

22. Enantioselective Synthese von Allyl- und Propargylaminen durch nucleophile 1,2-Addition an chirale Aldimine

Preliminary Communication

von Dieter Enders* und Jürgen Schankat

Institut für Organische Chemie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Professor Pirlet-Strasse 1,
D-5100 Aachen

(24. XI. 92)

Enantioselective Synthesis of Allyl- and Propargylamines via Nucleophilic 1,2-Addition to Chiral Aldimines

The asymmetric synthesis of allylamines and propargylamines **5** in high enantiomeric purity (e.e. $\geq 97\%$) is described. Key step is the 1,2-addition of organocerium reagents to chiral $\alpha\beta$ -unsaturated aldimines **3** to produce secondary amines **4**. The chiral auxiliary (*S,S*)-**2** is removed in three steps, affording the title compounds **5**, useful bifunctional building blocks and compounds of pharmaceutical interest.

Einleitung. – Enantiomerenreine Amine, insbesondere bifunktionelle Allylamine **A** und Propargylamine **B**, sind als chirale Synthese-Bausteine und typische Teilstrukturen zahlreicher, biologisch aktiver Substanzen von breitem synthetischen und pharmazeutischen Interesse [1]. Während für Homoallylamine in jüngster Zeit effiziente, enantioselective Synthesen unter (C–C)-Verknüpfung bekannt geworden sind [2], mangelt es bei den Propargylaminen [3] [1d] und Allylaminen noch an praktikablen (C–C)-verknüpfenden Verfahren. Für letztere wurden hohe Enantiomerenüberschüsse bei asymmetrischen



allylischen Aminierungen [4–6] unter (C–N)-Verknüpfung und für Zirkonium-unterstützte Verknüpfungen von Aminen mit Alkinen [7] berichtet. Vereinzelte Beispiele zeigen, dass die 1,2-Addition an Imine und Hydrazone stereochemisch und präparativ noch nicht akzeptabel verläuft [8].

Ergebnisse und Diskussion. – Wir berichten nun über die enantioselective Synthese von Allyl- und Propargylaminen, ausgehend von einfachen Aldehyden **1**, wie z. B. Propargyl- und Zimtaldehyd, dem käuflichen Hilfsstoff (+)-(*S,S*)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan ((*S,S*)-**2**) [9a]¹⁾ und Organolithium-Verbindungen. Schlüsselschritt ist

¹⁾ Verbindung (*S,S*)-**2** hat sich auch in Form des *N*-Me-Derivats bei anderen enantioselectiven Synthesen bewährt (cf. [9b, c]).

die regio- und hochdiastereoselektive 1,2-Addition von entsprechenden *in situ* erzeugten Organocer-Reagenzien [10] an die (C=N)-Bindung der α,β -ungesättigten Imine (*S,S*)-3 (Schema 1)²⁾. Die Addukt-Amine (*S,S,S*)-4 entstehen in sehr guten Ausbeuten von 81–91% und hohen Diastereoisomerenüberschüssen (d.e. = 86– \geq 98%; Tab.). Organo-

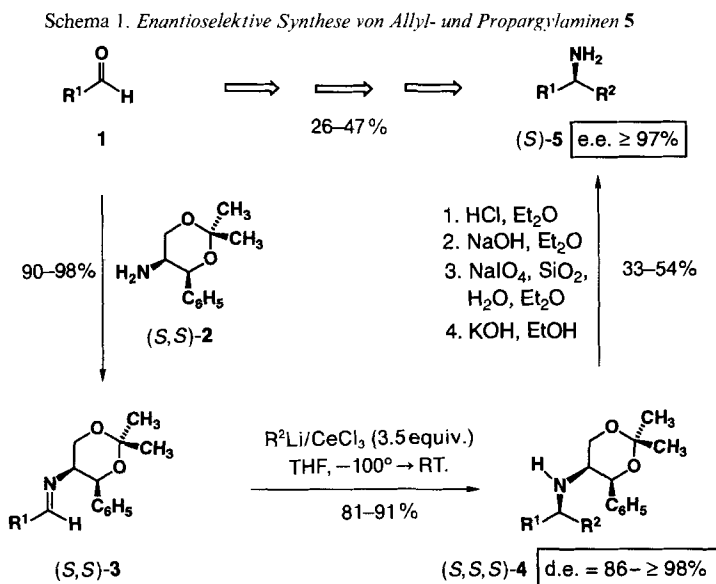


Tabelle. Durch nucleophile 1,2-Addition von Organocer-Reagenzien an die chiralen Imine (*S,S*)-3 hergestellten Allyl- und Propargylamine 5

4/5	R ¹	R ²	Ausb. [%] 4 (3 → 4)	d.e. [%] 4 ^{a)}	Ausb. [%] 5 (1 → 5)	[α] _D ^{RT} (c, CHCl ₃)	e.e. [%] 5 ^{b)}
a	PhC≡C	Me	91	89 (<i>S,S,S</i>)	37	–27.5 (0.8)	\geq 98 (<i>S</i>)
b	PhC≡C	Et	91	\geq 98 (<i>S,S,S</i>)	41	+12.0 (1.2)	\geq 98 (<i>S</i>)
c	PhC≡C	Bu	88	92 (<i>S,S,S</i>)	35	+19.7 (1.0)	97 (<i>S</i>)
c ^{c)}	PhC≡C	Bu	87	92 (<i>R,R,R</i>)	33	–19.9 (1.1)	97 (<i>R</i>)
d	<i>t</i> -BuC≡C	Me	79	\geq 98 (<i>S,S,S</i>)	44 ^{d)}	–13.8 (1.1)	\geq 98 (<i>S</i>)
e	(<i>E</i>)-PhCH=CH	Me	81	86 (<i>S,S,S</i>)	40	–26.6 (1.1)	\geq 98 (<i>S</i>)
e ^{c)}	(<i>E</i>)-PhCH=CH	Me	88	97 (<i>S,S,R</i>)	47	+25.9 (0.9) ^{f)}	97 (<i>R</i>)
f	(<i>E</i>)-PhCH=CH	Bu	82	97 (<i>S,S,S</i>)	26	–13.6 (1.0)	\geq 98 (<i>S</i>)

^{a)} Durch ¹H-NMR-Spektroskopie und GC (*OV-1-CB*, FID) bestimmt, die absolute Konfiguration ist in Klammern angegeben.

^{b)} ¹H-NMR-spektroskopisch über die MTPA-Amide bestimmt, die absolute Konfiguration ist in Klammern angegeben.

^{c)} Als chiraler Hilfsstoff wurde (*R,R*)-2 verwendet.

^{d)} Hydrochlorid desamins 5.

^{e)} Addition von MeLi an das chirale Imin (*S,S*)-3, R¹ = (*E*)-PhCH=CH

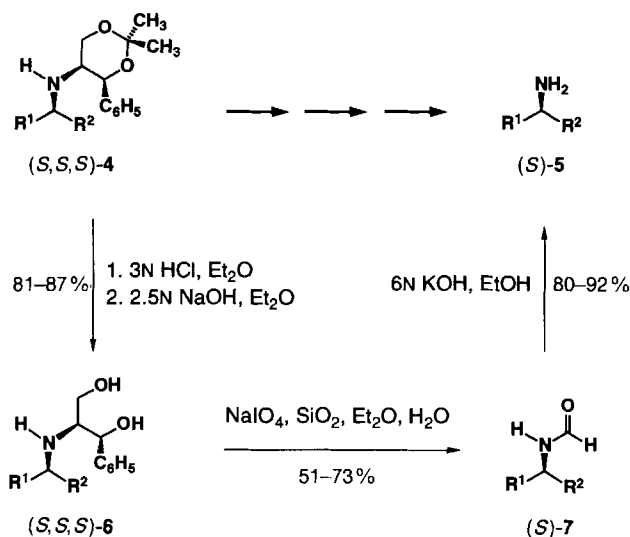
^{f)} Drehwert in Benzol [α]_D^{RT} = +10.3 (c = 4.4).

²⁾ Über unsere früheren asymmetrischen Synthesen von Aminen s. [11].

lithium- und *Grignard*-Verbindungen ohne vorherige Zugabe von CeCl_3 zeigen dagegen nur geringe 1,2-/1,4-Regioselektivität. Lediglich MeLi addiert regio- und diastereoselektiv an das chirale Zimtaldehydimin (*S,S*)-**3** ($\text{R}^1 = \text{PhCH}=\text{CH}$), wobei im Vergleich mit dem Methylcer-Reagenz ($\text{MeLi}/\text{CeCl}_3$; (*S,S,S*)-**4e**, d.e. = 86%) das andere Diastereoisomer (*S,S,R*)-**4e** (d.e. = 97%) mit (*R*)-Konfiguration am neu erzeugten stereogenen Zentrum entsteht. Eine solche eindruckliche Umkehrung der Diastereoseiten-Differenzierung durch einfachen Wechsel des Organometall-Reagenzes ist auch in ähnlich gelagerten Fällen bereits beobachtet worden [12]. Aussagen über den Reaktionsmechanismus etwa im Sinne von Chelat-/Nicht-Chelat-Kontrolle [13] wären verfrüht, da mindestens 2 equiv. Cer-Reagenz zum Erfolg nötig sind, über dessen Struktur praktisch nichts bekannt ist [14]. Eine entscheidende Rolle spielt nach Modellbetrachtungen und NOE-Messungen [15] sicher die *äquatorial* ständige Ph-Gruppe im Hilfsstoff, die die *Si*-Seite der axial am 1,3-Dioxan-Ring stehenden Imin-Gruppe abschirmt.

Die Abspaltung des chiralen Hilfsstoffs von den *sekundären* Aminen **4** erfolgt in drei Stufen. Zunächst wird das Isopropyliden-acetal mit $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ gespalten, wobei die entstehenden Amino-diole **6** als Hydrochloride anfallen. Hierbei kristallisieren nur die (*S,S,S*)-Diastereoisomere als Hydrochloride aus, wodurch die Diastereoisomerenüberschüsse auf $\geq 97\%$ steigen. Nach Freisetzung der Amino-diole **6** mit $\text{NaOH}/\text{Et}_2\text{O}$ werden diese nach einer modifizierten Vorschrift von *Vo-Quang et al.* [16] oxidativ mit NaIO_4 zu den Formamiden **7** gespalten. Die Verseifung mit KOH/EtOH liefert die chiralen Propargyl- und Allylamine **5**, die über die Hydrochloride gereinigt werden können, in Gesamtausbeuten von 26–47% in nahezu enantiomerenreiner Form (e.e. $\geq 97\%$, *Schema 2*).

Schema 2. Abspaltung des chiralen Hilfsstoffs



Die d.e.-Werte der Diastereoisomeren **4** konnten NMR-spektroskopisch und gaschromatographisch bestimmt werden, sie lagen zwischen 89 und $\geq 98\%$. Die Enantiomerenüberschüsse der Amine **5** (e.e. = 97– $\geq 98\%$) wurden über die 3,3,3-Trifluoro-2-

methoxy-2-phenylpropionsäure(MTPA)-amide [17] (^1H - und ^{13}C -NMR, GC) bestimmt. Die zum Vergleich benötigten racemischen Amine konnten auf verschiedenen Wegen hergestellt werden. Die Propargylamine *rac*-**5a–5d** wurden in Anlehnung an die Vorschrift von *Mitsunobu et al.* [18] zur Herstellung *primärer* Amine aus den entsprechenden Alkoholen synthetisiert, die durch Addition von Organocer-Reagenzien an Phenylpropargylaldehyd (bzw. (*tert*-Butyl)propargylaldehyd) hergestellt wurden. Das Allylamin *rac*-**5e** wurde durch Reduktion des entsprechenden Oxims mit $\text{NaBH}_4/\text{MoO}_3$ [19] erhalten, das Allylamin *rac*-**5f** dagegen durch Addition von $\text{BuLi}/\text{CeCl}_3$ an 'Zimtaldehyd-*N*-(trimethylsilyl)imin' [20]. Beide Enantiomere der Amine **5** können wahlweise durch Verwendung von (*S,S*)-**2** oder (*R,R*)-**2** als chiralen Hilfsstoff erhalten werden (z.B. **5c**). Die angegebenen absoluten Konfigurationen basieren auf dem polarimetrischen Vergleich der Drehwerte für **5e** [21], dem ^1H -NMR-spektroskopischen Vergleich der NH-Verschiebung der MTPA-Amide und dem vorläufigen Ergebnis einer Röntgenstruktur-Analyse [22] des Hydrochlorids von (*S,S,S*)-**6** ($\text{R}^1 = \text{PhC}\equiv\text{C}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$).

Das hier beschriebene Verfahren der regio- und diastereoselektiven, nucleophilen 1,2-Addition von Organocer-Reagenzien an α,β -ungesättigte chirale Imine eröffnet einen allgemeinen (C–C)-verknüpfenden Zugang zu nahezu enantiomerenreinen Allyl- und Propargylaminen³⁾.

Diese Arbeit wurde vom *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt. Wir danken den Firmen *Boehringer Mannheim GmbH*, *BASF AG*, *Bayar AG* und *Hoechst AG* für Chemikalienspenden.

Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitsvorschrift. Äquimolare Mengen der Aldehyde **1** und des chiralen Amins **2** werden 2 h in Cyclohexan am Wasserabscheider erhitzt. Nach Entfernen des Cyclohexans wird das Imin **3** in Et_2O aufgenommen, getrocknet (MgSO_4) und vom Lsgm. befreit. $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (10.5 mmol) wird in einem 250-ml-Schlenk-Kolben 2 h i. V. (0.5 Torr) bei 140° getrocknet. Nach dem Abkühlen unter Ar auf RT. werden 50 ml trockenes THF unter Rühren zugegeben und die farblose (CeCl_3/THF)-Suspension in einem Ultraschallbad 2 h unter Ar beschallt. Nach Abkühlen auf -78° werden unter Ar 10.5 mmol R^2Li (ca. 1.5M in Et_2O oder Hexan) zugetropft und bei dieser Temp. noch 2 h gerührt. Zur jetzt hellgelben Suspension wird bei -100° eine Lsg. der Imine **3** (3.0 mmol) in 10.5 ml THF zugetropft, noch 1 h gerührt und dann innerhalb von ca. 12 h auf $-10-0^\circ$ aufgewärmt. Es wird durch Zugabe von 10 ml NaHCO_3 -Lsg. neutralisiert, die org. Phase abdekantiert und der zurückbleibende farblose Rückstand mehrmals mit Et_2O gewaschen. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (MgSO_4), das Lsgm. entfernt und die rohen Amine **4** durch 'flash'-Chromatographie gereinigt (Et_2O /Petrolether 1:2 oder 1:4). Zur Abspaltung des chiralen Hilfsstoffs **2** werden 30 ml 3N HCl bei 0° einer Lsg. der Amine **4** in 30 ml Et_2O zugetropft. Man lässt die Lsg. innerhalb von 12 h auf RT. erwärmen, filtriert die Hydrochloride der Amino-diole **6** ab und kristallisiert aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1 um. Die Hydrochloride werden mit 2.5N NaOH in die freien Amino-diole **6** übergeführt und mit 300 ml Et_2O extrahiert. Nach Zugabe von 300 ml H_2O , 20 g SiO_2 (*Kieselgel 60*, 40–63 μm) gibt man unter kräftigem Rühren 10 g NaIO_4 auf einmal zu. Nach 2 h wird die org. Phase von der wässr. Phase getrennt, die noch mehrmals mit Et_2O ausgeschüttelt wird. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und vom Lsgm. befreit. Das rohe Formamid **7** wird durch 'flash'-Chromatographie gereinigt (Et_2O oder $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), in 30 ml EtOH gelöst und mit 5 ml 6N KOH-Lsg. 12 h gerührt. Die Lsg. wird mit konz. HCl angesäuert, das EtOH entfernt, der zurückbleibende farblose Feststoff in CH_2Cl_2 gelöst, getrocknet (MgSO_4) und vom Lsgm. befreit. Die Hydrochloride der Amine **5** können durch Umkristallisation ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 1:2) gereinigt werden. Die Amine **5** erhält man durch Umsetzung mit 2.5N NaOH, Extraktion mit Et_2O , Trocknen (MgSO_4) und Entfernen des Lsgm.

³⁾ Alle Substanzen zeigen korrekte Elementaranalysen und passende Spektren (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) A. Kleemann, *Chem. Ztg.* **1986**, *110*, 425; b) A. Stütz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 323; *ibid. Int. Ed.* **1987**, *26*, 320; c) N. B. Perry, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 627; d) A. B. Holmes, A. B. Tabor, R. Baker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1991**, 3301; e) A. R. Katritzky, J. K. Gallos, K. Yannakopoulou, *Synthesis* **1989**, 31.
- [2] a) A. Bocum, C. Boga, D. Savoia, A. Umami-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1367; b) S. Laschat, H. Kunz, *Synlett* **1990**, 51; c) M.-J. Wu, L. P. Pridgen, *ibid.* **1990**, 636; d) H. Tanaka, K. Inoue, U. Pokorski, M. Taniguchi, S. Torii, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3023; e) Y. Yamamoto, S. Nishii, K. Maruyama, T. Komatsu, W. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7778.
- [3] M. Kolb, J. Barth, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1668.
- [4] a) T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301; b) T. Hayashi, K. Kishi, A. Yamamoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1743.
- [5] H. Braun, F. P. Schmidtchen, A. Schneider, H. Simon, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3313.
- [6] J. K. Whitesell, H. K. Yaser, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3526.
- [7] R. B. Grossmann, W. M. Davis, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2321.
- [8] a) K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3095; b) K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *ibid.* **1990**, *31*, 6681; c) S. E. Denmark, T. Weber, D. W. Piotrowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2224.
- [9] a) *Boehringer Mannheim GmbH* (Erf. E. Haack, M. F. Braun), Brit. Pat. 840 365; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 580e; b) D. Enders, D. Mannes, G. Raabe, *Synlett* **1992**, im Druck; c) D. Enders, W. Karl, *ibid.* **1992**, im Druck.
- [10] a) T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904; b) T. Imamoto, N. Takiyama, N. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4763.
- [11] a) D. Enders, H. Schubert, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 368; *ibid. Int. Ed.* **1984**, *23*, 365; b) D. Enders, in 'Current Trends in Organic Synthesis' Ed. H. Nozaki, Pergamon Press, Oxford, 1983, S. 151; c) D. Enders, H. Schubert, C. Nübling, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1118; *ibid. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1109; d) D. Enders, D. Bartzen, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 569; e) D. Enders, R. Funk, M. Klatt, G. Raabe, E. R. Hovestreydt, *Angew. Chem.* **1993**, im Druck.
- [12] a) K. Utimoto, A. Nakamura, S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8189; b) D. A. Claremon, P. K. Lumma, B. T. Phillips, *ibid.* **1986**, *108*, 8265; c) Y. Ukaji, T. Uatai, T. Sumi, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1991**, 1555.
- [13] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542; *ibid. Int. Ed.* **1984**, *23*, 556.
- [14] G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29.
- [15] D. Enders, J. Schankat, J. Runsink, Technische Hochschule Aachen, 1992.
- [16] M. Dumas, Y. Vo-Quang, L. Vo-Quang, F. Le Goffic, *Synthesis* **1989**, 64.
- [17] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- [18] O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679.
- [19] I. Ipaktschi, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 856.
- [20] D. J. Hart, K. Kanai, D. G. Thomas, T.-K. Yang, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 289.
- [21] Y. Yamamoto, J. Oda, Y. Inouye, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 303.
- [22] D. Enders, J. Schankat, G. Raabe, Technische Hochschule Aachen, 1992.