

Versuche zur Regio- und Stereoselektivität der radikalischen Chlorierung von Cycloalkanen mit verschiedenen Halogenüberträgern und Wirt-Gast-Komplexen¹⁾

Hans-Jörg Schneider* und Klaus Philippi

Fachrichtung Organische Chemie der Universität des Saarlandes,
D-6600 Saarbrücken 11

Eingegangen am 10. Oktober 1983

Die Regioselektivität der Umsetzung von *trans*-1,4-Dimethylcyclohexan (**1**) mit (Dichloriod)benzol (**D**), den meisten *p*-substituierten **D**-Derivaten wie auch mit Chlor in Schwefelkohlenstoff ist z. B. durch $R_s^1 \approx 10$ charakterisiert, während mit *o*-substituierten **D**-Verbindungen wie auch mit **D** ($R = H$) in Eisessig oder Wasser zwar ebenfalls genügend Umsatz, jedoch $R_s^1 \approx 5$ beobachtet wird. Tertiäre Cyclohexyl-Radikale werden mit **D** ($R = H$) überwiegend von der axialen Seite chloriert; *o*-Substitution in **D** oder der Ersatz von CCl_4 durch CS_2 oder Benzol führt zur Herabsetzung der Stereoselektivität. Chlorierungen mit Iodphenylderivaten, welche an eine Steroidmatrix gebunden sind, ergeben keine signifikante Änderung der Regioselektivität, ebenso Reaktionen in Gegenwart von neu synthetisierten Azacyclophan-Salzen in Wasser, obwohl diese die verwendeten Kohlenwasserstoffe komplexieren und z. B. bei Tetralin die Hydrolyse der gebildeten Chloride weitgehend inhibieren. Dagegen läßt sich mit α -Cyclodextrin durch Komplexbildung von **1** eine überwiegende Chlorierung an den primären C–H-Bindungen erreichen. Die Synthesen und ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Azacyclophane werden beschrieben.

The Regio- and Stereoselectivity of Radical Chlorination of Cycloalkanes with Different Halogen Carriers and Host-Guest Complexes¹⁾

The reaction of *trans*-1,4-dimethylcyclohexane (**1**) with (dichloroiodo)benzene (**D**), with most of the *p*-substituted **D**-derivatives, and with chlorine in carbon disulfide shows a regioselectivity of $R_s^1 \approx 10$; reactions with *o*-substituted **D**-compounds or with **D** ($R = H$) in acetic acid or water show appreciable conversion, but lower selectivities of $R_s^1 \approx 5$. Tertiary cyclohexyl radicals are chlorinated preferentially from the axial side with **D** ($R = H$); *ortho*-substituents in **D**, or replacement of CCl_4 by CS_2 or benzene lead to lower stereoselectivities. Chlorinations with iodophenyl derivatives, which are bound to a steroid matrix, exhibit no significant change in regioselectivity; the same is observed for reactions with chlorine in the presence of newly synthesized macrocyclic azacyclophane salts in water, although these form inclusion complexes with the hydrocarbons used and inhibit the hydrolysis of chlorides obtained from tetralin. α -Cyclodextrin, however, leads by selective complexation of **1** to selective chlorination of the primary C–H bonds. Syntheses and ^{13}C NMR shifts of the azacyclophanes are described.

Über radikalische Halogenierungen von Paraffinen liegen zahlreiche Arbeiten vor^{2,3)}, welche sich in neuerer Zeit u. a. auf die Abhängigkeit der Regioselektivität von Solvens^{4,5)} und Konzentrationseffekten⁶⁾ sowie von der Art des Halogenierungsmittels^{7,8)} und von Substituenten im Substrat^{5,9)} konzentrieren. Reaktionen an komplizierter gebauten alicyclischen Kohlenwasser-

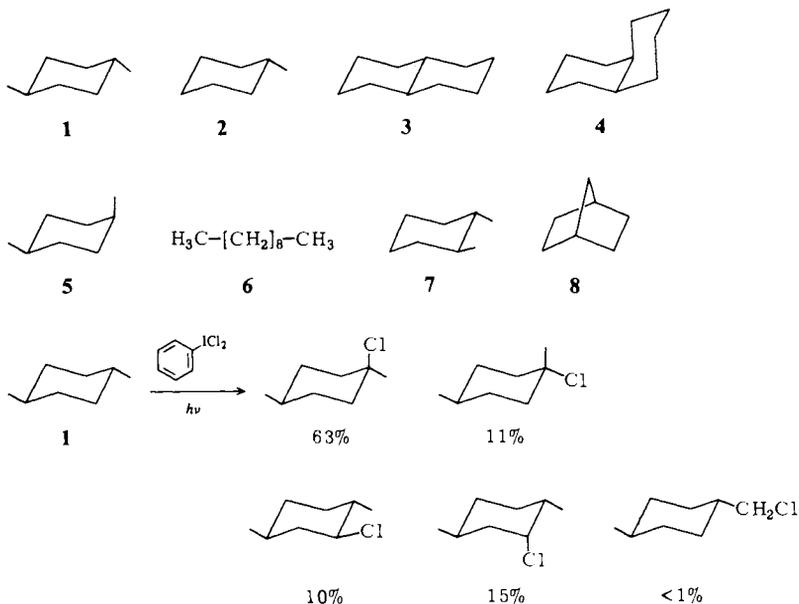
stoffen, bei denen auch der stereochemische Ablauf genauer geklärt werden könnte, wurden bisher selten untersucht^{9,10)} und erfordern die Anwendung neuer Analysemethoden. In der vorliegenden Arbeit werden Chlorierungen vorwiegend von substituierten Cyclohexanen vor allem mit Hilfe der ¹³C-NMR-Spektroskopie analysiert. Dabei konnten die Ergebnisse mit entsprechenden Produkten aus ionisch katalysierten Halogenierungen¹¹⁾ sowie der Hydroxylierung von Paraffinen mit aktivierten Persäuren¹¹⁾ verglichen werden. Die ¹³C-NMR-Verschiebungen der verschiedenen funktionalisierten Aliphaten werden in anderem Zusammenhang beschrieben¹²⁾.

Die Regio- und Stereoselektivität bei radikalischen Substitutionen¹³⁾ läßt sich durch zusätzliche Wechselwirkung zwischen Halogenüberträger bzw. Radikalerzeuger und den Substraten beeinflussen. Neben der von *Breslow* et al. ausgearbeiteten kovalenten Anbindung des Überträgers an das Substrat¹⁴⁾ kommen hier Reaktionen in entsprechenden Substrat-Reagens-Assoziaten in Betracht¹⁵⁾, wie sie auch in Enzym-Substrat-Komplexen vorliegen¹⁶⁾. Im Rahmen dieser Arbeit werden solche Reaktionen unter Wechselwirkung mit einer Steroidmatrix¹⁷⁾, mit Cyclodextrinen¹⁸⁾ und mit neu hergestellten Azacyclophan-Salzen¹⁹⁾ untersucht. Gleichzeitig durchgeführte Messungen haben gezeigt, daß die verwendeten macrocyclischen Wirtsmoleküle in der Lage sind, reine Kohlenwasserstoffe selektiv im Innern eines lipophilen Hohlraums zu binden^{20,21)}, wobei der erhebliche Anteil der hydrophoben Wechselwirkung die Bindung mit reinen Kohlenwasserstoffen im Vergleich zu polaren Substraten noch erhöht^{20a)}. Da diese Reaktionen dementsprechend in protischen Lösungen durchgeführt wurden, mußte auch die bisher nicht bekannte Chemie der radikalischen Halogenierung in wäßriger Lösung untersucht werden.

1. Abhängigkeiten der Regio- und Stereoselektivität vom Halogenierungs- und Lösungsmittel

Die Umsetzungen wurden mit einer Reihe verschiedener Kohlenwasserstoffe durchgeführt (Schema 1); vor allem die aus *trans*-1,4-Dimethylcyclohexan (**1**) erhaltenen Mo-

Schema 1



Tab. 1. Radikalische Chlorierung von *trans*-1,4-Dimethylcyclohexan (I) mit verschiedenen Chlorierungsmitteln in unterschiedlichen Lösungsmitteln^{a)}

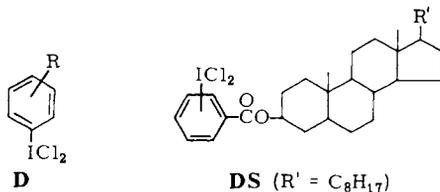
Vers.	Chlorierungsmittel ^{b)}	Solvens	t-RCl (%)	s-RCl (%)	p-RCl (%)	Ums. ^{c)} (%)	<i>t</i> : <i>c</i> ^{d)} (t-RCl)	<i>c</i> : <i>r</i> ^{e)} (s-RCl)	R _s ^{f)}	R _p ^{g)}	R _p ^{h)}	Dichlorid (%)
1 ^{g)}	Cl ₂	CCl ₄	15	65	20	>75	6.5	0.7	0.92	2.2	2.4	61
2 ^{h)}	CCl ₄	CCl ₄	75	25	<1	0.5	3	0.7	12.5	>225	>18	<1
3	D (R = H)	CCl ₄	74	25	1	21	6	1.6	12	250	21	4
4	D (o-OCOPh)	CCl ₄	40	47	13	11	2.6	1	3.4	9.2	2.7	7
5	D (o-OTOS)	CCl ₄	45	42	13	22	3	0.9	4.2	11	2.5	8
6	D (p-NO ₂)	CCl ₄	54	41	5	17	2.75	1.1	5.3	33	6.0	6
7	DS (o-)	CCl ₄	32	52	16	10	2.8	0.9	2.4	6.0	2.5	5.5
8	DS (p-)	CCl ₄	68	30	2	13	4.3	1.4	9.0	102	11	6.5
9	DS (m-)	CCl ₄	69	29	1.8	12	5.4	1.3	9.4	114	12	5.5
10 ⁱ⁾	D (R = H)	CS ₂	63	37	<0.5	16	8	2.7	6.8	>380	>56	5
11 ^{h,i)}	D (R = H)	CS ₂	53	46	0.5	12	5	2.1	4.6	320	69	2
12 ^{g)}	Cl ₂ ^{j)}	CS ₂	51	48	1	54	2.2	0.9	4.3	150	36	13
13 ^{g)}	Cl ₂ ^{k)}	CS ₂	68	31	0.8	44	3	0.9	8.8	255	29	8
14 ^{g,l)}	Cl ₂ ^{k)}	CS ₂	68	32	<0.5	49	2.5	0.9	8.5	>400	>47	11
15	D (R = H)	C ₆ H ₆	54	45	1	25	5.8	1.8	4.8	160	34	6
16	D (R = o-OCOPh)	C ₆ H ₆	45	53	1.8	24	4.3	1.7	3.3	75	23	3
17	D (R = o-OTOS)	C ₆ H ₆	43	54	2.6	20	3.7	1.6	3.2	50	16	3
18	D (R = p-NO ₂)	C ₆ H ₆	49	48	3	13	3.1	1.3	4.1	43	10	7
19	D (R = o-CO ₂ H)	C ₆ H ₆	44	52	3.6	34	2.3	1	3.3	37	11	7
20	D (R = p-NO ₂)	CH ₃ CO ₂ H	44	47	8.7	24	3.9	1.1	3.7	15	4.1	3
21	D (R = o-CO ₂ H)	CH ₃ CO ₂ H	34	53	13	68	2.6	1.1	2.5	7.6	3	8
22	DS (o-)	CH ₃ CO ₂ H	21	61	18	13	2.9	1.0	1.4	3.4	2.5	4
23	DS (p-)	CH ₃ CO ₂ H	15	65	20	58	4.5	1.0	0.9	2.3	2.4	6.5

a) Bei Raumtemp., *hv*-initiiert; Substrat RH = 0.2 mol/l; Molverhältnis Chlorierungsmittel: RH = 1:2, heterogene Lösungen (mit Ausnahme von Versuch 7–9). Abbruch, wenn KI-Stärke-Test negativ, soweit nicht anders angegeben. Fehler (jeweils bezogen auf die Angaben = 100%) bei Produktangeben (*t*-, *s*-, *p*-RCl): ± 5%; bei Angaben zu Umsatz und Dichlorid: ± 10%. — b) Vgl. Strukturformeln S. 3059. — c) Summe der aufgeführten Produkte + RH = 100%. — d) Verhältnis *r*-1-Chlor-1,4-dimethyl-/*r*-1-Chlor-1,4-dimethyl-/*r*-1-Chlor-1,4-dimethylcyclohexan (= k_{ax}/k_{ag}). — e) Verhältnis *r*-1-Chlor-*c*-2,4,5-dimethyl-/*r*-1-Chlor-1,2,4,5-dimethylcyclohexan (= $k_{ax'}/k_{ag}$). — f) Relative Angriffsgeschwindigkeiten nach statistischer Korrektur. — g) Verhältnis Cl₂:RH = 1:1. — h) Starter Azobisisobutyronitril, unter Rückfluß. — i) Verhältnis D:RH = 1:5. — j) Cl₂ gelöst. — k) Cl₂ eingeleitet. — l) Bei -60°C.

nochloride konnten ^{13}C -NMR-spektroskopisch vollständig zugeordnet¹²⁾ und gaschromatographisch erfaßt werden. Die für den Zweck der ^{13}C -NMR-Analyse angestrebten und präparativ erwünschten höheren Umsätze führen besonders mit dem reaktiven Chlor zu hohen Anteilen an Dichloriden (Tab. 1, Vers. 1); die nicht analysierbaren Anteile an ditertiären Halogeniden verfälschen hier die für die Monochloride angegebenen Regioselektivitäten.

a) Regioselektivität bei *trans*-1,4-Dimethylcyclohexan (1)

Das besonders regioselektive Halogenierungsmittel CCl_4 ^{7,8)} (vgl. Tab. 1, Vers. 2) trägt infolge seiner geringen Reaktivität dort nicht zur Halogenid-Bildung bei, wo es nur als Lösungsmittel verwendet wurde (Tab. 1).



In der vorliegenden Arbeit wurden vorzugsweise (Dichloriod)benzol-Derivate **D** eingesetzt, da sie sich nicht nur durch eine hohe Regioselektivität^{8,22)} bei der Chlorierung auszeichnen, sondern auch die kovalente Anbindung des Halogenüberträgers an eine lipophile Matrix erlauben, z. B. in Form von Steroid-¹⁴⁾ oder Cyclophan-Derivaten (s. Abschnitt 2–4). *ortho*-Substituenten in **D** führen mit zunehmender Größe zu einer Abnahme der Regioselektivität (vgl. Vers. 3, 4, 5, 7, Tab. 1); dies ist in Einklang mit der allgemein beobachteten Bevorzugung von weniger gehinderten Positionen durch besonders raumerfüllende radikalische Agenzien^{13a)}. Die Dissoziation von **D** in Iodbenzol und Chlor^{8a,23,24)} könnte zu Halogenierungsprodukten aus freiem Chlor führen; der entgegengesetzte Effekt von *ortho*-OR'- und *ortho*-CO₂R'-Substituenten bei der Dissoziation^{24c)} spricht jedoch ebenso gegen eine solche Nebenreaktion wie die extrem geringe Geschwindigkeit der Dissoziation in Abwesenheit von Katalysatoren²⁴⁾. In Essigsäure wird dagegen die (Dichloriod)benzol-Dissoziation erheblich beschleunigt, besonders in Gegenwart von *o*-Substituenten²⁴⁾; das gebildete freie Chlor senkt daher die mit **1** beobachteten Selektivitäten dementsprechend (Vers. 20–23, Tab. 1).

Für die Anwendung der **D**-Derivate ist wesentlich, daß Substituenten in *m*- oder *p*-Stellung die Selektivitäten kaum verändern (vgl. Vers. 8, 9, mit Vers. 3), mit Ausnahme des stark polaren Effektes einer *p*-NO₂-Gruppe (Vers. 6), welche sich nur in Essigsäure als Solvens durch Herabsetzung der Dissoziation von **D** (R = *p*-NO₂) entgegengesetzt auswirkt (Vers. 20).

b) Stereoselektivitäten

Die Stereochemie radikalischer Halogenierungen ist bisher nur an wenigen Beispielen untersucht worden¹³⁾ und hängt – im Gegensatz zu einigen speziellen Radikalreaktionen²⁵⁾ – in erster Linie von der sterischen Hinderung beim Angriff des Halogenüberträgers auf das konfigurationsinstabile Radikal ab^{10b,13a)}. Während bei 2-Norbor-

nyl-Radikalen die Substitution überwiegend von der weniger gehinderten *exo*-Seite erfolgt^{10b)}, reagieren die *tertiären* Cyclohexyl-Radikale vorwiegend von der gehinderten axialen Seite; jedoch nimmt auch hier die Annäherung des Reagens von der ungehinderten äquatorialen Seite mit dessen Wirkungsgröße deutlich zu (Schema 2, Tab. 1). Dieses Verhalten findet eine auffallende Parallele in der analogen Stereochemie der Hydridübertragung auf entsprechende Ketone (Schema 2), bei der ebenfalls nur ein besonders gehindertes Substrat (wie das Norbornansystem) mit allen Reagenzien einen überwiegenden Angriff von der weniger gehinderten Seite zeigt²⁶⁾.

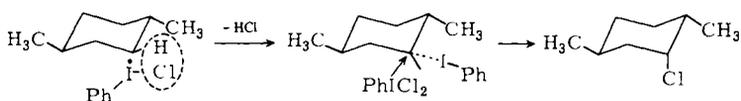
Schema 2. Relativer Angriff von ungehinderter zu gehinderter Seite^{a)}

Angreif. Reagenz						
„klein“	Cl ₂	0.15 ^{b)}	2.5 ^{c)}	NaBH ₄	0.1	4.0
	D (R = H)	0.17 ^{b)}	22 ^{d)}			
„groß“	CCl ₄	0.33 ^{b)}	42 ^{c)}	(<i>s</i> -Bu) ₃ BHLi	9.0	100
	D (<i>o</i> -R)	0.35 ^{b)}				
	Cl ₂ + CS ₂	bis 0.45 ^{b)}				

a) Aus Produktverhältnis äquatorial/axial bzw. *exo/endo*. Literaturangaben zu Reduktionen s. Lit.²⁶⁾. – b) Bei 25 °C, s. Tab. 1. – c) Bei 80 °C, s. Lit.^{10b)}. – d) Bei 25 °C, Umsatz 57%.

Bei der Substitution an den *sekundären* Cyclohexyl-Radikalen ergibt sich mit Chlor und Tetrachlorkohlenstoff mehr äquatorialer Angriff. Hierbei entsteht im Gegensatz zu den *tertiären* Derivaten, bei welchen der Angriff von der weniger gehinderten Seite zu axial stehenden Methylgruppen mit großer Raumbeanspruchung führt, das stabilere Epimere. Dagegen zeigt **D** je nach Substitution wieder einen überwiegend axialen Angriff. Die bevorzugte Bildung des axialen Isomeren kann nach Schema 3 erklärt werden.

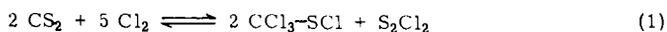
Schema 3



Dabei erfolgt der Angriff des Ph- $\dot{\text{I}}$ -Cl-Radikals bevorzugt von der weniger gehinderten äquatorialen Seite. Nach Eliminierung von Chlorwasserstoff kann das entstandene Radikal durch Komplexierung mit Iodbenzol stabilisiert werden, und **D** kann nun bevorzugt von der anderen Seite angreifen. Durch Einführen von Substituenten in die *ortho*-Position würde die Bildung dieses Komplexes infolge sterischer Hinderungen erschwert, wodurch wieder mehr von dem äquatorialen Produkt entsteht. Eine alternative Erklärung des bevorzugten axialen Angriffs über eine eventuelle Behinderung der äquatorialen Seite durch die vicinale Methylgruppe in **1** scheidet angesichts der sogar noch mehr bevorzugten axialen Chlorierung von *trans*-Decalin in der 2-Stellung aus (s. Abschnitt 1d; Tab. 2).

c) Lösungsmiteleinflüsse

Die Reaktion mit Chlor ist in CS_2 wesentlich selektiver als in anderen Lösungsmitteln⁴⁾. Löst man Chlor in CS_2 , bevor man die Reaktion durch Belichten in Gang setzt (Vers. 12), so ist R_s^1 im Gegensatz zur Chlorierung in Benzol kleiner, als wenn man das Chlor unter Belichten in die Reaktionslösung einleitet, da Chlor mit CS_2 zu Trichlormethansulfensäurechlorid reagieren kann²⁷⁾ [Gl. (1)], welches jedoch weniger regioselektiv ist²⁸⁾ als Chlor in CS_2 .



Die Selektivität der Umsetzung mit Chlor in CS_2 ist vergleichbar mit der von **D** ($R = \text{H}$) in CCl_4 in bezug auf R_p^1 (vgl. Vers. 13 mit Vers. 3). Dagegen ist R_s^1 im Vergleich zur Reaktion mit **D** ($R = \text{H}$) deutlich kleiner und wird auch durch Temperaturerniedrigung (Vers. 14) nicht größer. Dies zeigt, daß beim Angriff auf tertiäre C-H-Bindungen zwei Effekte eine Rolle spielen, welche sich teilweise kompensieren können: 1) Herabsetzung der Reaktivität des Chlor-Radikals durch Komplexierung mit CS_2 ; 2) das komplexierte Chlor-Radikal ist größer, wodurch der Angriff an tertiäre C-H-Bindungen sterisch gehindert ist, was zur Folge hat, daß R_s^1 im Vergleich zu R_p^5 klein ist. Ein ähnlicher, jedoch wesentlich größerer Effekt wurde für die Chlorierung von noch stärker gehindertem 2,4-Dimethylpentan und 2,2,4-Trimethylpentan beschrieben²⁹⁾. Die Zusammensetzung der sekundären Chloride ist ähnlich wie bei der Reaktion mit Chlor in CCl_4 bzw. mit CCl_4 , wobei man hier etwas mehr axiales Chlorid erhält.

Nach den Ergebnissen der Chlorierung mit Chlor in CS_2 könnte man für die Reaktion mit **D** in CS_2 eine höhere Selektivität erwarten als in CCl_4 , da hier die Reaktivität des $\text{Ph}-\dot{\text{I}}\text{Cl}$ -Radikals durch Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel herabgesetzt werden kann. In der Tat ist R_p^1 bzw. R_p^5 größer als in CCl_4 , R_s^1 aber deutlich kleiner. Dieser Effekt ist wie bei der Reaktion mit Chlor in CS_2 (s. o.) auf den größeren Platzbedarf des komplexierten $\text{Ph}-\dot{\text{I}}\text{Cl}$ -Radikals zurückzuführen, wodurch der Angriff an der tertiären C-H-Bindung gehindert ist. Die hohe Selektivität dieser Reaktion zeigt sich auch in der Zusammensetzung der sekundären Halogenide, bei denen die Bildung des axialen Chlorids stärker bevorzugt ist als bei der Reaktion in CCl_4 . Auch in *Benzol* werden Chlor-Radikale durch das Solvens stabilisiert⁶⁾, wodurch sich eine höhere Selektivität ergeben könnte. Man findet jedoch, daß sowohl R_s^1 als auch R_p^1 deutlich kleiner sind als in CCl_4 , und daß R_s^1 für alle Derivate von **D** ähnlich ist. Dies spricht für die Annahme von *Breslow et al.*^{14b)}, die an Steroiden mit Chlor in Benzol dieselbe Selektivität fanden wie mit **D** ($R = \text{H}$) in Benzol und daraus schlossen, daß der π -Komplex zwischen dem Chloratom und Iodbenzol in einen σ -Komplex mit dem Lösungsmittel umgewandelt wird, welcher dann mit dem Steroid reagiert. Gegen diese Erklärung spricht bei den vorliegenden Ergebnissen jedoch, daß sowohl R_p^1 als auch die Zusammensetzung der sekundären und tertiären Chloride je nach Substitution von **D** deutlich verschieden sind. Ferner ist R_p^5 für alle Derivate deutlich größer als in CCl_4 . Dies läßt sich nur damit erklären, daß die Reaktion zumindest teilweise über $\text{Ph}-\dot{\text{I}}\text{Cl}$ -Radikale verläuft, welche durch das Lösungsmittel komplexiert und damit selektiver werden. Durch die Komplexierung werden die Radikale wieder sterisch anspruchsvoller, so daß der Angriff an tertiäre C-H-Bindungen erschwert wird.

d) Umsetzungen mit weiteren Kohlenwasserstoffen

Die Reaktion von *trans*-Decalin (**3**) mit Chlor verläuft in Ethanol^{10a)} wie in Dichlormethan (Tab. 2, Vers. 6) sehr wenig regioselektiv (vgl. dazu auch Lit.²⁵⁾; dagegen läßt sich mit **D** (R = H) in CS₂ das tertiäre Chlorid in guten Ausbeuten erhalten (Vers. 5). Die früher nur auf IR-spektroskopische Befunde^{10a)} gestützte Stereochemie (Tab. 2) zeigt bei dem tertiären Halogenid überwiegender als bei Cyclohexan (**1**) Substitution von der axialen Seite, da die Bildung des entsprechenden *cis*-Decalin-Systems hier zu noch höherer Spannung führen würde. Die Bildung der sekundären Chloride erfolgt wie bei **1** mit Chlor bevorzugt von der äquatorialen, und mit **D** (R = H) von der axialen Seite. Die Kohlenwasserstoffe **4** und **5** enthalten jeweils eine besonders gut zugängliche äquatoriale tertiäre C–H-Bindung und zeigen daher ein noch höheres R_s¹-Verhältnis. Die Zusammensetzung der sekundären Chloride wurde hier nicht analysiert, ebenso wie bei der Reaktion von Methylcyclohexan (**2**)^{9,30)}, bei dem die Präsenz von äquatorialen tertiären C–H-Bindungen im Konformeren mit axialer Methylgruppe ebenfalls zu einer gegenüber **1** erhöhten Regioselektivität führen kann.

Tab. 2. Radikalische Chlorierung verschiedener Kohlenwasserstoffe mit unterschiedlichen Chlorierungsmitteln^{a)}

Vers.	Chlorierungsmittel	Solvens	RH	t-RCI ^{b)} (%)	Dichlorid (%)	Umsatz ^{c)} (%)	R _s ^{d)}
1	Cl ₂	CS ₂	MC	46	7	60	8.5
2	D (R = H)	CS ₂	MC	46	6	85	8.5
3 ^{e)}	D (R = H)	CS ₂	MC	43	7	81	7.5
4	D (R = H)	C ₆ H ₆	MC	23	–	68	3
5 ^{f)}	D (R = H)	CS ₂	tD	57	–	68	11
6 ^{f)}	Cl ₂	CH ₂ Cl ₂	tD	5	–	–	0.4
7	D (R = H)	CS ₂	cD	64	–	72	14
8	D (R = H)	CS ₂	DC	66	–	59	7.8

a) Molverhältnis Chlorierungsmittel: RH = 1 : 1; andere Anm. s. Tab. 1; MC: Methylcyclohexan, tD: *trans*-, cD: *cis*-Decalin, DC: *cis*-1,4-Dimethylcyclohexan. – b) Bezogen auf t-RCI + s-RCI = 100%. – c) Summe der aufgeführten Produkte + RH ≡ 100%. – d) Relative Angriffsgeschwindigkeiten nach statistischer Korrektur. – e) Bei 60°C, Radikalstarter Azobisisobutyronitril.

f) Zusammensetzung der sek. Halogenide (nach ¹³C-NMR)

	Vers. 5	Vers. 6
<i>c</i> -1-Chlor- <i>r</i> -4a, <i>t</i> -8a-decahydronaphthalin	29	12
<i>t</i> -2-Chlor- <i>r</i> -4a, <i>t</i> -8a-decahydronaphthalin	29	25
<i>t</i> -1-Chlor- <i>r</i> -4a, <i>t</i> -8a-decahydronaphthalin	29	28
<i>c</i> -2-Chlor- <i>r</i> -4a, <i>t</i> -8a-decahydronaphthalin	13	35

2. Chlorierungen in Wasser und mit Steroid-gebundenem D

Bei den Reaktionen in Assoziaten sollte eine möglichst starke Bindung des Kohlenwasserstoffs, z. B. auf der Oberfläche einer Steroidmatrix oder innerhalb des lipophilen Hohlraums einer Wirtsverbindung, realisiert werden, weshalb diese Umsetzungen in Wasser als Solvens durchgeführt wurden. Da Wasser für radikalische Halogenierungen bisher noch nicht benutzt worden war, wurden entsprechende Untersuchungen ange-

stellt (Tab. 3), welche zeigen, daß die erreichbaren Selektivitäten z. B. mit denen in Essigsäure vergleichbar sind. Bei der Chlorierung von **1** wird das tertiäre Chlorid teilweise verseift, weswegen der tertiäre Alkohol und das Olefin zusätzlich in Tab. 3 aufgenommen wurden.

Tab. 3. Radikalische Chlorierung von *trans*-1,4-Dimethylcyclohexan (**1**) mit verschiedenen Chlorierungsmitteln in Wasser^{a)}

Vers.	Chlorierungsmittel ^{b)}	t-RCl (%)	s-RCl (%)	p-RCl (%)	t-ROH (%)	Olefin (%)	
1 ^{g)}	Cl ₂	3.3	67	14	14	2.4	
2	D (R = H)	37	53	9	1	<0.5	
3 ^{h)}	D (R = H)	54	43	2	0.5	<0.5	
4 ^{g,i)}	D (R = H)	37	46	8	3	2.0	
5	DS (<i>o</i> -)	22	57	12	6.6	1.3	
6 ^{h,j)}	DS (<i>o</i> -)	40	50	8	1.5	<0.5	
7 ^{g)}	DS (<i>o</i> -)	31	55	10	3.1	<0.5	
8	DS (<i>p</i> -)	19	63	16	1.5	<0.5	
9	DS (<i>m</i> -)	36	51	10	2.8	<0.5	

Vers.	Ums. ^{c)} (%)	t:c ^{d)}	c:t ^{e)}	R _s ^{f)}	R _p ^{f)}	R _p ^{g)}	Dichlorid
1 ^{g)}	31	—	0.9	1.2	4.2	3.5	25
2	38	5.2	1.1	2.9	12.8	4.4	4.5
3 ^{h)}	80	4.0	1.2	5.1	75	14.7	21.5
4 ^{g,i)}	41	6.1	1.3	4.3	39	9	10.6
5	17	6.4	1.2	2.1	7.3	3.5	4
6 ^{h,j)}	30	3.1	1.1	3.3	14.7	4.5	5.1
7 ^{g)}	27	5.4	1.1	2.5	10.1	4.0	3.2
8	16	7.5	0.9	1.3	3.9	3	1
9	11	4.5	1.1	3.0	12	4	2.8

^{a-g)} S. Anmerkungen zu Tab. 1. — ^{h)} Molverhältnis Chlorierungsmittel: Kohlenwasserstoff = 2:1. — ⁱ⁾ RH = 0.05 mol/l. — ^{j)} Molverhältnis Chlorierungsmittel: Kohlenwasserstoff = 1:0.9.

Den höchsten Anteil an Alkoholen und Olefinen findet man bei der Reaktion mit Chlor. Bei Verwendung von **D**-Derivaten geht er zurück, und zwar um so mehr, je mehr Halogenierungsmittel verwendet wird (Vers. 3–5 bzw. 5–7). Dies zeigt, daß das Chlorid durch den Halogenüberträger vor dem Angriff durch Wassermoleküle und damit vor der Verseifung geschützt wird. Wie in Essigsäure stehen auch in Wasser die (Dichloriod)benzol-Derivate im Gleichgewicht mit Chlor und dem entsprechenden Iodbenzol. Die Ergebnisse zeigen, daß die R-Werte um so größer werden, je mehr Halogenüberträger verwendet wird. Daraus folgt, daß der Kohlenwasserstoff durch Adsorption am – oder Lösung im – Halogenüberträger vor dem Angriff von Chlor geschützt wird, wodurch R_s^{f)} und R_p^{f)} den im unpolaren CCl₄ gefundenen Werten ähnlich werden, in dem die **D**-Derivate nur sehr langsam dissoziieren.

Als Steroidmatrix wurden eine Reihe von *p*-Iodbenzoaten des 5 α -Cholestan-3 β -ols hergestellt, welche im Gegensatz zu den entsprechenden 3 α -Derivaten¹⁴⁾ in Form der Dichloride bei Belichtung *nicht* selber halogeniert wurden. Vergleicht man die Reaktion

der verschiedenen **D**-Derivate untereinander, so ändern sich die Selektivitäten in der gleichen Weise wie in CCl_4 . Auch in Wasser verhält sich, ähnlich wie in Essigsäure, die *p*-Iodbenzoatverbindung des Cholestanols anders als die *m*-Verbindung. Die Selektivität entspricht hier der bei der Reaktion mit freiem Chlor. Das **D**-Derivat scheint also in Wasser bzw. in Essigsäure nicht in der Lage zu sein, selbst den zugesetzten Kohlenwasserstoff zu substituieren. Auch mit dem langkettigen *n*-Decan (**6**), das mit Chlor und mit **D** ($R = H$) in Wasser Selektivitäten ergab, welche mit den Cyclohexanen vergleichbar sind ($R_p^s = 2.7$ bzw. 8.6), konnten in Gegenwart von steroidgebundenem **D** nur die für freies Chlor typischen geringen Regioselektivitäten beobachtet werden.

3. Chlorierungen in Gegenwart von Cyclodextrinen

Cycloamylosen können in ihrem Hohlraum lipophile Gastmoleküle in wäßrigen Lösungen einschließen^{18a}), worauf entsprechende katalytische Effekte bei verschiedenen Reaktionen wie z. B. Spaltungen von Estern^{31a}), Amiden^{31b}), Carbonaten^{31c}) und Sulfaten^{31d}) sowie intramolekulare Acylwanderungen^{31e}), Decarboxylierungen^{31f}) und Oxidationen^{31g}) beruhen. Halogenierungen von Kohlenwasserstoffen wurden bisher nicht versucht, jedoch fanden *Breslow* et al.^{18b,32}) bei der Umsetzung von Anisol mit hypochloriger Säure eine Beschleunigung und Produktverschiebung durch α -Cyclodextrin.

Die Interpretation der aus *trans*-1,4-Dimethylcyclohexan (**1**) in Gegenwart von Cyclodextrinen in Wasser erhaltenen Chlorierungsprodukte (Tab. 4) wird dadurch kompliziert, daß die entstandenen tertiären Chloride hier rascher zu den tertiären Alkoholen hydrolysiert werden, wie ein Kontrollversuch zeigte. Die unter Einrechnung der tertiären Alkohole bestimmten R_s^t -Verhältnisse werden dadurch ungenauer, zeigen aber

Tab. 4. Radikalische Chlorierung von *trans*-1,4-Dimethylcyclohexan (**1**) mit Chlor unter Zusatz von α - bzw. β -Cyclodextrin^{a)}

Versuch	1	2	3	4	5	6 ^{b)}	7
Cyclodextrin	—	α	α	α	α	β	β
RH:Cl ₂ :Cyclodextrin	1:1:—	1:1:1	1:1:2	1:4:1	1:4:0.8	1:2:1	1:1:1
RH (mol/l) $\times 10^2$	1.25	1.25	0.625	0.625	0.625	1.25	0.25
% t-RCl	3	1.1	3.8	0.5	0.5	0.5	0.5
% s-RCl	67	42	33	37	50	54	66
% p-RCl	14	53	56	51	38	18	28
% t-ROH	14	2.9	4.1	11	5	26	5
% Olefin	2.4	0.4	3.5	1.2	5	2.1	1.7
% Umsatz ^{c)}	31	10	5.1	90	77	26	13
R_s^t ^{d)}	1.2	0.4	1.4	1.3	0.87	2.0	0.41
R_p^t ^{d)}	4.2	0.25	0.7	0.75	0.85	4.7	0.75
R_p^s ^{d)}	3.5	0.6	0.44	0.55	1	2.3	1.8
<i>c</i> : <i>t</i> ^{e)}	0.99	1	1.1	1.4	1.7	1.05	1

a) Bei Raumtemperatur, *h*_v-initiiert, homogene Lösungen; Abbruch, wenn KI-Stärke-Test negativ, wenn nicht anders erwähnt; weitere Anm. s. Tab. 1. — b) Heterogen. — c) Summe der aufgeführten Produkte + RH \equiv 100%; der je nach Chlormenge mehr oder weniger große Anteil an Dichlorid wurde nicht berücksichtigt. — d) Relative Angriffsgeschwindigkeiten nach statistischer Korrektur. — e) Verhältnis *r*-1-Chlor-*c*-2,*t*-5-dimethylcyclohexan : *r*-1-Chlor-*t*-2,*c*-5-dimethylcyclohexan.

eine deutliche Abnahme durch Zusatz von Cyclodextrin. Diese Verschiebung ist noch ausgeprägter bei dem R_p^S -Verhältnis, welches infolge der Hydrolysestabilität der entsprechenden Chloride wesentlich genauer zu ermitteln ist, wie ein Kontrollversuch belegte. α -Cyclodextrin mit einer Weite von $4 - 5 \text{ \AA}^{18)}$ kann den Kohlenwasserstoff **1** weitgehend komplexieren und dadurch den Angriff an den sekundären und tertiären C-H-Bindungen blockieren (s. Abb.); eine Komplexierung im Cyclodextrin-Hohlraum ist trotz der großen Breite des Cyclohexans ($7 - 8 \text{ \AA}$) offenbar ebenso möglich wie bei entsprechenden Benzolderivaten¹⁸⁾. Die Zunahme von R_p^S mit abnehmender Konzentration des Cyclodextrins (s. Tab. 4) bestätigt dieses Modell und läßt die Möglichkeit offen, daß die durch Substitution an den sekundären und tertiären C-H-Bindungen entstehenden Produkte sogar ausschließlich durch Reaktion außerhalb des Wirtsmoleküls gebildet werden. β -Cyclodextrin sollte durch die größere Weite des Hohlraums ($\approx 7 \text{ \AA}$) eine schwächere Komplexierung ergeben und zeigt in der Tat einen geringen Effekt auf die Selektivität (Tab. 4).

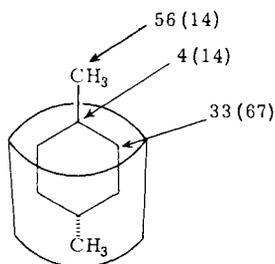


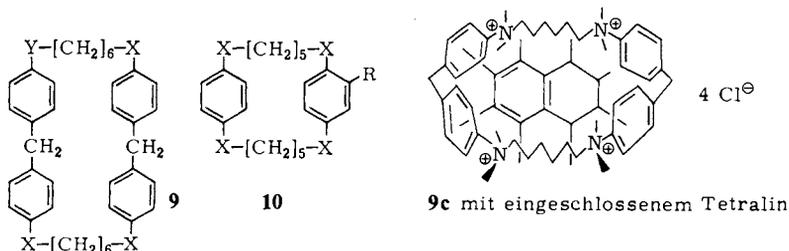
Abb. Änderung der Produktverhältnisse (in %) durch Zusatz von α -Cyclodextrin (s. Tab. 4); in Klammern jeweils die Werte ohne Cyclodextrin-Zusatz

Mit (Dichlorid)benzol (**D**) als Halogenierungsmittel wurde in Gegenwart von Cyclodextrin kein Umsatz (mit $1 < 0.5\%$) gefunden, da **D** offenbar ebenfalls komplexiert wird. Versuche zur Halogenierung von *n*-Decan (**6**) mit Chlor zeigten mit α -Cyclodextrin nur eine R_p^S -Verschiebung von 2.7 auf 1.6, mit β -Cyclodextrin auf 1.8, wie auf Grund einer schwächeren Komplexierung mit diesem sowohl schmalen wie flexiblen Kohlenwasserstoff auch zu erwarten ist. Die Cyclodextrine werden während der Reaktion unter teilweisem Verbrauch des Chlors merkbar abgebaut, weswegen keine weitergehenden Untersuchungen zur Katalyse der Halogenierung durchgeführt wurden. Obwohl durch die Nebenreaktion die Umsätze meist deutlich zurückgehen, konnten z. B. nach Vers. 2 (Tab. 4) ^{13}C -NMR-spektroskopisch noch etwa 70% intaktes α -Cyclodextrin nachgewiesen werden.

4. Reaktionen mit Azacyclophan-Derivaten

Wirtsverbindungen vom Typ **9** haben den Vorteil, in ihrer Größe auf verschiedene lipophile Substrate abstimbar und u. U. inert bei den zu katalysierenden Reaktionen zu sein; ferner sollten sich katalytisch wirkende Gruppen zusätzlich einbauen lassen. Aus vorläufigen Messungen geht hervor, daß solche Macrocyklen in Form von Ammoniumsalzen in Wasser Kohlenwasserstoffe mit Gleichgewichtskonstanten von z. B. $K = 10^3$

(für Naphthalin) selektiv zu binden vermögen; die beobachteten NMR-Verschiebungen z. B. für Naphthalin beweisen überdies, daß der Einschluß innerhalb des Hohlraums erfolgt²⁰.



9	X		Y	
	X	Y	X	R
a	NH	NH	a	NH I
b	NTos	NTos	b	NTos I
c	$\overset{+}{N}Me_2 Cl^-$	$\overset{+}{N}Me_2 Cl^-$	c	NH H
d	NMe	NMe		
e	NH	$NCOC_6H_4I-(m)$		
f	$NCOC_6H_4I-(p)$	$NCOC_6H_4I-(p)$		
g	NH	$NCH_2C_6H_4I-(p)$		
h	$\overset{+}{N}(Me)CH_2C_6H_4I-(p) Br^-$	$\overset{+}{N}(Me)CH_2C_6H_4I-(p) Br^-$		
i	$\overset{+}{N}Me_2 Cl^-$	$\overset{+}{N}(Me)CH_2C_6H_4I-(p) Cl^-$		

a) Synthesen

Die Darstellung des bisher nicht bekannten **9a** ($Y = X = NH$) erfolgte nach dem von *Stetter et al.* entwickelten Verfahren aus *N,N'*-Ditosyl-4,4'-methylendianilin und 1,6-Dibromhexan³³. Zur Enttosylierung des Amins **9b** ($Y = X = NTos$) erwies sich die Umsetzung mit Phenol/HBr als am vorteilhaftesten³⁴. Im Unterschied zu analogen Verbindungen von *Koga et al.*^{20b,c,d,21} wurden die Azacyclophane nicht als saure Salze verwendet, sondern mit Methylodid quartärisiert³⁵. Die so erhaltenen neutral reagierenden Iodide wurden durch Anionenaustausch³⁶ in Chloride (**9c**, $X = Y = \overset{+}{N}Me_2 Cl^-$) übergeführt, da die Iodide in Wasser nicht genügend löslich sind.

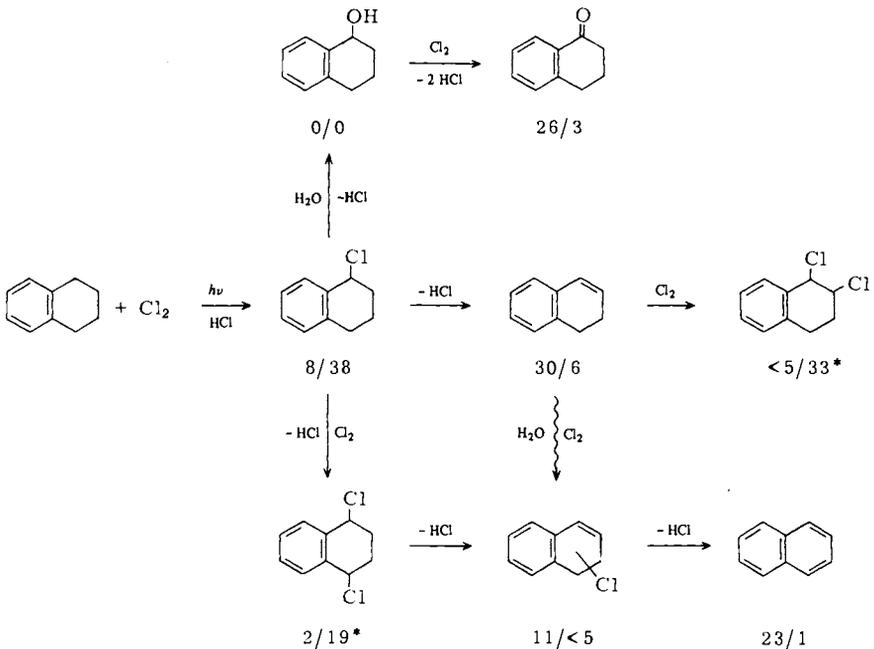
Zur Anbindung einer halogenübertragenden Iodphenylgruppe wurde **9a** ($X = Y = NH$) mit 3- bzw. 4-Iodobenzoylchlorid umgesetzt; die erhaltenen Verbindungen **9e, f** waren jedoch in Wasser bzw. in Salzsäure unlöslich, so daß mit ihnen Halogenierungen nur heterogen durchgeführt werden konnten. **9g** ($X = NH$, $Y = NCH_2C_6H_4I-(p)$) wurde durch Umsetzung mit *p*-Iodobenzylbromid erhalten, wobei das Amin selbst als Base diente. Auch diese Verbindung war in 1 M HCl unlöslich; bei dem Versuch, sie mit Methylodid zu quartärisieren, wurde die 4-Iodobenzylgruppe durch die Methylgruppe ersetzt. Die Einführung der labilen 4-Iodobenzylgruppe in den Macrocyclus gelingt ausgehend vom tertiären Amin **9d** ($X = Y = NMe$), welches nur schwer nach *Leuckart-Wallach*³⁷, gut jedoch nach *Hünig et al.*³⁸ durch Umsetzung von **9c** ($X = Y = \overset{+}{N}Me_2 Cl^-$) mit Ethanolamin zugänglich ist. Die Reaktion des tertiären Amins mit einem

Überschuß von 4-Iodbenzylbromid ergab **9h** ($X = Y = {}^+N(Me)CH_2C_6H_4I(p) Br^-$), welches jedoch auch nach Anionenaustausch in das Chlorid nicht wasserlöslich war. Dagegen erwiesen sich monobenzilylierte Produkte vom Typ **9i** ($X = {}^+NMe_2 Cl^-$, $Y = {}^+N(Me)CH_2C_6H_4I(p) Cl^-$) als genügend löslich. Solche Derivate ließen sich unter Verzicht auf einheitliche Produkte durch Umsetzung des tertiärenamins mit einem Gemisch von Methyljodid und *p*-Iodbenzylbromid gewinnen. Als Alternative zum nachträglichen Einbau der Iodphenylgruppe wurde am Beispiel eines kleineren Ringes (**10**), ausgehend von 2-Iod-*p*-phenylendiamin, der erforderliche Substituent vor der Cyclisierung eingeführt. Durch stufenweisen Aufbau ließ sich dabei das unsymmetrisch substituierte Derivat **10a** erhalten.

b) Chlorierungsversuche

Alle hergestellten Iodphenylderivate erwiesen sich bei Versuchen zur Darstellung der Dichloraddukte oder zur Umsetzung von Chlor mit Kohlenwasserstoffen *in situ* als zu instabil; ihre Reaktion mit Chlor führte hier zu Alkanchlorierungen unter 1% und zu undefinierbaren Nebenprodukten. Das Permethyllumoniumchlorid **9c** wurde während der Reaktion von Chlor mit Alkanen (**1, 3, 6**) wie auch von Natriumhypochlorit mit α - oder β -Naphthol nur zu maximal 40% abgebaut (^{13}C -NMR-Analyse), führte aber nicht zu einer signifikanten Verschiebung bei den erhaltenen Produkten, was auf eine bevorzugte Halogenierung außerhalb des macrocyclischen Hohlraums hinweist.

Schema 4. Produkte aus der Umsetzung von Tetralin und Chlor ohne und mit zugesetztem Wirt **9c** (zu RH 1:1 mol); entspr. Zusammensetzung (GC) vor/nach Schrägstrich. * Die Struktur der Dichlortetraline ist ungesichert



Dagegen ergab sich bei der Umsetzung von Tetralin, welches mit $K \approx 10$ in **9c** gebunden wird^{20a)}, eine deutliche Abnahme von Hydrolyseprodukten bei Zusatz dieses Salzes, welche auf den Schutz der primär gebildeten Halogenide vor dem Angriff des Wassers durch das Wirtsmolekül hinweist.

5. Schlußfolgerungen

Die Regioselektivität radikalischer Cycloalkan-Halogenierungen läßt sich durch Verwendung „weicher“ Chlorierungsmittel bis zu $R_1^1 = 12$ und $R_p^1 = 60$ steigern. Als bisher kaum erkannter Faktor begrenzt die sterische Hinderung vor allem des Angriffs an axialen tertiären Zentren die erreichbaren R_1^1 -Werte, besonders weil die Modifikation der Chlorierungsmittel z. B. durch Solvens, oder bei (Dichloriod)benzol (**D**) durch *ortho*-Substituenten deren Raumbeanspruchung erhöht. Die Stereochemie der Substitution wird bei den *tertiären* Halogeniden durch die Tendenz der am tertiären Zentrum befindlichen Alkylgruppen bestimmt, eine äquatoriale Lage einzunehmen; die resultierende Bevorzugung des axialen Angriffs wird, in Einklang mit neueren stereochemischen Modellen für Cycloalkanreaktionen, bei besonders großen Halogenüberträgern wieder herabgesetzt. Dagegen werden die *sekundären* Radikale von Chlor bevorzugt von der weniger gehinderten äquatorialen Seite substituiert; (Dichloriod)benzol-Derivate führen, vermutlich durch Bildung intermediärer Komplexe, wieder mehr zu axialen Chloriden. Die in Essigsäure oder Wasser mit **D**-Derivaten beobachteten Selektivitäten entsprechen weitgehend den mit Chlor erhaltenen, welches in diesen Solventien rasch aus **D** gebildet wird.

Durch Anbindung des Halogenüberträgers **D** an eine Steroidmatrix erfolgt nur eine geringe Produktverschiebung, ebenso in wäßrigen Lösungen von Azacyclophan-Salzen. Die verwendeten Macrocyclen sind in der Lage, in Lösung lipophile Gastmoleküle selektiv einzuschließen und dabei zumindest teilweise passive Schutzfunktionen auszuüben, wie die Beispiele der Hydrolyseinhibierung von Chlortetralinen und der Dimethylcyclohexan(1)-Chlorierung in Cyclodextrin-Lösungen zeigen. Jedoch erfordert eine allgemein anwendbare Erzielung höherer Selektivitäten den Einsatz von reaktionsstabilen Wirtsmolekülen, welche die Halogenübertragung auf eingeschlossene Paraffine – im Vergleich zu den Reaktionen der im Gleichgewicht befindlichen freien Substrate – genügend beschleunigen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie wird für finanzielle Unterstützung gedankt.

Experimenteller Teil

¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: EM 360 (Varian) sowie HX 90 oder WH 90 (Bruker) jeweils bei Umgebungstemperatur. Gaschromatographische Analysen erfolgten mit einem HP 5750 (FID, unkalibrierte Messungen), Glassäule 2 m × 1/4", 10% Carbowax 20 M, auf Chromosorb PAW 80/100, 30 ml/min N₂, wobei auch die tertiären Halogenide unzersetzt blieben. Die Tetralin-Produkte wurden mit Hilfe einer GC-MS-Kopplung (MAT 311) analysiert. Elementaranalysen wurden mit einem C.Erba-Gerät durchgeführt. Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Radikalische Halogenierungen

a) *Mit (Dichloriod)benzol-Derivaten (D)*: Kohlenwasserstoff und **D** wurden in dem entsprechenden Lösungsmittel gelöst (nähere Angaben siehe Tabellen) und in einem thermostatisierten Gefäß unter Stickstoff mit einer 300-Watt-Photolampe bestrahlt, bis die Reaktionsmischung keine KI-Stärke-Reaktion mehr zeigte. Danach wurde sie bei Verwendung von Benzol, CCl_4 oder CS_2 als Lösungsmittel direkt gaschromatographisch analysiert, während im Fall von Wasser die Produkte zuerst mit Pentan extrahiert wurden; bei Essigsäure als Lösungsmittel wurde zunächst 20proz. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion zugegeben. Die Pentanphasen wurden neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend analysiert. Für NMR-Analysen wurde mit CCl_4 gearbeitet.

Zur Ermittlung der Fehler und der Reproduzierbarkeit wurden einige Versuche (Tab. 1, Vers. 1; Tab. 3, Vers. 2, 3 und 9) mehrfach durchgeführt; die dabei beobachteten Fehler (s. Anm. bei Tab. 1) waren besonders bei den Reaktionen in heterogener Lösung nur bezüglich des Umsatzes größer. Die Fehlerbreiten für die angegebenen Selektivitäten ergeben sich jeweils aus den mittleren Fehlern (s. Tab. 1) der Produktzusammensetzung; die meist geringen Mengen an erhaltenen primären Chloriden führen zu größeren Fehlern bei R_p^1 im Vergleich zu R_s^1 ; R_s^1 konnte jeweils nur für die beobachteten Monochloride erhalten werden und ist bei hohen Anteilen an Dichloriden (Tab. 1, Vers. 1) daher bezüglich der Primärreaktion zu niedrig.

b) *Mit Chlor; Methode A*: Chlor wurde in einem Vorratsgefäß kondensiert und anschließend im Stickstoffstrom in das Reaktionsgefäß eingeleitet, das den Kohlenwasserstoff und Lösungsmittel enthielt. Belichtet wurde während des Einleitens des Chlors mit einer 300-Watt-Photolampe. Nachdem alles Chlor gelöst war, wurde zur Vervollständigung der Reaktion noch 2 h belichtet.

Methode B: Eine Stammlösung von Chlor wurde in dem entsprechenden Lösungsmittel hergestellt, deren Gehalt iodometrisch bestimmt wurde. Zu dieser Lösung wurden entsprechend den Angaben im allg. Teil Kohlenwasserstoff und eventuell Komplexbildner (Cyclodextrine bzw. Azacyclophane) zugegeben. Nach Spülen mit Stickstoff wurde mit einer 500-Watt-Photolampe belichtet, bis kein Chlor mehr vorhanden war (KI-Stärke-Test). Aufarbeitung und Analyse erfolgten wie unter a) beschrieben.

Chlorierung von α - und β -Naphthol mit Natriumhypochlorit: Äquimolare Mengen an **9c**, Naphthol und NaOCl wurden in 0.2 M NaOH 0.5 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde mit 10proz. Salzsäure angesäuert und die Produkte mit Ether extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Ether abgezogen, der Rückstand in CDCl_3 aufgenommen und ^{13}C - sowie ^1H -NMR-spektroskopisch analysiert.

5 α -Cholestan-3 β -ol wurde nach der von Gschwendtner³⁹⁾ überarbeiteten Vorschrift von Nace⁴⁰⁾ durch katalytische Hydrierung von Cholesterol hergestellt; Ansatz 0.13 mol. Ausb. 48 g (92%), Schmp. 142–143 °C (Lit.⁴⁰⁾ 141–142 °C).

2-Iodphenyl-benzoat aus 2-Iodphenol und Benzoylchlorid^{23b)}; Ansatz 0.01 mol. Ausb. 2.5 g (77%), Schmp. 33–34 °C (Lit.^{23b)} 34 °C).

2-Iodphenyl-p-toluolsulfonat aus 2-Iodphenol und *p*-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin⁴¹⁾; Ansatz 0.01 mol. Ausb. 3.0 g (81%), Schmp. 79–80 °C (Lit.^{23b)} 80 °C).

Die drei isomeren 5 α -Cholestan-3 β -yl-iodbenzoate wurden analog der Vorschrift von Breslow und Mitarbb.^{13a)} zur Herstellung von 5 α -Cholestan-3 α -yl-3-iodbenzoat aus 5 α -Cholestan-3 β -ol und den entsprechenden Iodbenzoylchloriden hergestellt:

5 α -Cholestan-3 β -yl-2-iodbenzoat: Ansatz 0.5 mmol, Ausb. 2.8 g (82%), Schmp. 111 – 112 °C.
– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.02 (m; 1H, CH_x).

C₃₄H₄₁IO₂ (608.6) Ber. C 67.09 H 6.79 Gef. C 67.15 H 6.77

5 α -Cholestan-3 β -yl-3-iodbenzoat: Ansatz 0.5 mmol, Ausb. 2.9 g (85%), Schmp. 148 bis 149.5 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.9 (m; 1H, CH_x).

C₃₄H₄₁IO₂ (608.6) Ber. C 67.09 H 6.79 Gef. C 67.12 H 6.79

5 α -Cholestan-3 β -yl-4-iodbenzoat: Ansatz 0.5 mmol, Ausb. 2.3 g (67%), Schmp. 169 – 170 °C.
– ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.92 (m; 1H, CH_x).

C₃₄H₄₁IO₂ (608.6) Ber. C 67.09 H 6.79 Gef. C 67.08 H 6.80

Darstellung von Iodbenzol-dichloriden

Alle Iodbenzol-dichlorid-Derivate wurden analog der Vorschrift zur Herstellung von (Dichloriod)benzol gewonnen⁴². Die Ausbeute an Dichlorid wurde iodometrisch bestimmt.

N,N'-Bis(*p*-tolylsulfonyl)-4,4'-methylendianilin: Zu einer Lösung von 99.13 g (0.5 mol) 4,4'-Methylendianilin in 200 ml Pyridin wurde unter Kühlen mit einer Eis-Kochsalz-Mischung eine Lösung von 229 g (1.2 mol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 400 ml Pyridin so zugetropft, daß die Temperatur – 5 °C nicht überstieg. Danach wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt und anschließend 30proz. Salzsäure bis zur sauren Reaktion zugegeben. Die Lösung wurde auf 80 °C erwärmt, um das Pyridin aus dem ausgefallenen Festkörper besser herauszulösen. Nach Abkühlen wurde der Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Umkristallisieren aus Methanol und Trocken ergab 205 g (81%) Produkt vom Schmp. 185 °C (Lit.⁴³) 186 – 187.5 °C).

1,8,22,29-Tetrakis(p-tolylsulfonyl)-1,8,22,29-tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan (9b): Zu einer Suspension von 55.3 g (0.4 mol) K₂CO₃ in 3 l absol. Dimethylformamid (DMF) wurden bei 140 °C unter Stickstoff mit Hilfe einer Pumpvorrichtung gleichzeitig 50.6 g (0.1 mol) *N,N'*-Bis(*p*-tolylsulfonyl)-4,4'-methylendianilin, gelöst in 1 l absol. DMF, und 24.38 g (0.1 mol) 1,6-Dibromhexan, gelöst in 1 l absol. DMF, während 24 h zugetropft. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zur Entfernung anorganischer Verunreinigungen mit verd. Salzsäure und mit Wasser gewaschen. Der in heißem Essigester unlösliche Rückstand wurde aus DMF umkristallisiert. Ausb. 7.8 g (13%) auf dieser Stufe nicht vollständig zu reinigendes Produkt, wie die Elementaranalyse zeigte. Schmp. 225 – 227 °C (Zers.). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.05 – 1.55 (m; 16H, CH₂), 2.42 (s; 12H, CH₃), 3.3 – 3.65 (m; 8H, NCH₂), 4.08 (s; 4H, ArCH₂Ar), 6.9 – 7.7 (m; 32H, Aromaten-H).

C₆₆H₇₂N₄O₈S₄ (1177.5) Ber. C 67.32 H 6.16 N 4.76 Gef. C 65.90 H 6.23 N 5.29

1,8,22,29-Tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan (9a): 5.9 g (5.0 mmol) **9b**, 13.0 g (0.13 mol) Phenol und 100 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure wurden 6 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Entfernen der HBr-Phase wurde zum organischen Rückstand Ether gegeben, um den größten Teil des Phenols zu lösen. Der Rückstand wurde abfiltriert und in 10proz. Natronlauge suspendiert. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wurde abgesaugt und mit Wasser, Aceton und Ether gewaschen. Das Rohprodukt wurde über eine Kieselgel-Säule (30 × 6 cm, Essigester) gereinigt. Nach Abziehen des Essigesters, Waschen mit Aceton und Trocknen erhielt man 2.0 g (71%) **9a**. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.1 – 1.8 (m; 16H, CH₂), 2.8 – 3.3 (m; 8H, CH₂N), 3.76 (s; 4H, ArCH₂Ar), 6.48 bis 6.94 (AB, *J* = 9.6 Hz; 16H, Aromaten-H).

C₃₈H₄₈N₄ (560.8) Ber. C 81.38 H 8.63 N 9.99 Gef. C 81.46 H 8.58 N 9.96

1,1,8,8,22,22,29,29-Octamethyl-1,8,22,29-tetraazonia[8.1.8.1]paracyclophan-tetrachlorid (9c): 2.0 g (3.6 mmol) **9a**, 2.5 g CaCO₃, 10 ml Methanol, 5 ml Wasser und 5 ml Methyljodid wurden 12 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Abziehen von Methanol und überschüssigem Methyljod-

did im Rotationsverdampfer wurde mit 10proz. Salzsäure angesäuert und 20 ml Wasser zugegeben. Das in Wasser schwerlösliche quartäre Ammoniumiodid wurde abgesaugt und durch Kochen in mit Chlorwasserstoff gesättigtem wasserfreien Methanol in das wasserlösliche Chlorid übergeführt. Das Methanol wurde abgezogen, der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst und dreimal mit je 20 ml Ether zur Entfernung von organischen Verunreinigungen extrahiert. Die jetzt klare Wasserphase wurde auf 5 ml eingengt und das Produkt durch Zugabe von Aceton ausgefällt. Ausb. 2.36 g (80%), Schmp. 167–170°C (Zers.). – ¹H-NMR (D₂O): δ = 0.96–1.52 (m; 24H, CH₂), 3.54 (s; 24H, ⁺NMe), 4.12 (s; 4H, ArCH₂Ar), 7.42, 7.63 (AB, J = 8.7 Hz; 16H, CH-arom.).

C₄₆H₆₈Cl₄N₄ (818.8) Ber. C 67.47 H 8.37 N 6.84 Gef. C 67.05 H 8.40 N 6.78

1,8,22,29-Tetramethyl-1,8,22,29-tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan (9d): 4.0 g (4.9 mmol) **9c** wurden in 20 ml Ethanolamin 0.5 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen wurden 80 ml Wasser und 40 ml Chloroform zugegeben. Die Chloroformphase wurde zur Entfernung des Ethanolamins mehrmals mit 50 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Chloroform abgezogen und **9d** durch Zugabe von Aceton aus dem öligen Rückstand ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Ausb. 2.0 g (66%), Schmp. 138–139°C.

C₄₂H₅₆N₄ (616.9) Ber. C 81.77 H 9.15 N 9.08 Gef. C 81.35 H 9.12 N 8.99

Tab. 5. ¹³C-NMR-Verschiebungen von Azacyclophan-Derivaten^{a)}

C-	9a X = Y = NH ^{b)}	9b X = Y = NTos ^{b,d)}	9c X = Y = ⁺ NMe ₂ Cl ^{-c,e)}	9d X = Y = NMe ^{b,f)}
2	43.94	50.44	69.60	52.77
3	29.21	28.21	24.95	26.91
4	26.32	26.13	23.00	26.39
9	146.63	140.26	143.57*	147.54
10	112.96	128.95*	121.73	112.18
11	129.60	129.47*	131.61	129.34
12	130.90	135.60	143.18*	129.21
15	40.04	40.95	40.23	39.65

*: Zuordnungen vertauschbar. – ^{a)} Bei Umgebungstemp., in ppm, von TMS. – ^{b)} 10% in CDCl₃. – ^{c)} 10% in D₂O mit *p*-Dioxan ≅ 67.5 ppm als int. Standard. – ^{d)} Signale der Tos-Gruppe: 143.38 (O₂S–C-1'); 127.78 (C-2'); 129.47 (C-3'); 137.40 (C-4'); 21.58 (CH₃). – ^{e)} Me₂: 55.31 – ^{f)} Me: 38.21.

1-(3-Iodbenzoyl)-1,8,22,29-tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan (9e): Zu einer Lösung von 0.56 g (1.0 mmol) **9a** und 0.1 g (0.1 mmol) Triethylamin wurden 0.266 g (0.1 mmol) 3-Iodbenzoylchlorid in 6 ml Chloroform getropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wurde das Chloroform abgezogen und zum Rückstand zum Entfernen von nicht umgesetztem Ausgangsprodukt und von Triethylamin verd. Salzsäure gegeben. Danach wurde abgesaugt und das Produkt in verd. Natronlauge zur Überführung ins Amin suspendiert. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser und Aceton erhielt man 0.7 g (87%) vom Schmp. 108°C (Zers.). Das Produkt enthielt auch mehrfach durch die Iodbenzoylgruppe substituierte Verbindungen, weshalb auf eine Elementaranalyse verzichtet wurde. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 112.83 (C–I), 168.34 (C=O).

1,8,22,29-Tetrakis(4-iodbenzoyl)-1,8,22,29-tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan (9f) wurde wie vorstehend unter Verwendung eines 5fachen Überschusses an 4-Iodbenzoylchlorid hergestellt. Ansatz 4 mmol, Ausb. 4.9 g (83%), Schmp. 163°C (Zers.). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 96.23 (C–I), 170.02 (C=O).

C₆₆H₆₀I₄N₄O₄ (1480.8) Ber. C 53.53 H 4.08 N 3.78 Gef. C 53.11 H 3.98 N 3.70

1-(4-Iodbenzyl)-1,8,22,29-tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan (9g): 1.12 g (2.0 mmol) **9a** und 0.592 g (2.0 mmol) 4-Iodbenzylbromid in 10 ml Chloroform wurden über Nacht unter Rückfluß erwärmt. Nach Abziehen des Chloroforms wurde das Produkt durch Suspendieren in 10proz. Natronlauge in das Amin übergeführt. Der Rückstand wurde abgesaugt und in heißem Aceton gelöst. Zurück blieb nicht umgesetztes Ausgangsprodukt. Nach Abziehen des Acetons erhielt man 0.7 g (45%) Produkt vom Schmp. 173 °C (Zers.). Das Produkt enthält auch mehrfach durch die Iodbenzylgruppe substituierte Verbindungen. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 91.84$ (C – I).

1,8,22,29-Tetrakis(4-iodbenzyl)-1,8,22,29-tetramethyl-1,8,22,29-tetraazonia[8.1.8.1]paracyclophan-tetrabromid (9h): 1.3 g (2.0 mmol) **9d** und 3.0 g (0.01 mol) 4-Iodbenzylbromid wurden in 20 ml Nitromethan gelöst. Nach Rühren bei Raumtemp. während 3 d wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand zum Entfernen von überschüssigem 4-Iodbenzylbromid in Ether suspendiert. Nach Absaugen des Produktes und Waschen mit Ether erhielt man 2.6 g (86%) Produkt, Schmp. 95 – 98 °C (Zers.), welches im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum breite Signale zeigte. Durch Entquartarisieren mit Ethanolamin (s. o.) kann man die Ausgangsverbindung zurückerkennen, was zeigt, daß der Ring noch intakt ist. – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 97.8$ ($\text{C}_{\text{Arom.}} - \text{I}$).

1-(4-Iodbenzyl)-1,8,8,22,22,29,29-heptamethyl-1,8,22,29-tetraazonia[8.1.8.1]paracyclophan-tetrachlorid (9i): 0.5 g (0.81 mmol) **9d**, 0.245 g (0.81 mmol) 4-Iodbenzylbromid und 0.346 g (2.43 mmol) Methyljodid wurden in einer Ampulle 3 d auf 80 °C erwärmt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde das Produkt in Wasser aufgenommen und bei 60 °C durch Zusatz des stark basischen Anionenaustauschers Dowex 1 in der Chloridform in das Tetrachlorid übergeführt. Anschließend entfernte man den Ionenaustauscher durch Filtrieren der heißen Lösung und engte ein. Man erhielt 0.46 g (56%) Produkt. Das Produkt war nicht einheitlich, jedoch findet man im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum außer den hier ebenfalls zu erwartenden Signalen von **9c** zusätzliche Signale, von denen eines eindeutig einer C – I-Gruppe zugeordnet werden kann; d. h., daß das gewünschte Produkt zumindest teilweise entstanden ist. – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 98.27$ (C – I).

2-Iod-4-nitroanilin wurde aus 4-Nitroanilin und Iodmonochlorid hergestellt; Ansatz 0.5 mol, Ausb. 55.4 g (42%), Schmp. 242 – 243 °C (Lit. ⁴⁴) 243 °C).

2-Iod-p-phenylendiamin wurde nach der Vorschrift von Nicolet und Ray⁴⁵) durch Reduktion von 2-Iod-4-nitroanilin mit SnCl_2 erhalten; Ansatz 0.2 mol, Ausb. 29.4 g (64%), Schmp. 110 bis 111 °C (Lit. ⁴⁵) 110.5 °C).

2-Iod-N,N'-bis(p-tolylsulfonyl)-p-phenylendiamin wurde durch Umsetzen von 2-Iod-p-phenylendiamin mit *p*-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin hergestellt: Ansatz 0.1 mol, Ausb. 33.6 g (81%), Schmp. 250 °C. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.43$ (s; 6H, CH_3), 3.32 (s; 2H, NH), 6.9 – 7.9 (m; 11H, Aromaten-H).

9-Iod-1,7,14,20-tetrakis(p-tolylsulfonyl)-1,7,14,20-tetraaza[7.7]paracyclophan (10b) wurde analog der Vorschrift von Stetter und Roos⁴⁶) aus 2-Iod-*N,N'*-bis(*p*-tolylsulfonyl)-*p*-phenylendiamin und *N,N'*-Bis(5-brompentyl)-*N,N'*-bis(*p*-tolylsulfonyl)-*p*-phenylendiamin⁴⁶) erhalten. Ansatz 0.05 mol, Ausb. 5.5 g (10%), Schmp. 250 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.8 - 1.5$ (m; 12H, CH_2), 2.5 (s; 12H, CH_3), 3.2 – 3.7 (m; 8H, CH_2N), 6.8 – 7.7 (mehrere Signale, 23H, Aromaten-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 102.76$ (C – I).

$\text{C}_{50}\text{H}_{55}\text{I}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_4$ (1040.3) Ber. C 54.80 H 5.03 N 5.12 Gef. C 55.03 H 5.06 N 5.23

9-Iod-1,7,14,20-tetraaza[7.7]paracyclophan (10a) wurde durch Enttosylierung von **10b** mit Schwefelsäure⁴⁶) hergestellt. Da das Amin oxidationsempfindlich ist, wurde es in das Hydrochlorid übergeführt; die folgenden Angaben beziehen sich deshalb auf das Hydrochlorid. Ansatz 2.5 mmol, Ausb. 1.35 g (87%), Schmp. 203 °C (Zers.). – $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 119.43$ (C – I).

$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{Cl}_4\text{IN}_4$ (624.4) Ber. C 42.28 H 5.61 N 8.97 Gef. C 42.18 H 5.63 N 8.94

Bei der Quartärisierung von **10a** und dem anschließenden Ionenaustausch analog der Darstellung von **9c** wurde der iodierter Aromat reduziert, und man erhielt **10c**.

- 1) Selektive Funktionalisierungen von Kohlenwasserstoffen, Teil V; Teil IV: *H.-J. Schneider* und *K. Philippi*, *J. Chem. Res.* (S) **1984**, 104; (M) **1984**, 0901.
- 2) 2a) *M. L. Poutsma*, „Methods in Free Radical Chemistry“ (*E. S. Huysler*, Ed.), Vol. 1, S. 79, *M. Dekker*, New York 1969. – 2b) *W. A. Thaler*, in *Lit.*^{2a)}, Vol. 2, S. 121.
- 3) 3a) *M. L. Poutsma*, in *J. K. Kochi*, *Free Radicals*, Vol. 2, S. 162, *John Wiley and Sons*, New York 1973. – 3b) *G. A. Russell*, in *Lit.*^{3a)}, Vol. 1, S. 278.
- 4) *G. A. Russell*, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4987 (1958).
- 5) *S. Y. Atto*, *J. M. Tedder* und *J. C. Walton*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 629.
- 6) *P. S. Skell*, *H. N. Baxter III* und *C. K. Taylor*, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 120 (1983).
- 7) *B. Fell* und *Li-Hoan Kung*, *Chem. Ber.* **98**, 2871 (1965).
- 8) 8a) *D. D. Tanner* und *P. B. van Bostelen*, *J. Org. Chem.* **32**, 1517 (1967). – 8b) *M. D. Cook*, *B. P. Roberts* und *K. Singh*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 635. – 8c) *D. D. Tanner* und *P. M. Rahimi*, *J. Org. Chem.* **44**, 1674 (1979). – 8d) *A. Ararse*, *M. Hoshi* und *Y. Masuda*, *Chem. Lett.* **8**, 961 (1979); und dort zit. *Lit.*
- 9) *U. KH. Agaev*, *Azerb. Khim. Zh.* **1972**, 106 [*Chem. Abstr.* **79**, 65387g (1973)].
- 10) 10a) *E. Frainnet*, *E. Arretz*, *E. Raducanu* und *J. Dédier*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 4052. – 10b) *P. D. Bartlett*, *G. N. Fickes*, *F. C. Haupt* und *R. Helgeson*, *Acc. Chem. Res.* **3**, 177 (1970); 10c) Vgl. auch *J. M. Tedder* und *J. C. Walton*, *Adv. Free Radical Chem.* **6**, 155 (1980).
- 11) *H.-J. Schneider* und *W. Müller*, *Angew. Chem.* **94**, 153 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 146 (1982); und dort zit. *Lit.*
- 12) *H.-J. Schneider* und *K. Philippi*, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 13) Siehe z. B. 13a) *C. Rüchardt*, *Top. Curr. Chem.* **88**, 2 (1980). – 13b) *J. M. Tedder*, *Angew. Chem.* **94**, 433 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 401 (1982). – 13c) *J. M. Tedder*, *Tetrahedron* **38**, 313 (1982).
- 14) 14a) *R. Breslow*, *R. J. Corcoran*, *B. B. Snider*, *R. J. Doll*, *P. L. Khanna* und *R. Kaleya*, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 905 (1977). – 14b) Vgl. auch *R. Breslow* und *D. Heyer*, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 2045 (1982). – 14c) *R. Breslow*, *R. Rajagopalan* und *J. Schwarz*, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 2905 (1981).
- 15) Vgl. *D. I. Robinson*, *D. C. Sherrington* und *C. J. Suckling*, *Tetrahedron* **40**, 785 (1984); und dort zit. *Lit.*
- 16) 16a) Vgl. *R. Breslow*, *Acc. Chem. Res.* **13**, 170 (1980). – 16b) *Science* **218**, 532 (1982). – 16c) *H. Diederich*, *Chem. Unserer Zeit* **17**, 105 (1983).
- 17) 17a) Vgl. *J. P. Guthrie* und *Y. Ueda*, *Can. J. Chem.* **54**, 2745 (1976). – 17b) *J. P. Guthrie* und *S. O'Leary*, *Can. J. Chem.* **53**, 2150 (1975).
- 18) 18a) Vgl. *M. L. Bender* und *M. Komiyama*, *Cyclodextrin Chemistry*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1978. – 18b) *R. Breslow* und *P. Campbell*, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3085 (1969). – 18c) *M. Komiyama* und *M. L. Bender*, in „The Chemistry of Enzyme Action“ (Hrsg. *M. I. Page*), S. 505, Elsevier, Amsterdam etc. 1984.
- 19) Vgl. *I. Tabushi* und *K. Yamamura*, *Top. Curr. Chem.* **113**, 145 (1983).
- 20) 20a) *H.-J. Schneider* und *K. Philippi*, unveröffentlichte Ergebnisse. – 20b) Vgl. *K. Odashima*, *A. Itai*, *Y. Iitaka* und *K. Koga*, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 2504 (1980). – 20c) *K. Odashima*, *A. Itai*, *Y. Iitaka*, *Y. Arata* und *K. Koga*, *Tetrahedron Lett.* **21**, 4347 (1980). – 20d) *T. Soga*, *K. Odashima* und *K. Koga*, *Tetrahedron Lett.* **21**, 4351 (1980).
- 21) *K. Odashima*, *T. Soga* und *K. Koga*, *Tetrahedron Lett.* **22**, 5311 (1981).
- 22) *D. Banks*, *E. S. Huysler* und *J. Kleinberg*, *J. Org. Chem.* **29**, 3692 (1964).
- 23) 23a) *D. Matheson* und *H. McCombie*, *J. Chem. Soc.* **1931**, 1103. – 23b) *S. Buchan* und *H. McCombie*, *J. Chem. Soc.* **1931**, 137.
- 24) 24a) *L. J. Andrews* und *R. M. Keefer*, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1723 (1958). – 24b) *L. J. Andrews*, *L. J. Spears* und *R. M. Keefer*, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 687 (1964). – 24c) *R. M. Keefer* und *J. L. Andrews*, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5329 (1961). – 24d) *R. M. Keefer* und *J. L. Andrews*, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 4348 (1957).
- 25) 25a) *P. D. Bartlett*, *R. E. Pincock*, *J. H. Rolston*, *W. G. Schindel* und *L. A. Singer*, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2590 (1965). – 25b) *Nguyen-Tran-Giac* und *C. Rüchardt*, *Chem. Ber.* **110**, 1095 (1977). – 25c) *E. Zadok* und *Y. Mazur*, *J. Org. Chem.* **47**, 2223 (1982); und dort zit. *Arbeiten*.
- 26) Zur stereochemischen Deutung der Ketonreduktionen s. z. B.: 26a) *D. C. Wigfield*, *Tetrahedron* **35**, 449 (1979). – 26b) *H.-J. Schneider*, *G. Schmidt* und *F. Thomas*, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 3556 (1983); und dort zit. *Lit.*

- 27) G. M. Dyson, F. C. Whitmore und A. M. Griswald, *Org. Synth.*, Coll. Vol. 1, 506 (1932).
- 28) H. Kloosterziel, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **82**, 497 (1963).
- 29) G. A. Russell und P. G. Haffley, *J. Org. Chem.* **31**, 1869 (1966).
- 30) 30a) A. E. Fuller und W. J. Hickinbottom, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3235. – 30b) U. KH. Agaev und A. F. Aliev, *Azerb. Khim. Zh.* **1976**, 82 [Chem. Abstr. **87**, 133702y (1977)].
- 31) 31a) B. Siegel und R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6869 (1975). – 31b) M. L. Bender und M. Komiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 8021 (1977). – 31c) H. J. Brass und M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5391 (1973). – 31d) W. I. Congdon und M. L. Bender, *Bioorg. Chem.* **1**, 424 (1971). – 31e) D. W. Griffiths und M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1679 (1973). – 31f) T. S. Straub und M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8875 (1972). – 31g) F. Cramer, *Chem. Ber.* **86**, 1576 (1953).
- 32) 32a) R. Breslow und P. Campbell, *Bioorg. Chem.* **1**, 140 (1971). – 32b) R. Breslow, H. Kohn und B. Siegel, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1645.
- 33) H. Stetter und E. E. Roos, *Chem. Ber.* **88**, 1390 (1955).
- 34) H. R. Snyder und R. E. Heckert, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2006 (1952).
- 35) S. Tort und N. N. Khromov-Borisov, *Zh. Obshch. Khim.* **30**, 1798 (1980) [Chem. Abstr. **55**, 7326 (1981)].
- 36) A. P. Philipps und R. Baltzly, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5231 (1952).
- 37) *Organikum*, S. 610, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1981.
- 38) S. Hünig und W. Baron, *Chem. Ber.* **90**, 395 (1957).
- 39) W. Gschwendtner, Diplomarbeit, Universität des Saarlandes **1974**, S. 37.
- 40) H. R. Nace, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2379 (1951).
- 41) L. F. Fieser und M. Fieser, „Reagents for Organic Synthesis“, Vol. 1, S. 133, J. Wiley and Sons, New York 1967.
- 42) H. J. Lucas und E. R. Kennedy, *Org. Synth.*, Coll. Vol. 3, 482.
- 43) F. E. Ray und L. Soffer, *J. Org. Chem.* **15**, 1037 (1950).
- 44) C. Willgerodt und E. Arnold, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34**, 3344 (1901).
- 45) B. H. Nicolet und W. L. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **49**, 1804 (1927).
- 46) H. Stetter und E. E. Roos, *Chem. Ber.* **87**, 566 (1954).

[333/83]