

184. Diastereoselektive Synthese neuartiger *Mannich*-Basen¹⁾ mittels Titanderivaten²⁾

Vorläufige Mitteilung

von Dieter Seebach*, Claudia Betschart³⁾ und Martin Schiess⁴⁾

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(16.VIII.84)

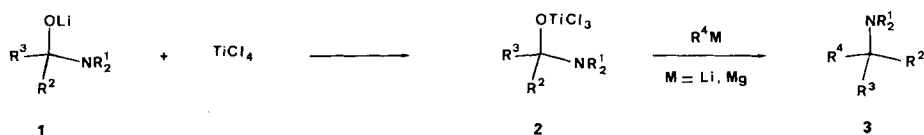
Diastereoselective Synthesis of Novel *Mannich* Bases¹⁾ through Titanium Reagents

Summary

Trichlorotitanium dialkylamino-alkoxides (**2**; titanates of N,O-hemiacetals) are generated either from the corresponding lithium alkoxides and titanium tetrachloride (*Scheme 1*) or by addition of trichloro-dialkylamino-titanium to aldehydes. The electrophilic (dialkylamino)alkylating reagents **2** are used to convert lithium enolates to β -dialkylamino-ketones and -esters **5** (*Mannich* bases), see *Scheme 2* and *Table*. One diastereoisomer of the products **5g–5p** thus obtained with cyclohexenolate is formed preferentially (66–84%). The configuration of the products of this first diastereoselective version of the *Mannich* reaction could not yet be determined. A typical procedure for carrying out the reaction is given.

Wie wir zeigen konnten [7], wird die (Metall-O)-Gruppe von Lithium-N,O-halb-acetal-alkoholaten⁵⁾ des in *Schema 1* gezeigten Typs **1** durch Transmetallierung mit TiCl₄ in die entsprechenden Titanderivate **2**) zu einer Abgangsgruppe: Mit lithium- und

Scheme 1



¹⁾ Ausführliche Übersichten über die klassische *Mannich*-Reaktion: [1–4].

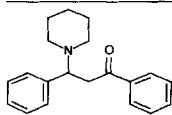
²⁾ Übersichtsartikel über die Verwendung von Organotitanverbindungen in der organischen Synthese: [5–8].

³⁾ Teil der Diplomarbeit von C. B., ETH-Zürich, 1984.

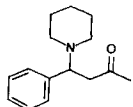
⁴⁾ Teil der geplanten Dissertation von M. Sch., ETH-Zürich.

⁵⁾ Lithiumalkoholate **1** entstehen bei der RLi-Addition an Amide [9] oder bei der R₂NLi-Addition an nicht enolisierbare Aldehyde [10–12].

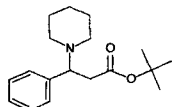
⁶⁾ Titanalkoholate **2** können auch direkt durch Umsetzen von enolisierbaren oder nicht enolisierbaren Aldehyden mit der entsprechenden Amino-trichlorotitan-Verbindung erzeugt werden [7].

Tabelle. Mannich-Basen **5** aus Trichlortitan-(α -dialkylamino)alkoholaten **2** und Lithiumenolaten **4** (vgl. Schema 2)^{a)}

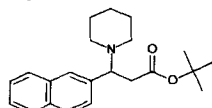
1,3-Diphenyl-3-piperidinopropan-1-on (**5a**; aus Benzaldehyd, Piperidin, Acetophenon): 69%; Schmp. 84–86° ([13]: 94°).



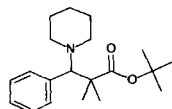
4-Phenyl-4-piperidinobutan-2-on (**5b**; aus Benzaldehyd, Piperidin, Aceton): 72%; IR: 1705 cm⁻¹.



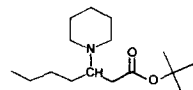
3-Phenyl-3-piperidinopropionsäure-(tert-butyl)ester (**5c**; aus Benzaldehyd, Piperidin, Essigsäure-(tert-butyl)ester): 62%; Schmp. 38–42°, Schmp. (Pikrat): 150–155°.



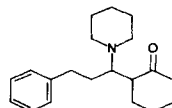
3-(2-Naphthyl)-3-piperidinopropionsäure-(tert-butyl)ester (**5d**; aus β -Naphthaldehyd, Piperidin, Essigsäure-(tert-butyl)ester): 49%; IR: 1715 cm⁻¹.



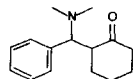
2,2-Dimethyl-3-phenyl-3-piperidinopropionsäure-(tert-butyl)ester (**5e**; aus Benzaldehyd, Piperidin, Isobuttersäure-(tert-butyl)ester): 31%; IR: 1720 cm⁻¹; Schmp. (Pikrat) 155–159° (Zers.).



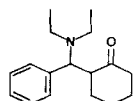
3-Piperidinoheptansäure-(tert-butyl)ester (**5f**; aus Ameisensäurepiperidid, BuLi, Essigsäure-(tert-butyl)ester): 70%; Schmp. (Pikrat) 111,2–111,4°; IR: 1725 cm⁻¹.



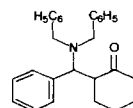
2-[3-Phenyl-1-piperidinopropyl]cyclohexanon (**5g**; aus Phenylpropionaldehyd, Piperidin, Cyclohexanon): 39%, % ds nicht bestimmt; IR: 1705 cm⁻¹.



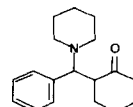
2-[α -(N,N-Dimethylamino)benzyl]cyclohexanon (**5h**; aus Benzaldehyd, Me₂NH, Cyclohexanon): 51%; ds 75%; Schmp. (Pikrat) 131,5–133,5°.



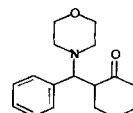
2-[α -(N,N-Diäthylamino)benzyl]cyclohexanon (**5i**; aus Benzaldehyd, Et₂NH, Cyclohexanon): 73%; ds 84%; Schmp. (Pikrat) 130,5–131,5°.



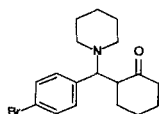
2-[α -(N,N-Dibenzylamino)benzyl]cyclohexanon (**5k**; aus Benzaldehyd, Dibenzylamin, Cyclohexanon): 17%; ds > 95%; Schmp. 162–165°.



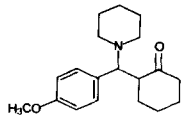
2-(α -Piperidinobenzyl)cyclohexanon (**5l**; aus Benzaldehyd, Piperidin, Cyclohexanon): 48%; ds 78%; Schmp. 99–102°.



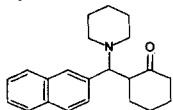
2-(α -Morpholinobenzyl)cyclohexanon (**5m**; aus Benzaldehyd, Morpholin, Cyclohexanon): 35%; ds 82%; IR: 1705 cm⁻¹.



2-(*p*-Brom- α -piperidinobenzyl)cyclohexanon (**5n**; aus *p*-Brombenzaldehyd, Piperidin, Cyclohexanon): 40%; ds 69%; IR: 1705 cm⁻¹; Schmp. 110–127°.



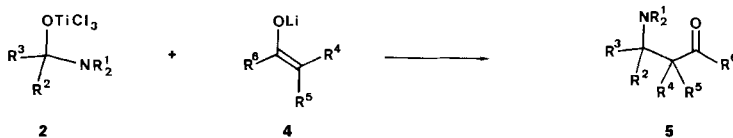
2-(*p*-Methoxy- α -piperidinobenzyl)cyclohexanon (**5o**; aus Anisaldehyd, Piperidin, Cyclohexanon): 73%; ds 66%; IR (Film): 1705 cm⁻¹.



2-[(2-Naphthyl)piperidinomethyl]cyclohexanon (**5p**; aus β -Naphthaldehyd, Piperidin, Cyclohexanon): 58%; ds 76%; IR: 1700 cm⁻¹.

^{a)} Ausbeute [%] nach Säureauszug; Diastereoisomerenreinheit (ds in %) laut ¹H-NMR. Ausser von **5b**, **5f**, **5g**, **5m** und **5o** liegen von allen Verbindungen **5** korrekte ($\pm 0.3\%$) Elementaranalysen (C,H,N) vor.

Schema 2



magnesiumorganischen Verbindungen liefern die Titanate **2** in meist guten Ausbeuten die Amine **3**.

Wir haben nun nach *Schema 2* die Titan-Reagenzien **2** mit Lithiumenolaten **4**⁷⁾ umgesetzt und isolierten in befriedigenden Ausbeuten (17–81%)⁸⁾ neuartige *Mannich-Basen 5* (Beispiele s. *Tabelle*).

Lithiumenolate **4** von Acetophenon, Aceton und Cyclohexanon wurden aus den käuflichen (Trimethylsilyl)enoläthern in THF mit MeLi erzeugt und direkt mit dem entsprechenden Titanreagenz **2** vereinigt. Die Ester-enolate wurden durch Deprotonierung der Ester mit Lithiumdiisopropylamid in Hexan erzeugt und vor dem Einsatz von Diisopropylamin befreit [14]. In den meisten Fällen hydrolysierte man die braune Reaktionsmischung⁹⁾ mit Eiswasser, fällte TiO₂ (aq.) basisch aus, filtrierte es über *Celite* ab und extrahierte die *Mannich-Basen* zur Reinigung unter Eiskühlung für kurze Zeit in eine saure Wasserphase¹⁰⁾.

In den sich von Cyclohexanon ableitenden *Mannich-Basen 5* (R⁴ \neq R⁵) lag eines der beiden möglichen Diastereomeren im Überschuss vor (66–84%, siehe die ds-Werte

⁷⁾ In den bisherigen Versuchen wurden 2 Mol-äquiv. der Enolate **4** auf 1 Mol-äquiv. der Titanate **2** eingesetzt.

⁸⁾ Ein direkter Vergleich der Ausbeuten mit denjenigen der konventionellen *Mannich*-Reaktion ist nicht möglich, da die synthetisierten Verbindungen mit einer Ausnahme noch nicht in der Literatur beschrieben wurden. Offensichtlich variieren aber auch die Ausbeuten der meist mit Formaldehyd durchgeführten normalen *Mannich*-Reaktion stark.

⁹⁾ Durch Probenentnahme bei der zu **5h** führenden Reaktion, Hydrolyse und ¹H-NMR-Analyse konnte gezeigt werden, dass nach 2 Stunden bei –70° kein Aldehyd mehr zurückgebildet wird.

¹⁰⁾ Bei den meisten Produkten **5** tritt schon auf einer Kieselgelsäule oder beim leichten Erwärmen Amin-Eliminierung ein. Nur die β -Aminoester können problemlos umkristallisiert, chromatographiert und destilliert werden.

in der *Tabelle*). Um sicherzustellen, dass die beobachtete Selektivität das Ergebnis kinetischer Steuerung ist, und nicht etwa dadurch zustande kommt, dass sich eines der Diastereoisomeren bei der wässrigen Aufarbeitung bevorzugt zersetzt, entnahmen wir bei den zu **5l**, **5n** und **5p** führenden Umsetzungen dem Reaktionsgemisch Proben, die ohne wässrige Aufarbeitung NMR-spektroskopisch untersucht wurden. In keinem der drei Fälle beobachteten wir eine nennenswerte Abweichung des Diastereoisomerenverhältnisses von dem nach wässriger Aufarbeitung gefundenen Wert. In den ¹H-NMR-Spektren der bevorzugt aus *aromatischen* Aldehyden und Cyclohexenolat gebildeten Diastereoisomeren von **5h–5p** erscheint das NCH-Proton bei tieferem Feld als bei dem im Unterschuss entstehenden Isomeren. Die Konfiguration der Produkte konnte bisher nicht zugeordnet werden. Wir hoffen, sie durch Röntgenstrukturanalyse einer der diastereoisomerenreinen *Mannich*-Basen bestimmen zu können. Deshalb möchten wir uns vorerst einer – zwangsläufig spekulativen – Diskussion des Mechanismus und des möglichen sterischen Verlaufs der Reaktion enthalten¹¹⁾.

Die hier beschriebene Methode zum erstmaligen diastereoselektiven Aufbau von *Mannich*-Basen ist sicherlich noch ausbaufähig: es gilt nun, weitere CH-acide Komponenten zu testen, die Diastereoselektivität zu erhöhen und eine enantioselektive Variante zu entwickeln, lohnenswerte Aufgaben in Anbetracht der Bedeutung von *Mannich*-Basen in der organischen Synthese [1–4].

Experimentelle Durchführung der Reaktion an einem typischen Beispiel. – *Herstellung von 2-(α -Piperidinobenzyl)cyclohexanon (5l) aus Benzaldehyd, Piperidin und Cyclohexanon.* Eine Lösung von 0,99 ml (10 mmol) Piperidin in 35 ml Hexan wurde bei -30° mit 6,25 ml BuLi (10 mmol, 1,6M in Hexan) versetzt und nach 10 Min. Rühren auf -70° abgekühlt, worauf 1,0 ml (10 mmol) Benzaldehyd zugespritzt und noch 2 Std. bei 70° weitergerührt wurde. Das Lithiumalkoholat (**1**, $R^1 = (\text{CH}_2)_5$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{H}$) wurde durch Zugabe von 1,1 ml (10 mmol) TiCl_4 zum entsprechenden Ti-Derivat **2** ummetalliert (1 Std., -70° , einige Std. RT.). Aus Cyclohexenyl-(trimethylsilyl)äther (3,85 ml, 20 mmol, in 20 ml THF) wurde mit MeLi (20 mmol, in Et_2O) das Li-Enolat erzeugt (-30° bis RT., 1 Std.). Die beiden Reagenzien wurden durch Zugabe der -70° kalten Enolatlösung zur Suspension des Ti-Derivates vereinigt. Nach 3,5 Std. bei -70° wurde die orangefarbene heterogene Mischung mit Eiswasser versetzt und so lange ohne weitere Kühlung gerührt, bis sie eine hellgelbe Farbe angenommen hatte, worauf mit 2N KOH ein pH 9–10 eingestellt und über *Celite* filtriert wurde. Die wässr. Phase wurde 3mal mit Et_2O ausgezogen und aus der vereinigten org. Phase die *Mannich*-Base **5l** in 0,1N HCl extrahiert. Aus der sauren wässr. Lösung wurde **5l** schliesslich mit 2N KOH freigesetzt (pH 9–10) und in Et_2O extrahiert. Die vereinigte Et_2O -Phase wurde getrocknet (MgSO_4), das Lösungsmittel i. RV. (ohne Erwärmen!) abgezogen und der Rückstand i. HV. vollends vom Lösungsmittel befreit: 1,30 g (48%) **5l** als orangefarbenes Öl, das durch Kratzen mit einem Glasstab kristallisierte, mit Et_2O /Pentan gewaschen wurde und danach in farblosen Körnchen vorlag, Schmp. $99\text{--}102^\circ$.

¹¹⁾ Eine Analogie zur diastereoselektiven Aldoladdition drängt sich auf, ist aber wegen der elektronischen und sterischen Unterschiede zwischen den an den beiden Prozessen beteiligten funktionellen Gruppen ($\text{C}=\text{NR}_2^+$ und $\text{C}-\dot{\text{N}}\text{R}_2$ vs. $\text{C}=\text{O}$ und $\text{C}-\text{O}-\text{Metall}$) alles andere als zwingend!

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Hellmann & G. Opitz*, in « α -Aminoalkylierungen», Verlag Chemie, Weinheim, 1960; *B. Reichert*, in «Die Mannich-Reaktion», Springer-Verlag, Berlin, 1959.
- [2] *H. Böhme & H. G. Viehe*, in «Iminium Salts in Organic Chemistry», Part 1 and 2, John Wiley & Sons, New York, 1976.
- [3] *F. F. Blicke*, *Org. Reactions* 1, 303 (1942); *J. H. Brewster*, *Org. Reactions* 7, 99 (1953).
- [4] *M. Tramontini*, *Synthesis* 1973, 703.
- [5] *B. Weidmann & D. Seebach*, *Angew. Chem.* 95, 12 (1983); *ibid. Int. Ed.* 22, 31 (1983).
- [6] *D. Seebach, B. Weidmann & L. Widler*, in 'Modern Synthetic Methods 1983', Vol. 3, Salle + Sauerländer, Aarau und J. Wiley & Sons, New York, 1983.
- [7] *D. Seebach, A. K. Beck, M. Schiess, L. Widler & A. Wonnacott*, *Pure Appl. Chem.* 55, 1807 (1983).
- [8] *M. T. Reetz*, *Topics Curr. Chem.* 106, 1 (1982).
- [9] *H. W. Gschwend & H. R. Rodriguez*, *Org. Reactions* 26, 1 (1979), und dort zit. Lit.
- [10] *D. L. Comins & J. D. Brown*, *Tetrahedron Lett.* 1981, 4213.
- [11] *D. L. Comins, J. D. Brown & N. B. Manlo*, *Tetrahedron Lett.* 1982, 3979.
- [12] *D. Seebach & Th. Weber*, *Tetrahedron Lett.* 1983, 3315.
- [13] *R. Georgi & A. Schwyzer*, *J. Prakt. Chem.* 86, 273 (1912).
- [14] *M. W. Rathke & D. F. Sullivan*, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3050 (1973).