

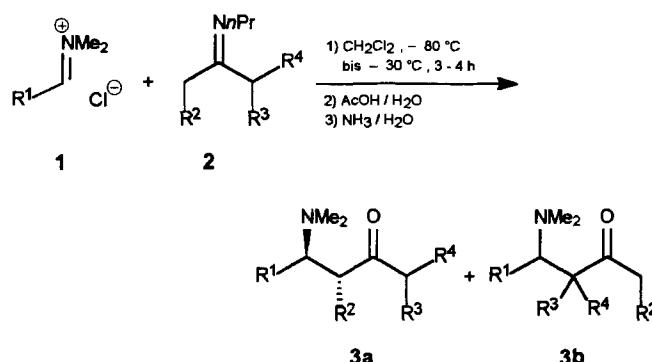
Regio- und diastereoselektive Synthese von β -Aminoketonen durch Addition von Iminen an Iminiumsalze**

Michael Arend und Nikolaus Risch*

β -Aminoketone (Mannich-Basen) und ihre Derivate haben vielfältige Anwendungen gefunden (unter anderem in der Medizin, im Pflanzenschutz und als Synthesebausteine)^[2]. Die Mannich-Reaktion als klassische Methode zur Synthese von β -Aminoketonen ist mit vielen gravierenden Nachteilen behaftet (drastische Reaktionsbedingungen, Bildung unerwünschter Nebenprodukte, keine oder mangelhafte Stereo- oder Regioselektivität etc.)^[2]. Wegen der großen Attraktivität der Produkte wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese Einschränkungen zu überwinden^[3]. So sind Methoden zur stereoselektiven Aminomethylierung^[4] und Aminoalkylierung^[1, 5] ein aktuelles Forschungsgebiet.

Neben der Steuerung der Stereoselektivität ist die Kontrolle der Regioselektivität ein zentrales, wenn auch bisher häufig unlösbares Problem der modernen Chemie. Es wurde z.B. schon oft versucht, die Regioselektivität von Aminomethylierungen zu verbessern^[3, 6] und damit zugleich einen vielseitigen Zugang zur regioselektiven Funktionalisierung von Ketonen zu schaffen (Generierung von Michael-Acceptoren; die Aminogruppe kann zudem leicht substituiert werden)^[2]. Vor allem Varianten der Mannich-Reaktion wie die Umsetzung von Methyleniminiumsalzen mit Ketonen^[6a], Enolaten oder Enolethern^[6b] sind hier zu nennen. Diese sind aber mit erheblichem Aufwand verbunden, oder ihre Anwendbarkeit und Effizienz sind stark beschränkt oder nur unzureichend erforscht.

Die Umsetzung von vorgeformten Iminiumsalzen **1**^[7] mit Iminen **2** (Schema 1) weist demgegenüber grundlegende Vorteile



Schema 1. Regio- und diastereoselektive Aminoalkylierung von Iminen **2** mit Iminiumsalzen **1**.

[*] Prof. Dr. N. Risch, Dipl.-Chem. M. Arend
Fachbereich Chemie und Chemietechnik der Universität -- Gesamthochschule
Warburger Straße 100, D-33098 Paderborn
Telefax: Int. + 5251/60-3245

[**] Stereoselektive Synthese von Mannich-Basen, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 2. Mitteilung: [1].

auf. Die Edukte lassen sich schnell und problemlos aus preiswerten Grundchemikalien synthetisieren oder sind, wie das Methyleniminiumsalz **1** ($R^1 = H$), auch kommerziell erhältlich. Eine vorgeschaltete, aufwendige regioselektive Synthese von Enolaten oder Enolethern ist nicht erforderlich. Trotz der einfachen und bequemen Reaktionsführung ist die Anwendungsbreite der Methode groß. Man erhält die Mannich-Basen unter milden Bedingungen in der Regel nahezu analysenrein, in guten Ausbeuten und mit exzellenten Regioselektivitäten. Im Gegensatz zu allen anderen Verfahren ermöglicht unsere Methode auch die regioselektive Aminoalkylierung, die zudem hoch diastereoselektiv verläuft (Tabelle 1).

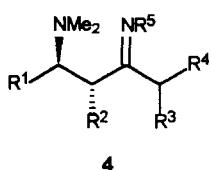
Tabelle 1. Regio- und diastereoselektive Aminoalkylierung von Iminen **2** mit Iminiumsalzen **1**.

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	3a:3b [a]	Ausb. [%]
1	Ph	Me	Me	H	–	75
2	Ph	$(CH_2)_3$	H	–	–	69
3	H	$(CH_2)_3$	Me	Me	$\geq 99: \leq 1$	76 [b]
4	Ph	$(CH_2)_3$	Me	Me	$\geq 99: \leq 1$	68 [c]
5	H	Me	Me	Me	$\geq 99: \leq 1$	76
6	Ph	Me	Me	Me	$\geq 99: \leq 1$	69 [d]
7	H	Me	iPr	H	94: 6	72
8	Ph	Me	iPr	H	$\geq 99: \leq 1$	62
9	H	Me	Et	H	73: 27	71
10	Ph	Me	Et	H	75: 25	69 [e]
11	H	Ph	Me	H	$\geq 99: \leq 1$	78
12	Ph	Ph	Me	H	81: 19	68

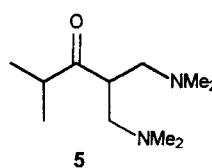
[a] Die Regio- und Diastereoisomerenverhältnisse wurden ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt. Wenn keine anderen Angaben gemacht werden, handelt es sich um diastereomerreine Verbindungen ($\geq 99\% ds$). [b] Man erhält zwei Diastereomere im Verhältnis 63:37 (es handelt sich um *cis/trans*-Diastereomere bezüglich der α - und α' -Zentren). Die relativen Konfigurationen der Diastereomere konnten bisher noch nicht bestimmt werden. [c] Man erhält zwei Diastereomere im Verhältnis 7:3. Es handelt sich vermutlich um *cis/trans*-Diastereomere bezüglich der α - und α' -Zentren (vgl. Fußnote [b]). Die relativen Konfigurationen der Diastereomere konnten noch nicht bestimmt werden. [d] Führt man die Reaktion bei 25 °C durch (2 h), so erhält man ebenfalls ein Regiosomerenverhältnis 3a:3b von $\geq 99: \leq 1$ (59% Ausbeute). [e] Führt man die Reaktion bei 25 °C durch (2 h), so erhält man ein Regiosomerenverhältnis 3a:3b von 73:27 (62% Ausbeute). Ähnliche Ergebnisse erhält man in THF (73:27, 61%) und MeCN (74:26, 60%) oder, wenn man anstelle des Iminiumchlorids das entsprechende Tetrachloroaluminat verwendet (76:24, 59%).

Wie es bereits für Umsetzungen von Iminen mit anderen Elektrophilen postuliert worden ist^[8], nehmen wir an, daß nicht die Imine, sondern die entsprechenden tautomeren sekundären Enamine mit den Iminiumsalzen reagieren. Für diese Deutung spricht, daß man identische Produkte erhält, egal, ob man das Benzylideniminiumsalz **1** ($R^1 = Ph$) mit Iminen **2** (Tabelle 1, Nr. 1, 2) oder mit entsprechenden tertiären Enaminen (Pyrrolidinderivaten)^[11] umsetzt. Die Reaktion von Iminiumsalzen **1** ($R^1 = \text{Alkyl, Aryl}$) mit Enaminen liefert in der Regel ausschließlich die *anti*-Mannich-Basen^[11]. Deshalb haben wir, auch aufgrund NMR-spektroskopischer Daten, allen aus der Umsetzung von **2** mit **1** ($R^1 = Ph$) gebildeten β -Aminoketonen die *anti*-Konfiguration zugeordnet.

Deutliche Unterschiede zu verwandten Reaktionen, z.B. zur Alkylierung von Iminen mit Michael-Acceptoren^[8] oder zur Aminomethylierung von Ketonen mit Methyleniminiumsalzen^[6a] sind folgende: Während bei diesen in der Regel bevorzugt das höher substituierte α -C-Atom angegriffen wird, greift das Iminiumsalz hoch regioselektiv an der sterisch weniger gehinderten α -Position des Imins an, und es werden selbst dann noch gute Regioselektivitäten erzielt, wenn sich beide α -C-Atome nur marginal unterscheiden (Tabelle 1, Nr. 7 und 9, 8 und 10). Soweit von uns untersucht, haben das Lösungsmittel, das Gegenion des Iminiumsalzes und die Temperatur keinen signifikanten Einfluß auf die Regio- und Diastereoselektivität der Reaktion (Tabelle 1, Fußnoten [d] und [e]). Lediglich, wenn aus elektronischen Gründen nahezu ausschließlich das sterisch gehindertere tautomere Enamin gebildet werden darf, tritt erwartungsgemäß eine Umkehrung der Regioselektivität ein (Tabelle 1, Nr. 11, 12).



Außer den bereits erwähnten Vorteilen bietet die Umsetzung von Iminen mit Iminiumsalzen auch eine Reihe beachtlicher Perspektiven. So sind die primär gebildeten Imine **4** interessante Synthesebausteine, die einen leichten Zugang zu vielen wertvollen Produkten (z.B. β -Lactamen oder 1,3-Diaminen) ermöglichen könnten. Zudem zeigen erste Versuche, daß man Mannich-Basen wie **5** hoch regioselektiv und in guten Ausbeuten durch Bisaminomethylierung erhalten kann. Darüber hinaus lassen die exzellenten Resultate, die bei der Alkylierung chiraler Imine mit Michael-Acceptoren erzielt wurden^[8], erwarten, daß sich unsere Methode auch gut zur enantioselektiven Synthese von β -Aminoketonen eignen darf.



Experimentelles

3a: Die Reaktionen wurden in wasserfreien Apparaturen unter Argon ausgeführt. Eine Lösung des Imins **2** (2.5 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (2.5 mL) wird auf -80°C gekühlt. Dann gibt man das Iminiumsalz **1** (2.5 mmol) auf einmal zu und röhrt 3–4 h, wobei man die Temperatur auf ca. -30°C ansteigen läßt. Um in jedem Fall eine gute Ausbeute zu erzielen, ist es vorteilhaft, die Reaktionsmischung ca. 15 h bei dieser Temperatur im Eisschrank zu lagern, bevor man aufarbeitet. Hierzu versetzt man mit wäßriger AcOH -Lösung (2 N, 5 mL) und Et_2O (50 mL), röhrt 3–4 h bei 25°C , gibt Salzsäure (6 N, 5 mL) zu und röhrt weitere 10 min. Danach dekantiert man die organische Phase und wäscht die wäßrige Lösung mit Et_2O (2 \times 50 mL). Anschließend gibt man unter kräftigem Rühren verdünnte NH_3 -Lösung (25 mL, 25% NH_3 : H_2O = 1:4) zu, extrahiert mit Et_2O (3 \times 50 mL, je 1 min), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, ohne zu erwärmen.

Eingegangen am 8. September 1995 [Z 8382]

Stichworte: Aminoalkylierungen · Asymmetrische Synthesen · Imine · Mannich-Basen

- [1] N. Risch, M. Arend, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2531; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2422.
- [2] M. Tramontini, *Synthesis* **1973**, 703; M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791.
- [3] E. F. Kleinman in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 893; E. Winterfeldt, *J. Prakt. Chem.* **1994**, *336*, 91.
- [4] N. Risch, A. Eßer, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 233.
- [5] D. Seebach, M. Schiess, W. B. Schweizer, *Chimia* **1985**, *39*, 272; A. R. Katritzky, P. A. Harris, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 987; E. G. Nolen, A. Allocchio, M. Brody, A. Zuppa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 73; G. Oszbach, A. Neszmélyi, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 211; M. R. Saidi, A. Heydari, J. Ipaktschi, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1761.

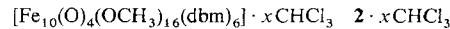
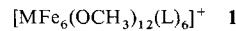
- [6] a) G. Kinast, L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 239; Y. Jasor, M. Gaudry, M. J. Luche, A. Marquet, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 295; b) J. Hooz, J. N. Bridson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 602; S. Danishefsky, M. Prisbylla, B. Lipisko, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 805; S. Danishefsky, M. Kahn, M. Silvestri, *ibid.* **1982**, *23*, 1419; C. Rochin, O. Babot, J. Dunoguès, F. Duboudin, *Synthesis* **1986**, 667.
- [7] N. Risch, M. Arend, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E21b **1995**, S. 1925, zit. Lit.
- [8] J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guingant, *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 459; P. W. Hickmott in *The Chemistry of Enamines* (Hrsg.: Z. Rappoport), Wiley, Chichester, **1994**, S. 843, zit. Lit.

Struktur und magnetische Eigenschaften eines zehnkernigen Oxoeisen(III)-Clusters – ein Beitrag zum Verständnis von Aggregationsprozessen bei Eisenverbindungen**

Andrea Caneschi, Andrea Cornia, Antonio C. Fabretti und Dante Gatteschi*

Die Hydrolyse von Eisensalzen kann mit organischen Liganden gezielt beeinflußt werden; auf diese Weise sind lösliche molekulare Aggregate mit Abmessungen im Nanometerbereich erhältlich, die häufig in kristalliner Form isoliert und strukturell charakterisiert werden können^[1–3]. Mehrkernige Cluster sind zwar auch aus wäßriger Lösung zugänglich, jedoch konnte in nichtwäßrigen Lösungsmitteln mit nur geringem Wassergehalt eine unerwartete Vielzahl von mehrkernigen Clustern hergestellt werden.

Unsere Arbeitsgruppe isolierte cyclische Hexaeisen(III)-Komplexe der Zusammensetzung **1**^[1,4] ($M = \text{Li}, \text{Na}$; $HL = \text{Hdbm}, \text{Hpmdbm}$ ^[5]). Diese Komplexe sind Strukturmodelle für OH-verbrückte mehrkernige Komplexe, von denen man annimmt, daß sie in wäßriger Lösung vorliegen. Wir haben auch Fe_2 ^[4], Fe_3 ^[6] und Fe_4 -Komplexe^[4] isoliert. Obgleich die Komplexe **1** CH_3O - und L-Liganden enthalten, erinnert ihre Struktur an die Gitterstrukturen von Eisenoxiden und -hydroxiden^[6]. Wir berichten hier von der Synthese, der Struktur und den magnetischen Eigenschaften eines neuartigen Dekaeisen(III)-Clusters **2** $\cdot x \text{CHCl}_3$. Dieser Cluster erweitert die Reihe der Verbindungen **1**. Der anorganische Clusterkern wurde auf hydrolytischem Weg erhalten.



Kristalle von **2** $\cdot x \text{CHCl}_3$ ^[7] enthalten die Fe_{10} -Cluster **2** und deutlich fehlgeordnete Chloroform-Moleküle^[7]. Die Struktur von **2** ist in Abbildung 1 gezeigt, eine Ansicht des aus Eisen und Sauerstoff bestehenden Clustergerüsts in Abbildung 2. Der Cluster **2** läßt sich formal in zwei fünfkernige Untereinheiten aufspalten, die sich über ein Inversionszentrum ineinander über-

[*] Prof. Dr. D. Gatteschi, Dr. A. Caneschi

Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Firenze

I-50144 Firenze (Italien)

Telefax: Int. + 39/55/354845

E-mail: gattesch@chim1.chim1.unifi.it

Dr. A. Cornia, Prof. A. C. Fabretti

Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Modena (Italien)

[**] Diese Arbeit wurde vom italienischen Ministero dell' Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica gefördert. Die Autoren danken dem Centro Interdipartimentale di Calcolo Automatico e Informatica Applicata an der Universität Modena für die Bereitstellung von Rechnerkapazitäten.