

Prolin-katalysierte Mannich-Reaktion von Aldehyden mit *N*-Boc-Iminen^{**}

Jung Woon Yang, Michael Stadler und Benjamin List*

Die katalytische, asymmetrische Mannich-Reaktion ist der wohl zuverlässigste Zugang zu chiralen β -Aminocarbonylverbindungen.^[1] Vor einigen Jahren entdeckten wir eine Prolin-katalysierte Variante dieser Reaktion,^[2] dabei wurden Ketone, Aldehyde und ein Anilin als Aminkomponente in einer katalytischen, asymmetrischen Dreikomponentenreaktion eingesetzt. Seitdem hat diese Reaktion in die Synthese chiraler, nichtracemischer Stickstoffverbindungen wie Aminosäuren und Aminoalkohole Eingang gefunden. In jüngerer Zeit wurden mehrere neue Katalysatoren und Substratklassen entwickelt, um die Anwendungsbreite der Methode zu erweitern und ihre bemerkenswert hohe *syn*-Diastereo- und Enantioselektivität zu modifizieren.^[3] Ungeachtet des häufigen Einsatzes der Prolin-katalysierten Mannich-Reaktion sowohl in industriellen wie auch in akademischen Anwendungen blieb die erforderliche Verwendung von Anilinen als Aminkomponente eine bedeutende Einschränkung. Zwar sind enantiomerenangereicherte *p*-Anisidylamine von möglichem Nutzen für asymmetrische Synthesen, allerdings ist eine einfache und effiziente Abspaltung der Schutzgruppe am Stickstoffatom notwendig. Üblicherweise erfordert die Abspaltung der am häufigsten eingesetzten Gruppe, *p*-Methoxyphenyl (PMP), drastische oxidative Bedingungen und den Einsatz schädlicher Reagenzien wie Ce^{IV}-Ammoniumnitrat, die wiederum nicht mit allen Substraten kompatibel sind. Wir haben nun Reaktionsbedingungen gefunden, die es ermöglichen, einfache, vorgebildete *N*-Boc-Imine (Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl) in Prolin-katalysierten Mannich-Reaktionen einzusetzen. Bemerkenswerterweise ergibt diese Reaktion chirale β -Aminoaldehyde und -ketone in stets hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten, und zwar ohne die Notwendigkeit chromatographischer Reinigung.

Eine kurze Untersuchung der Reaktionsbedingungen führte zu einer optimalen Prozedur: Setzt man das von Benzaldehyd abgeleitete *N*-Boc-Imin **2a** ($R^3 = \text{Ph}$) in der Gegenwart von 20 Mol-% (*S*)-Prolin acht Stunden lang mit Hexanal in Acetonitril bei 0 °C um, fällt das gewünschte Produkt **3a** während der Reaktion aus und kann durch Fil-

trieren mit e.r. > 99:1 und d.r. > 99:1 in einer Ausbeute an isoliertem Produkt von 84 % erhalten werden (Tabelle 1, Nr. 1). In gleicher Weise führt die Reaktion von **2a** mit Propionaldehyd zur Bildung des kristallinen Produkts **3b** mit derselben Diastereo- und Enantioselektivität (Tabelle 1, Nr. 2). In diesem Fall fiel **3b** nicht während der Reaktion aus, seine Isolierung erwies sich jedoch als ähnlich einfach: Nach

Tabelle 1: Prolin-katalysierte, asymmetrische Mannich-Reaktion von Aldehyden mit *N*-Boc-Iminen.^[a]

Nr.	Produkt	Ausb. [%]	d.r.	e.r.
1		84	> 99:1	> 99:1 ^[b]
2		91	> 99:1	> 99:1
3		88	> 99:1	> 99:1
4		80	> 99:1	> 99:1
5		59	99:1	98.5:1.5
6		82	> 99:1	> 99:1 ^[c]
7 ^[d]		74	97:3	99:1
8		< 5	n.b. ^[f]	n.b. ^[f]
9 ^[e]		73		> 99:1

[a] Ausbeuten, Diastereoselektivitäten und Enantioselektivitäten beziehen sich auf die ausgefallenen Produkte. [b] Roh-e.r. 99:1. [c] Roh-e.r. 96:4. [d] Produkt wurde chromatographisch isoliert. [e] Reaktion bei Raumtemperatur in Aceton. [f] n.b. = nicht bestimmt.

[*] Dr. J. W. Yang, M. Stadler, Prof. Dr. B. List

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2999
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Wir danken der DFG (Schwerpunktprogramm „Organokatalyse“ SPP1179) für ihren Beitrag zur Finanzierung dieser Arbeit. Wir wurden großzügig von der Max-Planck-Gesellschaft und von Novartis (Young Investigator Award für B.L.) unterstützt. Des Weiteren danken wir BASF, Degussa, Merck, Saltigo und Wacker für die Unterstützung, besonders für das Überlassen von Chemikalien. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

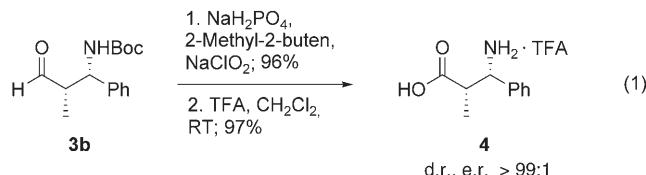
wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mit kaltem Hexan verrieben, wodurch das reine, kristalline Produkt erhalten wurde.

Die bemerkenswert hohe Enantioselektivität ist zumindest nicht ausschließlich auf eine Enantiomerenanreicherung während der Ausfällung zurückzuführen. Wird **3a** über eine wässrige/organische Extraktion isoliert, so wird ein Roh-Enantiomerenverhältnis von 99:1 gefunden. Die Reaktionsbedingungen erwiesen sich als geeignet für mehrere Substratkombinationen (Tabelle 1, Nr. 3–7). In allen Fällen fielen die Produkte **3** entweder in den angegebenen Stereoselektivitäten und Ausbeuten direkt aus der Reaktionsmischung aus oder wurden durch wässrige Aufarbeitung und anschließendes Behandeln mit kaltem Hexan isoliert. Einzig das Furan-Derivat **3g** wurde durch Säulenchromatographie erhalten. Während verschiedene aromatische Imine eingesetzt werden konnten, erwiesen sich aliphatische Imine als weniger reaktiv und ergaben unter den Reaktionsbedingungen nicht die gewünschten Produkte (Tabelle 1, Nr. 8). Ketone gehen die Reaktion allerdings mit gleicher Enantioselektivität ein. Die Umsetzung von **2a** mit (S)-Prolin (20 Mol-%) in Aceton ergibt das Mannich-Produkt **3i** in guter Ausbeute und mit nahezu perfekter Enantioselektivität.^[4]

Ein typisches Experiment ist in Abbildung 1 dargestellt. Wird das vom 2-Naphthaldehyd abgeleitete *N*-Boc-Imin **2f** ($R^3=2\text{-Naphthyl}$) bei 0°C und in Gegenwart von 20 Mol-% (S)-Prolin mit Isovaleraldehyd in Acetonitril vermischt (Tabelle 1, Nr. 6), resultiert daraus zunächst eine homogene Reaktionsmischung (Abbildung 1a). Nach vollständigem Umsatz des Ausgangsmaterials (10 h) ist eine große Menge des gewünschten Produkts (**3f**) ausgefallen und kann leicht abfiltriert werden (Abbildung 1b).

Die aus *N*-Boc-Iminen erhaltenen Mannich-Produkte **3a–g** lassen sich leicht in die entsprechenden α,β -verzweigten β -Aminosäuren ($\beta^{2,3}$ -Aminosäuren) überführen. Zum Beispiel führt die Oxidation von **3b** zur Carbonsäure und anschließende säurevermittelte Entschüttung ohne Verlust der ste-

reochemischen Integrität zum Aminosäuresalz **4** [Gl. (1); TFA = Trifluoressigsäure]. Durch Messung der NMR-Spektren und der optischen Rotation des entsprechenden HCl-Salzes konnten wir die erwartete absolute und relative Konfiguration bestätigen.^[5]



Wir haben eine effiziente und enantioselektive Variante der Prolin-katalysierten Mannich-Reaktion entwickelt. Dabei reagieren Aldehyde mit vorgebildeten *N*-Boc-Iminen in Gegenwart von Prolin in exzellenten Diastereo- und Enantioselektivitäten zu den entsprechenden β -Aminoaldehyden. Die Reaktion ist nützlich zur Synthese α,β -verzweigter β -Aminosäuren, die von großem Wert für die Synthese von Peptidderivaten und verwandten, biologisch aktiven Verbindungen sein können.^[6] Neben Aldehyden lassen sich auch Ketone einsetzen. Die Reaktion ist von großem praktischem Nutzen, da sie keine chromatographische Reinigung erfordert und in allen Fällen kristalline und so gut wie enantiomerenreine Produkte liefert. Das Produkt fällt dabei entweder direkt aus der Reaktionsmischung aus oder wird nach wässriger Aufarbeitung und Verreiben mit Hexan erhalten. Einschränkungen sind derzeit die Inkompatibilität aliphatischer Imine mit unserem Verfahren und die Notwendigkeit, zunächst die *N*-Boc-Iminen herzustellen. Die Synthese der benötigten Imine ist zwar bekannt,^[1g,u,7] eine direkte Dreikomponentenreaktion, die vielleicht ähnlich unserem ursprünglichen Verfahren auch auf aliphatische Imine anwendbar ist, wäre jedoch eine weitere Verbesserung der Prolin-katalysierten Mannich-Reaktion. Wir erwarten, dass diese Methode z.B. in der Synthese von β -Aminosäuren Anwendung finden wird.

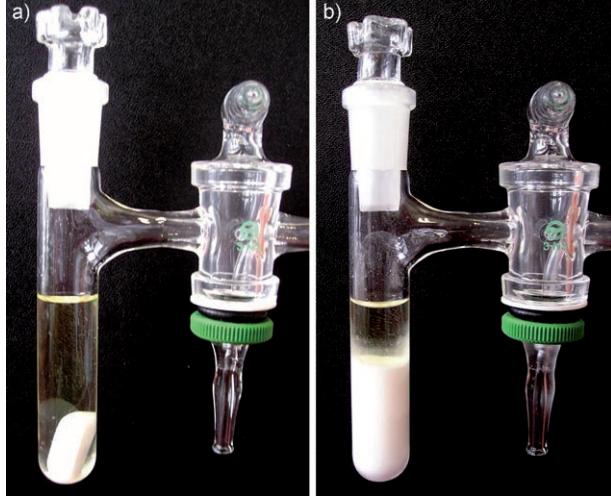


Abbildung 1. Reaktion von Isovaleraldehyd mit 2-Naphthyl-*N*-Boc-Imin in Gegenwart von (S)-Prolin (20 Mol-%, Tabelle 1, Nr. 6) in CH_3CN .
a) Homogene Reaktionsmischung nach dem Mischen aller Komponenten. b) Reaktionsmischung nach Beendigung der Reaktion (10 h).

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die (S)-Prolin-katalysierte asymmetrische Mannich-Reaktion von *N*-Boc-geschützten Iminen mit Aldehyd-Donoren: Das *N*-Boc-geschützte Imin (0.5 mmol) wurde in wasserfreiem Acetonitril (5 mL) gelöst und mit dem entsprechenden Aldehyd (2 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt, und es wurde (S)-Prolin (0.1 mmol) zugegeben. Nach 8–12 h bei 0°C wurde die Reaktion entweder durch Filtration des ausgefallenen Produkts und anschließendes Waschen mit Hexan (-78°C) oder durch Verdünnen mit destilliertem Wasser und Extraktion mit Diethylether (3-mal) aufgearbeitet. Im zweiten Fall wurden die organischen Phasen vereint, getrocknet (MgSO_4), filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Schließlich wurde das Rohprodukt mit kaltem Hexan (-78°C) verrieben, um das entsprechende reine *syn*-Mannich-Produkt zu erhalten. Die Enantiomerenverhältnisse aller Verbindungen wurden durch HPLC an chiraler Phase bestimmt.

Eingegangen am 5. August 2006
Online veröffentlicht am 13. Dezember 2006

Stichwörter: Aminoaldehyde · Asymmetrische Synthesen · Imine · Mannich-Basen · Organokatalyse

- [1] Ausgewählte katalytische, asymmetrische Mannich-Reaktionen:
 a) H. Fujieda, M. Kanai, T. Kambara, A. Iida, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060–2061; b) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153–7154; c) S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431–432; d) E. Hagiwara, A. Fujii, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474–2475; e) D. Ferraris, B. Young, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548–4549; f) K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3083–3085; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995–2997; g) A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965; h) B. M. Trost, L. R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338–339; i) S. Matsunaga, N. Kumagai, S. Harada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4712–4713; j) M. Marigo, A. Kjærsgaard, K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2359–2367; k) L. Bernardi, A. S. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2583–2591; l) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357; m) S. Matsunaga, T. Yoshida, H. Morimoto, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8777–8785; n) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568; o) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 470–472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466–468; p) Y. Hamashima, N. Sasamoto, D. Hotta, H. Somei, N. Umebayashi, M. Sodeoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1549–1553; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1525–1529; q) T. B. Poulsen, C. Alemparte, S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2956–2959; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2896–2899; r) S. Harada, S. Handa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4439–4442; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4365–4368; s) S. Lou, B. M. Taoka, A. Ting, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256–11257; t) B. M. Trost, J. Jaratjaroonphong, V. Reutrakul, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2778–2779; u) J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048–6049; v) A. Hasegawa, Y. Naganawa, M. Fushimi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3175–3178.
- [2] a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337; b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833; c) P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, B. List, *Synlett* **2003**, 1903–1905.
- [3] a) A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842–1843; b) A. Córdova, S.-i. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866–1867; c) W. Notz, F. Tanaka, S.-i. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624–9634; d) T. Ooi, M. Kameda, J.-i. Fujii, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2397–2399; e) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Synlett* **2004**, 558–560; f) A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1987–1997; g) D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou, G. Raabe, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4147–4151; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4079–4083; h) B. Westermann, C. Neuhaus, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4145–4147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4077–4079; i) T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408–16409; j) W.-W. Liao, I. Ibrahim, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 674–676; k) S. Mitsumori, H. Zhang, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040–1041; l) I. Ibrahim, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 1760–1762.
- [4] Nach Fertigstellung dieser Zuschrift wurden von Enders et al. zwei Beispiele einer Prolin-katalysierten Mannich-Reaktion eines Ketons (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on) mit den *N*-Boc-Iminen **2a** und **2g** beschrieben: a) D. Enders, M. Vrettou, *Synthesis* **2006**, 2155–2158; b) D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou, *Synthesis* **2006**, 3597–3604.
- [5] Gemessene optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +4.7$ (*c* 0.91, H_2O); Lit.: $[\alpha]_D^{25} = +1.7$ (*c* 1.06, H_2O); vgl.: S. G. Davies, O. Ichihara, I. A. S. Walters, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1141–1147.
- [6] a) H. Estermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1824–1839; b) E. A. Porter, X. Wang, H.-S. Lee, B. Weisblum, S. H. Gellman, *Nature* **2000**, *404*, 565; c) D. Seebach, A. Jacobi, M. Rueping, K. Gademann, M. Ernst, B. Jaun, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2115–2140. Übersichtsartikel über die asymmetrische Synthese von β -Aminosäuren: d) D. C. Cole, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517–9582; e) E. Juaristi, D. Quintana, J. Escalante, *Aldrichimica Acta* **1994**, *27*, 3–11; f) G. Cardillo, C. Tomasini, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 117–128; g) *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids* (Hrsg.: E. Juaristi), Wiley, New York, **1997**.
- [7] A. M. Kanazawa, J.-N. Denis, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238–1240.