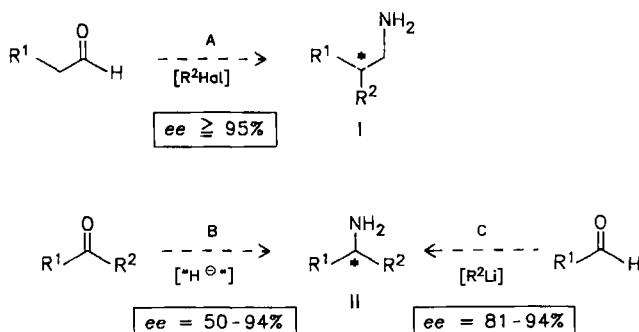


- [1] O. W. Webster, W. R. Hertler, D. Y. Sogah, W. B. Farnham, T. V. Rajan-Babu, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5706; O. W. Webster, W. B. Farnham, D. Y. Sogah, *Eur. Pat.-Anm.* 0068887 (1983), Du Pont.
[2] W. R. Hertler, D. Y. Sogah, O. W. Webster, B. M. Trost, *Macromolecules* 17 (1984) 1417.
[3] Die Autoren [2] berichten, daß erneute Zugabe von Acrylsäureester nach beendetem Polymerisation nicht zu einer Fortsetzung der Polymerisation führt.
[4] M. T. Reetz, R. Ostarek, K.-E. Piejko, DOS 3 504 168 (1986), Bayer AG.
[5] Die Breite einer Molmassenverteilung läßt sich durch die Polydispersität D charakterisieren; $D = M_w/M_n$, (Verhältnis von Massen- zu Zahlenmittelwert der Molmasse). Bei D -Werten von ≤ 1.2 spricht man von engen Molmassenverteilungen.
[6] Siehe zum Beispiel W. P. Weber: *Silicon Reagents for Organic Synthesis*, Springer, Berlin 1983, Kap. 21.

Enantioselektive Synthese von α -substituierten primären Aminen durch nucleophile Addition an SAMP-Hydrazone von Aldehyden**

Von Dieter Enders*, Heinrich Schubert und Christoph Nübling

Die SAMP-/RAMP-Hydrazone-Methode ermöglicht hochdiastereo- und enantioselektive CC-Verknüpfungen in α -Stellung zur Carbonylgruppe von Ketonen und Aldehyden^[1]. Vor einiger Zeit berichteten wir über die Erweiterung dieses Verfahrens zur enantioselektiven Synthese von β -substituierten primären Aminen I durch α -alkylierende, reduktive Aminierung von Aldehyden (Reaktion A)^[2], außerdem über die reduktive Aminierung von unsymmetrischen Ketonen zu α -substituierten primären Aminen II (Reaktion B)^[3]. Jetzt ist es uns gelungen, einen sehr flexiblen Zugang zu den Aminen II zu eröffnen, der eine CC-Verknüpfung umfaßt (Reaktion C). Das neue Verfahren beruht auf einer nucleophilen Addition an SAMP- (oder die enantiomeren RAMP-)Hydrazone von Aldehyden (Schema 1).



Schema 1. A, B, C siehe Text.

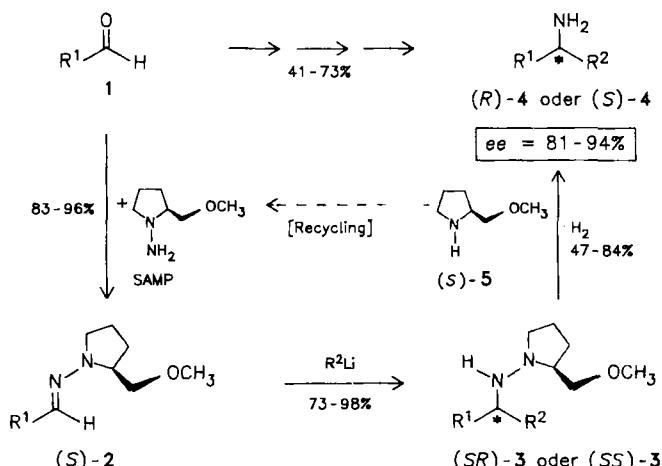
Die Aldehyde 1 werden nach Umwandlung in die SAMP-Hydrazone (S)-2 in Ether oder Tetrahydrofuran (THF) bei -78°C mit Organolithium-Verbindungen umgesetzt. Die reduktive N-N-Spaltung der durch diastereoseiten-differenzierende Addition an die CN-Doppelbindung resultierenden Hydrazine (SR)-3 oder (SS)-3 mit Raney-Nickel/H₂ in Methanol liefert (neben (S)-5) die α -

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dr. H. Schubert [*], Dipl.-Chem. C. Nübling
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Professor-Pirlet-Straße 1, D-5100 Aachen

[*] Neue Adresse: Henkel KG, Henkel-Straße 67, D-4000 Düsseldorf

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, vom Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und von den Firmen BASF AG, Degussa AG und Bayer AG gefördert. C. N. dankt der Stiftung Volkswagenwerk für ein Kekulé-Stipendium. Herrn Prof. W. A. König, Hamburg, sind wir für Hilfe bei der GC-ee-Bestimmung zu Dank verpflichtet.

substituierten primären Aminen (R)- oder (S)-4 in Gesamtausbeuten von 41-73% und Enantiomerenüberschüssen zwischen 81 und 94% (Schema 2, Tabelle 1). Das chirale Auxiliar SAMP läßt sich aus (S)-5 zurückgewinnen^[1,4].



Schema 2. Experimentelle Details siehe Arbeitsvorschrift.

Tabelle 1. Aus den Aldehyden R¹CHO 1 über die SAMP-Hydrazone (S)-2 mit Organolithium-Verbindungen R²Li dargestellte primäre Amine 4. Das Amin (S)-4a wurde mit RAMP erhalten.

Produkt	R ¹	R ²	Kp [°C/Torr] [a]	Gesamt- ausb. [%]	α_D^{25} [°] (unverdünnt)	ee [%]
(R)-4a	C ₆ H ₅	CH ₃	80/20	47	+26.1	81
(S)-4a	C ₆ H ₅	CH ₃	87/25	48	-26.1	81
(R)-4b	t-C ₄ H ₉	CH ₃	55/95	41	-4.5 [b]	81
(S)-4c [c]	t-C ₆ H ₁₁	t-C ₄ H ₉	39/0.4	64	-25.8	82
(R)-4c [c]	t-C ₄ H ₉	c-C ₆ H ₁₁	53/1	62	+27.4	90
(R)-4d	C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	59/0.5	46	+14.1	85
(S)-4d	n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	65/0.6	58	-13.9	83
(S)-4e [c]	i-C ₃ H ₇	c-C ₆ H ₁₁	39/0.6	63	+10.5	90
(R)-4f	i-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	76/40	57	+17.4 [d]	86
(R)-4g [e]	t-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	105/50 [f]	73	+31.9 [g]	93 [h]

[a] Angaben der Kurzwegdestillation. [b] $\alpha_D^{25} = -5.6^{\circ}$ (unverdünnt) [9]. [c] Der Phenylring wurde bei der N-N-Spaltung hydriert. [d] In Lösung gemessen: $[\alpha]_D^{25}$ ($c = 3.3$, EtOH). [e] Aus der GC-Retentionszeit auf einer chiralen stationären Phase [6] ergibt sich für 4g die (S)-Konfiguration. [f] Ofentemperatur bei Kugelrohr-Destillation. [g] In Lösung gemessen: $[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0.43$, Benzol). [h] 3g ist laut ¹³C-NMR-Spektrum diastereomerrein.

Die ee-Werte der Amine 4 wurden polarimetrisch (4b), NMR-spektroskopisch durch Verschiebungsexperimente [mit Eu(hfc)₃] und über die 3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäure(MTPA)-amide^[5] (¹H, ¹³C, ¹⁹F) sowie nach Überführung in Isopropylharnstoff-Derivate gaschromatographisch an einer chiralen stationären Phase^[6] [XE-60-C-Valin-(S)- α -phenylethylamid] bestimmt. Die zum Vergleich benötigten racemischen Amine *rac*-4 wurden analog aus den entsprechenden achiralen *N,N*-Dimethylhydrazonen synthetisiert^[7].

Beide Enantiomere der Amine 4 können wahlweise durch Verwendung von SAMP oder RAMP [Beispiel (R)-4a/(S)-4a in Tabelle 1] oder durch Vertauschung von R¹ und R² in den Synthesebausteinen [Beispiele (S)-4c/(R)-4c und (R)-4d/(S)-4d] erhalten werden. Die absoluten Konfigurationen wurden polarimetrisch (4a^[8] und 4b^[9]) und über die CD-Spektren der *N*-Salicylidene-Derivate ermittelt^[10]. Sie sprechen für eine einheitliche relative Topizität bei der gegenseitigen Annäherung der Reaktanten.

Eine Verbesserung der Diastereoselektivität durch Variation des chiralen Auxiliars gelang bisher noch nicht. So wurde bei Verwendung des sterisch anspruchsvolleren (S)-

1-Amino-2-(1,1-dimethylmethoxymethyl)pyrrolidins^[11] für (*R*)-4g nur eine geringfügig höhere Enantiomerenreinheit von 94% ee gefunden.

Das neue Verfahren der Aminierung von Aldehyden durch nucleophile Addition an SAMP- (oder RAMP-)Hydrazone bietet damit einen enantioselektiven Zugang zu beiden optischen Antipoden α -substituierter Amine 4^[12, 13].

Arbeitsvorschrift

4: Zu einer Lösung von 30 mmol R²Li in 50 mL Ether oder THF (bei Hydrazonen 2 ohne α -H-Atome in R¹ genügen 15 mmol R²Li) gibt man unter Argon bei -78°C 15 mmol (S)-2, gelöst in wenig Ether oder THF. Man lässt in ca. 12 h auf Raumtemperatur kommen, gießt anschließend die Reaktionsmischung in 50 mL Wasser und extrahiert zweimal mit je 25 mL Ether. Nach Trocknen über MgSO₄, Einengen und Kurzwegdestillation erhält man die lufempfindlichen Hydrazine 3. Diese werden in 30–50 mL Methanol gelöst und 24 h in einem Parr-Hydrierungsapparat mit frisch bereitetem alkalischem Raney-Nickel^[14]/H₂ (3.5–3.8 bar, 20–40°C) hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite wird eingeeengt, in 50 mL Ether aufgenommen, erneut filtriert, mit 1.5 Äquivalenten *p*-Nitrobenzaldehyd versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildeten Schiff-Basen ($R_f \geq 0.9$) werden von den (S)-5 (→ Recycling, $R_f \leq 0.2$) säulenchromatographisch (SiO₂, Ether/Pentan) abgetrennt. Die Lösung wird eingeeengt (50 mL) und 2 h mit 3–4 N HCl gerührt. Nach Abtrennung der wässrigen Phase wird mit conc. KOH-Lösung alkalisch gemacht und erneut mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird eingeeengt und destilliert.

Eingegangen am 8. September,
veränderte Fassung am 7. Oktober 1986 [Z 1923]

- [1] a) D. Enders in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, Orlando 1984, S. 275–339; b) D. Enders, H. Eichenauer, U. Baus, H. Schubert, K. A. M. Kremer, *Tetrahedron* 40 (1984) 1345; c) D. Enders, K. Papadopoulos, B. E. M. Rendenbach, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 3491; D. Enders, B. E. M. Rendenbach, *Tetrahedron* 42 (1986) 2235; D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* 65 (1987), im Druck.
- [2] D. Enders, H. Schubert, *Angew. Chem.* 96 (1984) 368; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 365.
- [3] D. Enders in H. Nozaki (Hrsg.): *Current Trends in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford 1983, S. 151; D. Enders in W. Bartmann, B. M. Trost (Hrsg.): *Selectivity – a Goal for Synthetic Efficiency*, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 65.
- [4] D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Prep. Proced. Int.* 17 (1985) 1.
- [5] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 512.
- [6] W. A. König, I. Benecke, S. Sievers, *J. Chromatogr.* 238 (1982) 427.
- [7] H. Schubert, *Dissertation*, Universität Bonn 1985.
- [8] W. Leithe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 65 (1932) 660.
- [9] H. E. Smith, H. E. Ensley, *Can. J. Chem.* 49 (1971) 2902.
- [10] H. E. Smith, *Chem. Rev.* 83 (1983) 359, zit. Lit.
- [11] H. Kipphardt, *Dissertation*, Technische Hochschule Aachen 1986.
- [12] Alternative Verfahren sind in der Regel auf aromatische Aldehyde beschränkt: a) G. Tsuchihashi, S. Iriuchijima, K. Maniwa, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3389; b) H. Takahashi, Y. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1982) 4295, zit. Lit.
- [13] Alle neuen Verbindungen zeigten korrekte Elementaranalysen und passende Spektren (IR, ¹H-NMR, MS).
- [14] *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977.

Große Molekülhohlräume für kleine Ionen – doppelte Verbrückung dreier Bipyridin-Einheiten**

Von Smaragda Grammenudi und Fritz Vögtle*

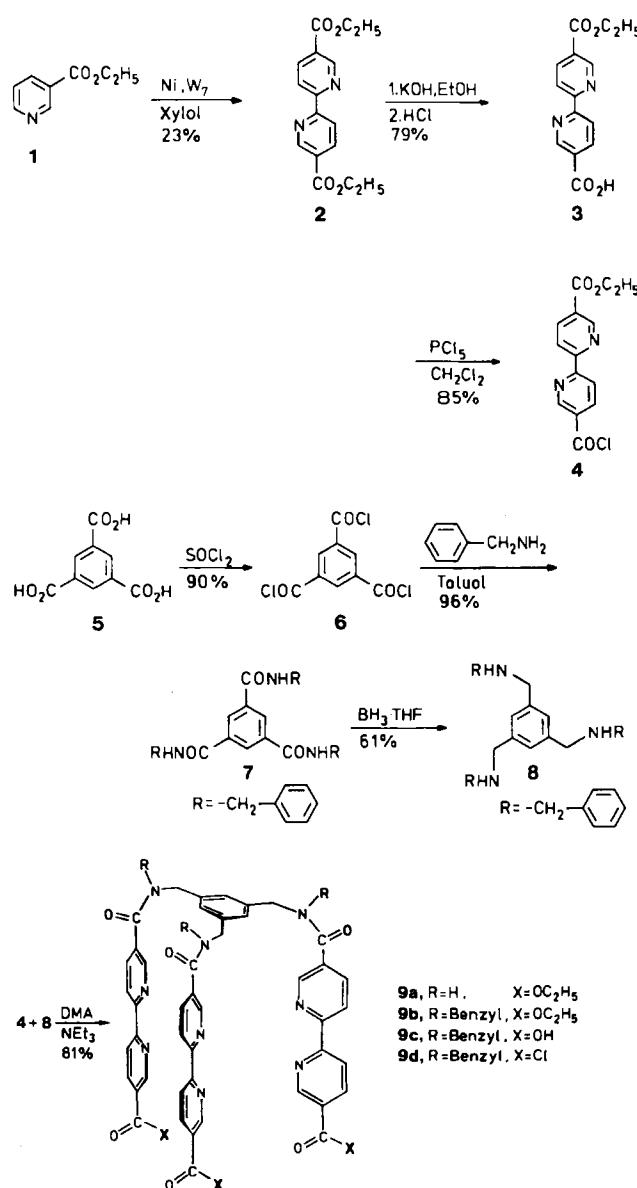
1984 haben wir einen Fe³⁺-selektiven Liganden vom Silberphor-Typ vorgestellt, in dem drei Brenzcatechin-Ein-

[*] Prof. Dr. F. Vögtle, Dipl.-Chem. S. Grammenudi
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

[**] Auszugsweise vorgetragen auf dem Fourth International Symposium on Inclusion Phenomena in Lancaster (England), 20.–25. Juli 1986. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Wir danken den Herren Dipl.-Chem. W. Calaminus, Dipl.-Chem. R. Thoméffem und W. M. Müller für zeitweilige Mitarbeit und Frau Dr. J. Peter, Institut für Physiologische Chemie der Universität Bonn, für Aufnahme und Auswertung der FAB-Massenspektren.

heiten symmetrisch verbrückt sind^[1]. Im makrobicyclischen Liganden **10** konnten wir nun erstmals eine analoge Verbrückung dreier Bipyridin-Einheiten – über zwei 1,3,5-substituierte Benzolringe als Abstandshalter – erreichen. Gegenüber Cryptanden mit zweigliedrigen Ketten zwischen den Donorzentren und den ebenfalls koordinierenden Brückenkopf-Stickstoffatomen^[2] hat **10** wegen seines großen Gesamthohlraums von vornherein den Vorzug, daß Komplexierung und Dekomplexierung sterisch weniger gehindert sind, was für chemische und biologische Anwendungen wichtig ist^[3].

Die Synthese von **10** geht vom Nicotinsäureester **1** aus und verläuft über die in Schema 1 gezeigten Stufen **2**–**9**



Schema 1. W₇: Aktivitätsstufe des Raney-Nickels; DMA = Dimethylacetamid.

(Daten der neuen Verbindungen siehe Tabelle 1). Da das *N*-unsubstituierte Zwischenprodukt **9a** Löslichkeitsprobleme bereitete, wurde das leichter lösliche Tribenzyl-Derivat **9b** synthetisiert^[4]. Die entscheidende Cyclisierung von **9d** und **8** zum Hexabenzyl-substituierten Liganden **10** gelang nach zahlreichen Optimierungsversuchen – anders als üblich^[5] – in Chlorbenzol/Dimethylacetamid bei Raumtemperatur unter Verdünnungsprinzip-Bedingungen in 3%