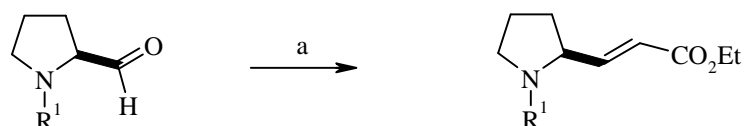


7. Synthese der chiralen Allylamine

Zur Darstellung der isomerenreinen, chiralen Allylamine werden die entsprechenden Aldehyde ohne Isolierung *in situ* olefiniert. Abhängig von der darzustellenden Doppelbindungskonstitution und -konfiguration kommen verschiedene Varianten der Wittig-Reaktion zum Einsatz.

7.1 Die *trans*- α,β -ungesättigten Ester (**19**) und (**20**)



5 ($R^1 = \text{Bn}$)

7 ($R^1 = \text{Me}$)

19 ($R^1 = \text{Bn}$)

20 ($R^1 = \text{Me}$)

Abb. 7-1 Synthese der *trans*- α,β -ungesättigten Ester **19** und **20**

(a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, 0°C , 30 min., THF; dann **5** dazu: 25°C , 5h, THF, 65%

Die Olefinierung der Aldehyde (**5**, **7**) mit deprotoniertem Triethylphosphonoacetat nach Wadsworth-Horner-Emmons¹ führt *trans*-selektiv zu den α,β -ungesättigten Estern (**19**, **20**). Durch ^1H -NMR-Messungen des Reaktionsansatzes im 30 min. Abstand wurde festgestellt, daß die Olefinierung nach fünf Stunden vollständig abgelaufen ist, da zu diesem Zeitpunkt im ^1H -NMR-Spektrum bei $\delta = 9.8$ ppm kein Signal mehr für das Aldehydproton zu erkennen ist.

¹ W.S. Wadsworth, Jr., *Org. Reactions* **1977**, 25, 73; Review: B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863

7.1.1 Allylamin 26

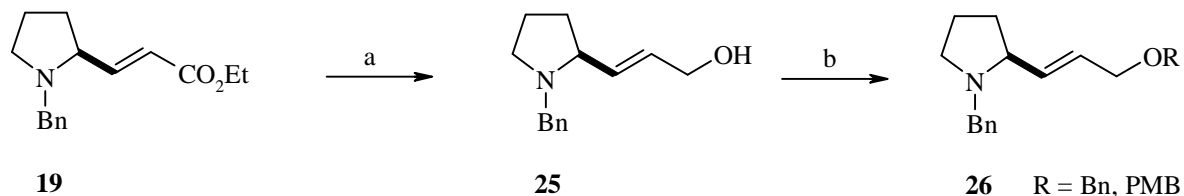


Abb. 7-2 Synthese des Allylamins 26

(a) 2 Äquiv. DIBAH, THF, 0°C, 50%; (b) NaH, BnBr, DMF, 25°C, 6h, 70%

Der Benzylether **26** kann durch Reduktion des Esters **19** zum Allylalkohol **25** und dessen Veretherung nach Williamson¹ in zwei Schritten synthetisiert werden. Gewöhnlich ist die Reduktion eines α,β -ungesättigten Esters mit DIBAH oder LAH kein Problem², der Allylalkohol **25** läßt sich aber nur in 50% Ausbeute darstellen. Vermutlich wird durch N-Komplexierung eines DIBAH-Moleküls, das Hydrid-Atom in die räumliche Nähe der δ^+ -Position der Doppelbindung gebracht, welche es analog einer Michael-Reaktion intramolekular attackieren kann.

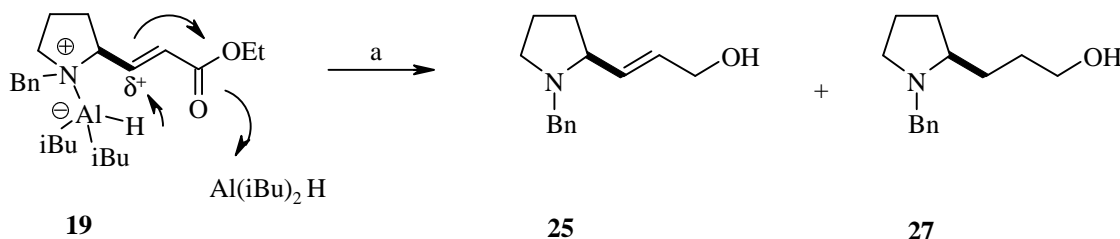


Abb. 7-3 Intramolekulare Reduktion der Doppelbindung (\rightarrow **27**) vs. intermolekulare DIBAH-Reduktion (\rightarrow **25**)
(a) 2 Äquivalente DIBAH, THF, 50%

Die unerwünschte Reduktion zum gesättigten Alkohol **27** ließ sich weder durch tiefe Temperatur (-78 °C) noch durch Zugabe von Lewisäuren wie $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, BEt_3 oder $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$ vermeiden.³ Theoretisch sollten die Lewisäuren die Elektrophilie der Estergruppe erhöhen, was aber nicht beobachtet werden kann. Bei Zugabe von 1.0 Moläquivalenten Triethylboran (BEt_3) ließ sich das Homoallylamin **28** isolieren, welches durch reduktive Eliminierung (S_{N}') der Hydroxyl-Gruppe mit 20% Ausbeute entsteht.

¹ D. Enders, H. Eichenauer, Chem. Ber. **1979**, 112, 2933; D. Enders, H. Eichenauer, Angew. Chem. **1979**, 91, 425

² D.M. Hall, M.S. Lesslie, E.E. Turner, J. Chem. Soc. **1950**, 711

³ T. Moriwake, S. Hamano, D. Miki, S. Saito, S. Torii, Chem. Lett. **1986**, 815

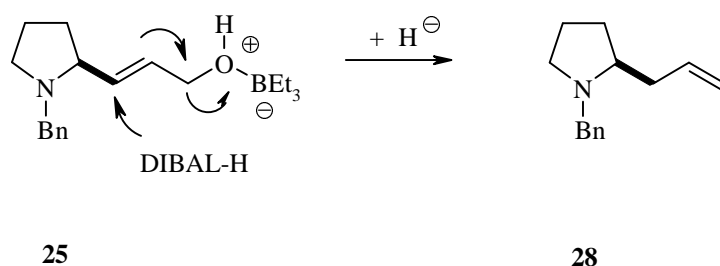


Abb. 7-4 BEt₃ katalysierte reduktive OH-Eliminierung

Mit dem Lithiumaluminiumhydrid-Reagenz (LAH) wird bei 0 °C aus dem Ester **19** quantitativ der gesättigte Alkohol **27** synthetisiert.

Nr.	Red.-mittel	T [°C]	Dauer [h]	Äq. Lewis-Säure	Solvens	Produkt	Ausbeute [%]
1	LAH	0	24	-	Et ₂ O	27	39
2	LAH	- 10	24	1.5 BF ₃ OEt ₂	Et ₂ O	27	43
3	DIBAH	0	24	-	Et ₂ O	27	54
4	DIBAH	- 78	6	-	Et ₂ O	25 : 27	47 : 6
5	DIBAH	- 78	12	1.5 BF ₃ OEt ₂	Et ₂ O	25 : 27	45 : 21
6	DIBAH	0	6	1.5 BF ₃ OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	25 : 27	18 : 34
7	DIBAH	- 78	6	1.0 TIBAH	Et ₂ O	-	-
8	DIBAH	0	6	1.0 BEt ₃	CH ₂ Cl ₂	27 : 28	12 : 20
9	DIBAH	0	6	1.0 B(OMe) ₃	CH ₂ Cl ₂	25 : 27	27 : 37

Tab. 7-1 Experimente zur Reduktion des Esters **5**

Die beste Ausbeute an Allylalkohol **25** bei der Reduktion des α,β -ungesättigten Esters **19** wird mit zwei Äquivalenten DIBAH in Diethylether bei -78°C ohne Zusatz von Lewis-Säure erreicht, dabei ist eine relativ kurze Reaktionszeit von 6h optimal, um die Entstehung des gesättigten Alkohols **27** zu vermindern. Unter diesen Bedingungen (**Tab. 7-1**, Nr.4) lassen sich 47 % des Allylalkohols **25**, 40 % des Eduktesters **5** und 6% des gesättigten Alkohols **27** erhalten.

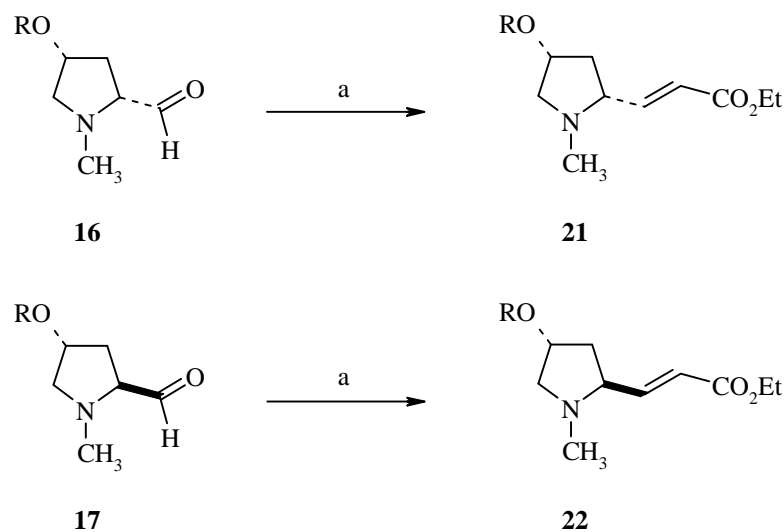
7.2. Die *trans*- α,β -ungesättigten Hydroxyprolinester (21) und (22)

Abb. 7-5 Synthese der diastereomeren Allylamine **21** und **22** (R = TBDMS)
 (a) (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, 0°C, 30 min., THF; dann **16** oder **17** dazu: 25°C, 5h, THF, 65%

Die *trans*-Doppelbindung der diastereomeren Allylamine **21** und **22** wird ebenfalls (vgl. Kapitel 7.1) durch eine Wadsworth-Horner-Emmons-Olefinierung der Aldehyde **16** und **17** dargestellt.

Ob eine Epimerisierung bei der Wittigreaktion auftritt kann mit den Aldehyden **16** und **17** überprüft werden, da sie zwei Stereozentren besitzen. Durch eine Epimerisierung würde aus jeweils einer isomerenreinen Verbindung **16** oder **17** ein Gemisch der diastereomeren Allylamine **21** und **22** entstehen.

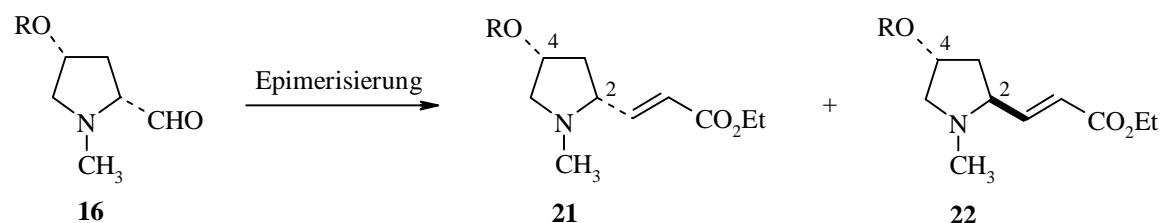


Abb. 7-6 Epimerisierung an C-2 (R = TBDMS)

Die diastereomeren Allylamine **21** und **22** lassen sich durch ¹H-, ¹³C-NMR-Analyse und HPLC voneinander unterscheiden. Insbesondere die relative Anordnung (*syn/anti*) der 2,4-Substituenten am Pyrrolidinring kann durch NOE-Analyse eindeutig identifiziert werden.

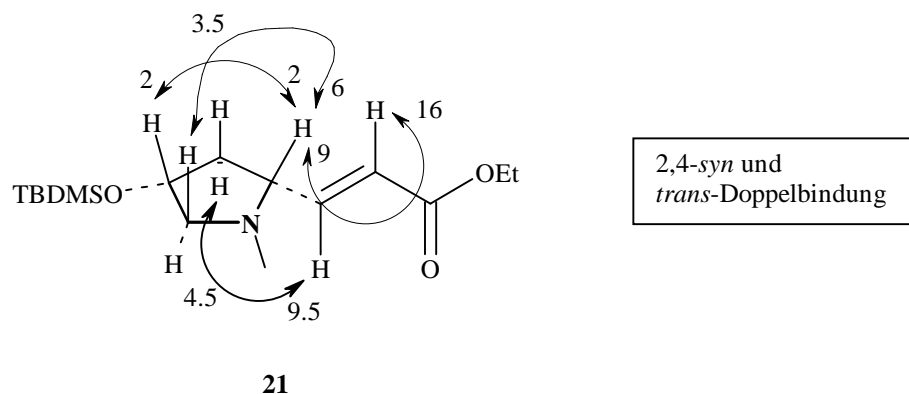


Abb. 7-7 NOE-Zuwächse [%] des Ethylesters **21**

Ausgehend von 2,4-*syn*-Aldehyd **16** kann ein durch Epimerisierung bei der Olefinierung entstandener 2,4-*anti*-Ester **22** nicht nachgewiesen werden (**Abb. 7-6**). Die Analyse der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Reaktionslösung ließen keine weitere dem Hauptprodukt, dem 2,4-*syn*-Ester **21** ähnliche Verbindung erkennen.

Selbst bei größeren Ansätzen mit 5g des Aldehyds **16** ließ sich kein zweites isomeres Olefin nachweisen. Analoges gilt für die C=C-Knüpfungsreaktion, welche mit dem 2,4-*anti*-Aldehyd **17** durchgeführt wurde, auch sie verläuft ohne eine Epimerisierung zum 2,4-*anti*-Ester **22**.

7.3 Der *cis*- α,β -ungesättigte Ester (**23**)

Erste Versuche, den *cis*-Ester **23** nach der Methode von Still¹ zu synthetisieren (Reagenzien: Bis-(2,2,2-trifluorethyl)-ethylphosphonat, KHMDS, 18-Krone-6), führten zu einem Isomerenverhältnis von lediglich 10:12 = *cis:trans*, wobei sich das Gemisch der beiden isomeren Ester nicht durch HPLC trennen läßt.

¹ W.C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405; W.C. Still, C. Gennari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1992**, 2527

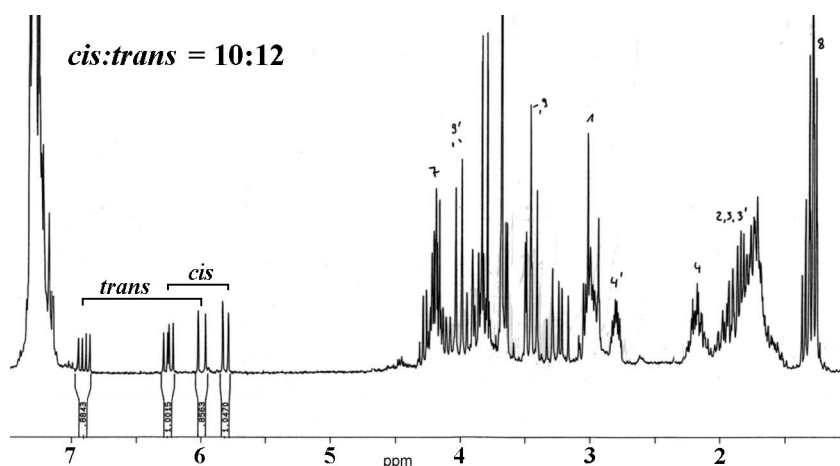


Abb. 7-8 ^1H -NMR-Spektrum des *cis/trans*-Gemisches der α,β -ungesättigten Ester

Die selektive Synthese des *cis*-Olefins **23** gelingt jedoch nach Ando¹, analog einer Wadsworth-Horner-Emmons-Olefinierung, mit deprotoniertem Diphenoxyethylphosphonoacetat mit 65% Ausbeute.

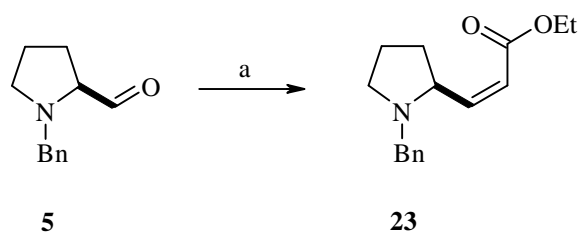


Abb. 7-9 Synthese des *cis*- α,β -ungesättigten Esters **23**

(a) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, 0°C , 30 min., THF; dann **5** dazu: 25°C , 6h, THF, 65%

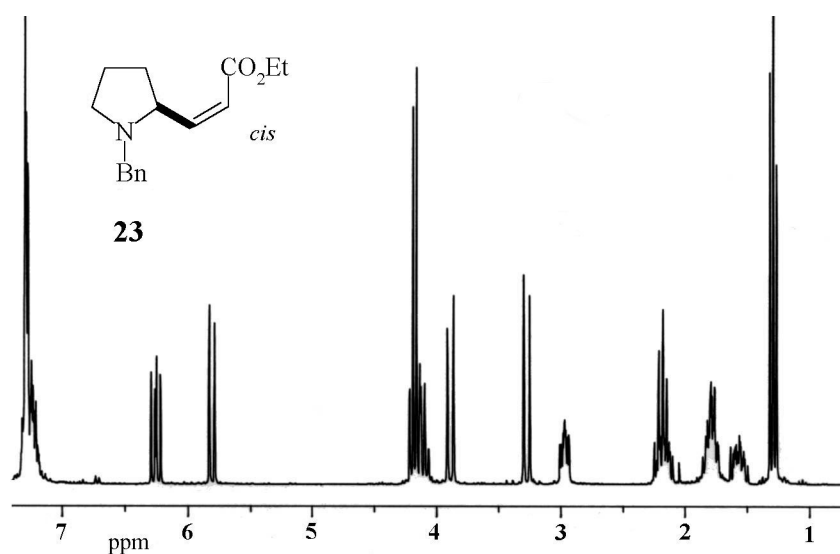


Abb. 7-10 ^1H -NMR-Spektrum des *cis*- α,β -ungesättigten Ester **23**

¹ K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934

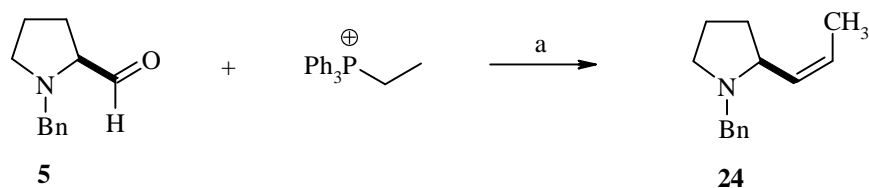
7.4 Synthese des *cis*-Methylolefins (24)

Abb. 7-11 Synthese des *cis*-Methylolefins **24**; (a) -50°C , 12h, THF, 60%

Das *cis*-Methylolefin **24** wird durch eine Wittig-Reaktion dargestellt. Für die Olefinierung wird Triphenyl-ethyl-phosphoniumbromid¹ mit *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) deprotoniert, und mit dem Aldehyd **5** bei -50°C mit 60 % Ausbeute umgesetzt.²

¹ L.F. Tietze und T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 190

² B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863