de

[**] Thermische und elektronentransferinduzierte Reaktionen von Endiinen und Eninallenen, 4. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung und dem Fonds der chemischen Industrie gefördert. Prof. Dr. C. Rühardt und E. Hickl (Freiburg) danken wir für ihre große Hilfe bei den DSC-Experimenten. – 3. Mitteilung: [6].



Schema 2. Die Diradikale **B**^{2,6} (aus der C²-C⁶-Cyclisierung) und **B**^{1,6} (aus der Myers-Saito-Cyclisierung), die bei der Cyclisierung arylsubstituierter Eninallene gebildet werden könnten.

Bildung des Diradikals **B**^{2,6} günstiger sein sollte als die des Diradikals **B**^{1,6}, einer zentralen Zwischenstufe in der Myers-Saito-Cyclisierung^[8]. Offensichtlich könnte eine Diradikalzwischenstufe **B**^{2,6} in Abhängigkeit von der Gruppe R² leicht in die Produkte einer intramolekularen En- oder Diels-Alder-Reaktion übergehen (Schema 3). Außerdem ermöglichte sie eine Vielzahl anderer nützlicher Folgereaktionen. Wir versuchten deshalb, den Mechanismus der C²-C⁶-Cyclisierung aufzuklären, und präsentieren hier überzeugende Belege für die Existenz eines Benzofulven-Diradikals **B**^{2,6} als Zwischenstufe in allen hier genannten Cyclisierungen.



Schema 3. Reaktionsmöglichkeiten der postulierten Diradikalzwischenstufe **B**^{2,6} der C²-C⁶-Cyclisierung arylsubstituierter Eninallene.

Den ersten Hinweis auf einen stufenweisen Ablauf lieferten die Aktivierungsbarrieren der in Schema 1 beschriebenen Reaktionen, die sich für die formalen En- und Diels-Alder-Reaktionen als erstaunlich ähnlich erwiesen (Tabelle 1). Insbesondere die nahezu identischen Aktivierungsbarrieren für die formalen Diels-Alder-Reaktionen von **1c** und **1d** lassen sich mit einer konzertierten Reaktion nicht in Einklang bringen, denn dann müßte die Gibbs-Aktivierungsenergie von **1d** wesentlich größer sein als die von **1c**, da wegen der sterisch anspruchsvollen Mesitylgruppe die pericyclische Reaktion stark verlangsamt ablaufen sollte. Tatsächlich ist unseres Wissens bislang keine analoge Cycloaddition an einen Mesitylring bekannt^[9]. Selbst wenn man sehr viel drastischere Bedingungen als die für das phenylsubstituierte System anwendet, tritt keine Cycloaddition ein^[10].

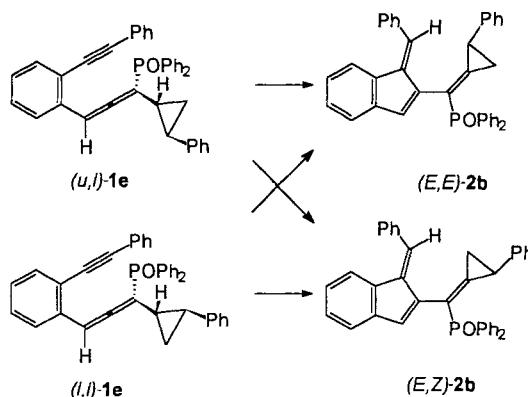
Tabelle 1. Aktivierungsparameter der thermischen Reaktionen von **1**, bestimmt mit DSC [11] und ¹H-NMR-Spektroskopie (in Gegenwart von 2000 Mol-% 1,4-Cyclohexadien). ΔG^{*} und ΔH^{*} in kcal mol⁻¹, ΔS^{*} in cal K⁻¹ mol⁻¹.

Reaktion	ΔG [*] bei 80 °C [a]	k [s ⁻¹] bei 73 °C [b]	ΔH [*] [a]	ΔS [*] [a]
1a → 2a	+26.4 (Mesitylen) [c]	–	+23.9 [c]	-9.8 [c]
	+26.7 (DMSO)	–	+24.9	-5.3
1c → 5	+25.9 (Mesitylen)	4.9 × 10 ⁻⁴ (C ₆ D ₆)	–	–
		3.4 × 10 ⁻⁴ ([D ₆]DMSO)	–	–
1d → 4 (R = CH ₃)	+26.3 (Mesitylen)	3.7 × 10 ⁻⁴ (C ₆ D ₆)	–	–

[a] Aus DSC-Kinetikmessungen. [b] Aus ¹H-NMR-Kinetikmessungen. [c] Aus Lit. [5].

Ein anderes bedeutendes mechanistisches Ergebnis ist, daß weder in der Reaktion **1a → 2a** noch in der Reaktion **1c → 5** ein signifikanter Einfluß des Lösungsmittels auf die Cyclisierungs geschwindigkeit beobachtet werden konnte, obwohl von unpolaren Solventien wie Mesitylen und Benzol auf DMSO gewechselt wurde. Damit dürften zwitterionische Zwischenstufen als Alternative ausgeschlossen sein.

Leider schlugen bisher alle Versuche, das postulierte Diradikal **B**^{2,6} durch eine intermolekulare Reaktion (O₂, PhSH, (Me₃Si)₃SiH, 1,4-Cyclohexadien, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxid) abzufangen, fehl. Um dennoch Hinweise auf seine Lebensdauer zu erhalten, wurde ein Radikaluhrenexperiment mit dem cyclopropylsubstituierten Eninallen **1e** durchgeführt (Schema 4)^[12].



Schema 4. Thermische Reaktionen der Eninallene **1e**.

Bekanntlich öffnen (2-Phenylcyclopropyl)benzylradikale mit den Cyclopropansubstituenten in *trans*-Stellung den Dreiring sehr schnell (*k*(80 °C) = 1.1 × 10⁹ s⁻¹)^[13]. Beim Erhitzen von **1e** (als 1:1-Mischung der beiden *trans*-konfigurierten Diastereomere) auf 80 °C wurden die Benzofulvene **2b** in 52% Ausbeute als Mischung der beiden Isomeren ((E,Z)-**2b**:(*E,E*)-**2b** = 1.0:0.6). Die Strukturen der Produkte wurden durch ¹H-, ¹³C-, ³¹P- und 2D-NMR-Experimente eindeutig belegt (Tabelle 2)^[12].

Das Fehlen ringgeöffneter Produkte schien zunächst gegen die Diradikalzwischenstufe zu sprechen. Als wir die durch präparative HPLC getrennten diastereomeren *trans*-Eninallene **1e** ((*u,l*) und (*l,l*))^[14] einzeln einsetzen, ergab sich folgendes: Reines (*u,l*)-**1e** führte erneut zu einer Mischung aus (*E,Z*)-**2b** und (*E,E*)-**2b** (21:33, 54% Gesamtausbeute), und auch die Thermo lyse von (*l,l*)-**1e** (Schema 5) lieferte eine Mischung der beiden Stereoisomere (*E,Z*)-**2b** und (*E,E*)-**2b** (53:7, 60% Gesamtaus beute). Durch Kontrollexperimente wurde sichergestellt, daß sich weder die Eninallene (*u,l*)- und (*l,l*)-**1e** noch die Produkte (*E,E*)-**2b** und (*E,Z*)-**2b** ineinander umlagern. Das bedeutet kon sequenterweise, daß die formale En-Reaktion von Schema 4 nicht stereoselektiv und folglich stufenweise über eine reaktive Zwischenstufe wie das Diradikal **B**^{2,6} verläuft.

Zwei plausible Möglichkeiten, wie aus dem Diradikal **B**^{2,6} eine Mischung beider Umlagerungsprodukte (*E,Z*)-**2b** und (*E,E*)-**2b** entstehen könnte, sind eine gekoppelte Rotation um die beiden Bindungen, die das Radikalzentrum mit dem Fulven system und dem Cyclopropylring verknüpfen, und eine reversible Cyclopropylringöffnung. Erste PM3-Rechnungen^[15] deuten darauf hin, daß die Aktivierungsbarriere für die gekoppelte Rotation ca. 6 kcal mol⁻¹ betragen sollte und damit im Bereich der Aktivierungsenergie der Cyclopropylringöffnung (E_a =

Tabelle 2. NMR- und IR-spektroskopische Daten von **1e** und **2b** [a].

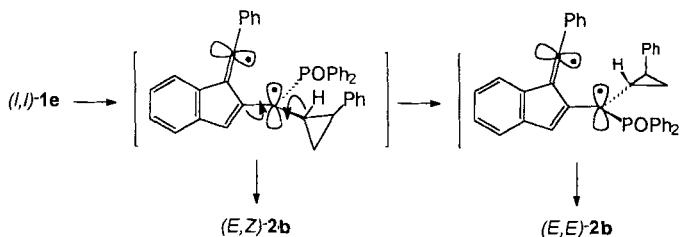
(*u,l*)-**1e**: $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (td, $J_1 = 7.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1.83 (m, 1H, C*H), 2.09 (dd, $J_1 = 7.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, C*HPh), 6.80 (dd, $J_1 = 10.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, =C=CH), 6.88 (d, $J_1 = 7.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 2H, aromatische H), 7.01–7.20 (m, 7H), 7.24–7.50 (m, 11H), 7.66 (dd, $J_1 = 12.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, o-H(OPPh₂)), 7.69 (dd, $J_1 = 12.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, o-H(OPPh₂)), 7.73 (dd, $J_1 = 12.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, o-H(OPPh₂)); IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2222$ (s, C≡C), 1931 (s, C=C=C)

(*l,l*)-**1e**: $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (td, $J_1 = 7.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1.80 (m, 1H, C*H), 2.03 (m, $J_1 = 7.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, C*HPh), 6.80 (dd, $J_1 = 10.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, =C=CH), 6.82 (dd, $J_1 = 7.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 2H, aromatische H), 7.01–7.40 (m, 18H), 7.63 (dd, $J_1 = 11.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, o-H(OPPh₂)), 7.67 (dd, $J_1 = 11.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, o-H(OPPh₂)), 7.73 (dd, $J_1 = 11.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, o-H(OPPh₂)), 7.77 (dd, $J_1 = 11.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, o-H(OPPh₂)); IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2222$ (s, C≡C), 1931 (s, C=C=C)

(*E,E*)-**2b**: $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.13$ (ddd, $J_1 = 11.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.6 \text{ Hz}$, J(¹H,³¹P) = 2.8 Hz, 1H, CH_2), 1.57 (ddd, $J_1 = 11.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.4 \text{ Hz}$, J(¹H,³¹P) = 2.9 Hz, 1H, CH_2), 2.70 (ddd, $J_1 = 10.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.6 \text{ Hz}$, J(¹H,³¹P) = 3.4 Hz, 1H, C*HPh), 6.78 (m, 3H), 7.02 (dd, $J_1 = 7.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.05–7.45 (m, 17H), 7.67 (dd, $J_1 = 12.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, o-H(OPPh₂)), 7.69 (ddd, $J_1 = 12.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.3 \text{ Hz}$, 2H, o-H(OPPh₂)), 7.72 (dd, $J_1 = 12.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, o-H(OPPh₂)); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.1$ (d, J(¹³C,³¹P) = 3.1 Hz, CH_2), 21.4 (d, J(¹³C,³¹P) = 13.3 Hz, C*HPh)

(*E,Z*)-**2b**: $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.34$ (ddd, $J_1 = 10.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.4 \text{ Hz}$, J(¹H,³¹P) = 4.0 Hz, 1H, CH_2), 1.78 (ddd, $J_1 = 10.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.4 \text{ Hz}$, J(¹H,³¹P) = 3.5 Hz, 1H, CH_2), 2.75 (ddd, $J_1 = 10.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.4 \text{ Hz}$, J(¹H,³¹P) = 2.4 Hz, 1H, C*HPh), 6.67 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J(¹H,³¹P) = 2.4 Hz), 7.10–7.47 (m, 17H), 7.66 (dd, $J_1 = 12.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, o-H(OPPh₂)), 7.69 (dd, $J_1 = 12.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 2H, o-H(OPPh₂)), 7.73 (dd, $J_1 = 12.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, o-H(OPPh₂)); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.8$ (d, J(¹³C,³¹P) = 13.8 Hz, CH_2), 24.1 (d, J(¹³C,³¹P) = 4.7 Hz, C*HPh)

[a] C* kennzeichnet Chiralitätszentren.



Schema 5. Mechanistischer Vorschlag für die thermische Cyclisierung von (*l,l*)-**1e**: gekoppelte Bindungsrotation in der Diradikalzwischenstufe.

6.15 kcal mol⁻¹^[13] liegt. Die Geschwindigkeitskonstante des nachfolgenden H-Transfers sollte wesentlich größer als 10^6 s^{-1} (80 °C) sein, ein Wert, der für den intramolekularen H-Transfer auf ein Vinylradikal über einen sechsgliedrigen Übergangszustands unter Bildung eines Alkylradikals bestimmt wurde^[16]. Weitere Untersuchungen werden jedoch nötig sein, um genauere Werte zu erhalten.

Tatsächlich lassen sich mit der Annahme einer Diradikalzwischenstufe alle experimentellen Beobachtungen zwanglos erklären: a) Der Wechsel von der Myers-Saito- zu einer C²-C⁶-Cyclisierung beim Ersatz eines H-Atoms oder einer Alkylgruppe^[3a,b] durch eine Arylgruppe an der Alkineinheit resultiert aus der Stabilisierung des Vinylradikals durch die benachbarte Arylgruppe. b) Eine gemeinsame Diradikalzwischenstufe kann überzeugend das überraschende Phänomen erklären, daß formal unterschiedliche Reaktionen wie die En- und die Diels-Alder-Reaktion nahezu identische Aktivierungsbarrieren aufweisen. c) Die fast identischen Aktivierungsbarrieren für die Cycloaddition von **1e** und **1d** können wegen der stark unterschiedlichen sterischen Ansprüche der Arylsubstituenten nicht mit einer konzentrierten Reaktion in Einklang gebracht werden, widersprechen hingegen keineswegs einer zweistufigen Reaktion, bei der die Bildung des Diradikals **B^{2,6}** der geschwindigkeitsbestim-

mende Schritt ist. d) Nur durch das Auftreten einer Zwischenstufe kann das Fehlen eines stereospezifischen H-Transfers bei **1e** befriedigend beschrieben werden. e) Daß keine Lösungsmitteleffekte auftreten, schließt zwitterionische Zwischenstufen aus und deutet auf ein diradikalisches Intermediat hin.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß ein neuer diradikalischer Cyclisierungstyp für unterschiedlich substituierte Eninallene, die eine Arylgruppe an der Dreifachbindung tragen, gefunden wurde. Die Arylgruppe an der Dreifachbindung erhöht dabei offensichtlich die Aktivierungsbarriere der Myers-Saito- und senkt die der C²-C⁶-Cyclisierung, wodurch letztere zum alleinigen Reaktionsweg wird^[17]. Weitere mechanistische Untersuchungen zu dieser interessanten Reaktion und ihren Anwendungen in der Synthese werden gegenwärtig in unserem Arbeitskreis durchgeführt.

Eingegangen am 19. Februar 1996 [Z 8836]

Stichworte: Cycloaromatisierungen · Diradikale · Eninallene · Reaktionsmechanismen

- [1] a) R. Bergman, R. R. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660–661; b) A. G. Myers, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4493–4496; c) A. G. Myers, E. Y. Kuo, N. S. Finney, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8057–8059; d) R. Nagata, H. Yamanaka, E. Okazaki, I. Saito, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4995–4998; e) R. Nagata, H. Yamanaka, E. Murahashi, I. Saito, *ibid.* **1990**, *31*, 2907–2910.
- [2] a) M. E. Maier, *Synlett* **1995**, 13–26; b) K. C. Nicolaou, P. Maligres, J. Shin, E. de Leon, D. Rideout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7825–7826; c) K. C. Nicolaou, G. Skokotas, P. Maligres, G. Zuccarello, E. J. Schweiger, K. Toshima, S. Wendeborn, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1255–1257; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1272–1275; d) K. C. Nicolaou, W. M. Dai, *ibid.* **1991**, *103*, 1452–1481 bzw. **1991**, *30*, 1387–1416.
- [3] a) Y. W. Andemichael, Y. G. Gu, K. K. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 794–796; b) J. W. Grissom, B. J. Slattery, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5137–5140; c) J. W. Grissom, D. Huang, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5114–5116; d) *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2196–2198; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2037–2039.
- [4] Selbst Eninketene können in einer der Myers-Saito-Cyclisierung analogen Reaktion umgelagert werden: a) K. Nakatani, S. Isoe, S. Maekawa, I. Saito, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 605–608; b) H. Xia, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3765–3766; c) A. Padwa, D. J. Austin, U. Chiacchio, J. M. Kassir, A. Rescifina, S. L. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5923–5926.
- [5] M. Schmittel, M. Strittmatter, S. Kiau, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4975–4979.
- [6] M. Schmittel, M. Strittmatter, K. Vollmann, S. Kiau, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 999–1002.
- [7] J. E. Bennett, J. A. Howard, *Chem. Phys. Lett.* **1971**, *9*, 460–462.
- [8] Die mit AM1-Rechnungen (vgl. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902–3909) bestimmten C¹-C⁶- und C²-C⁶-Abstände in **1a** in der s-cis-Konformation betragen 3.47 bzw. 2.98 Å.
- [9] W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1990**.
- [10] a) R. Brückner, R. Huisgen, J. Schmid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7129–7132; b) J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 773–801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779–807.
- [11] a) M. Schmittel, C. Rüchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2750–2759; b) M. A. Flamm-ter Meer, H.-D. Beckhaus, K. Peters, H.-G. von Schnering, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4665–4673.
- [12] Alle beschriebenen Eninallene wurden durch Umlagerung der entsprechenden Propargylalkohole in Gegenwart von Chlordiphenylphosphan hergestellt. Alle Edukte und Produkte wurden rein isoliert und durch ¹H-, ¹³C- und ³¹P-NMR- sowie IR-Spektroskopie und Massenspektrometrie vollständig charakterisiert (siehe Tabelle 2).
- [13] R. Hollis, L. Hughes, V. W. Bowry, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4284–4287.
- [14] Die relative Konfiguration wird durch die drei benachbarten stereogenen Einheiten bestimmt: die stereogene Allenachse und die beiden Stereozentren im Cyclopropyrring C*H und C*HPh.
- [15] a) J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209–221; b) *J. Comput. Aided Mol. Design* **1990**, *4*, 1–105.
- [16] D. P. Curran, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6051–6059.
- [17] a) Seit unserer ersten Mitteilung zu einer C²-C⁶-Cyclisierung wurden zwei weitere Kurzmitteilungen veröffentlicht [17b, c], die ebenfalls von der Bildung entsprechender Benzofulvenderivate unter ähnlichen Voraussetzungen berichten. Jedoch scheint bei diesen wegen der verwendeten Substituenten ein Verlauf über Zwitterionen plausibler zu sein als einer über Diradikale. b) T. Gillmann, T. Hülsen, W. Massa, S. Wocadolko, *Synlett* **1995**, 1257–1259; c) J. G. Garcia, B. Ramos, L. M. Pratt, A. Rodriguez, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7391–7394.