

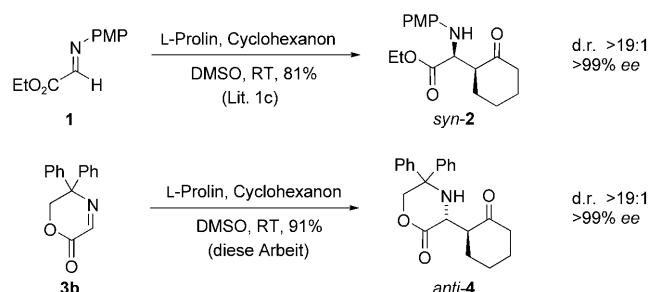
# Prolinkatalysierte hohenantio- und *anti*-selektive Mannich-Reaktion nichtaktivierter Ketone – Synthese chiraler $\alpha$ -Aminosäuren\*\*

Björn T. Hahn, Roland Fröhlich, Klaus Harms und Frank Glorius\*

Professor Manfred T. Reetz zum 65. Geburtstag gewidmet

Mannich-Reaktionen haben sich zur Synthese von enantiomerenreinen Aminoalkoholen, Aminocarbonylverbindungen und Aminosäurederivaten bewährt, wichtigen Strukturelementen biologisch aktiver Verbindungen. In diesem Zusammenhang ist die Entwicklung enantioselektiver organokatalytischer Mannich-Reaktionen, insbesondere der prolinkatalysierten, ein wesentlicher Fortschritt.<sup>[1,2]</sup> Im Unterschied zu metallkatalysierten Methoden, die Enolether oder andere vorab gebildete Nucleophile erfordern, ermöglichen die vom Pyrrolidin abgeleiteten Katalysatoren die direkte, atomökonomische Reaktion von Aldehyden oder Ketonen mit Iminen durch In-situ-Bildung des Enamins. Darüber hinaus können mit Prolin oder verwandten Amin-Organokatalysatoren Mannich-Produkte mit zwei benachbarten Stereozentren hergestellt werden, wobei die *syn*-Konfiguration in der Regel bei weitem dominiert.<sup>[3]</sup> Von besonderem Interesse ist die Verwendung von Iminoglyoxylaten (1) als Elektrophilen, da mit ihnen wertvolle  $\alpha$ -Aminosäurederivate 2 erhalten werden (Schema 1).<sup>[3c–e]</sup> Ein wichtiges Ziel war lange Zeit die Entwicklung einer direkten *anti*-selektiven Mannich-Reaktion. Interessanterweise ermöglicht der Wechsel von 2-Pyrrolidincarbonsäure (Prolin oder  $\alpha$ -Prolin) zu 3-Pyrrolidincarbonsäure ( $\beta$ -Prolin) die Inversion der Selektivität zur bevorzugten Bildung der *anti*-Produkte.<sup>[4]</sup> Allerdings erfordert  $\beta$ -Prolin, trotz seiner wenig komplexen Struktur, eine fünf- bis zehnstufige Synthese.<sup>[5]</sup>

Wir haben nun eine hohenantio- und *anti*-selektive Mannich-Reaktion nichtaktivierter Ketone und leicht zu-



**Schema 1.** Prolinkatalysierte Mannich-Reaktionen und exemplarische Selektivitäten. PMP = *p*-Methoxyphenyl.

gänglicher cyclischer Imine 3 entwickelt, die mit einfaches L-Prolin als Katalysator auskommt (Schema 1). Die erhaltenen Mannich-Produkte sind interessante  $\alpha$ -Aminosäurederivate, die eine neuartige Schutzgruppe tragen. Einfache Hydrogenolyse unter milden Bedingungen liefert schließlich die freie Aminosäure, wobei die NMR-spektroskopische Analyse keinen Verlust von Stereoinformation bei der Entschützung anzeigt.

Normalerweise werden in der organokatalytischen Mannich-Reaktion acyclische Imine als Substrate verwendet. Wir nahmen an, dass cyclische Iminoglyoxylate 3<sup>[6]</sup> eine interessante Alternative sein könnten, um den Zugang zu Iminen in einer erzwungenen *Z*-Konfiguration zu eröffnen.<sup>[7,8]</sup> Durch diesen Wechsel der Doppelbindungskonfiguration des Imins sollten die *anti*-konfigurierten Aminosäurederivate erhalten werden. Die Imine 3 können einfach aus kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen hergestellt werden (Schema 2). Der Schlüsselschritt der Synthese ist die durch Selendioxid vermittelte oxidative Umlagerung der 2-methyl-4,4-disubstituierten 1,3-Oxazoline 5 zu den gewünschten 5,5-disubstituierten 5,6-Dihydro-1,4-oxazin-2-onen 3.<sup>[8]</sup>

Zu Beginn unserer Studie verglichen wir die 5,5-dimethyl- und 5,5-diphenylsubstituierten cyclischen Imine 3a und 3b. Bei der Reaktion mit Cyclohexanon wurde in beiden Fällen das Mannich-Produkt hochdiastereo- und enantioselektiv gebildet (Tabelle 1, Nr. 1, 2). Wegen der etwas höheren Se-

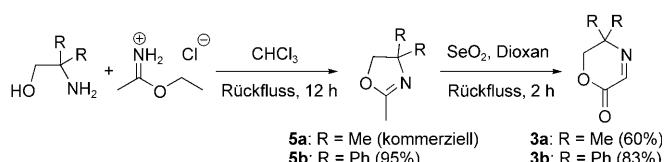
[\*] B. T. Hahn, Dr. R. Fröhlich,<sup>[+]</sup> Prof. Dr. F. Glorius  
Organisch-Chemisches Institut  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
Fax: (+49) 251-8333202  
E-Mail: glorius@uni-muenster.de  
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/index.html>

Dr. K. Harms<sup>[+]</sup>  
Fachbereich Chemie  
Philipps-Universität Marburg  
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)

[+] Röntgenkristallstrukturanalyse.

[\*\*] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für großzügige finanzielle Unterstützung. Die Forschung von F.G. wurde gefördert durch den Alfried Krupp-Preis für junge Hochschullehrer der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200803515> zu finden.



**Schema 2.** Synthese der Akzeptoren.

Tabelle 1: Anwendungsbreite und Selektivität der *anti*-selektiven Mannich-Reaktion.<sup>[a]</sup>

Nr.	Produkt	Ausb. <sup>[d]</sup> [%]	d.r. <sup>[c]</sup>	ee <sup>[b]</sup> [%]	Nr.	Produkt	Ausb. <sup>[d]</sup> [%]	d.r. <sup>[c]</sup>	ee <sup>[b]</sup> [%]
1 <sup>[e]</sup>		80	10:1	95	9		73	12:1	>99
2 <sup>[f]</sup>		91	>20:1	>99	10 <sup>[f]</sup>		75	–	81
3 <sup>[g]</sup>		78	20:1	99	11		30	–	80
4		60	>20:1	97	12 <sup>[h]</sup>		59	>20:1	98
5 <sup>[h]</sup>		30	>20:1	99	13		91 <sup>[i]</sup>	>20:1	>99
6		70	>20:1	>99	14		70 <sup>[i]</sup>	>20:1	>99 <sup>[j]</sup>
7		90 <sup>[i]</sup>	>20:1	94	15		84 <sup>[k]</sup>	10:1	98
8 <sup>[h]</sup>		40	10:1	>99					

[a] Allgemeine Arbeitsvorschrift: 1 mmol **3b** wurde mit 0.3 mmol L-Prolin und 3 mmol Keton in 10 mL wasserfreiem DMSO 24 h gerührt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Analyse des Rohprodukts. [d] Bestimmt durch HPLC oder GC auf chiralen stationären Phasen. [e] **3a** wurde verwendet. [f] 0.2 Äquiv. Prolin wurden verwendet. [g] (S)-5-Pyrrolidin-2-yl-1H-tetrazol in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anstelle von L-Prolin in DMSO. [h] 5 Äquiv. Keton wurden verwendet. [i] Regioisomerengemisch. [j] Nach Kristallisation. [k] Diastereomerengemisch.

lektivität wurde Dihydrooxazinon **3b** für die prolinkatalysierte Reaktion mit einer Reihe von Ketonen in wasserfreiem DMSO ausgewählt. Dabei läuft eine saubere Reaktion mit hoher Stereoselektivität ab. Cyclische Ketone (Tabelle 1, Nr. 2–5) liefern die gewünschten Produkte mit sehr hohen Selektivitäten. Verwendet man das lipophilere 5-Pyrrolidin-2-yl-1H-tetrazol<sup>[9]</sup> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reagiert Cyclohexanon glatt mit den gleichen Stereoselektivitäten wie mit L-Prolin (Tabelle 1, Nr. 3). Cyclopentanon, das für seine vergleichsweise niedrige Reaktivität in verwandten Studien bekannt ist,<sup>[9a]</sup> liefert eine niedrigere Ausbeute bei gleicher Selektivität (Tabelle 1, Nr. 5). Acyclische aliphatische Ketone reagieren ebenfalls hochstereoselektiv zu den Aminosäurederivaten (Tabelle 1,

Nr. 6–9). Typischerweise werden geringe Mengen Regioisomere gebildet. Interessanterweise ergeben die Methylketone Aceton und Mesityloxid, die zu Produkten mit nur einem Stereozentrum führen, niedrigere Enantioselektivitäten (Tabelle 1, Nr. 10, 11). Einige funktionalisierte Ketone liefern ebenfalls sehr hohe Stereoselektivitäten (Tabelle 1, Nr. 12–15). Besonders bemerkenswert ist die hohe Enantioselektivität von 98 % ee, die für Hydroxyaceton erhalten wird (Tabelle 1, Nr. 15).

Die absoluten und relativen Konfigurationen einiger Mannich-Produkte wurden durch Röntgenkristallstrukturanalyse belegt (Tabelle 1, Nr. 1, 2, 6, 15).<sup>[10]</sup> Die erwartete  $\alpha(R),\beta(S)$ -Konfiguration wurde in allen Fällen gefunden.

Abbildung 1 zeigt die Molekülstruktur von **4d**. Die absoluten Konfigurationen der anderen Mannich-Produkte wurden in Analogie und durch Vergleich der Vorzeichen der optischen Rotation festgelegt.<sup>[11]</sup> Diese Stereoselektivität ist im Einklang mit dem vorhergesagten Angriff des Enamins an der *Re*-Seite des Imins und damit der Bildung des *anti*-Produkts (Schema 3).

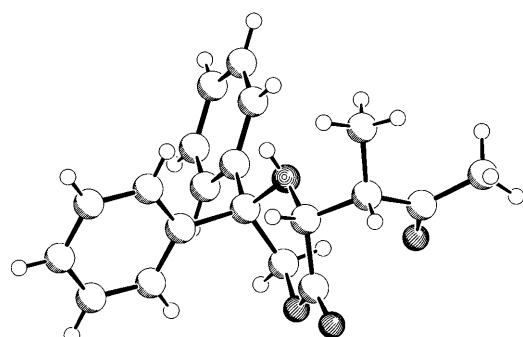
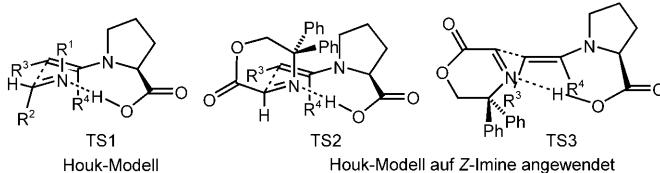


Abbildung 1. Molekülstruktur des Morphinons **4d** im Kristall.



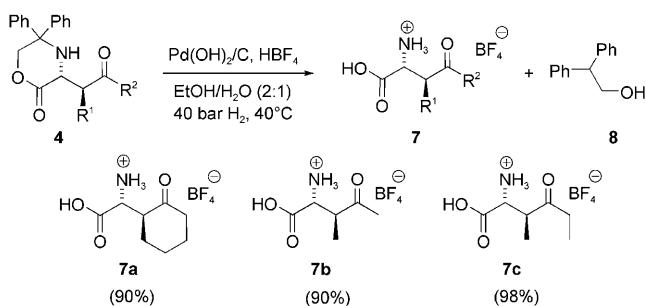
Schema 3. Modell nach Houk et al. für die Übergangszustände der prolinkatalysierten Mannich-Reaktion (TS1), angewendet auf das cyclische Imin **3b**.<sup>[12]</sup>

Die Übertragung des allgemein akzeptierten Modells für den Übergangszustand der prolinkatalysierten Mannich-Reaktion acyclischer Imine (TS1)<sup>[12]</sup> auf die entsprechende Reaktion cyclischer Imine ist aufschlussreich (Schema 3): Für **3b** können ein plausibler sesselartiger (TS2) sowie ein bootartiger Übergangszustand (TS3) angenommen werden. Vergleicht man TS1 und TS2, so sieht man, dass jeweils Produkte mit entgegengesetzter (*syn*- oder *anti*-)Konfiguration erhalten werden. Wir waren überrascht, dass die Reaktivität nicht negativ beeinflusst wird, obwohl die beiden sperrigen geminalen Phenylgruppen dem Pyrrolidinring sehr nahe kommen. Allerdings könnten die Phenylgruppen dazu beitragen, unerwünschte Übergangszustände wie TS3 in ihrer Energie anzuheben und damit den erwünschten Übergangszustand TS2 zu begünstigen. In TS3 lässt sich eine unvorteilhafte sterische Wechselwirkung zwischen dem R<sup>3</sup>-Rest und den Phenylringen erkennen. Diese Wechselwirkung tritt nicht auf, wenn R<sup>3</sup>=H ist, was die geringere Stereoselektivität für Aceton und Mesityloxid erklären könnte (Tabelle 1, Nr. 10, 11).

Die Diphenylethylengruppe wirkt jedoch nicht nur steuereindigierend, sondern darüber hinaus auch als neuartige Schutzgruppe, die einfach abgespalten werden kann und so die freie  $\alpha$ -Aminosäure liefert. Aus Gründen der Substrat- und Produktstabilität und Aktivität werden bei bekannten

organokatalytischen Mannich-Reaktionen häufig *N*-Arylimine als Elektrophile verwendet, meistens mit *para*-Methoxyphenylgruppe.<sup>[2]</sup> Zur Entschützung des Stickstoffatoms sind hier oxidative Bedingungen vonnöten.<sup>[3d]</sup> Eine komplementäre und einfach abspaltbare Schutzgruppe würde die Anwendbarkeit prolinkatalysierter Mannich-Reaktion in mehrstufigen Synthesen wesentlich erweitern. Die Diphenylethylengruppe unserer Mannich-Produkte fungiert als Schutzgruppe sowohl für den N- als auch für den O-Terminus der  $\alpha$ -Aminosäure.<sup>[13]</sup>

Das Entfernen der Schutzgruppe gelingt unter milden Bedingungen durch einfache Hydrogenolyse der chiralen 1,4-Morpholin-2-one. Die gleichzeitige Entschützung des N- und des O-Terminus führt direkt zur freien  $\alpha$ -Aminosäure (Schema 4). Aus der NMR-spektroskopischen Analyse lässt sich schließen, dass keines der Stereozentren epimerisiert. Das lipophile Nebenprodukt 2,2-Diphenylethanol (**8**) kann einfach mit organischen Lösungsmitteln entfernt werden, und die protonierte Aminosäure wird nach Gefriertrocknung als weißer Feststoff erhalten.



Schema 4. Hydrogenolytische Abspaltung der Diphenylethylengruppe. Allgemeine Arbeitsvorschrift: Ein Äquivalent des 5,5-Diphenyl-1,4-morpholin-2-ons wurde mit einem Äquivalent wässriger konzentrierter  $\text{HBF}_4$  und 20% (w/w)  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  in  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (2:1) bei  $40^\circ\text{C}$  unter einem  $\text{H}_2$ -Druck von 40 bar gerührt. Ohne  $\text{HBF}_4$  ist die Reaktion langsamer.

Wir haben hier eine hohenantio- und *anti*-selektive prolinkatalysierte Mannich-Reaktion nichtaktivierter Ketone präsentiert. Wir haben gezeigt, dass cyclische Akzeptoren die hochstereoselektive Synthese von chiralen 3-substituierten 1,4-Morpholin-2-onen ermöglichen. Diese Produkte entsprechen  $\alpha$ -D-Aminosäurederivaten, die sowohl am N- als auch am O-Terminus von der Diphenylethylengruppe geschützt werden. Diese Schutzgruppe für  $\alpha$ -Aminosäuren kann durch einfache Hydrogenolyse in wässrigem Ethanol abgespalten werden und liefert so die freie Aminosäure. In Kombination mit asymmetrischer Katalyse sollten diese cyclischen Iminoglyoxylate ein vielseitiger Baustein für die Synthese chiraler  $\alpha$ -Aminosäuren werden.

Eingegangen am 19. Juli 2008  
Online veröffentlicht am 12. November 2008

**Stichwörter:** Aminosäuren · Asymmetrische Katalyse · Mannich-Basen · Organokatalyse · Prolin

[1] Leitreferenz zur (Prolin-)Organokatalyse: a) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819. Weitere exzellente Übersichten: b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138; c) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; d) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.

[2] Aufsätze über organokatalytische Mannich-Reaktionen: a) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797; b) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 29. Ein allgemeiner Aufsatz über die Verwendung von chiralen Auxiliaren, auch in Mannich-Reaktionen: c) Y. Gnas, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, 1899.

[3] Ausgewählte Beispiele prolinkatalysierter Mannich-Reaktionen: a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336; b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 827; c) A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1842; d) W. Notz, S. Watanabe, N. S. Chowdari, G. Zhong, J. Betancort, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1131; e) N. S. Chowdari, J. T. Suri, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2507; f) D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou, G. Raabe, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4079; g) D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikozovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 425.

[4] a) H. Zhang, S. Mitsumori, N. Utsumi, M. Imai, N. Garcia-Delgado, M. Mifsud, K. Albertshofer, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 875; b) H. Zhang, M. Mifsud, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9630; weitere ausgewählte Beispiele organokatalytischer *anti*-selektiver Mannich-Reaktionen: c) Q.-X. Guo, H. Liu, C. Guo, S.-W. Luo, Y. Gu, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3790; d) T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16408; e) I. Ibrahim, A. Cordova, *Chem. Commun.* **2006**, 1760; f) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296; g) T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16408. Hohe Selektivitäten werden für cyclische wie acyclische Ketone erhalten, allerdings zeigen acyclische  $\alpha$ -unfunktionalisierte Ketone niedrigere Selektivitäten.

[5] J. Blanchet, M. Pouliquen, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5727, zit. Lit. Die Autoren geben den Preis von  $\beta$ -Prolin mit 265€/Gramm an.

[6] Andere Beispiele mit cyclischen Iminen: a) W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4476; b) B. Jiang, J. J. Dong, Y. G. Si, X. L. Zhao, Z. G. Huang, M. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1360; cyclische Imine als chirale Template: c) X. Chen, J. Chen, J. Zhu, *Synthesis* **2006**, 4081; d) K. Mori, K. Rikimaru, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3095; e) S. Tohma, K. Rikimaru, A. Endo, K. Shimamoto, T. Kan, T. Fukuyama, *Synthesis* **2004**, 909; f) M. Ueda, H. Miyabe, M. Teramachi, O. Miyata, T. Naito, *Chem. Commun.* **2003**, 426; g) Y.-J. Chen, F. Lei, L. Liu, D. Wang, *Tetrahedron* **2003**, 59, 7609.

[7] K. Watanabe, T. Hirasawa, K. Hiroi, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 372.

[8] C. M. Shafer, D. I. Morse, T. F. Molinski, *Tetrahedron* **1996**, 52, 14475.

[9] a) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 84; b) V. Aureggi, V. Franckvicius, M. O. Kitching, S. V. Ley, D. A. Longbottom, A. J. Oelke, G. Sedelmeier, *Org. Synth.* **2008**, 85, 72; c) A. Hartikka, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1831; d) H. Torii, M. Nakadai, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2017; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1983.

[10] CCDC 694197, 694198, 694199 (**4d**, **4m** bzw. **4a**) und 694982 (**6**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.

[11] Die Vorzeichen der Drehwerte der Produkte **4a**–**4m** aus Tabelle 1, Nr. 2–15 sind alle positiv.

[12] a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1249; b) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16; c) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12911; d) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475. TS2 und TS3 sind einfache Anwendungen des Modells von Houk et al. und sind nicht durch eigene Rechnungen unterstützt; siehe auch Lit. [3g].

[13] Die verwandte Diphenylmethylgruppe wurde als Schutzgruppe für Amine verwendet: a) K. M. Czerwinski, L. Deng, J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4721; b) E. Bacqué, J.-M. Paris, S. Le Bitoux, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 803.