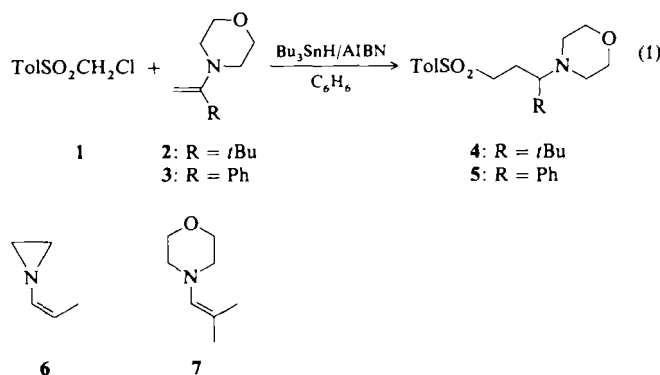


Radikalische reduktive Alkylierung von Enaminen mit Chlormethyl-*p*-tolylsulfon **

Von *Philippe Renaud** und *Serge Schubert*

In neuerer Zeit hat sich für den Aufbau von C–C-Bindungen die als Kettenreaktion ablaufende Addition von Radikalen an Olefine als wertvolle Alternative zu ionischen Reaktionen erwiesen^[1]. Bei intermolekularen Reaktionen müssen dabei in der Regel aktivierte Olefine verwendet werden. Meistens wird zur Aktivierung das LUMO des Olefins durch elektronenziehende Gruppen energetisch abgesenkt, so daß der Angriff nucleophiler Radikale begünstigt ist. Nur in wenigen Fällen ist der umgekehrte Prozeß^[2, 3] beschrieben, nämlich die Verwendung von Olefinen mit energetisch hochgelegenen HOMO (elektronenreiche Olefine) und elektrophilen Radikalen^[4]. Überraschenderweise sind für präparative Zwecke noch keine Enamine als Substrate verwendet worden^[5]. Der Einsatz von Enaminen könnte jedoch zu neuen Synthesestrategien für stickstoffhaltige Verbindungen führen. Wir berichten hier über die radikalische reduktive Alkylierung von Enaminen mit Chlormethylsulfonen. Besondere Aufmerksamkeit haben wir dabei einerseits dem stereochemischen Verlauf der Reaktion^[6] gewidmet und andererseits Faktoren, die die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflussen.

Das Chlormethylsulfon **1** reagiert mit Enaminen, die wie **2** und **3** in β -Position nicht substituiert sind, in Gegenwart von Tributylzinnhydrid und Azobis(isobutyronitril) (AIBN) unter reduktiver Alkylierung zu **4** und **5** in 55 bzw. 75% Ausbeute [Gl. (1)]. In Abwesenheit von AIBN findet keine Reaktion statt, so daß ein ionischer Reaktionsmechanismus für diese Reaktion ausgeschlossen werden kann. *cis-N*-(1-Propenyl)aziridin **6** und *N*-(2-Methyl-1-propenyl)morpholin **7** reagieren unter diesen Bedingungen nicht mit **1**, statt dessen wird **1** quantitativ zu Methyl-*p*-tolylsulfon reduziert.



Unter den gleichen Bedingungen reagiert **1** dagegen mit cyclischen Enaminen, die sich von Morpholin (**8**, **9**), Pyrrolidin (**10**) und Azetidin (**11**) ableiten [Gl. (2), Tabelle 1]. In allen Fällen ist das Hauptprodukt *cis*-konfiguriert; die *cis*-Selektivität ist besonders hoch bei der Bildung der Cyclohexanderivate **13** und **14** (> 95% *cis*). Die relativen Konfigurationen wurden anhand der Kopplungskonstanten im ¹H-NMR-Spektrum und bei **12** und **14** durch Natriumamalgam-Reduktion^[7] zu den beschriebenen^[8] Substanzen *cis*-4-[(2-Methyl)cyclopentyl]morpholin und *cis*-1-[(2-Methyl)cyclohexyl]pyrrolidin ermittelt.

[*] Dr. P. Renaud, S. Schubert
Institut de Chimie Organique de l'Université
2, rue de la Barre, CH-1005 Lausanne (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung gefördert.

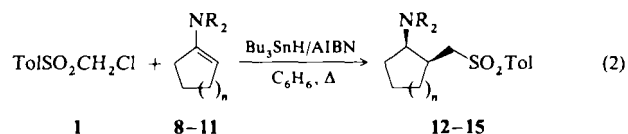






Tabelle 1. Reduktive Alkylierung der cyclischen Enamine **8–11** mit dem Sulfon **1** [Gl. (2)].

Enamin	<i>n</i>	NR ₂	Produkt	Ausb. [a]	<i>cis:trans</i> [b]
8	1		12	54%	84:16
9	2		13	62%	96:4
10	2		14	57%	97:3
11	2		15	10%	> 95:5[c]

[a] Gereinigtes *cis*-Produkt. [b] Bestimmt durch GC- und ^1H -NMR-Analyse der Rohprodukte. [c] Nach Umkristallisation.

Eine Erklärung für die Ergebnisse bei den Cyclohexanderivaten ist in Abbildung 1 wiedergegeben. Das radikalische Addukt kann in den Konformationen **A** oder **B** vorliegen. Wir glauben, daß die hohe Selektivität bei der Bildung von **13** und **14** darauf zurückzuführen ist, daß ausschließlich

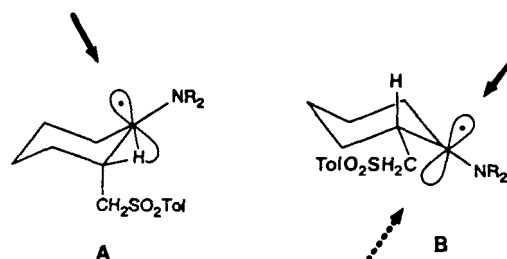


Abb. 1. Modell zur stereoselektiven H-Atom-Übertragung. Bevorzugte und mögliche Angriffsrichtungen sind durch Pfeile (durchgezogen bzw. gestrichelt) gekennzeichnet.

Konformation **A** am Übergangszustand beteiligt ist (eine Reaktion von **B** sollte weniger selektiv verlaufen). Kinetisch ist die Bildung des Konformers **A** aus denselben stereoelektronischen Gründen bevorzugt, die auch die Alkylierung von Enaminen bestimmen^[9]. Die Annahme, daß **A** auch das stabilere Konformer ist, könnte dadurch gestützt werden, daß zwischen der *p*-Tolylsulfonylmethyl- und der NR₂-Gruppe sterische Wechselwirkungen auftreten können, die **B** destabilisieren. Aber selbst dann, wenn **B** das stabilere Konformer sein sollte, könnte das Umklappen des Konformers **A** langsamer ablaufen als die Reaktion mit Bu₃SnH. Auch dies hätte zur Folge, daß zum Zeitpunkt der Reaktion überwiegend Konformer **A** vorhanden ist. Eine einfache Abschätzung für die Umwandlungsgeschwindigkeit der Konformere zeigt, daß dieser Fall bei Energiebarrieren von $\geq 12 \text{ kcal mol}^{-1}$ eintritt (als Geschwindigkeitskonstante für die Wasserstoffabstraktion der Addukte **A** und **B** haben wir einen geschätzten Wert von $5 \times 10^5 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ verwendet)^[10]. Im Cyclopentanderivat **12** wandeln sich die Konformere des radikalischen Addukts sehr viel schneller ineinander um als in den Cyclohexanderivaten, und es entsteht etwa 16% *trans*-Isomer.

Anhand von Konkurrenzexperimenten konnten wir zeigen, daß die Geschwindigkeitskonstante k_s der Umsetzung

des aus **1** gebildeten Radikals mit 1-Cyclohexenylpyrrolidin **10** mit der Geschwindigkeitskonstante k_H für die Wasserstoffabstraktion von Bu_3SnH vergleichbar ist. Da wir in der Literatur keinen speziellen k_H -Wert für primäre sulfonylierte Radikale gefunden haben, haben wir angenommen, daß dieser in derselben Größenordnung liegt wie der k_H -Wert für primäre Alkylradikale^[11] ($k_H = 2 \times 10^6 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$)^[12, 13]. Daraus ergibt sich ein k_a -Wert von etwa $10^6 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ – ein Zeichen dafür, daß der Additionsschritt sehr schnell verläuft. Die Geschwindigkeitskonstante liegt in der gleichen Größenordnung wie die für die klassische Addition primärer Alkylradikale an Acrylnitril. Eine derartig hohe Geschwindigkeitskonstante kann durch zwei Faktoren verursacht werden: a) durch die Stabilisierung des radikalischen Zwischenprodukts über Spindelokalisierung zum Stickstoffatom^[14] und b) dadurch, daß das Pyrrolidin-Enamin ein starker Elektronendonator ist. Der erste Punkt ist nur dann von Bedeutung, wenn bei der Addition ein auf der Reaktionskoordinate spät liegender Übergangszustand auftritt, was bei radikalischen Additionen an Olefine normalerweise nicht der Fall ist^[15]. Außerdem ist dieser Beitrag für verschiedene Enamine von vergleichbarer Größe. Der zweite Punkt spielt dagegen eine entscheidende Rolle. Er läßt sich quantifizieren, indem man die Oxidations-Peakpotentiale der Enamine in Acetonitril mißt (Tabelle 2). In Fällen, in

Tabelle 2. Oxidations-Peakpotentiale OP [V] vs. Ag/Ag⁺ (Cyclovoltammetrie, Glaskohlenstoffelektrode, CH_3CN , 0.2 M LiClO_4) und erstes Ionisierungspotential IP_1 [eV] [17] der Enamine **6**–**11**.

	6	7	8	9	10	11
OP [a]	> 1.50	0.19	0.19	0.18	−0.05	−0.05
IP_1	8.50	—	7.60	7.67	7.10	7.46

[a] Irreversible Oxidation (100 mV s^{-1}).

denen für das erste Ionisierungspotential Werte bekannt sind, sind diese angegeben und zeigen gute Übereinstimmung mit den von uns gemessenen Oxidations-Peakpotentialen. Pyrrolidin-Enamine sind demnach einfacher zu oxidieren als Morpholin-Enamine, was in Einklang steht mit der Beobachtung, daß in direkter Konkurrenz **10** etwa 20mal so schnell reagiert wie **9**. Wir können nun auch erklären, warum *cis*-*N*-(1-Propenyl)aziridin **6** nicht reagiert: **6** ist ein schwacher Elektronendonator, wie sein sehr hohes Oxidations-Peakpotential ($> +1.50 \text{ V}$ vs. Ag/Ag⁺) dokumentiert. Solche Werte sind charakteristisch für nichtaktivierte Olefine. Berechnungen von Müller und Previdoli^[16] bestätigen diese Annahme. Sie sagen voraus, daß **6** *trans*-halbiert konformiert vorliegen könnte, so daß keine *n*- π -Delokalisierung möglich ist. Wie für radikalische Additionen zu erwarten ist^[15], spielen sterische Effekte ebenfalls eine entscheidende Rolle für die Reaktivität der Enamine. Obwohl die Reaktion von **7** mit Radikalen elektronisch begünstigt ist, findet aufgrund der sterischen Hinderung durch die beiden Methylgruppen in β -Position keine Umsetzung statt.

Wir haben eine neue Methode zur reduktiven Alkylierung von Enaminen über eine radikalische Kettenreaktion gefunden. Cyclische Enamine werden hochdiastereoselektiv umgesetzt. Darüber hinaus sollte die Geschwindigkeit der Addition sulfonylierter und sulfonylierter Kohlenstoffradikale an Enamine hoch genug sein, um diese Methode in inter- und intramolekularen Reaktionen breit anwendbar zu machen.

Experimentelles

1 wurde durch Oxidation von Chlormethyl-*p*-tolylsulfoxid [18] mit 1 Äquivalent *m*-Chlorperbenzoesäure in CH_2Cl_2 erhalten. Die Enamine **2** [19], **3** [20],

6 [21], **7** [19] und **11** [21] wurden nach bekannten Vorschriften synthetisiert. Die Verbindungen **8**–**10** sind im Handel erhältlich und wurden vor Gebrauch destilliert. Alle neuen Verbindungen wurden durch ^1H -NMR-(250 MHz), ^{13}C -NMR-(62.5 MHz), IR- und Massenspektren sowie durch Elementaranalysen charakterisiert.

Typische Arbeitsvorschrift: Zu einer Lösung von 1 mmol **1** in 15 mL Benzol gibt man 4 mmol Enamin, 0.6 mmol Bu_3SnH und 10 mg AIBN und erhitzt unter Rückfluß. Nach 1 h setzt man erneut 0.6 mmol Bu_3SnH und 10 mg AIBN zu und hält weitere 5 h unter Rückfluß. Dann wird das Reaktionsgemisch in Ether/Toluol (1:1) gegossen und die organische Phase mit 1 M HCl extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit einem Überschuß an 3 M NaOH versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation oder Flash-chromatographie gereinigt.

4: farbloses Öl; ^1H -NMR (CDCl_3): 0.89 (s, 9 H), 1.80–1.95 (m, 2 H), 2.12 (dd, $J = 4.0, 10.0 \text{ Hz}$, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.65–2.75 (m, 4 H), 3.05–3.19 (m, 1 H), 3.25–3.40 (m, 1 H), 3.45–3.58 (m, 4 H), 7.38 (m, 2 H), 7.80 (m, 2 H).

5: farbloses Öl; ^1H -NMR (CDCl_3): 1.96–2.13 (m, 1 H), 2.20–2.40 (m, 5 H), 2.45 (s, 3 H), 2.95 (A-Teil eines ABXY-Systems, $J_{AB} = 14.0$, $J_{AX} = 10.5$, $J_{AY} = 5.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.10 (B-Teil eines ABXY-Systems, $J_{AB} = 14.0$, $J_{BX} = 5.5$, $J_{BY} = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.32 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.60–3.68 (m, 4 H), 7.05–7.12 (m, 2 H), 7.20–7.40 (m, 5 H), 7.72 (m, 2 H).

12: Fp = 114–115.5 °C; ^1H -NMR (CDCl_3): 1.10–1.28 (m, 1 H), 1.60–1.88 (m, 5 H), 2.20–2.40 (m, 5 H), 2.45 (s, 3 H), 2.50–2.60 (m, 1 H), 2.70 (dd, $J = 10.0, 13.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.55–3.65 (m, 5 H), 7.35 (m, 2 H), 7.78 (m, 2 H).

13: Fp = 110–111 °C; ^1H -NMR (CDCl_3): 0.70–0.90 (dq, $J = 3.5, 12.5 \text{ Hz}$, 1 H), 1.10–1.55 (m, 4 H), 1.70–1.85 (m, 2 H), 1.95–2.10 (m, 2 H), 2.20–2.35 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.52–2.62 (m, 1 H), 3.08 (dd, $J = 10.5, 14.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.52 (m, 4 H), 3.62 (d, $J = 14.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.80 (m, 2 H).

14: Fp = 110–111 °C; ^1H -NMR (CDCl_3): 0.90–1.50 (m, 5 H), 1.53–1.80 (m, 6 H), 1.88–2.00 (m, 1 H), 2.03–2.12 (m, 1 H), 2.25–2.38 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 2.50–2.60 (m, 1 H), 3.12 (dd, $J = 11.0, 14.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.54 (d, $J = 14.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.80 (m, 2 H).

15: Fp = 108–110 °C; ^1H -NMR (CDCl_3): 0.60–1.00 (m, 1 H), 1.10–2.20 (m, 10 H), 2.30–2.45 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.85–3.05 (m, 4 H), 3.04 (dd, $J = 10.5, 14.5 \text{ Hz}$, 1 H), 3.44 (d, $J = 14.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.80 (m, 2 H).

Eingegangen am 6. November 1989 [Z 3621]

- [1] Neuere Übersichtsartikel zu diesem Thema: B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-carbon Bonds*, Pergamon, Oxford 1986; M. Ramaiah, *Tetrahedron* **43** (1987) 3541; W. P. Neumann, *Synthesis* 1987, 665; D. P. Curran, *ibid.* 1988, 417, 489.
- [2] B. Giese, H. Horler, M. Leising, *Chem. Ber.* **119** (1986) 444.
- [3] K. Riemenschneider, H. M. Bartels, R. Dornow, E. Drechsel-Grau, W. Eichel, H. Luthe, Y. M. Matter, W. Michaelis, P. Boldt, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 205; G. J. Gleicher, B. Mahiou, A. J. Aretakis, *ibid.* **54** (1989) 308.
- [4] Polaritätseffekte bei Radikalreaktionen: a) B. Giese, J. He, W. Mehl, *Chem. Ber.* **121** (1988) 2063; b) I. Beranek, H. Fischer in F. Minisci (Hrsg.): *Free Radicals in Synthesis and Biology*, Kluwer, Dordrecht 1989, S. 303.
- [5] Giese et al. haben Enamine für Untersuchungen zur Reaktivität von Radikalen verwendet [2, 4a].
- [6] Übersichtsartikel zur Stereoselektivität von Radikalreaktionen: B. Giese, *Angew. Chem.* **101** (1989) 993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 969.
- [7] B. M. Trost, H. C. Arndt, P. E. Strege, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3477.
- [8] R. O. Hutchins, W.-Y. Su, R. Sivakumar, F. Cistone, Y. P. Stercho, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 3412.
- [9] P. Deslongchamps: *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford 1983, S. 282.
- [10] Eine Veränderung der Stereoselektivität wurde weder bei kleinen Konzentrationen an Bu_3SnH noch bei Gebrauch von Tris(trimethylsilyl)silan, einem weniger reaktiven Wasserstoffdonor, beobachtet.
- [11] Sulfonylgruppen stabilisieren Radikale nicht: E. Block, *Reactions of Organosulfur Compounds*, Academic Press, New York 1978, S. 196.
- [12] K. A. Gupta, A. K. Saxena, P. C. Jain, *J. Indian Chem. Soc. B21* (1982) 228.
- [13] Ein Wert von $6.3 \times 10^6 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ wurde für ein tertiäres, sulfonyliertes C-Radikal abgeschätzt: B. Vacher, A. Samat, A. Allouche, A. Laknifi, A. Baldi, M. Chanon, *Tetrahedron* **44** (1988) 2925.
- [14] S. F. Nielsen in J. K. Kochi (Hrsg.): *Free Radicals, Vol. II*, Wiley, New York 1973, S. 527.
- [15] B. Giese, *Angew. Chem.* **95** (1983) 771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22** (1983) 753.
- [16] K. Müller, F. Previdoli, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981) 2508.
- [17] K. Müller, F. Previdoli, H. Desilvestro, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981) 2497.
- [18] T. Satoh, T. Oohara, Y. Ueda, K. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 313.
- [19] R. Carlson, R. Phan-Tan-Luu, D. Mathieu, F. S. Abouande, A. Babadjanian, J. Metzger, *Acta Chem. Scand. B32* (1978) 335.
- [20] R. Noyori, K. Yokoyama, Y. Hayakawa, *Org. Synth.* **58** (1978) 56.
- [21] F. Previdoli, *Dissertation* 6707, ETH Zürich 1980.