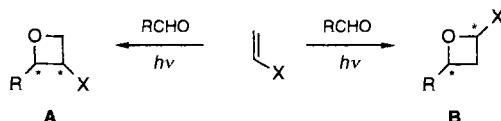


N-Acyl-Enamine in der Paternò-Büchi-Reaktion – stereoselektive Herstellung von 1,2-Aminoalkoholen durch C-C-Verknüpfung**

Thorsten Bach*

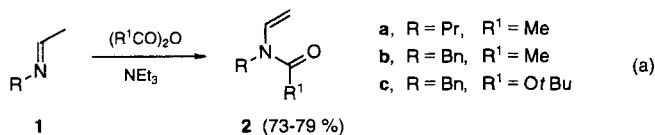
Bei der Paternò-Büchi-Reaktion von terminalen, heteroatomsubstituierten Alkenen mit Aldehyden entstehen Oxetane, die abhängig von der Regioselektivität der Photocycloaddition entweder in 3- oder in 4-Position den Rest X tragen (Schema 1)^[1]. Unter Berücksichtigung der elektronischen Eigenchaften des $^3\pi\pi^*$ -Zustands, der bei vielen Carbonylverbindungen deren photochemische Reaktivität maßgeblich bestimmt, ist eine Präferenz für Produkte des Typs A zu erwarten. Der 1,2-Abstand der funktionellen Gruppen im Oxetan A reflektiert die Nucleophilie des Carbonylkohlenstoffatoms und deutet somit auf eine photochemisch induzierte Umpolung der Carbonylgruppe. Allerdings verläuft nur in wenigen bekannten Fällen die Reaktion einfach substituierter Alkene mit befriedigender Regioselektivität. Ein Beispiel sind Vinylsulfide^[2], die im Unterschied zu den O-analogen Vinyletheren^[3] die Produkte mit passablen Selektivitäten liefern.



Schema 1. Die beiden regiosomeren Oxetane A und B (1,2- bzw. 1,3-Abstand der Gruppen R und X), die bei der Photocycloaddition von Aldehyden an Heteroatom(X)-substituierte Alkene entstehen können.

Ein weiteres Problem, das für terminale Alkene bislang weitgehend ungelöst ist, besteht in der einfachen Diastereoselektivität der C-C-Bindungsbildung. Da es zahlreiche Reaktionen gibt, mit denen Oxetane des Typs A an der weniger substituierten C-4-Position unter Erhaltung der im Verlauf der Photocycloaddition geöffneten C-C-Bindung geöffnet werden können^[4], läßt sich eine einfache Diastereoselektion bei der Paternò-Büchi-Reaktion auf acyclische Verbindungen übertragen.

Im Hinblick auf die Bedeutung von 1,2-Aminoalkoholen^[5], z. B. in Peptidisosteren^[6], suchten wir nach geeigneten N-substituierten Alkenen, die selektiv an Carbonylverbindungen addieren. Verbindungen, bei denen die Donoraktivität des Stickstoffatoms herabgesetzt ist, sind beispielsweise N-acylierte Enamine (Enamide), die sich aus Iminen 1 einfach herstellen lassen [Gl. (a)]^[7]. Die übrigen getesteten Verbindungen, N-Vinylpyrrolidin-



[*] Dr. T. Bach

Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléansring 23, D-48149 Münster
Telefax: Int. + 251/83-9772
E-mail: bacht@uni-muenster.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Gesellschaft zur Förderung der Westfälischen Wilhelms-Universität und von der Dr.-Otto-Röhmk-Gedächtnissstiftung unterstützt. Mein Dank gilt Frau K. Busse, Dr. J. Lauterwein und Dr. T. Fox für die NOE-Messungen sowie Prof. Dr. D. Hoppe für die wohlwollende Unterstützung.

don 2d und N-Vinylacetamid 2e^[8], sind kommerziell oder nach bekannten Verfahren erhältlich.

Die Verbindungen 2 sind unseres Wissens noch nicht in Paternò-Büchi-Reaktionen eingesetzt worden. Lediglich heterocyclische Enamide^[9] sowie 2-Aminoacrylnitrile^[10] wurden bereits untersucht. Als Lösungsmittel der Wahl für unsere Bestrahlungsexperimente erwies sich Acetonitril, als Reaktionspartner wurde Benzaldehyd verwendet. Die Photocycloaddition liefert die Produkte in sehr guten Ausbeuten und mit beachtlicher Regio- und Diastereoselektivität [Gl. (b)^[11], Tabelle 1]. Bei den

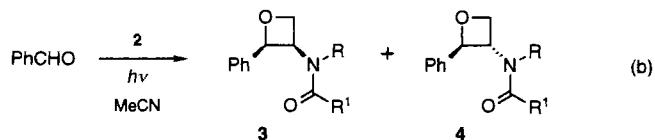


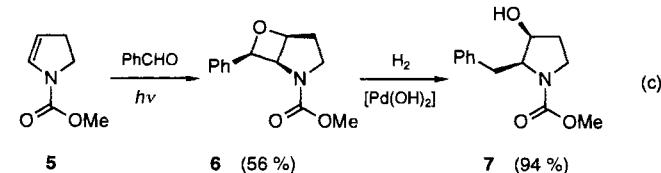
Tabelle 1. Ausbeuten, Regiosomeren- (r.r.) und Diastereomerenverhältnisse (d.r.) bei der Photocycloaddition von Benzaldehyd an die N-Acyl-Enamine 2 in Acetonitril bei Raumtemperatur [Gl. (b)].

Enamin	R	R ¹	t [h] [a]	Ausb. [%] [b]	r.r. [c]	d.r.(3:4) [d]
2a	Pr	Me	14	70 [e]	>95:5	>90:10
2b	Bn	Me	14	73 [e]	97:3	89:11
2c	Bn	OTs	14	77 [f]	94:6	87:13
2d	-(CH ₂) ₃ -		18	82 [f]	92:8	88:12
2e	H	Me	120 [g]	58 [f, g]	>95:5	79:21

[a] Dauer der Bestrahlung. [b] Ausbeuten bei Verwendung von zwei Äquivalenten des Alkens. [c] Durch GC-Analyse des Rohprodukts bestimmt. [d] Durch ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts bestimmt. [e] Ausbeute an reinem Diastereomer 3. [f] Ausbeute am Diastereomergemisch aus 3 und 4. [g] Langsame Reaktion wegen Bildung eines amorphen Niederschlags. Die auf die Menge an umgesetztem Benzaldehyd bezogene Ausbeute beträgt 79 %.

Umsetzungen mit den Alkenen 2a und 2b wird eines der möglichen vier Isomere (als Racemat) diastereomerenrein isoliert. Die relative Konfiguration der Produkte war an den Oxetanen 3d/4d am einfachsten zu bestimmen, da diese nicht in Form mehrerer Rotamere vorliegen, die die NOE-NMR-Studien erschweren würden, so daß die Zuordnung von Haupt- und Nebendiastereomeren hier eindeutig ist. Die Ergebnisse der NOE-Messungen mit den Hauptdiastereomeren 3c und 3e stimmen mit der in Gleichung (b) gezeigten *cis*-Struktur überein. Da sich einige dieser Verbindungen, z. B. 3b und 4b, bei höherer Temperatur zersetzen, führten die NOE-Untersuchungen bei 373 K hier nicht zu schlüssigen Ergebnissen. Die relative Konfiguration für die abgebildeten Produkte ist aber aus Analogiegründen wahrscheinlich. Der Aminosubstituent und die Phenylgruppe sind dementsprechend in den Hauptdiastereomeren jeweils *cis*-ständig.

Die Ergebnisse lassen sich auf β -substituierte Alkene übertragen: So reagiert das cyclische Enamid 5^[12] mit Benzaldehyd zum Bicyclus 6 [Gl. (c)], dessen relative Konfiguration durch



NOE-Messungen eindeutig bestimmt wurde. Die Regioselektivität des Carbonylangriffs bei dieser Reaktion und somit die Ausbeute an gewünschtem Oxetan 6 sind niedriger als mit den β -unsubstituierten Verbindungen. Durch einfache Pd-katalysierte hydrogenolytische Ringöffnung^[13] sind Pyrrolidine wie 7,

die *cis*-ständig zueinander in 2-Position eine Arylmethyl- und in 3-Position eine Hydroxygruppe tragen, in sehr guten Ausbeuten direkt zugänglich. Naturstoffe aus dieser Klasse sind als antifungale^[14] und antibiotische Wirkstoffe^[15] bekannt.

Untersuchungen zum Verständnis der hohen Regio- und Diastereoselektivitäten auf mechanistischer Grundlage sind im Gange. Bei der Frage nach der Regioselektivität kann man sich dabei auf analoge Untersuchungen^[2] stützen. Zur Erklärung der einfachen Diastereoselektivität liegt es nahe, die Vorzugskonformation eines mutmaßlichen 1,4-Triplett-Diradikals beim „intersystem crossing“ (ISC) heranzuziehen^[16]. Allerdings wird diese Betrachtungsweise dadurch erschwert, daß die Retropaltung eines 1,4-Diradikals mit der Ringbildung konkurrieren kann. Möglicherweise erhalten wir durch temperaturabhängige Bestimmung der Selektivität einige Hinweise hierzu^[17]. In weiteren Studien untersuchen wir derzeit den Einfluß der Aldehydkomponente und die faciale Diastereoselektivität.

Experimentelles

In einem Quarzrohr wurden 1.5 mmol Benzaldehyd (159 mg, 152 μ L) und 3.0 mmol **2** in 10 mL Acetonitril gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde die in Tabelle 1 angegebene Zeit *t* bestrahl (λ = 300 nm; Lichtquelle: Rayonet RPR 3000). Der Verlauf der Reaktion wurde dünnenschicht- und gaschromatographisch verfolgt. Nach der Bestrahlung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Regioisomerenverhältnis im Rohprodukt wurde gaschromatographisch bestimmt und die einfache Diastereoselektivität (d.r.) 1 H-NMR-spektroskopisch ermittelt. Durch Säulenchromatographie (Flashchromatographie, Cyclohexan/Essigester-Gradient) wurde das überschüssige Enamid zurückgewonnen und das gewünschte Oxetan erhalten. Die Diastereomere **3a** und **4a** sowie **3b** und **4b** konnten vollständig getrennt werden.

Eingegangen am 24. November 1995 [Z 8593]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Enamine · Oxetane · Paternò-Büchi-Reaktionen · Photochemie

- [1] Neuere Übersichtsartikel zur Paternò-Büchi-Reaktion: a) J. Mattay, R. Conrads, R. Hoffmann, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Bd. E21c, 1995, S. 3133–3178; b) J. A. Porco, S. L. Schreiber in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. Trost), Pergamon, Oxford, 1991, S. 151–192; c) H. A. J. Carless in *Synthetic Organic Photochemistry* (Hrsg.: W. M. Horspool), Plenum, New York, 1984, S. 425–487; d) G. Jones, II in *Organic Photochemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: A. Padwa), Dekker, New York, 1981, S. 1–123.
- [2] N. Khan, T. H. Morris, E. H. Smith, R. Walsh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1991, 865–870. Hier finden sich auch Literaturhinweise auf weitere regioselektive Paternò-Büchi-Reaktionen von monosubstituierten Alkenen.
- [3] a) S. H. Schroeter, C. M. Orlando, Jr., *J. Org. Chem.* 1969, 34, 1181–1187; b) Y. Araki, J. I. Nagasawa, Y. Ishido, *Carbohydr. Res.* 1981, 91, 77–84.
- [4] Einige neuere Beispiele: H. Xianming, R. M. Kellogg, *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, 6, 1399–1408. P. Crotti, L. Favero, F. Macchia, M. Pineschi, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7089–7092; M. Chini, P. Crotti, L. Favero, F. Macchia, *ibid.* 1994, 35, 761–764.
- [5] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 1991, 103, 1554–1573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1531–1546, zit. Lit.
- [6] Übersichtsartikel: a) J. Gante, *Angew. Chem.* 1994, 106, 1780–1802; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1699–1720; b) W. Weidmann, *Chimia* 1991, 45, 367–376; c) J. R. Huff, *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2305–2314.
- [7] a) H. Breederveld, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1960, 79, 401–407; b) O. Meth-Cohn, K. T. Westwood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 1173–1182.
- [8] R. C. Schulz, H. Hartmann, *Monatsh. Chem.* 1961, 92, 303–309.
- [9] a) Aromatische Heterocyclen: D. R. Julian, G. D. Tringham, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1973, 13; T. Nakano, C. Rivas, C. Perez, J. M. Larrauri, *J. Heterocycl. Chem.* 1976, 13, 173–174; C. Rivas, R. A. Bolivar, *ibid.* 1976, 13, 1037–1040; T. Nakano, W. Rodriguez, S. Z. de Roche, J. M. Larrauri, C. Rivas, C. Perez, *ibid.* 1980, 17, 1777–1780; b) Dihydroooxazole: K.-H. Scholz, H.-G. Heine, W. Hartmann, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1467–1470; M. Weuthen, H.-D. Scharf, J. Runsink, *Chem. Ber.* 1987, 120, 1023–1026; M. Weuthen, H.-D. Scharf, J. Runsink, R. Vaßen, *ibid.* 1988, 121, 971–976.
- [10] D. Döpp, H. R. Memarian, M. A. Fischer, A. M. J. van Eijk, C. A. G. O. Varma, *Chem. Ber.* 1992, 125, 983–984; D. Döpp, M.-A. Fischer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1995, 114, 498–503.
- [11] In den Gleichungen ist jeweils nur eines der beiden Enantiomere dargestellt.
- [12] G. A. Kraus, K. Neuenschwander, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 4791–4792.

- [13] a) T. Bach, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1855–1858; b) *Liebigs Ann.* 1995, 1045–1053.
- [14] (+)-Preussin: R. E. Schwartz, J. Liesch, O. Hensens, L. Zitano, S. Honeycutt, G. Garrity, R. A. Fromling, J. Onishi, R. Monaghan, *J. Antibiot.* 1988, 41, 1774–1779.
- [15] (–)-Anisomycin: B. A. Sabin, F. W. Tanner, *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 4053.
- [16] Übersichtsartikel: A. G. Griesbeck, H. Mauder, S. Stadtmüller, *Acc. Chem. Res.* 1994, 27, 70–75.
- [17] Zur Ableitung von mechanistischen Details aus der temperaturabhängigen Diastereoselektivität bei der Paternò-Büchi-Reaktion siehe: H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, M. W. Plath, J. Runsink, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5367–5373.

[5+2]-Cycloaddition eines cyclischen N-Phosphino-1-azadiens: Synthese, Struktur und Reaktivität des ersten siebengliedrigen Iminophosphorans**

José Barluenga*, Miguel Tomás, Klaus Bieger, Santiago García-Granda und Rafael Santiago-García

Trotz der Bedeutung siebengliedriger Carbocyclen ist die [5+2]-Cycloaddition erst wenig entwickelt^[1], und in den meisten Fällen sind kationische Pentadienylderivate beteiligt^[2]. Die Synthese siebengliedriger Heterocyclen durch 1,5-Dipolare Cycloadditionen ist unseres Wissens völlig unbekannt^[3]. Es wurde bisher nur von einer intramolekularen Abspaltungskette eines Vinylthiocarbonyl-S-sulfids (1,5-Dipol) mit einem Alken berichtet^[4]. Die besonderen chemischen Eigenschaften von Phosphor in Verbindungen führten uns dazu, α,β -ungesättigte, N-phosphinosubstituierte Imine (*N*-Phosphino-1-azadiene) als mögliche 1,5-Dipole zu untersuchen. Unsere Hoffnungen wurden durch die kürzlich gemachten Entdeckungen bestärkt, daß Phosphahimine^[5] und mehrere Phosphino-1,3-Dipole^[6] mit aktivierten Alkenen oder Alkinen als 1,3- bzw. 1,4-Dipole reagieren. Wir berichten hier, wie 1,2-Dihydro-1,3,2-diazaphosphinin **2** in einer [5+2]-Cycloaddition mit Dimethylacetylenedicarboxylat (DMAD) neue Phosphaheterocyclen bildet, sowie über die neuartige Struktur und Reaktivität dieser Produkte^[7].

2 kann quantitativ nach Literaturvorschrift^[8] durch Kondensation des 4-Amino-1-azadiens **1** mit Dichlor(diisopropylamino)phosphan erhalten werden (Schema 1). Wird **2** bei -20°C in Ether mit DMAD umgesetzt, so erhält man ein einziges Reaktionsprodukt (^{31}P -NMR: $\delta = 48.2$). Die Substanz wurde als Bicyclo[3.2.1]-2,8-diaza-1-phospha-octa-1,3-trien **4** identifiziert und weist eine neuartige Iminophosphoranstruktur^[9] auf. Die bisher beispiellose 1,5-Dipolare Cycloaddition beginnt vermutlich mit einem nucleophilen Angriff des Phosphorzentrums am Acetylen, wobei das Intermediat **3** in einer 1,7-Elektrocyclisierung weiter zu **4** reagiert (Schema 1).

Um letzte Zweifel an der Struktur von **4** auszuräumen, wurde an einem bei -20°C aus Ether/Hexan erhaltenen Einkristall eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt (Abb. 1)^[10]. Der

[*] Prof. Dr. J. Barluenga, Dr. M. Tomás, Dr. K. Bieger
Instituto Universitario de Química Organometálica Enrique Moles
Unidad Asociada C. S. I. C.
Universidad de Oviedo
Julián Clavería 8, E-33071 Oviedo (Spanien)
Telefax: Int. + (348) 510 34 50

Dr. S. García-Granda, R. Santiago-García
Departamento de Química Física y Analítica

[**] Diese Arbeit wurde vom DGICYT (Projekt PB92-1005) und von der Europäischen Gemeinschaft (Stipendium für K. B.; Vertrag Nr. ERBCHBICT941732) unterstützt. Die Röntgenstrukturanalysen wurden von S. G.-G. und R. S.-G. durchgeführt.