

Homolytische Cyclisierungen von N-Chlor-alkenylaminen

Neue synthetische
Methoden (38)

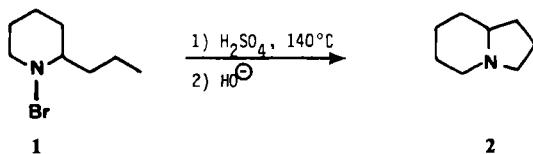
Von Lucien Stella*

Professor Jean-Marie Surzur zum 50. Geburtstag gewidmet

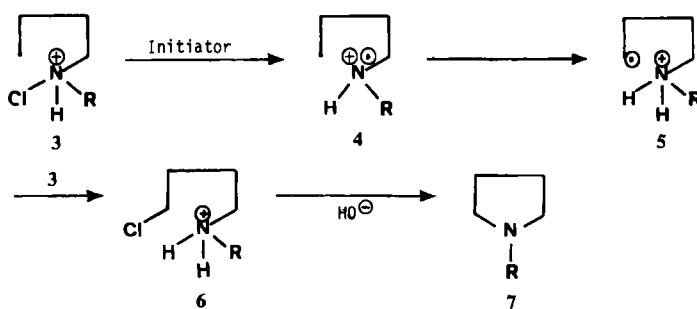
Viele N-Chlor-alkylamine mit Doppelbindung(en) im Alkylrest zerfallen homolytisch in Chloratome und Aminylradikale, die unter intramolekularer Addition cyclisieren. Die Natur der Aminylradikale (neutral, protoniert oder an Metallsalze gebunden) scheint dabei wichtig zu sein. Die Reaktivität dieser Spezies variiert stark; ihre Selektivität kann bei Additions-, Substitutions-, Abstraktions- und Dimerisierungsreaktionen verschieden sein. Für Anwendungen in der Synthese scheint sich das „komplexierte Radikal“ gut zu eignen, das sich unter milden Bedingungen erzeugen lässt. Eine Vielzahl β -funktionalisierter, substituierter, anellierter oder überbrückter Azaheterocyclen mit Alkaloid-Teilstrukturen ist so in hohen Ausbeuten leicht zugänglich. Überdies sind die Cyclisierungen regio- und möglicherweise stereoselektiv. – Zahlreiche Beispiele demonstrieren Möglichkeiten, Grenzen und mechanistische Aspekte dieses Cyclisierungsprozesses.

1. Einleitung

Die Grundlage für die Verwendung von Aminylradikalen – wenn auch nicht als solche erkannt – in der Organischen Synthese wurde vor fast 100 Jahren gelegt. Zwischen 1881 und 1885 machte Hofmann^[1] die überraschende Entdeckung, daß *N*-Brom-2-propylpiperidin 1, ein *N*-Halogen-dialkylamin, mit heißer Schwefelsäure zu einem tertiären Amin reagiert, das sich später^[2,3] als Octahydroindolin 2 erwies.



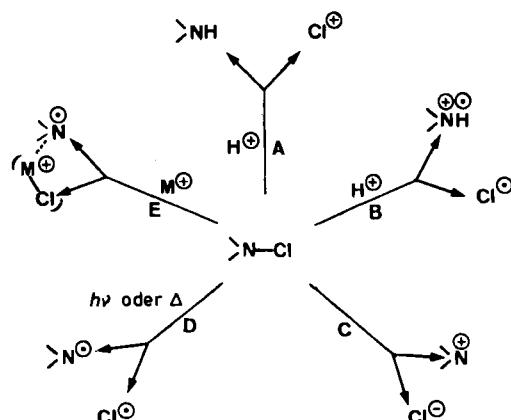
Löffler und Freytag^[4] dehnten die Hofmann-Reaktion auf einfache sekundäre Amine aus und kamen so zu einer allgemeinen Methode zur Synthese von Pyrrolidinen^[5]. Wawzonek und Thelen^[6] und später Corey und Hertler^[7] postulierten etwa 70 Jahre nach der Entdeckung einen Radikalkettenmechanismus für diese Reaktion.



Das protonierte *N*-Chloramin 3 wird durch Hitze, Licht oder Initiatoren homolytisch gespalten. Das dabei entstehende protonierte Aminylradikal 4 abstrahiert intramole-

kular ein sterisch günstig angeordnetes Wasserstoffatom und bildet regioselektiv das Ammonioalkylradikal 5. Dieses abstrahiert aus noch vorhandenem 3 ein Chloratom, und das so erhaltene Chloralkylammonium-Ion 6 schließt unter basischen Bedingungen den Ring zum cyclischen tertiären Amin 7. 1963 schrieb Wolff^[8] einen umfassenden Übersichtsartikel über diese Reaktion, die heute als Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion bekannt ist.

Außer durch ihr damals erstaunliches selektives Verhalten zeichnen sich *N*-Chloramine auch als nützliche Synthone für ionische oder radikalische Aminierungen und Chlorierungen aus. So können die *N*-Chloramine in protonierendem Medium spontan Amin und Chlor(1)-Ionen (Schema 1, Weg A) oder in Gegenwart von Initiatoren Ammonium-Ionen und Chloratome bilden (Weg B). In nicht protonierendem Medium entstehen durch heterolytische Dissoziation Aminylum- und Chlorid-Ionen (Weg C), während Photo- oder Thermolyse zu Aminylradikalen und Chloratomen führen (Weg D). Schließlich ergibt ein Redoxprozeß in Gegenwart von reduzierenden Metallsalzen ein Chlorid-Ion und ein Aminylradikal, das mit dem Metallsalz einen Komplex bildet (Weg E).



Diese unterschiedlichen Verhaltensweisen wurden 1970 in einem Übersichtsartikel^[8] umfassend diskutiert. Spä-

[*] Dr. L. Stella

Laboratoire Associé au CNRS n° 109

Université d'Aix-Marseille III

rue H. Poincaré, F-13397 Marseille Cedex 13 (Frankreich)

ter^[9-13] ist mehrfach auf den Wert der Homolyse von *N*-Chloraminen für die Organische Synthese hingewiesen worden, speziell für die Aminierung von olefinischen^[9, 13] und aromatischen^[12] sowie für die Chlorierung von aliphatischen Verbindungen^[12]. Wie bei der Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion führen viele Reaktionen dieser Aminylradikale nicht zu Produktgemischen oder teerartigem Material, sondern verlaufen mit hohen Regioselektivitäten und guten Ausbeuten. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn *N*-Chloramine an Alkene und konjugierte Diene^[13] unter Bedingungen addiert werden, unter denen sich Radikale bilden.

Im Prinzip lassen sich Aminylradikale auch intramolekular – d.h. unter Ringschluß – an eine CC-Doppelbindung addieren. Der Reaktionsweg des so gebildeten Alkylradikals führt entweder durch Transfer eines Chloratoms zu β -Chlorazaheterocyclen oder durch nochmalige Addition an günstig angeordnete Doppelbindungen oder durch Substitution von aromatischen Ringen zu Polycyclisierungsprodukten. Diese Reaktionen sind für Synthesen wertvoll und haben einen interessanten Mechanismus. Obwohl das Interesse an der Chemie der Aminylradikale^[16-19] ständig zugenommen hat, blieb bis vor kurzem^[14, 15] die intramolekulare Addition von Aminylradikalen an CC-Doppelbindungen – im Gegensatz zu den sehr gut bekannten Reaktionen der entsprechenden Kohlenstoffradikale^[20-23] – weitgehend ungenutzt. In diesem Fortschrittsbericht soll herausgestellt werden, daß unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen homolytische Cyclisierungen von *N*-Chlor-alkenylaminen interessante Anwendungen haben, die sich in Originalität und Nützlichkeit mit denen von ionischen Umsetzungen der gleichen Edukte messen können.

In diesem Beitrag wird zunächst die Bildung des Aminylradikals als Funktion seiner Natur (neutral, protoniert oder an ein Metallsalz gebunden) diskutiert. Es folgt eine Erörterung der Reaktionen monoolefinischer *N*-Chloramine unter verschiedenen Bedingungen. Dabei kommt die Konkurrenz 1) zwischen ionischen und radikalischen Reaktionen, 2) zwischen radikalischer Abstraktion und radikalischer Addition und 3) zwischen radikalischer Addition und radikalischer Substitution zur Sprache. Man erkennt mehrere Faktoren, welche eine Klassifizierung der Reaktionswege der Aminylradikale und eine Auswahl der experimentellen Bedingungen für die Organische Synthese ermöglichen. Anschließend werden einige Anwendungen vorgestellt: So setzen sich komplexierte Aminylradikale unter Ringschluß zu Mono- oder Polycyclen um. Dies ist eine „Redox-Cyclisierung“ des Eduks. Ionische und radikalische Cyclisierung der *N*-Chlor-alkenylamine werden miteinander verglichen.

2. Charakteristische Bildungsweisen von Aminylradikalen

2.1. Neutrale Aminylradikale

Neben der thermischen oder photolytischen Zersetzung von 2-Tetrazenen^[18, 24-27] schließen die Methoden zur Erzeugung neutraler Aminylradikale auch die Photolyse von *N*-Chlor-dialkylaminen in neutralem Medium ein^[28-31]. Im allgemeinen dimerisieren neutrale Dialkylaminylradikale zu Hydrazinen oder disproportionieren zu Schiff-Basen

und Aminen^[24-27]. In Gegenwart olefinischer Kohlenwasserstoffe neigen sie stärker zur H-Abstraktion^[25, 32, 33] als zur Addition. Dennoch sind sie keine nützlichen Dehydrierungsmittel, da sie Produktgemische in geringen Ausbeuten ergeben^[26]. Intramolekulare H-Abstraktion (Hofmann-Löffler-Freytag-Typ) wird nicht beobachtet^[34]. Man kann neutrale Aminylradikale jedoch an Styrol und α -Methylstyrol^[35] addieren. Ebenso gelingt die Addition an Arene^[36], aber nicht in Gegenwart nichtaromatisch gebundener H-Atome^[26, 37]. Analoge Additionen an Ethen (keine reaktiven H-Atome) wurden ohne Ausbeuteangabe mitgeteilt^[27].

Neutrale Dialkylaminylradikale scheinen wegen der langsamen Addition an Olefine und der starken unselektiven H-Abstraktion präparativ nicht von Nutzen zu sein.

2.2. Protonierte Aminylradikale

Durch homolytische Spaltung von *N*-Chloraminen in saurem Medium entstehen protonierte Aminylradikale^[9, 10, 12], die sich deutlich anders als die neutralen Radikale verhalten. In der Tat unterdrückt die positive Ladung die Dimerisierung und Disproportionierung. Der wichtigste Unterschied jedoch ist die ausgesprochene Neigung der protonierten Radikale, sich eher an ungesättigte Kohlenwasserstoffe^[9] und Arenen^[12, 38] zu addieren als benzyllische oder allyllische H-Atome zu abstrahieren. Dennoch können die protonierten Aminylradikale sowohl durch intramolekulare^[5] (die Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion läuft schneller ab als die intermolekulare Addition^[39]) als auch durch intermolekulare Reaktionen [$(\omega - 1)$ -Effekt^[12]] selektiv H-Atome abstrahieren. Die homolytische Aminierung von Olefinen und Arenen kann durch die konkurrierende elektrophile Chlorierung, die bei elektronenreichen Substraten eintritt, eingeschränkt oder unterdrückt werden^[9, 12].

2.3. Metallionenkomplexierte Aminylradikale

Die durch reduzierende Metallsalze katalysierte Zersetzung von *N*-Chloraminen in neutraler Lösung führt zu Aminylradikalen, die an Metallionen komplexiert sind^[13, 40]. Wie bei der Protonierung wird angenommen, daß die Komplexbildung am freien Elektronenpaar der Aminylradikale stattfindet. Dies mag ihren elektrophilen Charakter erhöhen und eine Reaktivität zwischen derjenigen der neutralen und der protonierten Form bedingen^[41]. So ist es nicht überraschend, daß ähnlich wie die neutralen auch die komplexierten Aminylradikale keine Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktionen^[34] oder selektive intermolekulare Abstraktionen eingehen [ein ($\omega - 1$)-Effekt wird nicht beobachtet^[12]]. Ähnlich wie die protonierten dimerisieren oder disproportionieren auch die komplexierten Aminylradikale nicht, addieren sich aber gut an Diene, Alkine und Alkene^[42-45]. Darüber hinaus verhüttet ein aprotonisches Medium in vielen Fällen die elektrophile Chlorierung, die Hauptreaktion der protonierten *N*-Chloramine^[46, 47].

Protonierte und komplexierte Aminylradikale bilden mit Cyclohexen Addukte mit deutlich verschiedenem *cis*/trans-Verhältnis. So gibt die Addition von *N*-Chlor-piperidin in saurem Medium eine Mischung von *cis*- und *trans*-Produkten, während in einem nichtaciden Solvens hauptsächlich

das *cis*-Isomer erhalten wird^[40]. Diese Stereoselektivität wird durch die Koordination des unprotonierten Radikals an das Metallsalz erklärt, ein Effekt, der natürlich in saurer Lösung (protoniertes Radikal) nicht erwartet werden kann.

Obwohl die homolytische Substitution aromatischer aktivierter Verbindungen bei Verwendung komplexierter Aminylradikale mit hoher Regioselektivität erfolgen kann^[48], wird ein stark acides Medium wegen der hohen Ausbeuten und wegen der geringen Reaktivität des gebildeten, durch Protonierung stark deaktivierten Amins bevorzugt^[12].

Abschließend sei erwähnt, daß die milden Bedingungen, unter denen die komplexierten Aminylradikale entstehen, unerwünschte Nebenreaktionen verhindern können. Dies ist für empfindliche Systeme von besonderem Interesse, die sich in starken Säuren zersetzen.

3. Synthese monocyclischer Verbindungen

3.1. N-Chlor-4-alkenylamine

3.1.1. Monosubstituierte Doppelbindungen

Cyclisierungen neutraler Aminylradikale: Unerwarteterweise gelang die intramolekulare Addition neutraler Aminylradikale^[28]. In diesem besonderen Fall, in dem die beiden reagierenden Gruppen sterisch günstig im gleichen Molekül angeordnet sind, kommt offensichtlich ein großer Entropiefaktor ins Spiel. Tabelle 1 zeigt Ergebnisse der Photolyse von *N*-Chlor-*N*-propyl-4-pentenylamin **8a** in mehreren Lösungsmitteln.

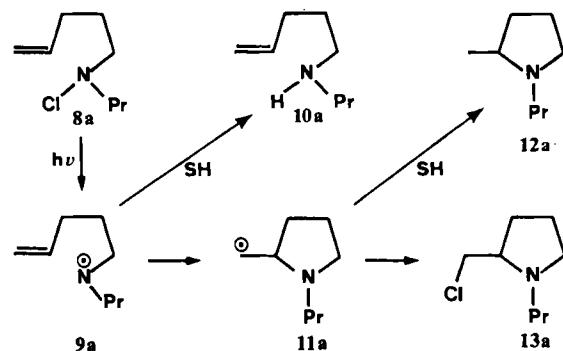


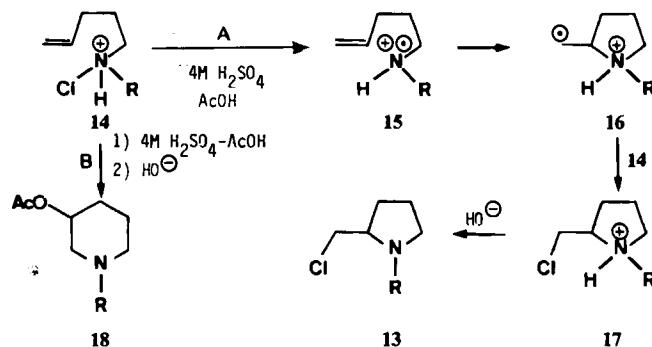
Tabelle 1. Photochemische Cyclisierung von *N*-Chlor-*N*-propyl-4-pentenylamin **8a** in aprotischen Lösungsmitteln (SH), die als H-Donoren fungieren können.

| Solvans | Ausb. [%] | 10a | : | 12a | : | 13a |
|-----------------------------|-----------|-----|---|-----|---|-----|
| AcOH-H ₂ O (1:1) | 70 | 0 | | 0 | | 100 |
| MeOH | 72 | 14 | | 49 | | 37 |
| <i>i</i> PrOH | 62 | 29 | | 61 | | 10 |

In wäßriger Essigsäure, in der *N*-Chloramine als freie Basen existieren^[7], ergibt die Photolyse von **8a** nur das 2-Chlormethylpyrrolidin **13a**. Dies scheint eine attraktive Synthese zu sein, die unter recht milden Bedingungen verläuft. Die relativen Ausbeuten in Tabelle 1 sind in Einklang mit dem Auftreten der Radikale **9a** und **11a**. Im einzelnen schließt 1) die Bildung von **13a** die erwartete intermolekulare Addition eines Cl-Atoms aus^[49], ist 2) die ausschließliche Bildung des Fünfringradikals **11a** charakteristisch für intramolekulare radikalische Additionen^[15] und

hängen 3) die Reaktionswege der Radikale **9a** und **11a** von der Fähigkeit der Lösungsmittel ab, als H-Donoren zu wirken. Je stärker diese Fähigkeit ist, um so höher ist der Anteil an **10a** und **12a** und um so niedriger an **13a**. Die Hypothese, daß das so gebildete Aminylradikal nicht neutral ist, wird durch das unterschiedliche Verhalten protonierter und komplexierter Aminylradikale (siehe unten) und durch das ähnliche Verhalten von Aminylradikalen widerlegt, die durch Photolyse von *N*-Chloraminen oder von Tetrazenen^[18,31] erzeugt wurden.

Cyclisierungen protonierter Aminylradikale: In Anbetracht des elektrophilen Charakters der protonierten Aminylradikale kann erwartet werden, daß sie leichter als die neutralen Radikale cyclisieren. Die erste systematische Untersuchung dieses Reaktionstyps^[50] mit protonierten *N*-Chloraminen **14** brachte mehrere charakteristische Merkmale ans Licht. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt (siehe Schema 2 und 3).



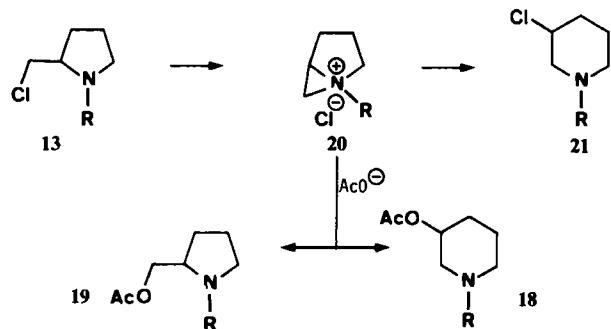
Schema 2. A: Radikalische Reaktion, B: ionische Reaktion.

Tabelle 2. Cyclisierung von Alkyl(chlor)-4-pentenylammonium-Ionen **14** in 4M H₂SO₄-AcOH-Lösung.

| R | Bedingungen | Ausb. [%] | | |
|-----|--|-----------|----|----|
| | | 13 | 18 | 19 |
| 14a | nPr FeSO ₄ /N ₂ /25 °C | 66 | 0 | 0 |
| 14a | nPr N ₂ /25 °C | 0 | 50 | 0 |
| 14a | nPr N ₂ /110 °C | 13 | 33 | 14 |
| 14a | nPr hν/N ₂ /25 °C | 55 | 0 | 0 |
| 14a | nPr FeSO ₄ /Luft/25 °C | 0 | 50 | 0 |
| 14b | nBu FeSO ₄ /N ₂ /25 °C | 55 | 0 | 0 |
| 14c | tBu FeSO ₄ /N ₂ /25 °C | 57 | 8 | 0 |
| 14c | hν/N ₂ /25 °C | 60 | 0 | 0 |

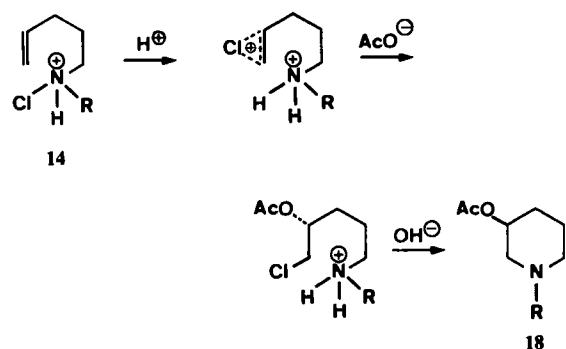
Hitze, UV-Licht und Metallionen (Fe²⁺) können die radikalische Cyclisierung katalysieren; die besten Ausbeuten werden mit den beiden letztgenannten Initiatoren erzielt. Die intramolekulare Addition protonierter Aminylradikale **15** zu **13** ist bei Raumtemperatur, Abwesenheit von Sauerstoff und unter relativ stark sauren Bedingungen (4M H₂SO₄ in AcOH) bevorzugt. Wie der inhibierende Effekt von Sauerstoff und die katalytischen Anteile (1–2%) an Metallionen als Initiatoren anzeigen, verläuft die Homolyse nach einem Mechanismus mit langer Reaktionskette, die vom Radikal **15** fortgepflanzt wird. Die ausschließliche Bildung des primären Radikals **16**, das durch regioselektive Cyclisierung zum Fünfring entsteht, legt die kinetische Kontrolle der intramolekularen Addition nahe. Wenn erhitzt wird, z. B. zur Initiierung der Reaktion und/oder beim Aufarbeiten ($T > 60^\circ\text{C}$), können sich die Primärprodukte umlagern^[51]. So reagieren 2-Chlormethylpyrrolidine **13** bekanntlich unter Ringerweiterung^[52] zu 3-Chlorpiperi-

dinen 21; Zwischenstufe sind die bicyclischen Aziridiniumsalze 20^[50]. Das Aziridinium-Ion kann auch mit anderen Nucleophilen, z.B. dem Acetat-Ion, abgefangen werden; dabei entsteht eine Mischung β -funktionalisierter Piperidine 18 und Pyrrolidine 19, deren Verhältnis von der Natur des Nucleophils abhängt (Schema 3)^[53].

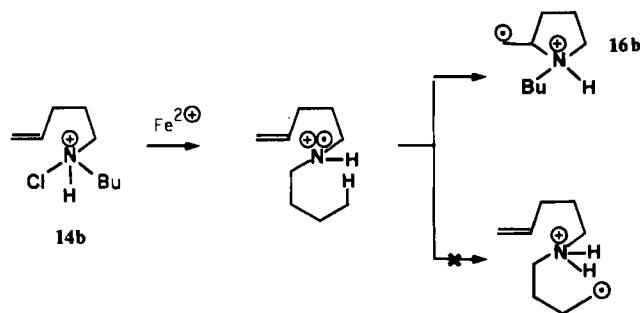


Schema 3.

Ohne Initiatoren oder in Gegenwart von Sauerstoff reagiert 14 ausschließlich unter ionischer Chlorierung zum Piperidin 18 (siehe Schema 2).



Beim protonierten *N*-Butyl-*N*-chlor-4-pentenylamin 14b wird interessanterweise kein Umlagerungsprodukt des protonierten Aminylradikals (Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion) gebildet, sondern es findet intramolekulare 1,5-Addition an die Doppelbindung statt^[54] (Tabelle 2).



Analog reagieren *N*-Chlor-5-alkenylamine, die allylisch aktivierte δ -H-Atome enthalten [siehe 38 → 39 (Abschnitt 3.2) und 137 → 138 + 139 (Abschnitt 4.5)].

Im Gegensatz dazu durchlaufen *N*-Chlor-dialkylamine auf Kosten der radikalischen intermolekularen Addition an einfache Alkene leicht eine Hofmann-Löffler-Freytag-Umlagerung^[41, 55].

Cyclisierungen von Aminylradikalen, die an Metallionen komplexiert sind: Werden die experimentellen Bedingungen, die Minisci et al. für die intermolekulare Addition von *N*-Chloraminen an Olefine in Gegenwart von Redoxsys-

temen anwendeten^[44], auf olefinische *N*-Chloramine 8 übertragen, so bilden sich die heterocyclischen Verbindungen nur in weniger als 20% Ausbeute^[51]. Die Suche nach geeigneten Bedingungen für die intramolekulare Reaktion führte uns zu 50proz. wässriger Essigsäure als Solvens^[50]. Diese Mischung löst sowohl die Metallsalze als auch die *N*-Chloramine. Die besten Ausbeuten an Cyclisierungsprodukten wurden mit dem Reduktionsmittel Titantrichlorid erhalten (Tabelle 3). Durch seine Löslichkeit und die Entfärbung bei der Oxidation ermöglicht dieses Salz immer die Kontrolle der genauen Menge (ca. 0.1 Äquivalente) und der Zeit für die vollständige Reaktion. Kupfer(I)- und Eisen(II)-salze bieten zwar nicht die gleichen Vorteile, sind aber ebenfalls geeignete Reduktionsmittel. Trotzdem sollten sie, um eine Reduktion der Aminylradikale zu Aminen zu vermeiden^[50], zusammen mit dem doppelten Anteil an Kupfer(II)- bzw. Eisen(III)-salzen verwendet werden. Leider können aber die größeren Anteile an Metallsalzen (0.2–0.45 Äquivalente) die Aufarbeitung erschweren.

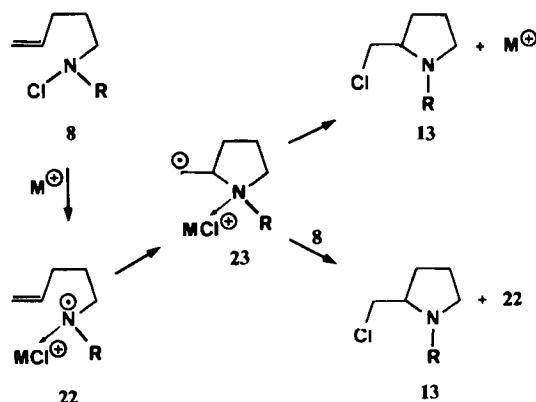


Tabelle 3. Redoxcyclisierung von *N*-Chlor-4-pentenylaminen 8 in wässriger Essigsäure.

| R | Metallsalz(e) | 13, Ausb. [%] |
|----|--|---------------|
| 8a | nPr CuCl | 64 [a] |
| 8a | nPr CuCl-CuCl ₂ | 62 |
| 8a | nPr FeSO ₄ -FeCl ₃ | 70 |
| 8a | nPr TiCl ₃ | 81 |
| 8c | tBu TiCl ₃ | 66 |

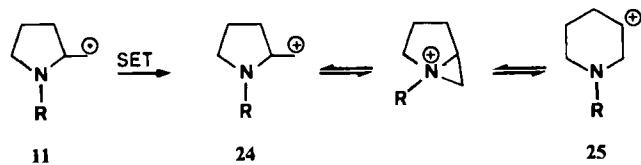
[a] Im Gemisch mit 9% Amin 10a.

Der Reaktionsmechanismus könnte von der Natur der Metallsalze abhängen. Homolytische Spaltung der *N*-Cl-Bindung durch das reduzierende Metallsalz erzeugt jedoch zunächst immer ein metallkomplexiertes Aminylradikal 22, das durch intramolekulare Addition an die Doppelbindung cyclisiert.

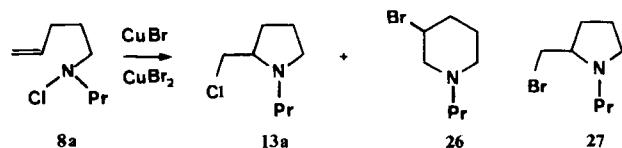
Man kann sich zwei Reaktionswege für das entstehende Radikal 23 vorstellen^[13]: 1) Es reagiert mit der oxidierenden Spezies MCl^\oplus in einem Redoxkettenprozeß, oder 2) es reagiert mit dem *N*-Chloramin 8 und abstrahiert in einer typischen Radikalkettenreaktion ein Cl-Atom. In beiden Fällen wird das Metallsalz in katalytischer Menge benötigt.

Zwischen Alkylradikalen und Metallsalzen gibt es bekanntlich zwei Hauptreaktionen^[56]: den selektiven Transfer eines metallgebundenen Liganden („Ligandentransfer“) und die selektive Oxidation des Alkylradikalen zu einem Carbokation („Elektronentransfer“).

Nach den ausführlichen Untersuchungen von Kochi^[56] können wir erwarten, daß analog zu intermolekularen Additionsreaktionen^[13] mit Kupfer(II)- und Eisen(III)-chlorid „Ligandentransfer“ eintritt. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der ausschließlichen Bildung des 2-Chlormethylpyrrolidin-Systems 13. Durch „Elektronentransfer“-Oxidation würde aus dem nichtkomplexierten Alkyradikal 11 ein primäres Carbenium-Ion 24 gebildet, das sich über ein bicyclisches Aziridinium-Ion (vgl. 20) in das Kation 25 umlagern sollte^[52] (SET = „Single Electron Transfer“).



Bei Verwendung stöchiometrischer Anteile Kupfer(II)-bromid werden 17% 13a und 23% 3-Brompiperidin 26 gebildet; 26 entsteht aus dem thermisch instabilen 2-Brommethylpyrrolidin 27 durch Umlagerung. Dieser Befund stützt den „Ligandentransfer“-Mechanismus^[34].



Werden die Reaktionen mit Titantrichlorid durchgeführt, ist der Redoxkettenmechanismus über einen „Ligandentransfer“-Prozeß unwahrscheinlich, weil sich Titantrachlorid in wäßrigem Medium schnell zersetzt. In diesem speziellen Fall gibt es weitere Hinweise auf eine typische Radikalkettenreaktion (siehe Abschnitt 4.1).

3.1.2. Disubstituierte Doppelbindungen

In stark acidem Medium tritt ausschließlich die konkurrierende ionische Chlorierung auf, wenn die Doppelbindung des *N*-Chlor-alkenylamins disubstituiert ist (Tabelle 4).

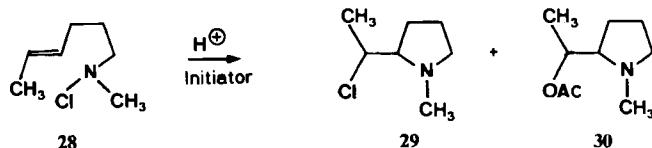


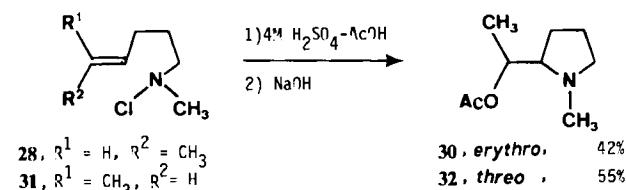
Tabelle 4. Cyclisierung von *N*-Chlor-*N*-methyl-*trans*-4-hexenylamin 28 in 4 M H_2SO_4 -AcOH-Lösung.

| Bedingungen | Ausb. [%] | |
|--|-----------|----|
| | 29 | 30 |
| FeSO ₄ , N ₂ , 25 °C | 3 | 47 |
| hv, N ₂ , 25 °C | 5 | 50 |
| N ₂ , 110 °C | 34 | 12 |

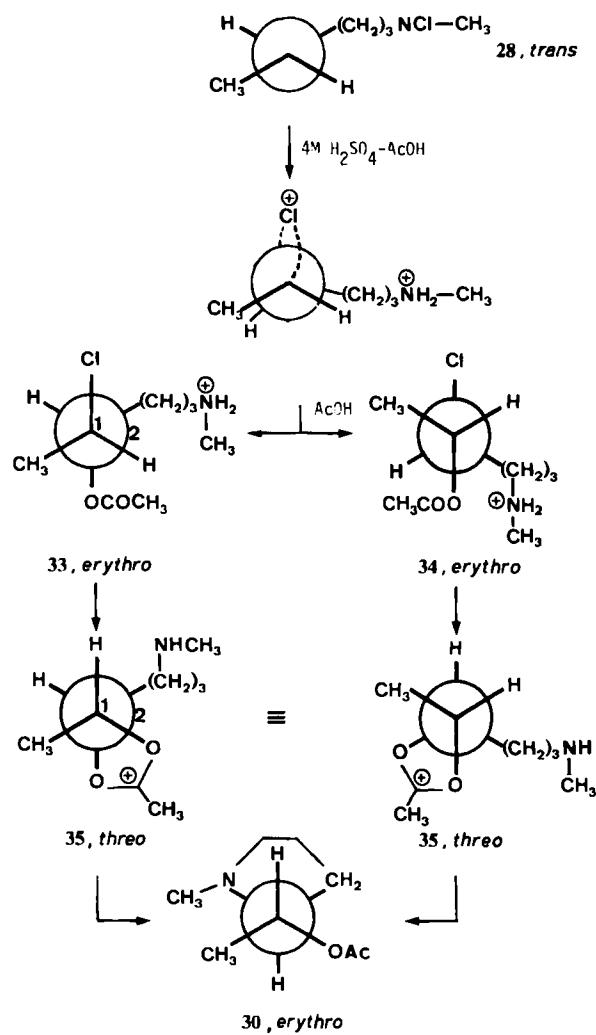
Mit Radikalstartern ergibt das protonierte *N*-Chloramin 28 ein Gemisch aus *erythro*- und *threo*-2-(1-Chlorethyl)-1-

methylpyrrolidin 29 und *erythro*-1-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)ethylacetat 30^[57]. Das Acetat 30, das in reiner *erythro*-Konfiguration vorliegt, stammt nicht aus der Mischung der Chloride 29, sondern wurde direkt über den ionischen Weg gebildet^[57, 58] (siehe unten).

Die elektrophile Chlorierung von *N*-Chlor-alkenylaminen, welche die homolytische Cyclisierung stört, kann jedoch für Synthesen nützlich sein, denn sie führt regio- und stereoselektiv zu Heterocyclen^[58]. So bildet das *trans*-*N*-Chlor-4-hexenylamin 28 ohne Starter in einer 4 M H_2SO_4 -AcOH-Mischung das *erythro*-Pyrrolidin 30^[58], während man unter gleichen Bedingungen aus dem *cis*-Isomer 31 das *threo*-Isomer 32 erhält^[59].



Dieser Befund kann wie folgt erklärt werden^[58]: Die *trans*-Chloracetoxylierung der *trans*-Doppelbindung von 28 führt zu zwei protonierten *erythro*-Chlor-acetaten [33 und 34]. Die nächsten beiden Schritte sind zwei S_N2-Reaktionen mit Inversion, so daß das Nettoergebnis eine Retention der Konfiguration ist. Beispielsweise wird aus 33 das *threo*-Ion 35 durch Inversion der Konfiguration an C-1 ge-



bildet. Die Cyclisierung induziert dann die Inversion der Konfiguration an C-2 und führt zum *erythro*-Amino-acetat 30.

Wie die Stereoselektivität kann auch die Regioselektivität durch diesen Mechanismus mit Nachbargruppenbeteiligung erklärt werden: die Cyclisierung zum Fünfring ist der energetisch günstigste Prozeß^[58].

Betrachten wir nun den Redoxmechanismus der Cyclisierung von *N*-Chlor-alkenylaminen in nicht protonierendem Medium! Wenn das Metall in einem mehrzähnigen Komplex relativ starre Übergangszustände ermöglicht, sollte eine effiziente stereospezifische Radikalreaktion ablaufen. Deswegen verwendeten wir^[60] *trans*- 28 und *cis*-*N*-Chlor-*N*-methyl-4-hexenylamin 31 als Substrate, die mit reduzierenden Metallsalzen zu *erythro*- 29e und *threo*-2-(1-Chlorethyl)-1-methylpyrrolidin 29t reagieren (Tabelle 5).

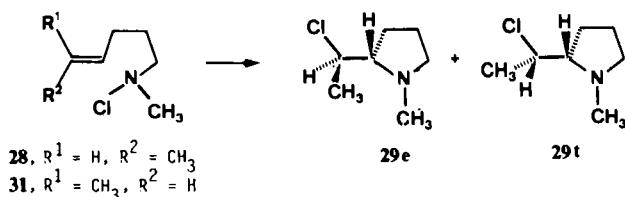
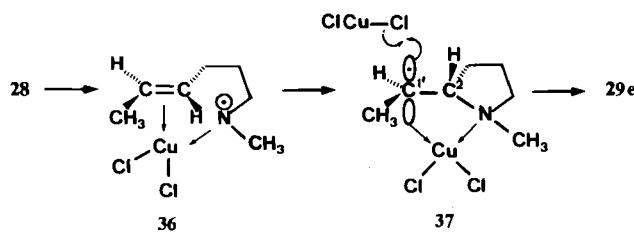


Tabelle 5. Stereoselektive Cyclisierung von 28 und 31 mit Redoxsystemen.

| Edukt | Metallsalz(e) | Ausb. [%] | 29e | : | 29t |
|-------|------------------------|-----------|-----|---|-----|
| 28 | TiCl ₃ | 74 | 58 | | 42 |
| 28 | CuCl-CuCl ₂ | 81 | 100 | | 0 |
| 28 | FeCl ₂ | 78 | 100 | | 0 |
| 31 | TiCl ₃ | 79 | 42 | | 58 |
| 31 | CuCl-CuCl ₂ | 79 | 9 | | 91 |
| 31 | FeCl ₂ | 76 | 0 | | 100 |

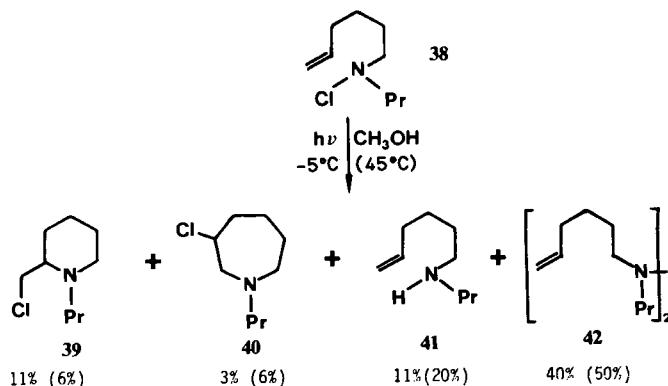
Diese Ergebnisse lassen sich wie folgt interpretieren: Durch die Cyclisierung bildet sich ein Kohlenstoffradikal, das in einer typischen Radikalkettenreaktion ein Cl-Atom vom *N*-Chloramin abstrahiert, wenn Titansalze verwendet werden. Kupfer(II)- oder Eisen(III)-chlorid übertragen jedoch in einem Redoxkettenmechanismus ein Cl-Atom auf das Radikal. Das *cis*-*N*-Chloramin 31 bildet bevorzugt das *threo*-Isomer 29t und das *trans*-*N*-Chloramin 28 das *erythro*-Isomer 29e, d. h. es handelt sich um intramolekulare *trans*(anti)-Additionen. Die hohe Stereoselektivität der *trans*-Addition lässt vermuten, daß die Rotation um die C2-C1'-Bindung im Radikal 37 gehindert ist. Dies kann auf die Komplexierung des Radikals mit dem Metallsalz zurückgeführt werden.



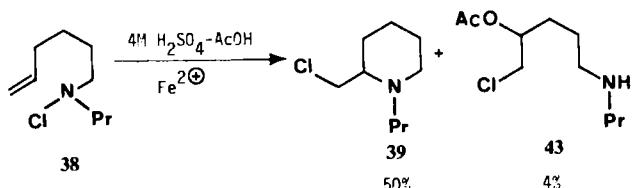
Dieses Ergebnis kann auch bedeuten, daß die Geschwindigkeit des Chlortransfers, die für eine Redoxkettenreaktion größer als für eine typische Radikalkettenreaktion ist^[56], das Ausmaß der Stereoselektivität kontrolliert. Ein solches stereochemisches Verhalten stützt die Vorstellung, daß stereoselektive Biosynthesen kontrollierte Radikalreaktionen sein könnten^[61].

3.2. *N*-Chlor-3-alkenyl- und *N*-Chlor-5-alkenylamine

Da sich die absoluten Geschwindigkeitskonstanten für die Cyclisierung des neutralen *N*-Propyl-4-pentenylaminylradikals 9a nicht messen ließen, wurde gefolgt, daß dieser Prozeß langsam ist ($k_c < 10^3 \text{ s}^{-1}$ bei 80°C)^[90]. Trotzdem ähnelt die Cyclisierung der neutralen Alkenylaminylradikale derjenigen der analogen Sauerstoff- und nichtstabilisierten Kohlenstoffradikale^[14, 15]. Während sich bei der Photolyse von *N*-Chlor-*N*-propyl-3-butenylamin 44 (niedrigeres Homologes) in Methanol nur das offenkettige Amin isolieren läßt^[34], kann *N*-Chlor-*N*-propyl-5-hexenylamin 38 (höheres Homologes) in geringen Ausbeuten cyclisieren. Man erhält ein Gemisch aus 2-Chlormethylpiperidin 39, 3-Chlorazacycloheptan 40, Amin 41 und Hydrazin 42 in temperaturabhängigem Verhältnis^[34].



Das Verhalten von *N*-Chlor-3-alkenyl- und -5-alkenylaminen wurde auch in protonierenden Lösungsmitteln untersucht^[57]. Bei *N*-Chlor-3-alkenylaminen führt die Bildung protonierter Aminylradikale nicht zur Cyclisierung, sondern zur β -Fragmentierung. Die 5-Alkenyl-Isomere cyclisieren; so ergibt z. B. 38 2-Chlormethyl-1-propylpiperidin 39 neben wenig β -Chloracetat 43.

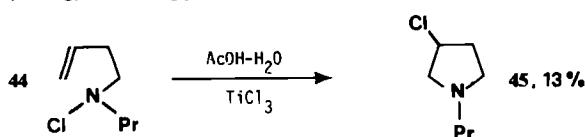


Die intramolekulare Addition des protonierten Aminylradikals ist anscheinend ein stark bevorzugter Prozeß: Die Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion, welche in diesem Fall durch Bildung eines allylstabilisierten Radikals begünstigt sein könnte, ist nicht zu beobachten^[54].

Es sei erwähnt, daß die Cyclisierung des protonierten *N*-Chlor-5-alkenylamins 38 mit etwas niedrigerer Ausbeute als die des 4-Alkenyl-Homologen 14a, aber mit sehr viel höherer Ausbeute als unter neutralen Bedingungen verläuft.

In der nichtprotonierenden wässrigen Essigsäure reagiert 38 mit Titantrichlorid zum 2-Chlormethylpiperidin 39 (72%)^[34]. Wenn man dieses Ergebnis mit der Unselektivität und den niedrigen Ausbeuten bei der Photolyse in neutralem Lösung vergleicht, so gibt es guten Grund zur Annahme, daß Aminylradikale, die in Gegenwart eines Redoxsystems gebildet werden, nicht wirklich frei, sondern an Metallsalze koordiniert sind.

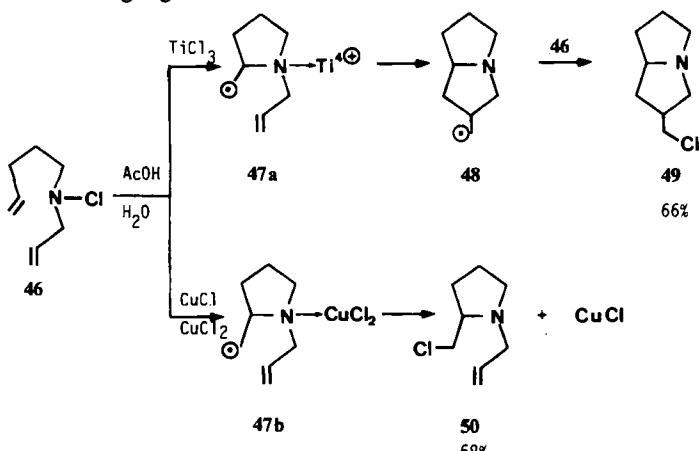
Außerdem erhielten wir auch aus dem *N*-Chlor-3-butenylamin **44**, dessen Spannung im allgemeinen für die radikalische Cyclisierung zu hoch ist, nach Komplexierung (wenig) 3-Chlorpyrrolidin **45**^[34].



4. Synthese polycyclischer Verbindungen

4.1. Acyclische *N*-Chloramine mit zwei Doppelbindungen

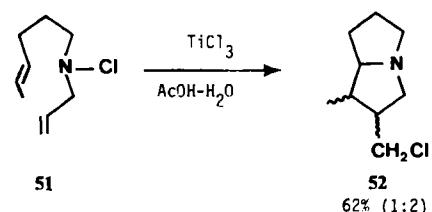
Behandelt man das leicht zugängliche *N*-Allyl-*N*-chlor-4-pentenylamin **46** in wässriger Essigsäure mit Titantrichlorid, so bildet es glatt 2-Chlormethylpyrrolizidin **49**^[62]. Die Cyclisierung von **46** zum Fünfring ergibt das Kohlenstoffradikal **47a**. Auch in diesem Radikal findet eine homolytische Cyclisierung statt, die schneller als die Chlorübertragung ist.



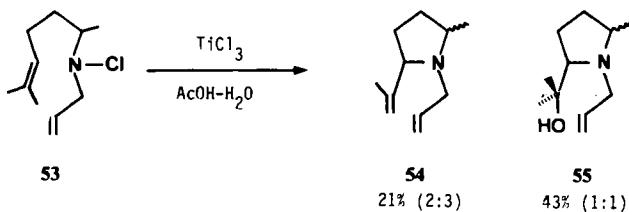
Dieses Ergebnis ist ein starker Hinweis, daß die Reaktion nicht über eine Redoxkette, sondern über einen typischen Radikalkettenmechanismus verläuft, wobei ein Cl-Atom vom *N*-Chloramin **46** übertragen wird. Es war bereits bekannt, daß der Chlortransfer von z. B. Kupfer(II)-chlorid schneller als die Cyclisierung des 5-Hexenylradikals ist^[63].

Dies wird auch bei **46** beobachtet^[64]. Wenn es im gleichen Lösungsmittel mit Kupfer(I)-chlorid in Gegenwart von Kupfer(II)-chlorid behandelt wird, ist kein Bicyclus **49** nachzuweisen, sondern ausschließlich *N*-Allyl-2-chlormethylpyrrolidin **50**.

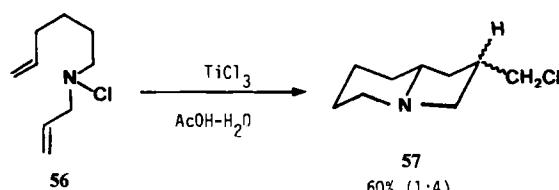
Die Synthese bicyclischer Produkte durch zweifache intramolekulare Addition profitiert von dem Radikalkettenprozeß, der durch Titantrichlorid induziert wird. So reagiert auch das *N*-Allyl-*N*-chlor-*trans*-4-hexenylamin **51** ähnlich wie **46** mit diesem Reduktionsmittel zu einem 1:2-Gemisch zweier diastereomerer 2-Chlormethyl-1-methylpyrrolizidine **52**^[65].



Das Substitutionsmuster der Doppelbindung des Pentenylteils beeinflußt allerdings den Reaktionsweg: Mit dem höher substituierten *N*-Allyl-*N*-chlor-1,5-dimethyl-4-hexenylamin **53** unterbleibt die Cyclisierung des sekundären Radikals, und es werden nur monocyclische Produkte **54** und **55** isoliert. **54** entsteht durch Dehydrochlorierung und **55** durch Hydrolyse des primär gebildeten tertiären Chlorids^[65].



Unter gleichen Bedingungen bildet das höhere Homologe von **46**, das *N*-Allyl-*N*-chlor-5-hexenylamin **56**, durch zweifache Cyclisierung ein 1:4-Gemisch zweier isolierbarer 2-Chlormethylindolizidine **57**^[65].



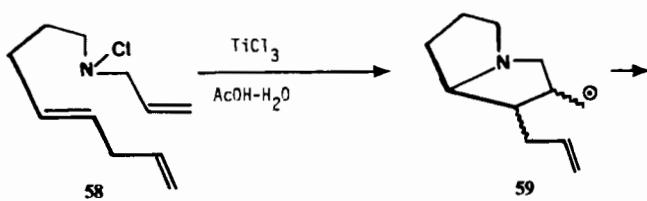
Somit eröffnet eine einzelne Syntheseoperation, die zwei aufeinanderfolgende Radikalcyclisierungen bewirkt, den direkten Zugang zu anellierten Azabicyclen.

4.2. Acyclische *N*-Chloramine mit drei Doppelbindungen

Das bisher einzige Beispiel der dreifachen homolytischen Cyclisierung eines *N*-Chloramins mit drei Doppelbindungen demonstriert die Möglichkeit, mit Radikalen unerwartete stereoselektive Synthesen zu erreichen. Abgesehen vom monocyclischen Produkt, das bei Verwendung von Titansalzen noch nie gefunden wurde, können wir annehmen, daß aus dem *N*-Chloramin **58** die beiden Bicyclen **60** und **61** und die vier Tricyclen **62** bis **65** entstehen.

In der Tat erhielten wir^[64] in 75% Gesamtausbeute eine Mischung von sechs isomeren Bi- und Tricyclen. Die vier Nebenprodukte (relative Ausbeute 11, 6, 6 und 4%) wurden noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Hauptprodukte ließen sich als Tricyclus (46%) und als Bicyclus (27%) identifizieren. Es ist bemerkenswert, daß das tricyclische Produkt nahezu die Hälfte der Gesamtausbeute ausmacht. Dieser unerwartet hohe Anteil ist auf die sehr hohe Stereoselektivität im zweiten Schritt der radikalischen Cyclisierung zurückzuführen. Eine effiziente dritte Cyclisierung ist möglich, wenn bei der intramolekularen Addition zum Kohlenstoffradikal **59** ein Methylenradikal in *syn*-Position zur Allylkette entsteht. Eine solche Stereoselektivität bei der Cyclisierung von Radikalen ist nicht überraschend. So erhielten z. B. Beckwith et al.^[66] in einem viel einfacheren Fall aus dem Kohlenstoffradikal **66** eine Mischung von 70% *cis*-**67** und 30% *trans*-Dimethylcyclopentan **68**.

Die Erklärung von Beckwith et al.^[66] für diese überraschende *cis*-Cyclisierung gilt auch für unsere Ergebnisse.

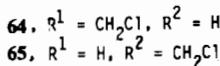
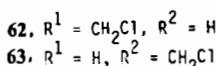
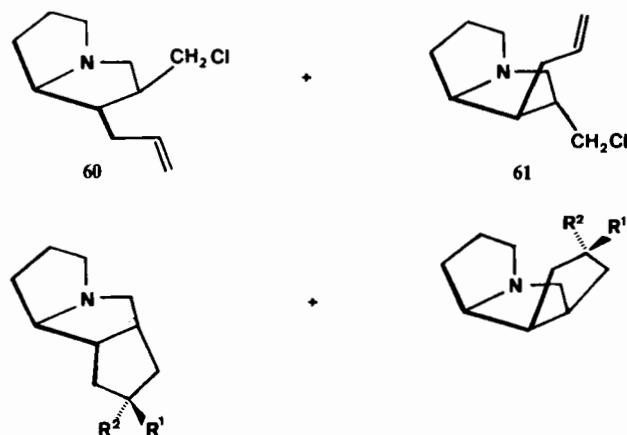


wirkung (Pfeile) zwischen dem Alkylsubstituenten und der Doppelbindung, welche im Übergangszustand für die *trans*-Cyclisierung fehlt.

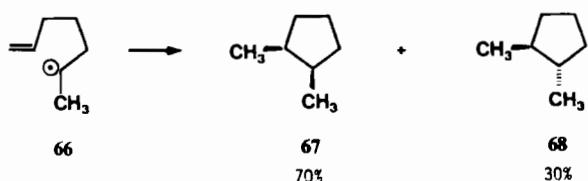
Da stereoselektive Cyclisierungen nach wie vor gefragt sind, verdient diese Polycyclisierung größere Beachtung.

4.3. *N*-Chlor(arylalkyl)amine

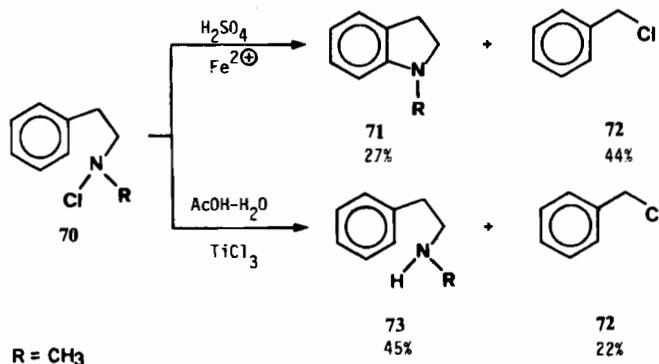
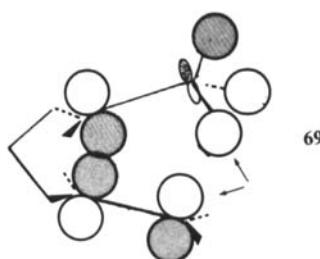
Die Cyclisierungen von *N*-Chloraminen sind nicht auf Additionen an olefinische Doppelbindungen beschränkt; es können auch Additionen an aromatische Ringe stattfinden. Solche Reaktionen dienten zur Synthese von Dihydroindolen und Tetrahydrochinolinen. Die Fe^{2+} -katalysierte Zersetzung von *N*-Chlor-*N*-methylphenethylamin 70 in konzentrierter Schwefelsäure^[67] führt zu *N*-Methyl-dihydroindol 71 und Benzylchlorid 72, während die milde Reaktion mit Titantrichlorid in wässriger Essigsäure^[34] nur das Amin 73 und Benzylchlorid 72 ergibt.



Durch Orbitalssymmetriebetrachtungen kommt man zu einem anderen Bild als durch den einfachen thermodynamischen Ansatz: Das Mischen des halbgefüllten π -Orbitals mit den benachbarten $\text{CH}-\sigma$ - und $\text{CH}-\sigma^*$ -Orbitalen durch Hyperkonjugation erzeugt ein delokalisiertes Orbital, das gleiche Symmetrie wie das Acceptor- π^* -Orbital aufweist.

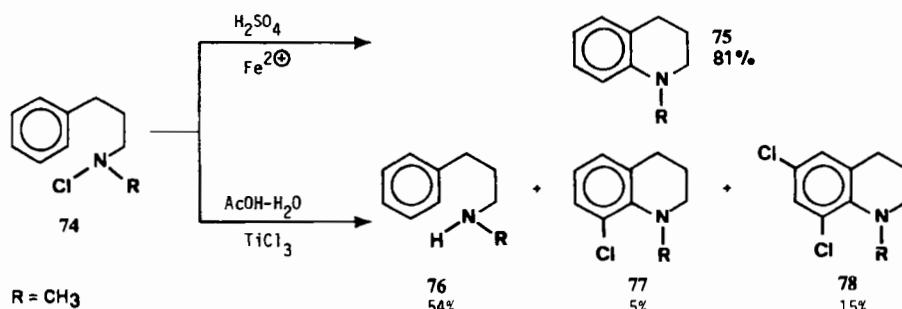


So gibt es im Übergangszustand 69, der zum *cis*-disubstituierten Produkt 67 führt, eine zweite anziehende Wechsel-

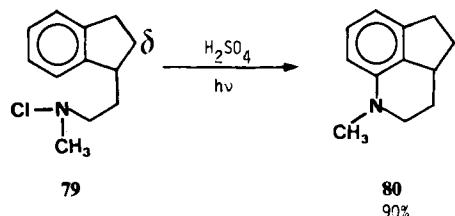


Bei 70, das den *N*-Chlor-3-alkenylaminen ähnelt (siehe Abschnitt 3.2), ist somit das protonierende Medium für die Cyclisierung günstiger als das komplexbildende. Bei *N*-Chlor-*N*-methyl-3-phenylpropylamin 74 (vgl. *N*-Chlor-4-alkenylamine 8 und 14) findet keine β -Spaltung statt; *N*-Methyl-tetrahydrochinolin 75 wird in konzentrierter Schwefelsäure in Gegenwart von Fe^{2+} in 81% Ausbeute gebildet^[67]. Im Gegensatz dazu ergibt 74 mit Titantrichlorid in wässriger Essigsäure nur geringe Ausbeuten an den Cyclisierungsprodukten 77 und 78, die durch elektrophile Chlorierung von 75 entstehen^[34].

Diese Befunde zeigen, daß ein stark saures Medium günstiger ist, wenn die elektrophile Chlorierung des Startmaterials nicht mit der Bildung der protonierten Aminylradikale konkurriert: Die radikalische Zwischenstufe cyclisiert besser, und die entstehenden protonierten aromatischen Amine sind gegen weitere elektrophile Reaktionen geschützt.



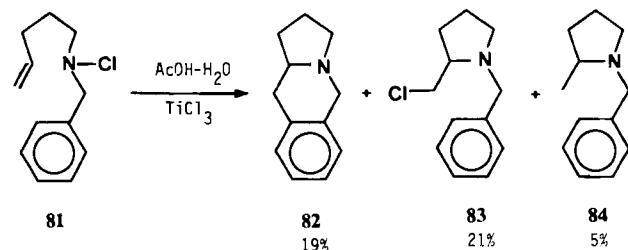
Analog hierzu ergibt die Photolyse von *N*-Chlor-*N*-methyl-2(1-indanyl)ethylenamin **79** in konzentrierter Schwefelsäure *N*-Methyl-hexahydrocyclopentachinolin **80** in 90% Ausbeute^[68].



Beim *N*-Chloramin 79 könnte eine δ-H-Abstraktion durch das protonierte Aminylradikal zu einem Hexahydro-indenopyrrol führen. Jedoch bevorzugt das Radikal die intramolekulare aromatische Substitution und lenkt die Reaktion zu 80 als einzigmem Produkt. Dieses Ergebnis sollte dem Befund gegenübergestellt werden, daß *N*-Chlor-di-alkylamine bekanntlich leichter Hofmann-Löffler-Freytag-Umlagerungen als homolytische intermolekulare Additionen an Benzol eingehen^[12].

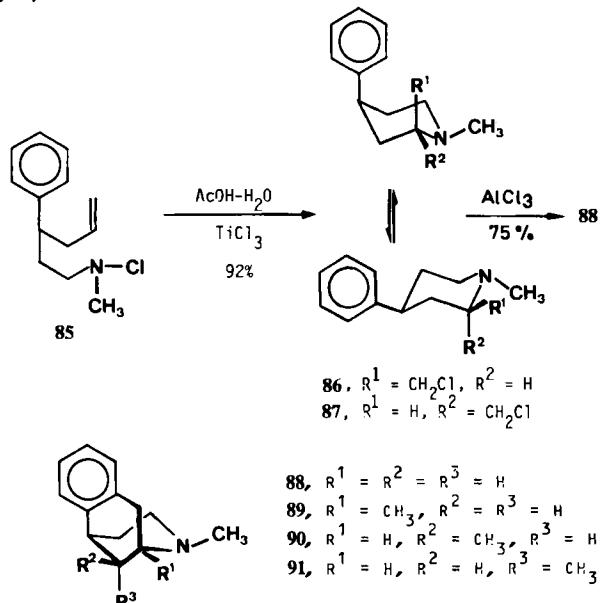
4.4. *N*-Alkenyl-*N*-chlor(arylalkyl)amine

Zwei aufeinanderfolgende Cyclisierungsschritte – unter Beteiligung der olefinischen Doppelbindung und des Benzolrings – sollten einen neuen Weg zu benzoanellierten Indolizinen wie **82** eröffnen^[62]. Im Gegensatz zur Reaktion **46**–**49** wird bei der Umsetzung von *N*-Chlor-*N*-(4-pentenyl)benzylamin **81** mit Titantrichlorid ein Produktgemisch erhalten. Die Bildung von Hexahydropyrrolo[1,2-*b*]isochinolin **82** erfordert als zweiten Cyclisierungsschritt eine intramolekulare aromatische Substitution, die weniger leicht als die Addition an die Doppelbindung eintritt. So erhält man durch Chlor- bzw. Wasserstofftransfer auch Monocyclisierungsprodukte **83** und **84**.



Die gleiche Strategie ermöglicht auch einen radikalischen Zugang zu *N*-Methylbenzomorphan **88**, einem mit Morphin verwandten Analgeticum^[69]. Die Reaktion des *N*-

Chloramins **85** mit Titantrichlorid in wässriger Essigsäure ergibt eine 4:1-Mischung von *cis*- **86** und *trans*-2-Chlor-methyl-1-methyl-4-phenylpiperidin **87** in 92% Ausbeute^[70].

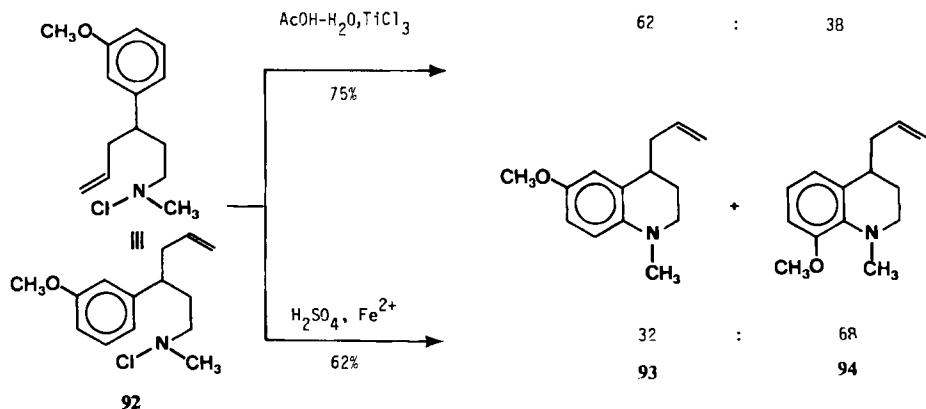


Unter diesen Bedingungen kann kein *N*-Methylbenzomorphan **88** nachgewiesen werden, denn nur die „ungünstige“ diaxiale Konformation von **86** ermöglicht eine weitere aromatische Substitution durch das intermediäre Kohlenstoffradikal. Deswegen dominiert der Chlortransfer von **85** auf das Radikal.

Jedoch findet beim *cis*-Produkt **86**, dem Hauptprodukt, in siedendem Cyclohexan eine Inversion der 2,4-diäquatorialen zur 2,4-diaxialen Konformation statt, und in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid entsteht das Benzomorphan **88** in 75% Ausbeute^[70].

Diese attraktive Methode, die in acht Schritten von Benzaldehyden zu Benzomorphanen führt, wurde auch für die Synthese von 1,2-**89**, 2,9- α -**90** und 2,9- β -Dimethylbenzomorphan **91** herangezogen^[71].

Aus diesen Reaktionen kann abgeleitet werden, daß sich das komplexierte Aminylradikal eher mit der Doppelbindung als mit dem Benzolring umsetzt. Ist jedoch der Benzolring durch eine Methoxygruppe aktiviert, wird das Gegen teil beobachtet^[71]. Das komplexierte Aminylradikal reagiert bevorzugt mit dem aktivierte aromatischen Ring; dabei ist die Substitution in *p*-Stellung begünstigt. Das protonierte Aminylradikal zeigt die gleiche Präferenz, doch umgekehrte *o/p*-Regioselektivität. Der gleiche Trend wird

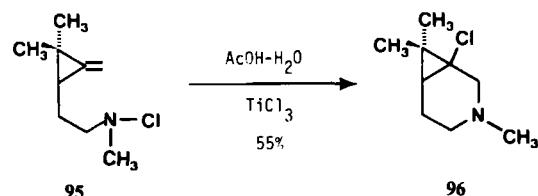


bei intermolekularen aromatischen Substitutionen beobachtet, wenn protonierte statt komplexierte^[72] Aminylradikale^[73] verwendet werden.

4.5. N-Chloramine mit Methylencyclopropyl- oder Cycloalkenylgruppen

Cyclisierungen von *N*-Chloraminen mit Methylencyclopropyl- oder Cycloalkenylgruppen können zu *ortho*-anellierte oder überbrückten Azapolycyclen führen.

Der Ringschluß von *N*-Chlor-*N*-methyl-2-(1,1-dimethyl-2-methylencyclopropan)ethylamin 95 durch Titantrichlorid in wässriger Essigsäure ergibt das 3-Azabicyclo-[4.1.0]heptanderivat 96^[30]. Die beobachtete, vollständige *endo*-Regioselektivität widerspricht den Baldwin-Regeln^[74] und dem allgemeinen Verhalten von irreversiblen radikalischen Cyclisierungen^[14, 15]. Molekülmodelle zeigen, daß der fünfgliedrige Übergangszustand wegen der starren Dimethylcyclopropanbrücke ungünstig ist. Sterische Effekte ändern zwar bekanntlich die Regioselektivität^[75, 76], doch war ein vollständiger Wechsel zur Bildung des Sechsringes nicht vorherzusehen.



Je nach Reaktionsbedingungen führt das *N*-Chlorcyclohexenylmethylamin 97 zu den Azabicyclo[3.2.1]octanen 99, 100 und/oder 101 sowie dem Amin 98 (Tabelle 6)^[29].

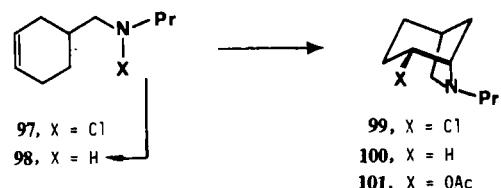


Tabelle 6. Reaktionen von *N*-Chlor-*N*-propyl-3-cyclohexenylmethylamin 97.

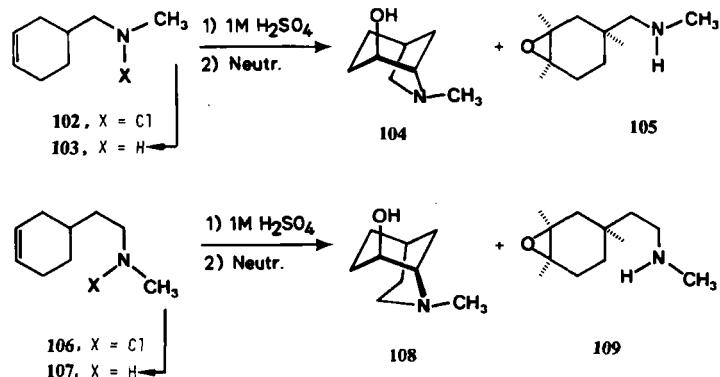
| Solvans | Bedin-gungen | Ausb. [%] | 98 | : | 99 | : | 100 | : | 101 |
|--|-------------------|-----------|----|-----|----|----|-----|---|-----|
| AcOH-H ₂ O | TiCl ₃ | 77 | 0 | 100 | 0 | 0 | | | |
| MeOH | <i>hv</i> | 60 | 23 | 59 | 18 | 0 | | | |
| <i>i</i> PrOH | <i>hv</i> | 65 | 69 | 5 | 26 | 0 | | | |
| 4 M H ₂ SO ₄ -AcOH | <i>hv</i> | 52 | 0 | 23 | 0 | 77 | | | |
| 4 M H ₂ SO ₄ -AcOH | Luft | 52 | 0 | 17 | 0 | 83 | | | |

Mit Titantrichlorid in wässriger Essigsäure bildet sich ausschließlich die *endo*-chlorierte Verbindung 99. Eine solche Stereospezifität wird bei überbrückten bicyclischen Radikalen häufig beobachtet und im allgemeinen mit sterischen Effekten interpretiert^[77]. Es ist einleuchtend, daß in diesem Fall der Chlortransfer leichter durch *endo*- als durch *exo*-Annäherung an das intermediäre bicyclische Kohlenstoffradikal erfolgen kann.

Photolyse in neutralem Medium ergibt neben dem Amin 98 ein Gemisch der Bicyclen 99 und 100, die durch Chlor- bzw. Wasserstofftransfer gebildet werden. In stark saurem

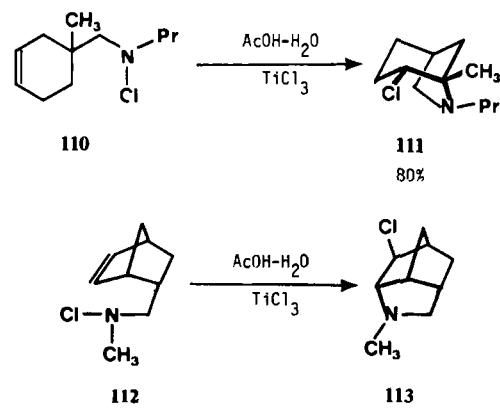
Medium mit oder ohne Belichtung ist die zum Acetat 101 führende ionische Chlorierung der disubstituierten Doppelbindung bevorzugt.

Wenn man das *N*-Chloramin 102 in siedender 1 M Schwefelsäure erhitzt, erhält man nach Neutralisation in ähnlicher Weise ein Gemisch aus 103, 104 und 105 im Verhältnis 1:13:8. Unter gleichen Bedingungen führt das *N*-Chloramin 106 zu einem 1:4:2-Gemisch aus 107, 108 und 109. In den beiden letzten Fällen wurden keine Ausbeuten angegeben^[78].



Im Gegensatz dazu wurde die elektrophile Chlorierung der Doppelbindung in wässriger Essigsäure niemals beobachtet. Die folgenden Umsetzungen zeigen den Anwendungsbereich und die Grenzen der milden Reduktion der *N*-Chlor-cycloalkenylamine durch Titantrichlorid.

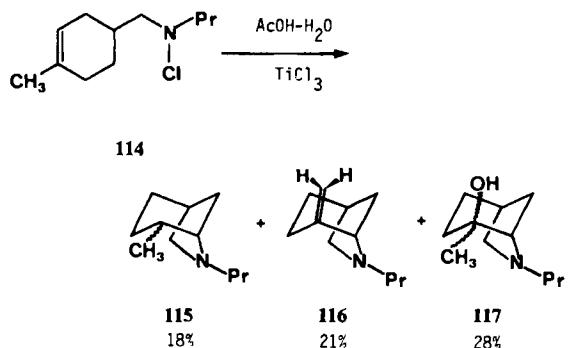
Aus 110 erhält man analog 97 → 99 den *endo*-chlorierten Azabicyclus 111^[79], während die Cyclisierung von 112 den *exo*-chlorierten Azatriacyclus 113 ergibt^[79]. Der Wechsel der Stereoselektivität kann mit sterischen Einflüssen erklärt werden.



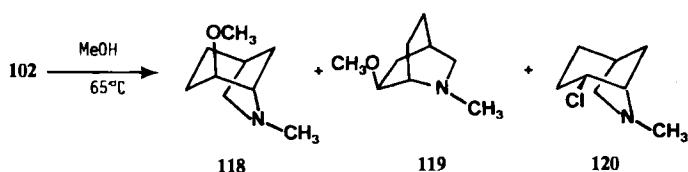
Selbst wenn die Doppelbindung wie in 114 trisubstituiert ist, findet eine regioselektive, intramolekulare Addition des komplexierten Aminylradikals statt^[79].

So bildet sich 115 sehr wahrscheinlich durch Wasserstoffübertragung, während 116 und 117 durch Dehydrochlorierung bzw. Solvolyse des entsprechenden *endo*-tertiären Chlorids entstehen. Die Photolyse von 114 in Methanol ergibt eine 45:55-Mischung von 115 und 116 in 75% Ausbeute^[79].

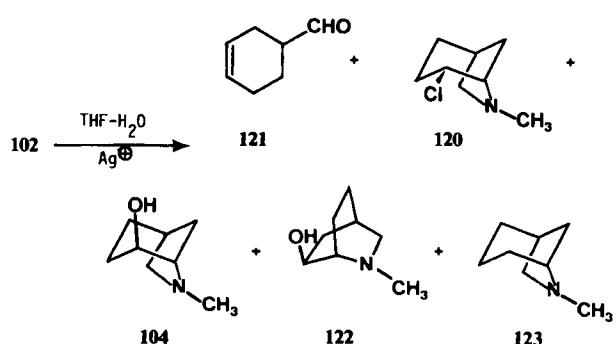
Die hohen Regio- und Stereoselektivitäten, die man allgemein bei Umsetzungen titanoordinierter Aminylradikale beobachtet, stehen im Gegensatz zu den niedrigen Ausbeuten und komplexen Mischungen der Produkte, die



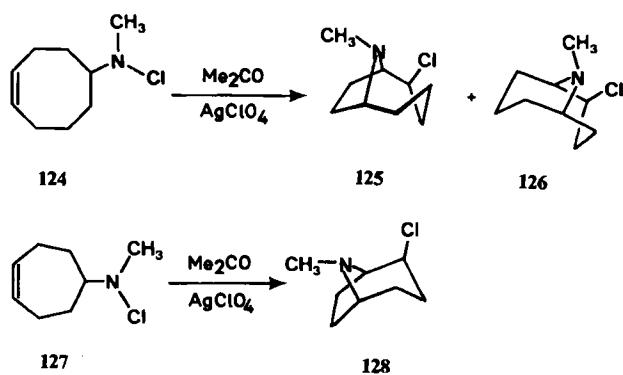
durch Thermolyse oder ionische Solvolyse des *N*-Chloramins **102** erhalten werden^[80]. So ergibt **102** in siedendem Methanol 40% des entsprechenden Amins **103** und drei Cyclisierungsprodukte **118**, **119** und **120** in 15, 23 bzw. 13% Ausbeute.



Die durch Silberionen katalysierte Solvolyse von **102** in wäßrigem Tetrahydrofuran (THF) gibt eine noch komplexe Mischung aus 17% **103**, 14% **104**, 12% **120**, 18% **121**, 19% **122** und 16% **123**. Für die Synthese von Azabicyclen sind diese Reaktionen somit nicht geeignet.

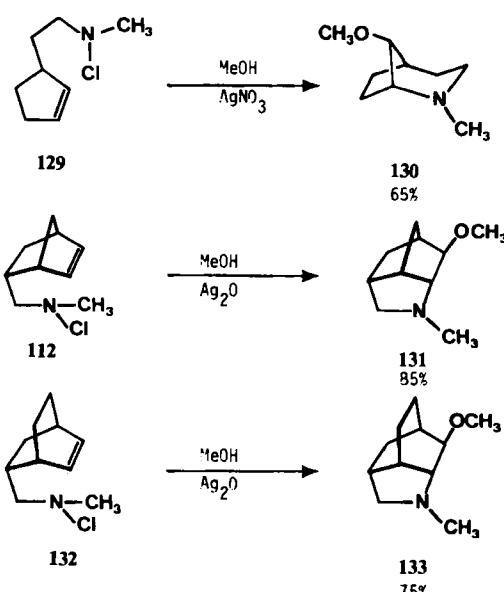


Gassman et al.^[80,81] erklären die Befunde durch Beteiligung von Triplet- und Singulett-Aminiumionen. Es steht zwar fest, daß sowohl die durch Silberionen geförderte als auch die nichtkatalysierte Solvolyse von *N*-Chloraminen über Aminiumionen verlaufen können^[31], doch wurde vorgeschlagen, daß unter diesen Bedingungen ein homolytischer mit dem heterolytischen Prozeß konkurrieren kann, die beide zu Cyclisierungsprodukten der ungesättigten *N*-Chloramine führen^[82]. Die folgenden Beispiele wurden als Bestätigung dieser Aussage betrachtet. So reagiert das *N*-Chlorcyclooctenylamin **124** mit stöchiometrischen Mengen Silberperchlorat in siedendem Aceton zu den Bicyclen **125** (25%) und **126** (14%)^[83,84]. Unter gleichen Bedingungen bildet das *N*-Chlorcycloheptenylamin **127** ein einziges bicyclisches Produkt (**128**) in 7.5% Ausbeute. Zur Erklärung der stereospezifischen *cis*-Addition an die Doppelbindung wurde eine Koordination des Katalysators an das Stickstoffatom^[83] oder eine Übertragung von Chlorid im Ionenpaar während der Solvolyse durch Silberionen^[81] vorgeschlagen.

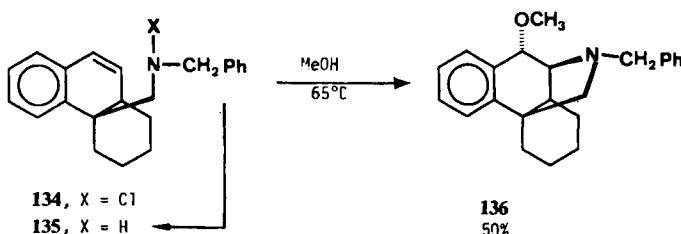


Mit Silberoxid in siedendem Chloroform^[85] führt das *N*-Chloramin **112** in 75% Ausbeute zum gleichen *exo*-chlorierten Bicyclus **113**, der durch Reaktion von **112** mit Titantrichlorid erhalten wurde (siehe oben).

Wie bedeutend der homolytische Prozeß auch immer sei, die selektiven Umwandlungen **129** → **130**^[81,86], **112** → **131**^[85] und **132** → **133**^[85] illustrieren, daß solvolytische Bedingungen einen einfachen Weg von *N*-Chlor-cycloalkenylaminen zu überbrückten Azapolycyclen mit *trans*-angeordneten Amino- und Methoxygruppen ermöglichen.

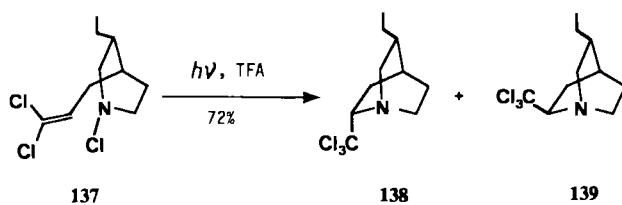


Ähnlich liefert Erhitzen einer Lösung des *N*-Chloramins **134** in siedendem Methanol 20% Amin **135** und 50% *N*-Benzyl-*trans*-10-methoxy-D-normorphinan **136**. Diese Verbindung ist das einzige Ringschlußprodukt, das isoliert werden kann^[87].

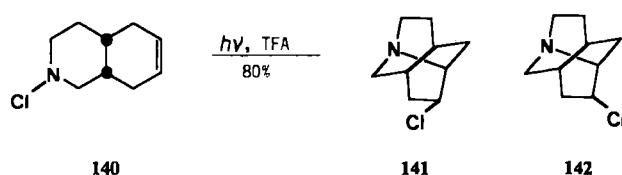


Wie bei den intermolekularen Reaktionen von protonierten *N*-Chloraminen mit Olefinen^[41,55] kann die ionische Chlorierung der Doppelbindung durch deren Substitution mit elektronenziehenden Gruppen vermieden wer-

den. So führt Belichtung von **137** in Trifluoressigsäure (TFA) zu einem 1:1-Gemisch der Trichlormethylchinuclidine **138** und **139**^[88]. Diese substituierten Chinuclidine wurden als Zwischenstufen bei der Totalsynthese von Cinchona-Alkaloiden verwendet.

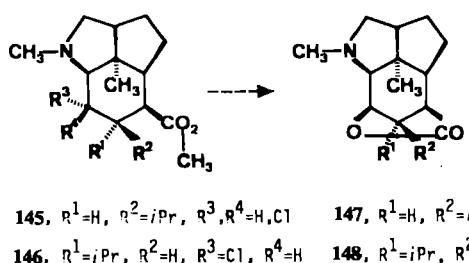
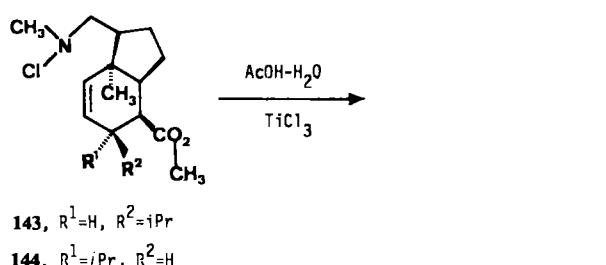


Eine Ausnahme von der Fünfringbildung und der nicht-ionischen Reaktion im Fall einer disubstituierten Doppelbindung ist die homolytische Cyclisierung von *N*-Chlor-*cis*-octahydroisoquinolin **140**. Sie führt zu einem 4:3-Gemisch der β -Chlorazatwistane **141** und **142**^[89].



Modellbetrachtungen zeigen deutlich, warum sich in diesem Spezialfall der Sechsring statt des Fünfrings bildet. Beim Sechsring führen geringe nichtbindende Wechselwirkungen im Übergangszustand zu den gestaffelt („staggered“) angeordneten Azatwistanen **141** und **142** statt zum verdeckt („eclipsed“) angeordneten Isomer.

Bei neueren Versuchen zur Synthese des natürlichen Dendrobin-Alkaloids **148** wurde die Redoxcyclisierung der *N*-Chloramine **143** und **144** geprüft. In Gegenwart von Titantrichlorid entstand aus **143** das rohe Chlorpyrrolidinderivat **145**; Umsetzung mit Lithiumiodid in siedendem Lutidin ergab in 45% Ausbeute 8-*epi*-Dendrobin **147**^[91]. Unter gleichen Bedingungen führt **144** zu 20–30% **146** (Ausbeute nicht optimiert)^[92].



Der Syntheseweg zu Benzomorphanen, der in Abschnitt 4.4 diskutiert wurde, ermöglicht keine weitere Substitution des benzylischen Kohlenstoffatoms durch eine Methyl-

gruppe^[71]. Da dieses Substitutionsmuster für Analgetica nicht genügt, entwickelten wir eine andere Strategie zur Synthese von 2,5-Dimethylbenzomorphanen. Je nach den Reaktionsbedingungen (Tabelle 7) führt das leicht in neun Stufen aus Lävulinsäure herstellbare *N*-Chloramin **149** zu den in 8-Stellung funktionalisierten 2,5-Dimethylbenzomorphanen **150**, **151** und **152**^[59].

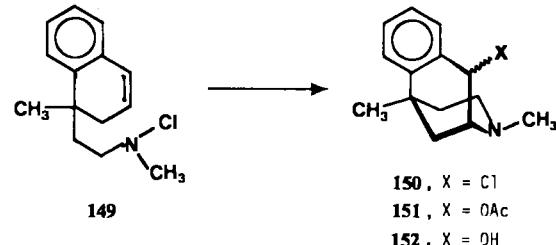


Tabelle 7. Cyclisierungen des *N*-Chloramins **149** zu Benzomorphanderivaten **150–152**.

| Bedingungen | Produkt | Ausb. [%] |
|--|------------|-----------|
| AcOH-H ₂ O, TiCl ₃ | 150 | 63 |
| 4 M H ₂ SO ₄ -AcOH | 151 | 82 |
| 4 M H ₂ SO ₄ -H ₂ O | 152 | 81 |

Die Stereochemie der C-8-Substituenten wurde noch nicht aufgeklärt. Wahrscheinlich verlaufen die Reaktionen stereoselektiv.

5. Schlußfolgerungen

Viele Einzelergebnisse weisen auf das Synthesepotential der homolytischen Cyclisierung von *N*-Chlor-alkenylaminen hin. Aus den angeführten Beispielen können Regeln hergeleitet werden, mit denen sich das Verhalten der *N*-Chloramine klassifizieren und vorhersagen lässt, und zwar in Abhängigkeit von Solvens, Temperatur, Katalysator und Natur der funktionellen Gruppen, die inter- oder intramolekular mit dem Aminylradikal reagieren. Besonders sollte die ausschließlich *exo*-regioselektive Cyclisierung erwähnt werden. Sie führt zu fünf- und sechsgliedrigen Heterocyclen, die substituiert, anellierte oder überbrückt sein können (Ausnahme: Reaktion **95** → **96**). Die kinetische Kontrolle der Cyclisierung und die sterischen sowie stereoelektronischen Effekte und der Einfluß von Metallsalzen können sich ebenfalls auf den Reaktionsverlauf auswirken, wie man an vielen stereoselektiven und einer stereospezifischen Reaktion (**28** → **29e**; **31** → **29t**) sehen kann. Die Kombination der intramolekularen Addition von Aminylradikalen mit anderen Radikalcyclisierungen bietet weitere vielversprechende Möglichkeiten für die Synthese polycyclischer Systeme.

Nach alledem scheint es, daß das freie und besonders das komplexierte Aminylradikal dem Organiker die Synthese komplizierter Moleküle durch milde und einfache Redoxreaktionen sowohl regio- als auch stereoselektiv ermöglicht. Die Aminylradikale sind somit als nützliche Zwischenstufen für die Heterocyclensynthese anzusehen.

Die eigenen Arbeiten, die in dieser Publikation erwähnt sind, wurden im Laboratorium von Professor Jean-Marie Surzur an der Universität Marseille durchgeführt. Es ist mir eine Freude, ihm diesen Fortschrittsbericht in dankbarer An-

erkennung seiner Anregungen, seiner Beiträge zu diesem Gebiet und seiner Hilfe zu widmen. Auch meinen Kollegen, die sich mit Erfolg an diesem Programm beteiligt haben, möchte ich meinen Dank ausdrücken: Drs. Jean-Luc Bougeois, Jean Lacrampe, Robert Nouguier, Bernard Raynier, Jean-Louis Stein und Prof. Paul Tordo. Dem Centre National de la Recherche Scientifique danke ich für die finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 1. April 1982 [A 451]
Übersetzt von Ulrich Lüning, Darmstadt

- [1] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 14 (1881) 2725; 16 (1883) 558; 18 (1885) 5, 109.
- [2] K. Löffler, H. Kaim, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 42 (1909) 94.
- [3] E. Lellmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 259 (1880) 193; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 23 (1890) 2141.
- [4] K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 42 (1909) 3427.
- [5] M. E. Wolff, *Chem. Rev.* 63 (1963) 55.
- [6] S. Wawzonek, P. J. Thelen, *J. Am. Chem. Soc.* 72 (1950) 2118.
- [7] E. J. Corey, W. R. Hertler, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 1657.
- [8] P. Kovacic, M. K. Lowery, K. W. Field, *Chem. Rev.* 70 (1970) 639.
- [9] R. S. Neale, *Synthesis* 1971, 1.
- [10] C. Deno in E. S. Huyser: *Methods in Free Radical Chemistry*, Marcel Dekker, New York 1972, Vol. 3, S. 135-154.
- [11] G. Sosnovsky, D. I. Rawlinson, *Adv. Free-Radical Chem.* 4 (1972) 203.
- [12] F. Minisci, *Synthesis* 1973, 1.
- [13] F. Minisci, *Acc. Chem. Res.* 8 (1975) 165.
- [14] A. L. J. Beckwith, K. U. Ingold in P. de Mayo: *Rearrangements in Ground and Excited States*, Academic Press, New York 1980, Vol. 1, S. 161-310.
- [15] J. M. Surzur, *React. Intermed. (Plenum)* 2 (1982) 121.
- [16] a) J. K. Kochi: *Free Radicals*, Wiley, New York 1973; b) S. F. Nelsen in [16a], Vol. 2, S. 527-593.
- [17] W. C. Danen, F. A. Neugebauer, *Angew. Chem.* 87 (1975) 823; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 783.
- [18] C. Michejda, D. H. Campbell, D. H. Sieh, S. R. Koepke in W. A. Pryor: *Organic Free Radicals*, ACS Symp. Ser. 69, Am. Chem. Soc., Washington, DC 1978, Vol. 18, S. 292-308.
- [19] Y. L. Chow, *React. Intermed. (Plenum)* 1 (1980) 151.
- [20] M. Julia, *Pure Appl. Chem.* 15 (1967) 167.
- [21] A. L. J. Beckwith, *Chem. Soc. Spec. Publ.* 24 (1970) 239.
- [22] M. Julia, *Acc. Chem. Res.* 4 (1971) 386.
- [23] J. W. Wilt in [16a], Vol. 1, S. 333-501.
- [24] H. Wieland, H. Fressel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 392 (1912) 133.
- [25] B. R. Cowley, W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* 1961, 1228.
- [26] D. Mackay, W. A. Waters, *J. Chem. Soc. C* 1966, 813.
- [27] A. Good, J. C. J. Thynne, *J. Chem. Soc. B* 1967, 684.
- [28] J. M. Surzur, L. Stella, P. Tordo, *Tetrahedron Lett.* 1970, 3107.
- [29] J. M. Surzur, L. Stella, R. Nouguier, *Tetrahedron Lett.* 1971, 903.
- [30] J. L. Stein, L. Stella, J. M. Surzur, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 287.
- [31] P. G. Gassman, K. Uneyama, J. L. Hahnfeld, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 647.
- [32] C. H. Bamford, *J. Chem. Soc.* 1939, 17.
- [33] G. H. Booth, R. G. W. Norrish, *J. Chem. Soc.* 1952, 188.
- [34] L. Stella, *Thesis*, Marseille 1972.
- [35] C. J. Michejda, D. H. Campbell, *Tetrahedron Lett.* 1977, 577.
- [36] M. Bellas, D. Bryce-Smith, A. Gilbert, *Chem. Commun.* 1967, 862.
- [37] R. E. Jacobson, K. M. Johnston, G. H. Williams, *Chem. Ind. (London)* 1967, 157.
- [38] H. Bock, K. L. Kompa, *Angew. Chem.* 77 (1965) 807; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4 (1965) 783; *Chem. Ber.* 99 (1966) 1347, i357.
- [39] R. S. Neale, R. L. Hinman, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 2666.
- [40] F. Minisci, R. Galli, M. Cecere, *Chim. Ind. (Milano)* 48 (1966) 347.
- [41] R. S. Neale, N. L. Marcus, *J. Org. Chem.* 32 (1967) 3273.
- [42] F. Minisci, *Chim. Ind. (Milano)* 49 (1967) 705.
- [43] F. Minisci, R. Galli, *Tetrahedron Lett.* 1964, 167.
- [44] F. Minisci, R. Galli, G. Pollina, *Chim. Ind. (Milano)* 47 (1965) 736.
- [45] F. Minisci, R. Galli, *Chim. Ind. (Milano)* 45 (1963) 1400.
- [46] R. S. Neale, *Tetrahedron Lett.* 1966, 483.
- [47] F. Minisci, R. Galli, M. Cecere, *Tetrahedron Lett.* 1966, 3163.
- [48] F. Minisci, R. Galli, *Tetrahedron Lett.* 1965, 433.
- [49] Y. Ogata, Y. Izawa, M. Tomiska, *Tetrahedron* 33 (1967) 1509.
- [50] J. M. Surzur, L. Stella, P. Tordo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 115.
- [51] J. M. Surzur, P. Tordo, C. R. Acad. Sci. Ser. C 263 (1966) 446.
- [52] R. C. Fuson, C. L. Zirkle, *J. Am. Chem. Soc.* 70 (1948) 2760; E. G. Brain, F. P. Doyle, H. D. Mehta, *J. Chem. Soc.* 1961, 663; R. C. Paul, S. Tchelitchew, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1958, 736; C. F. Hammer, S. R. Heller, *Chem. Commun.* 1966, 919; C. F. Hammer, S. R. Heller, J. H. Craig, *Tetrahedron* 28 (1972) 239.
- [53] D. R. Crist, N. J. Leonard, *Angew. Chem.* 81 (1969) 953; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 962.
- [54] J. M. Surzur, L. Stella, P. Tordo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1975, 1429.
- [55] R. S. Neale, *J. Org. Chem.* 32 (1967) 3263.
- [56] J. K. Kochi in [16a], Vol. 1, S. 591-683.
- [57] J. M. Surzur, L. Stella, P. Tordo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1975, 1425.
- [58] J. M. Surzur, L. Stella, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1977, 255.
- [59] J. L. Bougeois, Thesis, Marseille 1980.
- [60] J. L. Bougeois, L. Stella, J. M. Surzur, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 61.
- [61] N. A. Porter in W. A. Pryor: *Free Radicals in Biology*, Academic Press, New York 1980, Vol. 4, S. 261-294.
- [62] J. M. Surzur, L. Stella, *Tetrahedron Lett.* 1974, 2191.
- [63] C. L. Jenkins, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 3109.
- [64] L. Stella, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [65] J. Lacrampe, Thesis, Marseille 1977.
- [66] A. L. J. Beckwith, I. Blair, G. Phillipou, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 1613.
- [67] F. Minisci, R. Galli, *Tetrahedron Lett.* 1966, 2531.
- [68] P. S. Anderson, G. F. Lundell, J. L. Cias, F. M. Robinson, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2787.
- [69] D. C. Palmer, M. J. Strauss, *Chem. Rev.* 77 (1977) 1.
- [70] L. Stella, B. Raynier, J. M. Surzur, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2721.
- [71] L. Stella, B. Raynier, J. M. Surzur, *Tetrahedron* 37 (1981) 2843.
- [72] F. Minisci, R. Bernardi, L. Grippa, V. Trabucchi, *Chim. Ind. (Milano)* 48 (1966) 264.
- [73] F. Minisci, R. Galli, M. Cecere, *Tetrahedron Lett.* 1965, 4663.
- [74] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 734.
- [75] A. L. J. Beckwith, I. Blair, G. Phillipou, *Tetrahedron Lett.* 1974, 2251.
- [76] M. Julia, C. Descloins, M. Baillarge, B. Jacquet, D. Uguen, F. A. Groeger, *Tetrahedron* 31 (1975) 1737.
- [77] P. D. Bartlett, G. N. Kickes, F. C. Haupt, R. Helgeson, *Acc. Chem. Res.* 3 (1970) 177.
- [78] P. G. Gassman, J. H. Dygos, *Tetrahedron Lett.* 1970, 4749.
- [79] R. Nouguier, Thesis, Marseille 1975.
- [80] P. G. Gassman, J. H. Dygos, *Tetrahedron Lett.* 1970, 4745.
- [81] P. G. Gassman, *Acc. Chem. Res.* 3 (1970) 26.
- [82] O. E. Edwards, G. Bernath, J. Dixon, J. M. Paton, D. Vocelle, *Can. J. Chem.* 52 (1974) 2123.
- [83] J. D. Hobson, W. D. Riddell, *Chem. Commun.* 1968, 1178.
- [84] J. W. Bastable, J. D. Hobson, W. D. Riddell, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1972, 2205.
- [85] R. Tadayoni, J. Lacrampe, A. Heumann, R. Furstoss, B. Waegell, *Tetrahedron Lett.* 1975, 735; R. Furstoss, R. Tadayoni, B. Waegell, *Nouv. J. Chim.* 1 (1977) 167; *J. Org. Chem.* 42 (1977) 2844.
- [86] P. G. Gassman, F. Hoyda, J. Dygos, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 2716.
- [87] T. T. Conway, T. W. Doyle, Y. G. Perron, J. Chapuis, B. Belleau, *Can. J. Chem.* 53 (1975) 245.
- [88] G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 581.
- [89] K. Heusler, *Tetrahedron Lett.* 1970, 97.
- [90] Y. Maeda, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 328.
- [91] R. F. Borch, A. J. Evans, J. J. Wade, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6282; 99 (1977) 1612.
- [92] W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1390.