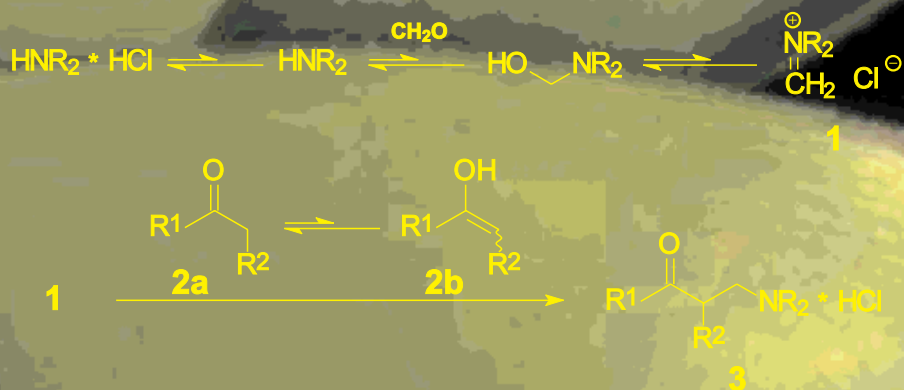
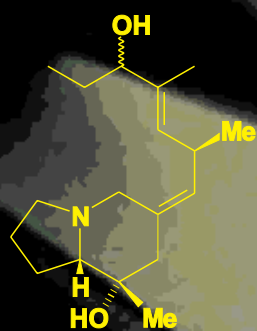


Was hat Carl Mannich



Dendrobates pumilio
(Costa Rica)



Pumiliotoxin

mit Fröschen zu tun ?

Moderne Varianten der Mannich-Reaktion

Michael Arend, Bernhard Westermann und Nikolaus Risch*

Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Mannich-Reaktion als klassische Methode zur Herstellung von β -Aminoketonen und -aldehyden (Mannich-Basen) zählt zu den wichtigen Grundreaktionen der Organischen Chemie und ist der Schlüsselschritt in zahlreichen Wirk- und Naturstoffsynthesen. Mannich-Basen und die daraus erhältlichen Derivate wie 1,3-Aminoalkohole oder Michael-Acceptoren haben ein außerordentlich hohes Anwendungspotential – unter anderem in der Medizin oder als Synthesebausteine. Nach modernen Maßstäben sind die Möglichkeiten der klassischen intermolekularen Mannich-Reaktion allerdings eher bescheiden. So ist ihre Bandbreite begrenzt (z.B. Beschränkung auf Aminomethylierungen), und häufig kommt

es zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte. Außerdem läßt sich in der Regel die Regio- und Stereoselektivität nur unzureichend kontrollieren. Wegen der großen Attraktivität von Mannich-Basen und deren Derivaten ist es daher eine besondere Herausforderung, diese Einschränkungen zu überwinden. Moderne Varianten, die das Spektrum der klassischen intermolekularen Mannich-Reaktion deutlich erweitern sowie eine effektive Kontrolle der Regio- und Stereoselektivität ermöglichen, bilden deshalb einen Schwerpunkt dieses Aufsatzes. Intramolekulare Mannich-Reaktionen sind im Vergleich zu intermolekularen Reaktionsvarianten wesentlich vielseitiger einsetzbar und haben daher die

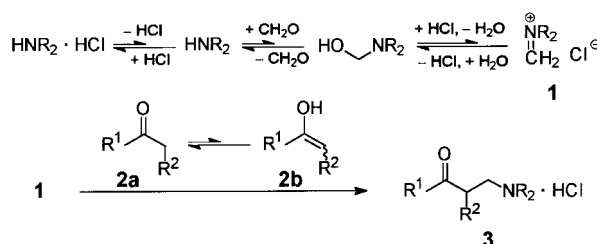
Phantasie der Chemiker seit jeher in ganz besonderem Maße beflügelt. So werden intramolekulare Mannich-Reaktionen in biomimetischen Synthesen von Naturstoffen genutzt. Mannich-Reaktionen können auch Bestandteil von Dominoreaktionssequenzen sein, welche oft elegante und häufig verblüffend einfache Synthesen komplexer Zielmoleküle ermöglichen. Aktuelle Anwendungen dieser Chemie zur Herstellung von Wirk- und Naturstoffen werden vorgestellt.

Stichwörter: Aminoalkylierungen • Asymmetrische Synthesen • Biomimetische Synthesen • Dominoreaktionen • Mannich-Basen

1. Einleitung

Aminoalkylierungen von CH-aciden Verbindungen wurden bereits im 19. Jahrhundert von mehreren Autoren beschrieben. Es ist jedoch das Verdienst von Carl Mannich, als erster die umfassende Bedeutung dieses Reaktionstyps erkannt und durch systematische Erforschung auf eine breite Basis gestellt zu haben. Seither gehört die Reaktion, welche nun seinen Namen trägt, zu den bedeutendsten C-C-Verknüpfungsreaktionen der Organischen Chemie.^[1, 2]

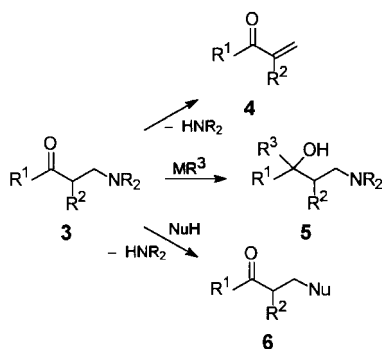
Als CH-acide Substrate für Mannich-Reaktionen dienen zumeist enolisierbare Aldehyde oder Ketone, die – bei der gängigsten Reaktionsvariante – mit Formaldehyd und einem Aminhydrochlorid in einem protischen Lösungsmittel erhitzt werden. Ein vereinfachter Mechanismus ist in Schema 1



Schema 1. Vereinfachter Mechanismus der Mannich-Reaktion.

dargestellt. Man nimmt an, daß sich über Gleichgewichtsreaktionen in winzigen Mengen Methyleniminiumsalze **1** bilden, die mit den ebenfalls nur in geringen Gleichgewichtskonzentrationen vorliegenden Enolautomeren **2b** der Carbonylverbindungen **2a** zu den Hydrochloriden der β -Aminocarbonylverbindungen **3** reagieren. Diese Mannich-Basen sind vielseitige Synthesebausteine, die man leicht in wertvolle Derivate überführen kann (Schema 2): Hierzu zählen Michael-Acceptoren **4** (Eliminierung des Amins HNR_2), 1,3-Aminoalkohole **5** (Reduktion oder Addition metallorganischer Verbindungen) sowie funktionalisierte Carbonylverbindungen.

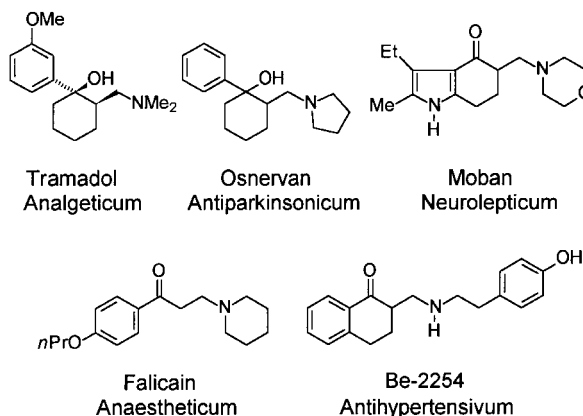
[*] Prof. Dr. N. Risch, Dr. M. Arend, Priv.-Doz. Dr. B. Westermann
 Fachbereich Chemie und Chemietechnik der
 Universität-Gesamthochschule Paderborn
 Warburger Straße 100, D-33098 Paderborn
 Fax: (+49) 5251-60-3245
 E-mail: nr@chemie.uni-paderborn.de



Schema 2. Mannich-Basen als Synthesebausteine.

dungen **6** (Substitution von NR_2 durch Nucleophile).^[1] Mannich-Basen und deren Derivate haben viele attraktive Anwendungen, z. B. im Pflanzenschutz oder in der Lack- und Polymerchemie als Härter, Vernetzer und Reaktionsbeschleuniger.^[1] Das mit Abstand wichtigste Einsatzgebiet ist nach wie vor die Herstellung von Wirkstoffen für Arzneimittel (Schema 3);^[1, 3] ein aktuelles Forschungsfeld ist die Verwendung von Mannich-Basen in der Krebsmedizin als Cytostatica oder Tyrosinkinase-Inhibitoren.^[3c,d]

Die klassische intermolekulare Mannich-Reaktion ist mit gravierenden Nachteilen behaftet:^[1] Als Folge der drastischen Reaktionsbedingungen und der langen Reaktionszeiten tre-



Schema 3. Anwendungen von Mannich-Basen und Derivaten in der Medizin.

ten oft unerwünschte Nebenreaktionen auf. Hier sind vor allem Deaminierungen und die Bildung von Methylenbis-ketonen **7** zu nennen. Außerdem entstehen einheitliche Produkte **3** in der Regel nur bei Verwendung sekundärer Amine. Setzt man als Aminkomponente dagegen primäre Amine oder Ammoniak ein, so können diese unter Ersatz aller am Stickstoffatom verfügbaren H-Atome weiterreagieren, so daß neben **3** oft auch Mannich-Basen wie **8** und **9** gebildet werden. Ketone mit zwei reaktionsfähigen α -Positionen müssen oft im großen Überschuß eingesetzt werden, da sonst auch Bis-

Nikolaus Risch, geboren 1949 in Lemgo, studierte Chemie an der Technischen Universität Braunschweig und promovierte dort 1975 bei H. Brockmann über die Strukturaufklärung und Partialsynthese von Bacteriochlorophyllen. Nach einem Jahr als Postdoc in der Abteilung Niedermolekulare Naturstoffe der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig wechselte er 1976 als Wissenschaftlicher Assistent an die Fakultät für Chemie der neu gegründeten Universität Bielefeld. Nach der Aufbauphase habilitierte er sich 1984



N. Risch



M. Arend

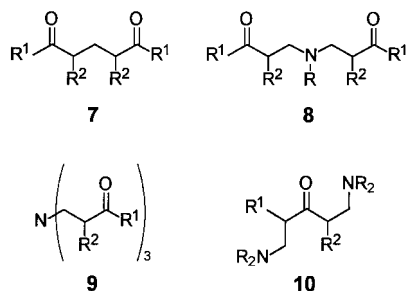


B. Westermann

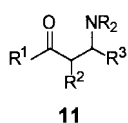
mit Arbeiten auf dem Gebiet der organischen Synthese. 1992 nahm er einen Ruf als Professor an die Universität-GH Paderborn an. Seine Forschungsgebiete sind die Entwicklung und Anwendung moderner Syntheseverfahren (Domino-reaktionen, neuartige Fragmentierungen, Bausteine für die supramolekulare Chemie, stereoselektive Reaktionen) sowie präparative und analytische Aspekte der photodynamischen Therapie mit Derivaten natürlicher Tetrapyrrolfarbstoffe.

Michael Arend, geboren 1966 in Paderborn, studierte von 1987 bis 1993 Chemie an der Universität-GH Paderborn und promovierte 1996 bei N. Risch über regio- und stereoselektive Synthesen von Mannich-Basen. Im Sommer 1997 erhielt er ein Feodor-Lynen-Stipendium der Alexander-von-Humboldt-Stiftung und arbeitet seither als Postdoc an der University of Florida, Gainesville (USA), bei A. R. Katritzky.

Bernhard Westermann, geboren 1962 in Oelde, Westfalen, studierte von 1981 bis 1986 Chemie an der Universität-GH Paderborn und promovierte 1989 bei H.-J. Altenbach über ferroelektrische Flüssigkristalle. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der University of Toronto bei J. B. Jones fertigte er seine Habilitation an, die 1997 abgeschlossen wurde. Seine Forschungsschwerpunkte liegen in der enzymkatalysierten Bereitstellung enantiomerenreiner Synthesebausteine und der Naturstoffsynthese.



Mannich-Basen **10** entstehen können. Handelt es sich um unsymmetrische Ketone, so tritt ein weiteres Problem auf: Die Regioselektivität läßt sich vielfach nur unzureichend kontrollieren und wird stark von den Reaktionsbedingungen beeinflusst. Darüber hinaus kann man Formaldehyd, von wenigen Ausnahmen einmal abgesehen,^[4] nicht durch andere Aldehyde ersetzen. Deshalb sind die Mannich-Basen **11**, die



sicherlich ähnlich vielseitig einsetzbar wären wie die entsprechenden aminomethylierten Carbonylverbindungen **3**, nicht auf diesem Weg zugänglich. Zudem lassen sich so in der Regel nur Ketone und Aldehyde, nicht hingegen andere Carbonylverbindungen wie Carbonsäuren und deren Derivate aminomethylieren, und auch für die enantioselective Synthese von β -Aminoketonen und -aldehyden ist die klassische Mannich-Reaktion nicht geeignet. Die meisten medizinischen Wirkstoffe, die sich von Mannich-Basen ableiten, werden daher bislang als Racemate eingesetzt. Enantiomerenreine Mannich-Basen und deren Derivate verwendet man nur dann zur Herstellung von Medikamenten, wenn sie durch Racematspaltung zugänglich sind.^[1, 3a,b] Dieser Nachteil fällt umso stärker ins Gewicht, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Bedeutung stereochemisch einheitlicher Wirkstoffe ständig zunimmt (Vermeidung von Isomerenballast und von unerwünschten Nebenwirkungen).^[5]

Wegen der hohen Attraktivität von Mannich-Basen hat es nicht an Versuchen gemangelt, für diese Bausteine Synthesen zu finden, die nicht mit den Einschränkungen der klassischen Mannich-Reaktion behaftet sind. So existieren mittlerweile zahlreiche Methoden, um β -Aminoaldehyde und -ketone^[6] oder -carbonsäurederivate^[7] auf indirektem Weg, d.h. nicht durch Aminomethylierung oder -alkylierung von Carbonylverbindungen zu synthetisieren. Moderne Varianten der Mannich-Reaktion ermöglichen jedoch durch den Einsatz von vorgeformten Elektrophilen (z.B. Iminiumsalzen, Iminen) oder Nucleophilen (z.B. Enolaten, Enolethern, Enaminen) einen deutlich einfacheren Zugang zu β -Aminocarbonylverbindungen. Auf diese Weise können alle wesentlichen Einschränkungen der klassischen Mannich-Reaktion überwunden werden. Die Leistungsfähigkeit und die Vielseitigkeit dieser Methode wurden bereits bei der Herstellung von β -Aminosäuren und β -Lactamen eindrucksvoll unter Beweis gestellt. Weil diese Arbeiten aber bereits umfassend dokumentiert wurden,^[7a, 8, 9] beschränken wir uns hier auf moderne Verfahren zur Aminomethylierung oder -alkylierung von Ketonen und Aldehyden. Ein Schwerpunkt liegt auf stereo- und regioselektiven Reaktionen, hier wurden in den letzten Jahren beachtliche Fortschritte erzielt.

Intramolekulare Mannich-Reaktionen haben ein wesentlich größeres Anwendungsspektrum als die klassischen intermolekularen Varianten. Ihr außerordentlich hoher Wert – insbesondere als Schlüsselschritt in Dominoreaktionssequenzen – wurde schon früh erkannt und unter anderem für biomimetische Naturstoffsynthesen genutzt. Seit den ersten bahnbrechenden Arbeiten wie der Robinson-Tropinonsynthese^[10a] hat diese Chemie eine stürmische Entwicklung durchlaufen. Moderne Methoden wie die Kupplung [3,3]-sigmatroper Umlagerungen mit intramolekularen Aminoalkylierungen oder neue leistungsstarke Verfahren zur Bildung von Iminiumsalzen unter milden Reaktionsbedingungen ermöglichen mittlerweile einen einfachen, hoch regio- und stereoselektiven Zugang zu einer großen Zahl komplexer Zielmoleküle. Dank ihres einzigartigen Synthesepotentials – von Heathcock einmal treffend mit dem Schlagwort „Magic Mannich“^[10b] charakterisiert – hat die intramolekulare Mannich-Reaktion auch heute nichts von ihrer Faszination eingebüßt. Sie ist im besten Sinne des Wortes ein junggebliebener Klassiker, der den Anforderungen der modernen Synthesechemie vollkommen gerecht wird. In diesem Aufsatz sollen moderne Varianten und aktuelle Anwendungen der intramolekularen Mannich-Reaktion besprochen werden.

Bislang wurden vinyloge Varianten der Mannich-Reaktion (γ -Aminoalkylierungen α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen und -derivate) nur recht selten beschrieben. Man beginnt erst allmählich, das enorme Potential dieser Reaktion für Synthesen zu nutzen. Insbesondere die Möglichkeit, mit der vinylogen Mannich-Reaktion einen einfachen Zugang zu komplexen, hochfunktionalisierten Verbindungen zu schaffen, die auf anderem Weg nicht oder nur schlecht zugänglich sind, beflügelt hierbei die Phantasie der Chemiker. Aktuelle Anwendungen zur Synthese von Wirk- und Naturstoffen sollen vorgestellt werden.

2. Vorgeformte Mannich-Reagentien – Frischzellen für den Klassiker

2.1. Allgemeines

Die gravierenden Einschränkungen der klassischen Mannich-Reaktion einerseits und die vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten von β -Aminocarbonylverbindungen andererseits^[1] führten zur Suche nach deutlich leistungsfähigeren Synthesemethoden. Der Schlüssel zum Erfolg ist der Einsatz von vorgeformten Mannich-Reagentien.^[8c] Die im Vergleich zu den klassischen Mannich-Bedingungen sehr viel höheren Elektrophilkonzentrationen ermöglichen niedrigere Reaktionstemperaturen und erheblich kürzere Reaktionszeiten, so daß sich unerwünschte Nebenreaktionen oft auch bei empfindlichen Substraten vermeiden lassen. Außerdem kann man auf den Einsatz protischer Lösungsmittel verzichten und damit anstelle der Carbonylverbindungen wesentlich reaktivere Syntheseäquivalente wie Enolate verwenden. Auf diese Weise kann man auch Edukte erfolgreich umsetzen, bei denen die klassische Mannich-Reaktion gewöhnlich versagt, beispielsweise sterisch sehr anspruchsvolle Substrate oder Carbonsäurederivate. Außerdem lassen sich so nicht nur

Aminomethylierungen sondern auch Aminoalkylierungen durchführen, und darüber hinaus wird die Möglichkeit zur effektiven Kontrolle der Regio- und Stereoselektivität geschaffen. Die wichtigsten Mannich-Reagentien werden im folgenden kurz besprochen.

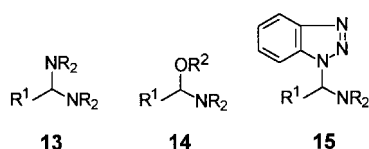
2.2. Imine

Imine **12** ($R^1 = \text{Alkyl, Aryl}$)^[11] sind meistens deutlich weniger elektrophil als die entsprechenden Aldehyde. Dieses Manko läßt sich aber häufig durch Aktivierung mit Lewis-Säuren überwinden. Beim Einsatz enolisierbarer Imine sollte zur Vermeidung aldolartiger Selbstkondensationsreaktionen unter möglichst milden Bedingungen gearbeitet werden.^[8c] Formaldehydimine ($R^1 = \text{H}$) sind im allgemeinen nur bei tiefen Temperaturen beständig. Man stellt sie deshalb am besten in situ her oder verwendet geeignete Syntheseäquivalente.^[8c, 12]

Imine **12** und verwandte Verbindungen wurden schon oft mit gutem Erfolg zur stereoselektiven Aminoalkylierung von Carbonsäurederivaten eingesetzt.^[7a, 8, 9] Es ist daher erstaunlich, daß bislang nur wenige Arbeiten über die Verwendung von Iminen zur stereoselektiven Synthese von β -Aminoketonen oder -aldehyden existieren.^[13] Die Möglichkeiten dürften hier nicht einmal annähernd ausgeschöpft sein.

2.3. Aminale und N,O-Acetale

Aminale **13** und N,O-Acetale **14** ähneln in ihrer Elektrophilie den Iminen. Sie müssen daher in den meisten Fällen

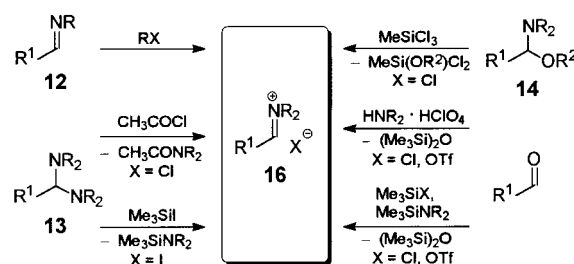


durch Lewis-Säuren aktiviert werden, um mit Nucleophilen reagieren zu können. Hierbei wurde vielfach – oft ohne genaue Überprüfung – die Bildung von Iminiumstufen postuliert (S_N1 -artiger Mechanismus). Es gibt jedoch Indizien dafür, daß dies – auch in Gegenwart von Lewis-Säuren – nicht notwendigerweise der Fall sein muß.^[14] Als Mannich-Reagentien werden im allgemeinen Aminale **13** und N,O-Acetale **14** verwendet, die sich von nicht enolisierbaren Aldehyden ableiten (in der Regel $R^1 = \text{H}$ oder Aryl). Der Grund hierfür mag sein, daß Derivate von Aldehyden mit α -H-Atomen dazu neigen, sich beim Erwärmen oder durch Säurekatalyse unter Eliminierung von Aminen oder Alkoholen zu zersetzen.^[15] Die Benzotriazolaminale **15** nehmen eine Sonderstellung ein. Diese leicht zugänglichen Verbindungen eignen sich auch dann gut zur Aminoalkylierung, wenn es sich um Derivate enolisierbarer Aldehyde und Ketone oder primärer Amine handelt.^[12b] Benzotriazolaminale **15** wurden auch zur Synthese von β -Aminocarbonylverbindungen eingesetzt.^[16]

Die Nutzung von Aminen **13** und N,O-Acetalen **14** als Mannich-Reagentien steckt noch in den Anfängen, wenngleich bereits beachtliche Resultate erzielt wurden. Herausragende Beispiele sind die regio- und enantioselektive Synthese von β -Aminoketonen durch Aminomethylierung von Silylenolthern,^[17] die Verwendung des N,O-Acetals $\text{MeOCH}_2\text{N}(\text{SiMe}_3)_2$ ^[18] als Syntheseäquivalent für $[\text{H}_2\text{CNH}_2]^+$ und die diastereoselektive Aminoalkylierung von Enolaten mit Aminen^[16b,d, 19] oder in situ gebildeten N,O-Acetalen.^[20]

2.4. Iminiumsalze

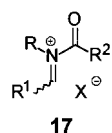
Iminiumsalze **16** sind meistens problemlos aus Grundchemikalien zugänglich.^[21] Man kann sie unter anderem durch Alkylierung von Iminen **12**,^[21b] durch Spaltung von Aminen **13** (z. B. mit CH_3COCl ^[8a, 22a,b] oder Me_3SiI ^[22c]) oder N,O-Acetalen **14** (z. B. mit MeSiCl_3 ,^[22d,e] welches gut zur Herstellung sterisch anspruchsvoller Iminiumsalze wie $[\text{H}_2\text{C}=\text{N}(\text{iPr})_2]^+\text{Cl}^-$ ^[22f] geeignet ist) erhalten. Aldehyde lassen sich auch direkt durch Umsetzung mit $\text{HNR}_2 \cdot \text{HClO}_4$ ^[22g,h] oder mit Me_3SiNR_2 und Me_3SiX ($\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3, \text{Cl}$)^[22i,j] zu den entsprechenden Iminiumsalzen umsetzen (Schema 4). Leistungsstarke Synthesemethoden sind auch die Reaktion von Enaminen mit Protonensäuren wie HCl ^[22k] oder die Bildung von Iminiumsalzen aus Aminoxyden durch die Polonovski-Potier-Reaktion.^[22m]



Schema 4. Synthese von Iminiumsalzen. Tf = Trifluormethansulfonyl.

Die Iminiumsalze **16** sind wegen ihrer im Vergleich zu Iminen, Aminen und N,O-Acetalen höheren Elektrophilie die am häufigsten zur Synthese von β -Aminoketonen und -aldehyden verwendeten Mannich-Reagentien.^[8c, 23] Sie eignen sich auch gut zur Herstellung von β -Aminocarbonylsäuren.^[8c, 24] Allerdings beschränkt sich die präparative Anwendung von Iminiumsalzen bisher im wesentlichen auf drei Verbindungen: das Eschenmoser-Salz $[\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}_2]^+\text{I}^-$ **16a**,^[22c, 25a] das entsprechende von Kinast und Tietze populär gemachte Chlorid **16b**^[22b] und das von Potier et al. eingeführte Trifluoracetat **16c**.^[25b] Anders als die typischen Salze **16a** und **16b** (beide sind kommerziell erhältlich) handelt es sich bei **16c** um eine destillierbare Flüssigkeit.^[25c] Ternäre Iminiumsalze **16** ($R^1 \neq \text{H}$) wurden bislang kaum für Mannich-Reaktionen genutzt.^[24a, 26] Es deutet jedoch vieles darauf hin, daß sie im Vergleich zu anderen Mannich-Reagentien deutliche Vorteile aufweisen. Ihr Einsatz ermöglicht unter anderem eine wirksame Kontrolle der Regio- und Stereoselektivität von Aminoalkylierungen.^[24a, 26a-d]

Iminiumsalze **16** sind meist hygroskopisch und hydrolyseempfindlich. Unter Ausschluß von Feuchtigkeit kann man sie jedoch im allgemeinen auch über einen längeren Zeitraum lagern. Allerdings sind Salze mit α -H-Atomen oft weniger beständig.^[21, 22k] In solchen Fällen verwendet man am besten Perchlorate oder Salze mit komplexen Anionen (z. B. $[\text{AlCl}_4]^-$, $[\text{SbCl}_6]^-$),^[8a, 22k, 27] die meist deutlich stabiler und weniger hydrolyseempfindlich sind als Salze mit einfachen Anionen (z. B. Cl^-). Häufig ist es auch vorteilhaft, Iminiumsalze **16** in situ herzustellen.^[26a, 28] Die Reaktivität von **16** gegenüber Nucleophilen^[29] nimmt erfahrungsgemäß in der Reihe $\text{R}^1 = \text{H} > \text{Aryl} > \text{Alkyl}$ ab. Demgegenüber gibt es keine sicheren Belege für einen Einfluß der Anionen auf die Reaktivität von Iminiumsalzen. Etwaige Unterschiede sind vermutlich vor allem auf Löslichkeitseffekte zurückzuführen.^[25c] Um eine möglichst gute Löslichkeit der Iminiumsalze und damit eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit sowie einen einheitlichen Reaktionsverlauf zu gewährleisten, verwendet man am besten polare aprotische Lösungsmittel wie MeCN, DMF oder CH_2Cl_2 . Ein nennenswerter Einfluß der Anionen auf den stereochemischen Verlauf der Addition von Nucleophilen an Iminiumsalze **16** wird im allgemeinen nicht beobachtet^[26a–d, 30a] – eine Ausnahme ist die Aminomethylierung des Trimethylsilylenolethers von Campher^[30b] mit **16a** oder **16b**. Allerdings können Anionen Nebenreaktion verursachen: So kann Iodid zur Bildung von unerwünschten Nebenprodukten führen.^[8c]



Betrachtet man neuere Entwicklungen und die zahlreichen attraktiven Anwendungen der verwendeten *N*-Acyliminiumsalze **17**,^[31] so ist davon auszugehen, daß die präparativen Möglichkeiten der Iminiumsalze **16** – trotz der im Vergleich zu **17** geringeren Elektrophilie – noch lange nicht ausgeschöpft sind.

3. Intermolekulare Aminomethylierungen und -alkylierungen: Kontrolle der Regio- und Stereoselektivität, Wege zur effizienten Synthese neuartiger β -Aminoketone und -aldehyde

3.1. Carbonylverbindungen

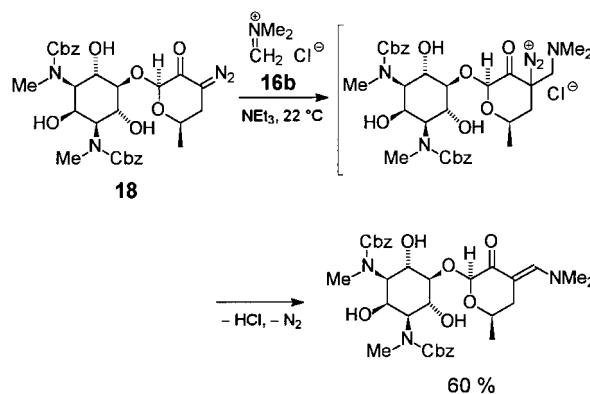
Methyleniminiumsalze **16** ($\text{R}^1 = \text{H}$) eignen sich ausgezeichnet zur Aminomethylierung von Carbonylverbindungen. Insbesondere Ketone^[22b, 32] und Aldehyde^[22b, 33] lassen sich so unter milden Bedingungen in die entsprechenden Mannich-Basen überführen. Diese Methode liefert häufig auch dann noch gute Ergebnisse, wenn die klassische Mannich-Reaktion versagt oder nur schlechte Ausbeuten liefert. So kann man auch sterisch anspruchsvollere Carbonylverbindungen aminomethylieren (Tabelle 1, Nr. 1, 2) oder empfindliche Mannich-Basen synthetisieren (Tabelle 1, Nr. 3, 4). Bei der Aminomethylierung von Aldehyden RCH_2CHO isoliert man trotz milder Reaktionsbedingungen oft nur α -Methylenaldehyde, da die primär gebildeten β -Aminoaldehyde recht instabil sind (Tabelle 1, Nr. 5, 6). Besonders bemerkenswert ist, daß man häufig selbst hochfunktionalisierte Carbonylverbindungen wie **18**^[34] problemlos mit Methyleniminiumsalzen umsetzen kann, ohne daß unerwünschte

Tabelle 1. Aminomethylierung von Carbonylverbindungen mit $[\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}_2]^+\text{Cl}^-$ **16b**.

Nr.	Carbonylverbindung	Produkt	Ausb. [%]	Lit.
1			53 ^[a]	[22b]
2			82 ^[b]	[22b]
3			87 ^[c]	[32e]
4			83 ^[c,d]	[32g]
5			62 ^[e]	[33b]
6			78 ^[e]	[33b]

[a] MeCN, Rückfluß, 45 min. [b] MeCN, 20°C, 2 h. [c] Löst man das Hydrochlorid in Wasser, so zersetzt es sich sofort. [d] MeCN, 20°C, 3 min. [e] CH_2Cl_2 , 20°C, 15 h. Der Aldehyd wird vor der Zugabe des Iminiumsalzes durch Swern-Oxidation (DMSO , $(\text{COCl})_2$, NEt_3) des entsprechenden Alkohols in situ hergestellt. Die Ausbeute bezieht sich auf den Alkohol. Unter den Reaktionsbedingungen kommt es zur Deaminierung des primär gebildeten β -Aminoaldehydes. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Nebenprodukte auftreten (Schema 5). Es wurde auch versucht, die Regioselektivität der Aminomethylierung von Ketonen durch den Einsatz von Iminiumsalzen zu verbessern. Die Wahl des Reaktionsmediums ist hierbei von entschei-



Schema 5. Aminomethylierung der hochfunktionalisierten Carbonylverbindung **18**. Cbz = Benzyloxycarbonyl.

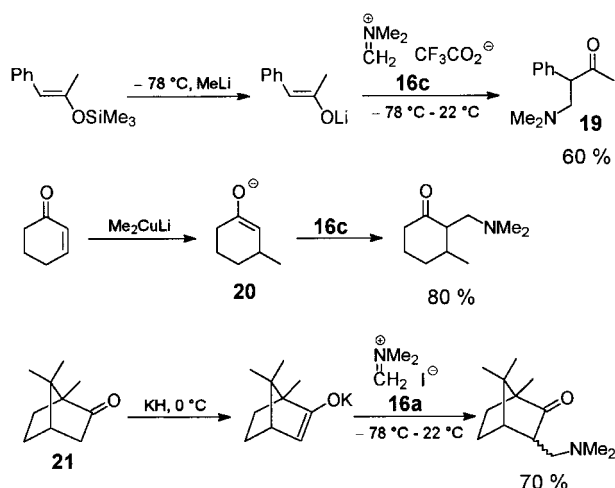
dender Bedeutung: Bei Umsetzungen in Trifluoressigsäure (Rückfluß, 12–48 h) wird bevorzugt die höher substituierte α -Position des Ketons angegriffen, in Acetonitril (Rückfluß, 72–96 h) findet man die umgekehrte Regioselektivität.^[35] Mittlerweile existieren jedoch regioselektive Varianten der Mannich-Reaktion, die wesentlich schonender und leistungsfähiger sind (siehe die folgenden Abschnitte).

Außer Methyleniminiumsalzen werden auch andere Reagentien mit Ketonen und Aldehyden zu Mannich-Basen oder

den entsprechenden α -Methylen-carbonylverbindungen umgesetzt. Es handelt sich hierbei um Imine **12** (meist Derivate aromatischer Aldehyde und Amine),^[8c] Aminale **13**,^[36a–e] N,O-Acetale **14**^[36f] oder tertiäre Iminiumsalze **16** ($R^1 \neq H$).^[26e,h]

3.2. Enolate

Traditionell setzt man vor allem die Methyleniminiumsalze **16a–c**^[16b, 25c, 30b, 37] mit den Enolaten von Aldehyden oder Ketonen um. Diese werden zumeist durch Reaktion von Trimethylsilylenolethern^[25c, 37c,e] oder Enolcarbonaten^[37a,f] mit MeLi oder durch Deprotonierung der Carbonylverbindung mit KH^[25c, 30b, 37d] oder Li[N(SiMe₃)₂]^[16b] in situ gebildet (anders als bei der Deprotonierung von Carbonsäurederivaten ist Lithiumdiisopropylamid (LDA) hier oft weniger geeignet^[25c, 37d]). Durch den zusätzlichen experimentellen Aufwand ist die Verwendung von Enolaten nur in bestimmten Fällen sinnvoll, z.B. wenn man β -Aminoketone wie **19**^[25c] regioselektiv synthetisieren will (Schema 6). Eine elegante

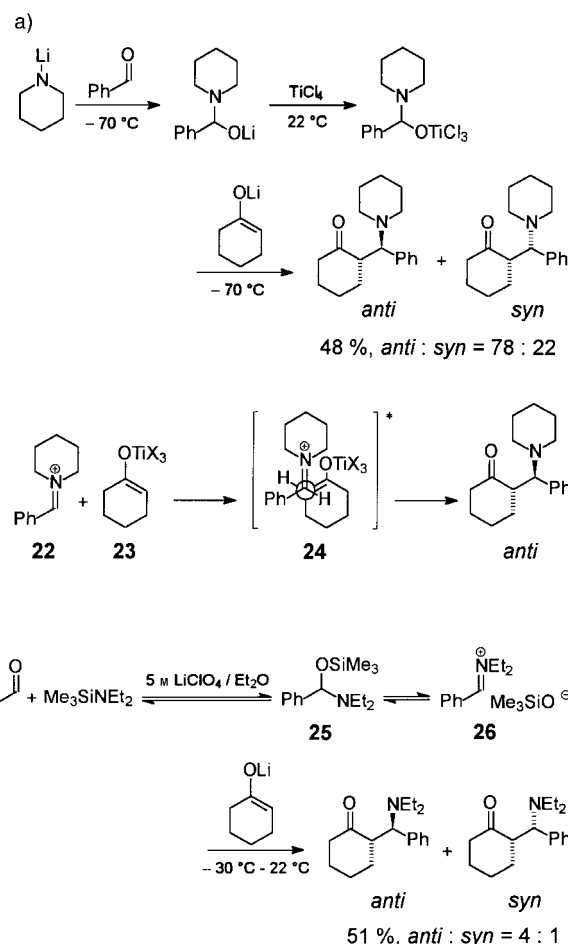


Schema 6. Aminomethylierung von Enolaten mit Iminiumsalzen.

Variante ist die Aminomethylierung von Enolaten wie **20**,^[37c] die in situ durch Addition von Nucleophilen an α,β -ungesättigte Ketone entstehen. Nach der Umwandlung in die Enolate können auch sterisch gehinderte Ketone wie Campher **21**^[30b, 25c] problemlos aminomethyliert werden (Schema 6).

Ketonenolate reagieren ähnlich wie Esterenolate^[8c] wegen ihrer hohen Nucleophilie auch mit Mannich-Reagentien, die sich nicht von Formaldehyd ableiten. Ihr Einsatz ermöglicht es daher, den Rahmen der klassischen Mannich-Reaktion von der Aminomethylierung zur Aminoalkylierung zu erweitern. Die Umsetzung von Lithiumenolaten (Derivaten von Cyclohexanon, Aceton oder Acetophenon) mit in situ (aus sekundären Aminen und aromatischen oder aliphatischen Aldehyden) gebildeten N,O-Acetalen ist die erste breit anwendbare Methode zur Aminoalkylierung von Ketonen.^[20c] Bei Aminoalkylierungen des Cyclohexanonolates beobachtet man, daß bevorzugt die entsprechenden *anti*-Mannich-Basen gebildet werden. Das Diastereomerenverhältnis *anti*:

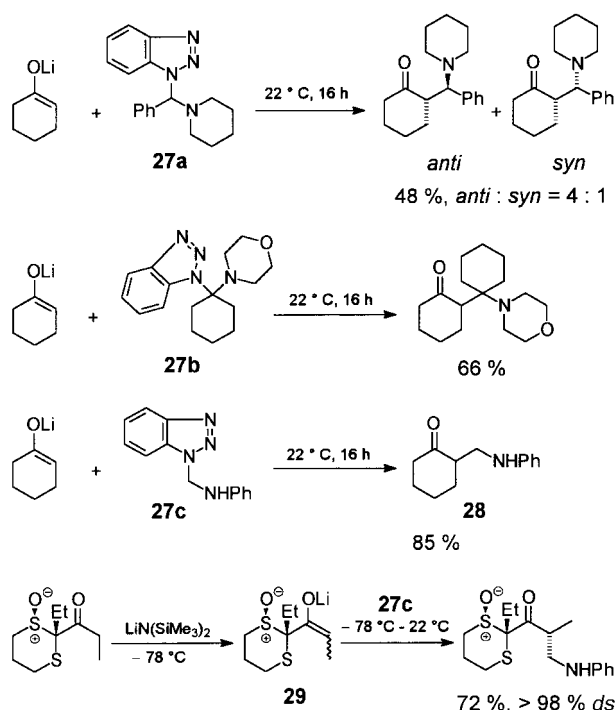
syn liegt in der Regel bei ca. 4:1, ein Beispiel ist in Schema 7a dargestellt.^[20c] Als Ursache der *anti*-Diastereoselektivität vermuten Seebach et al., daß eine Iminiumzwischenstufe **22** entsteht. Diese soll mit dem in situ gebildeten Titanenolat **23** über einen aldolanalogen, durch elektrostatische Kräfte stabilisierten Übergangszustand **24** reagieren (Schema 7a).^[20b] Der Mechanismus kann jedoch nicht als gesichert gelten, denn eine systematische Untersuchung steht noch aus.^[38] Eine verwandte Methode ist die LiClO₄-induzierte



Schema 7. a) Diastereoselektive Aminoalkylierung eines Enolates mit einem in situ hergestellten N,O-Acetal. b) Diastereoselektive LiClO₄-induzierte Dreikomponenten-Aminoalkylierung eines Ketonolates.

Dreikomponenten-Aminoalkylierung (Schema 7b): Hierbei wird z.B. Lithiumcyclohexanonolat mit *N*-Trimethylsilyldiethylamin und Benzaldehyd in einer 5 M LiClO₄-Lösung in Diethylether aminoalkyliert.^[20a] Man geht davon aus, daß sich zunächst das N,O-Acetal **25** in situ bildet, welches möglicherweise im Gleichgewicht steht mit dem Iminiumsalz **26**, das mit dem Enolat zu den diastereomeren β -Aminoketonen reagiert. Die bevorzugte Bildung des *anti*-Diastereomers wird entsprechend der Deutung von Seebach et al. (vergleiche **24**) mit einem aldolartigen, durch elektrostatische Kräfte stabilisierten Übergangszustand erklärt.^[20a]

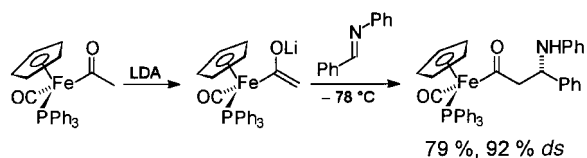
Auch vorgeformte Benzotriazolaminale **27** wurden zur Aminoalkylierung und -methylierung von Ketonenolaten eingesetzt (Schema 8): Die Vorteile dieser Methode sind die



Schema 8. Aminoalkylierung von Enolaten mit Benzotriazolaminale.

breite Anwendbarkeit und die einfache Reaktionsführung. So kann man Benzotriazolaminale wie **27a**^[16d] zur Synthese von Mannich-Basen nutzen. Katritzky und Harris vermuten, daß die beobachtete *anti*-Diastereoselektivität^[39] auf die bevorzugte Deaminierung des *syn*-Diastereomers zurückzuführen ist.^[16d] Als Nebenprodukt erhält man das vermutlich durch Eliminierung von Piperidin gebildete Benzylidencyclohexanon in 25% Ausbeute. Neben Benzotriazolaminale, die sich von Benzaldehyd herleiten, kann man auch Derivate enolisierbarer Aldehyde (Acetaldehyd, Isobutyraldehyd) zur Synthese von β -Aminoketonen verwenden. Darüber hinaus lassen sich Enolate sogar mit Benzotriazolaminale von Ketonen (wie **27b**) aminoalkylieren.^[16d] Es ist auch möglich, mit dieser Methode sekundäre Mannich-Basen wie **28** herzustellen, indem man Enolate mit Derivaten primärer Amine umsetzt (z. B. **27c**).^[16d] **27c** eignet sich zudem gut zur hochdiastereoselektiven Aminomethylierung chiraler Enolate wie **29**,^[16b] andere Mannich-Reagentien wie das Eschenmoser-Salz **16a** liefern hier weniger gute Resultate.^[16b]

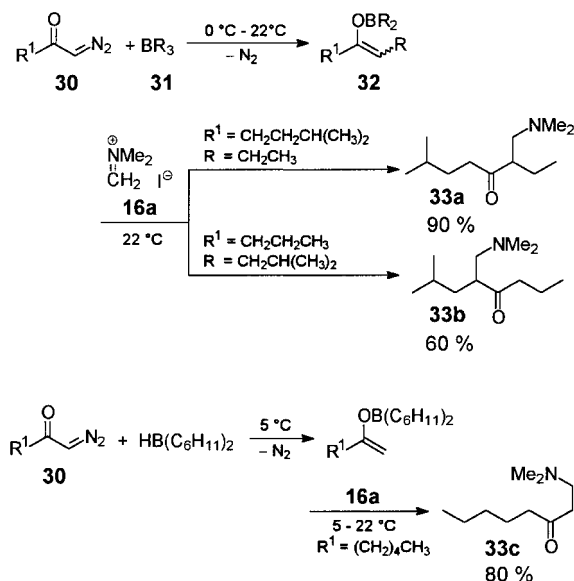
Erstaunlicherweise werden Imine bislang fast ausschließlich zur Aminoalkylierung von Esterenolaten oder verwandten Verbindungen verwendet.^[8] Umsetzungen mit anderen Enolaten wurden nur selten beschrieben.^[13b–d] Ein Beispiel ist in Schema 9 dargestellt.^[13c]



Schema 9. Diastereoselektive Aminoalkylierung eines chiralen Acyl-eisenkomplexes.

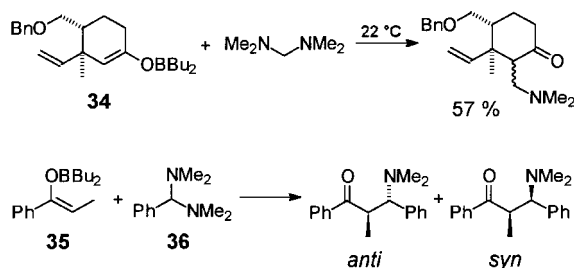
3.3. Borenolether

Die Umsetzung von Borenolethern mit dem Eschenmoser-Salz **16a** ist eine leistungsstarke Methode zur regioselektiven Herstellung von β -Aminoketonen (Schema 10).^[40] Hierbei

Schema 10. Regioselektive Synthese von β -Aminoketonen durch Aminomethylierung von Borenolethern mit dem Eschenmoser-Salz.

werden α -Diazoketone **30** mit Trialkylboranen **31** in Borenolether **32** überführt und diese in situ mit dem Iminiumsalz **16a** aminomethyliert. Ein typisches Beispiel ist die Synthese der regioisomeren β -Aminoketone **33a** und **33b**.^[40b] Verwendet man Dicyclohexylboran zur Bildung von Borenolethern, lassen sich auch gezielt Methylketone wie **33c** herstellen.^[40a] Die Aminomethylierung von Borenolethern ermöglicht die Synthese regioisomerenreiner Mannich-Basen in guten bis sehr guten Ausbeuten, ist aber auch mit einem vergleichsweise hohen experimentellen Aufwand verbunden. Der besondere Vorteil der Methode gegenüber anderen Varianten besteht darin, daß man sie auch zur hochregioselektiven Herstellung von β -Aminoketonen einsetzen kann, welche sich von Ketonen mit nahezu identischen α -Positionen ableiten (z. B. **33a** und **33b**).

Borenolether reagieren wegen ihrer Lewis-sauren Eigenschaften anders als die entsprechenden Lithiumenolate auch mit den im Vergleich zu Iminiumsalzen deutlich weniger elektrophilen Aminalen (Schema 11).^[19] So lassen sich selbst



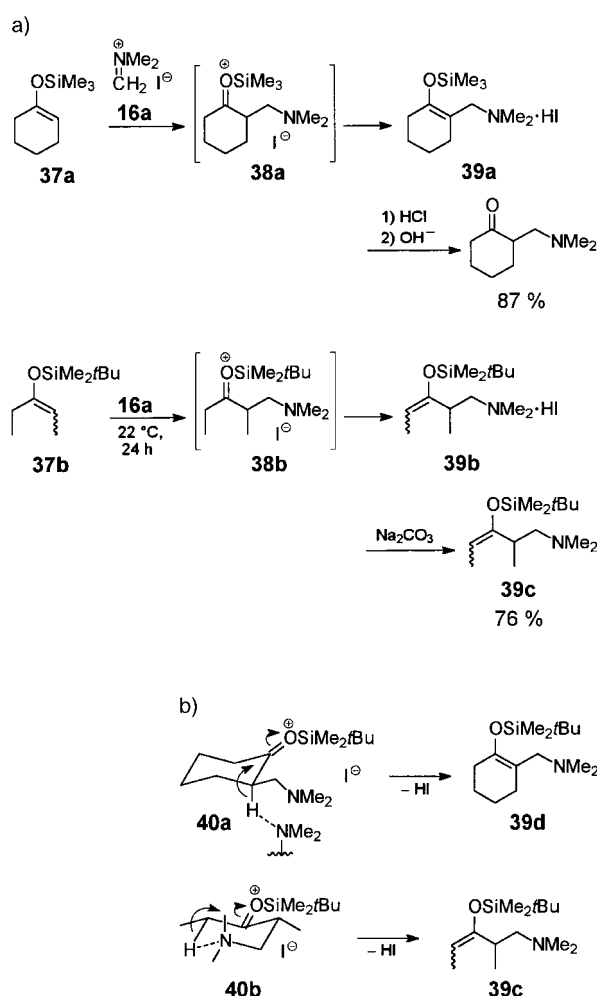
Schema 11. Aminomethylierung und -alkylierung von Borenolethern mit Aminalen.

sterisch gehinderte Substrate wie **34** erfolgreich aminomethylieren.^[19b] Darüber hinaus kann man Borenolether mit Aminen (nur Derivate von nichtenolisierbaren Aldehyden sind geeignet; siehe Abschnitt 2.3) hochdiastereoselektiv aminoalkylieren.^[19a] Die Umsetzung des Borenolethers **35** mit dem Aminal **36** zeigt, daß das Diastereomerenverhältnis entscheidend von Temperatur und Reaktionsdauer abhängt. Bei -78°C (5–20 min), d.h. unter kinetischer Reaktionskontrolle, wird bevorzugt die *syn*-Mannich-Base (33 %, *anti:syn*=1:4) gebildet. Führt man die Reaktion hingegen bei Raumtemperatur durch, kommt es zur Äquilibration. Nach 6 h erhält man ein Diastereomeregemisch (90 %, *anti:syn*=1:1) und nach 16–20 h die nahezu diastereomerenreine *anti*-Mannich-Base (95 %, *anti:syn*=17:1). Allerdings werden nicht in jedem Fall derartige Ergebnisse erzielt. Verwendet man z.B. statt **36** das entsprechende Piperidin-derivat, werden sowohl bei -78°C als auch bei Raumtemperatur nur marginale Diastereoselektivitäten beobachtet.

3.4. Silylenolether

Silylenolether sind wesentlich bessere Nucleophile als die entsprechenden Carbonylverbindungen und können daher unter milden Bedingungen mit Mannich-Reagentien umgesetzt werden. Auf diese Weise lassen sich auch Mannich-Basen erhalten, die auf klassischem Weg nicht zugänglich sind. So ist es möglich, die Bandbreite der Mannich-Reaktion von der Aminomethylierung zur Aminoalkylierung zu erweitern^[13a, 41] oder diese Methode zur stereoselektiven Synthese von β -Aminocarbonylverbindungen zu nutzen.^[13a, 17, 30b, 41a] Ein weiterer Vorteil ist, daß man Ketone einfach und in vielen Fällen hochregioselektiv in Silylenolether überführen kann und so die Regioselektivität von Mannich-Reaktionen effektiv kontrolliert werden kann.^[25c, 28b,e, 37c, 42]

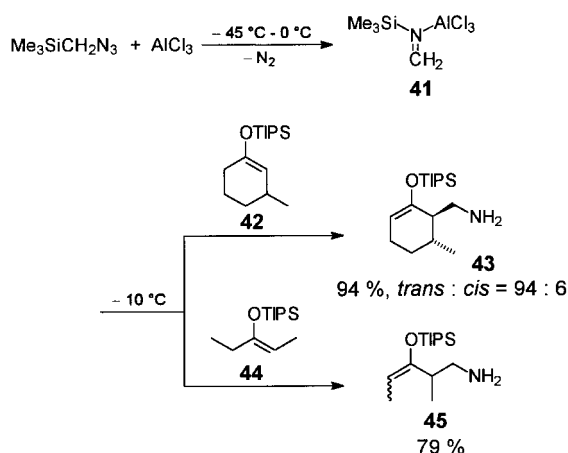
Die bisher am häufigsten angewendete Variante ist die Aminomethylierung mit vorgeformten^[25c, 30b, 37c, 42a,c,d,f, 43] oder in situ gebildeten Methyleniminiumsalzen^[28a–e] (Schema 12a). Der Reaktionsmechanismus ist bisher kaum untersucht worden. Danishefsky et al. nehmen an, daß zunächst Oxoniumsalze wie **38a** entstehen, die zu Verbindungen wie **39a** deprotoniert werden – die Bildung von **39a** ist durch NMR-spektroskopische Untersuchungen belegt.^[42f] *tert*-Butyldimethylsilylverbindungen wie **39b** kann man sogar durch wäßrige Aufarbeitung in freie Basen wie **39c** überführen und als solche isolieren.^[42c] Interessanterweise kommt es bei Zwischenstufen wie **38a**, die sich von cyclischen Ketonen herleiten, regioselektiv zur α -Deprotonierung,^[42c,f] d.h. zur Bildung der Doppelbindung an der ursprünglichen Position. Bei Derivaten acyclischer Ketone wie **38b** findet die Deprotonierung hingegen ausschließlich in der α' -Position statt, d.h., die Doppelbindung wird verschoben.^[42c] Akiba et al. versuchen, dieses Phänomen anhand der Übergangszustände **40** zu erklären (Schema 12b). Bei Derivaten cyclischer Ketone dürfte ein Übergangszustand mit äquatorialer Aminomethylgruppe wie **40a** energetisch begünstigt sein. Die Deprotonierung kann aus sterischen Gründen hier nur intermolekular stattfinden und führt zur Bildung der höher substituierten Doppelbindung, d.h., es werden die thermo-



Schema 12. a) Aminomethylierung von Silylenolethern mit einem Methyleniminiumsalz. b) Postulierte Übergangszustände für die Aminomethylierung cyclischer und acyclischer Ketone.

dynamisch stabileren Produkte wie **39d** erhalten.^[42c] Die Tatsache, daß die Deprotonierung hochregioselektiv an der sterisch stärker gehinderten α -Position erfolgt, läßt sich unter anderem auch durch den acidifizierenden $-I$ -Effekt der Dimethylaminogruppe^[44] erklären, der möglicherweise durch Komplexierung des Stickstoffatoms durch das Siliciumatom noch beträchtlich verstärkt wird. Bei Derivaten acyclischer Ketone wie **38b** wird ein cyclischer Übergangszustand **40b** postuliert, der eine intramolekulare Deprotonierung ermöglicht. Es kommt also zu einer Verschiebung der Doppelbindung, d.h. zur Bildung von Produkten wie **39c** (Schema 12b).^[42c]

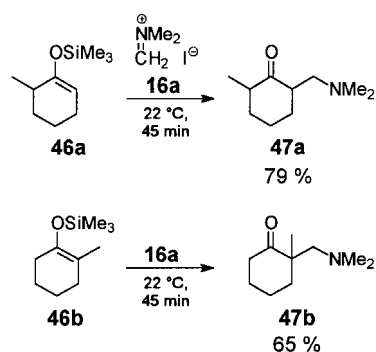
Diese Ergebnisse lassen sich aber nicht ohne weiteres auf Umsetzungen mit anderen Mannich-Reagentien übertragen. So beobachtet man bei Reaktionen des H₂NCH₂⁺-Syntheseäquivalentes **41**, das sich leicht aus Trimethylsilylmethylazid und AlCl₃ in situ herstellen läßt, sowohl mit cyclischen (z. B. **42**) als auch mit acyclischen Silylenolethern (z. B. **44**) in der Regel nur die α' -Deprotonierung (Schema 13). Man erhält nach Aufarbeitung mit wäßriger NaOH-Lösung Produkte wie **43** und **45** (die entsprechenden β -Aminoketone sind im wäßrigen basischen Milieu unbeständig).^[42b] Ob es bei Reaktionen zwischen Silylenolethern und anderen Mannich-Rea-



Schema 13. Aminomethylierung von Silylenolthern mit dem in situ gebildeten Mannich-Reagens **41**. TIPS = Triisopropylsilyl.

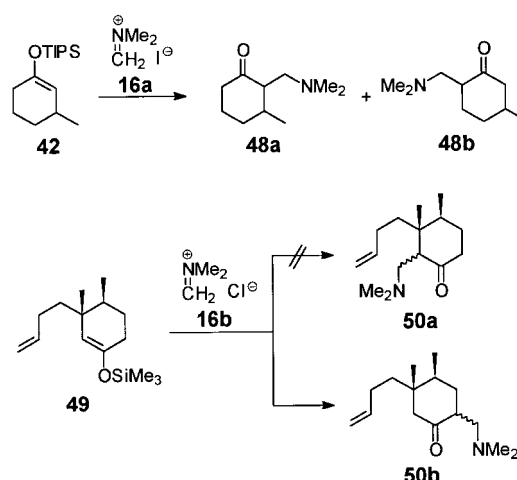
gentien wie N,O-Acetalen oder Iminen zur α - oder α' -Deprotonierung kommt, ist unseres Wissens bislang nicht untersucht worden. Diese Fragestellung ist unter anderem wichtig für die Interpretation des stereochemischen Reaktionsverlaufs von Aminomethylierungen und -alkylierungen von Silylenolthern, bei denen α -stereogene Zentren gebildet werden. Diese werden durch α -Deprotonierung wieder zerstört, so daß die erhaltenen Stereoisomerenverhältnisse nicht Resultat einer stereoselektiven Mannich-Reaktion, sondern ganz oder teilweise (falls neben α - auch α' -Deprotonierung stattgefunden hat) Ergebnis einer Reprotonierung im Zuge der Aufarbeitung sind. Darüber hinaus sind die so eventuell hochregioselektiv zugänglichen aminomethylierten oder -alkylierten Silylenolther interessante Synthesebausteine, die viele attraktive Anwendungen finden dürften.

Die Aminomethylierung von Silylenolthern mit Methyleniminiumsalzen ist ein gängiges Verfahren zur regioselektiven Synthese von β -Aminoketonen^[25c, 28b,e, 37c, 42a,c,d,f] wie **47a** und **47b** (Schema 14).^[42d] Bemerkenswert ist, daß bei der



Schema 14. Regioselective Synthese von β -Aminoketonen durch Aminomethylierung von Silylenolthern mit einem Methyleniminiumsalz.

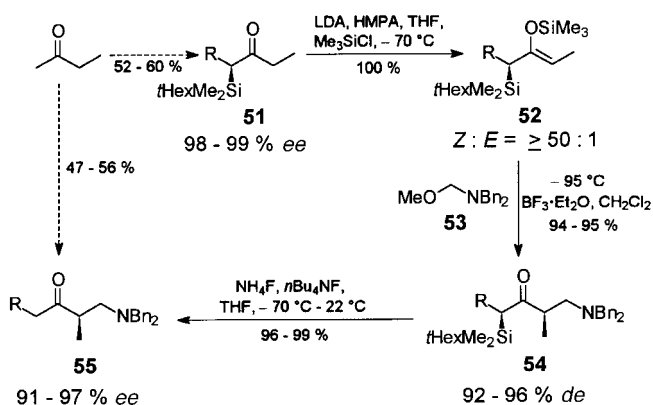
Aminomethylierung von **46a** neben **47a** auch **47b** (ca. 4%) gebildet wird, selbst wenn das Edukt keine nachweisbaren Mengen des regioisomeren Silylenolthers **46b** enthält.^[42d] Gravierende Abweichungen vom gängigen Reaktionsverhalten hat man jedoch bisher nur bei den Silylenolthern **42** und **49** beobachten können (Schema 15): So erhält man bei der



Schema 15. Ungewöhnliches Reaktionsverhalten bei der Aminomethylierung von Silylenolthern mit Methyleniminiumsalzen.

Aminomethylierung von **42** mit **16a** anders als bei der analogen Reaktion mit **41** (siehe Schema 13) kein einheitliches Produkt, sondern ein Gemisch aus den regioisomeren β -Aminoketonen **48a** und **48b**.^[42b, 45] Bei der Umsetzung von **49** mit **16b** wird nicht wie erwartet die Mannich-Base **50a** sondern das Regioisomer **50b** gebildet (überführt man jedoch **49** vor der Zugabe von **16b** mit MeLi in das Lithiumenolat, wird nur **50a** erhalten).^[37c, 45]

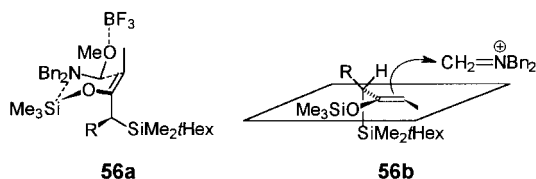
In Gegenwart von Lewis-Säuren lassen sich Silylenolther auch gut mit Aminen^[16a, 46] oder N,O-Acetalen^[14d, 17, 28a] aminomethylieren. Auf diese Weise kann man z. B. acyclische β -Aminoketone **55** hoch regio- und enantioselectiv synthetisieren (Schema 16).^[17] Hierzu werden α -Silylketone **51** (die



Schema 16. Regio- und enantioselective Synthese von acyclischen β -Aminoketonen durch diastereoselektive Aminomethylierung von Silylenolthern mit einem N,O-Acetal. *t*Hex = 1,1,2-Trimethylpropyl.

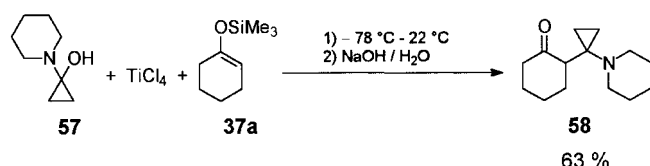
durch sukzessive Silylierung und Alkylierung des Hydrazons aus Butanon und (*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin zugänglich sind)^[47] hochregio- und diastereoselektiv in die Silylenolther **52** überführt. Die Aminomethylierung von **52** mit dem N,O-Acetal **53** und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in äquimolaren Mengen liefert die Produkte **54** in sehr guten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten. Nach Abspaltung der α -Silylgruppe, was nahezu ohne Racemisierung gelingt, erhält man die Mannich-Basen **55** mit Enantiomerenüberschüssen

von 91–97 % (Schema 16). Enders et al. vermuten, daß sich die exzellente Diastereoselektivität der Aminomethylierung von **52** entweder durch den cyclischen Übergangszustand **56a** (S_N2 -artiger Mechanismus) oder durch den offenen Übergangszustand **56b** (S_N1 -artiger Mechanismus) erklären läßt.



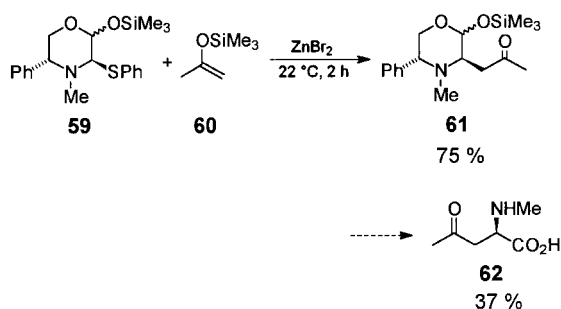
In beiden Fällen wird die *Re*-Seite des Silylenol ethers **52** durch den sperrigen Dimethyl-*tert*-hexylsilyl(*t*HexMe₂Si)-Rest abgeschildert.^[17]

Silylenol ether reagieren auch mit N,O-Acetalen, die sich nicht von Formaldehyd herleiten.^[41c,d,f] So kann man die Mannich-Base **58** unter milden Bedingungen synthetisieren, indem man den Silylenol ether **37a** mit dem Cyclopropanonderivat **57** und TiCl₄ umsetzt (Schema 17). Man nimmt an, daß



Schema 17. Aminoalkylierung eines Silylenol ethers mit einem N,O-Acetal.

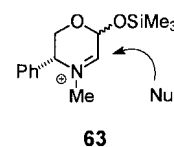
die Reaktion über ein Iminiumintermediat verläuft.^[41d,f] N,S-Acetale^[48] eignen sich ebenfalls gut zur Aminoalkylierung von Silylenol ethern. Ein schönes Beispiel ist die Synthese der γ -Oxoaminosäure **62** (Schema 18).^[41a] Schlüsselschritt ist die



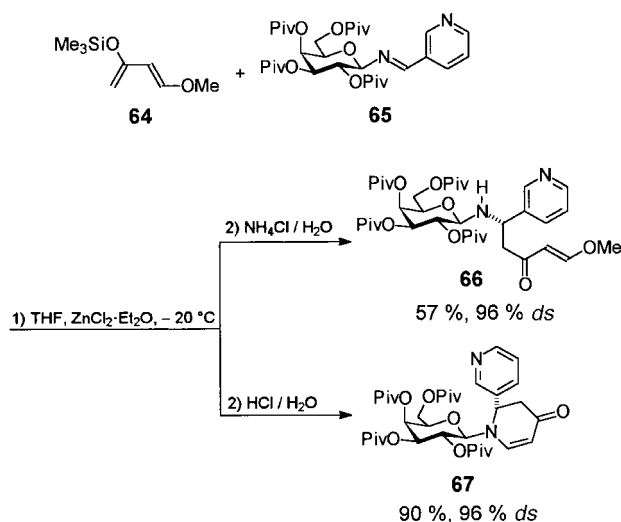
Schema 18. Enantioselektive Synthese einer γ -Oxoaminosäure durch diastereoselektive Aminoalkylierung eines Silylenol ethers mit einem N,S-Acetal.

hochdiastereoselektive Aminoalkylierung des Silylenol ethers **60** mit dem chiralen N,S-Acetal **59** (einem Glyoxalderivat) in Gegenwart von drei Äquivalenten ZnBr₂. Hierbei erhält man ausschließlich das β -Aminoketon **61**, welches sich in das enantiomerenreine Produkt **62** überführen läßt (drei Stufen, 37 %). Agami et al. führen die hohe Diastereoselektivität darauf zurück, daß der Angriff des Nucleophils nahezu ausschließlich an der Vorderseite (*Re*-Seite) des primär gebildeten Iminium-Ions **63** erfolgt, weil die Rückseite durch

den Phenylrest abgeschildert wird (außer Silylenol ethern lassen sich auch andere Nucleophile hochdiastereoselektiv mit dem N,S-Acetal **59** aminoalkylieren).^[41a]

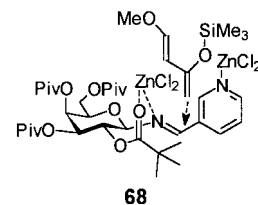


Durch Aktivierung mit Lewis-Säuren (z. B. Trimethylsilyltriflat,^[41c,e] Ytterbium(III)-triflat^[41b] oder ZnCl₂^[13a]) lassen sich in situ gebildete^[41b] oder vorgeformte Imine^[13a, 41c,e] mit Silylenol ethern zu β -Aminoketonen umsetzen. Hierzu können sowohl Derivate enolisierbarer^[13a, 41b] als auch nichtenolisierbarer Aldehyde^[13a, 41b,c,e] verwendet werden. Das große Potential dieser Methode wurde von Kunz und Pfengle bei der Aminoalkylierung des Danishefsky-Diens **64** mit enantiomerenreinen Iminen (2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosylaminen) demonstriert.^[13a] Bei der Aufarbeitung mit NH₄Cl-Lösung werden nahezu diastereomerenreine β -Aminoketone erhalten. So kann man die Mannich-Base **66** durch Umsetzung von **64** mit dem Imin **65** in Gegenwart von zwei Äquivalenten ZnCl₂ hochdiastereoselektiv synthetisieren (Schema 19). Verwendet man bei der Aufarbeitung hingegen

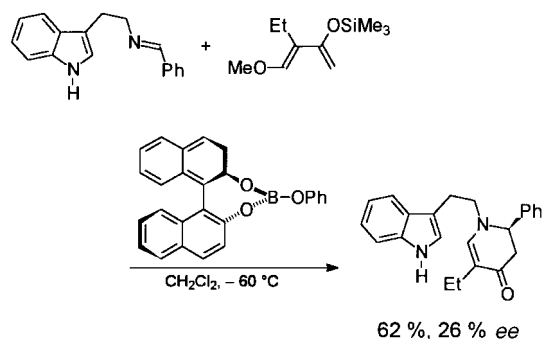


Schema 19. Diastereoselektive Aminoalkylierung eines Silylenol ethers mit einem enantiomerenreinen Imin. Piv = CO*t*Bu.

Salzsäure anstelle der NH₄Cl-Lösung, treten Folgereaktionen auf (intramolekulare Michael-Addition und Abspaltung von Methanol). Unter Erhaltung des primär gebildeten stereogenen Zentrums werden so Dehydropiperidone wie **67** gebildet, die sich unter anderem zur Synthese von Piperidin-Alkaloiden nutzen lassen.^[13a, 49] Der stereochemische Verlauf der Aminoalkylierung von **64** mit dem Imin **65** kann mit dem Übergangszustand **68** erklärt werden. Ein Äquivalent ZnCl₂ wird an das Pyridinstickstoffatom gebunden und dadurch inaktiviert. Erst das zweite Äquivalent aktiviert die C=N-Bindung, indem es das Iminstickstoff- und das Carbonylsauerstoffatom der 2-Pivaloylgruppe koordiniert (bei nichtbasischen Aldehyden genügt ein Äquivalent ZnCl₂). Der Angriff des Silylenol ethers erfolgt



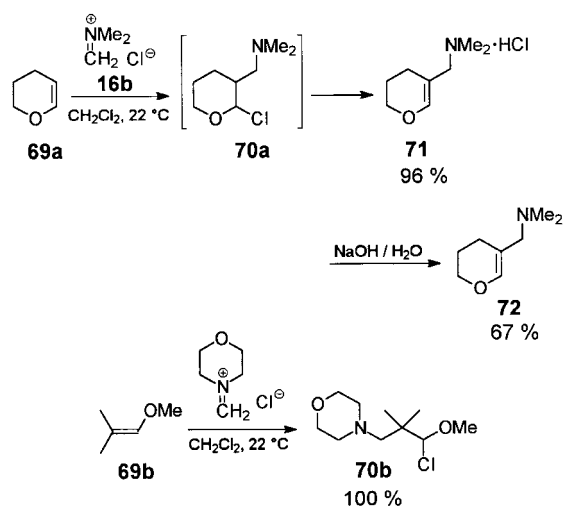
bevorzugt an der Rückseite (*Si*-Seite) des Imins, denn die Vorderseite wird durch den 2-Pivaloylrest abgeschildert.^[13a, 50] Wie Waldmann et al. zeigen konnten, lassen sich auch andere Imine (aus Aldehyden und Aminosäureestern) auf analoge Weise zur diastereoselektiven Synthese von Dehydropiperidonen nutzen.^[52] Auch eine enantioselektive Reaktionsvariante wurde beschrieben (Schema 20).^[52a,b]



Schema 20. Enantioselektive Domino-Mannich-Michael-Reaktion.

3.5. Alkylenolether

Es gibt nur wenige Untersuchungen über die Verwendung von Alkylenolethern in Mannich-Reaktionen.^[53] So ist bekannt, daß man Alkylenolether wie **69a** unter milden Bedingungen mit Methyleniminiumsalzen wie **16b** aminomethylieren kann (Schema 21).^[53d] Hierbei entstehen in der Regel Hydrochloride aminomethylierter Alkylenolether wie **71**, die sich leicht in die entsprechenden freien Basen (z. B. **72**)

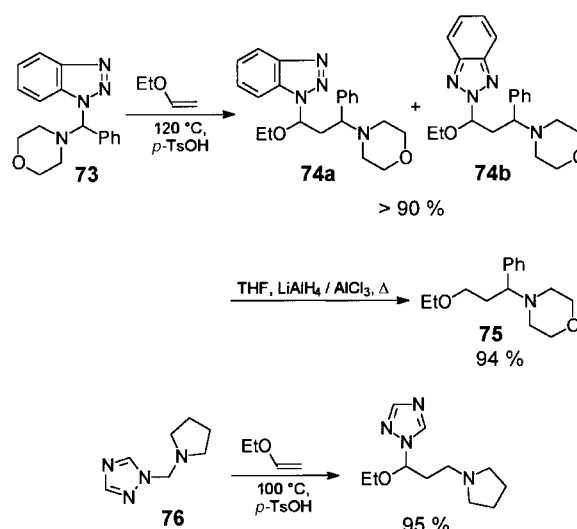


Schema 21. Aminomethylierung von Alkylenolethern mit Methyleniminiumsalzen.

überführen lassen. Böhme und Wagner vermuten, daß hierbei zunächst α -Chlorether wie **70a** gebildet werden, welche sofort durch Dehydrohalogenierung zu Verbindungen wie **71** weiterreagieren. Diese Annahme wird durch die Beobachtung gestützt, daß der α -Chlorether **70b**, bei dem diese Sekundärreaktion nicht möglich ist, leicht durch Aminomethylierung

des Alkylenolethers **69b** in quantitativer Ausbeute erhalten werden kann (Schema 21).^[53d]

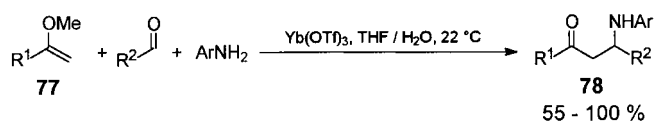
Mit Benzotriazolaminale wie **73** ist es möglich, Alkylenolether zu aminoalkylieren. Hierbei werden α -Benzotriazolether wie **74a** und **74b** erhalten (Schema 22).^[53c] Diese



Schema 22. Aminoalkylierung von Alkylenolethern mit Benzotriazol- und 1,2,4-Triazolaminale.

sind wertvolle Synthesebausteine, denn die Benzotriazolreste lassen sich leicht durch Nucleophile wie Grignard-Reagentien substituieren. Eine weitere Anwendung ist die Reduktion von α -Benzotriazolethern zu γ -Aminoethern wie **75**.^[53c] Anstelle von Benzotriazolaminale kann man auch 1,2,4-Triazolaminale wie **76** für analoge Mannich-Reaktionen nutzen (Schema 22).^[53a]

Die Verwendung von Lanthanoidtriflat-Katalysatoren wie Ytterbium(III)-triflat ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) ermöglicht es, sekundäre β -Aminoketone **78** durch Aminoalkylierung von Alkylenolethern **77** ($\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}$) mit Aldehyden ($\text{R}^2 = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{Ph}, \text{COPh}$ etc.) und aromatischen Aminen im wässrigen Reaktionsmedium zu synthetisieren (Schema 23). Kobayashi und Ishitani vermuten, daß die Reaktion über in situ gebildete Imine verläuft.^[53b]

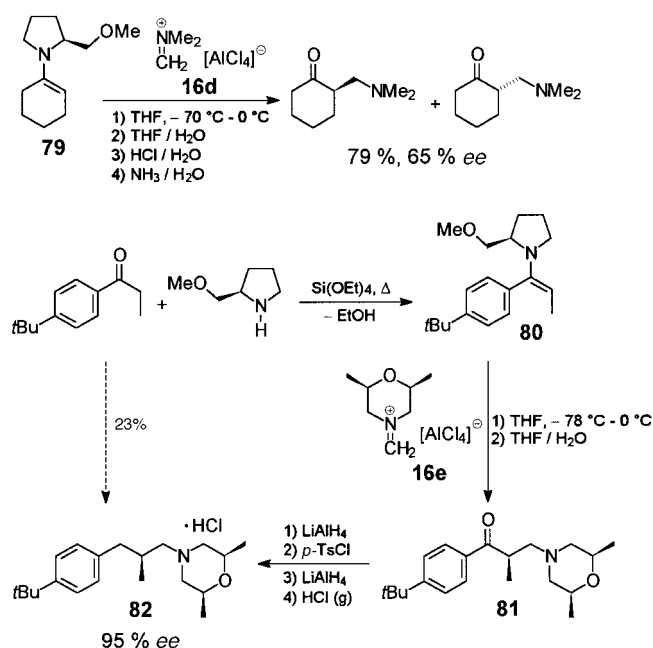


Schema 23. Lanthanoidtriflat-katalysierte Aminoalkylierung von Alkylenolethern in wässrigem Reaktionsmedium.

3.6. Enamine und Imine

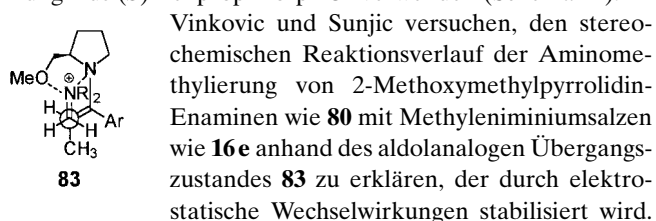
Bisher wurden vor allem Iminiumsalze zur Aminomethylierung und -alkylierung von Enaminen genutzt.^[26a,c,d,g,h, 54] Andere Mannich-Reagentien wie N,O-Acetale,^[55] Aminale^[36a, 56] oder Imine^[57] spielen demgegenüber nur eine untergeordnete Rolle. Risch und Esser konnten zeigen, daß Methyleniminiumsalze wie **16d** (Tetrachloroaluminate sind

deutlich weniger hydrolyseempfindlich und daher besser zu handhaben als die entsprechenden Chloride^[26a,c] und Enamine wie **79** (Derivate von (*S*)- oder (*R*)-2-Methoxymethylpyrrolidin) sich ausgezeichnet zur enantioselektiven Synthese von β -Aminoketonen eignen (Schema 24).^[54d] Das Verfahren



Schema 24. Enantioselective Synthese von β -Aminoketonen durch Aminomethylierung von Enaminen mit Iminiumsalzen.

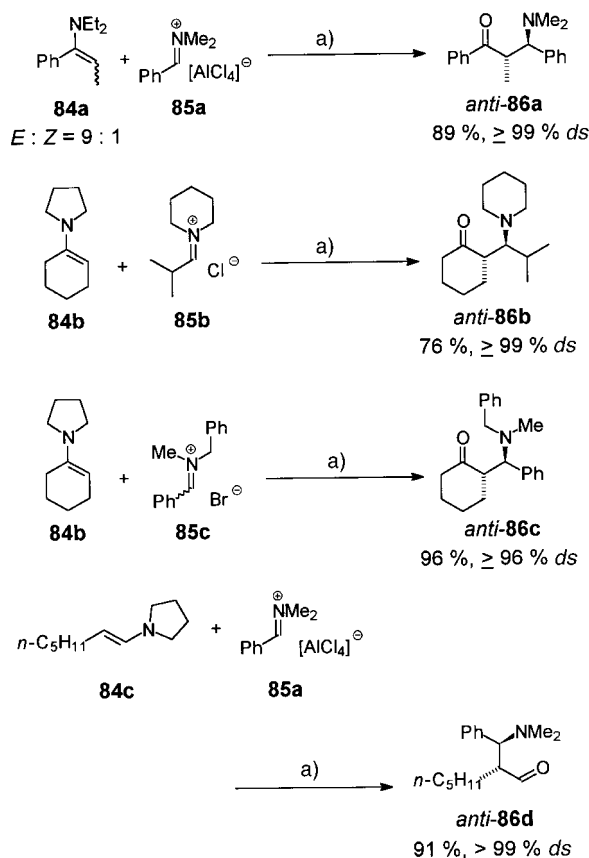
ist leicht anwendbar, ergibt aber nur mäßige *ee*-Werte (30–66% *ee*), was vermutlich in erster Linie auf die teilweise eintretende Racemisierung der Mannich-Basen im Verlauf der herkömmlichen Aufarbeitung zurückzuführen ist.^[54a,b] Verzichtet man auf die Reinigung der Rohprodukte, lassen sich β -Aminoketone wie **81** nahezu enantiomerenrein erhalten und für weitere Synthesen wie die Herstellung des Fungizids (*S*)-Fenpropimorph **82** verwenden (Schema 24).^[54a]



Vinkovic und Sunjic versuchen, den stereochemischen Reaktionsverlauf der Aminomethylierung von 2-Methoxymethylpyrrolidin-Enaminen wie **80** mit Methyleniminiumsalzen wie **16e** anhand des aldolanalogen Übergangszustandes **83** zu erklären, der durch elektrostatische Wechselwirkungen stabilisiert wird.

Bemerkenswert ist, daß das Iminium-Ion bevorzugt an der sterisch stärker gehinderten Seite des Enamins angreift. Dies soll auf Coulomb-Wechselwirkungen zwischen dem positiv geladenen Stickstoffatom und dem Sauerstoffatom zurückzuführen sein.^[54a]

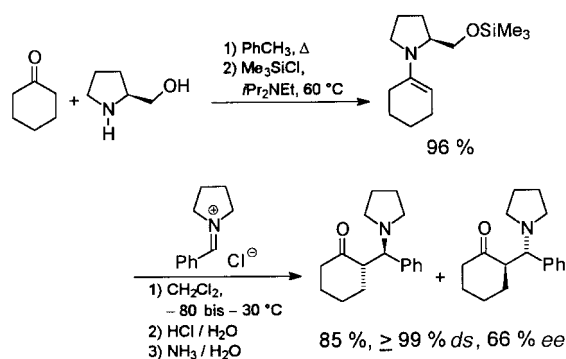
Ternäre Iminiumsalze eignen sich ausgezeichnet zur Aminoalkylierung von Enaminen. So kann man β -Aminoketone und -aldehyde *anti*-**86** in durchweg guten bis sehr guten Ausbeuten und exzellenten Diastereoselektivitäten (>96% *ds*) synthetisieren (Schema 25).^[26c,d] Sogar bei Raumtemperatur werden im allgemeinen nahezu diastereomerenreine Produkte erhalten. Erst bei deutlich drastischeren Reaktionsbedingungen (z.B. THF, Rückfluß) entstehen die entspre-



Schema 25. Diastereoselektive Aminoalkylierung von Enaminen mit tertiären Iminiumsalzen. Reaktionsbedingungen: a) 1. CH₂Cl₂, -80 bis -30 °C, 2. HCl/H₂O, 3. NH₃/H₂O.

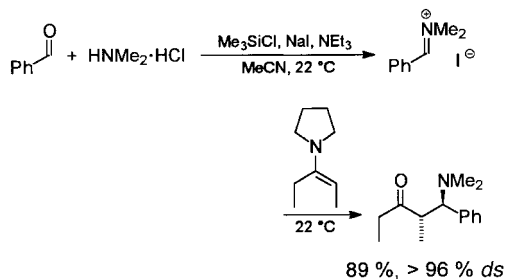
chenden *syn*-Diastereomere in nennenswerten Mengen. Die Art der verwendeten Iminiumsalze hat keinen signifikanten Einfluß auf die Diastereoselektivität der Reaktion. So spielt es keine Rolle, ob man Arylideniminiumsalze wie **85a** oder Alkylideniminiumsalze wie **85b** verwendet, und auch die Konfiguration der Iminiumsalze beeinflusst den stereochemischen Reaktionsverlauf offenbar nicht. So erhält man selbst bei der Verwendung eines Diastereomergemisches wie **85c** (zwei Diastereomere im Verhältnis 85:15) die nahezu diastereomerenreine Mannich-Base *anti*-**86c**. Ein Einfluß des Anions auf die Diastereoselektivität der Aminoalkylierung konnte nicht nachgewiesen werden. Quartäre Iminiumsalze (aus Ketonen) reagieren nicht mit Enaminen. Die Art (cyclische und acyclische Ketone wie **84a** bzw. **84b** oder Aldehyde wie **84c**) oder die Konfiguration der verwendeten Enamine hat gleichfalls keinen erkennbaren Einfluß auf die Diastereoselektivität der Reaktion. So liefert die Aminoalkylierung des Diastereomergemisches **84a** hochdiastereoselektiv das β -Aminoketon *anti*-**86a**. Tertiäre Iminiumsalze können auch zur enantioselectiven Synthese von Mannich-Basen eingesetzt werden (Schema 26) – das β -Aminoketon kann durch Umkristallisation problemlos in enantiomerenreiner Form erhalten werden.^[26d]

Iminiumsalze lassen sich auch direkt aus sekundären Aminen oder deren Hydrochloriden und nichtenolisierbaren Aldehyden in nahezu quantitativer Ausbeute *in situ* erhalten und ohne Reinigung oder Isolierung mit Enaminen oder



Schema 26. Asymmetrische Aminoalkylierung eines chiralen Enamins mit einem tertiären Iminiumsalz.

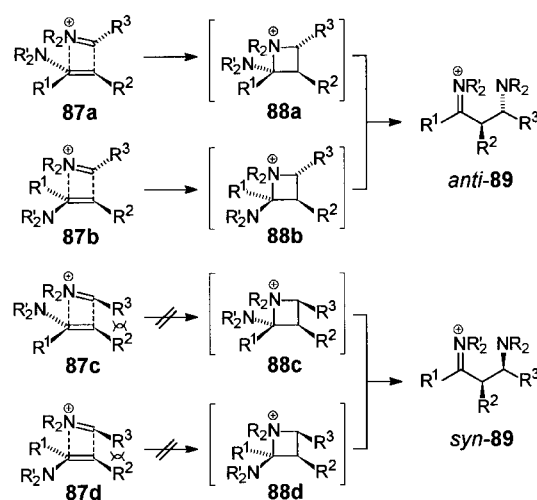
anderen Nucleophilen wie Iminen und elektronenreichen Arenen umsetzen („silyloge Mannich-Reaktion“). Ein Beispiel ist in Schema 27 dargestellt. Der experimentelle Aufwand läßt sich so deutlich vermindern.^[26a,d] Die Ausbeuten



Schema 27. Die silyloge Mannich-Reaktion. Aminoalkylierung von Enaminen mit in situ gebildeten Iminiumsalzen.

und Diastereoselektivitäten unterscheiden sich jedoch fast nicht von denen, die mit vorgeformten Iminiumsalzen erzielt werden.^[8a, 26b,c, 58] Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß man mit dieser Methode auch Iminiumsalze herstellen kann, die über andere Verfahren nicht oder nur schlecht zugänglich sind (z.B. Derivate von *N*-Benzylamin).^[59]

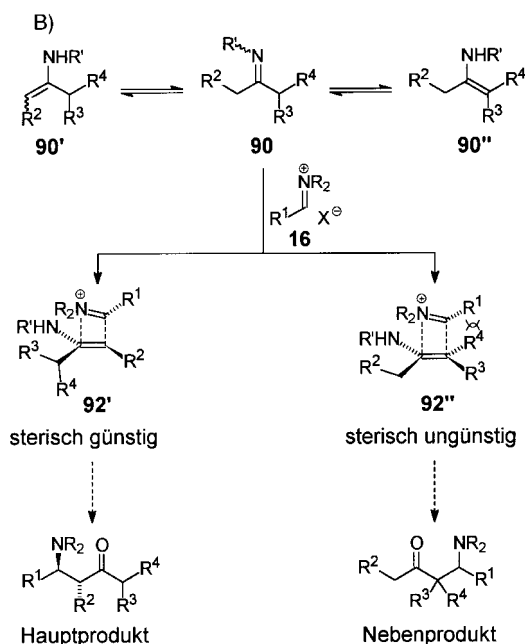
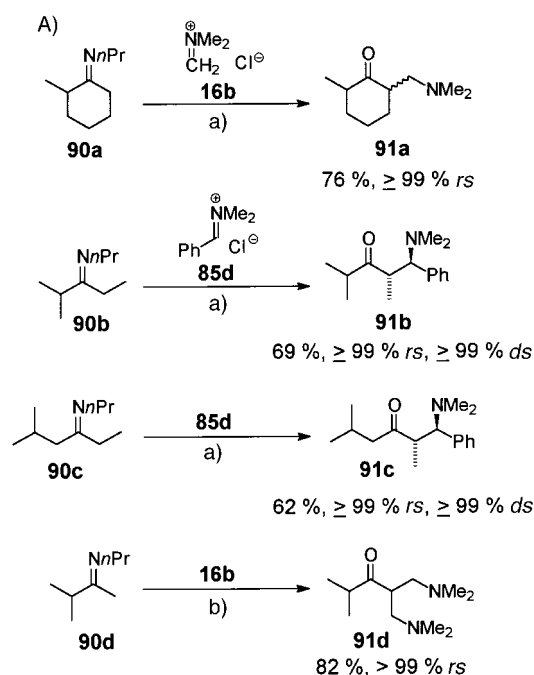
Die durchweg hohen *anti*-Diastereoselektivitäten, die bei der Aminoalkylierung von Enaminen mit Iminiumsalzen erzielt werden, sprechen gegen einen aldolanalogen Übergangszustand, wie er für die Aminomethylierung von Enaminen mit Methyleniminiumsalzen postuliert wurde (z.B. **83**).^[54a] Besonders die Tatsache, daß man bei Verwendung eines (*E*)/(*Z*)-Enamingemisches wie **84a** oder eines Aldehydenamins wie **84c** keine Verminderung der Diastereoselektivität feststellen kann (Schema 25), paßt nicht zu einem aldolartigen Reaktionsmechanismus. Die Resultate lassen sich hingegen ausgezeichnet mit einem [2+2]-Cycloadditionsmechanismus erklären, wie er von Viehe et al. bereits für die eng verwandte Reaktion zwischen Inaminen und Iminiumsalzen vorgeschlagen wurde.^[60] Zudem legen die exzellenten Diastereoselektivitäten die Vermutung nahe, daß die Aminoalkylierung von Enaminen mit Iminiumsalzen konzertiert verläuft. Möglicherweise handelt es sich – wie bereits für andere Reaktionen zwischen sehr elektronenreichen und sehr elektronenarmen Alkenen postuliert^[61] – um eine polare [2s+2s]-Cycloaddition (Schema 28).^[8a, 26c,d] Bei diesem



Schema 28. Möglicher Mechanismus der Cycloaddition der Aminoalkylierung von Enaminen mit Iminiumsalzen.

Mechanismus bestimmt vor allem die sterische Wechselwirkung zwischen den Resten R^2 und R^3 die Diastereoselektivität der Reaktion. Nur bei sterisch wenig gehinderten Übergangszuständen wie **87a** oder **87b** kommt es zur Bildung von Cycloaddukten wie **88a** oder **88b**. Diese lagern sich sofort in die Iminiumsalze *anti*-**89** um, welche man zu den entsprechenden β -Aminoketonen hydrolysieren^[8a, 26c,d] oder in situ hochdiastereoselektiv zu 1,3-Diaminen ($>98\%$ *ds*)^[26d, 62] reduzieren kann. Übergangszustände wie **87c** oder **87d**, die zur Bildung von Iminiumsalzen *syn*-**89** führen, sind wegen der ekliptischen Wechselwirkung zwischen R^2 und R^3 energetisch sehr ungünstig, weshalb diese Reaktionen nicht in nennenswertem Umfang über diese Übergangszustände verlaufen. Dies wird auch dadurch bestätigt, daß Enamine selbst unter drastischen Reaktionsbedingungen nicht mit Iminiumsalzen reagieren, die sich von Ketonen herleiten (hier dürften ekliptische Wechselwirkungen auftreten).^[26d] Allerdings reagieren derartige Iminiumsalze problemlos mit Inaminen.^[60] Auch dies ist anhand des Cycloadditionsmechanismus leicht zu verstehen, denn wegen der linearen Struktur der Inamine kann es hier nicht zu sterisch ungünstigen ekliptischen Wechselwirkungen kommen.

Die Reaktion von Iminen – und den mit ihnen im Gleichgewicht stehenden tautomeren Enaminen – mit Iminiumsalzen ist eine einfache Methode zur hochregioselektiven Herstellung von β -Aminoketonen (Schema 29 A).^[26b,d] Unabhängig von der Art der verwendeten Imine (Derivate von cyclischen Ketonen wie **90a** oder acyclischen Ketonen wie **90b** und **90c**) oder Iminiumsalze werden Mannich-Basen wie **91a–c** in guten Ausbeuten und exzellenten Regioselektivitäten (*rs*) erhalten. Diese Methode ermöglicht auch die hochregioselektive Herstellung von Bis-Mannich-Basen wie **91d** (Schema 29 A). Das Iminiumsalz greift nahezu ausschließlich am sterisch weniger gehinderten α -C-Atom des Imins an. Es werden selbst dann noch sehr gute Regioselektivitäten erzielt, wenn sich die α - und die α' -Position der Imine (wie bei **90c**) nur marginal voneinander unterscheiden. Aminoalkylierungen mit tenären Iminiumsalzen wie **85d** verlaufen zudem hochdiastereoselektiv. Ähnlich wie bei den

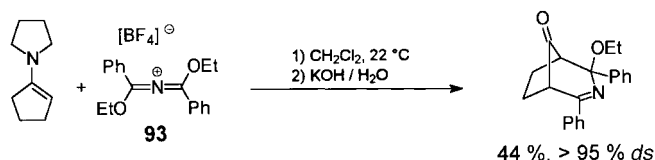


Schema 29. A) Regioselective Aminoalkylierung von Iminen mit Iminiumsalzen. Reaktionsbedingungen: a) 1. CH_2Cl_2 , -80 bis -30°C , 2. $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$, 3. $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$, 4. $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$; b) 1. CH_2Cl_2 , -80 bis -30°C , 2. $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$, 3. $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$. B) Übergangszustände der regioselectiven Aminoalkylierung von Iminen mit Iminiumsalzen.

entsprechenden Reaktionen mit Enaminen (siehe Schema 25) werden hier nur die *anti*-Diastereomere erhalten. Diese Ergebnisse lassen sich ebenfalls gut anhand eines polaren $[2s+2s]$ -Cycloadditionsmechanismus verstehen. Dieses Modell erklärt den stereochemischen Reaktionsverlauf (analog Schema 28), und darüber hinaus wird anhand der hochgeordneten Übergangszustände **92'** und **92''** auch verständlich, warum selbst geringe sterische Unterschiede zwischen den regioisomeren sekundären Enaminen **90'** und **90''**, die mit den

Iminen **90** im tautomeren Gleichgewicht stehen, vollständig zum Tragen kommen und die Regioselectivität der Reaktion nachhaltig beeinflussen können (Schema 29 B).^[26b,d]

Eine interessante und leistungsstarke neue Variante der Mannich-Reaktion ist der Einsatz von in situ gebildeten^[63] oder vorgeformten 2-Azaalleniumsalzen.^[64] So konnten Würthwein et al. zeigen, daß man durch Umsetzung von Enaminen mit 2-Azaalleniumsalzen^[65] wie **93** problemlos und hochdiastereoselektiv komplexe heterocyclische Ketone synthetisieren kann (Schema 30).^[64b]



Schema 30. Einsatz von 2-Azaalleniumsalzen für Mannich-artige Reaktionen.

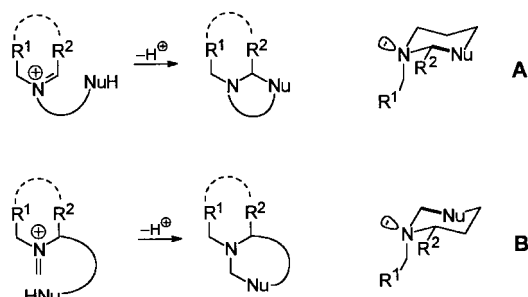
4. Intramolekulare Mannich-Reaktionen – Schlüsselschritte in Naturstoffsynthesen

4.1. Präparative und stereochemische Aspekte

Die Mannich-Reaktion, und zwar sowohl die inter- als auch die intramolekulare, ist eine der leistungsfähigsten Methoden, um azacyclische Produkte aus acyclischen Vorstufen zu synthetisieren. Eine Vielzahl von Alkaloidsynthesen dokumentiert dies.^[1a, 2, 66] Die Gründe für die Anwendung dieser populären Methode sind ebenso facettenreich wie die Reaktion selbst. So ist die intramolekulare Variante nicht auf Aminomethylierungen beschränkt, sondern auf Aminoalkylierungen im weitesten Sinne übertragbar und hat somit ein breiteres Anwendungspotential als die intermolekulare Reaktion. Die Carbonylkomponente kann bei intramolekularer Reaktionsführung analog zu den intermolekularen Varianten ebenfalls als Acetal oder (Silyl-) Enolether maskiert eingesetzt werden (siehe Abschnitt 3). Während in Gegenwart wäßriger Mineralsäuren die Schutzgruppen abgespalten werden und das Enol die reaktive nucleophile Spezies ist, wird der Enolether unter wasserfreien Bedingungen das Iminium-Ion nucleophil abfangen.^[2]

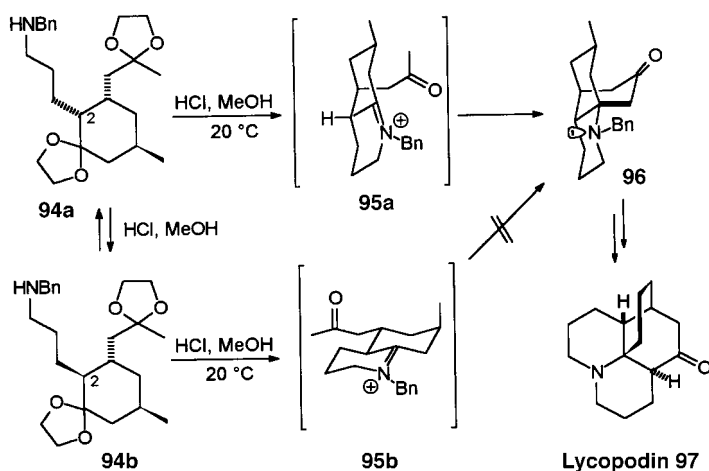
Regio- und Stereoselectivität der intramolekularen Mannich-Reaktion sind Gesetzmäßigkeiten unterworfen, die eine Vorhersage über den Verlauf von Cyclisierungen ermöglichen – eine wichtige Voraussetzung für die Synthese von Naturstoffen. So sind die Baldwin-Regeln für Cyclisierungen von Olefinen auch auf Reaktionen von Iminium-Ionen übertragbar. Cyclische Produkte können entweder nach einem den Baldwin-Regeln entsprechenden exocyclisch-trigonalen (**A**) oder endocyclisch-trigonalen Prozeß (**B**) gebildet werden (Schema 31).^[2, 67]

Der stereochemische Verlauf eines nucleophilen Angriffs auf das Iminium-Ion wird in vielen Fällen stereoelektronisch kontrolliert (Schema 31).^[68] Dabei kommt es im Produkt zu einer antiperiplanaren Ausrichtung von dem sich bildenden



Schema 31. Stereoelektronische Kontrolle bei Iminium-Ion-initiierten Cyclisierungen zu *exo-trig*- (A) und *endo-trig*-Produkten (B).

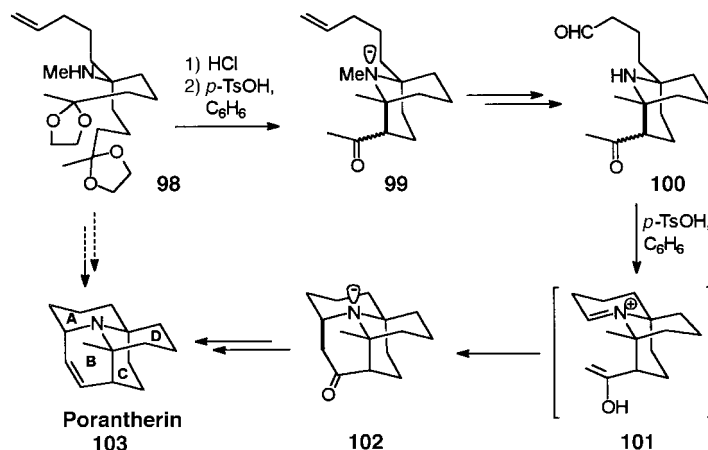
Elektronenpaar und dem eintretenden Elektrophil. Dies ermöglicht zuverlässige Aussagen über die zu erwartende Stereoselektivität von Cyclisierungen. Ein sehr schönes Beispiel für diese stereoelektronisch kontrollierte Reaktion findet sich in den Synthesen des Lycopodium-Alkaloids **97** (Schema 32).^[69] Das C-2-Diastereomerenpaar **94a, b** cyclisiert zum einheitlichen Diastereomer **96** in 66% Ausbeute.



Schema 32. Redundante Synthese des Lycopodin-Alkaloids **97**.

Dieser Umstand kann nur mit einer Äquilibrierung des Eduktes nach Hydrolyse der Acetalschutzgruppen erklärt werden; eine Cyclisierung aus dem Übergangszustand **95b** ist aus stereoelektronischen Gründen nicht möglich. In dieser Synthesesequenz werden auch die erheblichen Vorteile einer redundanten oder degenerierten Synthese verdeutlicht, die ein Merkmal vieler Mannich-Cyclisierungen ist.^[70] Die regio- und stereochemischen Fragestellungen werden auf ein Minimum begrenzt, die Summe der zu verfolgenden Einzelschritte wird stark eingeschränkt.

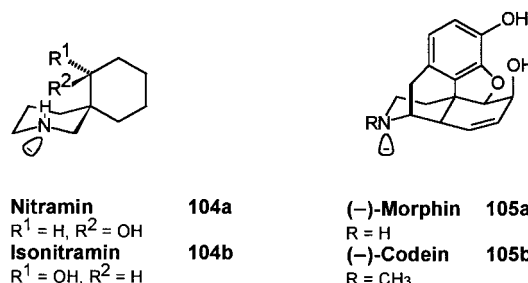
In der Synthese des Porantherin-Alkaloids **103** ist ebenfalls die stereoelektronisch kontrollierte Mannich-Cyclisierung verantwortlich für den diastereoselektiven Aufbau des Tetracyclus. Für die Bildung der Ringe C und D ist somit auch hier das Prinzip der redundanten Synthese gegeben (Schema 33).^[71] Ausgehend von der symmetrischen Verbindung **98** wird in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure zunächst ein cyclisches Enamin gebildet, das in einer Mannich-Cyclisierung den Bicyclus **99** gibt. Dabei kann die Bildung des Enamins wahlweise mit beiden Carbonylgruppen in **98** erfol-



Schema 33. Stereoelektronisch kontrollierte Synthese des Porantherin-Alkaloids **103**.

gen. Die nachfolgende Bereitstellung der Iminiumzwischenstufe und die Cyclisierung zu **99** erfolgen durch Säure in katalytischer Menge. Die anschließende Umwandlung des ω -Olefins in den Aldehyd **100** führt in einer analogen Synthesesequenz zur Bildung der Ringe A und B. Die gesamte Reaktion zu **99** bzw. **102** (Spaltung der Acetalschutzgruppe, Mannich-Cyclisierung) wird sequentiell durchgeführt, um wasserfreie Bedingungen bei der Mannich-Reaktion zu gewährleisten. Der Aufbau der Ringe A und B bzw. C und D in Gegenwart von Wasser erfolgt nur in sehr mäßiger Ausbeute.

Weitere Beispiele für stereoelektronisch kontrollierte Naturstoffsynthesen sind die Herstellung der strukturell ungewöhnlichen 2-Azaspiro[5.5]undecan-Alkaloide Nitramin **104a** und Isonitramin **104b**^[72] sowie der Analgetika (-)-Morphin **105a** und (-)-Codein **105b** (Schema 34).^[73]

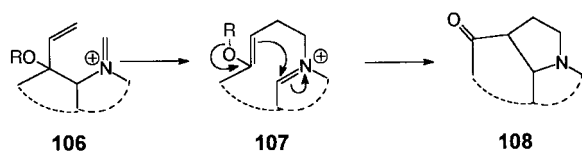


Schema 34. Durch stereoelektronisch kontrollierte Mannich-Cyclisierungen synthetisierte Alkaloide.

Im folgenden werden Synthesen zu Naturstoffen diskutiert, in denen Mannich-Cyclisierungen Verwendung finden zum Aufbau von a) Pyrrolidinen, b) Piperidinen, c) Bicyclo[x.y.1(N)]-Alkaloiden mit Stickstoff als Brückenelement und d) carbocyclischen Produkten.

4.2. Mannich-Cyclisierungen zu Pyrrolidinen

Die Sequenz aus kationischer Aza-Cope-Umlagerung und Mannich-Cyclisierung (Schema 35), bei der Pyrrolidin (mono- oder polycyclisch) aufgebaut wird, nutzen mehrere



Schema 35. Schematischer Reaktionsverlauf der Aza-Cope-Mannich-Cyclisierung. R = H, Alkyl.

Arbeitsgruppen für die erfolgreiche Totalsynthese von Alkaloiden. Im einfachsten Fall wird ein Homoallylamin, das an C-2 mit einer Hydroxy- oder Alkoxygruppe versehen ist, mit einem Aldehyd oder Keton zu **106** umgesetzt. Durch die nachfolgende Aza-Cope-Reaktion zu **107** wird die kationische Iminiumkomponente umgelagert und das Nucleophil durch Enol- (R = H) oder Enoletherbildung (R = Alkyl) aktiviert. Dieser bequeme und vor allem regioselektive Zugang zur Iminiumzwischenstufe sowie die intermediäre Aktivierung des Nucleophils haben wesentlich zur breiten Anwendung der Methode beigetragen. In allen Fällen wird in einem 5-*exo-trig*-Prozeß zum Pyrrolidin **108** cyclisiert. Die nach Äquilibration des Enolates ebenfalls erlaubte 7-*endo-trig*-Cyclisierung wird nicht beobachtet. Handelt es sich bei dem Edukt um einen Carbocyclus, geht die Reaktion mit einer Ringerweiterung um eine C₁-Einheit einher.

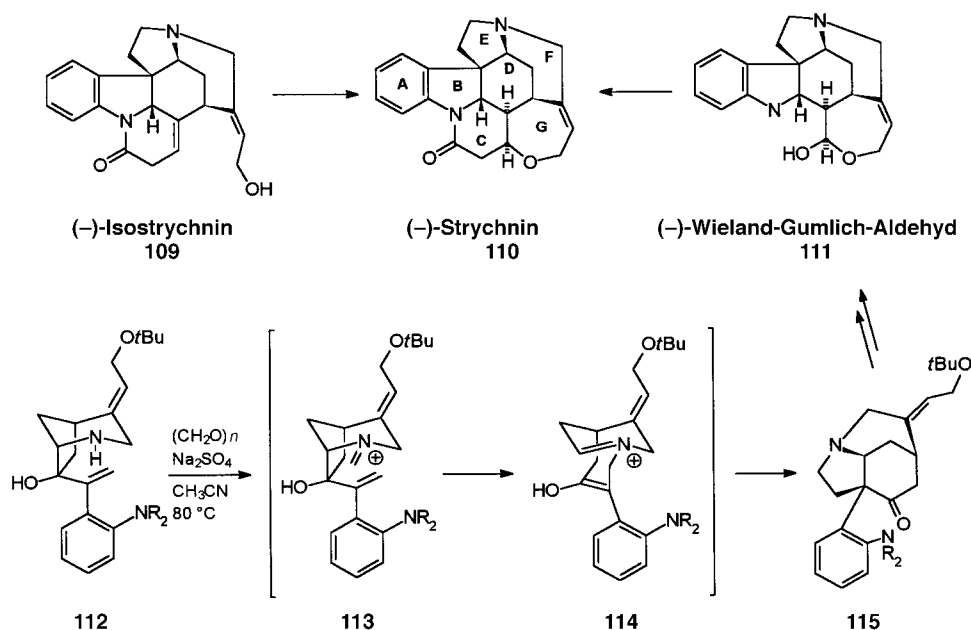
Ebenso vielfältig sind die Möglichkeiten, enantiomerenreine Ausgangsprodukte für die Synthesen zu erhalten. Es werden sowohl Aminosäurederivate aus dem Chiral Pool als auch homochirale, aus biokatalytischen Racemattrennungen hervorgehende Ausgangsverbindungen verwendet.

Ein Merkmal der kationischen Aza-Cope-Umlagerungen sind die schonenden Reaktionsbedingungen.^[74] Unter Zugabe von einem Äquivalent Säure (häufig 0.9 Äquiv.) verläuft diese Reaktion bei Raumtemperatur oder etwas höheren Temperaturen mit hoher Stereokontrolle ab. Für diesen Effekt sind zwei Faktoren entscheidend: die stereoelektronische Kontrolle der Mannich-Reaktion und die charakteristische Stereoselektivität einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung.^[75]

Ein Höhepunkt der Anwendung der kationischen Aza-Cope-Umlagerung-Mannich-Cyclisierung ist zweifelsohne die Synthese von (–)-Strychnin **110** nach Overman.^[76] Entgegen der von Woodward verfolgten Strategie, Strychnin aus Isostrychnin **109** herzustellen, wählten Overman et al. die Route über den Wieland-Gumlich-Aldehyd **111** (Schema 36).^[77] Die Umsetzung des Azabicyclooctans **112** mit einem Überschuß an Paraformaldehyd in Gegenwart von Na₂SO₄ als Trockenmittel liefert in nahezu quantitativer Ausbeute das tricyclische Diamin **115** als einheitliches Diastereomer. Durch die Bildung des Iminium-Ions **113** aus dem Homoallylamin **112** wird die Dominoreaktion initiiert und das

Produkt der Aza-Cope-Umlagerung **114** durch Mannich-Cyclisierung diastereoselektiv in das Amin **115** überführt. Die kritische Synthese der Ringe D, E und F des Strychnins verläuft somit unter vollständiger Stereokontrolle und unterstreicht eindrucksvoll die Leistungsfähigkeit dieser Vorgehensweise. In weiteren sechs Schritten kann die Synthese des enantiomerenreinen (–)-Wieland-Gumlich-Aldehyds **111** in 24 % Gesamtausbeute abgeschlossen werden.

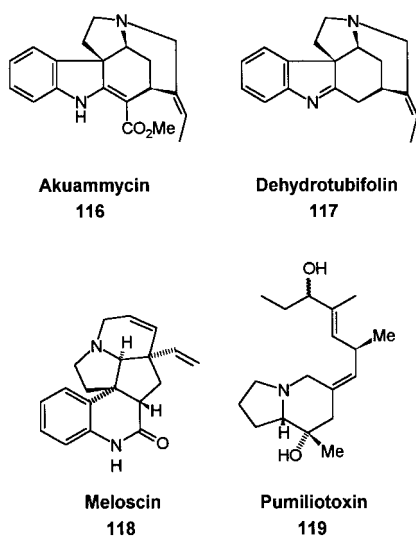
Die dem Strychnin strukturell verwandten Alkaloide Akuammycin **116** und Dihydrotubifolin **117** werden auch auf diese Weise hergestellt.^[78a] Überdies scheinen der Phantasie in bezug auf die Anwendung der Dominosequenz keine Grenzen gesetzt zu sein, da neben den bereits erwähnten Strychnos-Alkaloiden die Totalsynthese der Aspidosperma- und Melodinus-Alkaloide **118**^[78c,d] erschlossen wurde (Sche-



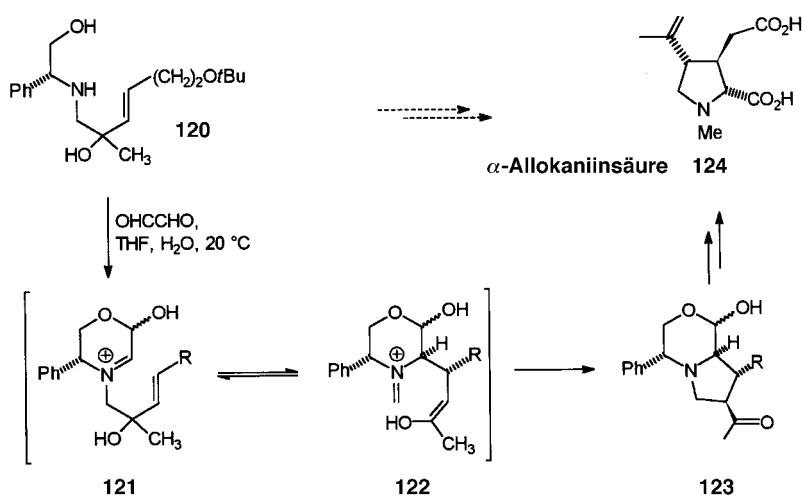
Schema 36. Synthese von (–)-Strychnin **110**.

ma 37). Auch Pumiliotoxin **119**,^[78b] das zu einer Gruppe von Alkaloiden gehört, die aus dem Hautsekret mittelamerikanischer Farbfrösche wie *Dendrobates Pumilio* isoliert wurden, ist über diesen Weg zugänglich.

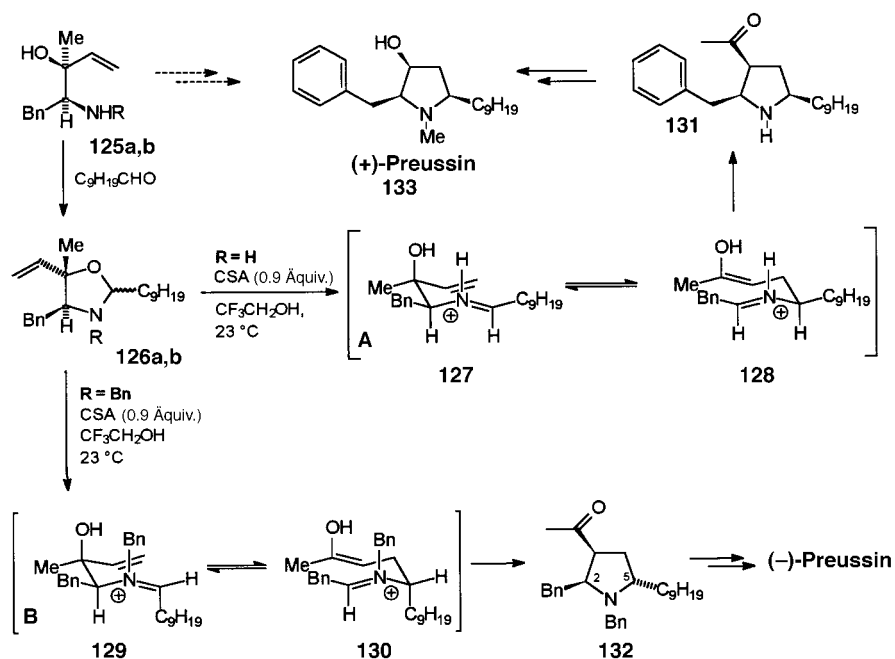
Es lassen sich aber mit dieser Methode nicht nur solche sehr komplexen Strukturen erhalten, sondern auch monocyclische hochfunktionalisierte Pyrrolidine wie α -Allokaniinsäure **124**^[79] und das antibiotisch wirksame Preussin **133**^[80] (Schema 38, 39). Bei der Synthese der Allokaniinsäure handelt es sich um eine EPC-Synthese (EPC = enantiomerically pure compound) mit einem chiralen Auxiliar. Während das Stickstoffatom des eingesetzten Phenylglycinols in das Produkt eingebaut wird, wirkt das stereogene Zentrum als Vermittler für die stereoselektive Bildung der drei stereogenen Zentren im Pyrrolidinring. Durch Kondensation des Homoallylamins **120** mit Glyoxal wird intermediär das epimere Hemiacetal **121** gebildet, welches diastereoselektiv via **122** in einer 5-*exo-trig*-Mannich-Reaktion zum Pyrrolidin **123** cyclisiert. Zum Abschluß wird Phenylethanol abgespalten und das chirale Auxiliar somit entfernt. Auf diese Weise konnten auch andere



Schema 37. Durch Aza-Cope-Mannich-Cyclisierung zugängliche Alkaloide.



Schema 38. Synthese von α -Allokaniinsäure 124.



Schema 39. Enantiodivergente Synthese von Preussin 133. CSA = Camphersulfonsäure.

homochirale Prolinderivate, die reges Interesse als Bausteine für Peptidmimetica finden, synthetisiert werden.^[81]

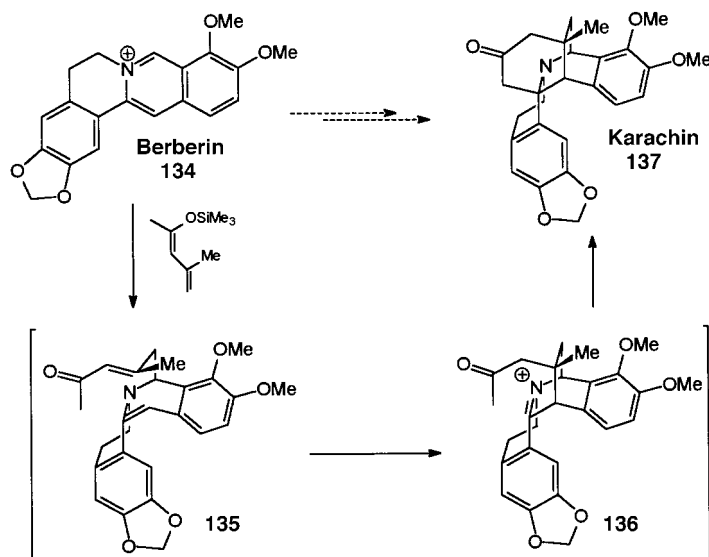
Die Synthese von Preussin ist dagegen eine klassische Ex-Chiral-Pool-Synthese (oder besser: „Umwandlung chiraler Bausteine aus der Natur“^[82]), die von Phenylalanin ausgeht. Auch hier führt die Aza-Cope-Mannich-Sequenz zur erforderlichen Kontrolle der stereogenen Zentren. Die Synthese von natürlichem (+)-Preussin 133 sowie seines Enantiomers kann enantiodivergent durchgeführt werden (Schema 39). Der Einsatz des primären Aminoalkohols ($R = H$) 125a führt nach Reaktion mit Decanal und anschließender Bildung der Iminiumspezies mit Camphersulfonsäure (CSA) zum all-*cis*-Produkt 131, das in den Naturstoff überführt werden kann. Die Konfiguration des Übergangszustandes kann durch eine sesselförmige Zwischenstufe 127 ((*E*)-Iminium-Stereoisomer) während der Umlagerungs-Cyclisierungs-Sequenz erklärt werden.

Ausgehend von dem N-Benzyl-geschützten 126b wird als Hauptprodukt das C(2)-C(5)-*trans*-konfigurierte Pyrrolidin 132 erhalten. Als Übergangszustand wird das Z-konfigurierte Iminium-Ion 129 postuliert. In einer Folge von Reaktionsschritten, die unter anderem eine Retro-Mannich-Mannich-Cyclisierung beinhalten, wird die Konfiguration an C-2 und C-3 invertiert und 132 in (-)-Preussin überführt.

Diese Anwendungen unterstreichen das Potential der Aza-Cope-Mannich-Cyclisierungssequenz, mit der selbst bei offenkettigen Übergangszuständen ein hohes Maß an Stereokontrolle erreicht wird – ein Umstand, der zunächst nur auf komplexe Polycyclen mit eingeschränkter Möglichkeit zur Epimerisierung beschränkt schien.

4.3. Mannich-Cyclisierungen zum Aufbau von Alkaloiden mit Piperidineinheit

Intermolekulare Mannich-Michael-Domino-Reaktionen zum Aufbau von Piperidin-Alkaloiden wurden erfolgreich für die Synthese von Naturstoffen eingesetzt (Abschnitt 3.4). Diese Dominosequenz kann selbstverständlich auch intramolekular ablaufen, ein eindrucksvolles Beispiel ist die Synthese des Alkaloids Karachin 137 (Schema 40): Es werden nacheinander eine vinyloge Mannich-Reaktion (zu 135), eine Michael-Addition (zu 136) sowie eine Mannich-Reaktion durchlaufen und drei C-C-Bindungen geknüpft. Diese Synthese mag auch exemplarisch sein für die Effizienz, mit der Mannich-Cyclisierungen

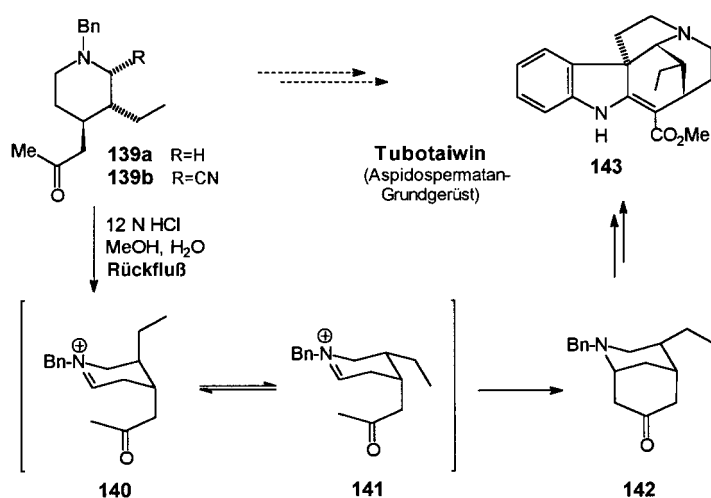


Schema 40. Domino-Mannich-Michael-Mannich-Cyclisierung von Karachin 137.

durchgeführt werden können und damit der Atomökonomie nach Trost genügen.^[83] Die Ausbeute über die Sequenz beträgt 66 %, wenn Berberin 134 mit 20 Äquivalenten des Diens 138 versetzt und 18 h auf 100 °C erwärmt wird.^[84]

Die Alkaloide der Strychnos-Familie und verwandte Verbindungen wie Tubotaiwin 143 haben sowohl wegen ihrer pharmakologischen als auch wegen ihrer spektakulären Struktur Anlaß zu vielen Synthesversuchen gegeben. Die Synthese von 2-Azabicyclo[3.3.1]nonan, einer Substruktur dieser Alkaloide, gelingt über die Mannich-Reaktion (Schema 41).^[85] Ausgangspunkt dieser Synthesen ist das Piperidin 139a, welches oxidativ mit Hg(OAc)₂ in das Iminium-Ion 140 überführt werden kann.^[86] In neueren Arbeiten bedient man sich des durch Polonovski-Potier-Reaktion erhaltenen α -Cyanpiperidins 139b, um Iminium-Ionen durch Abspaltung der CN-Gruppe zu bilden.^[22m, 87]

Interessanterweise epimerisiert die Iminiumverbindung 140 in einem der Mannich-Cyclisierung vorgelagerten Gleichgewicht zum *cis*-konfigurierten Isomer 141. Zur Cyclisierung

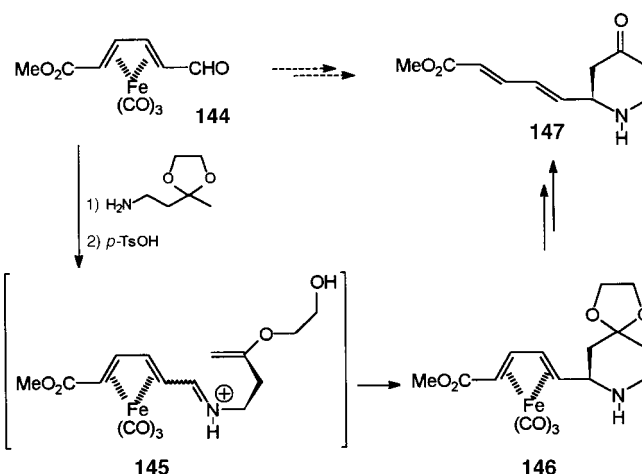


Schema 41. Synthese von Tubotaiwin 143.

ist eine axialständige Carbonylseitenkette erforderlich. Die Reaktion erfolgt aus dem gegenüber 140 stabileren *cis*-Isomer 141. Die sich anschließende Cyclisierung zu 142 ist wiederum ein Beispiel für die stereoelektronische Kontrolle bei der Mannich-Reaktion, die eine effiziente Kontrolle der relativen Konformation ermöglicht.

Leider verläuft die einleitende Polonovski-Potier-Reaktion zu 139b nur mit sehr schlechter Regioselektivität. So wird das regioisomere α -Cyanpiperidin in annähernd gleicher Menge gebildet wie 139b. Des weiteren sind die Bedingungen für die Überführung in das Iminium-Ion häufig sehr drastisch, obwohl hier durch den Einsatz von Lewis-Säuren wie TiCl₄ Abhilfe zu schaffen ist.^[88] Eine weitere Möglichkeit der CN-Eliminierung wird durch die Umsetzung mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBDMSOTf) eröffnet. Die Eliminierung gelingt bereits bei –78 °C in Gegenwart hydrolyseempfindlicher Funktionalitäten (z.B. Enolether) und wurde erfolgreich in der Synthese des Insektenpheromons Precoccinellin angewendet.^[89]

Eine interessante Variante zur Herstellung von homochiralen Piperidinen wie 147 ist der Einsatz von planar-chiralen Tricarbonyl-Dien-Eisenkomplexen (Schema 42).^[90] Die Man-

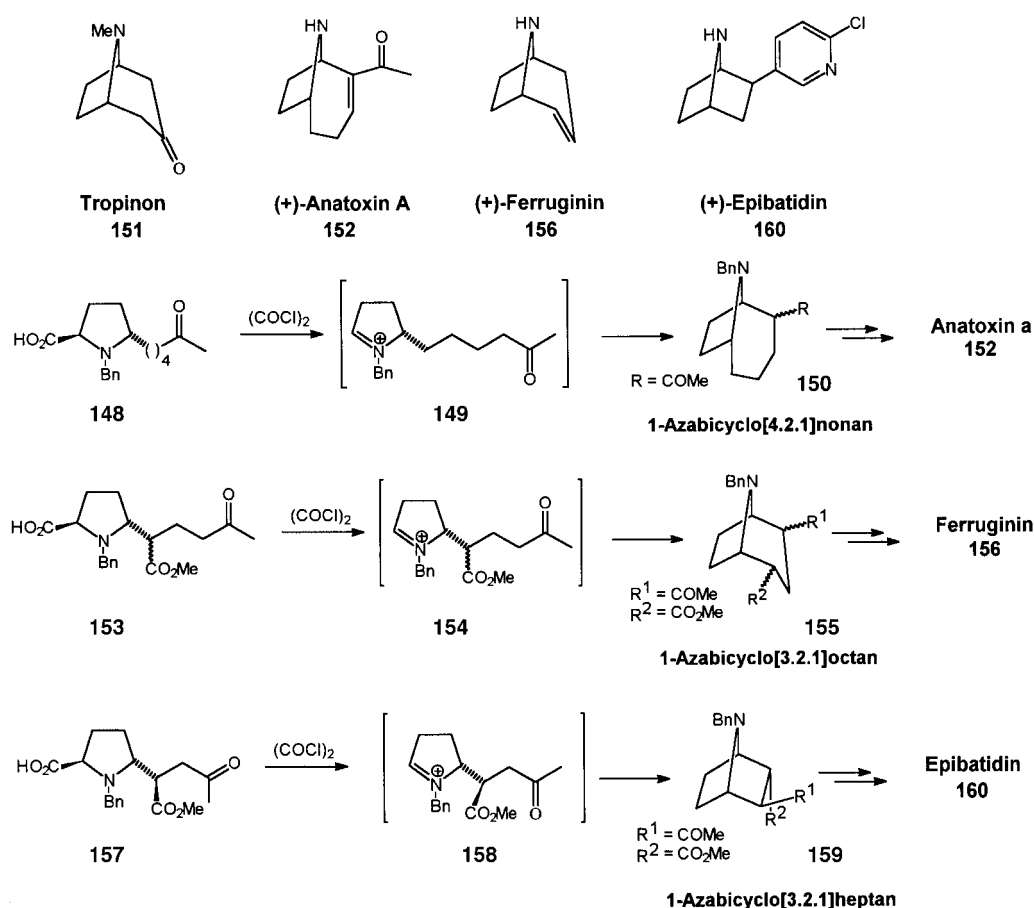


Schema 42. Synthese des enantiomerenreinen Piperidons 147.

nich-Cyclisierung verläuft stereoselektiv an der entgegengesetzten Seite der sperrigen Eisen-Tricarbonylgruppe, wobei das (*E*)-konfigurierte Iminium-Ion des Diastereomerenmischungs 145 bevorzugt reagiert. Das 4-Piperidon 146 wird in hohem Diastereomerenüberschuß (9:1) gebildet.

4.4. Mannich-Cyclisierungen zum Aufbau von Bicyclo[x.y.1(N)]-Alkaloiden

Als klassisch angesehen werden kann die Synthese von Bicyclen, die wie Tropinon 151 ein Stickstoffatom als Brückenelement aufweisen. Die bereits 1917 von Robinson durchgeführte Synthese findet auch heute noch rege Anwendung zur Herstellung dieser pharmakologisch interessanten Verbindungen.^[10, 91] Um Alkaloide wie das Neurotoxin



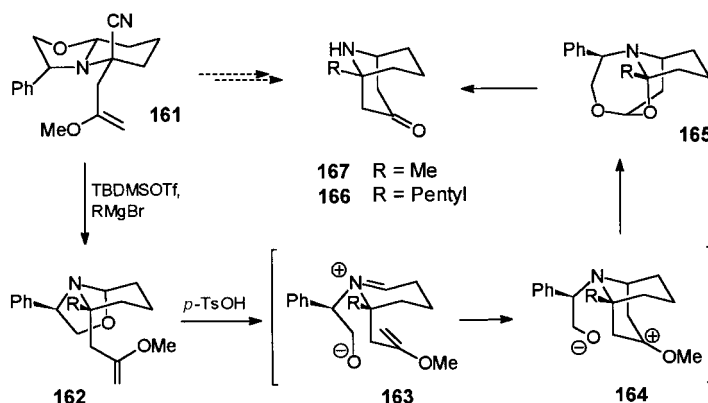
Schema 43. Synthese bicyclischer Alkaloide.

Anatoxina **152** (Schema 43) durch eine intramolekulare Mannich-Reaktion zu synthetisieren, muß α -ständig zum Iminstickstoffatom eine geeignete Seitenkette angebracht sein.

Rapoport et al. demonstrierten in ihren grundlegenden Arbeiten, daß Iminium-Ionen vom Typ **149**, **154** und **158** sehr leicht intramolekulare Mannich-Reaktionen zu bicyclischen Produkten eingehen.^[92] Sie wählten tertiäre α -Aminosäurechloride als Ausgangssubstanzen und konnten zeigen, daß diese sehr leicht zu den Iminium-Ionen decarbonylieren. Diese Methode bietet den Vorteil, daß die kationische Zwischenstufe regioselektiv und unter schonenden Bedingungen gebildet wird. Wurde in früheren Untersuchungen POCl_3 zur Bildung der Säurechloride eingesetzt, verwendet man heute in aller Regel $(\text{COCl})_2$. Diese Reaktion kann auch durch Umsetzung von Aminosäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid eingeleitet werden.^[93] Als Chiral-Pool-Baustein dient in allen Fällen L-Glutaminsäure, die in ein 5-Thioprolin überführt wird. Durch Eschenmoser-Kupplung^[94] wird die für die Mannich-Cyclisierung erforderliche Seitenkette angeknüpft. Durch Variation der α -ständigen Seitenkette kann eine Vielzahl der den Naturstoffen zugrunde liegenden bicyclischen Grundkörper synthetisiert werden.^[95] Auch können die Synthesen der Naturstoffe enantiodivergent zu beiden Enantiomeren durchgeführt werden, wie anhand der Beispiele Anatoxin a **152**, Ferruginin **156** und Epibatidin **160** gezeigt wurde.^[96]

Einschränkend ist anzufügen, daß die Carbonylkomponente ein Keton sein muß. Aldehyde und β -Dicarbonylverbindungen führen lediglich zu Polymerisationsprodukten.

Auch bicyclische Alkaloide, etwa das Alarmpheromon (–)-Euphococcin **167** und verwandte Verbindungen wie Adalin **166**, sind durch die CN-(R,S)-Methode in homochiraler Form zugänglich (Schema 44).^[97] Es wird wiederum α -Cyanamin **161** eingesetzt, als chirales Auxiliar dient Phenylglycinol. Nachdem durch schonende Abspaltung der CN-Gruppe das quartäre Zentrum in **162** durch Alkylierung des



Schema 44. Synthese der bicyclischen Insektenpheromone (–)-Adalin **166** und (–)-Euphococcin **167**. TBDMSTf = *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat.

intermediären Iminium-Ions aufgebaut wurde, wird die Mannich-Cyclisierung durch Spaltung des N,O-Acetals zu **163** eingeleitet. Als Produkt resultiert das Acetal **165**, welches in einer Eintopfreaktion durch Hydrolyse und Hydrogenolyse des Benzylamins in den Naturstoff überführt werden kann. Diese Synthese unterstreicht die Leistungsfähigkeit der Methode, die vor allem durch die leichte und schonende Herstellung der Iminiumzwischenstufe **163** besticht.

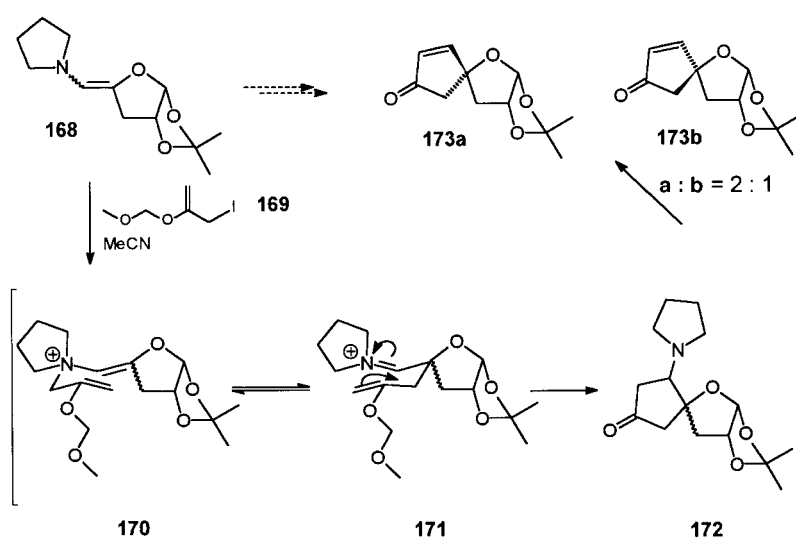
4.5. Mannich-Cyclisierung zu Carbocyclen

Ein Sonderfall der Mannich-Cyclisierung zu Alkaloiden ist die folgende Synthese, da sie zu carbocyclischen Cyclopentylprodukten führt; die Stickstoffkomponente wird in der mit der Mannich-Reaktion häufig assoziierten β -Eliminierung abgespalten.^[98] Auch die interessante Art der Iminium-Ion-Bildung ist es wert, diskutiert zu werden. Während sich kationische Aza-Cope-Umlagerungen dadurch auszeichnen, daß die Iminiumspezies bereits im Molekül präsent sind, bietet die Aza-Claisen-Umlagerung die Möglichkeit, das Iminium-Ion im Zuge der Reaktion zu bilden. Dokumentiert wird dies in der Synthese hochfunktionalisierter Cyclopentenone, die Bausteine pharmakologisch wichtiger Prostaglandine sein können (Schema 45).

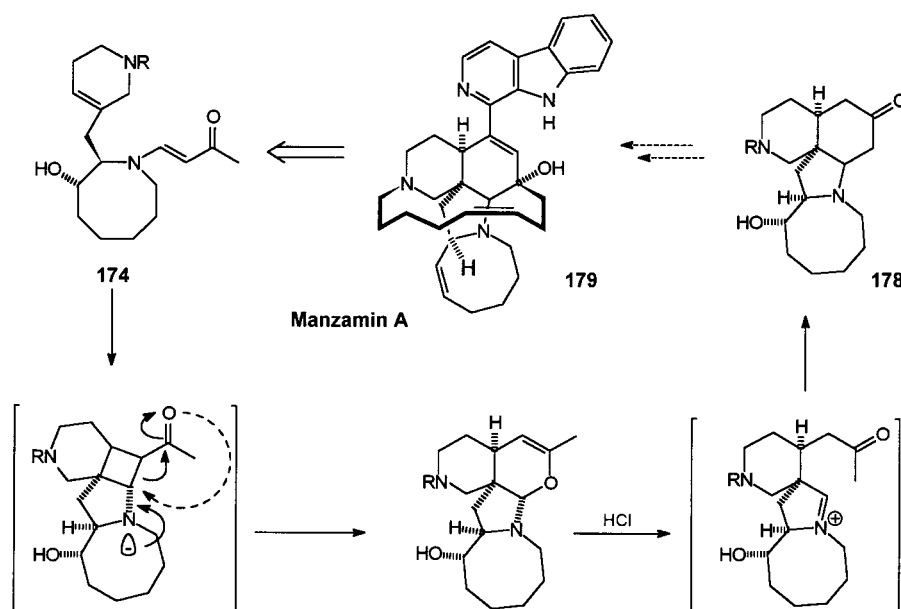
Die durch N-Alkylierung des Enamins **168** (Z/E-Isomerengemisch) mit dem Allylhalogenid **169** gebildete quartäre Ammoniumverbindung **170** ist Ausgangspunkt für eine Aza-Claisen-Umlagerung. Das intermediär entstehende Iminium-Ion **171** wird durch eine Mannich-Reaktion abgefangen, wobei eine durch Enol-etherbildung aktivierte Carbonylkomponente das Nucleophil ist. Die nachfolgende β -Eliminierung des Piperidins führt zu den Spirocyclen **173a, b** im Verhältnis 2:1.

Alle Vorteile der Mannich-Reaktion als Teilschritt einer Umlagerungs-Cyclisierungs-Sequenz ausschöpfend, ist diese Synthese ein Beispiel für die Herstellung carbocyclischer Produkte. Somit wird der Mannich-Reaktion in Zukunft neben den Synthesen von Azacyclen ein stark verbreitetes Anwendungsfeld in der Herstellung carbocyclischer Produkte beschieden werden.

Der Methode zum Aufbau des carbocyclischen Teils von Perhydroindolen liegt eine Sequenz aus [2+2]-Photocyclisierung, Retro-Mannich-Reaktion und Mannich-Cyclisierung zu Dihydroindolen zugrunde.^[99] Dabei wird ein Cyclohexylring gebildet (Schema 46). Die hydroaromatische Teilstruktur des polycyclischen Alkaloids Manzamin A **179** ist auf diesem



Schema 45. Domino-Aza-Claisen-Mannich-Cyclisierung des Cyclopentenons **173**.



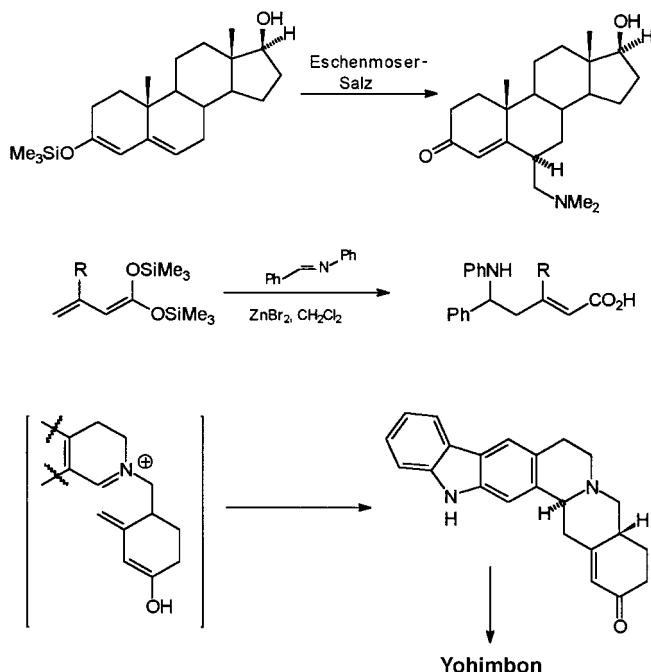
Schema 46. Synthese des Teilfragments des Alkaloids Manzamin A **179**.

Wege synthetisiert worden.^[100] Manzamin A hat vier Stereozentren, die ausgehend vom 2,3-*trans*-konfigurierten Cyclooctylamin **174** in der korrekten relativen Konfiguration aufgebaut werden. Die Bestrahlung des vinylogenen Säureamids **174** liefert in einer [2+2]-Photocyclisierung-Retro-Mannich-Domino-reaktion bei -78°C diastereoselektiv das tetracyclische Aminoal **176**. Die nachfolgende sauer katalysierte Spaltung dieses Aminoals zum Iminium-Ion **177** führt in einer Mannich-Cyclisierung zum gewünschten Tetracyclus **178** in nur vier Reaktionsschritten.

5. Vinyloge Mannich-Reaktionen – konsequent weitergedacht

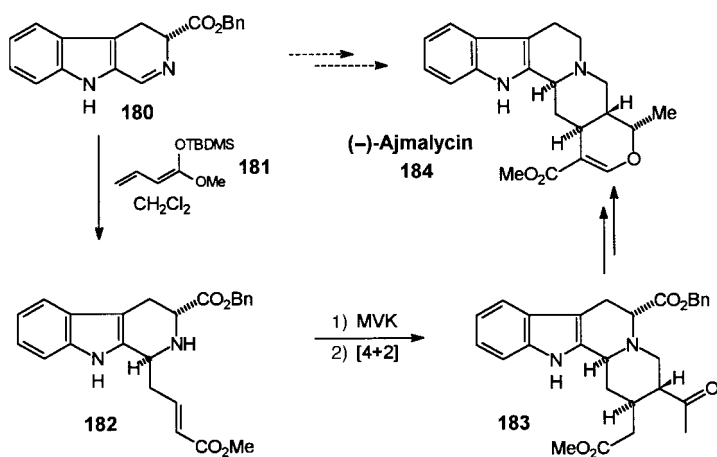
Die γ -Aminoalkylierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen ist die vinyloge Variante der Mannich-Reak-

tion (Schema 47).^[42a,b, 101] Wie bereits in der Synthese des Alkaloids Karachin **137** demonstriert (siehe Schema 40), kann die Reaktion eines Iminium-Ions mit einem Silyloxydien im Sinne einer intermolekularen vinylogenen Mannich-Reaktion erfolgen. Dieser Reaktionstyp kann auch für die Synthese von Yohimbon angenommen werden, wenn man das Tautomer des β,γ -ungesättigten Cyclohexenons formuliert.^[102]



Schema 47. Vinylogene Mannich-Reaktionen.

Erfolgreich angewendet wurde diese intermolekulare Methode bei der EPC-Synthese des Heteroyohimbon-Alkaloids (–)-Ajmalycin **184** und seiner Epimere (Schema 48).^[103]

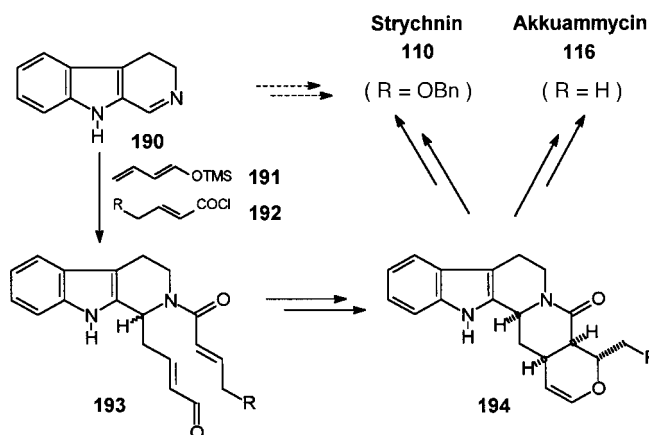


Schema 48. Synthese von (–)-Ajmalycin **184**. MVK = Methylvinylketon.

Ausgehend vom Imin **180**, welches sich von Tryptophan ableitet, wird die vinylogene Mannich-Reaktion mit dem Silylketenacetal des Methylcrotonats **181** durchgeführt. Die Reaktion verläuft in CH_2Cl_2 unter schonenden Bedingungen zum Diastereomer **182** in 69 % Ausbeute. Die anschließende

Michael-Addition des resultierendenamins an Methylvinylketon (MVK), die Diels-Alder-Reaktion zu **183** und die nachfolgenden Umwandlungen, zu denen auch die Barton-Decarboxylierung zählt, liefern den Naturstoff in insgesamt neun Stufen.^[104]

Da Trimethylsilyloxybutadien **191** wegen seiner geringeren Nucleophilie eine analoge Reaktion nicht eingeht, muß die Elektrophilie der Iminiumspezies durch In-situ-Überführung in ein Acyliminium-Ion gesteigert werden (Schema 49).^[105]

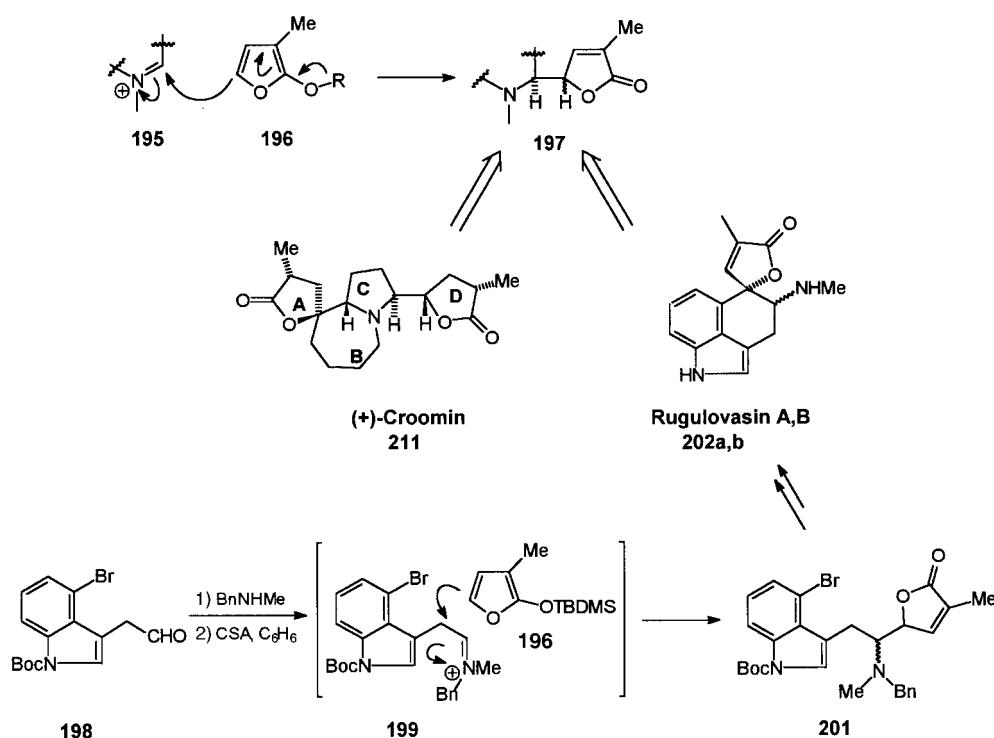


Schema 49. Formale Totalsynthese von Strychnin **110** und Akkumycin **116**. TMS = Trimethylsilyl.

Zunächst wird mit Crotonsäurechlorid das Acyliminium-Ion aus **192** gebildet, diese aktivierte Iminiumspezies kann nun im Sinne einer vinylogenen Mannich-Reaktion mit **190** zu **193** reagieren. In diesem Eintopfverfahren wird sowohl die Dien- als auch die Dienophilkomponente in 80 % Ausbeute eingeführt. Die anschließende Diels-Alder-Reaktion führt zum Pentacyclus, wobei das *cis*-Produkt **194** und das *trans*-Produkt im Verhältnis 1:2 entstehen. Die nachfolgenden Schritte geben Intermediate, die unter anderem für die Synthese von (±)-Strychnin **110** (Schema 36) eingesetzt werden können. Somit hat diese formale Totalsynthese von Strychnin nach Martin et al. auch einen Beispielcharakter bezüglich des Einsatzes der vinylogenen Mannich-Reaktion als Teilschritt in Naturstoffsynthesen.

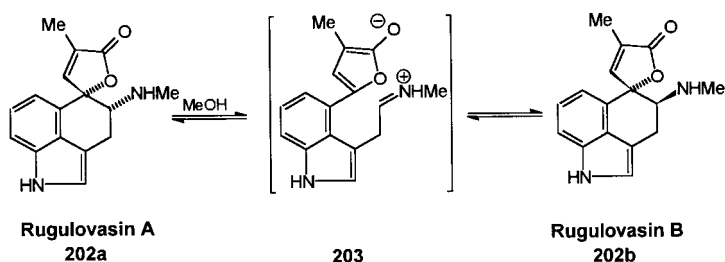
Weitere Anwendungen findet die vinylogene Mannich-Reaktion mit 2-Alkoxyfuranen **196** als nucleophiler, α,β -ungesättigter Komponente.^[106] Die Umsetzung dieses Bausteines mit einem Iminium-Ion (Schema 50) liefert Strukturelemente (**197**), die sich in den Alkaloiden der Stemonia-Familie (z. B. Croomin **211**)^[107] sowie in Rugulovasin A und B **202a** bzw. **202b** wiederfinden.^[108] Die beiden letztgenannten Naturstoffe aus der Klasse der Ergot-Alkaloide unterscheiden sich lediglich in der Konfiguration am tertiären stereogenen Zentrum. In der Synthese dieses Alkaloids liefert die Reaktion des Siloxyfurans **200** mit der kationischen Iminiumverbindung **199** die beiden diastereomeren Produkte **201a** und **b** (**201a:201b** = 2:1) in nahezu 80 % Ausbeute ausgehend vom Aldehyd **198**. Die anschließende Photocyclisierung führt zum spirocyclischen Lacton **202a, b**.

Die Formulierung einer intramolekularen Variante der vinylogenen Mannich-Cyclisierung führte zur Aufklärung der



Schema 50. 2-Alkoxyfurane als vinyloge Mannich-Nucleophile. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; CSA = Camphersulfonsäure; TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

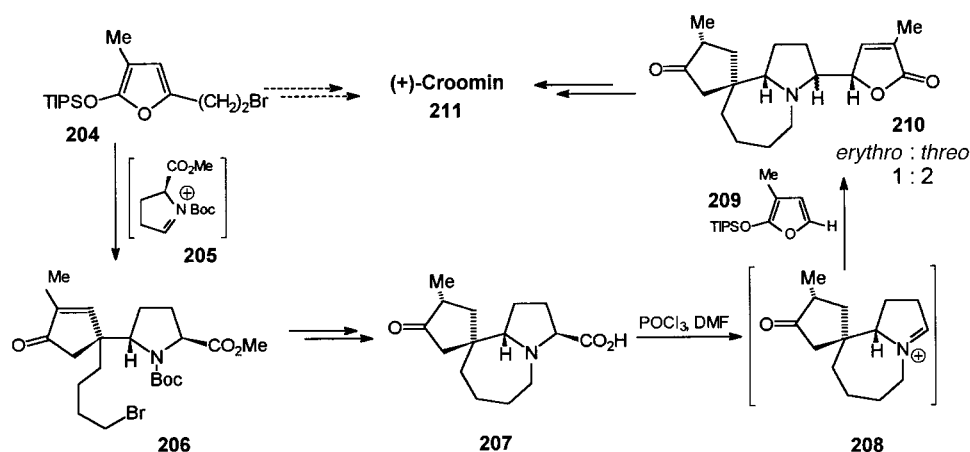
Epimerisierung des tertiären Stereozentrums der Rugulovasine (Schema 51).^[109] Die Epimerisierung verläuft spontan über eine Sequenz aus Retro-Mannich- und vinyloger Man-



Schema 51. Epimerisierung durch vinyloge Mannich-Reaktion.

nich-Reaktion, als Zwischenstufe wird das Zwitterion **203** angenommen.

Gleich zwei vinyloge Mannich-Reaktionen sind Schlüsselschritte in der Synthese von (+)-Croomin **211** (Schema 52).^[107] Es erfolgt zunächst ein nucleophiler Angriff des Alkoxyfurans **204** an das Acyliminium-Ion **205**. Diese reaktive Zwischenstufe wird nicht aus Gründen der gesteigerten Elektrophilie, sondern in erster Linie zum Schutz der Aminofunktionalität eingesetzt. Das Hauptprodukt ist das *threo*-konfigurierte Diastereomer **206**.

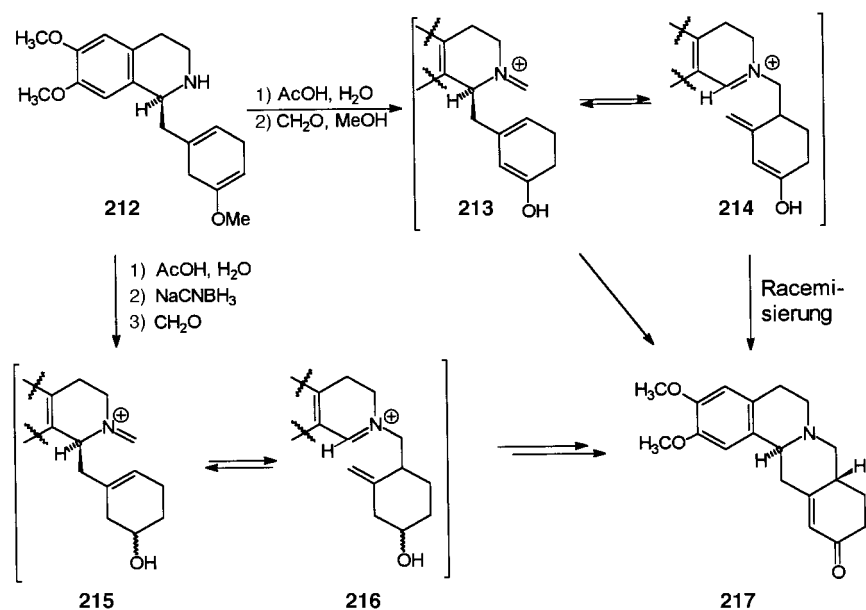


Schema 52. Synthese von (+)-Croomin **211**. TIPS = Triisopropylsilyl.

Nachfolgender Aufbau des Ringes B zum bicyclischen Amin **207** liefert ein Intermediat, das unter decarbonylierenden Bedingungen zum Kation **208** (Schema 43) umgesetzt wird. Die erneute vinyloge Mannich-Reaktion mit dem so gebildeten Iminium-Ion führt mit einer *threo:erythro*-Selektivität von 2:1 zum C-C-verknüpften Tetracyclus **210**. Die anschließende stereoselektive Hydrierung liefert den sehr komplexen Naturstoff, dessen Synthese insgesamt elf Stufen bedarf.

Für die Herstellung des Dibenzo[*a,g*]chinolidin **217**, einer geeigneten Vorstufe für die Synthese von (–)-Emetin, kann ebenfalls eine vinyloge Mannich-Reaktion formuliert werden (Schema 53).^[110] Durch Hydrolyse des Enolethers **212** und nach-

folgende Umsetzung mit Formaldehyd wird eine β,γ -ungesättigte Carbonylverbindung gebildet, die mit ihrem Tautomer **213** im Gleichgewicht vorliegt. Die Vorstufe durchläuft spontan eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung zu **214**. Diese Umlagerung führt ausgehend von homochiralen Edukten zu lediglich racemischen Produkten. Es konnte eindeutig nachgewiesen werden, daß die Racemisierung nicht auf eine Retro-Mannich-Mannich-Sequenz des Endproduktes zurückgeführt werden kann, sondern ihren Ursprung in der Aza-Cope-Umlagerung hat. Gänzlich unterdrückt wird diese unerwünschte Umlagerung durch die Reduktion der Carbonylgruppe; die Synthese des enantiomerenreinen Produktes erfolgt durch Mannich-analoge Cyclisierung. Ähnliche Befunde wurden auch bei der Synthese von (–)-Yohimbon (Schema 47) erhalten.^[102b]



Schema 53. Vinyloge Mannich-Cyclisierung von azacyclischen Fragmenten von Alkaloiden.

6. Zusammenfassung und Ausblick – ein Ende ist nicht abzusehen

Die von uns ausgewählten Aspekte bilden nur einen schmalen Ausschnitt aus dem umfangreichen Gebiet ab, das man bei großzügiger Auslegung mit dem Namen Carl Mannich verbinden kann. Wir wollten und mußten uns beschränken, zum einen auf das zu Beginn definierte Gebiet der Aminocarbonylverbindungen, zum anderen aber auch hier wiederum auf die neueren Arbeiten – wohlwissend um die hohe Qualität der Übersichten früherer Jahre.

Es wird deutlich, daß dieser Reaktionstyp eine ungewöhnlich hohe Wertschöpfung ermöglicht. So werden ausgehend von preiswerten Edukten sehr effizient und ressourcensparend, häufig ohne Verwendung teurer und aufwendig herzustellender Reagentien, wertvolle Schlüsselbausteine für die Synthese von Wirk- und Naturstoffen erhalten. Daß unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion oftmals nur der Startschuß gegeben und in „einem Topf“ Vielstufenprozesse (Dominoreaktionen) ausgelöst werden, steigert den Wert noch überproportional. Die Methode verspricht aber keineswegs nur einen ökonomischen Ansatz, denn gerade die intensive Forschung der letzten Jahre hat über die klassische Form der Mannich-Reaktion hinaus vor allem die Voraussetzungen für moderne, selektive Chemie im Sinne von Chemo-, Regio- und Diastereoselektivität geschaffen. Verantwortlich hierfür war nicht nur die Kreativität der Chemiker beim Erkennen, Planen und Umsetzen des Synthesepotentials, sondern auch der geschickte Einsatz der Werkzeuge, wie es beispielsweise vorgeformte Aminoalkylierungsreagentien wie Iminiumsalze sind.

Die Faszination, die sich unter den Anwendern dieser Chemie entwickelt hat, mündete nicht ohne Grund in dem geflügelten Wort „Mannich Magic“ – ein Begriff, der die Verzauberung durch Chemie mit der Motivation für Chemie verknüpfen hilft.

Zusätzlich zu den in situ hergestellten Iminium-Ionen, die insbesondere bei intramolekularen Varianten der modernen Mannich-Chemie ihren festen Platz haben, bereichern jetzt auch vielfältige Formen vorgeformter Aminomethylierungs- und auch Aminoalkylierungsreagentien die Palette selektiver organischer Reagentien. Ihr elektrophiler Charakter prädestiniert sie, mit weitgehend beliebigen Nucleophilen unter Erweiterung der Funktionalitäten verknüpft zu werden. Zunehmend variabel substituierte und selektiv deblockierbare Iminiumsysteme werden folgen. Viele noch nicht begangene Wege und präparative Chancen sind genannt oder zumindestens angedeutet worden.

Der Zugang zu enantiomerenreinen Mannich-Basen steckt trotz vielversprechender Überlegungen und einiger wichtiger Erfolge noch in den Anfängen. Die häufig ungesicherte Konfigurationsstabilität von β -Aminocarbonylverbindungen läßt diese Bemühungen aus mancher Perspektive zeitweise weniger attraktiv erscheinen.

Bedenkt man jedoch die breite Vielfalt der (auch) in situ und ohne Racemisierung möglichen Derivatisierungen der kinetischen Produkte (z.B. zu Aminoalkoholen, Diaminen und Aminen), dann wird der berechtigte und auch realistische Wunsch nach leistungsfähigen und möglichst allgemein anwendbaren Verfahren zur Kontrolle der absoluten Konfiguration der Produkte verständlich. Katalytische Verfahren, die in weiten anderen Bereichen der Stereochemie bereits als etabliert gelten können, sind hier nahezu unerforscht.

Wir danken den übrigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppen für ihre engagierte Arbeit innerhalb des Teams und den Kollegen für wertvolle Diskussionsbeiträge und Ratschläge. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Universität-GH Paderborn gilt der Dank für die finanzielle Unterstützung unserer Forschung.

Eingegangen am 7. März 1997 [A217]

- [1] Übersichten: a) M. Tramontini, L. Angiolini, *Mannich-Bases, Chemistry and Uses*, CRC, Boca Raton, FL, **1994**; b) *Tetrahedron* **1990**, 46, 1791; c) M. Tramontini, L. Angiolini, N. Ghedeni, *Polymer* **1988**, 29, 771–776, 1791; d) M. Tramontini, *Synthesis* **1973**, 703; e) H. Hellmann, G. Opitz, *α -Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim, **1960**; f) B. Reichert, *Die Mannichreaktion*, Springer, Berlin, **1959**; g) F. F. Blicke, *Org. React. (NY)* **1942**, 1, 303.
- [2] Intramolekulare Mannich-Reaktionen: L. E. Overmann, D. J. Ricca in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1007.
- [3] a) A. Kleemann, E. Lindner, J. Engel, *Arzneimittel*, VCH, Weinheim, **1987**; b) S. Ebel, *Synthetische Arzneimittel*, VCH, Weinheim, **1979**; c) P. Traxler, U. Trinks, E. Buchdunger, H. Mett, T. Meyer, M. Müller, U. Regenass, J. Rösel, N. Lydon, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2441; d) J. R.

- Dimmock, K. K. Sidhu, M. Chen, R. S. Reid, T. M. Allen, G. Y. Kao, G. A. Truitt, *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, 28, 313.
- [4] a) L. Yi, H. S. Lei, J. H. Zou, X. J. Xu, *Synthesis* **1991**, 717; b) L. Yi, J. H. Zou, H. S. Lei, Q. L. He, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 2109; c) R. Tanikaga, N. Konya, K. Hamamura, A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 3211.
- [5] a) M. J. Cannarsa, *Chem. Ind. (London)* **1996**, 374; b) I. W. Davies, P. J. Reider, *ibid.* **1996**, 412; c) J. Caldwell, *ibid.* **1995**, 176.
- [6] a) J. Barluenga, F. Fernández-Marí, A. L. Viado, E. Aguilar, B. Olano, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5659, zit. Lit.; b) G. A. Molander, P. J. Stengel, *ibid.* **1995**, 60, 6660; c) S. G. Davies, T. D. McCarthy, *Synlett* **1995**, 701; d) C. Louis, S. Mill, V. Mancuso, C. Hootel, *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1347; e) C. Camilletti, D. D. Dhavale, L. Gentilucci, C. Trombini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 3157; f) A. Dondoni, D. Perrone, *Synthesis* **1993**, 1162; g) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, C. R. A. Godfrey, D. W. Gollins, M. L. Smith, A. T. Russel, *Synlett* **1993**, 51; h) C. Palomo, J. M. Aizpurua, J. M. García, M. Iturburu, J. M. Odriozola, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5184.
- [7] a) *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids* (Hrsg.: E. Juaristi), VCH, New York, **1997**; b) G. Cardillo, C. Tomasini, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 117; c) Y. Hayashi, J. J. Rohde, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5502; d) S. G. Davies, G. Bhalay, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1595; e) M. Seki, K. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3165; f) D. Enders, H. Wahl, W. Bettray, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 527; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 455; g) D. Enders, J. Wiedemann, W. Bettray, *Synlett* **1995**, 369; h) M. Shimano, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7445; i) S. G. Davies, D. R. Fenwick, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1109; j) N. Sewald, K. D. Hiller, B. Helmreich, *Liebigs Ann.* **1995**, 925.
- [8] a) N. Risch, M. Arend, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed.* 1952–, Vol. E21/b, S. 1908; b) D. C. Cole, *Tetrahedron* **1994**, 50, 9517; c) E. F. Kleinman in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 893; d) D. J. Hart, D.-C. Ha, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1447; e) M. J. Brown, *Heterocycles* **1989**, 29, 2225.
- [9] Aktuelle Beispiele: a) F. A. Davis, J. M. Szwedczyk, R. E. Reddy, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2222; b) P. G. Cozzi, B. Di Simone, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1691; c) R. Camerini, M. Panunzio, G. Bonanomi, D. Donati, A. Perboni, *ibid.* **1996**, 37, 2467; d) S. Kobayashi, I. Hachiya, S. Suzuki, M. Moriwaki, *ibid.* **1996**, 37, 2809; e) C. Gennari, G. Pain, *ibid.* **1996**, 37, 3747; f) T. Fujisawa, Y. Kooriyama, M. Shimizu, *ibid.* **1996**, 37, 3881; g) T. Ishihara, K. Ichihara, H. Yamanaka, *Tetrahedron* **1996**, 52, 255; h) G. Cainelli, M. Panunzio, E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, *ibid.* **1996**, 52, 1685; i) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, V. Molteni, O. Schupp, *ibid.* **1996**, 52, 2573; j) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, O. Martini, V. Molteni, *ibid.* **1996**, 52, 2583; k) C. Baldoli, P. Del Buttero, E. Licandro, A. Papagni, T. Pilati, *ibid.* **1996**, 52, 4849.
- [10] a) R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762; b) C. H. Heathcock prägte das Schlagwort „Mannich Magic“ anlässlich einer Vortragsreihe im Rahmen der Merck-Schuchardt-Lectureship 1990 über die Synthese von Daphniphyllum-Alkaloiden.
- [11] Übersichtsartikel: a) S. Pawlenko, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed.* 1952–, Vol. E14/b, S. 222; b) G. Tennant in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: D. H. R. Barton, W. D. Ollis), Pergamon, Oxford, **1979**, S. 385.
- [12] a) H.-J. Ha, Y.-G. Ahn, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 969, zit. Lit.; b) A. R. Katritzky, S. Rachwal, G. J. Hitchings, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2683.
- [13] a) H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1067; b) L. S. Liebeskind, M. E. Welker, R. W. Fengl, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6328; c) L. S. Liebeskind, M. E. Welker, V. Goedken, *ibid.* **1984**, 106, 441; d) K. Broadley, S. G. Davies, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1743.
- [14] a) N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583; b) S. C. Eyley, H. Heaney, G. Papageorgiou, R. F. Wilkins, *ibid.* **1988**, 29, 2997; c) H. Heaney, G. Papageorgiou, R. F. Wilkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1161; d) A. Hosomi, S. Iijima, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 547; e) H. Heaney, G. Papageorgiou, R. F. Wilkins, *Tetrahedron* **1997**, 53, 2941.
- [15] a) A. R. Katritzky, W.-Q. Fan, Q.-H. Long, *Synthesis* **1993**, 229, zit. Lit.; b) P. Aube, I. Christot, J.-C. Combret, J.-L. Klein, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 1009; c) L. Duhamel in *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, Vol. 2 (Hrsg.: S. Patai), Wiley, Chichester, **1982**, S. 849.
- [16] a) S. Kobayashi, H. Ishitani, S. Komiyama, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3731; b) P. C. B. Page, S. M. Allin, E. W. Collington, R. A. E. Carr, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6902; c) A. R. Katritzky, N. Shobana, P. A. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3999; d) A. R. Katritzky, P. A. Harris, *Tetrahedron* **1990**, 46, 987.
- [17] D. Enders, D. Ward, J. Adam, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1059; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 981.
- [18] a) H. J. Bestmann, G. Wölfl, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 52; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 53; b) K. Okano, T. Morimoto, M. Sekiya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 883.
- [19] a) E. G. Nolen, A. Allocco, M. Broody, A. Zuppa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 73; b) E. G. Nolen, A. Allocco, J. Vitarius, K. McSorley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1532.
- [20] a) M. R. Saidi, A. Heydari, J. Ipaktschi, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1761; b) D. Seebach, M. Schiess, W. B. Schweizer, *Chimia* **1985**, 39, 272; c) D. Seebach, C. Betschart, M. Schiess, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1593; d) M. Schiess, Dissertation, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich, **1986**.
- [21] Übersichten: a) J. V. Paukstelis, A. G. Cook in *Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions* (Hrsg.: A. G. Cook), 2. Aufl., Dekker, New York, **1988**, S. 275; b) H. Böhme, M. Haake, *Adv. Org. Chem.* **1976**, 9, 107.
- [22] a) H. Böhme, K. Hartke, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1305; b) G. Kinast, L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 239; c) T. A. Bryson, G. H. Bonitz, C. J. Reichel, R. E. Dardis, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 524; d) C. Rochin, O. Babot, J. Dunoguès, F. Duboudin, *Synthesis* **1986**, 228; e) H. K. Hombrecher, G. Horter, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 219; f) H. Heaney, G. Papageorgiou, R. F. Wilkins, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2377; g) N. J. Leonard, J. R. Klainer, *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, 8, 215; h) N. J. Leonard, J. V. Paukstelis, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3021; i) U. Jahn, W. Schroth, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5863; j) W. Schroth, U. Jahn, D. Ströhl, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2013; k) G. Opitz, H. Hellmann, H. W. Schubert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 623, 117; m) D. Grierson, *Org. React. (NY)* **1990**, 39, 85.
- [23] E. Winterfeldt, *J. Prakt. Chem.* **1994**, 336, 91.
- [24] a) R. P. Polniaszek, S. J. Bell, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 575; b) S. K. Panday, D. Griffart-Brunet, N. Langlois, *ibid.* **1994**, 35, 6673; c) J. Ezquerra, C. Pedregal, I. Micó, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 921; d) I. Fleming, J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3295.
- [25] a) J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto, A. E. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 355; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 330; b) A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H.-P. Husson, J. de Rostolan, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5622; c) Vergleich der Eigenschaften von **16a–c**: N. Holy, R. Fowler, E. Burnett, R. Lorenz, *Tetrahedron* **1979**, 35, 613.
- [26] a) M. Arend, N. Risch, *Abstr. Pap. 11th Int. Conf. Org. Synthesis (Amsterdam, The Netherlands)*, **1996**, S. 90; b) M. Arend, N. Risch, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2861; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2639; c) N. Risch, M. Arend, *ibid.* **1994**, 106, 2531 bzw. **1994**, 33, 2422; d) M. Arend, Dissertation, Universität-Gesamthochschule Paderborn, **1996**; e) C. Ates, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5711; f) G. Courtois, P. Miginiac, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, 395; g) M. V. Rangaishenvi, S. V. Hiremath, S. N. Kulkarni, *Indian J. Chem. Sect. B* **1982**, 21, 56; h) J. Gloede, J. Freiberg, W. Bürger, G. Ollmann, H. Groß, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1969**, 302, 354.
- [27] a) N. Risch, A. Esser, *Z. Naturforsch. B* **1989**, 44, 208; b) A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5823; c) *Liebigs Ann.* **1997**, 333.
- [28] a) R. A. Fairhurst, H. Heaney, G. Papageorgiou, R. F. Wilkins, S. C. Eyley, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1433; b) C. Rochin, O. Babot, J. Dunoguès, F. Duboudin, *Synthesis* **1986**, 667; c) R. N. Renaud, C. J. Stephens, G. Brochu, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 565; d) R. N. Renaud, D. Bérubé, C. J. Stephens, *ibid.* **1983**, 61, 1379; e) S. Miyano, H. Hokari, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 534; f) A. R. Ofial, H. Mayr, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 143.
- [29] Quantitative Untersuchungen: a) H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 990; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 938; b) C.

- Agami, F. Couty, L. Hamon, C. Puchot, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3645.
- [30] a) N. Risch, M. Arend, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed. 1952–*, Vol. E21/b, S. 1881; b) N. L. McClure, G.-Y. Dai, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2617.
- [31] Übersichtsartikel: a) H. de Koning, W. N. Speckamp, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed. 1952–*, Vol. E21/b, S. 1953; b) H. Hiemstra, W. N. Speckamp in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1047.
- [32] a) K. Görlitzer, P. Moormann, K. Pollow, M. Schaffrath, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1995**, 328, 149; b) R. Troschütz, M. Zink, T. Dennstedt, *ibid.* **1995**, 328, 535; c) U. Westerwelle, A. Esser, N. Risch, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 571; d) H. Möhrle, R. Schaltenbrand, *Pharmazie* **1985**, 40, 767; e) *ibid.* **1985**, 40, 697; f) C. J. Grol, D. Dijkstra, W. Schunselaar, B. H. C. Westerink, A. R. Martin, *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 5; g) M. Schaefer, J. Weber, P. Faller, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, 241; h) A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2707.
- [33] a) J. G. Parsons, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8263; b) S. Takano, K. Inomata, K. Samizu, S. Tomita, M. Yanase, M. Suzuki, Y. Iwabuchi, T. Sugihara, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1989**, 1283.
- [34] R. C. Thomas, E. L. Fritzen, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 208.
- [35] a) M. Gaudry, Y. Jator, T. B. Khac, *Org. Synth.* **1979**, 59, 153; b) Y. Jator, M. Gaudry, M. J. Luche, A. Marquet, *Tetrahedron* **1977**, 33, 295; c) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 253.
- [36] a) F. Souquet, T. Martens, M.-B. Fleury, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 817; b) P. Depreux, Z. Moussavi, D. Lesieur, *ibid.* **1992**, 22, 1541; c) K. Matsumoto, S. Hashimoto, S. Otani, F. Amita, J. Osugi, *ibid.* **1984**, 14, 585; d) R. Tanikaga, N. Konya, A. Kaji, *Chem. Lett.* **1985**, 1583; e) S. J. de Solms, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2650; f) J. Couquelet, P. Tronche, J. Couquelet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 3196.
- [37] a) S. J. Danishefsky, S. Chackalamannil, P. Harrison, M. Silvestri, P. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2474; b) P. F. Schuda, C. B. Ebner, T. M. Morgan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2567; c) S. Danishefsky, M. Kahn, M. Silvestri, *ibid.* **1982**, 23, 1419; d) J. L. Roberts, P. S. Borromeo, C. D. Poulter, *ibid.* **1977**, 1621; e) N. L. Holy, Y. F. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 944; f) S. Danishefsky, M. Kahn, M. Silvestri, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 703.
- [38] Es ist bislang nur wenig über Umsetzungen von Titanenolaten mit vorgeformten Mannich-Reagentien bekannt. So weiß man, daß das Lithiumenolat **29** (Schema 8) – anders als das entsprechende Titanenolat – mit dem Methyleniminiumsals **16a** aminomethyliert werden kann.^[16b] Aminale wie $\text{H}_2\text{C}(\text{NMe}_2)_2$, die erfahrungsgemäß deutlich schlechtere Elektrophile sind als die entsprechenden Iminiumsals, kann man durchaus zur Aminomethylierung^[19b] oder -alkylierung^[19a] von Titanenolaten verwenden. Aminale reagieren jedoch nicht mit Lithiumenolaten.^[19]
- [39] In der Originalveröffentlichung werden zwar die ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten, nicht aber die relative Konfiguration des Überschußdiastereomeren angegeben.^[16d] Durch Vergleich mit den NMR-Daten der bekannten *anti*-Mannich-Base^[20d, 26d] kann man dem Überschußdiastereomer die *anti*-Konfiguration zuordnen.
- [40] a) J. Hooz, J. Oudenes, J. L. Roberts, A. Benderly, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1347; b) J. Hooz, J. N. Bridson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 602.
- [41] a) C. Agami, D. Bihan, C. Puchot-Kadouri, *Tetrahedron* **1996**, 52, 9079; b) S. Kobayashi, M. Araki, M. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5773; c) J. L. Moutou, M. Schmitt, C. G. Wermuth, J. J. Bourguignon, *ibid.* **1994**, 35, 6883; d) H. H. Wasserman, R. P. Dion, J. Fukuyama, *Tetrahedron* **1989**, 45, 3203; e) R. A. Pilli, D. Russowsky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1053; f) H. H. Wasserman, R. P. Dion, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 785.
- [42] a) R. Caputo, C. Ferreri, D. Mastroianni, G. Palumbo, E. Wenkert, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2305; b) K. Tanino, M. Takahashi, K. Murayama, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7009; c) M. Wada, Y. Nishihara, K. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5405; d) S. Danishefsky, M. Prisbylla, B. Lipisko, *ibid.* **1980**, 21, 805; e) S. Miyano, H. Hokari, A. Mori, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1980**, 1213; f) S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6715.
- [43] a) M. J. Earle, R. A. Fairhurst, H. Heaney, G. Papageorgiou, R. F. Wilkins, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4229; b) H. Iwasaki, T. Kume, Y. Yamamoto, K. Akiba, *ibid.* **1987**, 28, 6355; c) C. W. Greengrass, J. A. Hughman, P. J. Parsons, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 889; d) B. M. Trost, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7380.
- [44] N. E. Pratt, K. F. Albizzati, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 770.
- [45] Weitere Details wurden nicht angegeben.
- [46] T. Bakos, I. Vincze, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1377.
- [47] D. Enders, B. B. Lohray, F. Burkamp, V. Bhushan, R. Hett, *Liebigs Ann.* **1996**, 189, zit. Lit.
- [48] C. Agami, F. Couty, L. Hamon, B. Prince, C. Puchot, *Tetrahedron* **1990**, 46, 7003.
- [49] H. Kunz, *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 1627, zit. Lit.
- [50] In der Originalveröffentlichung wird beschrieben, daß sich der stereochemische Reaktionsverlauf der Aminoalkylierung von **64** mit dem chiralen Imin **65** vollständig von analogen Umsetzungen mit anderen Iminen unterscheidet.^[13a] Diese Feststellung basierte auf einem chemischen Strukturbeweis: Ein nach dieser Methode synthetisiertes Dehydropiperidon (zur Herstellung wurde ein Imin verwendet, welches sich von *n*-Butanal herleitet) wurde in Coniinhydrochlorid überführt. Diesem wurde durch Vergleich des Drehwertes mit der Angabe in Lit.^[51a] die (*S*)-Konfiguration zugeordnet. Anhand einer Röntgenstrukturanalyse konnte später gezeigt werden, daß das Produkt nicht die (*S*)-, sondern die (*R*)-Konfiguration aufweist.^[51b] Im Prinzip kann man daher den stereochemischen Verlauf aller in der Originalveröffentlichung angegebenen Aminoalkylierungen analog dem Übergangszustand **68** erklären.
- [51] a) W. H. Tallent, E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4467; b) H. Kunz, persönliche Mitteilung.
- [52] a) R. Lock, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 143; b) *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2753; c) H. Waldmann, M. Braun, M. Weymann, M. Gewehr, *Tetrahedron* **1993**, 49, 397; d) H. Waldmann, M. Braun, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4444.
- [53] a) A. R. Katritzky, S. El-Zemity, H. Lang, E. A. Kadous, A. M. El-Shazly, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 357; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1379; c) A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, P. J. Steel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4932; d) H. Böhme, P. Wagner, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 2651.
- [54] a) V. Vinkovic, V. Sunjic, *Tetrahedron* **1997**, 53, 689; b) V. Vinkovic, V. Sunjic, Poster, vorgestellt auf dem 8th International Symposium on Chiral Discrimination, Edinburgh (Großbritannien), **1996**; c) M. L. Mussons, C. Raposo, M. Crego, J. Anaya, M. C. Caballero, J. R. Moran, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7061; d) N. Risch, A. Esser, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 233; e) H. Möhrle, H. W. Reinhardt, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1984**, 317, 156; f) H. Möhrle, H. W. Reinhardt, *ibid.* **1984**, 317, 1017; g) H. Möhrle, H. J. Novak, *Z. Naturforsch. B* **1982**, 37, 669; h) H. Böhme, K. Osmers, P. Wagner, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2785.
- [55] a) T. Shono, Y. Matsumura, K. Inoue, H. Ohmizu, S. Kashimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5753; b) H. H. Wasserman, M. S. Baird, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1729.
- [56] A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5207.
- [57] a) R. W. M. Aben, R. Smit, J. W. Scheeren, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 365; b) S. Tomoda, Y. Takeuchi, Y. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3549.
- [58] H. J. Grumbach, M. Arend, N. Risch, *Synthesis* **1996**, 883.
- [59] C. Wittland, M. Arend, N. Risch, *Synthesis* **1996**, 367.
- [60] R. Fuks, G. S. D. King, H. G. Viehe, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 675.
- [61] J. E. Baldwin in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 63.
- [62] B. Merla, M. Arend, N. Risch, *Synlett* **1997**, 177.
- [63] B. Bhatia, M. M. Reddy, J. Iqbal, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 713.
- [64] a) R. Schleimer, E.-U. Würthwein, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1437; b) R. Schleimer, K. Hornig, M. H. Möller, E.-U. Würthwein, *ibid.* **1993**, 126, 133; c) R. Weidner, G. Maas, E.-U. Würthwein, *ibid.* **1989**, 122, 1711; d) R. Weidner, E.-U. Würthwein, *ibid.* **1989**, 122, 1095; e) A. R. Geisler, Dissertation, Universität Münster, **1996**.

- [65] a) E.-U. Würthwein, R. Kupfer, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1557; b) E.-U. Würthwein, R. Kupfer, R. Allmann, M. Nagel, *ibid.* **1985**, *118*, 3632.
- [66] T.-L. Ho, *Domino Organic Reactions*, Wiley-Interscience, New York, **1992**, S. 100.
- [67] a) M. E. Kuehne, J. B. Pitner, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4553; b) M. E. Kuehne, F. Xu, C. S. Brook, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7803.
- [68] P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1983**, S. 211.
- [69] a) C. H. Heathcock, E. Kleinmann, E. S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8036; b) *ibid.* **1982**, *104*, 1054.
- [70] T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3. Mit dem Begriff „redundante“ oder „degenerierte“ Synthese werden Synthesesequenzen zu einem unabhängig von der Anfangsgeometrie und der Abfolge der Einzelschritte regio- und stereochemisch einheitlichen Produkt bezeichnet.
- [71] E. J. Corey, R. D. Balanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6516.
- [72] W. Carruthers, R. C. Moses, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 509.
- [73] a) C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028; b) D. A. Heerding, C. Y. Hong, N. Kado, G. C. Look, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6947.
- [74] a) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 352; b) S. Blechert, *Synthesis* **1989**, 71.
- [75] a) R. J. Doedens, G. P. Meier, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 685; b) W. Steglich in *IUPAC Chemistry for the Future* (Hrsg.: H. Grunewald), Pergamon, Oxford, **1984**, S. 211.
- [76] S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776.
- [77] a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 247; b) U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1204; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1144.
- [78] a) S. R. Angle, J. M. Fevig, S. D. Knight, R. W. Marquis, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3966; b) A. S. Franklin, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 505; c) L. E. Overman, G. M. Robertson, A. J. Robichaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2598; d) L. E. Overman, M. Sworin, R. M. Burk, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2685.
- [79] C. Agami, M. Cases, F. Couty, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7937.
- [80] W. Deng, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11241.
- [81] a) C. Agami, F. Couty, J. Lin, A. Mikaeloff, *Synlett* **1993**, 349; b) C. Agami, F. Couty, J. Lin, A. Mikaeloff, M. Poursoulis, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7239.
- [82] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1320.
- [83] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [84] a) R. V. Stevens, N. Hrib, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1422; b) R. V. Stevens, J. R. Pruitt, *ibid.* **1983**, 1425.
- [85] a) M. Rubiralta, A. Diez, C. Vila, Y. Troin, D. Miguel, *Heterocycles* **1991**, *32*, 1341; b) J. Bonjoch, J. Quirante, D. Sole, J. Castells, M. Galceran, J. Bosch, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4417; c) N. Casamithana, J. Gracia, J. Bonjoch, J. Bosch, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2055; d) J. Gracia, N. Casamitjana, J. Bonjoch, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3939.
- [86] a) J. Bonjoch, N. Casamitjana, J. Quirante, M. Rodriguez, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 267; b) J. Bosch, M.-L. Bennasar, M. Amat, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 557.
- [87] J. Santamaria, M. T. Kaddachi, C. Ferroud, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 781.
- [88] T.-K. Yang, S.-M. Hung, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4973.
- [89] C. Yue, J. F. Nicolay, J. Royer, H.-P. Husson, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3139.
- [90] I. Ripoche, J. Gelas, D. Gree, R. Gree, Y. Troin, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6675.
- [91] a) J. Hess, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 441; b) Z. Chen, S. Izenwasser, J. L. Katz, N. Zhu, C. L. Klein, M. L. Trudell, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4744.
- [92] a) F. J. Sardina, M. H. Howard, A. M. P. Koskinen, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4654; b) F. J. Sardina, H. Rapoport, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825; c) H. L. Mansell, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6025.
- [93] E. E. van Tamelen, L. K. Oliver, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2136.
- [94] K. Shioschi in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 865.
- [95] a) M. H. Howard, F. J. Sardina, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2829; b) A. Hernandez, H. Rapoport, *ibid.* **1994**, *59*, 1058.
- [96] a) F. J. Sardina, M. H. Howard, M. Morningstar, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5025; b) A. S. Hernandez, A. Thaler, J. Castella, H. Rapoport, *ibid.* **1996**, *61*, 314; c) A. Hernandez, M. Marcos, H. Rapoport, *ibid.* **1995**, *60*, 2683.
- [97] a) C. Yue, J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4211; b) D. H. Gnecco Medina, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2099. Die Bezeichnung „CN-(R,S)“ bezieht sich auf die Bildung des stereogenen quartären Zentrums, je nachdem, ob die (R)- oder die (S)-Konfiguration benötigt wird.
- [98] C. Kuhn, G. Le Gouadec, A. L. Skaltsounis, J.-C. Florent, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3137.
- [99] a) J. D. Winkler, N. Haddad, R. J. Ogilvie, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5703; b) J. D. Winkler, R. D. Scott, P. G. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8971.
- [100] J. D. Winkler, M. G. Siegel, J. E. Stelmach, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6509.
- [101] a) M. Mladenova, M. Bellassoued, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 725; b) D. Enders, O. Meyer, G. Raabe, *Synthesis* **1992**, 1242; c) S. Brandstadter, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 613; d) C. Camiletti, D. D. Dhavale, F. Donati, C. Trombini, *ibid.* **1995**, *36*, 7293.
- [102] a) W. Benson, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1913; b) A. I. Meyers, D. B. Miller, F. H. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4778.
- [103] S. F. Martin, C. W. Clark, J. W. Corbett, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3236.
- [104] Für eine alternative Synthese von (–)-Ajmalycin durch eine Mannich-Biscyclisierung siehe: M. Lögers, L. E. Overman, G. S. Welma-ker, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9139.
- [105] S. F. Martin, C. W. Clark, M. Ito, M. Mortimore, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9804.
- [106] S. F. Martin, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 679.
- [107] S. F. Martin, K. J. Barr, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299.
- [108] S. F. Martin, S. Liras, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10450.
- [109] J. Rebek, Jr., Y. K. Shue, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5426.
- [110] J. W. Guiles, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6873.