

Iminiumtetrachloroaluminat als leistungsfähige Mannich-Reagenzien. α -Aminoalkylierung von Enaminen

α -Aminoalkylation of Enamines with Iminiumtetrachloro-aluminates

Nikolaus Risch* und Achim Esser

Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld, Universitätsstraße, D-4800 Bielefeld

Z. Naturforsch. **44b**, 208–210 (1989); eingegangen am 5. September 1988

Iminiumtetrachloro-aluminates, Preformed Mannich Salts, α -Aminoalkylation, Enamines

We report the use of iminiumtetrachloro-aluminates **1a**, **2a**, and **3a** in Mannich reactions. These salts are easily synthesized and offer some important advantages compared to iminium salts **1b–e**.

Reaktive Mannich-Salze des Typs **1b–e** haben in der präparativen Chemie eine breite Anwendung gefunden, was u. a. durch die Tatsache dokumentiert wird, daß regelmäßig Verbesserungen und Varianten der Herstellung und der Modifikation der Reagenzien und auch Berichte über neue Einsatzgebiete veröffentlicht werden [1–5].

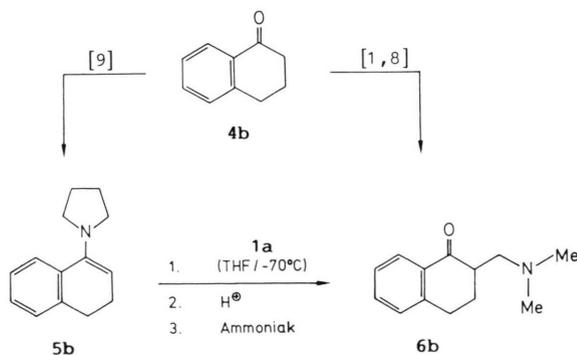
Im Zuge unserer Bemühungen zur Durchführung von stereokontrollierten Mannich-Reaktionen [6] benötigen wir einfach und reproduzierbar gut herstellbare Mannich-Salze, die insbesondere auch bei tiefen Temperaturen (–60 bis –100 °C) ausreichend reaktiv, löslich und leicht handhabbar sind. Die Ergebnisse intensiver Vorarbeiten mit den literaturbekannten Reagenzien **1b–e** entsprachen jedoch nicht unseren Forderungen.

| | AlCl_4^\ominus | Cl^\ominus | I^\ominus | ClO_4^\ominus | $\text{CF}_3\text{CO}_2^\ominus$ |
|--|-------------------------|---------------------|--------------------|------------------------|----------------------------------|
| | 1a | 1b | 1c | 1d | 1e |
| | 2a | 2b | | | |
| | 3a | 3b | | | |

Knoll und Krumm [7] beschreiben die Darstellung und die Struktur der komplexen Salze aus DMA (Dimethyl-methylen-ammoniumchlorid **1b**) und verschiedenen Lewis-Säuren (AlCl_3 , SbCl_3 , SbCl_5). Eine Verwendung dieser Verbindungen als Man-

nich-Salze ist unseres Wissens nicht beschrieben worden.

Wir haben die AlCl_3 -Addukte **1a**, **2a** und **3a** ausgehend von den Chloriden **1b**, **2b** und **3b** dargestellt und gefunden, daß bereits bei allen Vorversuchen die leichte Handhabbarkeit dieser Salze besticht. Hierfür sorgen z. B. die vergleichsweise geringe Hydrolyseempfindlichkeit der kristallinen Reagenzien und deren gute Lagerfähigkeit. Die von uns verwendeten Tetrachloroaluminat liefern in guten Ausbeuten auch bei tiefen Temperaturen (–70 °C) und somit unter schonenden Bedingungen und der speziell für stereokontrollierte Reaktionen erforderlichen möglichst hohen Selektivität ausgehend von Ketonen **4** [8] mit verschiedenen Enaminen **5** [9] innerhalb kurzer Zeit die Mannich-Basen **6**. Als Lösungsmittel eignet sich neben Acetonitril insbesondere bei tiefen Temperaturen Tetrahydrofuran. Auf die Verwendung bei der Aufarbeitung und Reinigung der Produkte häufig schwerer zu entfernender Lösungsmittel wie Dimethylformamid o. ä. kann somit verzichtet werden. Wir haben die Versuchsbedingungen ausgehend von den aromatischen Ketonen Propiophenon **4a** und Tetralon **4b** und den aliphatischen Ketonen Cyclopentanon **4c**, Cyclohexanon **4d** und



* Sonderdruckeranforderungen an Prof. Dr. Nikolaus Risch.

Cycloheptanon **4e** und **1a** als Reagens die Darstellung der Mannich-Basen **6** optimiert. Die Rohprodukte können nach dem Ansäuern leicht mit konz. Ammoniaklösung in die freien Basen übergeführt werden, wobei die Ausbeuten an einheitlichem Produkt **6** zwischen 76 und 91% liegen.

Da bei tiefen Temperaturen nur die Aminoalkylierung von Enaminen akzeptable Umsetzungen liefert, haben wir auch die Salze **1b** und **1c** unter vergleichbaren Bedingungen getestet. Neben den etwas geringeren Ausbeuten fällt auf, daß wir mit **1b** nur bei Verwendung des deutlich schlechter zu entfernenden Lösungsmittels Dimethylformamid erfolgreich waren (zu hohe Temperaturen liefern nach Eliminierung α,β -ungesättigte Ketone), während **1c** sowohl in der Herstellung als auch der Handhabung problematischer als **1a** ist. Die nicht optimierten Ergebnisse und als Vergleich die Daten der Aminoalkylierung von Ketonen nach Kinast und Tietze [1] bei Raumtemperatur sind in Tab. I wiedergegeben.

Tab. I. Darstellung der Mannich-Basen **6** aus Enaminen **5** mit Iminiumsalzen **1** bei -60 bzw. -70 °C.

| | 1a THF/ -70 °C | 1b DMF/ -60 °C | 1c CH ₂ Cl ₂ / -70 °C | 1b CH ₃ CN/ 20 °C* |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|--|--|
| 6a | 77% | 69% | 62% | 47% |
| 6b | 76% | 61% | – | 80% |
| 6c | 89% | 81% | – | 71% |
| 6d | 91% | 79% | 83% | 79% |
| 6e | 88% | 85% | 76% | 52% |

* Umsetzungen der Ketone **4** bei Raumtemperatur [1].

Wir stellen mit dieser Arbeit unseres Wissens erstmals ein allgemeines Syntheseverfahren zur Aminoalkylierung von Enaminen vor. Darüber hinaus liefert diese Methode selbst bei tiefen Temperaturen (Selektivität, Darstellung thermolabiler Mannich-Basen, Naturstoffsynthesen) ohne den Einsatz teurer metallorganischer Hilfsreagenzien innerhalb kurzer Reaktionszeiten mit guten Ausbeuten die gewünschten Mannich-Basen. Erste Ergebnisse zeigen, daß hiermit entscheidende Grundlagen für die erfolgreiche Durchführung stereokontrollierter Mannich-Reaktionen [6] gelegt sind.

Experimenteller Teil

Die Darstellung der Salze **1a**, **2a** und **3a** gelingt in Analogie zu [7]; die Enamine erhält man nach literaturbekannten Methoden [9].

Allgemeine Vorschrift zur Aminoalkylierung der Enamine **5** am Beispiel der Darstellung von **6a**

In einem ausgeheizten Zweihalskolben wird unter Stickstoffatmosphäre das Enamin **5a** (10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) bei -70 °C vorgelegt. Man gibt unter Rühren das Iminiumsalz **1a** (11 mmol; Feststoffdosierer) zu und beläßt den Ansatz 1 h bei dieser Temperatur. Nach Erwärmen auf 0 °C hydrolysiert man zunächst mit Wasser/THF (1:1), säuert mit konz. Salzsäure an und extrahiert mit Dichlormethan. Die wäßrige Phase wird dann mit konz. Ammoniakwasser in der Kälte auf pH 12 eingestellt und mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Aminoketon als freie Base **6a** in 77-proz. Ausbeute.

2-(*N,N*-Dimethylaminomethyl)propiofenon (**6a**)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS, 75 MHz): δ = 16,74 (q; CH₃), 39,04 (d; CH), 45,76 (q; –N(CH₃)₂), 62,49 (t; CH₂–N), 128,33 (d; C_{arom.}), 128,67 (d; C_{arom.}), 133,03 (d; C_{arom.}), 136,52 (s; C_{arom.}), 203,34 (s; C=O).

2-(*N,N*-Dimethylaminomethyl)-1-tetralon (**6b**)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS, 75 MHz): δ = 27,04 (t; CH₂), 28,17 (t; CH₂), 45,76 (q; –N(CH₃)₂), 46,00 (d; CH), 58,99 (t; CH₂–N), 126,54 (d; C_{arom.}), 127,39 (d; C_{arom.}), 128,72 (d; C_{arom.}), 132,49 (s; C_{arom.}), 133,26 (d; C_{arom.}), 144,06 (s; C_{arom.}), 199,55 (s; C=O).

2-(*N,N*-Dimethylaminomethyl)cyclopentanon (**6c**)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS, 75 MHz): δ = 19,17 (t; CH₂), 30,75 (t; CH₂), 39,07 (t; CH₂), 45,66 (d; CH), 47,99 (q; –N(CH₃)₂), 64,03 (t; CH₂–N), 223,34 (s; C=O).

2-(*N,N*-Dimethylaminomethyl)cyclohexanon (**6d**)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS, 75 MHz): δ = 24,57 (t; CH₂), 28,07 (t; CH₂), 32,58 (t; CH₂), 41,93 (t; CH₂), 45,81 (q; –N(CH₃)₂), 49,07 (d; CH), 59,13 (t; CH₂–N), 212,45 (s; C=O).

2-(*N,N*-Dimethylaminomethyl)cycloheptanon (**6e**)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS, 75 MHz): δ = 24,25 (t; CH₂), 28,64 (t; CH₂), 29,29 (t; CH₂), 29,47 (t; CH₂), 43,05 (t; CH₂), 45,85 (q; –N(CH₃)₂), 50,27 (d; CH), 61,18 (t; CH₂–N), 215,15 (s; C=O).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

- [1] G. Kinast und L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **88**, 261 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 239 (1976).
- [2] J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto und A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **83**, 355 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 330 (1971).
- [3] N. L. Holy und Y. F. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 994 (1977).
- [4] N. L. Holy, R. Fowler, E. Burnett und R. Lorenz, *Tetrahedron* **35**, 613 (1979).
- [5] S. Danishefsky, M. Prisbylla und B. Lipisko, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 805.
- [6] Diese Untersuchungen stehen im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über stereokontrollierte Mannich-Reaktionen: N. Risch, U. Billerbeck und A. Esser, *Chemiedozenten-Tagung*, Mainz (1988).
- [7] F. Knoll und U. Krumm, *Chem. Ber.* **104**, 31 (1971).
- [8] Wir beschreiben an dieser Stelle speziell die α -Aminoalkylierung von Enaminen, da diese im Zusammenhang mit unseren Bemühungen zur Stereokontrolle der Mannich-Reaktion besonders aussichtsreich erscheint. Die Umsetzung der Iminiumtetrachloroaluminate direkt mit gewünschten Ketonen bei Raumtemperatur ist ebenfalls möglich und stellt eine leistungsfähige Alternative zu üblichen Mannich-Reaktionen dar.
- [9] P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **38**, 1975 (1982).