

Enantioselektive katalytische gekreuzte Mannich-Reaktion von Aldehyden

Maria Manuel B. Marques*

Stichwörter:

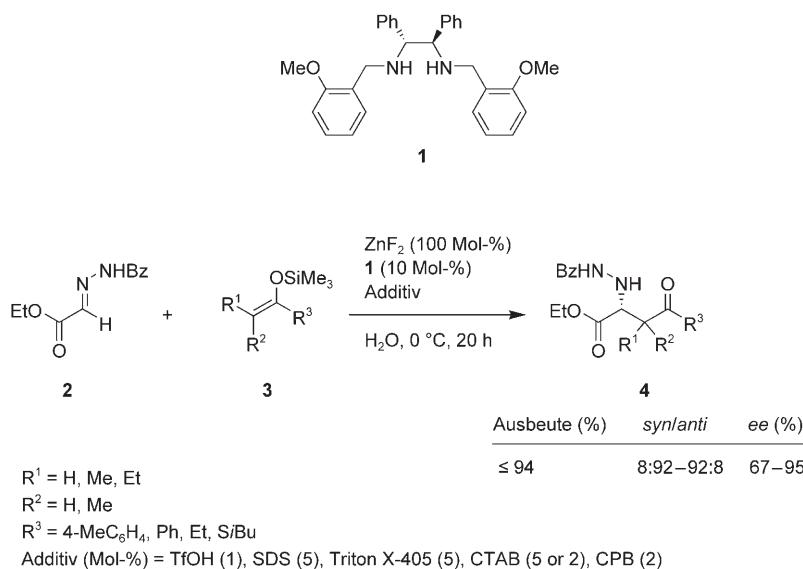
Asymmetrische Katalyse · C-C-Kupplungen · Enantioselektivität · Homogene Katalyse · Mannich-Reaktion

Die Mannich-Reaktion ist eine der nützlichsten Methoden zur Synthese von Stickstoffverbindungen und zur Knüpfung von C-C-Bindungen.^[1] Zahlreiche optisch aktive stickstoffhaltige Naturstoffe und Wirkstoffe (Proteine, Nucleinsäuren, biologisch wirksame Verbindungen) sind für die pharmazeutische Industrie von großem Interesse, sodass eine Reihe asymmetrischer Mannich-Reaktionen entwickelt wurde.^[1,2] Mannich- und Aldol-Reaktionen sind beide atomökonomisch und stereokontrolliert und werden deshalb häufig als Schlüsselschritte in modernen organischen Synthesen genutzt. Eine der Hauptschwierigkeiten besteht jedoch darin, die drei Komponenten der Mannich-Reaktion (Carbonyl-Donor, Amin und Aldehyd-Acceptor) zu kontrollieren, da Nebenreaktionen, wie die entsprechende Aldolreaktion, auftreten können.

Im Hinblick auf die Vielseitigkeit der Mannich-Reaktion sind in letzter Zeit eindrucksvolle Fortschritte erzielt worden, vor allem bei asymmetrischen katalytischen Verfahren.^[3] Es wurden direkte und indirekte katalytische Methoden entwickelt. Bei der direkten Variante werden nichtmodifizierte Keton-Donoren, Amine und Aldehyde eingesetzt, die indirekte Variante verwendet vorab gebildete Enolat-Äquivalente und/oder Imine. Ausgezeichnete indirekte Katalysemethoden, die auf der

Addition von Enolaten an Imine in Gegenwart von Metallkatalysatoren beruhen, wurden durch Kobayashi, Soeoka und Lectka beschrieben, die chirale Zirconium-Binol-, Palladium(II)-Binap- bzw. Kupfer(I)-Binap-Komplexe einsetzen (Binol = 1,1'-Binaphthol, Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1-1'-binaphthyl).^[4] Kobayashi et al. entwickelten kürzlich eine effiziente katalytische, enantio- sowie diastereoselektive Mannich-Reaktion eines Hydrazonesters mit Siliciumenolaten in Wasser als Lösungsmittel (Schema 1). Die

gebildeten Enolate. Ein direkter Ansatz unter Verwendung nichtmodifizierter Keton-Donoren würde daher die Effizienz der Mannich-Reaktion verbessern. Trost und Terrell wie auch Shiba-saki et al. beschrieben direkte und hoch enantioselektive asymmetrische katalytische Mannich-Reaktionen mit einem zweikernigen Zink-Katalysator bzw. Zink in Kombination mit verbrücktem (S,S)-Binol als Katalysator.^[6] Jørgensen et al. entwickelten eine Synthese von α,β -Diaminosäurederivaten aus Iminen von Glycinestern mit einem chiralen



Schema 1. Enantio- und diastereoselektive Mannich-Reaktionen in Wasser. Bz = Benzoyl, SDS = Natriumdodecylsulfat, CTAB = Cetyltrimethylammoniumbromid, CPB = Cetylpyridiniumbromid.

[*] Prof. Dr. M. M. B. Marques

REQUIMTE—Departamento de Química
Faculdade de Ciências e Tecnologia
Universidade Nova de Lisboa
2829-516 Caparica (Portugal)
Fax: (+351) 21-294-8300
E-mail: mmbmarques@dq.fct.unl.pt

Methode ermöglicht die stereospezifische Synthese der *syn*- oder *anti*-Addukte aus den (*E*)- bzw. (*Z*)-Enolaten.^[5]

Ein Nachteil bei den meisten dieser Methoden ist die Instabilität der vorab

Kupfer(I)-Phosphanyloxazolin-Komplex als Katalysator.^[7]

Die asymmetrische Organokatalyse kommt ohne teure oder toxische Metalle aus und wurde in jüngster Zeit in-

tensiv erforscht. Shibasaki et al. beschrieben eine *syn*-selektive, enantio- und diastereoselektive katalytische Mannich-Reaktion einer Glycin-derivatisierten Schiff-Base unter Verwendung des chiralen Zweizentren-Phasentransferkatalysators (*S,S*)-Tadias (**5**; Schema 2).^[8] Dieses einfache und milde

asymmetrischen katalytischen Mannich-Reaktion.

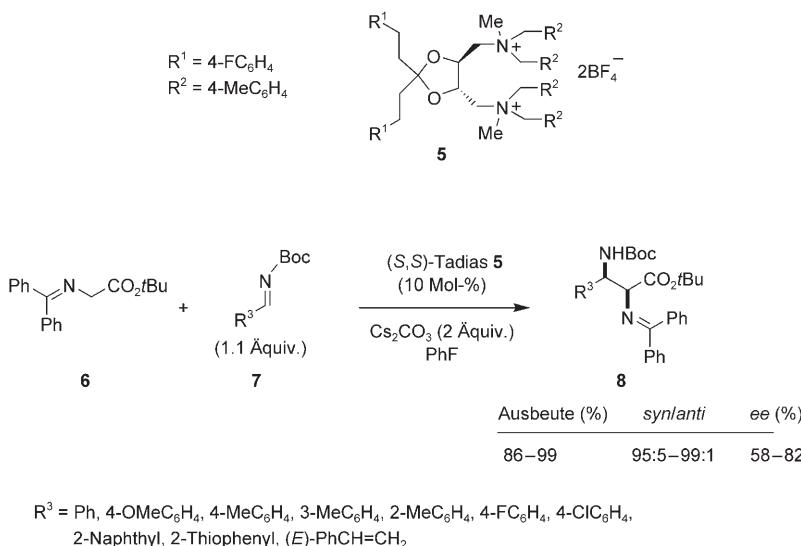
Aufbauend auf den von Kobayashi et al. bei der Dreikomponenten-Mannich-Reaktion erhaltenen Ergebnissen und dem Befund, dass L-Prolin die direkte enantioselektive Aldolreaktion vermittelt, entwickelten List et al. die

weder ein vorab gebildetes Imin noch Enol-Äquivalente erfordert; allerdings konkurriert die direkte Aldol- mit der Mannich-Reaktion, abhängig vom Gleichgewichtsverhältnis zwischen dem Aldehyd und dem Imin (K_{Aldol} und K_{Mannich}).

Der Anwendungsbereich der Prolin-katalysierten Mannich-Reaktion wurde kürzlich um ein Eintopf-Dreikomponenten-Verfahren erweitert, das nicht-modifizierte Aldehyde als Donoren umsetzt.^[12] Die 3-Aminoaddukte wurden mit NaBH_4 zu den entsprechenden γ -Aminoalkoholen reduziert, um eine Epimerisierung oder Racemisierung während der Aufarbeitung zu vermeiden. Es wurde eine Mannich-Reaktion beschrieben, die den γ -Aminoalkohol **12** mit guter Stereokontrolle und in hoher Ausbeute liefert (Schema 3).

Christmann et al.^[13] entwickelten eine neue und effiziente Methode zum Aufbau von Azetidinen, Piperidinen und Pyrrolidinen unter Anwendung einer hochselektiven Prolin-katalysierten Mannich-Reaktion funktionalisierter Aldehyde.

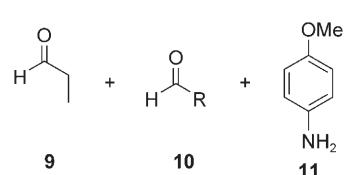
Ein großer methodischer Fortschritt war die Entwicklung einer gekreuzten



Schema 2. Enantio- und diastereoselektive katalytische Mannich-Reaktionen der Glycin-derivatisierten Schiff-Base **6** mit *(S,S)*-Tadias (**5**) als Phasentransferkatalysator. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

Verfahren zur Herstellung von *syn*- α,β -Diaminsäuren hat den Vorteil, dass die zentrale Imin-Schutzgruppe – anders als die von Jørgensen et al. verwendete *p*-Tosylgruppe – leicht zu entfernen ist.^[7]

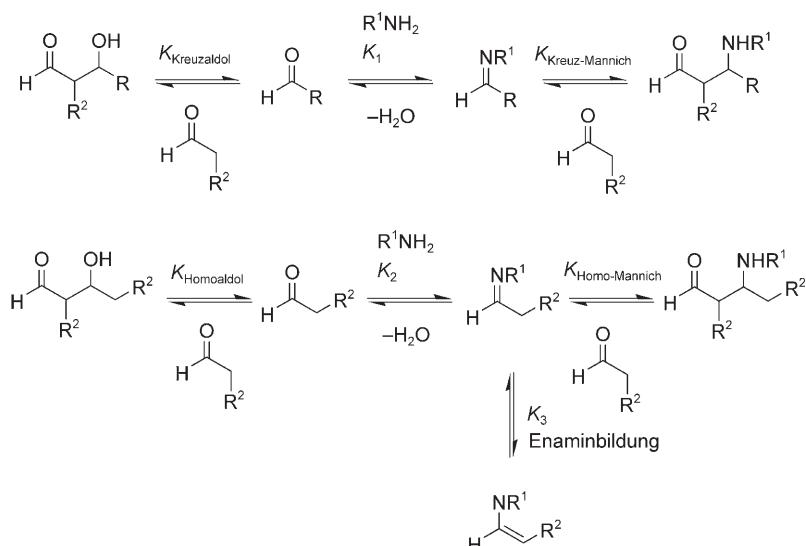
Die Verwendung von nichtmodifizierten Keton-Donoren und metallfreien Katalysatoren – vor allem Aminen – bot sich als eine gute Strategie für asymmetrische organokatalytische Reaktionen an, wobei sich Aminosäuren letztlich als die am besten geeigneten Katalysatoren erwiesen. Prolin wurde erstmals in der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion^[9] als Katalysator eingesetzt und nachfolgend vielfach in intermolekularen Aldol- und gekreuzten Aldolreaktionen verwendet.^[10] Der Ansatz wurde in der Folge auch auf die Mannich-Reaktion übertragen, und vor allem die Arbeitsgruppen von List, Barbas, Córdova und Jacobsen beschrieben organokatalytische asymmetrische Verfahren mit Aminosäurederivaten als Katalysatoren.^[11] Einige dieser Methoden beruhen auf einer indirekten, andere auf einer direkten



Schema 3. Prolin-katalysierte direkte asymmetrische Eintopfsynthese von γ -Aminoalkoholen.

erste durch L-Prolin katalysierte asymmetrische Dreikomponenten-Mannich-Reaktion eines freien Aldehyds (anstelle vorab gebildeter Imin-Äquivalente oder Paraformaldehyd) mit einem nichtmodifizierten Keton und einem Imin. Die Studien führten zu hoch enantioselektiven Synthesen von 1,2-Aminoalkoholen mit Ketonen als Donoren. Der Hauptvorteil des Dreikomponentenverfahrens liegt darin, dass es

Mannich-Reaktion zwischen zwei unterschiedlichen nichtmodifizierten Aldehyden. Mit der Verwendung eines Aldehyds als Mannich-Donor und eines anderen Aldehyds als Mannich-Acceptor sind jedoch gewisse Probleme verbunden (Schema 4). Die Hauptschwierigkeit liegt im Auffinden geeigneter Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel, Katalysator), unter denen die gekreuzte Mannich-Reaktion



Schema 4. Mögliche Reaktionswege bei der Reaktion zwischen zwei unterschiedlichen nichtmodifizierten Aldehyden.

gegenüber konkurrierenden Reaktionen (gekreuzte Aldol-, Homoaldol- und Homo-Mannich-Reaktion, Enaminbildung) bevorzugt ist. Entscheidend für das Syntheseergebnis sind sowohl die Gleichgewichtskonstanten als auch die relativen Stabilitäten der Übergangszustände der einzelnen Reaktionskanäle. Das Imin muss spezifisch aus dem Aldehyd-Acceptor gebildet werden, während eine Enaminbildung aus dem Aldehyd-Donor vermieden werden muss.

Dem ungeachtet beschrieben Hayashi et al. und Córdova die enantioselektive gekreuzte Mannich-Reaktion von Aldehyden im Eintopf-Dreikomponenten-Verfahren. Die Umsetzungen gelangen mit hoher *syn*-Diastereoselektivität und Enantioselektivität bei kleinen Katalysatormengen.^[14,15] Anknüpfend an die Ergebnisse zur Prolin-

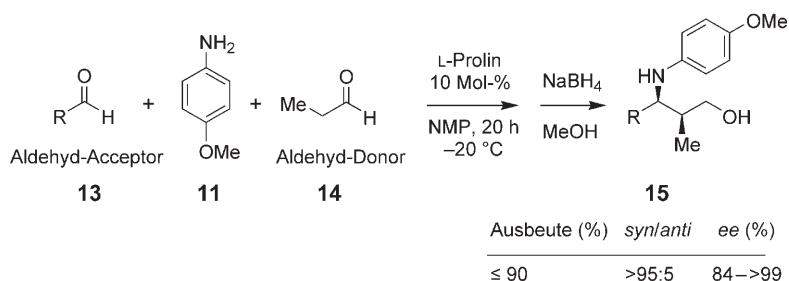
vermittelten Reaktion hatten Hayashi et al. nach einem neuen System für die Reaktion zwischen zwei unterschiedlichen Aldehyden gesucht. Sie fanden, dass niedrigere Reaktionstemperaturen von -20°C höhere Ausbeuten und Enantioselektivitäten ergeben (Schema 5), und es wurde ausschließlich das *syn*-Diastereomer beobachtet. Bei 4°C ist hingegen die Aldolreaktion begünstigt. Die besten Ergebnisse wurden mit aromatischen und heteroaromatischen Acceptoren erhalten. Um eine Zersetzung während der Reinigung zu verhindern, wurden die gekreuzten Mannich-Addukte zu den β -Aminoalkoholen **15** reduziert und anschließend isoliert.

Mechanismus, Anwendungsbereich und Grenzen der gekreuzten Mannich-Reaktion zweier unterschiedlicher nichtmodifizierter Aldehyde wurden

ausführlich untersucht.^[15] Aufgrund früherer Ergebnisse und Untersuchungen^[12] erkannte man später, dass sowohl (*S*)- als auch (*R*)-Prolin die gekreuzte Mannich-Reaktion katalysieren. Bei nichtmodifizierten Ketonen war die Chemoselektivität in manchen Fällen gering. Mit Aldehyden als Aczeptoren und Donoren wurden hingegen vollständig stereospezifische Reaktionen erzielt, und die Mannich-Addukte konnten in hohen Ausbeuten isoliert werden ($> 99\% ee$ und $> 19:1$ d.r.). Es wurde festgestellt, dass Prolin bei aromatischen Aczeptoren (ohne elektronenziehende Gruppen) eine höhere Selektivität für die gekreuzte Mannich-gegenüber der gekreuzten Aldol-Reaktion bewirkt. Dagegen ergaben aliphatische Aczeptoren nur Spuren der gewünschten Addukte. Die erhöhte Reaktivität des Acceptors führt daher sowohl zu einer höheren Ausbeute als auch zu einer höheren Enantioselektivität der Mannich-Addukte. Ein weiterer Befund war, dass ein stabiles Acceptor-Imin die gekreuzte Mannich-Reaktion vor der Homo-Mannich-Reaktion begünstigt.

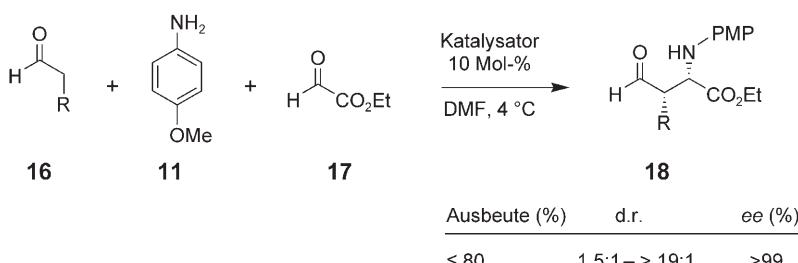
Die Rolle des Aldehyd-Donors wurde ebenfalls intensiv erforscht. Man fand heraus, dass die Kettenlänge des nucleophilen Aldehyds die Stereoselektivität beeinflusst, und mit zunehmender Kettenlänge wurden niedrigere *ee*-Werte beobachtet. Die Befunde führten zur Entwicklung einer direkten katalytischen asymmetrischen Eintopf-synthese jedes der Enantiomere der nichtnatürlichen Aminosäure **18** aus Ethylglyoxylat (**17**) (Schema 6). Die Reaktion verlief mit sehr guten Chemo- und Enantioselektivitäten und konnte ohne Weiteres in größerem Maßstab durchgeführt werden.

Als Katalysatoren wurden mehrere organische Amine getestet, die besten Ergebnisse lieferte jedoch Prolin ($> 90\% ee$). Alle Katalysatoren ergaben *syn*-Selektivität. Ein Hauptunterschied zwischen der Prolin-katalysierten Mannich- und Aldol-Reaktion besteht darin, dass die Mannich-Reaktion das *syn*-Addukt liefert, während die Aldolreaktion zum *anti*-Addukt führt (Schema 7). Mechanistische Untersuchungen durch List et al. und Córdova ergaben, dass am Übergangszustand und am gesamten Reaktionspfad nur ein Prolinmolekül



R = C_6H_5 , 4-Br- C_6H_4 , 4-Cl- C_6H_4 , 2-Naphthyl, 4-Me- C_6H_4 , 4-Pyridin, 2-Furan

Schema 5. Direkte gekreuzte Mannich-Eintopfreaktion zweier unterschiedlicher Aldehyde mit hoher *syn*-Diastereoselektivität und Enantioselektivität durch Prolin-Katalyse. NMP = *N*-Methylpyrrolidin.



R = Me, Bu, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$, Pentyl, Isopropyl, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)\text{CH}=\text{CHCH}_2$
Katalysator = (S)-Prolin, (R)-Prolin

Schema 6. Direkte katalytische asymmetrische Dreikomponenten-Eintopfsynthese funktioneller α -Aminoalkohol-Derivate. PMP = *para*-Methoxyphenyl.

beteiligt ist. Da Prolin ein difunktioneller Säure-Base-Katalysator ist, der sich sowohl als Lewis-Base-Katalysator (Enaminbildung) wie auch als allgemeine Säure verhält (wegen seines erhöhten pK_a -Wertes verglichen mit primären Aminosäuren), kann es als ein künstliches Enzym angesehen werden.

Für die beobachtete Diastereoselektivität bei den (S)-Prolin-katalysierten direkten asymmetrischen Mannich-Reaktionen wurde eine plausible Erklärung vorgeschlagen. Demnach greift das Enamin mit seiner *si*-Fläche die *si*-Fläche des Imins mit *E*-Konfiguration an, wohingegen bei der gekreuzten Aldolreaktion die *re*-Fläche angegriffen wird. Ähnlich wie bei der gekreuzten Aldolreaktion wird der Übergangszustand – ein sechsgliedriges metallfreies Zimmermann-Traxler-System – durch eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Stickstoffatom des Imins und der Carboxylgruppe des Prolins stabilisiert. Wegen der sterischen Hinderung zwischen der PMP-Gruppe und der Pyrrolidinseinheit wird der Angriff an der *re*-Fläche des Imins als ungünstig angenommen.

Die Verwendung von Prolin als Katalysator schränkt die Auswahl an Lösungsmitteln ein, da nur polare Solventien wie DMSO, DMF, *N*-Methylpyrrolidin (NMP) und *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) eingesetzt werden können. In jüngster Zeit prüften Ley et al. neue Katalysatoren und Lösungsmittel für die asymmetrische katalytische Mannich-Reaktion und stießen auf den Katalysator Tetrazol (21), der die asymmetrische Mannich-Reaktion des Ketons 19 mit dem *N*-PMP-geschützten α -Iminoethylglyoxalat 20 mit hoher

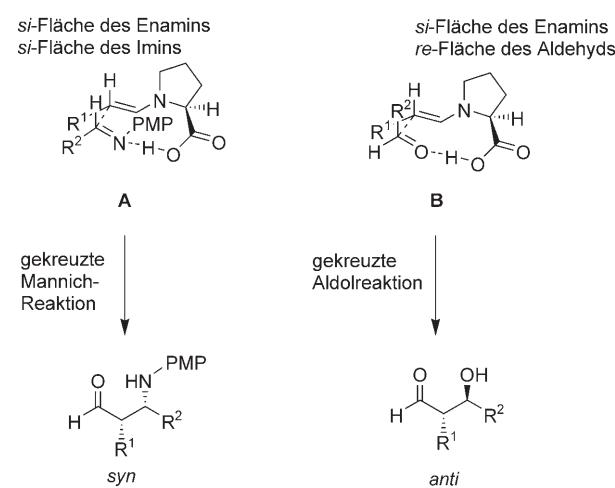
Enantioselektivität und hoher Ausbeute katalysiert (Schema 8).^[16] Dieser Katalysator verträgt sich auch mit organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan und THF und wirkt schon bei kleinen Beladungen (1 Mol-%) hoch enantioselektiv.

Alle hier beschriebenen Beispiele der gekreuzten Mannich-Reaktion verlaufen hoch enantioselektiv (ee bis zu 99%) und liefern unter optimierten Reaktionsbedingungen ausschließlich das *syn*-Addukt, wenn auch nur in moderaten bis guten Ausbeuten.

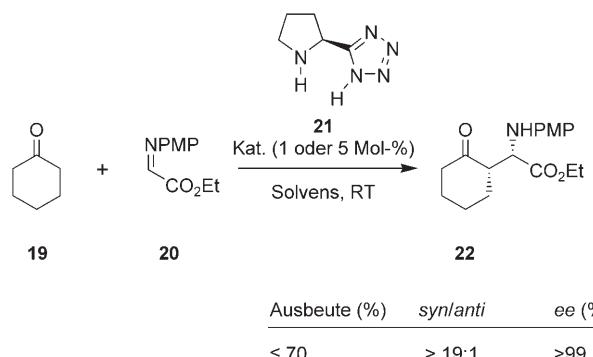
Trotz intensiver Forschungen der letzten Jahre auf dem Gebiet der asymmetrischen Organokatalyse bleibt die Suche nach einem Katalysator, der sowohl Zugang zu *syn*- als auch zu *anti*-Addukten bietet, eine noch zu lösende Aufgabe. Möglicherweise kann ein Katalysator, der eine *Z*-Konfiguration des Imins im Übergangszustand stabilisiert, die Bildung eines *anti*-Mannich-Addukts ermöglichen. Ein weiteres Problem betrifft die Suche nach anderen Schutz-

gruppen für die Imin-Funktion, da das Entfernen der PMP-Gruppe oxidative Methoden erfordert. Auch sollte die Bandbreite an Aldehyd-Acceptoren vergrößert werden, da bislang ausschließlich aromatische Substrate infrage kommen.

Eine nicht enantioselektive Variante der gekreuzten Mannich-Reaktion von Aldehyden wurde kürzlich zur effizienten und eleganten Synthese symmetrisch und unsymmetrisch substituierter Pyridine verwendet.^[17]



Schema 7. Vorgeschlagene Übergangszustände für die gekreuzte Mannich- und die gekreuzte Aldol-Reaktion.



Solvans = CH_2Cl_2 , wässriges MeCN, wässriges THF

Schema 8. Asymmetrische Mannich-Reaktion mit 21 als Katalysator.

Die gekreuzte Mannich-Reaktion, vor allem in ihrer direkten katalytischen Variante, ist eine neue nützliche Methode zur Knüpfung von C-C-Bindungen und eröffnet den Zugang zu einer Vielzahl von optisch aktiven Verbin-

dungen und Wirkstoffen, z. B. Aminosäurederivaten. Während der letzten fünf Jahre wurden bemerkenswerte Fortschritte erzielt, einschließlich Ein-topf-Dreikomponenten-Verfahren mit Stereokontrolle und hohen Ausbeuten. Es wurden optimierte Reaktionsbedingungen entwickelt, unter denen die konkurrierende gekreuzte Aldolreaktion zurückgedrängt wird. Der Erfolg dieser Forschungen wird zweifellos zur Entwicklung weiterer Katalysatoren führen, die den hier beschriebenen Einschränkungen nicht unterliegen.

Online veröffentlicht am 13. Dezember 2005

- [1] Übersichten: a) E. F. Kleinmann in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, New York, **1991**, Kap. 4.1; b) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. 1998*, **110**, 1096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, **37**, 1044.
- [2] Übersicht: S. Denmark, O. J.-C. Nicaise in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 2 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 93.
- [3] Übersicht: S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, **99**, 1069, zit. Lit.; zu indirekten Methoden mit stöchiometrischen Mengen an chiralen Enol-Äquivalenten siehe: a) M. R. Naimi-Jamal, S. A. Webb, M. R. Saidi, J. Ipaktschi, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, **197**; b) D. Enders, S. Oberbörsch, J. Adam, *Synlett 2000*, 644; E. J. Corey, C. P. Cecicco, R. C. Newbold, *Tetrahedron Lett.* **1991**, **32**, 5287; C. Palomo, M. Oiarbide, M. C. Gonzalez-Rego, A. K. Sharma, J. M. Garcia, A. Gonzalez, C. Landa, A. Linden, *Angew. Chem.* **2000**, **112**, 1105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, **39**, 1063.
- [4] a) S. Kobayashi, T. Hamada, K. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, **124**, 5640; b) S. Kobayashi, R. Matsubara, H. Kitagawa, *Org. Lett.* **2002**, **4**, 143; c) Y. Hamashima, K. Yagi, H. Tamas, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, **124**, 14530; d) Y. Hamashima, M. Hotta, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, **124**, 11240; e) D. Ferraris, B. Young, C. Cox, T. Dudding, W. J. Drury III, L. Ryhkov, T. Taggi, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, **124**, 67.
- [5] T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, **126**, 7768.
- [6] a) B. M. Trost, L. R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, **125**, 338; b) S. Matsunaga, N. Kumagai, S. Harada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, **125**, 4712.
- [7] L. Bernardi, A. S. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, **68**, 2583.
- [8] A. Okada, T. Shibuguchi, T. Ohshima, H. Masu, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2005**, **117**, 4640; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, **44**, 4564.
- [9] a) „Asymmetrische Synthese von optisch aktiven polycyclischen organischen Verbindungen“: Z. G. Hajos, D. R. Par-
rish, Dt. Patent DE 2102623, 29. Juli, **1971**; b) „Optisch aktives 1,5-Indanon und 1,6-Naphthalindion“: U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, Dt. Patent DE 2014757, 7. Okt., **1971**.
- [10] Übersicht zu Prolin-katalysierten asymmetrischen Reaktionen: B. List, *Tetrahedron* **2002**, **58**, 5573.
- [11] a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, **122**, 9336; B. List, P. Pajarliev, W. T. Biller, H. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, **124**, 827; b) W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, **42**, 199; S.-I. Watanabe, A. Córdova, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2002**, **4**, 4519; A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, **124**, 1842; A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2003**, **44**, 1923; c) A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, **124**, 12964; d) Übersicht zur asymmetrischen Aminokatalyse: B. List, *Synlett* **2001**, 1675.
- [12] A. Córdova, *Synlett* **2003**, 1651.
- [13] A. Münch, B. Wendt, M. Christmann, *Synlett* **2004**, 2751.
- [14] Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem.* **2003**, **115**, 3805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, **42**, 3677.
- [15] A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2004**, **10**, 1987.
- [16] A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, **3**, 84.
- [17] A. Winter, N. Risch, *Synthesis* **2003**, 2667.