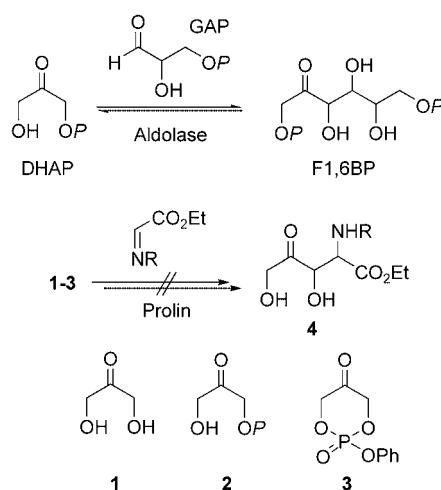


Dihydroxyaceton in Aminosäure-katalysierten Mannich-Reaktionen**

Bernhard Westermann* und Christiane Neuhaus

Seit einigen Jahren werden Prolin-katalysierte Carbonylreaktionen sehr intensiv bearbeitet, nachdem sie über 40 Jahre fast unbeachtet geblieben waren.^[1] Obwohl Martens et al. bereits 1982 in einem Aufsatz auf das riesige Potenzial dieser Reaktionen deutlich hinwiesen, fanden sie erst durch die Arbeiten von List, Barbas, MacMillan, Jørgensen und anderen die Beachtung, die ihnen zusteht.^[2] Nach heutigem Verständnis könnten Prolin-katalysierte Carbonylreaktionen die präbiotische Bildung von Aldol- und Mannich-Produkten und somit auch die stereoselektive Synthese von Kohlenhydraten erklären. In der durch Aldolasen katalysierten Aldolreaktion während der Glycolyse bzw. Gluconeogenese werden zwei C₃-Bausteine, das 3-Glycerinaldehydphosphat (GAP) und das Dihydroxyacetophosphat (DHAP), zur Reaktion gebracht (Schema 1).^[3]



Schema 1. Dihydroxyaceton und phosphorylierte Derivate in Aldol- und Mannich-Reaktionen.

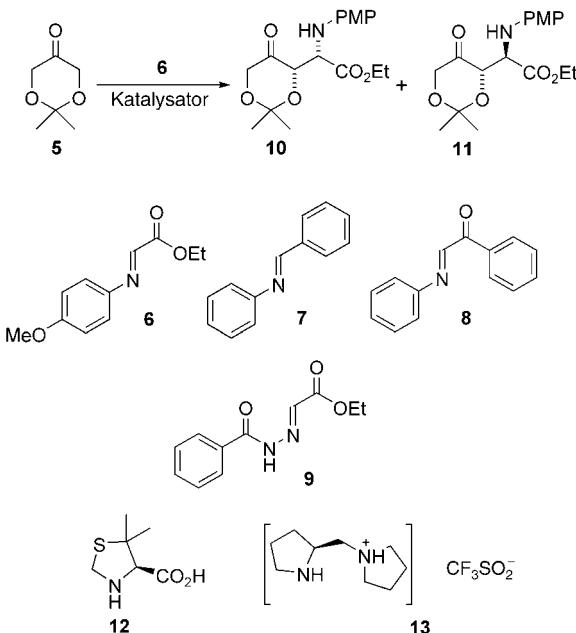
Trotz der Vielzahl organokatalysierter Carbonylreaktionen, über die in der jüngsten Vergangenheit berichtet wurde, finden sich nur wenige Beispiele, in denen Dihydroxyaceton (DHA, **1**) als C₃-Methylenkomponente eingesetzt wurde.^[4,5] Mannich-Reaktionen und Mannich-artige Reaktionen mit DHA sind unseres Wissens gänzlich unbekannt.^[6] Solche

Reaktionen ergäben einen sehr einfachen Zugang zu Azazucker- und Aminozuckerderivaten, die von herausragendem biologischem Interesse sind, da sie als Glycosidase-Inhibitoren und in Aminoglycosiden wichtige Funktionen einnehmen können.^[7] Da ihre Synthese in aller Regel eine Vielzahl von Schritten erfordert, wäre ein einfacher Zugang zu diesen Produkten wünschenswert.

Wir berichten hier über den Einsatz von geschütztem Dihydroxyaceton und verschiedenen Iminen in Mannich-Reaktionen. In diesem Zusammenhang stellen wir mit 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) ein sehr geeignetes Lösungsmittel vor und berichten über die erstmalige Anwendung von Mikrowellenbestrahlung zur Beschleunigung organokatalysierter Reaktionen.^[8]

Anders als mit Hydroxyaceton wurde mit DHA (**1**) keine Umsetzung unter den von List sowie Cordova et al. beschriebenen Bedingungen (30 Mol-% L-Prolin, DMSO, Raumtemperatur) festgestellt.^[9] In weiteren Vorversuchen haben wir daher die phosphatgeschützten Dihydroxyacetonderivate **2** und **3** eingesetzt.^[10] Allerdings zeigte sich auch in diesen Fällen kein Umsatz bei der Reaktion mit dem Imin **6** (Schema 1).^[11] In der Folge setzten wir das Acetonid **5** des Dihydroxyacetons ein, das aus zwei Stufen leicht und in großen Mengen zugänglich ist und als Syntheseäquivalent zu DHA bereits Verwendung in diastereo- und enantioselektiven Aldolreaktionen fand.^[12] Abgesehen von der günstigeren Reaktivität von **5** nahmen wir in unseren Vorüberlegungen an, dass der hier eingenommene Übergangszustand mit einem cyclischen Keton zu einer hohen Diastereoselektivität führt.

In einem ersten Versuch bereits erhielten wir aus dem geschützten DHA **5** und dem Imin **6** in Gegenwart von 30 Mol-% des racemischen Katalysators Prolin die gewünschten Produkte **10** (*syn*) und **11** (*anti*) (Schema 2) mit einem



Schema 2. Katalysierte Mannich-Reaktionen; die Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 1 angegeben (PMP = *p*-Methoxyphenyl).

[*] Prof. Dr. B. Westermann, Dipl.-Chem.-Ing. C. Neuhaus
Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie
Abteilung Natur- und Wirkstoffchemie
Weinberg 3, 06120 Halle (Saale) (Deutschland)
Fax: (+49) 345-5582-1309
E-mail: Bernhard.Westermann@ipb-halle.de

[**] Wir danken Dr. M. Lange, Girindus AG (Halle), für seine Diskussionsbeiträge.

Diastereomerenüberschuss von 82 % *de* (Tabelle 1, Nr. 1). Nachfolgende Versuche mit L-Prolin ergaben fast identische *de*-Werte, die Enantiomerenüberschüsse waren mit *ee* = 82 % zufriedenstellend.^[13] Während sich bei Experimenten in

(81 % *de*) und Enantioselektivitäten (95 % *ee*) erhalten werden. Eine Verringerung der eingestrahlten Energie führte zu einem Ausbeuteverlust, die Selektivitäten blieben identisch. In DMSO und Formamid als Lösungsmittel wurden deutliche niedrigere Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erzielt.^[15]

Die Mannich-artige Reaktion kann auch als eine Dreikomponentenreaktion durchgeführt werden (Schema 3). Glyoxylat **14**, *p*-Anisidin **15** und **5** reagieren in 30 % Ausbeute zu **10**, die Selektivitäten sind vergleichbar mit denen der Zweikomponentenreaktion.

Die relative Konfiguration wurde mit NMR-Spektroskopie bestimmt. Anhand der ³J-Kopplung (CHO-CHN) von 2.3 Hz und Kern-Overhauser-Effekten für das Hauptdiastereomer kann auf eine *syn*-Konformation geschlossen werden.^[16] Dies ist in Einklang mit Resultaten anderer Mannich-artiger Reaktionen. Man kann daher den gleichen Übergangszustand annehmen, wie er von Cordova vorgeschlagen wird.^[6]

Tabelle 1: Ergebnisse der Mannich-Reaktionen mit **5** und **6** (siehe Schema 2).

Nr.	Katalysator	Konz. [Mol-%]	Solvans ^[a]	t [h]	T [°C]	Ausb. [%] ^[b]	de [%] ^[c]	ee [%] ^[d]
1	D,L-Prolin	30	DMSO	20	RT	46	82	–
2	L-Prolin	30	DMSO	20	RT	37	83	82
3	L-Prolin	30	H ₂ O	96	RT	34	86	34
4	L-Prolin	30	Acetonitril	40	RT	52	87	80
5	L-Prolin	30	Toluol	40	RT	52	84	42
6	L-Prolin	30	BMIMBF ₄	40	RT	39	78	n.b.
7	L-Prolin	30	Formamid	20	RT	54	90	96
8	L-Prolin	30	TFE	20	RT	72	95	99
9	L-Prolin	30	TFE/H ₂ O (95:5)	20	RT	76	90	96
10	L-Prolin	30	TFE/H ₂ O (90:10)	20	RT	76	90	95
11	L-Prolin	20	TFE	20	RT	68	92	99
12	L-Prolin	10	TFE	20	RT	75	91	95
13	L-Prolin	5	TFE	20	RT	70	87	91
14	L-Prolin	30	TFE	20	0	44	94	97
15	L-Prolin	30	TFE	20	–20	36	93	97
16	12	30	TFE	40	RT	28	72	n.b.
17	13	30	TFE		keine Reaktion			

[a] BMIMBF₄ = Butylimidazoliumtetrafluoroborat, TFE = 2,2,2-Trifluorethanol. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] *de* = Diastereomerenüberschuss; bestimmt durch GC-MS. [d] *ee* = Enantiomerenüberschuss; bestimmt durch HPLC (Chiralcel OD-H); n.b.: nicht bestimmt.

Acetonitril, Toluol sowie in ionischen Flüssigkeiten keine nennenswert besseren Stereoselektivitäten ergaben (Tabelle 1, Nr. 4–6), wurden beim Wechsel auf sehr polare Lösungsmittel wie Formamid und TFE hervorragende Diastereo- und Enantioselektivitäten beobachtet (Tabelle 1, Nr. 7, 8). In TFE wurden reproduzierbar 95 % *de* und 99 % *ee* erreicht. Die Ausbeuten des isolierten Produktes sind mit 72 % gut. In TFE/H₂O-Lösungsmittelgemischen (95:5, 90:10) zeigte sich ein leichter Rückgang der Diastereo- und Enantioselektivitäten auf 90 % *de* und 96 bzw. 95 % *ee* (Tabelle 1, Nr. 9, 10). Um die eingesetzte Menge Prolin zu reduzieren, wurden weitere Versuche in TFE mit abnehmendem Katalysatorgehalt durchgeführt (Tabelle 1, Nr. 11–13). Es zeigte sich, dass die Menge des eingesetzten Katalysators deutlich abgesenkt werden kann. Erst bei 5 Mol-% L-Prolin wurde eine deutliche geringere Stereoselektivität beobachtet. Temperatureinflüsse wurden nicht beobachtet (Tabelle 1, Nr. 14, 15).

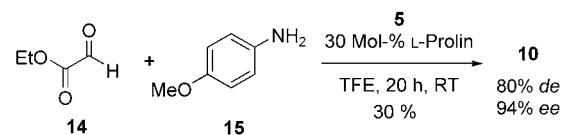
Die Verwendung anderer Katalysatoren brachte keine Vorteile. Mit L-5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure (DMTC, **12**) ergaben sich deutlich niedrigere Selektivitäten, mit dem Triflat des (*S*)-1-(2-Pyrrolidinylmethyl)pyrrolidins (**13**) wurde keine Reaktion beobachtet (Tabelle 1, Nr. 16, 17). Des Weiteren wurde weder mit den Iminen **7** und **8** noch mit dem Hydrazon **9**^[14] ein Umsatz mit **5** festgestellt.

Ein Nachteil dieser wie auch vieler anderer Prolin-katalysierter Reaktionen ist die lange Reaktionsdauer. Daher wurde versucht, die Reaktion durch Einsatz von Mikrowellen zu beschleunigen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Auch bei diesen Untersuchungen zeigte sich, dass TFE das Lösungsmittel der Wahl ist. Bereits nach 10 min konnte das Produkt **10** in 72 % Ausbeute in hohen Diastereo-

Tabelle 2: Ergebnisse der mikrowellenunterstützten Mannich-Reaktionen mit **5** und **6** in Gegenwart von 30 Mol-% L-Prolin.^[a]

Solvans	t [min]	E [W] ^[b]	Ausb. [%] ^[c]	de [%] ^[d]	ee [%] ^[e]
TFE	5	300	63	78	94
TFE	10	300	72	81	94
TFE	10	100	64	81	95
DMSO	10	300	18	84	n.b.
Formamid	5	300	40	67	n.b.
Formamid	10	300	38	60	n.b.

[a] Alle Reaktionen wurden in verschlossenen Gefäßen (10 mL) durchgeführt. [b] Maximale eingestrahlte Energie. [c] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [d] Bestimmung durch GC-MS. [e] Bestimmung durch HPLC (Chiralcel OD-H).



Schema 3: Dreikomponentenreaktion zu **10**.

Mit der hier beschriebenen Methode lassen sich stickstoffhaltige Kohlenhydrat-Derivate mit sehr guten Stereoselektivitäten aus geschützten Dihydroxyaceton-Derivaten erhalten. Deutliche Verbesserungen bestehender Syntheseprotokolle (verringerte Reaktionszeiten und Katalysatormengen) werden durch Einsatz von 2,2,2-Trifluorethanol als Lösungsmittel und einer mikrowellenunterstützten Verfahrensweise erzielt.^[17]

Experimentelles

Lösungsmittel (1 mL) und L-Prolin (35 mg, 0.3 mmol) werden zunächst 3 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit DHA **5** (130 mg, 1.0 mmol) und nach 15 min mit Imin **6** (207 mg, 1.0 mmol) versetzt und 20 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird gesättigte NH_4Cl -Lösung (1.0 mL) hinzugegeben, mit Ethylacetat (2×15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 3:1).

10: ölig; R_f 0.8 (Petrolether/Ethylacetat 3:2); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, Hexan/Isopropylalkohol 90:10, 1.0 mL min^{-1} , $\lambda = 254$ nm); $[\alpha]_D^{20} = -107.0$ ($c = 0.2$, EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.24$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.02 (d, $^2J = 16.5$ Hz, 1H, CHH, H-5), 4.13 (dq, $^3J_1 = 7.1$, $^3J_2 = 10.8$ Hz, 1H, OCH_2CH_3), 4.24 (dq, $^3J_1 = 7.1$, $^3J_2 = 10.8$ Hz, 1H, OCH_2CH_3), 4.30 (dd, $J_1 = 1.6$, $J_2 = 16.5$ Hz, 1H, CHH, H-5), 4.59 (d, $^3J = 2.3$ Hz, 1H, H-2), 4.74 (dd, $^3J_1 = 1.6$, $^3J_2 = 2.3$ Hz, 1H, H-3), 6.7–6.8 ppm (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 14.2$ (q), 23.3 (q), 24.2 (q), 55.5 (q), 58.8 (d), 61.5 (t), 67.0 (t), 76.4 (d), 100.7 (s), 114.5 (d, 2C), 116.8 (d, 2C), 140.7 (s), 153.3 (s), 171.1 (s), 206.0 ppm (s); HRMS $[M+\text{Na}^+]$: 337.1423 (ber.), 337.1427 (gef.).

Eingegangen am 26. Januar 2005
Online veröffentlicht am 24. Mai 2005

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Mannich-Reaktionen · Mikrowellenbestrahlung · Organokatalyse · Prolin

- [1] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- [2] K. Drauz, A. Kleemann, J. Martens, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 590; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 584; die heutige Bedeutung der Organokatalyse kann den Sonderausgaben *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37(8) und *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346(9–10) entnommen werden.
- [3] Chemische Anwendung von Aldolasen: W. D. Fessner in *Modern Aldol Reactions*, Bd. 1 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 201, zit. Lit.
- [4] A. Cordova, W. Notz, C. F. Barbas, *Chem. Commun.* **2002**, 3024.
- [5] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.
- [6] A. Cordova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102.
- [7] N. Asano, *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R; A. Vasella, G. J. Davies, M. Böhm, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 619.
- [8] O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6408; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250; bei unseren Studien kam eine Mikrowelle des Typs Emrys Optimizer zum Einsatz.
- [9] B. List, *Synlett* **2001**, 1675; A. Cordova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancourt, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1844.
- [10] E. L. Ferroni, V. DiTella, N. Ghanayem, R. Jeske, C. Jodlowski, N. O'Connell, J. Styrsky, R. Svoboda, A. Venkataraman, B. M. Winkler, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4943; S. Goswami, A. K. Adak, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 503.
- [11] Streng genommen handelt es sich hier um eine Mannich-artige Reaktion.
- [12] Übersicht: D. Enders, M. Voith, A. Lenzen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1330; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5138; M. Majewski, P. Nowak, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5152; K. S. Kim, S. D. Hong, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5909; D. Enders, M. Voith, *Synthesis* **2002**, 1775.
- [13] Die Diastereoselektivitäten wurden mit GC-MS, die Enantioselektivitäten mit HPLC bestimmt (Daicel Chiralcel OD-H).
- [14] K. L. Yamada, M. Shibasaki, S. J. Harwood, H. Gröger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3713.

- [15] Bei 60°C (Ölbad, Normaldruck, 30 Mol-% L-Prolin, TFE) wurde nach 30 min vollständiger Umsatz erzielt (Ausbeute 67%, 81% de, 91% ee).
- [16] T. Murakami, K. Taguchi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 989.
- [17] Nach Einreichung des Manuskripts wurde über die Verwendung von **5** in Prolin-katalysierten Aldolreaktionen berichtet: D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1235; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210.