

Diastereoselektive Synthese von α,γ -Aminoalkoholen durch intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen mit Allylthioether-Gruppierung und anschließende reduzierende Ringöffnung

Hans Günter Aurich* und Klaus-Dieter Möbus

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Strasse, D-3550 Marburg, BR Deutschland

Summary: The bicyclic compounds 2 and 4 are formed by intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of the nitrones 1 and 3, respectively. Reductive cleavage of 2a and 4a with desulfurization yields α,γ -aminoalcohols 7 and 9, respectively, as diastereomerically pure compounds.

Bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitronen mit Alkenen entstehen Isoxazolidine. Da sich diese reduktiv zu Aminoalkoholen spalten lassen, hat die Kombination der beiden Reaktionen für die Synthese von Naturstoffen, insbesondere von Alkaloiden, Bedeutung erlangt^[1]. Intramolekulare 1,3-Dipolare Cycloadditionen dieser Art verlaufen besonders glatt, wenn das α,C -Atom der Nitrongruppe und die Alkengruppe durch eine Kette von drei C-Atomen getrennt sind. Dabei entstehen bicyclische Verbindungen, in denen der carbocyclische Fünfring cis-ständig an den Isoxazolidinring anneliert ist. Bei einer vieratomigen Kette werden dagegen Gemische von cis- und transständigen annelierten und von überbrückten Produkten gebildet^[1-4]. Die Reaktion wurde auch auf Verbindungen mit einem O-Atom als Kettenglied ausgedehnt^[3]. Für den Einbau eines S-Atoms sind bisher nur ganz wenige Beispiele bekannt^[5].

Wir haben jetzt eine Reihe von Nitronen 1 und 3 synthetisiert, bei denen sich ein S-Atom in der das Nitron-C-Atom und die Alkengruppe verbindenden Kette befindet. Es stellte sich die Frage, wie sich die durch den Ersatz einer CH_2 -Einheit durch ein S-Atom veränderten geometrischen Verhältnisse auf den Reaktionsverlauf auswirken würden^[6]. Mit dem Einbau eines S-Atoms wird auch der zweite Ring leicht spaltbar, so daß sich günstige Möglichkeiten zur diastereoselektiven Synthese acyclischer Verbindungen ergeben sollten^[7].

Die Nitrone 1 ergaben einheitlich die cis-verknüpften Bicyclen 2, wie das auch für Verbindungen ohne Heteroatom beobachtet worden war^[1-4]. 1a und b wandelten sich bei Raumtemperatur in situ in die Cycloaddukte 2a und b um, 1c ging erst bei längerem Stehen in 2c über.

Die Nitrone 3 bildeten dagegen bei ihrer intramolekularen Cycloaddition die überbrückten Bicyclen 4 als Hauptprodukte. 3a wandelte sich bei seiner Erzeugung bei Raumtemperatur spontan in 4a um. 3c ging in Toluol bei 110°C in 4c als einziges Reaktionsprodukt über, während aus 3b unter den gleichen Bedingungen ein 75:25-Gemisch aus 4b und dem annelierten Bicyclus 5b entstand. Bei den analogen Verbindungen ohne Hetero-Atom wurde in der Regel die

entsprechende überbrückte Verbindung nur als Nebenprodukt gebildet^[1-4]. Wahrscheinlich bewirkt die Verlängerung der Kette infolge des größeren C-S-Bindungsabstands (C-S = 1.83 Å -C-C = 1.54 Å) diese Umkehr der Regioselektivität^[6]. Aber auch sterische Effekte wie z.B. eine verringerte Torsionsspannung oder verringerte nichtbindende Wechselwirkungen im Übergangszustand können dabei eine Rolle spielen^[8].

Die Hydrierung von 2a führte zunächst zu 6, das bei weiterer Reduktion 7 diastereomeren-rein ergab. In ähnlicher Weise wurde aus 4a zunächst 8 und anschließend 9 in diastereomeren-reiner Form gewonnen.

Die Beispiele zeigen, daß über die Bildung der schwefelverbrückten Nitrone 1 und 3, deren regio- und stereoselektive intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition und reduktive Spaltung der so gebildeten annelierten und überbrückten Bicyclen 2 bzw. 4 die Darstellung von α,γ -Aminoalkoholen mit hoher Diastereoselektivität möglich ist.

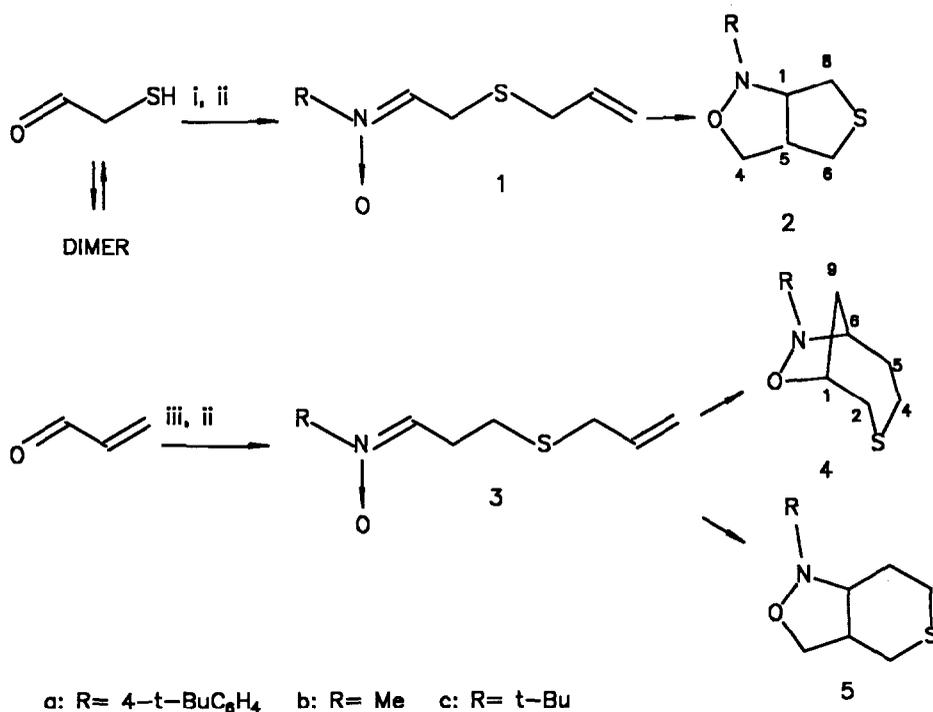
Experimentelle Daten:

Umsetzung von 65 mmol Mercaptoacetaldehyd-Dimeren und 130 mmol Triethylamin in 100 ml CHCl_3 mit 130 mmol Allylbromid bei einer Temp. $<30^\circ\text{C}$ ergab nach 12 h 46% Allylthioacetaldehyd, Sdp. $81^\circ\text{C}/14$ Torr, MS(FD): $m/z = 116$ (M^+). - Aus 10 mmol Allylthioacetaldehyd und 10 mmol 4-tert-Butylphenylhydroxylamin in 100 ml CHCl_3 in Gegenwart von 2 g wasserfreiem MgSO_4 wurden nach 24 h bei Raumtemp. 74% 2a erhalten. Schmp. $55-56^\circ\text{C}$ (Et_2O). $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NOS}$ Ber. C 68.42 H 8.04 N 5.32 Gef. C 68.68 H 8.17 N 5.32 - ^{13}C -NMR (CDCl_3): 52.5 (d, C-5); 71.9 (t, C-4); 74.9 ppm (d, C-1); ^1H -NMR (CDCl_3): 3.35 (m, H-5); 4.41 ppm (ddd, H-1); $J(1/5) = 8.1$ Hz. 2b wurde analog dargestellt, mit t-BuNH₂ wurde 1c erhalten, das beim Stehenlassen 2c ergab.

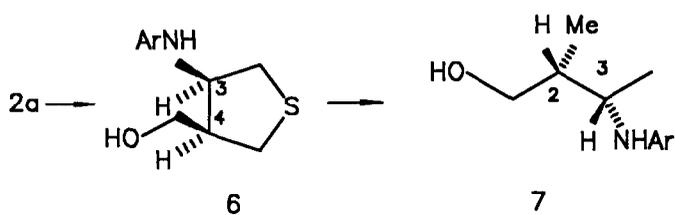
Umsetzung von 140 mmol Allylmercaptan und 0.5 ml Triethylamin mit 140 mmol Acrolein (2 h bei 0°C , 1 h bei Raumtemp.) ergab 63% 3-(Allylthio)propionaldehyd, Sdp. $89^\circ\text{C}/14$ Torr, MS(FD): $m/z = 130$ (M^+). Umsetzung mit 4-tert-Butylphenylhydroxylamin (analog zu 2a) ergab 50% 4a. Schmp. 114°C (n-Hexan). $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NOS}$ Ber. C 69.29 H 8.36 N 5.05 Gef. C 69.32 H 8.47 N 4.92 - ^{13}C -NMR (CDCl_3): 66.2 (d, C-6); 78.8 ppm (d, C-1); ^1H -NMR (CDCl_3): 2.20 (m, H-9); 2.63 (dd, H-9'), 4.06 (m, H-6); 5.08 (m; H-1). $J(1/9) = 9.4$; $J(1/9') = <1.0$, $J(6/9) = 7.6$, $J(6/9') = 0$, $J(9/9') = 12.3$ Hz. Hydrierung von 1.5 mmol 2a bzw. 4a in 40 ml EtOH mit 200 mg W-2 Raney-Nickel (Aldrich) ergab nach 22 h 99% 6 bzw. 8. 6: Schmp. $80-81^\circ\text{C}$, $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NOS}$ Ber. C 67.90 H 8.74 N 5.27 Gef. C 67.74 H 8.81 N 5.27 ^1H -NMR (CDCl_3): 2.49 (m, H-4), 4.34 ppm (td, H-3); $J(3/4) = 4.5$ Hz. 8: Schmp. 118°C , $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NOS}$ Ber. C 68.79 H 9.02 N 5.01 Gef. 68.45 H 8.93 N 4.98 - ^{13}C -NMR (CDCl_3): 49.8 (d, C-5); 70.7 ppm (d, C-3).

400 mg 6 bzw. 8 wurden 48 h in 40 ml siedenden abs. EtOH in Gegenwart von 4 g Raney-Nickel reduziert. Präparative DC ergab 57% 7 (Essigester/Toluol 1:2; $R_f = 0.6$) bzw. 68% 9 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}/n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ 5:1:2, $R_f = 0.55$).

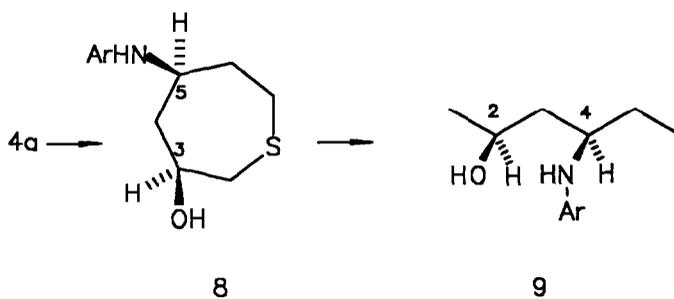
7: hellgelbes Öl, $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}$ Ber. 235,1955 Gef. 235,1947 (MS) - ^1H -NMR (CDCl_3): 0.97 (d, 7.1 Hz, 3H, CH_3 an C-2); 1.13 (d, 6.7 Hz, 3H: H-4); 1.95 (m, 1H: H-



(i) Et₃N, CH₂=CH-CH₂Br, (ii) R¹-NHOH, (iii) CH₂=CH-CH₂SH



Ar = 4-t-BuC₆H₄



2); 3.68 (m, 3H: H-1 und H-3), 2.96 ppm (s, 2H, OH und NH).

9: Schmp. 35°C, C₁₆H₂₇NO Ber. 249,2086 Gef. 249.2088 (MS) - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87 (t; 3H:H-6); 1.21 (d; 3H:H-1); 1.46 (m, 2H: H-3' und H-5'); 1.59 (m, H-5); 1.69 (ddd, H-3); 3.49 (m, H-4); 4.04 ppm (dq, H-2). J(1/2) = 6.2; J(2/3) = 2.7; J(2/3') = 9.4; J(3/3') = 14.3, J(3/4) = 3.3; J(3'/4) = 7 oder 10; J(4/5) = 3.8; J(4/5') = 10 oder 7; J(5/5') = 14.0; J(5/6) = 7.5, J(5/6') = 7.5 Hz

Danksagung: Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung der Arbeit. - Der Fa. Wacker-Chemie, München, sei für die Überlassung von Mercaptoacetaldehyd-Dimerem gedankt.

- [1] J.J. Tufariello in "1.3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", Ed. A. Padwa, Wiley-Interscience-New York 1984, Kapitel 9, S. 83 ff.
- [2] A. Padwa, Angew. Chem. **88** (1976) 131; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **15** (1976) 123.
- [3] W. Oppolzer, Angew. Chem. **89** (1977) 10; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **16** (1977) 10.
- [4] N.A. LeBel, E.G. Banucci, J. Org. Chem. **36** (1971) 2440 und dort zitierte frühere Arbeiten.
- [5] P.N. Confalone, G. Pizzolato, D. Lollar Confalone, M.R. Uskokovic, J. Am. Chem. Soc. **102** (1980) 1954; E.G. Baggiolini, H.L. Lee, G. Pizzolato, M.R. Uskokovic, J. Am. Chem. Soc. **104** (1982) 6460.
- [6] Dieses Problem wurde kürzlich bei der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion untersucht: R. Haufe, M. Jansen, K.M. Tobias, E. Winterfeldt, V. Wray, Chem. Ber. **120** (1987) 2007.
- [7] Über die reduktive Spaltung eines Bicyclus bestehend aus einem Isoxazolin- und einem Tetrahydrothiophenring wurde kürzlich berichtet: R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Dondio, L. Raimondi, Tetrahedron **43** (1987) 2369.
- [8] siehe z.B. intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen mit Sauerstoff in der Brücke: K.J. Shea, L.D. Burke, W.P. England, J. Am. Chem. Soc. **110** (1988) 860; K.J. Shea, L.D. Burke, J. Org. Chem. **53** (1988) 318.

(Received in Germany 5 August 1988)