

# DIE VERWENDUNG VON DIISOBUTYLALUMINIUMHYDRID ZUR STEREOSELEKTIVEN SYNTHESE VON TERTIÄREN (E)-2-ALKENYLAMINEN, (E)-2-ALKEN-4-INYLAMINEN UND 2(E),4(Z)-ALKADIENYLAMINEN

ANTON STÜTZ,\* WALTRAUD GRANITZER und SABINE ROTH  
Sandoz Forschungsinstitut, Brunnerstrasse 59, A-1235 Wien, Österreich

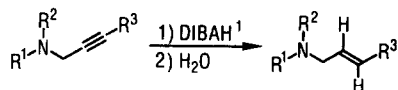
(Received in Germany 22 October 1984)

**Zusammenfassung**—Auf der Suche nach breit anwendbaren Synthesemethoden zu (E)-Allylaminen mit antimykotischer Wirkung wurde eine neue Methode in der *trans*-Reduktion von tertiären 2-Alkynylaminen durch Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) gefunden. Die Stereoselektivität dieser Reaktion, die im Gegensatz zur bekannten *cis*-Hydroaluminierung disubstituierter Alkine steht, wurde ebenso wie die Regioselektivität eingehend untersucht. Tertiäre 2-Alkynylamine **1** werden generell in Toluol bei 40° zu (E)-2-Alkenylaminen **2** reduziert. Tertiäre 2,4-Alkadienylamine **3** ergeben (E)-2-Alken-4-ynylamine **4** und 2(E),4(Z)-Alkadienylamine **5** in hoher stereochemischer Reinheit. Diese Reduktion unterscheidet sich hinsichtlich Reaktivität und Selektivität klar von anderen Reaktionen, die ebenfalls über *trans*-Hydroaluminierung verlaufen, wie die LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von α-Hydroxyacetylenen und die Reaktion von Alkinen mit LiAlH(*iso*-Bu)<sub>2</sub>(*n*-Bu). Tertiäre 6-Hydroxy-2,4-alkadienylamine **10** werden mit DIBAH zu 6-Hydroxy-2(E)-alken-4-ynylaminen **11** reduziert, während bei der Behandlung mit LiAlH<sub>4</sub> 6-Hydroxy-4(E)-alken-2-ynylamine **12** erhalten werden. LiAlH(*iso*-Bu)<sub>2</sub>(*n*-Bu) reagiert nicht mit dem 2-Alkynylamin **1a** und das 2,4-Alkadienylamin **3a** wird ohne Unterscheidung der beiden Acetylen-Gruppen nur monohydroaluminisiert. Ein Vorschlag zur mechanistischen Interpretation der DIBAH-Reduktion von 2-Alkynylaminen wird in der Diskussion vorgestellt.

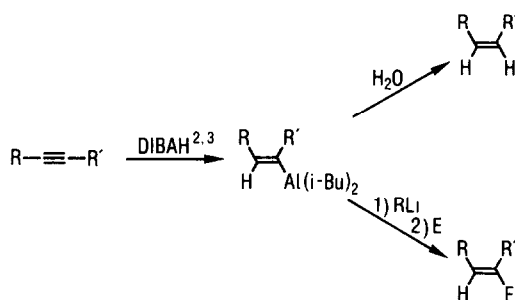
**Abstract**—In exploring versatile synthetic routes to (E)-allylamine derivatives with antimycotic properties, a new method has been found in the *trans*-reduction of tertiary 2-alkynylamines by diisobutylaluminum hydride (DIBAH). The stereoselectivity of this reaction, which is in contrast to the well-known *cis*-hydroalumination of disubstituted alkynes, and the regioselectivity have been studied in detail. Tertiary 2-alkynylamines **1** were generally reduced to (E)-2-alkenylamines **2** in toluene at 40°, and tertiary 2,4-alkadienylamines **3** yielded a mixture of (E)-2-alken-4-ynylamines **4** and 2(E),4(Z)-alkadienylamines **5** in high stereochemical purity. This reduction was clearly different with respect to reactivity and selectivity in comparison with other reactions also proceeding via *trans*-hydroalumination, namely the lithium aluminum hydride reduction of α-hydroxyacetylenes and the reaction of alkynes with LiAlH(*iso*-Bu)<sub>2</sub>(*n*-Bu). Tertiary 6-hydroxy-2,4-alkadienylamines **10** were reduced to 6-hydroxy-2(E)-alken-4-ynylamines **11** with diisobutylaluminum hydride, whereas on treatment with lithium aluminum hydride 6-hydroxy-4(E)-alken-2-ynylamines **12** were obtained. LiAlH(*iso*-Bu)<sub>2</sub>(*n*-Bu) did not react with 2-alkynylamine **1a** and the 2,4-alkadienylamine **3a** was only monohydroaluminated without discrimination of the two acetylene groups. A possible mechanism for the diisobutylaluminum hydride reduction of 2-alkynylamines is presented.

Vor kurzem berichteten wir über erste Ergebnisse einer stereoselektiven *trans*-Reduktion von tertiären 2-Alkynylaminen zu (E)-2-Alkenylaminen mit Hilfe von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) (Schema 1).<sup>1</sup> Die an einigen Modellbeispielen demonstrierte Reaktion verlief unter milden Bedingungen (40°, 3 Stunden in Toluol) und in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Stereoselektivität dieser Reaktion steht im Gegensatz zur bekannten *cis*-Hydroaluminierung disubstituierter Alkine zu Vinylalanen,<sup>2,3</sup> die leicht zu (Z)-Alkenen hydrolysiert<sup>4,5</sup> oder nach Komplexbildung durch Alkylolithium mit Elektrophilen weiter umgesetzt werden können (Schema 2).<sup>6-8</sup>

Offenbar bewirkt der zur Dreifachbindung α-ständige Stickstoff eine Umkehrung des sonst beobachteten Additionsverhaltens und eröffnet dadurch



Schema 1.



Schema 2.

eine neue Methode zur Herstellung von (E)-2-Alkenylaminen. Diese erwies sich in weiterer Folge als präparativ wertvoll und breit anwendbar für unsere synthetischen Arbeiten<sup>9,10</sup> an einer neuen Wirkstoffklasse<sup>11,12</sup> in der antimykotischen Chemotherapie, deren essentielles Strukturmerkmal eine Allylaminfunktion ist.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über unsere derzeitige Kenntnis der synthetischen Möglichkeiten dieser Reaktion, über Stereo- und Regioselektivität der Hydroaluminierung von 2-Alkinyllaminen und 2,4-Alkadiinylaminen. Weiters berichten wir über vergleichende Untersuchungen mit Reaktionen, die ebenfalls über *trans*-Hydroaluminierung verlaufen, wie die  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion von  $\alpha$ -Hydroxyalkinen und die Reaktion von Alkinen mit Lithium-diisobutylalkylaluminiumhydrid.

#### Ausgangsmaterialien und Vergleichssubstanzen

Die 2-Alkinyllamine **1a–1o** und **8** wurden einfach über eine Mannich-Reaktion aus 1-Alkinen, Paraformaldehyd und den entsprechenden sec. Aminen in siedendem Dioxan unter  $\text{ZnCl}_2$ - oder  $\text{CuCl}$ -Katalyse hergestellt (a). 4-Alken-2-inyllamine (z.B. **1d**, **1f**, **1g**) wurden ausserdem durch Lithiierung von *tert.* Propargylaminen, Addition an eine Carbonylverbindung und Dehydratisierung der 4-Hydroxy-2-alkinyllamine mit  $\text{POCl}_3$  erhalten (b) (Schema 3).

Die 2,4-Alkadiinylamine **3a–3g** und **10a**, **10b** sind entweder ebenfalls über eine Mannich-Reaktion (a) mit 1,3-Diinen (**3a**, **3g**) oder durch oxidative Kupplung von 2-Propinylaminen (c) mit 1-Bromalkinen (**3a–3f**) bzw. von 3-Brom-2-propinylaminen (d) und 1-Alkinen (**10a**, **10b**) nach Cadiot–Chodkiewicz<sup>13,14</sup> gut zugänglich.

Die zu Vergleichszwecken benötigten (*E,E*)-2,4-Alkadienylamine **6a** und **6b** wurden durch Reduktion der Schiff'schen Basen, hergestellt aus (*E,E*)-2,4-Alkadienalen und dem entsprechenden primären Amin und anschliessende reduktive Methylierung mit Formaldehyd und  $\text{NaH}_2\text{PO}_3$ ,<sup>15</sup> synthetisiert (e).

Die zu **2a** stereoisomere *cis*-Verbindung **14** wurde durch partielle Hydrierung von **1a** synthetisiert.

## RESULTATE

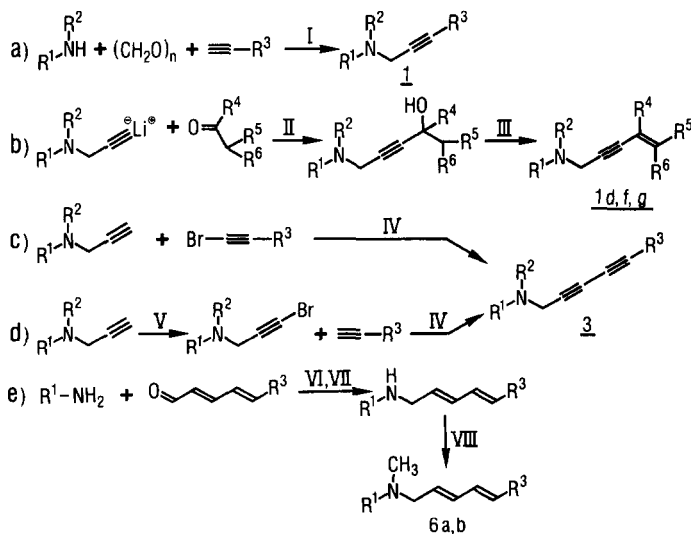
#### Reduktion tertiärer 2-Alkinyllamine

Die Ergebnisse der Umsetzungen der 2-Alkinyllamine **1a–1o** mit DIBAH in Toluol sind in

Tabelle 1 zusammengefasst. Die Hydroaluminierung ist meist nach zwei bis vier Stunden bei 40° beendet und führt nach Hydrolyse in sehr guten Ausbeuten ausschliesslich zu (*E*)-Allyllaminen. Die einzige bisher beobachtete Ausnahme ist die Reduktion der *t*-Butylethynyl-Verbindung **1h**, die vermutlich aus sterischen Gründen auch nach 24 Stunden nur zu einem geringen Teil reduziert wird und ein Gemisch aus (*E*)- und (*Z*)-Allylamin **2h** und **15** (15% resp. 22%) liefert. Andere sterisch durchaus anspruchsvolle Substituenten wie 6,6-Dimethylcyclohexenyl- (**1e**), 2,6-Dimethylcyclohexenyl- (**1f**) oder Cyclohexylgruppen (**1l**) beeinträchtigen weder die Ausbeute noch die Stereoselektivität. Lediglich die Verbindung **1g** mit der 2,6,6-Trimethylcyclohexenylgruppe wird auch nach 10 Tagen Reaktionszeit nur in einer Ausbeute von etwa 10% zu **2g** reduziert.

#### Reduktion tertiärer 2,4-Alkadiinylamine

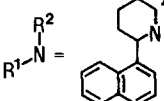
Die zur Acetylengruppe  $\alpha$ -ständige Aminofunktion bewirkt offensichtlich über einen Nachbargruppeneffekt eine Umkehrung der sonst beobachteten *cis*-Hydroaluminierung. Daher stellte sich die präparativ und mechanistisch interessante Frage, ob bei einem 2,4-Alkadiinylamin die Reduktion der 2-Dreifachbindung *trans* und/oder der 4-Dreifachbindung wieder 'normal' *cis* erfolgt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Umsetzung einer Reihe von tertiären 2,4-Alkadiinylaminen (**3a–3f**) mit 5 Äquivalenten DIBAH in Toluol lieferte in der Regel etwa gleiche Mengen an 2-Alken-4-inyllaminen **4** (Monoreduktion) und 2,4-Alkadienylaminen **5** (Direduktion), die chromatographisch getrennt werden konnten. Die Enine **4** lagen nach  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ausschliesslich in der *E*-Konfiguration, und die Diene **5** in der 2*E*,4*Z*-Konfiguration vor. Die Stereoisomerenreinheit von **5a** und **5b** wurde durch HPLC-Vergleich mit den auf unabhängige Weise synthetisierten 2(*E*),4(*E*)-Isomeren **6a** und **6b** ermittelt und beträgt 98:2 (*E,Z*/*E,E*). In



I : kat.  $\text{ZnCl}_2$  oder  $\text{CuCl}$  in Dioxan; II :  $-30^\circ$  – RT in THF;  
 III :  $\text{POCl}_3$  in Pyridin; IV : kat.  $\text{CuCl}$  und  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  in wässr.  $\text{EtNH}_2$   
 V : *n*-BuLi in THF bei  $-30^\circ$ ;  $\text{Br}_2$  bei  $-70^\circ$ ; VI : Molisieb 4R in Äther, RT;  
 VII :  $\text{NaBH}_4$  in  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; VIII :  $\text{CH}_2\text{O}$ , in  $\text{NaH}_2\text{PO}_3$ , Dioxan.<sup>15</sup>

Schema 3.

Tabelle 1.

| $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\   \\ \text{R}^1-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^3 \\ \text{1a-o} \end{array}$ |                               |                                                                                     | $\xrightarrow[2.) \text{H}_2\text{O}]{1.) \text{DIBAH/Toluol/40}^\circ}$ |                       | $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\   \\ \text{R}^1-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-\text{R}^3 \\ \text{2a-o} \end{array}$ |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| $\text{R}^1$                                                                                                                       | $\text{R}^2$                  | $\text{R}^3$                                                                        | Äquiv.<br>DIBAH                                                          | Reaktions-<br>dauer/h | Ausbeute<br>% isoliert                                                                                                         |  |
| <u>a</u> $\alpha$ -Naphth-CH <sub>2</sub>                                                                                          | CH <sub>3</sub>               |    | 2                                                                        | 4                     | 95                                                                                                                             |  |
| <u>b</u> "                                                                                                                         | "                             |    | 2                                                                        | 4                     | 87                                                                                                                             |  |
| <u>c</u> "                                                                                                                         | "                             |    | 2                                                                        | 3                     | 77                                                                                                                             |  |
| <u>d</u> "                                                                                                                         | "                             |    | 2                                                                        | 5                     | 85                                                                                                                             |  |
| <u>e</u> "                                                                                                                         | "                             |    | 2                                                                        | 2                     | 82                                                                                                                             |  |
| <u>f</u> "                                                                                                                         | "                             |    | 2                                                                        | 5                     | 76                                                                                                                             |  |
| <u>g</u> "                                                                                                                         | "                             |    | 4                                                                        | 240                   | 10 <sup>a</sup>                                                                                                                |  |
| <u>h</u> "                                                                                                                         | "                             | t. Butyl                                                                            | 3                                                                        | 24                    | 15(+22% <u>15</u> ) <sup>a</sup>                                                                                               |  |
| <u>i</u> $\beta$ -Naphth-CH <sub>2</sub>                                                                                           | "                             |   | 2                                                                        | 4                     | 90                                                                                                                             |  |
| <u>j</u>                                        | "                             | "                                                                                   | 2                                                                        | 3                     | 78                                                                                                                             |  |
| <u>k</u> PhCH <sub>2</sub>                                                                                                         | CH <sub>3</sub>               | "                                                                                   | 2.5                                                                      | 3                     | 92 <sup>1</sup>                                                                                                                |  |
| <u>l</u> "                                                                                                                         | "                             |  | 2.5                                                                      | 3                     | 96 <sup>1</sup>                                                                                                                |  |
| <u>m</u> "                                                                                                                         | "                             | n. Butyl                                                                            | 2.5                                                                      | 2                     | 80                                                                                                                             |  |
| <u>n</u> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                                                             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |  | 2.5                                                                      | 3                     | 94 <sup>1</sup>                                                                                                                |  |
| <u>o</u> "                                                                                                                         | "                             | Ph                                                                                  | 2.5                                                                      | 3                     | 84 <sup>1</sup>                                                                                                                |  |

a Rest Ausgangsmaterial

den NMR-Spektren der Verbindungen **5c–5f** konnten ebenfalls keine Verunreinigungen durch Stereoisomere gefunden werden (*E,Z/E,E* ≥ 95:5). Bemerkenswerterweise wurde das Morpholin-derivat **3g** ausschliesslich zum (2*E*,4*Z*)-Dien **5g** direduziert (stereochemische Reinheit: ~90%); es konnte kein Monoreduktionsprodukt isoliert werden.

In keiner dieser Umsetzungen wurden Reaktionsprodukte gefunden, in denen die Δ<sup>2</sup>-Doppelbindung *cis* oder die Δ<sup>4</sup>-Doppelbindung *trans* vorlag oder in denen eine inverse 4-En-2-in-Gruppe enthalten war.

#### Einfluss des Lösungsmittels

Nach Behandlung von **1a** mit 3 Äquivalenten DIBAH in Hexan anstelle von Toluol erfolgte die Reduktion zu **2a** auch nach zwanzig Stunden nur noch in einer Ausbeute von 20%. Bei Verwendung eines 1:1-Gemisches von Toluol und Glyme als Lösungsmittel und einer Reaktionszeit von 18 Stunden wurde **1a** in einer Ausbeute von 30% zu **2a** reduziert. Reduktion von

**1a** in Toluol zu **2a** in Gegenwart von Triethylamin (3 Äquivalente) mit ebenfalls 3 Äquivalenten DIBAH gelang nur noch zu 25%. Daneben wurde stets nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen. In einem Gemisch von Toluol–Tetrahydrofuran erfolgte praktisch keine Reduktion von **3a**. In Hexan–Glyme wurde **3a** zwar nur teilweise umgesetzt, aber mit **4a** (37%) und **5a** (21%) ein ähnliches Produkteverhältnis wie in Toluol erhalten. Entsprechend diesen Ergebnissen findet die Reduktion der Propargylamine bevorzugt in einem apolar aromatischen Lösungsmittel statt (Tabelle 3).

#### Regioselektivität der Hydroaluminierung der 2-Alkinyllamine und 2,4-Alkadiinylamine

Hydroaluminierung von **1a** und **1m** und anschliessende Hydrolyse des Reaktionsgemisches mit D<sub>2</sub>O lieferte die Produkte **2a'** und **2m'**, die ausschliesslich und regioselektiv in Position β deuteriert sind (Schema 4).

Tabelle 2.

| <u>3</u> | R <sup>1</sup>                   | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | Reaktions-<br>dauer/h | Reaktionsprodukte<br>% isoliert (% HPLC)<br><u>4</u> | <u>5</u>                       | stereochem.<br>Reinheit <u>5</u><br>(EZ/EE) |
|----------|----------------------------------|-----------------|----------------|-----------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| <u>a</u> | $\alpha$ -Naphth-CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | t. Butyl       | 2<br>2 (80° C)        | 46(54)<br>(34)                                       | 19(42)<br>(58)+ <u>6a</u> (8%) | 98/2                                        |
| <u>b</u> | "                                | "               | n. Butyl       | 2<br>16               | (57)<br>40.8                                         | (40)<br>38.4                   | 98/2<br>98/2                                |
| <u>c</u> | "                                | "               | n. Pentyl      | 16                    | 40(51)                                               | 25(48)                         | ≥ 95/5                                      |
| <u>d</u> | "                                | "               | n. Hexyl       | 16                    | 38.6(51)                                             | 36(46)                         | ≥ 95/5                                      |
| <u>e</u> |                                  |                 | n. Propyl      | 16                    | 45(60)                                               | 25(27)                         | ≥ 95/5                                      |
| <u>f</u> | "                                |                 | n. Butyl       | 16                    | 33(38)                                               | 30(36)                         | ≥ 95/5                                      |
| <u>g</u> |                                  |                 | t. Butyl       | 3                     | -                                                    | 90                             | ≥ 10/1                                      |

Analoge Umsetzung der Diene **3a** und **3b** führte im Fall der Monoreduktionsprodukte **4a'** und **4b'** ebenfalls zur ausschliesslichen Deuterierung in der gleichen Position. Die Analyse der deuterierten Direduktionsprodukte ergab jedoch ein völlig verändertes Bild: Es wurde keine Deuterierung in  $\beta$ -Position, sondern nur in Stellung  $\gamma$  (85% Deuterierung) gefunden. Im Fall **5b'** ( $R^3 = n$ -Butyl) erfolgte der zweite Deuteriumeinbau nur in Position  $\epsilon$  (70% Deuterierung), während **5a'** ( $R^3 = t$ -Butyl) vermutlich

wegen der sterischen Hinderung auch in Position  $\delta$  deuteriert ist (ca 50% in  $\delta$ , ca 50% in  $\epsilon$ ).

#### Vergleich mit der LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von $\alpha$ -Hydroxyalkinen

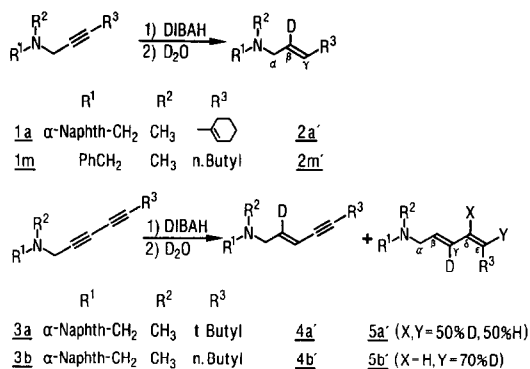
Isolierte Alkine werden im allgemeinen von Lithiumaluminiumhydrid nur bei höheren Temperaturen angegriffen.<sup>16,17</sup> Bei Anwesenheit einer Hydroxygruppe in  $\alpha$ -Position werden jedoch über eine *trans*-Hydroaluminierung in ausgezeichneter

Tabelle 3. Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion mit DIBAH†

| Ausgangsmat. | Lösungsmittel                     | Äquiv.<br>DIBAH | Reakt.<br>zeit (hr) | Produkte                                                  |
|--------------|-----------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>1a</b>    | Hexan                             | 3               | 20                  | <b>2a</b> (20%)‡                                          |
| <b>1a</b>    | Toluol-Glyme (1 : 1)              | 3               | 30                  | <b>2a</b> (30%)‡                                          |
| <b>1a</b>    | Toluol-3 Äquiv. Et <sub>3</sub> N | 3               | 4                   | <b>2a</b> (25%)‡                                          |
| <b>3a</b>    | Toluol-THF                        | 5               | 30                  | < 10%‡                                                    |
| <b>3a</b>    | Glyme-Hexan                       | 5               | 4                   | <b>4a</b> (37%) +<br><b>5a</b> (21%) +<br><b>3a</b> (42%) |

† Ansatzgrösse: 1 mmol; Lösungsmittelgesamtmenge: 10 ml; Reaktionstemperatur: 40°.

‡ Rest ausschliesslich Ausgangsmaterial.



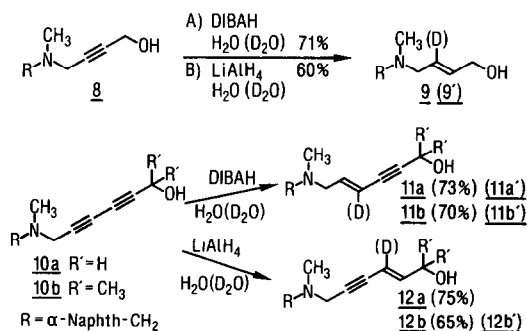
Schema 4.

Ausbeute (*E*)-2-Hydroxyalkene erhalten.<sup>18,19</sup> Diese selektive und milde Reduktion ist heute eine Standardreaktion in der organischen Synthese.

Verbindungen, die gleichzeitig eine tertiäre Propargylamin- und eine Propargylalkoholgruppe enthalten (8, 10a, 10b), sollten geeignet sein, eine Differenzierung der Hydroaluminierung zwischen DIBAH und LiAlH<sub>4</sub> hinsichtlich Reaktivität und Regioselektivität zu zeigen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Schema 5 zusammengefasst. Verbindung 8 trägt an der einen  $\alpha$ -Position ein tertiäres Amin, an der anderen eine Hydroxygruppe und reagiert sowohl mit DIBAH als auch mit LiAlH<sub>4</sub> in Ether zum gleichen Produkt 9. Auch nach D<sub>2</sub>O-Aufarbeitung wurde die gleiche Position deuteriert.

Die Diene 10a und 10b wurden von DIBAH und LiAlH<sub>4</sub> zu verschiedenen Produkten reduziert. Im Fall der LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion entstanden die (*E*)-6-Hydroxy-4-alkenyl-2-ine 12a und 12b und bei der Behandlung mit DIBAH wurden die (*E*)-6-Hydroxy-2-alkenyl-4-ine 11a und 11b gebildet. In keinem Fall konnten die Reaktionsprodukte der LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion bei der DIBAH-Reaktion gefunden werden und vice versa.

Um die Regioselektivität der Hydroaluminierungsreaktion von DIBAH und LiAlH<sub>4</sub> festzustellen, wurden die entsprechenden Vinylalane mit D<sub>2</sub>O hydrolysiert und die Position des eingebauten Deuterium NMR-spektroskopisch bestimmt. Im Fall der LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von 10b wurde Deuterium wie bei 9' in Position  $\gamma$  zur Hydroxygruppe eingebaut (12b'). Überraschenderweise erfolgte die Deuterierung nach der Reduktion mit DIBAH von 10a und 10b nicht in  $\beta$ -Position zur Aminogruppe (wie



Schema 5.

bei 2a', 2m', 4a', 4b' und 9', siehe Schema 4), sondern ausschliesslich in Position  $\gamma$  (11a', 11b'). Dieser, offenbar spezifisch an die Hydroxygruppe in 10a, 10b gebundene Effekt kann von uns noch nicht befriedigend erklärt werden.

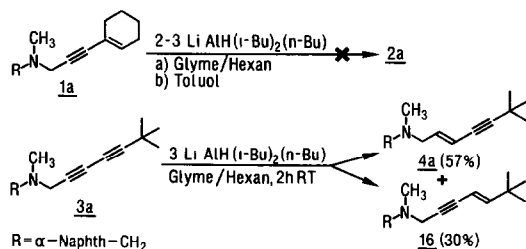
#### Vergleich mit der trans-Reduktion von Alkinen durch Lithium-diisobutylalkylaluminiumhydrid

Die Umkehrung der Stereoselektivität bei der DIBAH-Reduktion von 2-Alkinylaminen erinnert an die bereits bekannte *trans*-Hydroaluminierung von Alkinen mittels Lithium-diisobutylalkylaluminiumhydrid. Die durch Reaktion von DIBAH und Alkylolithium entstehenden 'AT'-Komplexe sind in ihren Eigenschaften gegenüber DIBAH wesentlich verändert<sup>20</sup> und wurden von Zweifel insbesondere zur stereoselektiven Synthese von *trans*-Eninen aus 1,3-Diinen verwendet.<sup>21,22</sup> Es lag daher nahe, solche 'AT'-Komplexe mit 2-Alkinylaminen (z.B. 1a) und 2,4-Alkadiinylaminen (z.B. 3a) umzusetzen und die Ergebnisse mit denen der entsprechenden Reduktionen mittels DIBAH zu vergleichen (Schema 6). Monoalkin 1a liess sich mit LiAlH(*iso*-Bu)<sub>2</sub>(*n*-Bu) unter den angewendeten Versuchsbedingungen (40°, 2–3 Äquivalente Reagens, 4 Stunden) weder in Glyme-Hexan noch in Toluol zur Reaktion bringen. Im Gegensatz dazu wurde 1a mit DIBAH in Toluol unter den gleichen Bedingungen praktisch quantitativ zu 2a reduziert (siehe Tabelle 1).

Wie schon von Zweifel<sup>21</sup> bekannt, sind 1,3-Diine gegenüber Lithium-diisobutylalkylaluminiumhydrid wesentlich reaktiver als Monoalkine. Tatsächlich wurde 3a bereits bei Raumtemperatur mit 3 Äquivalenten LiAlH(*iso*-Bu)<sub>2</sub>(*n*-Bu) in Glyme-Hexan nach 2 Stunden beinahe vollständig umgesetzt. Nach der Hydrolyse wurde eine Mischung der *trans*-Enine 4a und 16 isoliert, die aus einer stereoselektiven Monohydroaluminierung an der Dreifachbindung des 2C- oder 4C-Atoms resultiert. Bemerkenswerterweise konnte kein Direduktionsprodukt gefunden werden. Dieser Befund ist wiederum verschieden von den Ergebnissen der DIBAH-Reduktion von 1,3-Alkadiinylaminen (siehe Tabelle 2).

#### DISKUSSION

*Trans*-Hydroaluminierung mittels DIBAH ist bisher nur von Eisch *et al.*<sup>23–25</sup> bei 1-Trialkylsilyl- oder 1-Trialkylgermyl-1-alkinen und 1-Dialkylamino-1-alkinen beobachtet worden, die jedoch durch Zugabe eines tertiärenamins (Verringerung der Reaktivität durch Komplexierung mit dem Reagens) verhindert wurde und wieder zur *cis*-Addition führte. Eisch postulierte für diese Verbindungen eine primäre *cis*-Hydroaluminierung mit anschliessender *cis*-*trans*-



Schema 6.

Isomerisierung über einen Diadditions-Eliminations-mechanismus.

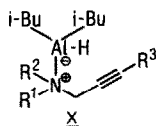
Die Hydroaluminierung von tertiären 2-Alkinyllaminen mit DIBAH erfolgt nach den vorliegenden Untersuchungen stets stereoselektiv *trans*. Unserer Meinung nach erfolgt die Hydroaluminierung der Dreifachbindung am 2C-Atom aus folgenden Gründen primär *trans* und nicht über eine *cis-trans*-Isomerisierung: (1) Ausser bei der sterisch stark behinderten und reaktionsträgen Verbindung **1h** haben wir nie eine *cis*-Reduktion beobachtet. (2) Auch unter Reaktionsbedingungen, die durch Komplexierung mit sauerstoffhaltigen Lösungsmitteln oder tertiären Aminen die Reaktivität von DIBAH stark erniedrigen (siehe Tabelle 3), wurden keine 2(Z)-Alkenylamine gebildet. (3) Die direduzierten 2(E),4(Z)-Alkadienylamine **5** besitzen eine hohe stereochemische Reinheit. (4) Das 2(Z)-Alkenylamin **14** wird durch Behandeln mit 5 Äquivalenten DIBAH (40°, 20 Stunden) nicht isomerisiert.

Bei der Mono- und Direduktion der 2,4-Alkadienylamine handelt es sich vermutlich um zwei mechanistisch unterschiedliche Prozesse. Dafür sprechen folgende Beobachtungen: (1) Nach Aufarbeitung der Hydroaluminierung von **3a** und **3b** mit D<sub>2</sub>O wird Deuterium an unterschiedlichen Positionen der Δ<sup>2</sup>-Doppelbindung für Mono- und Direduktionsprodukte gefunden (siehe Schema 4). (2) Die Monoreduktionsprodukte **4a** und **4b** werden auch nach Behandlung mit 3 Äquivalenten DIBAH bei 40° über 16 Stunden nicht weiter reduziert. (3) Auch beim Umsatz der Diene **3a** und **3b** mit weniger DIBAH (2–3 Äquivalente) entstehen die Mono- und Direduktionsprodukte in etwa gleichem Verhältnis, jedoch in geringerer Gesamtausbeute.

Reaktionen, die ebenfalls über eine *trans*-Hydroaluminierung verlaufen, wie die Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> von α-Hydroxyalkinen oder die Reaktion von Alkinen mit Lithium-diisobutylalkylaluminiumhydrid, können klar gegenüber der Reduktion mit DIBAH differenziert werden. Die *trans*-Hydroaluminierung mit LiAlH<sub>4</sub> oder DIBAH ist selektiv an die jeweils notwendige funktionelle Gruppe in α-Position zur Dreifachbindung gebunden (siehe Schema 5). Das Reagens LiAlH(*iso*-Bu)<sub>2</sub>(*n*-Bu) reagiert nur mit dem Diin **3a** nicht jedoch mit dem Monoalkin **1a**. Bei der Reaktion mit **3a** erfolgt zwar *trans*-Hydroaluminierung, aber offenbar keine eindeutige Unterscheidung der beiden Dreifachbindungen wie im Fall der Reduktion mit DIBAH. Darüber hinaus wird keine Direduktion beobachtet (siehe Schema 6).

Die Ausbeute der DIBAH-Reduktion von tertiären 2-Alkinyllaminen ist stark lösungsmittelabhängig. Sauerstoffhaltige Lösungsmittel oder tertiäre Amine, die mit DIBAH stabile Donor-Akzeptor-Komplexe bilden,<sup>26</sup> konkurrieren vermutlich mit dem 2-Alkinyllaminstickstoff um die Komplexierung mit dem Reagens. Dadurch wird unter den milden Reaktionsbedingungen die (*trans*)-Hydroaluminierung teilweise oder ganz verhindert.

Wenn die Überlegung zuträfe, dass ein Komplex **X**



für die *trans*-Hydroaluminierung verantwortlich ist und die Hydridübertragung sozusagen intramolekular vom gleichen Molekül DIBAH erfolgt, müsste eine vorherige Komplexierung des Stickstoffs durch eine etwa gleich stark bindende Trialkylaluminiumverbindung eine *trans*-Hydroaluminierung verhindern. Dies ist jedoch nicht der Fall: Präinkubation von **1a** mit 3 Äquivalenten Triisobutylaluminium (TIBA) und anschließende Reaktion mit DIBAH (1 Äquivalent) führt in 91% Ausbeute zu **2a** (nach D<sub>2</sub>O-Aufarbeitung **2a'**; Rest Ausgangsmaterial **1a**, siehe experimenteller Teil). Wird hingegen **1a** ebenfalls mit nur 1 Äquivalent DIBAH, jedoch ohne Vorinkubation mit TIBA umgesetzt, sinkt die Ausbeute (30% **2a**) deutlich.

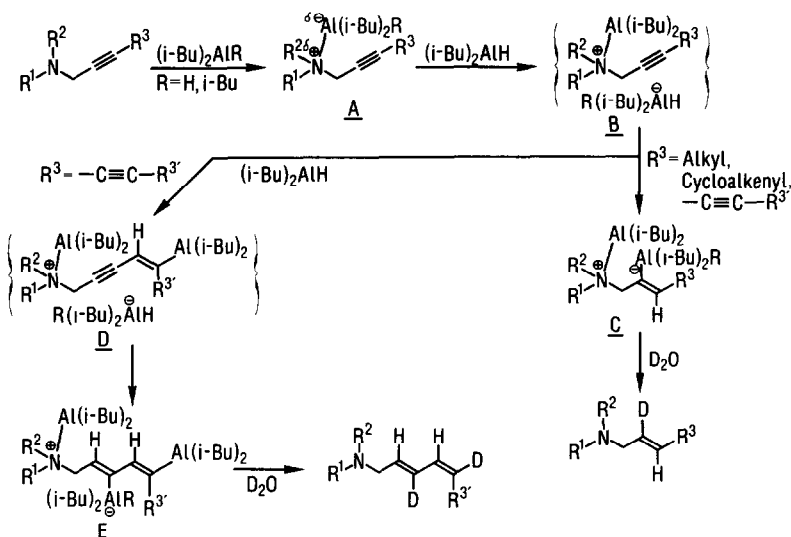
Wir nehmen daher an, dass zunächst das 2-Alkinyllamin mit der Organoaluminium-Verbindung (*iso*-Bu)<sub>3</sub>Al oder (*iso*-Bu)<sub>2</sub>AlH einen Lewisäure-Lewisbase-Komplex **A** bildet, der durch Reaktion mit einem weiteren Molekül DIBAH in einen Ammonium-aluminat-Komplex **B** übergehen kann. Anschliessende Hydroaluminierung an der C≡C-Bindung in 2,3-Stellung durch das Hydridoaluminat in **B** würde die *trans*-Stereoselektivität erklären [erwähnenswert ist, dass das Aluminat **B** beträchtlich reaktiver ist als ein entsprechendes Lithiumaluminat, z.B. LiAlH(*iso*-Bu)<sub>2</sub>(*n*-Bu)]. Dabei geht das Aluminium-Atom regioselektiv an das β-C-Atom. Die Deuterolyse von **C** führt zum in β-Stellung deuterierten (E)-2-Alkenyl- bzw. (E)-2-Alken-4-inylamin (Schema 7).

Bei 2,4-Alkadienylaminen scheint mit vergleichbarer Geschwindigkeit anstelle der Hydroaluminierung in 2,3-Stellung durch das Aluminat eine solche der C≡C-Bindung in 4-Stellung durch DIBAH mit *cis*-Stereoselektivität zu **D** abzulaufen. Bei R<sup>3</sup> = *n*-Bu geht das Aluminium-Atom regioselektiv an C-ε. In einer raschen Folgereaktion—es werden keine Hydrolyseprodukte von **D** gefunden—muss dann **D** durch das Aluminatanion in 2,3-Stellung mit *trans*-Stereoselektivität hydroaluminiert werden. Offenbar gelenkt durch die in Konjugation befindliche C=C—Al-Bindung, wird gegenüber dem 2-Alkinyllamin die Regioselektivität umgekehrt: das Aluminium-Atom besetzt die Position an C-γ. Die Deuterolyse von **E** ergibt das in γ- und ε-Stellung deuterierte 2(E),4(Z)-Alkadienylamin.

#### Präparativer Aspekt

Die in Tabelle 1 und 2 zusammengefassten Umsetzungen sind teilweise auch im präparativen Masstab (10–200 g; z.B. **1a–1d**, **3b–3f**; siehe experimenteller Teil ohne Probleme und ohne Selektivitätsverlust durchgeführt worden.

Neben der mit DIBAH guten synthetischen Zugänglichkeit tertiärer (E)-2-Alkenylamine, (E)-2-Alken-4-inylamine, (2E,4Z)-Alkadienylamine und (E)-6-Hydroxy-2-alken-4-inylamine sind diese Verbindungen grundsätzlich vielseitig weiter umsetzbar: So wurden kürzlich Pyridine nach Hoffmann-Abbau zu *N,N*-Dimethyl-(2Z,4E)-alkadienylaminen abgebaut und nach Quarternisierung und Reaktion mit aktivierten Grignard-Verbindungen oder Lithiumorganocupraten konjugierte Dien-Pheromone stereoselektiv hergestellt.<sup>27,28</sup> Weiters sollten die bereits bekannten synthetischen Möglichkeiten von Vinylalanen<sup>6–8</sup> prinzipiell anwendbar sein, da die Hydroaluminierung regioselektiv verläuft.



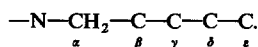
Schema 7.

### Biologische Eigenschaften

Eine Reihe der hier beschriebenen Verbindungen zeigte eine ausgeprägte antifungale Aktivität. Produkt **4a** (SF 86-327) befindet sich in klinischer Prüfung. Die biologischen Eigenschaften dieser Substanzen wurden bereits teilweise publiziert<sup>11,12</sup> und weitere Arbeiten sind in Vorbereitung.

### EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Reichert-Thermovar-Mikroskop ermittelt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer 298 Spektralphotometer und die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren mit einem Bruker WH 90 (CDCl<sub>3</sub>; TMS als interner Standard; δ) aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit einem MAT 311 A aufgenommen. Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium an der Universität Wien durchgeführt. Die Reinheit der Verbindungen wurde durch Gaschromatographie (Siemens Sichromat 1) unter Verwendung von Quarzkapillaren (stationäre Phase OV 101) oder Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Pumpe: Waters M 6000) über eine Säule [Durchmesser 0.4 mm, Länge 250 mm; I: RP8, 10 μm (Polygosil, Macherey-Nagel), Elutionsmittel 0.01 m Phosphatpuffer pH 7/42–72% Acetonitril, 1%/min; II: Merck Diol 10 μm, Elutionsmittel: n-Heptan–1% Tetrahydrofuran] und einem Schoeffel-SF-770-UV-Detektor (254 nm) ermittelt. Zur Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F<sub>254</sub> Fertigplatten (Merck) und zur präparativen Mitteldruckchromatographie<sup>29</sup> Kieselgel 60 (0.040–0.063 mm, Merck) verwendet. Als Laufmittelmischungen wurden—wenn nicht anders angegeben—verwendet: (A) Toluol–Essigester, 4:1; (B) Toluol–Essigester, 9:1; (C) Toluol–Essigester, 95:5. Unter üblicher Aufarbeitung verstehen wir: Extraktion der wässrigen Phase mit Methylchlorid oder Essigester, Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum. Für die Reduktionen mit Diisobutylaluminiumhydrid wurde eine 20 proz. Lösung in Toluol (DIBAH 20 T, Schering) verwendet. Bei der Beschreibung der NMR-Spektren wurden die Positionen der Protonen folgendermaßen bezeichnet:



Die Ansätze wurden, wenn nicht anders angegeben, im 10 mmol-Masstab durchgeführt. Alle Amine sind, wenn

nicht anders angegeben, als freie Basen mehr oder weniger viskose Öle.

### Reduktion der 2-Alkynylamine **1a–1o** und **8** mit DIBAH

Eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (20–30 mmol) wird unter Schutzgas zu einer Lösung des 2-Alkynylamins (10 mmol) in getrocknetem Toluol (Molekularsieb 4 Å) getropft, wobei eine schwach exotherme Reaktion eintritt und die Innentemp. bis auf 40° ansteigt. Die Reaktionslösung wird bis zum vollständigen Umsatz (meist 1–4 hr) auf 40° erwärmt und dann vorsichtig unter Kühlung mit 2 M NaOH zersetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, gewaschen, getrocknet und i.Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über Kieselgel oder durch Kristallisation des Hydrochlorids gereinigt. Ausbeuten und weitere Details über Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 1 angegeben.

(E)-N-[3-(1-Cyclohexenyl)-2-propenyl]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**2a**). (a) Nach Reaktion von **1a** (3.0 g, 10.4 mmol) mit 2 Äquivalenten DIBAH (4 hr) und üblicher Aufarbeitung wurde praktisch reines **2a** (2.87 g, 95%, nach DC und NMR einheitlich) erhalten.

(b) Nach Reaktion von **1a** (578 mg, 2 mmol) mit 1 Äquivalent DIBAH (4 hr) und üblicher Aufarbeitung wurden **2a** (175 mg, 30%) neben unverändertem **1a** (410 mg, 70%) isoliert.

(c) Nach Vorinkubation (5 min) von **1a** (578 mg, 2 mmol) mit 3 Äquivalenten Triisobutylaluminium in Toluol (5.45 ml TIBA 25-T-Schering; Temperaturanstieg auf 30°) und anschließender Reaktion mit 1 Äquivalent DIBAH (4 hr) wurde nach der Aufarbeitung entsprechend einer HPLC-Analyse 91% **2a** neben restlichem **1a** isoliert.

(d) Ein Reaktionsansatz, in dem eine Lösung von **1a** (200 g) in Toluol zu einer Lösung von DIBAH in Toluol (1.6 Äquivalente) getropft (inverse Zugabe) und 4 hr bei 40° erwärmt wurde, lieferte 91% **2a**.<sup>30</sup>

Die stereochemische Reinheit (>99% E) von **2a** wurde durch NMR-, DC- und HPLC-Vergleich mit dem entsprechenden Z-Isomeren **14** sichergestellt. IR: 965 cm<sup>-1</sup> (C=C trans). NMR: δ 8.2–8.4 (m, 1H); 7.65–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.2 (d, J = 15 Hz, H<sub>γ</sub>); 5.70 (m, H<sub>δ</sub>); 5.67 (dt, J = 15 und 2 × 6.5 Hz, H<sub>β</sub>); 3.88 (s, 2H); 3.14 (d, J = 6.5 Hz, H<sub>2α</sub>); 2.2 (s, N–Me); 2.0–2.3 (m, 4H); 1.4–1.8 (m, 4H). MS: m/z 291. Fp. (Hydrochlorid): 189–190° (2-Propanol). C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N·HCl: Ber. C, 76.92; H, 7.99; N, 4.27; Cl, 10.81. Gef. C, 76.81; H, 7.90; N, 4.23; Cl, 10.80%.

Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit D<sub>2</sub>O wurde (E)-N-[2-D-3-(1-Cyclohexenyl)-2-propenyl]-N-

*methyl-1-naphthalinmethanamin (2a')* anstelle von **2a** isoliert. Es wurde keine Deuterierung in Position  $\gamma$  gefunden. NMR (**2a'**): Identisch mit **2a**, ausser 6.2 (sbr, H $\gamma$ ); es fehlt das Signal für H $\beta$ ; 3.15 (sbr, H $\alpha$ ).

(E)-N-[3-(1-Cycloheptenyl)-2-propenyl]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**2b**). Ausgehend von 27.0 g (89 mmol) **1b** wurde **2b** (26.5 g, 87%) als Hydrochlorid isoliert. IR: 965 cm<sup>-1</sup> (C=C *trans*). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.65–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.2 (d, J = 15.5 Hz, H $\gamma$ ); 5.85 (t, J = 6 Hz, H $\epsilon$ ); 5.72 (dt, J = 15.5 und 2  $\times$  6.5 Hz, H $\beta$ ); 3.88 (s, 2H); 3.18 (d, J = 6.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.2 (s, N—Me); 2.1–2.45 (m, 4H); 1.4–1.9 (m, 6H). MS: *m/z* 305. Fp. (Hydrochlorid): 193–196° (2-Propanol–Et<sub>2</sub>O). C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N·HCl: Ber. C, 77.28; H, 8.25; N, 4.09; Cl, 10.37. Gef. C, 77.60; H, 8.31; N, 4.09; Cl, 10.49%.

(E)-N-[3-(1-Cyclopentenyl)-2-propenyl]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**2c**). Ausgehend von 38.0 g (138 mmol) **1c** wurde nach Chromatographie (A) 29.3 g (77%) **2c** isoliert. IR: 965 cm<sup>-1</sup> (C=C *trans*). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.6–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.44 (d, J = 16 Hz, H $\gamma$ ); 5.68 (dt, J = 16 und 2  $\times$  7 Hz, H $\beta$ ); 5.66 (br, H $\epsilon$ ); 3.86 (s, 2H); 3.16 (d, J = 7 Hz, H $\alpha$ ); 2.2–2.6 (m, 4H); 2.2 (s, N—Me); 1.9 (psqui, 2H). MS: *m/z* 277. Fp. (Hydrochlorid): 170–172° (2-Propanol–Et<sub>2</sub>O). C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N·HCl: Ber. C, 76.53; H, 7.71; N, 4.46; Cl, 11.30. Gef. C, 76.40; H, 7.73; N, 4.53; Cl, 11.52%.

(E)-N-Methyl-N-[3-(4-methyl-1-cyclohexenyl)-2-propenyl]-1-naphthalinmethanamin (**2d**). Ausgehend von 70.5 g (232 mmol) **1d** wurde nach Chromatographie (A) 60 g (85%) **2d** isoliert. IR: 970 cm<sup>-1</sup> (C=C *trans*). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.65–7.95 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.24 (d, J = 15.5 Hz, H $\gamma$ ); 5.70 (dt, J = 15.5 und 2  $\times$  6.5 Hz, H $\beta$ ); 5.68 (br, H $\epsilon$ ); 3.9 (s, 2H); 3.15 (d, J = 6.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.2 (s, N—Me); 1.2–2.0 (m, 5H); 0.95 (d, J = 6 Hz, Me). Kp.: 140°/10<sup>-3</sup> mm (Kugelrohr). C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N: Ber. C, 86.5; H, 8.91; N, 4.59. Gef. C, 86.2; H, 9.05; N, 4.52%.

(E)-N-[3-(6,6-Dimethyl-1-cyclohexenyl)-2-propenyl]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**2e**). Reinigung über Hydrochlorid. IR: 970 cm<sup>-1</sup> (C=C *trans*). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.65–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.2 (d, J = 16 Hz, H $\gamma$ ); 5.86 (dt, J = 16 und 2  $\times$  6.5 Hz, H $\beta$ ); 5.75 (t, J = 4 Hz, H $\epsilon$ ); 3.9 (s, 2H); 3.13 (d, J = 6.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.22 (s, N—Me); 1.9–2.2 (m, 2H); 1.4–1.8 (m, 4H); 1.06 (s, 6H). MS: *m/z* 319. Fp. (Hydrochlorid): 180–184° (2-Propanol–Et<sub>2</sub>O). C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N·HCl: Ber. C, 77.60; H, 8.49; N, 3.94; Cl, 9.96. Gef. C, 77.34; H, 8.36; N, 4.10; Cl, 10.29%.

(E)-N-[3-(2,6-Dimethyl-1-cyclohexenyl)-2-propenyl]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**2f**). Reinigung durch Chromatographie (C). IR: 960 cm<sup>-1</sup> (C=C *trans*). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.6–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.52 (d, J = 15 Hz, H $\gamma$ ); 5.78 (dt, J = 15 und 2  $\times$  7 Hz, H $\beta$ ); 3.85–4.05 (AB-System,  $\nu_A$  = 3.95,  $\nu_B$  = 3.87, J<sub>AB</sub> = -12.5 Hz, Ar—CH<sub>2</sub>—N); 3.23 (d, J = 7 Hz, H $\alpha$ ); 2.5–2.8 (m, 1H); 2.24 (N—Me); 1.8–2.2 (m, 2H); 1.76 (s, =C—Me); 1.4–1.8 (m, 4H); 1.1 (d, J = 7 Hz, Me). MS: *m/z* 319.

(E)-N-Methyl-N-[3-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-2-propenyl]-1-naphthalinmethanamin (**2g**). Ausgehend von 330 mg (1 mmol) **1g** wurde nach Chromatographie (B) 50 mg (15%) **2g** isoliert. IR: 970 cm<sup>-1</sup> (C=C *trans*). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.3–7.6 (m, 4H); 6.12 (d, J = 16 Hz, H $\gamma$ ); 5.62 (dt, J = 16 und 2  $\times$  6.5 Hz, H $\beta$ ); 3.94 (s, 2H); 3.24 (d, J = 6.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.24 (s, 3H); 1.9–2.1 (pst, 2H); 1.70 (s, =C—Me); 1.4–1.8 (m, 4H); 1.02 (s, 6H). MS: *m/z* 331.

(E)-N-(4,4-Dimethyl-2-pentenyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**2h**) und (Z)-N-(4,4-Dimethyl-2-pentenyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**15**). Bei der Chromatographie (B) eines Reaktionsgemisches, ausgehend von 1 mmol **1h**, wurden zuerst 110 mg (42%) unverändertes Ausgangsmaterial **1h**, dann 60 mg (23%) des Z-Isomeren **15**, und schliesslich 40 mg (15%) **2h** als Öl isoliert. **2h**: NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.95 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 5.35–5.8 (AB-Teil eines ABX<sub>2</sub>-Systems, J<sub>AB</sub> = 15 Hz, J<sub>AX2</sub> = 5.5 Hz, H $\beta$  und H $\gamma$ ); 3.94 (s, 2H); 3.05 (d, J = 5.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.2 (s, N—Me); 1.02 (s, 9H). MS: *m/z* 267. Fp. (Hydrochlorid): 210–213° (2-Propanol–Et<sub>2</sub>O). C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N·HCl: Ber. C, 75.09; H, 8.63; N,

4.61; Cl, 11.67. Gef. C, 74.82; H, 8.65; N, 4.69; Cl, 11.95%. **15**: NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.95 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 5.3–5.65 (AB-Teil eines ABX<sub>2</sub>-Systems, J<sub>AB</sub> = 11 Hz, J<sub>AX2</sub> = 5 Hz, H $\beta$  und H $\gamma$ ); 3.9 (s, 2H); 3.3 (d, J = 5 Hz, H $\alpha$ ); 2.2 (s, 3H); 1.1 (s, 9H). MS: *m/z* 267.

(E)-N-[3-(1-Cyclohexenyl)-2-propenyl]-N-methyl-2-naphthalinmethanamin (**2i**). Reinigung durch Chromatographie (C). IR: 965 cm<sup>-1</sup> (C=C *trans*). NMR:  $\delta$  7.7–7.9 (m, 4H); 7.35–7.6 (m, 3H); 6.2 (d, J = 16 Hz, H $\gamma$ ); 5.73 (br, H $\epsilon$ ); 5.64 (dt, J = 16 und 2  $\times$  7 Hz, H $\beta$ ); 3.64 (s, 2H); 3.1 (d, J = 7 Hz, H $\alpha$ ); 2.22 (s, N—Me); 2.0–2.3 (m, 4H); 1.5–1.8 (m, 4H). MS: *m/z* 291. Fp. (Hydrochlorid): 208–212° (2-Propanol). C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N·HCl: Ber. C, 76.92; H, 7.99; N, 4.27; Cl, 10.82. Gef. C, 76.67; H, 7.96; N, 4.20; Cl, 11.00%.

(E)-1-[3-(1-Cyclohexenyl)-2-propenyl]-2-(1-naphthyl)-piperidin (**2j**). Reinigung durch Chromatographie (A). IR: 965 cm<sup>-1</sup> (C=C *trans*). NMR:  $\delta$  8.2–8.8 (br, 1H); 7.3–7.9 (m, 6H); 5.95 (d, J = 16 Hz, H $\gamma$ ); 5.58 (br, H $\epsilon$ ); 5.48 (ddd, J = 16, 8 und 5 Hz, H $\beta$ ); 3.80 (br, Ar—CH—N); 3.1–3.35 (m, N—CHHC= und N—CH<sub>2</sub>); 2.50 (dd, J = 14 und 8 Hz, N—CHHC=); 1.3–2.3 (m, 15H). MS: *m/z* 331.

(E)-N-(2-Heptenyl)-N-methylbenzylamin (**2m**). Reinigung durch Chromatographie (Toluol–Essigester, 2:1). NMR:  $\delta$  7.2–7.4 (m, 5H); 5.3–5.8 (ABX<sub>2</sub>-System, J<sub>AB</sub> = 16 Hz, H $\beta$  + H $\gamma$ ); 3.5 (s, 2H); 3.0 (d, J = 6 Hz, H $\alpha$ ); 2.2 (s, N—Me); 1.9–2.2 (m, 2H); 1.2–1.6 (m, 6H); 0.9 (pst, 3H). MS: *m/z* 217.

Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit D<sub>2</sub>O wurde (E)-N-(2-D-2-Heptenyl)-N-methylbenzylamin (**2m'**) anstelle von **2m** isoliert. Es wurde keine Deuterierung in Position  $\gamma$  gefunden. NMR (**2m'**): Identisch mit **2m**, ausser  $\delta$  5.5 (m, H $\gamma$ ); es fehlt das Signal für H $\beta$ ; 2.98 (sbr, H $\alpha$ ).

(E)-N-(4-Hydroxy-2-butenyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**9**). Nach 3 hr Reaktion von **8** (478 mg, 2 mmol) mit 3 Äquivalenten DIBAH und Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 9:1) des Rohprodukts wurde **9** (340 mg, 71%) als Öl isoliert. Es wurde kein weiteres Produkt in nennenswerter Menge (> 10%) gefunden. IR: 3600 cm<sup>-1</sup> (s, OH); 3400 cm<sup>-1</sup> (br, OH); 970 cm<sup>-1</sup> (C=C *trans*). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.65–7.95 (m, 2H); 7.25–7.65 (m, 4H); 5.6–6.0 (AB-Teil eines ABX<sub>2</sub>-Systems, J<sub>AB</sub> = 16 Hz, H $\beta$  und H $\gamma$ ); 4.08 (m, =C—CH<sub>2</sub>—O); 3.88 (s, Ar—CH<sub>2</sub>—N); 3.1 (dd, J = 4 und 1.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.2 (s, N—Me); 1.9 (s, OH). MS: *m/z* 241.

Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit D<sub>2</sub>O wurde (E)-N-(2-D-4-Hydroxy-2-butenyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**9'**) anstelle von **9** isoliert. NMR (**9'**): Identisch mit **9** ausser 5.8 (m, H $\gamma$ ); es fehlt das Signal für H $\beta$ ; 4.08 (d, J = 5 Hz, =C—CH<sub>2</sub>—OH); 3.08 (s br, H $\alpha$ ). Reduktion von **8** mit LiAlH<sub>4</sub>, wie für **12a** beschrieben und Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit D<sub>2</sub>O führte ebenfalls zur Isolierung von **9'** (60%).

#### Reduktion der 2,4-Alkadiinylamine **3a–3g** und **10a**, **10b** mit DIBAH

Die Reaktion wurde analog zur Reduktion der 2-Propinylamine **1a–1o** durchgeführt, jedoch unter Verwendung von 3–5 Äquivalenten DIBAH. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über Kieselgel in die Monoreduktions- und Direduktionsprodukte **4a–4f** und **5a–5g** aufgetrennt. Weitere Details über Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in Tabelle 2 angegeben.

(E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**4a**)<sup>12</sup> und N-(6,6-Dimethyl-2(E),4(Z)-heptadienyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**5a**).<sup>12</sup> (a) Nach 2 hr Reaktion von **3a** (579 mg, 2 mmol) mit 5 Äquivalenten DIBAH bei 40° und Chromatographie (B) des Rohprodukts (HPLC: 54% **4a**, 42% **5a**) wurde zuerst **4a** (270 mg, 46%, *R<sub>f</sub>* = 0.40) und dann **5a** (110 mg, 19%, *R<sub>f</sub>* = 0.30) isoliert. Die stereochemische Reinheit von **5a** (*E<sub>r</sub>*, *Z<sub>r</sub>* = 98:2) wurde durch NMR- und HPLC-Vergleich mit dem auf unabhängige Weise synthetisierten (*E,E*)-Isomeren **6a** sichergestellt.

Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit D<sub>2</sub>O wurde (E)-N-(2-D-6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**4a'**) anstelle von **4a** isoliert.

Es wurde keine Deuterierung in Position  $\gamma$  gefunden. NMR ( $4a'$ ):  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.25–7.6 (m, 4H); es fehlt das Signal für H $\beta$ ; 5.67 (sbr, H $\gamma$ ); 3.88 (s, Ar—CH<sub>2</sub>—N); 3.11 (d, J = 1.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.20 (s, N—Me); 1.22 (s, *t*-Bu). Anstelle von **5a** wurde nach D<sub>2</sub>O-Aufarbeitung ein Produkt **5a'** isoliert, dessen NMR-Spektrum nur noch 15% des Signals für H $\gamma$  (6.75, br) und je ca 50% H $\delta$  (5.85; d, J = 11 Hz und sbr im Verhältnis ca 1 : 1) und 50% H $\epsilon$  (5.35; d, J = 11 Hz und sbr im Verhältnis ca 1 : 1) enthielt, und dessen Signal für H $\beta$  (5.72, tbr, J = 6.5 Hz) in seiner Integration unverändert war.

(b) Nach 2 hr Reaktion von **3a** (579 mg, 2 mmol) mit 5 Äquivalenten DIBAH bei 80° ergab die HPLC-Analyse folgende Produktverteilung: 34% **4a**, 58% **5a** und 8% **6a**.

(E) - N - Methyl - N - (2 - nonen - 4 - inyl) - 1 - naphthalinmethanamin (**4b**)<sup>12</sup> und N - Methyl - N - [2(E),4(Z) - nonadienyl] - 1 - naphthalinmethanamin (**5b**).<sup>12</sup> (a) Nach 2 hr Reaktion von **3b** (579 mg, 2 mmol) mit 5 Äquivalenten DIBAH bei 40° ergab die HPLC-Analyse folgende Produktverteilung: 57% **4b**, 40% **5b**, 1% **6b**.

(b) Nach 16 hr Reaktion von **3b** (141 g, 487 mmol) mit 5 Äquivalenten DIBAH bei 40° und Chromatographie (C) wurde zunächst **4b** (57.5 g, 40.8%, *R<sub>f</sub>* 0.45) und dann **5b** (54.2 g, 38.4%, *R<sub>f</sub>* = 0.3) isoliert (vgl. Lit.<sup>15</sup> GC-Analyse des Rohprodukts eines 50 g-Ansatzes: 52.5% **4b**, 42.5% **5b**; isolierte Ausbeute: 42.9% **4b**, 31.8% **5b**). Die stereochemische Reinheit von **5b** (*E,Z-E,E*, 98:2) wurde durch NMR- und HPLC-Vergleich mit dem auf unabhängige Weise synthetisierten N - Methyl - N - [2(E),4(E) - nonadienyl] - 1 - naphthalinmethanamin (**6b**)<sup>12,15</sup> ermittelt.

Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit D<sub>2</sub>O wurde (E) - N - Methyl - (2 - D - 2 - nonen - 4 - inyl) - 1 - naphthalinmethanamin (**4b'**) anstelle von **4b** isoliert. Es wurde keine Deuterierung in Position  $\gamma$  gefunden. NMR (**4b'**):  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.25–7.65 (m, 4H); es fehlt das Signal für H $\beta$ ; 5.7 (sbr, H $\gamma$ ); 3.9 (s, ArCH<sub>2</sub>N); 3.14 (sbr, H $\alpha$ ); 2.2–2.45 (m,  $\equiv$ C—CH<sub>2</sub>); 2.22 (s, N—Me); 1.2–1.7 (m, 4H); 0.9 (pst, 3H). Anstelle von **5b** wurde nach D<sub>2</sub>O-Aufarbeitung ein Produkt **5b'** isoliert, dessen NMR-Spektrum nur noch 15% des Signals für H $\gamma$  (6.5, br) und 30% H $\delta$  (5.4, dt, J = 11 und 7 Hz) enthielt und dessen Signale für H $\beta$  (5.80, tbr, J = 6.5 Hz) und H $\epsilon$  (6.06, sbr) in ihrer Integration unverändert waren.

(E) - N - (2 - Decen - 4 - inyl) - N - methyl - 1 - naphthalinmethanamin (**4c**) und N - [2(E),4(Z) - decadienyl] - N - methyl - 1 - naphthalinmethanamin (**5c**). Nach der Reduktion von 25 g (82 mmol) **3c** zeigte die HPLC-Analyse des Reaktionsgemisches 2 Produkte im Verhältnis 51 : 48. Bei der Chromatographie (C) zuerst **4c** (10 g, 40%, *R<sub>f</sub>* 0.4), dann **5c** (6.25 g, 25%, *R<sub>f</sub>* 0.25) als Öl isoliert. Im NMR-Spektrum von **5c** waren keine Signale eines Isomeren erkennbar. **4c**: IR: 2100 cm<sup>-1</sup> (C $\equiv$ C). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.65–7.95 (m, 2H); 7.3–7.6 (m, 4H); 6.18 (dt, J = 15.5 und 2  $\times$  6.5 Hz, H $\beta$ ); 5.68 (dbr, J = 15.5 Hz, H $\gamma$ ); 3.88 (s, 2H); 3.14 (d, J = 6.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.22 (s, N—Me); 2.2–2.4 (m, 2H); 1.2–1.7 (m, 6H); 0.9 (pst, 3H). MS: *m/z* 305. **5c**: NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.3–7.6 (m, 4H); 6.52 (H $\beta$ ), 6.02 (H $\delta$ ), 5.80 (H $\gamma$ ), 5.40 (H $\epsilon$ ); J $_{\beta\gamma}$  = 15 Hz, J $_{\alpha\beta}$  = 6.5 Hz, J $_{\alpha\gamma}$  = 1.5 Hz, J $_{\delta\epsilon}$  = 11 Hz, J $_{\delta\gamma}$  = 11 Hz, J $_{\delta\alpha}$  = 1.5 Hz, J $_{\epsilon\alpha}$  = 7.5 Hz; 3.9 (s, 2H); 3.18 (d, J = 6.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.22 (s, N—Me); 2.0–2.3 (m, 2H); 1.1–1.7 (m, 6H); 0.9 (pst, 3H). MS: *m/z* 307.

(E) - N - Methyl - N - (2 - undecen - 4 - inyl) - 1 - naphthalinmethanamin (**4d**) und N - Methyl - N - [2(E),4(Z) - undecadienyl] - 1 - naphthalinmethanamin (**5d**). Nach der Reduktion von 25 g (79 mmol) **3d** zeigte die HPLC-Analyse des Reaktionsgemisches 2 Produkte im Verhältnis 52 : 46. Bei der Chromatographie (C) wurde zuerst **4d** (9.65 g, 38%, *R<sub>f</sub>* 0.45), dann **5d** (9 g, 36%, *R<sub>f</sub>* 0.26) als Öle isoliert. Im NMR-Spektrum von **5d** waren keine Signale eines Isomeren erkennbar. **4d**: IR: 2100 cm<sup>-1</sup> (C $\equiv$ C). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.65–7.95 (m, 2H); 7.3–7.6 (m, 4H); 6.20 (dt, J = 15.5 und 2  $\times$  6.5 Hz, H $\beta$ ); 5.70 (dbr, J = 15.5 Hz, H $\gamma$ ); 3.88 (s, 2H); 3.14 (d, J = 6.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.2–2.4 (m, 2H); 2.22 (s, N—Me); 1.2–1.7 (m, 8H); 0.9 (pst, 3H). MS: *m/z* 319. **5d**: NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.3–7.6 (m, 4H); 6.55 (H $\gamma$ ); 6.05 (H $\delta$ ), 5.84 (H $\beta$ ), 5.42 (H $\epsilon$ ); J $_{\beta\gamma}$  = 15 Hz, J $_{\alpha\beta}$  = 6.5 Hz, J $_{\alpha\gamma}$  = 1.5 Hz,

J $_{\delta\epsilon}$  = 11 Hz, J $_{\delta\gamma}$  = 11 Hz, J $_{\delta\alpha}$  = 1.5 Hz, J $_{\epsilon\alpha}$  = 7.5 Hz; 3.9 (s, 2H); 3.20 (d, J = 6.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.24 (s, N—Me); 2.0–2.3 (m, 2H); 1.2–1.6 (m, 8H); 0.88 (pst, 3H). MS: *m/z* 321.

(E) - 2 - (1 - Naphthyl) - 1 - (2 - octen - 4 - inyl) - piperidin (**4e**) und 2 - (1 - Naphthyl) - 1 - [2(E),4(Z) - octadienyl] - piperidin (**5e**). Ausgehend von 19 g (60 mmol) **3e** wurde analog wie für **4d** und **5d** beschrieben, reduziert und aufgearbeitet. **4e**: IR: 2100 cm<sup>-1</sup> (C $\equiv$ C). NMR:  $\delta$  8.3–8.8 (br, 1H); 7.3–7.9 (m, 6H); 6.02 (ddd, J = 16, 8 und 5 Hz, H $\beta$ ); 5.46 (dbr, J = 16 Hz, H $\gamma$ ); 3.80 (br, Ar—CH—N); 3.1–3.35 (m, N—CHH—C $\equiv$  und N—CH<sub>pip</sub>); 2.52 (dd, J = 14 und 8 Hz, N—CHH—C $\equiv$ ); 2.0–2.35 (m, 3H); 1.6–2.0 (m, 6H<sub>pip</sub>); 1.54 (sext., J = 7 Hz, 2H); 0.97 (t, J = 7 Hz, 3H). MS: *m/z* 317. **5e**: NMR:  $\delta$  8.3–8.8 (br, 1H); 7.3–7.9 (m, 6H); 6.22 (dd, J = 14 und 10 Hz, H $\gamma$ ); 5.94 (t, J = 10 Hz, H $\delta$ ); 5.63 (ddd, J = 14, 8 und 5 Hz, H $\beta$ ); 5.33 (dt, J = 10 und 7 Hz, H $\epsilon$ ); 3.80 (br, Ar—CHN); 3.1–3.4 (m, N—CHHC $\equiv$  und N—CH<sub>pip</sub>); 2.59 (dd, J = 14 und 8 Hz, N—CHHC $\equiv$ ); 2.10 (t,  $\equiv$ C—CH<sub>2</sub> und N—CH<sub>pip</sub>); 1.6–2.0 (m, 6H); 1.5 (m, 2H); 0.97 (t, J = 7 Hz, Me). MS: *m/z* 319.

(E) - 2 - (1 - Naphthyl) - 1 - (2 - nonen - 4 - inyl) - piperidin (**4f**) und 2 - (1 - Naphthyl) - 1 - [2(E),4(Z) - nonadienyl] - piperidin (**5f**). Ausgehend von 12 g (36 mmol) **3f** wurde analog wie für **4d** und **5d** beschrieben, reduziert und aufgearbeitet. **4f**: IR: 2100 cm<sup>-1</sup> (C $\equiv$ C). NMR:  $\delta$  8.3–8.8 (br, 1H); 7.3–7.9 (m, 6H); 6.0 (ddd, J = 16, 7.7 und 4.8 Hz, H $\beta$ ); 5.44 (dquad., J = 16, 3  $\times$  2 und 1 Hz, H $\gamma$ ); 3.80 (br, Ar—CH—N); 3.1–3.35 (m, N—CHHC $\equiv$  und N—CH<sub>pip</sub>); 2.50 (dd, J = 14 und 8 Hz, N—CHHC $\equiv$ ); 2.0–2.35 (m, 3H); 1.6–2.0 (m, 6H<sub>pip</sub>); 1.3–1.7 (m, 4H); 0.90 (pst, 3H). MS: *m/z* 331. **5f**: NMR:  $\delta$  8.3–8.8 (br, 1H); 7.3–7.9 (m, 6H); 6.18 (dd, J = 14.5 und 10.5 Hz, H $\gamma$ ); 5.89 (tt, J = 10.5 und 1.5 Hz, H $\delta$ ); 5.60 (ddd, J = 15, 8 und 5 Hz, H $\beta$ ); 5.28 (dt, J = 10.5 und 7.5 Hz, H $\epsilon$ ); 3.80 (br, Ar—CHN); 3.1–3.3 (m, N—CHHC $\equiv$  und N—CH<sub>pip</sub>); 2.52 (dd, J = 14 und 8 Hz, N—CHHC $\equiv$ ); 1.5–2.2 (m, 9H); 1.1–1.4 (m, 4H), 0.86 (t, Me). MS: *m/z* 333.

N - [6,6-Dimethyl-2(E),4(Z)-heptadienyl]-morpholin (**5g**). Im Rohspektrum sind bei  $\delta$  6.1–6.3 bzw. 3.15 Signale einer Verunreinigung von ca 5–10% erkennbar. NMR:  $\delta$  6.70 (ddd, J = 15, 11 und 1.5 Hz, H $\gamma$ ); 5.84 (t, J = 11 Hz, H $\delta$ ); 5.6 (dt, J = 15 und 2  $\times$  6.5 Hz, H $\beta$ ); 5.36 (d, J = 11 Hz, H $\epsilon$ ); 3.6–3.8 (m, 4H); 3.04 (dd, J = 6.5 und 1.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.35–2.55 (m, 4H); 1.18 (s, 9H). Fp. (Hydrochlorid): 183–186° (EtOH—Et<sub>2</sub>O). C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO  $\cdot$  HCl: Ber. C, 63.52; H, 9.43; N, 5.69; Cl, 14.83. Gef. C, 63.56; H, 9.65; N, 5.67; Cl, 14.54%.

(E) - N - (6 - Hydroxy - 2 - hexen - 4 - inyl) - N - methyl - 1 - naphthalinmethanamin (**11a**). Nach einer Stunde Reaktion von **10a** (526 mg, 2 mmol) mit 3 Äquivalenten DIBAH und Chromatographie (Toluol—Essigester, 2 : 1) des Rohprodukts wurde **11a** (385 mg, 73%) als Öl isoliert. Es wurde kein weiteres Produkt in nennenswerter Menge (> 10%) gefunden. IR: 3600 cm<sup>-1</sup> (s, OH), 3400 cm<sup>-1</sup> (br, OH), 2210 cm<sup>-1</sup> (C $\equiv$ C). NMR:  $\delta$  8.15–8.35 (m, 1H); 7.65–7.95 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.28 (dt, J = 16 und 2  $\times$  6.5 Hz, H $\beta$ ); 5.65 (dm, J = 16 Hz, H $\gamma$ ); 4.28 (d, J = 2 Hz;  $\equiv$ C—CH<sub>2</sub>—O); 3.84 (s, Ar—CH<sub>2</sub>—N); 3.12 (dd, J = 6.5 und 1.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.18 (s, 3H); 2.2 (OH). MS: *m/z* 265.

Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit D<sub>2</sub>O wurde (E) - N - (3 - D - 6 - Hydroxy - 2 - hexen - 4 - inyl) - N - methyl - 1 - naphthalinmethanamin (**11a'**) und **11a** im Verhältnis 6 : 1 isoliert. Es wurde keine Deuterierung in Position  $\beta$  gefunden. NMR (**11a'**): Identisch mit **11a**, ausser  $\delta$  6.30 (tbr, J = 6.5 Hz, H $\beta$ ); es fehlt das Signal für H $\gamma$ ; 4.32 (s,  $\equiv$ C—CH<sub>2</sub>—O); 3.12 (d, J = 6.5 Hz, H $\alpha$ ).

(E) - N - (6 - Hydroxy - 6 - methyl - 2 - hepten - 4 - inyl) - N - methyl - 1 - naphthalinmethanamin (**11b**). Nach einer Stunde Reaktion von **10b** (583 mg, 2 mmol) mit 3 Äquivalenten DIBAH und Chromatographie (Toluol—Essigester, 2 : 1) des Rohprodukts wurde **11b** (411 mg, 70%) als Öl isoliert. Es wurde kein weiteres Produkt in nennenswerter Menge (> 10%) gefunden. IR: 3600 cm<sup>-1</sup> (s, OH), 3400 cm<sup>-1</sup> (br, OH). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.95 (m, 2H); 7.3–7.65 (m, 4H); 6.25 (dt, J = 16 und 2  $\times$  6.5 Hz, H $\beta$ ); 5.68 (dt, J = 16 und 2  $\times$  1.5 Hz, H $\gamma$ ); 3.92 (s, Ar—CH<sub>2</sub>—N); 3.16 (dd, J = 6.5 und 1.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.25 (s, N—Me); 2.0 (br, OH); 1.55 (s, 6H). MS: *m/z* 293.

Nach Aufarbeiten des Reaktionsgemisches mit D<sub>2</sub>O wurde (E)-N-(3-D-6-Hydroxy-6-methyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin **11b'** anstelle von **11b** isoliert. Es wurde keine Deuterierung in Position  $\beta$  gefunden. NMR (**11b'**): Identisch mit **11b**, ausser  $\delta$  6.25 (tbr, J = 6.5 Hz, H $\beta$ ); es fehlt das Signal für H $\gamma$ ; 3.16 (d, J = 6.5 Hz, H $\alpha$ ).

(E)-N-(6-Hydroxy-4-hexen-2-ynyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**12a**). Zu einer Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (76 mg, 2 mmol) in absolutem Et<sub>2</sub>O wurde unter Schutzgas eine Lösung von **10a** (526 mg, 2 mmol) in Et<sub>2</sub>O getropft und 2 hr bei Raumtemp. gerührt. danach mit verdünnter wässriger NaOH-Lösung versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie (Toluol-Essigester, 2:1) des Rohproduktes (HPLC-Reinheit 89%) wurde **12a** (394 mg, 75%) als Öl, das im Kühlschrank kristallisierte, isoliert. Fp.: 50–55°. IR: 3600 cm<sup>-1</sup> (s, OH), 3400 cm<sup>-1</sup> (br, OH). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.95 (m, 2H); 7.25–7.65 (m, 4H); 6.3 (dt, J = 16 und 2  $\times$  5 Hz, H $\delta$ ); 5.82 (dt, J = 16 und 2  $\times$  1.5 Hz, H $\delta$ ); 4.2 (dd, J = 5 und 1.5 Hz,  $\equiv$ C–CH<sub>2</sub>–O); 4.0 (s, Ar–CH<sub>2</sub>–N); 3.45 (d, J = 1.5 Hz, H $\alpha$ ); 2.4 (s, N–Me); 1.8 (OH). C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO: Ber. C, 81.47; H, 7.22; N, 5.28. Gef. C, 81.26; H, 7.35; N, 5.09%.

(E)-N-(6-Hydroxy-6-methyl-4-hepten-2-ynyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**12b**). Analog wie für **12a** beschrieben. Nach Chromatographie des Rohproduktes (HPLC-Reinheit: 86%) wurde **12b** (380 mg, 65%) als Öl erhalten. IR: 3600 cm<sup>-1</sup> (s, OH), 3400 cm<sup>-1</sup> (br, OH). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.95 (m, 2H); 7.25–7.65 (m, 4H); 6.34 (d, J = 16 Hz, H $\delta$ ); 5.82 (dt, J = 16 und 2  $\times$  2 Hz, H $\delta$ ); 4.0 (s, ArCH<sub>2</sub>N); 3.46 (d, J = 2 Hz, H $\alpha$ ); 2.4 (s, 3H); 1.6 (br, OH); 1.36 (s, 6H).

Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit D<sub>2</sub>O wurde (E)-N-(4-D-6-Hydroxy-6-methyl-4-hepten-2-ynyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**12b'**) anstelle von **12b** isoliert. Es wurde keine Deuterierung in Position  $\epsilon$  gefunden. NMR (**12b'**): Identisch mit **12b**, ausser  $\delta$  6.32 (t, J = 3 Hz, H $\epsilon$ ); es fehlt das Signal für H $\delta$ ; 3.46 (s, H $\alpha$ ).

#### Reaktionen mit dem 'AT'-Komplex LiAlH(iso-Bu)<sub>2</sub>(n-Bu)

Umsatz von **1a** in Toluol. Die Herstellung des Reagens lehnt sich an die von Kim und Ahn<sup>20</sup> beschriebene Vorschrift an: Zu einer 1.2 M Lösung von DIBAH in Toluol (2.5 ml, 3 mmol) wurde bei 0° eine 1.6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan (1.88 ml, 3 mmol) getropft, 4 ml Toluol zugefügt und 30 min bei 0° gerührt. Diese Lösung wurde anschliessend zu einer Lösung von **1a** (434 mg, 1.5 mmol) bei 0° getropft, 30 min bei dieser Temp. und 1 hr bei 40° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ausschliesslich unverändertes Ausgangsmaterial **1a** isoliert.

Umsatz von **1a** in Glyme-Hexan. Die Reaktion wurde analog der von Miller und Zweifel<sup>22</sup> beschriebenen Vorschrift zur trans-Hydroaluminierung von 1-(Trimethylsilyl)-1,3-diinen durchgeführt: Zu einer 1 M Lösung von DIBAH in Hexan (6 ml, 6 mmol) wurden 10 ml Glyme gegeben und bei 0° n-Butyllithium in Hexan (3.75 ml einer 1.6 M Lösung, 6 mmol) zugegetropft und 15 min bei dieser Temp. gerührt. Dann wurde eine Lösung von **1a** (578 mg, 2 mmol) in 15 ml Glyme bei 0° zugegetropft, 2 hr bei Raumtemp. und 4 hr bei 40° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ausschliesslich Ausgangsmaterial **1a** isoliert.

Umsatz von **3a** in Glyme-Hexan. Analog wie für **1a** in Glyme-Hexan beschrieben, wurde **3a** (578 mg, 2 mmol) mit 3 Äquivalenten LiAlH(iso-Bu)<sub>2</sub>(n-Bu) umgesetzt. Nach 2 hr Reaktion bei Raumtemp. wurde wie üblich aufgearbeitet. Die HPLC-Analyse des Rohproduktes zeigte neben 9% Ausgangsmaterial ein Gemisch zweier Produkte im Verhältnis 30:57 an. Als Hauptkomponente wurde **4a** identifiziert. Die zweite Verbindung liess sich chromatographisch nicht von **4a** abtrennen. Die Analyse des NMR-Mischspektrums macht jedoch die Struktur **16** [(E)-N-(6,6-Dimethyl-4-hepten-2-ynyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin] sehr wahrscheinlich. NMR: Neben den Signalen für **4a** (65%) wurden folgende Signale für **16** (35%) gefunden: 6.25 (d, J = 16 Hz, H $\delta$ ); 5.52 (dt, J = 16 und 2  $\times$  2 Hz, H $\delta$ ); 4.0 (s, ArCH<sub>2</sub>–N);

3.45 (d, J = 2 Hz, N–CH<sub>2</sub>–C $\equiv$ ); 2.38 (s, N–Me); 1.05 (s, t-Bu). Es wurden keine Produkte einer Direduktion gefunden.

#### Synthese der Ausgangsverbindungen

N-[3-(1-Cyclohexenyl)-2-propinyl]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**1a**). Eine Mischung von N-Methyl-1-naphthalinmethanamin (16 g, 94 mmol), Paraformaldehyd (2.8 g, 94 mmol), 1-Ethynylcyclohexen (10 g, 94 mmol) und ZnCl<sub>2</sub> (1.36 g, 10 mmol) wurde in 200 ml trockenem Dioxan 2 hr auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand zwischen verdünnter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Methylchlorid verteilt. Die organische Phase wurde wie üblich aufgearbeitet und das ölige Rohprodukt (27 g, quant., Reinheit 90%) durch Behandeln mit ethanolischer HCl-Lösung in das analysenreine Hydrochlorid übergeführt. NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.15 (br, H $\epsilon$ ); 4.0 (s, 2H); 3.42 (s, H $\alpha$ ); 2.38 (s, N–Me); 2.0–2.4 (m, 4H); 1.4–1.9 (m, 4H). MS: m/z 289. Kp. 140°/10<sup>-3</sup> mm (Kugelrohr). Fp. (Hydrochlorid): 145–148° (EtOH–Et<sub>2</sub>O). C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N (Base): Ber. C, 87.15; H, 8.01; N, 4.84. Gef. C, 87.22; H, 8.25; N, 4.84%.

N-[3-(1-Cycloheptenyl)-2-propinyl]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**1b**). Herstellung analog wie für **1a** beschrieben, unter Verwendung von 1-Ethynylcyclohepten.<sup>31</sup> Nach Chromatographie (C) wurde **1b** (75%) als Öl erhalten. NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.33 (t, J = 6.5 Hz, H $\epsilon$ ); 3.98 (s, 2H); 3.43 (s, H $\alpha$ ); 2.38 (s, N–Me); 2.1–2.5 (m, 4H); 1.4–1.9 (m, 6H). MS: m/z 303.

N-[3-(1-Cyclopentenyl)-2-propinyl]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**1c**). Herstellung analog wie für **1a** beschrieben, unter Verwendung von 1-Ethynylcyclopenten.<sup>31</sup> (33 g, 275 mmol). Nach Chromatographie (C) wurde **1c** (70.8 g, 85%) als Öl erhalten. NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.05 (t, J = 2 Hz, H $\epsilon$ ); 3.98 (s, 2H); 3.46 (s, H $\alpha$ ); 2.38 (s, N–Me); 2.3–2.6 (m, 4H); 1.9 (qui., J = 7 Hz, 2H). MS: m/z 275.

N-Methyl-N-[3-(4-methyl-1-cyclohexenyl)-2-propinyl]-1-naphthalinmethanamin (**1d**). Herstellung analog wie für **1a** beschrieben, unter Verwendung von 1-Ethynyl-4-methylcyclohexen (70%) oder durch Lithiierung von N-Methyl-N-(2-propinyl)-1-naphthalinmethanamin<sup>32</sup> (50 g) mit n-BuLi (1.3 Äquiv.) in THF bei –10°, Reaktion mit 4-Methylcyclohexanon (Raumtemp. 16 hr, 80%) und Dehydratisierung des Additionsproduktes mit 0.8 Äquiv. POCl<sub>3</sub> in Pyridin (50°, 3 hr, 80%). Nach Chromatographie (B) wurde **1d** als Öl erhalten. NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.6–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.1 (br, H $\epsilon$ ); 4.0 (s, 2H); 4.4 (s, H $\alpha$ ); 2.4 (s, N–Me); 1.1–2.3 (m, 7H); 1.0 (d, J = 7 Hz, Me). MS: m/z 303.

N-[3-(6,6-Dimethyl-1-cyclohexenyl)-2-propinyl]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**1e**). Herstellung analog wie für **1a** beschrieben, unter Verwendung von 1-Ethynyl-6,6-dimethylcyclohexen [hergestellt aus 8 g 2,2-Dimethylcyclohexanon im 2. Stufen und 50% Ausbeute analog wie für 1-Ethynylcyclopenten<sup>31</sup> beschrieben; Öl; NMR:  $\delta$  6.1 (t, J = 5 Hz, 1H); 2.85 (s,  $\equiv$ CH); 1.9–2.2 (m, 2H); 1.3–1.8 (m, 4H); 1.2 (s, 6H)]. Nach Chromatographie (C) wurde **1e** (70%) als Öl erhalten. NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.1 (t, J = 4 Hz, H $\epsilon$ ); 4.0 (s, 2H); 3.48 (s, H $\alpha$ ); 2.4 (s, N–Me); 2.0–2.2 (m, 2H); 1.4–1.8 (m, 4H); 1.2 (s, 6H). MS: m/z 317.

N-[3-(2,6-Dimethyl-1-cyclohexenyl)-2-propinyl]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (**1f**). Herstellung analog wie für **1a** beschrieben, unter Verwendung von 1-Ethynyl-2,6-dimethylcyclohexen (55%) oder durch Lithiierung von N-Methyl-N-(2-propinyl)-1-naphthalinmethanamin<sup>32</sup> (5 g) mit n-BuLi (1.2 Äquiv.) in THF bei 0°, Reaktion mit 2,6-Dimethylcyclohexanon (Raumtemp. 16 hr, 70%) und Dehydratisierung des Additionsproduktes mit 1 Äquiv. POCl<sub>3</sub> in Pyridin (1 hr bei 100°, 16 hr bei Raumtemp. 25%). Nach Chromatographie (B) wurde **1f** als Öl erhalten, das im Kühlschrank kristallisierte. NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.65–

7.95 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 4.04 (s, 2H); 3.55 (s, H<sub>2</sub>α); 2.44 (s, N—Me); 2.2–2.5 (m, 1H); 2.0 (s, =C—Me); 2.0–2.2 (m, 2H); 1.5–1.9 (m, 4H); 1.2 (d, J = 7 Hz, Me). MS: *m/z* 317.

**N-Methyl-N-[3-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-2-propinyl]-1-naphthalinmethanamin (1g).** Herstellung analog wie für **1a** beschrieben, unter Verwendung von 1-Ethynyl-2,6,6-trimethylcyclohexan<sup>33</sup> (40%) oder durch Lithiierung von *N*-Methyl-N-(2-propinyl)-1-naphthalinmethanamin (10 g) mit *n*-BuLi (1.1 Äquiv.) in THF bei –30°, Reaktion mit 2,2,6-Trimethylcyclohexanon (Raumtemp. 16 hr, 90%) und Dehydratisierung des Additionsprodukts mit 2 Äquiv. POCl<sub>3</sub> in Pyridin (1 hr, 100%, 30%). Nach Chromatographie (C) wurde **1g** als Öl erhalten. NMR: δ 8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 4.04 (s, 2H); 3.55 (s, H<sub>2</sub>α); 2.44 (s, N—Me); 2.0–2.2 (m, 2H); 1.97 (s, =C—Me); 1.4–1.9 (m, 4H); 1.2 (s, 6H). MS: *m/z* 331.

**N-(4,4-Dimethyl-2-pentenyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (1h).** Herstellung analog wie für **1a** beschrieben, unter Verwendung von 3,3-Dimethyl-1-buten (1.2 g, 15 mmol). Nach Chromatographie (B) wurde **1h** (3.25 g, 82%) als Öl erhalten. NMR: δ 8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 3.98 (s, 2H); 3.30 (s, 2H); 2.35 (s, N—Me); 1.3 (s, *t*-Butyl). Fp. (Hydrochlorid): 173–177° (2-Propanol–Et<sub>2</sub>O). C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N·HCl: Ber. C, 75.60; H, 8.01; N, 4.64; Cl, 11.75. Gef. C, 75.30; H, 8.03; N, 4.74; Cl, 12.00%.

**N-[3-(1-Cyclohexenyl)-2-propinyl]-N-methyl-2-naphthalinmethanamin (1i).** Herstellung analog wie für **1a** beschrieben, unter Verwendung von *N*-Methyl-2-naphthalinmethanamin (5 g, 29 mmol). **1i** wurde in einer Ausbeute von 90% erhalten. NMR: δ 7.7–7.9 (m, 4H); 7.35–7.6 (m, 3H); 6.12 (br, H<sub>s</sub>); 3.72 (s, 2H); 3.44 (s, H<sub>2</sub>α); 2.37 (s, N—Me); 1.9–2.3 (m, 4H); 1.4–1.8 (m, 4H). MS: *m/z* 289.

**1-[3-(1-Cyclohexenyl)-2-propinyl]-2-(1-naphthyl)-piperidin (1j).** Herstellung analog wie für **1a** beschrieben, unter Verwendung von 2-(1-Naphthyl)-piperidin.<sup>34</sup> **1j** wurde in 94% Ausbeute nach Chromatographie (B) erhalten. NMR: δ 8.2–8.8 (br, 1H); 7.3–7.9 (m, 6H); 6.05 (m, H<sub>s</sub>); 4.1 (br, Ar—CH—N); 3.3 (s, H<sub>2</sub>α); 3.0–3.3 (m, 1H); 2.5–2.9 (m, 1H); 2.0–2.2 (m, 4H); 1.2–2.0 (m, 1H). MS: *m/z* 329. Fp. (Hydrochlorid): 165–172° (2-Propanol–Diisopropylether; Kristallumwandlung ab etwa 110°). C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N·HCl: Ber. C, 78.77; H, 7.71; N, 3.82; Cl, 9.69. Gef. C, 78.48; H, 7.79; N, 3.79; Cl, 9.96%.

**N-(2-Heptyl)-N-methylbenzylamin (1m).** Herstellung analog zu **1a**, unter Verwendung von *N*-Methylbenzylamin, 1-Hexin und CuCl (1 Mol%) als Katalysator. Nach Chromatographie wurde **1m** (81%) erhalten. NMR: δ 7.2–7.5 (m, 5H); 3.58 (s, 2H); 3.28 (t, J = 4 Hz, H<sub>2</sub>α); 2.32 (s, N—Me); 2.1–2.4 (m, 2H); 1.3–1.7 (m, 4H); 0.95 (pst, 3H). MS: *m/z* 215.

**N-(6,6-Dimethyl-2,4-heptadiinyl)-morpholin (3g).** Herstellung analog wie für **1a** beschrieben, unter Verwendung von Morpholin (1 g, 12 mmol), tertiärem Butylbutadiin<sup>35</sup> und CuCl (1 mol%) als Katalysator. Nach Chromatographie über Kieselgel (Methylenchlorid–EtOH, 95:5) wurden **3g** (1.88 g, 76%) als Öl erhalten. NMR: δ 3.6–3.8 (m, 4H); 3.45 (s, H<sub>2</sub>α); 2.45–2.65 (m, 4H); 1.22 (s, 2H). Fp. (Hydrochlorid): 228–231° (EtOH–Et<sub>2</sub>O; Kristallumwandlung ab 130°). C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO·HCl: Ber. C, 64.58; H, 8.34; N, 5.79; Cl, 14.67. Gef. C, 64.57; H, 8.58; N, 5.76; Cl, 14.93%.

**N-(6,6-Dimethyl-2,4-heptadiinyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (3a).** Hergestellt durch Mannich-Reaktion analog wie für **1a** beschrieben, unter Verwendung von tertiärem Butylbutadiin und CuCl als Katalysator (71%, siehe Lit.<sup>12</sup>) oder durch oxidative Kupplung von *N*-Methyl-N-(2-propinyl)-1-naphthalinmethanamin und 1-Brom-3,3-dimethyl-1-buten (79%, siehe Lit.<sup>12</sup>).

**N-Methyl-N-(2,4-nonadiinyl)-1-naphthalinmethanamin (3b).** Hergestellt durch oxidative Kupplung von *N*-Methyl-N-(2-propinyl)-1-naphthalinmethanamin und 1-Brom-1-hexin (77%, siehe Lit.<sup>12</sup>).

**N-(2,4-Decadiinyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (3c).** Herstellung analog wie für **3b** beschrieben, unter Verwendung von 1-Brom-1-heptin (33.6 g, 192 mmol). Nach Chromatographie (C) wurde **3c** (43.8 g, 74%) erhalten. IR:

2240 cm<sup>-1</sup> (C≡C). NMR: δ 8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 4.0 (s, 2H); 3.4 (s, H<sub>2</sub>α); 2.4 (s, N—Me); 2.3 (t, ≡C—CH<sub>2</sub>); 1.2–1.8 (m, 6H); 0.9 (pst, Me). MS: *m/z* 303.

**N-Methyl-(2,4-undecadiinyl)-1-naphthalinmethanamin (3d).** Herstellung analog wie für **3b** beschrieben, unter Verwendung von 1-Brom-1-octin (34 g, 180 mmol). Nach Chromatographie (C) wurde **3d** (41.3 g, 72%) erhalten. IR: 2240 cm<sup>-1</sup> (C≡C). NMR: δ 8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 4.0 (s, 2H); 3.4 (s, H<sub>2</sub>α); 2.42 (s, N—Me); 2.3 (t, ≡C—CH<sub>2</sub>); 1.2–1.8 (m, 8H); 0.9 (pst, Me). MS: *m/z* 317.

**2-(1-Naphthyl)-1-(2,4-octadiinyl)-piperidin (3e).** Herstellung analog wie für **3b** beschrieben, unter Verwendung von 2-(1-Naphthyl)-1-(2-propinyl)-piperidin **7** und 1-Brom-1-pentin (23.5 g, 160 mmol). Nach Chromatographie (C) wurde **3e** (32.7 g, 65%) erhalten. MS: *m/z* 315. IR: 2240 cm<sup>-1</sup> (C≡C). NMR: δ 8.2–8.4 (br, 1H); 7.3–7.9 (m, 6H); 4.05 (br, ArCHN); 3.24 (s, H<sub>2</sub>α); 3.05 (m, 1H); 2.5–2.8 (m, 1H); 2.25 (t, J = 7 Hz, ≡C—CH<sub>2</sub>); 1.5–2.0 (m, 6H); 1.5 (sext., J = 7 Hz, 2H); 1.0 (t, J = 7 Hz, 3H).

**2-(1-Naphthyl)-1-(2,4-nonadiinyl)-piperidin (3f).** Herstellung analog wie für **3e** beschrieben, unter Verwendung von 1-Brom-1-hexin (28 g, 174 mmol). Nach Chromatographie (C) wurde **3f** (34.3 g, 60%) erhalten. IR: 2240 cm<sup>-1</sup> (C≡C). NMR: δ 8.2–8.8 (br, 1H); 7.3–7.9 (m, 6H); 4.05 (br, ArCHN); 3.22 (s, H<sub>2</sub>α); 3.05 (m, 1H); 2.5–2.8 (m, 1H); 2.3 (t, ≡C—CH<sub>2</sub>); 1.6–2.0 (m, 6H); 1.2–1.7 (m, 4H); 0.9 (pst, 3H). MS: *m/z* 329.

**2-(1-Naphthyl)-1-(2-propinyl)-piperidin (7).** Zu einem Gemisch von 2-(1-Naphthyl)-1-piperidin<sup>34</sup> (174 g, 0.82 mol) und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (87.4 g, 0.82 mol) in Dimethylformamid (300 ml) wurde unter Rühren bei 0° Propargylbromid (63 ml, 0.82 mol) getropft und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wurde zweimal mit 1% Weinsäurelösung geschüttelt, neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mit ethanolischer HCl-Lösung behandelt und das Hydrochlorid durch Kristallisation aus EtOH (218 g, 76%) in farblosen Kristallen erhalten. Base: IR: 3300 cm<sup>-1</sup> (≡C—H). NMR: δ 8.2–8.8 (br, 1H); 7.2–7.9 (m, 6H); 4.0 (br, Ar—CHN); 3.2 (d, J = 3 Hz, H<sub>2</sub>α); 3.05 (m, 1H); 2.5–2.8 (m, 1H); 2.1 (t, J = 3 Hz, ≡C—H); 1.2–2.0 (m, 6H). Fp. (Hydrochlorid): 200–203° (EtOH). C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N·HCl: Ber. C, 75.64; H, 7.05; N, 4.90; Cl, 12.41. Gef. C, 75.59; H, 7.17; N, 4.90; Cl, 12.44%.

**N-(4-Hydroxy-2-butinyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (8).** Herstellung analog wie für **1a** beschrieben, unter Verwendung von Propargylalkohol (1.3 g, 23 mmol). Nach Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–EtOH, 95:5) wurde **8** (4.65 g, 83%) erhalten. NMR: δ 8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.95 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 4.35 (t, J = 2 Hz, ≡C—CH<sub>2</sub>—O); 3.98 (s, Ar—CH<sub>2</sub>—N); 3.38 (t, J = 2 Hz, H<sub>2</sub>α); 2.40 (s, N—Me); 1.75 (br, OH).

**N-(6-Hydroxy-2,4-hexadiinyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (10a).** (a) **N-(3-Brom-2-propinyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (13).** Zu einer Lösung von *N*-Methyl-N-(2-propinyl)-1-naphthalinmethanamin (12 g, 57 mmol) in 150 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei –30° unter Schutzgas eine Lösung von *n*-Butyl-Lithium (57 ml einer 1.6 m Lösung, 91 mmol) in Hexan getropft. Nach 15 min wurde auf –75° gekühlt, Brom (14.6 g, 91 mmol) zugetropft und binnen 1 hr auf Raumtemp. erwärmt, auf Eis gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt (15.1 g, 92%) wurde direkt weiter umgesetzt. IR: 2200 cm<sup>-1</sup> (C≡C). NMR: δ 8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.95 (m, 2H); 7.25–7.65 (m, 4H); 4.0 (s, Ar—CH<sub>2</sub>—N); 3.36 (s, H<sub>2</sub>α); 2.4 (s, N—Me).

(b) **10a:** Herstellung analog wie für **3b** beschrieben, unter Verwendung von **13** (6.5 g, 22.5 mmol) und Propargylalkohol. Nach Chromatographie (A) wurde **10a** (4.2 g, 71%) als Öl erhalten, das im Kühlschrank kristallisierte. Fp.: 57–60°. IR: 3600 cm<sup>-1</sup> (s, OH); 3360 cm<sup>-1</sup> (br, OH); 2240 cm<sup>-1</sup> (C≡C). NMR: δ 8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.95 (m, 2H); 7.2–7.65 (m, 4H); 4.35 (s, ≡C—CH<sub>2</sub>—O); 4.0 (s, Ar—CH<sub>2</sub>—N); 3.42 (s, H<sub>2</sub>α);

2.44 (s, N—Me); 2.0 (br, OH).  $C_{18}H_{17}NO$ : Ber. C, 82.09; H, 6.50; N, 5.32. Gef. C, 81.75; H, 6.57; N, 5.25%.

N-(6-Hydroxy-6-methyl-2,4-heptadienyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (10b). Herstellung analog wie für 3b beschrieben, unter Verwendung von 13 (6.5 g, 22.5 mmol) und 2-Methyl-3-buten-2-ol. Nach Chromatographie (A) wurde 10b (4.87 g, 74%) als harziges Öl erhalten. IR:  $3600\text{ cm}^{-1}$  (s, OH);  $3380\text{ cm}^{-1}$  (br, OH);  $2240\text{ cm}^{-1}$  ( $C\equiv C$ ). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.7–7.95 (m, 2H); 7.3–7.65 (m, 4H); 4.0 (s, Ar—CH<sub>2</sub>—N); 3.44 (s, H<sub>2</sub> $\alpha$ ); 2.45 (s, N—Me); 2.15 (OH); 1.6 (s, H<sub>2</sub>). MS:  $m/z$  291.

(E,E)-N-(6,6-Dimethyl-2,4-heptadienyl)-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (6a). (a) (E,E)-6,6-Dimethyl-2,4-heptadienal. Die Synthese wurde analog zu einer von Pippen und Nonaka<sup>36</sup> publizierten Methode durchgeführt: Aus Mg (12.15 g, 0.5 mol) und Ethylbromid (58 g, 0.5 mol) wurde in Tetrahydrofuran eine Lösung von Ethylmagnesiumbromid hergestellt. Dazu wurde unter Eisbadkühlung frisch destilliertes 4-Methoxy-3-buten-1-in getropft, nach 1 hr Rühren bei Raumtemp. Pivalaldehyd (43 g, 0.5 mol) zugegeben und 3 hr bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde gekühlt, mit EtOH (0.5 mol) versetzt, nach 15 min LiAlH<sub>4</sub> (18.9 g, 0.5 mol) in kleinen Portionen zugegeben, die Reaktionsmischung über Nacht gerührt und dann mit Essigsäure-ethylester und H<sub>2</sub>O versetzt. Dann wurde mehrfach mit Ether extrahiert, die organische Phase mit 0.25 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> geschüttelt, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (54.5 g, 79%, stereochemische Reinheit: 90%) wurde direkt für weitere Umsetzungen verwendet. Kp. 100–105°/16 mm (Kugelrohr). NMR:  $\delta$  9.53 (d, J = 8 Hz, CHO); 7.1 (H $\beta$ ); 6.28 (H $\delta$ ); 6.25 (H $\gamma$ ); 6.11 (H $\alpha$ );  $J_{\alpha\beta}$  = 15.3 Hz;  $J_{\alpha\gamma}$  = 0.1 Hz;  $J_{\alpha\delta}$  = 0.3 Hz;  $J_{\beta\gamma}$  = 11.3 Hz;  $J_{\beta\delta}$  = -1.3 Hz;  $J_{\gamma\delta}$  = 15.4 Hz; 1.1 (s, t-Butyl).

(b) 6a: Eine Lösung von (E,E)-6,6-Dimethyl-2,4-heptadienal (2.5 g, 18 mmol) und 1-Naphthalinmethanamin in Et<sub>2</sub>O wurde mit Molsieb 4 Å über Nacht bei Raumtemp. gerührt, filtriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Die so erhaltene Schiff'sche Base (4.75 g, 95%) wurde in MeOH gelöst und bei Raumtemp. mit NaBH<sub>4</sub> (650 mg, 17 mmol) in mehreren Portionen versetzt und 1 hr, gerührt danach eingedampft, der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt und wie üblich aufgearbeitet. Das so erhaltene rohe (E,E)-N-(6,6-Dimethyl-2,4-heptadienyl)-1-naphthalinmethanamin (4.25 g, 89%) wurde entsprechend einer kürzlich veröffentlichten Methode<sup>15</sup> reduktiv methyliert: Eine Lösung des sek. Amins in 100 ml Dioxan wurde mit 75 ml einer 0.5 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>-Lösung vermischt, 6 ml einer 33 proz. wässrigen Formaldehydlösung zugegeben und 1 hr bei Raumtemp. gerührt mit 1 M NaOH alkalisch gemacht, mit Ether extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie (A) wurde 6a (3.2 g; 61% über drei Stufen) als Öl erhalten. NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.65–7.95 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 6.18 (H $\gamma$ ); 6.01 (H $\delta$ ); 5.75 (H $\beta$ ); 5.68 (H $\alpha$ );  $J_{\alpha\beta}$  = 6.7 Hz,  $J_{\alpha\gamma}$  = 1 Hz,  $J_{\beta\gamma}$  = 15 Hz,  $J_{\alpha\delta}$  = 10 Hz,  $J_{\beta\delta}$  = 15 Hz; 3.88 (s, ArCH<sub>2</sub>N); 3.13 (d, H<sub>2</sub> $\alpha$ ); 2.20 (s, N—Me); 1.04 (s, t-Butyl). MS:  $m/z$  293. Fp. (Hydrochlorid): 170–175° (2-Propanol-Diisopropylether).  $C_{21}H_{27}N \cdot HCl$ : Ber. C, 76.45; H, 8.55; N, 4.24; Cl, 10.75. Gef. C, 76.58; H, 8.62; N, 4.29; Cl, 10.58%.

(Z)-N-[3-(1-Cyclohexenyl)-2-propenyl]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin (14). Die Verbindung 1a (39 g, 135 mmol) wurde in 200 ml Pyridin gelöst und mit Pd—BaSO<sub>4</sub> (2 g; 5% Pd-Gehalt) bis zur theoretischen Wasserstoffaufnahme hydriert. Danach wurde filtriert, im Vakuum eingedampft, zwischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und verd. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie (B) wurde 14 (17 g, 44%) erhalten. Kp.: 125°/10<sup>-3</sup> mm (Kugelrohr). NMR:  $\delta$  8.2–8.4 (m, 1H); 7.65–7.9 (m, 2H); 7.2–7.6 (m, 4H); 5.94 (d, J = 11 Hz, H $\gamma$ ); 5.62 (sbr, H $\alpha$ ); 5.55 (dt, J = 11 und 2  $\times$  6.5 Hz, H $\beta$ ); 3.9 (s, ArCH<sub>2</sub>N); 3.30 (d, J = 6.5 Hz, H<sub>2</sub> $\alpha$ ); 2.22 (s, N—Me); 1.9–2.3 (m, 4H); 1.4–1.8 (m, 4H). MS:  $m/z$  291.  $C_{21}H_{25}N$ : Ber. C, 86.55; H, 8.64; N, 4.80. Gef. C, 86.86; H, 8.75; N, 4.84%. Fp. (Hydrochlorid): 184–188° (EtOH—Et<sub>2</sub>O).

**Danksagung**—Wir danken A. Pruckner für experimentelle Mitarbeit, Drs G. Seidl für HPLC-Analysen, G. Schulz für Interpretation der NMR-Spektren, M. Grassberger für seine Hilfe beim Verfassen und Prof. A. Vasella und Prof. H. Lehmkuhl für wertvolle Diskussionen und die kritische Durchsicht des Manuskripts.

## LITERATUR UND KOMMENTARE

- W. Granitzer und A. Stütz, *Tetrahedron Lett.* 3145 (1979). Erratum: In dieser Arbeit sollte in Verbindung 4 der R<sup>3</sup> Substituent durch Cyclohexyl- (anstelle von Cyclohexenyl-) definiert sein.
- E. Winterfeldt, *Synthesis* 617 (1975).
- H. Lehmkuhl, K. Ziegler und H. G. Gellert, in *Houben Weyl's Methoden der organischen Chemie*, Band XIII/4, pp. 135–141. Georg Thieme, Stuttgart (1970).
- G. Wilke und H. Müller, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 618, 267 (1958).
- G. Wilke und H. Müller, *Ibid.* 629, 222 (1960).
- G. Zweifel und R. B. Steele, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 2753 (1967).
- G. Zweifel und R. B. Steele, *Ibid.* 89, 5085 (1967).
- G. Zweifel und R. B. Steele, *Ibid.* 90, 7139 (1968).
- H. Hamberger, A. Stephen, A. Stütz und P. Stütz, Eur. Pat. 896 (1978).
- A. Stütz, Eur. Pat. 24587 (1980); *Chem. Abstr.* 95, 169006.
- G. Petranyi, N. Ryder und A. Stütz, *Science* 224, 1239 (1984).
- A. Stütz und G. Petranyi, *J. Med. Chem.* 27, 1539 (1984).
- W. Chodkiewicz und P. Cadiot, *C.R. Acad. Sci. Paris* 241, 1055 (1955).
- W. Chodkiewicz, *Ann. Chim.* 2, 819 (1957).
- H. Loibner, A. Pruckner und A. Stütz, *Tetrahedron Lett.* 25, 2535 (1984). Reduktive Methylierung von Aminen mit wässrigem Formaldehyd und phosphoriger Säure wurde bereits früher von D. Redmore in *J. Org. Chem.* 43, 992 (1978) in mässigen Ausbeuten beschrieben. Nach unseren Beobachtungen ist es wesentlich, mit einem Überschuss von NaH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub> unter nahezu neutralen Bedingungen zu arbeiten.
- E. F. Magoon und L. H. Slaugh, *Tetrahedron* 23, 4509 (1967).
- J. J. Eisch und M. W. Foxton, *J. Organomet. Chem.* 11, P24 (1968).
- E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen und H. G. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4245 (1967).
- J. S. Pizey, *Synthetic Reagents*, Vol. I, S. 232 ff. Ellis Horwood, Chichester (1974).
- S. Kim und K. H. Ahn, *J. Org. Chem.* 49, 1717 (1984).
- G. Zweifel, R. A. Lynd und R. E. Murray, *Synthesis* 52 (1977).
- J. A. Miller und G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 105, 1383 (1983).
- J. J. Eisch und M. W. Foxton, *J. Org. Chem.* 36, 3520 (1971).
- J. J. Eisch und G. A. Damasewitz, *Ibid.* 41, 2214 (1976).
- J. J. Eisch, H. Gopal und S.-G. Rhee, *Ibid.* 40, 2064 (1975).
- E. G. Hoffmann und G. Schomburg, *Z. Elektrochem.* 61, 1101 (1957).
- G. Dressaire und Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.* 21, 67 (1980).
- G. Decots, G. Dressaire und Y. Langlois, *Synthesis* 510 (1979).
- H. Loibner und G. Seidl, *Chromatographia* 12, 600 (1979).
- E. Waldvogel, Sandoz Basel, persönliche Mitteilung.
- R. G. Carlson und W. W. Cox, *J. Org. Chem.* 42, 2382 (1977).
- Span. 281, 171; *Chem. Abstr.* 60, 2904d (1963).
- H. Sobotka und J. D. Chanley, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 4136 (1949).
- G. Petranyi und A. Stütz, *Ger. Offen.* 3020113; *Chem. Abstr.* 94, 156765e (1981).
- L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, S. 155. Elsevier, Amsterdam (1971).
- E. L. Pippen und M. Monaka, *J. Org. Chem.* 23, 1586 (1958).
- A. Stütz, A. Georgopoulos, W. Granitzer, G. Petranyi und D. Berner, *J. Med. Chem.* (1985), im Druck.