

Das schwer fassbare Enamin-Intermediat in prolinkatalysierten Aldolreaktionen: NMR-Detektion, Entstehungsweg und Stabilisierungstrends**

Markus B. Schmid, Kirsten Zeitler und Ruth M. Gschwind*

Professor Horst Kessler zum 70. Geburtstag gewidmet

Detektion und Charakterisierung von Intermediaten organischer Reaktionen sind von entscheidender Bedeutung für das mechanistische Verständnis und die rationale Optimierung der Reaktionsbedingungen. Jedoch sind insbesondere im rasant wachsenden Forschungsgebiet der asymmetrischen Organokatalyse^[1-4] mechanistische Studien rar gemessen an der Zahl neuer Anwendungen in der Synthese. Daher kann die Organokatalyse noch als „*in its exploratory discovery phase before it can become contemplating*“^[5] bezeichnet werden. Unter den verschiedenen Arten der organokatalytischen Aktivierung und im weiten Feld der bekannten grundlegenden Konzepte^[6,7] haben sich vor allem die Brønsted-Säuren^[8,9] und Lewis-Basen-Katalysen^[10] als weithin anwendbar erwiesen. Nach dem Vorbild prolinkatalysierter Aldolreaktionen (gleichzeitig Ausgangspunkt^[11,12] und Prototyp^[13] für die asymmetrische Aminkatalyse) werden bevorzugt sekundäre Amine^[14-16] für die Substrataktivierung über Iminium^[17] oder Enamin-Intermediate^[18] eingesetzt. Der derzeit allgemein akzeptierte Mechanismus der Enaminkatalyse^[14,19] beruht auf experimentellen^[20] und theoretischen Studien,^[21] die ein zentrales Enamin-Intermediat in prolinkatalysierten Reaktionen nahelegen.

Doch wurden unseres Wissens derartige Enamin-Intermediate noch nie *in situ* beobachtet; lediglich Produkt-Enamine^[22,23] oder -Dienamine^[24] und Dienamin-Intermediate^[25] wurden bislang beschrieben – allerdings für andere Katalysatoren. Dagegen wurden potenzielle Enamin-Intermediate synthetisiert, isoliert und charakterisiert,^[5,26-28] und kürzlich wurde ein Enamin-Intermediat in der Kristallstruktur eines Aldolase-Antikörpers beobachtet.^[29] Mit *in-situ*-NMR-spektroskopischen Ansätzen gelang bisher nur die Detektion der isomeren Oxazolidinone,^[20,30-34] angeblich wegen eines „ungewollten und verlangsamen parasitären Gleichgewichts“^[20,35] das auch für die fehlende Enamin-

detektion verantwortlich gemacht wurde. In der Tat wurden Gleichgewichte unter Beteiligung von Oxazolidinonen beschrieben,^[20,32-34] und deren energetische Bevorzugung wurde unlängst berechnet.^[36] Für prolinkatalysierte Aldolreaktionen existiert jedoch auch ein alternatives mechanistisches Modell, das den vorwiegend auftretenden Oxazolidinonen eine Schlüsselrolle zuschreibt,^[33] und derartige Oxazolidinone wurden tatsächlich erfolgreich als „lösliche Prolinkatalysatoren“^[31-34] eingesetzt.

Die Detektion von Enamin-Intermediaten in prolinkatalysierten Aldolreaktionen würde daher ein wichtiges, derzeit noch fehlendes Indiz für den gemeinhin akzeptierten Mechanismus der Enaminkatalyse liefern. Darüber hinaus sind die strukturelle Charakterisierung der entscheidenden Enamin-Intermediate und die Aufklärung ihrer Entstehungswegs sowie der Möglichkeiten zu ihrer Stabilisierung wesentlich für ein besseres Verständnis und eine bessere Steuerung organokatalytischer Reaktionen, was wiederum neue Möglichkeiten zur Beschleunigung und Steuerung enaminkatalysierter Reaktionen eröffnen könnte.

Wir stellen hier Echtzeit-NMR-Untersuchungen vor, in denen Enamin-Intermediate in prolinkatalysierten Aldolreaktionen nicht nur zum ersten Mal detektiert, sondern auch strukturell charakterisiert werden konnten. Ferner wird die direkte Bildung von Enaminen aus Oxazolidinonen im Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) nachgewiesen. Zudem werden der Einfluss der Carbonylverbindung und ihres Substitutionsmusters sowie Einflüsse des Lösungsmittels und seines Wassergehalts auf die detektierbare Enamin-Konzentration aufgezeigt.

Als Modellreaktion diente die Selbstaldolisation von Propanal (**1**) ($c=50\text{ mM}$) unter Katalyse von 20 Mol-% L-Prolin in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ bei 300 K (Abbildung 1 a). Die Reaktion wurde in einem NMR-Röhrchen durchgeführt und ihr Fortgang mittels eindimensionaler Protonenspektren verfolgt (Abbildung 1 b). Dabei wurde in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen^[37,38] die Bildung der beiden diastereomeren Aldoldimere **2a** und **2b** und des Kondensationsprodukts **3** beobachtet, und außerdem wurden drei mit identischer Geschwindigkeit verschwindende Intermediate nachgewiesen (Abbildung 1 c). Durch die Verwendung von 100 Mol-% L-Prolin konnte die Gesamtkonzentration dieser Intermediate erfolgreich von rund 8 auf etwa 25–30% erhöht werden, ohne dass sich dabei ihre Konzentrationsverhältnisse änderten (siehe Hintergrundinformationen; außerdem hatte die Erhöhung der Katalysatorkonzentration eine Beschleunigung der Reaktion und die überwiegende Bildung des

[*] M. B. Schmid, Dr. K. Zeitler, Prof. Dr. R. M. Gschwind
Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg (Deutschland)
Fax: (+49) 941-943-4617
E-Mail: ruth.gschwind@chemie.uni-regensburg.de

[**] Diese Arbeit wurde durch die DFG (SPP 1179) sowie durch Stipendien des Cusanuswerks und der Studienstiftung des deutschen Volkes unterstützt. Unser Dank gilt ferner den anonymen Gutachtern dieser Zuschrift für ungewöhnlich hilfreiche und konstruktive Anregungen.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200906629> zu finden.

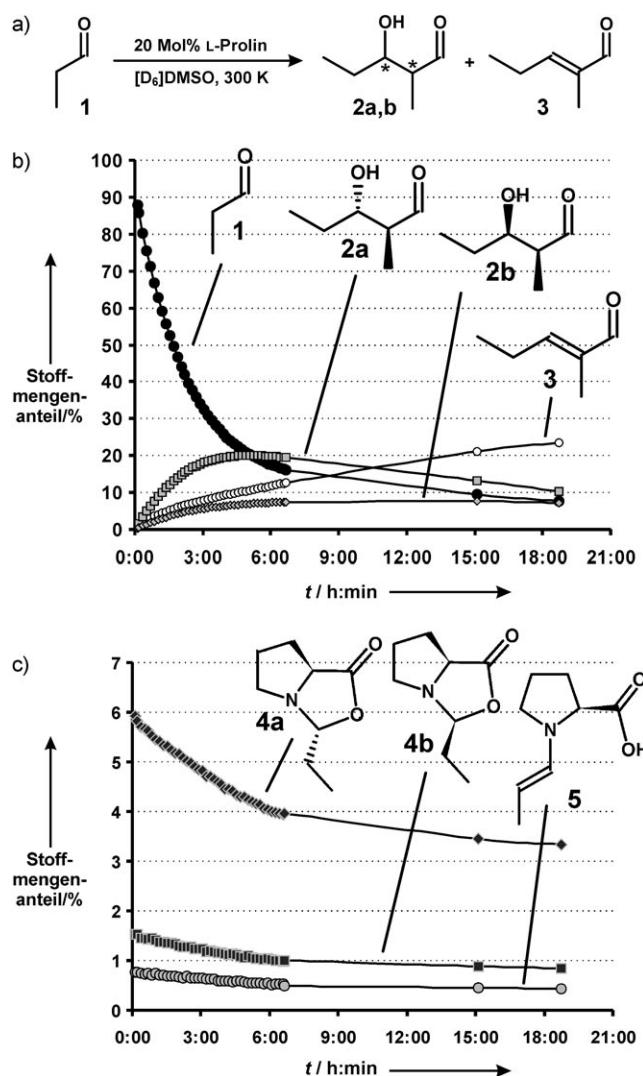


Abbildung 1. a) L-Prolin-katalysierte Selbstaldolisierung von Propanal (1). Reaktionsprofile von Edukt und Produkten (b) sowie der Intermediate (c) gemäß Reaktionsverfolgung über die Integration ausgewählter NMR-Signale in 1D- 1H -NMR-Spektren. (Anmerkung: Die im ersten Spektrum detektierte Gesamtmenge an C_3 -Einheiten aus 1 wurde auf 100% gesetzt.)

Kondensationsprodukts **3**, möglicherweise über einen Mannich-artigen Mechanismus,^[39,40] zur Folge). Dies erlaubte uns die eindeutige Identifizierung und vollständige Charakterisierung dieser Intermediate mithilfe der Homo- und Heterokern-2D-NMR-Spektroskopie während der Reaktion als das Enamin **5** (siehe die Hintergrundinformationen für die vollständige NMR-Zuordnung) und die beiden diastereomeren Oxazolidinone **4a** und **4b** (im Verhältnis von etwa 3.8:1).

Die En-Einheit von **5** kann wegen charakteristischer 1H -chemischer Verschiebungen und Multiplettaufspaltungen (Abbildung 2b) recht problemlos detektiert und identifiziert werden. Ihre kovalente Bindung an den Prolinrest ist durch skalare Korrelationen (1H , ^{13}C -HMBC, Abbildung 2c) von H1 zu C α und C δ belegt, was die Existenz eines kürzlich für verwandte Organokatalysatoren vorgeschlagenen Enols^[41,42]

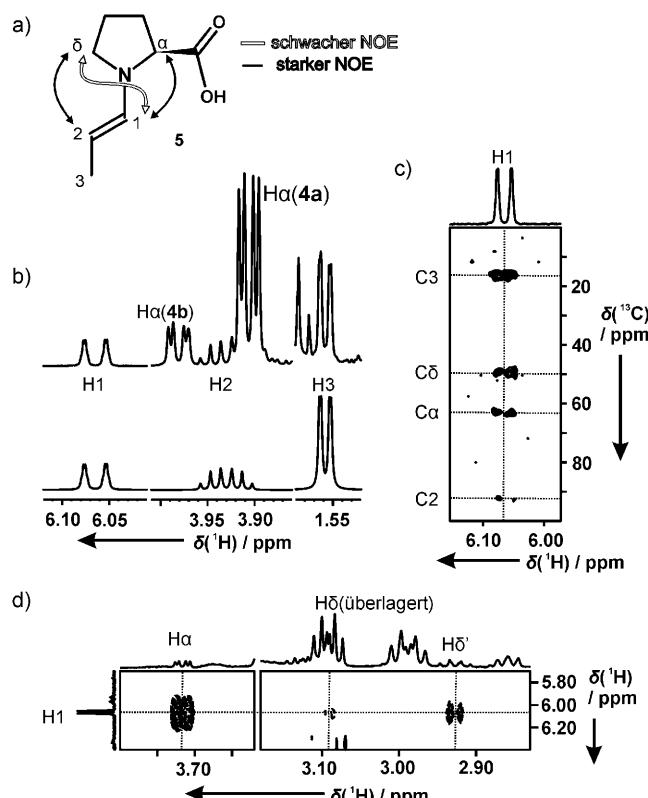


Abbildung 2. NMR-spektroskopische Charakterisierung von **5**: a) Nomenklatur und NOE-Muster; b) Ausschnitte aus dem 1H -NMR-Spektrum des En-Spinsystems (oben: experimentell, unten: simuliert); c) Ausschnitt aus dem 1H , ^{13}C -HMBC-Spektrum mit skalaren Korrelationen von H1 zu C α und C δ ; d) Ausschnitt aus dem 1H , 1H -NOESY-Spektrum mit NOEs zwischen H1 und Ha und H δ , H δ' .

ausschließt. Dieser Befund wird durch die Beobachtung von NOEs (1H , 1H -NOESY, Abbildungen 2a und d) von H1 und H2 zu Ha und H δ gestützt.

Zusätzlich ermöglichen unsere spektroskopischen Ergebnisse die stereochemische Charakterisierung von **5**. Die Größe der skalaren Kopplungskonstante zwischen H1 und H2 ($^3J_{H1,H2} = 13.7$ Hz) weist auf eine *E*-konfigurierte Enamin-doppelbindung hin. Das *Z*-Isomer konnte dagegen nie detektiert werden, auch nicht bei höheren *E*-Enaminkonzentrationen (siehe unten). Für die Konformation der exocyclischen N-C-Bindung folgt aus dem NOESY-Kreuzpeakmuster eine *s-trans*-Anordnung, da der NOE zwischen H1 und Ha viel stärker ist als diejenigen zwischen H1 und H δ , H δ' (Abbildung 2d). Diese Deutung wird durch den Befund gestützt, dass der HMBC-Kreuzpeak zwischen H1 und C δ etwas intensiver ist als der zwischen H1 und C α (Abbildung 2c). Die Beobachtung eines *s-trans-E*-Enamins stimmt überein mit Berichten über eine Kristallstruktur^[5] und DFT-Rechnungen^[28] von Aldehyd-Enaminen eines prolinoletherartigen Katalysators sowie mit dem allgemein akzeptierten Mechanismus der Enaminkatalyse.^[20]

Da nunmehr sowohl Oxazolidinon- als auch Enamin-Intermediate vorlagen, untersuchten wir das „parasitäre Gleichgewicht“^[20] und die damit verbundenen Reaktionswege mittels NMR-Austauschspektroskopie (EXSY). Bei der Reaktion von **1** mit L-Pro (siehe die EXSY-Spur entlang des

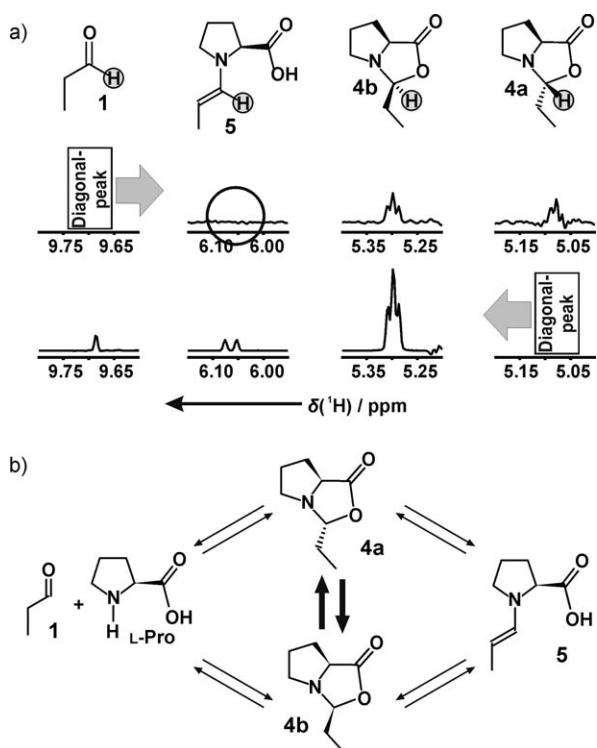


Abbildung 3. Experimentell in EXSY-Spektren detektierte Austauschprozesse einer Propanal/L-Pro-Reaktionsmischung: a) Reihen aus dem $^1\text{H},^1\text{H}$ -EXSY-Spektrum entlang der Signale der grau unterlegten Protonen von **1** (oben) und **4a** (unten) mit Austauschpeaks zu den Protonen von **1** ($\delta = 9.69$ ppm), **5** ($\delta = 6.06$ ppm), **4b** ($\delta = 5.30$ ppm) und **4a** ($\delta = 5.08$ ppm) sowie dem Fehlen des Austauschpeaks zwischen **1** und **5** (Kreis) (Diagonalpeaks sind der Übersichtlichkeit halber nicht abgebildet). b) Schematische Zusammenfassung der EXSY-detektierten Austauschprozesse und qualitative Austauschintensitäten.

Signals von **1** in Abbildung 3a) deuten zwei Kreuzpeaks von nahezu identischer Intensität zu den isomeren Oxazolidinonen **4a** und **4b** auf ähnliche Bildungsgeschwindigkeiten hin. Interessanterweise ist im Gegensatz dazu kein Austauschpeak zwischen **1** und **5** detektierbar, der die Bildung von **5** aus **1** und Prolin unter den experimentellen Bedingungen nachwiese. Die EXSY-Spur entlang des Signals von **4a** (steht als Beispiel für **4a** und **4b**, Abbildung 3a) belegt, dass der Austausch zwischen **4a** und **4b** deutlich schneller ist als der zwischen den anderen Spezies, was vermutlich für die thermodynamische Äquilibrierung von **4a** und **4b** verantwortlich ist. Ein Kreuzpeak zu **1** zeigt die Rückreaktion. Ferner werden trotz der geringen Intermediatkonzentrationen Austauschpeaks zwischen **4a** und **5** sowie zwischen **4b** und **5** detektiert. Die beobachtete Austauschmatrix ist schematisch in Abbildung 3b zusammengefasst.

Für die Enaminbildung aus Aldehyden und Oxazolidinonen wurden Mechanismen über Iminiumintermediate vorgeschlagen,^[14,33,43] an denen eine zentrale, für die Umwandlung zwischen Aldehyden, Enaminen und Oxazolidinonen verantwortliche Iminiumspezies beteiligt ist (Abbildung 4a). Da es uns nicht gelungen ist, die Iminiumspezies **VI** NMR-spektroskopisch nachzuweisen, kann ihre Struktur nicht bestimmt werden, und auch ein Pool sich schnell in

einander umwandelnder Iminium- und/oder Carbinolamin-spezies scheint möglich. Jedoch zeigt der rasche Austausch zwischen den diastereomeren Oxazolidinonen **IVa** und **IVb** (Abbildung 3a und 4c), dass die gegenseitige Umwandlung möglicherweise verschiedener Intermediatspezies schnell sein muss im Vergleich zur Enamin- oder Aldehydbildung. Daher wird der Übersichtlichkeit halber stellvertretend nur das Iminiumion **VI** in Abbildung 4a dargestellt und im weiteren Text erwähnt. Im Widerspruch zu diesem allgemein vermuteten Iminium-Reaktionspfad steht der fehlende Kreuzpeak zwischen Aldehyd **1** und Enamin **V**, der darauf hinweist, dass **V** nicht über ein Iminiumintermediat **VI** aus **1** gebildet wird, sondern direkt aus den Oxazolidinonen **IVa,b**. Für eine derartige direkte Enaminbildung aus Oxazolidinonen wurde ein konzertierter E2-Mechanismus vorgeschlagen;^[33] bei einem solchen Reaktionsweg sollten sich die Enamin-Bildungsgeschwindigkeiten ausgehend von den beiden Oxazolidinonen unterscheiden (Abbildung 4b).

Um auszuschließen, dass der fehlende EXSY-Kreuzpeak zwischen **1** und **V** lediglich unterhalb der Nachweisgrenze liegt, wurden weitere positive Hinweise auf eine direkte Enamin-Oxazolidinon-Umwandlung aus den EXSY-Spektren gewonnen: Dem Iminiummechanismus (Abbildung 4a) zufolge sollten sich der Aldehyd **1**, die Oxazolidinone **IVa** und **IVb** und das Enamin **V** alle über das zentrale Iminiumintermediat **VI** ineinander umwandeln, und jede Spezies sollte aus diesem Intermediat **VI** mit einer bestimmten Geschwindigkeit gebildet werden. Verwendet man Verhältnisse dieser Bildungsgeschwindigkeiten, z.B. das Volumen des EXSY-Kreuzpeaks (**IVa** → **I**) dividiert durch das des EXSY-Kreuzpeak (**IVa** → **V**), hebt sich der Beitrag von **IVa** auf, und man erhält einen Wert für die relativen Geschwindigkeiten $k_{\text{al}}/k_{\text{en}}$, der unabhängig vom Entstehungsweg des zentralen Intermediats sein sollte (z.B. ausgehend von **IVa** oder **IVb**). Daher sollten bei Vorliegen eines gemeinsamen Iminiumintermediats **VI** die resultierenden Bildungsgeschwindigkeitsverhältnisse annähernd identisch sein [Gl. (1)].

$$\frac{\mathbf{IVa} \rightarrow \mathbf{I}}{\mathbf{IVa} \rightarrow \mathbf{V}} \approx \frac{\mathbf{IVb} \rightarrow \mathbf{I}}{\mathbf{IVb} \rightarrow \mathbf{V}} \approx \frac{k_{\text{al}}}{k_{\text{en}}} \quad (1)$$

Im Gegensatz dazu würden beträchtliche Unterschiede in diesen Verhältnissen ein gemeinsames zentrales Intermediat oder eine schnell austauschende Intermediatansammlung ausschließen und statt dessen die direkte Bildung des Enamins **V** aus den Oxazolidinonen **IVa,b** anzeigen (Abbildung 4b). Um dieses Hauptunterscheidungsmerkmal der beiden diskutierten Austauschpfade anwenden zu können, wurden die entscheidenden EXSY-Kreuzpeakvolumenverhältnisse für Reaktionsgemische mit drei verschiedenen Aldehyden berechnet (Abbildung 4d; repräsentative EXSY-Spuren sind in Abbildung 4c für 3-Methylbutanal dargestellt). Dabei wurden für alle Paare von EXSY-Kreuzpeakverhältnissen signifikant unterschiedliche (um einen Faktor 2.5–5) Volumen-, d.h. Bildungsgeschwindigkeitsverhältnisse erhalten. Dies deutet darauf hin, dass unter unseren experimentellen Bedingungen das Enamin **V** tatsächlich direkt aus den Oxazolidinonen **IVa,b** (Abbildung 4b) gebildet wird, und schließt das Vorhandensein eines gemeinsamen zentralen

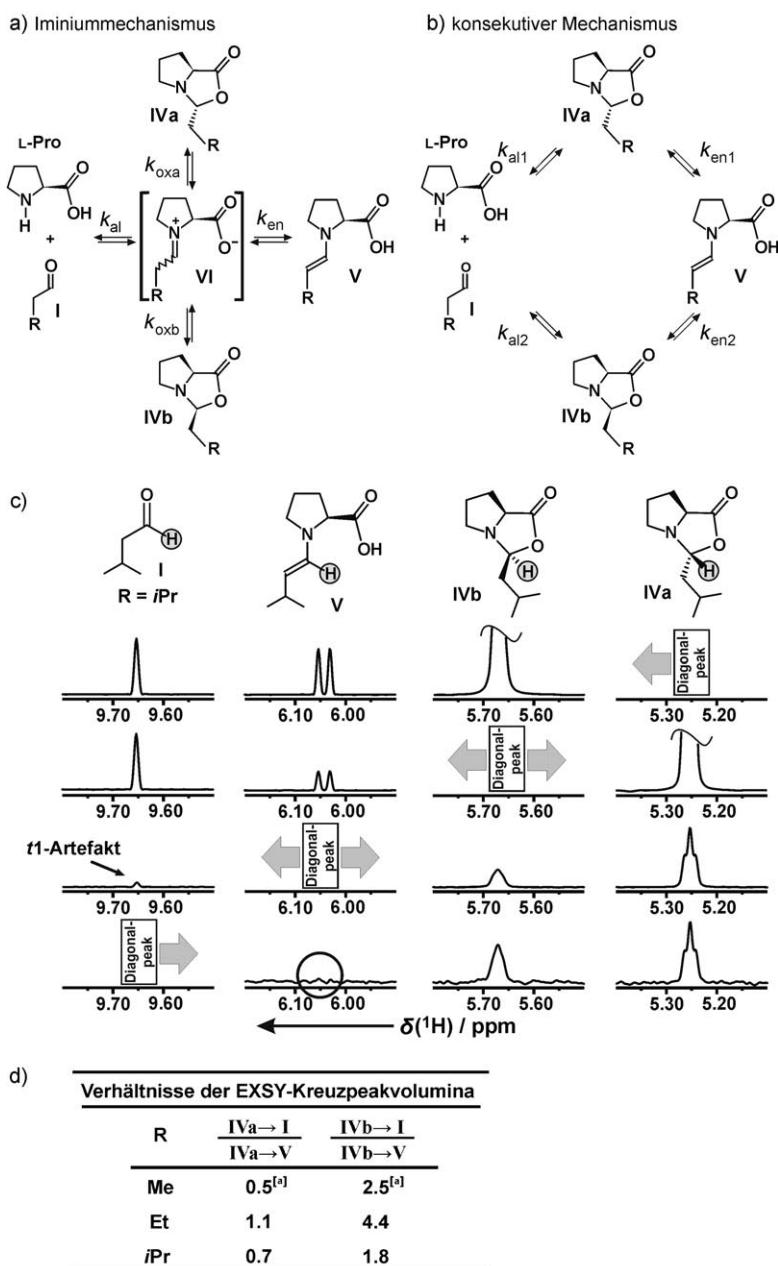


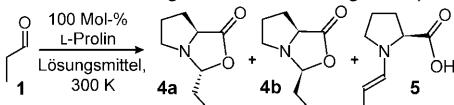
Abbildung 4. Unterscheidung zwischen alternativen Enamin-Entstehungswegen durch Analyse der Verhältnisse von EXSY-Kreuzpeaks: a) Früher vorgeschlagener Mechanismus mit einem zentralen Iminiumintermediat oder einer schnell austauschenden Intermediatansammlung (siehe Text). b) Experimentell belegte direkte Enaminbildung aus Oxazolidinonen. c) Relevante Ausschnitte aus den Reihen des $^1\text{H},^1\text{H}$ -EXSY-Spektrums einer 3-Methylbutanal/L-Pro-Reaktionsmischung entlang der Signale der grau unterlegten Protonen. d) Quantitative Auswertung der 2D-EXSY-Kreuzpeaks für verschiedene Aldehyde: Die unterschiedlichen Verhältnisse der Bildungsgeschwindigkeiten widerlegen ein zentrales Intermediat, wie es in (a) gezeigt ist. [a] Verhältnis durch Integration der 1D-EXSY-Spur bestimmt.

Intermediats (wie des gemeinhin vorgeschlagenen Iminiumions) oder einer sich schnell ineinander umwandelnden Intermediatansammlung in diesem Prozess aus.

Angesichts dieser Intermediatgleichgewichte untersuchten wir den Einfluss der vorhandenen Katalysatormenge, des Wassergehalts der Probe, ausgewählter Lösungsmittel-eigenschaften und des Substitutionsmusters der Carbonylverbin-

dung auf das Auftreten und die relativen Anteile von Oxazolidinonen und Enaminen. Zunächst konnten wir dabei zeigen, dass die Erhöhung der Katalysatormenge von 20 auf 100 Mol-% in der Reaktion von Abbildung 1a höhere Intermediatkonzentrationen, jedoch keine Änderung der Gleichgewichtsverhältnisse zur Folge hat (siehe Hintergrundinformationen). Daher wurden alle im Folgenden beschriebenen Experimente mit Substratkonzentrationen von 50 mM in Gegenwart von 100 Mol-% L-Prolin durchgeführt. Als Nächstes wurde der Einfluss der Wassermenge auf die Intermediatgesamtkonzentration und auf die relativen Anteile der Intermediate **4a**, **4b** und **5** anhand von **1** und 3-Methylbutanal untersucht; letzteres weist die höchste Enaminkonzentration auf (siehe Tabelle 2 und die zugehörige Diskussion). Die schrittweise Erhöhung des Wassergehalts führte zu einer Reduktion der Intermediatgesamtkonzentration bis zum Erreichen der Nachweisgrenze bei etwa 15 Vol.-% Wasser in DMSO (siehe Ausführungen in den Hintergrundinformationen). Dies stimmt mit früheren Berichten über die Reduktion der Oxazolidinonen durch die Zugabe von Wasser überein^[44,45] sowie mit der reversiblen Bildung der Oxazolidinone durch Kondensation. Interessanterweise bleiben die relativen Intermediatanteile von **4a**, **4b** und **5** unverändert bis zu etwa 2 Vol.-% Wasser (Grenze einer verlässlichen relativen Integration, siehe Hintergrundinformationen). Dies lässt vermuten, dass sich in diesen Solvensmischungen die für die relative Stabilisierung von **4a**, **4b** und **5** verantwortlichen Lösungsmittel-eigenschaften zumindest auf der Mikrosolvatationsebene nicht wesentlich ändern. Zusätzlich sind eine starke Linienverbreiterung der Oxazolidinonsignale und Änderungen der chemischen Verschiebungen der Oxazolidinone und des Aldehyds mit steigendem Wassergehalt zu beobachten, wohingegen die Linienbreiten und chemischen Verschiebungen der Enaminsignale im Wesentlichen keine Änderung erfahren (siehe Hintergrundinformationen). Dies stützt die in den Abbildungen 3b und 4b dargestellten Gleichgewichte, welche die Bildung der Oxazolidinone aus den Aldehyden und Prolin und einen zweiten darauf folgenden Schritt für die Enaminbildung unter den experimentellen Bedingungen zeigen.

Nun richteten wir unser Augenmerk auf den Einfluss von Solvenceigenschaften auf die Enaminmenge. Dazu wiederholten wir die Selbstaldolisierung von **1** in anderen protischen und polaren aprotischen Lösungsmitteln, die erfolgreich in prolinkatalysierten Reaktionen eingesetzt werden ($[\text{D}_3]\text{MeCN}$, $[\text{D}_7]\text{DMF}$ und $[\text{D}_4]\text{MeOH}$). Die Ergebnisse sowie die relevanten Lösungsmittelparameter sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Wie in DMSO konnten auch in DMF alle drei Intermediate **4a**, **4b**

Tabelle 1: Ausgewählte Lösungsmitteleigenschaften und Einfluss des Lösungsmittels auf die relativen Anteile der Intermediate **4a**, **4b** und **5**. (Die Gesamtintermediatmenge wurde auf 100 % gesetzt.)^[a]

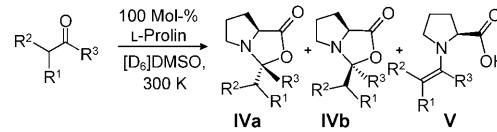
Lösungsmittel	ε_r	α	β	4a [%]	4b [%]	5 [%]
[D ₆]DMSO	46.5	0.00	0.76	72	19	9
[D ₇]DMF	37.8	0.00	0.69	77	19	4
[D ₃]MeCN	35.9	0.19	0.40	80	20	n.d.
[D ₄]MeOH	32.7	0.98	0.66	n.d.	n.d.	n.d.

[a] n.d.: nicht detektiert; ε_r : Dielektrizitätskonstante; α, β : Kamlet-Taft-Parameter für H-Brücken-Donor- bzw. -Akzeptoreigenschaften.

und **5** detektiert werden, wenngleich die Menge an **5** von 9 auf 4 % reduziert und die Reaktion deutlich verlangsamt ist. In MeCN verlief die Reaktion sehr langsam, und nur **4a** und **4b** wurden beobachtet; die Reaktion in MeOD dagegen war so schnell, dass hier keine Intermediate identifiziert werden konnten. Der Abgleich der Mengen an **5** mit bekannten Solvensparametern^[46,47] ergab, dass weniger die Dielektrizitätskonstante ε , als vielmehr die H-Brücken-Donor- (α) und -Akzeptoreigenschaften (β) ausschlaggebend für die relativen Enaminkonzentrationen sind. In DMSO und DMF mit $\alpha = 0$ kann das Enamin nachgewiesen werden, und die Enaminmenge korreliert mit den relativen β -Werten der beiden Lösungsmittel. In MeCN mit kleinem β (und zudem niedrigem α) werden dagegen nur Oxazolidinone beobachtet, was sich gut mit Berichten über optimale Oxazolidinonausbeuten in MeCN deckt.^[30] Im polaren protischen MeOH dagegen, das zwar einen mit DMSO und DMF vergleichbaren β -, aber auch einen hohen α -Wert aufweist, wurden keine Enamine detektiert. Demnach sind hohe β - bei gleichzeitig niedrigen α -Werten günstig für die Stabilisierung von Enaminen.

Unsere experimentellen Befunde legen somit nahe, dass die Stabilisierung des Carboxy-Protons im Prolin-Enamin durch Lösungsmittel mit hohen β -Werten das Ausmaß des Ringschlusses des Enamins zum Oxazolidinon verringert und daher für die Detektierbarkeit von Enaminen entscheidend ist. Die außerordentliche Fähigkeit von DMSO, an Hydroxygruppen zu koordinieren, wurde kürzlich mithilfe von 3-Hydroxyflavon (3HF) untersucht, das infolge eines intermolekularen Protonentransfers den Komplex 3HF⁻-DMSO⁺ bildet.^[48] Experimentelle Daten lassen vermuten, dass DMF diesem Trend besser folgt als MeCN.^[48-50] Um eine derartige Wechselwirkung von **5** mit DMSO zu verifizieren, machten wir uns die diffusionsaufgelöste NMR-Spektroskopie (DOSY) zunutze und fanden dabei, dass **5** signifikant langsamer diffundiert als **4a** und **4b** (siehe Hintergrundinformationen), was nicht allein mit den unterschiedlichen Molekülformen zu erklären ist; stattdessen glauben wir, dass dies auf eine starke Wechselwirkung zwischen der Carboxygruppe von **5** und Solvensmolekülen hinweist.

Darüber hinaus untersuchten wir den Einfluss des Substitutionsmusters der Carbonylverbindung auf die Enaminmenge (Tabelle 2). Enamine konnten nur bei Aldehyden, nicht aber bei Ketonen nachgewiesen werden: Butanon

Tabelle 2: Einfluss der Carbonylverbindung und ihres Substitutionsmusters auf die Lage des Oxazolidinon-Enamin-Gleichgewichts in [D₆]DMSO.^[a]

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	IVa [%]	IVb [%]	V [%]
1	Me	H	Me	n.d.	n.d.	n.d.
2	H	H	Me	----- 100 % -----	n.d.	n.d.
3	H	H	H	n.d.	n.d.	n.d.
4	Me	Me	H	90	9	1
5	Me	H	H	72	19	9
6	Et	H	H	64	23	13
7	iPr	H	H	57	23	20

[a] n.d.: nicht detektiert.

(Eintrag 1) reagierte unter unseren experimentellen Bedingungen mit Prolin überhaupt nicht, und bei Aceton (Eintrag 2) wurde nur das Oxazolidinon detektiert, was dem Ergebnis früherer NMR-Studien entspricht.^[20] In beiden Fällen wurde weder ein Enamin-Intermediat noch ein Reaktionsverlauf beobachtet, was mit der geringeren Carbonylaktivität von Ketonen im Vergleich zu Aldehyden und mit der Bevorzugung von Keton-Oxazolidinonen gemäß dem Thorpe-Ingold-Effekt^[51,52] erklärt werden kann.

Als Nächstes wandten wir uns dem Einfluss von α - und β -Alkylsubstituenten am Aldehyd auf das Oxazolidinon-Enamin-Verhältnis zu. Im Falle von Acetaldehyd (Eintrag 3) verlief die Selbstaldolisierung so schnell, dass nur das Dienamin unter einer Vielzahl von Intermediaten und Produkten identifiziert werden konnte. Bei Isobutanal (Eintrag 4) dagegen wurde keine Produktbildung beobachtet, und das Enamin wurde nur in Spuren nachgewiesen. Dies lässt vermuten, dass – interessanterweise und wie bereits früher berichtet^[30] – α -Substitution am Aldehyd Oxazolidinone gegenüber Enaminen begünstigt, wohl weil im Enamin die ungünstige Allylspannung die Stabilisierung der Doppelbindung durch höhere Alkylsubstitution überkompenziert. Bei Butanal (Eintrag 6) werden höhere Enaminanteile als bei Propanal (1) (Eintrag 5) detektiert, was auf die höheren +I- und Hyperkonjugationseffekte der Ethylgruppe zurückzuführen sein dürfte. Weitere Alkylsubstitution in β -Position, wie bei 3-Methylbutanal (Eintrag 7), bewirkt eine weitere Erhöhung des Enaminanteils, was durch zusätzliche +I-Effekte und eine reduzierte Reaktivität infolge sterischer Hinderung erkläbar ist.

Auf der Basis der NMR-spektroskopisch detektierten und charakterisierten Reaktionsintermediate und der mithilfe der EXSY-Spektren beobachteten Reaktionspfade (siehe Abbildung 3 und 4 und die Hintergrundinformationen) schlagen wir einen leicht modifizierten Mechanismus der prolinkatalysierten Aldolreaktion in polaren aprotischen Lösungsmitteln mit ausschließlichen H-Brücken-Akzeptoreigenschaften vor (Abbildung 5). Zunächst werden die Oxazolidinone **4** aus **1** und L-Pro gebildet, wahrscheinlich über das allgemein vorgeschlagene Iminiumintermediat **6**, das auch die rasche Isomerisierung von **4a** und **4b** ermöglicht. Die extrem kurze

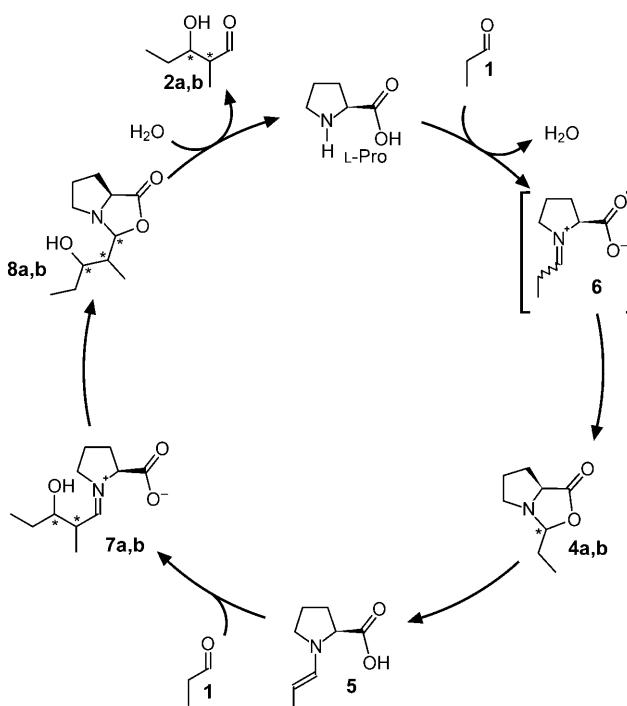


Abbildung 5. Vorschlag für den Ablauf der prolinkatalysierten Aldolreaktion in polaren aprotischen Lösungsmitteln auf der Basis der NMR-spektroskopisch detektierten Intermediate und Austauschwege (Gleichgewichtspfeile sind der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt).

Lebensdauer von **6** aufgrund des sofortigen Kollapses zu **4a,b** mag der Grund sein, warum wir es in unseren Untersuchungen nicht nachweisen konnten, und kann mit der mäßigen Fähigkeit von DMSO zur Solvatisierung anionischer Spezies,^[53] d.h. des Carboxylats, erklärt werden. In der Folge wird das *s-trans*-*E*-Enamin **5** direkt aus **4a** und **4b** gebildet, wie die EXSY-Auswertung belegt. Seebach et al. schlugen 2007 für eine derartige direkte Umwandlung von Oxazolidinonen in Enamine einen konzertierten E2-Mechanismus vor.^[33] Der weitere Reaktionsverlauf stimmt im Wesentlichen mit dem allgemein akzeptierten Mechanismus der Enaminkatalyse überein.^[14,19] Wir schreiben zwei sehr kleine, gegenüber den Signalen von **2a,b** leicht hochfeldverschobene Intermediatsignale spekulativ den Iminiumspezies **7** zu (siehe Hintergrundinformationen), die durch C-C-Bindungsbildung zwischen **5** und **1** entstehen. Anschließend werden die Produkt-Oxazolidinone **8** beobachtet, und schließlich wird der Katalysator durch deren Hydrolyse zu **2a,b** wieder freigesetzt.

Wir haben hier die erste In-situ-Detektion von Enamin-Intermediaten in prolinkatalysierten Aldolreaktionen mithilfe der NMR-Spektroskopie und neue Einblicke in die Stabilisierung und den Entstehungsweg von Enaminen in polaren aprotischen Lösungsmitteln vorgestellt. Es wurden ausschließlich *E*-konfigurierte *s-trans*-Enamine detektiert, die, wie unsere EXSY-Analysen ergaben, in DMSO nicht über ein zentrales Iminium- oder iminiumartiges Intermediat gebildet werden, sondern direkt aus den Oxazolidinonen entstehen. Die Lage dieser Oxazolidinon-Enamin-Gleichgewichte ist unabhängig vom Wassergehalt der Probe und von

der Katalysatormenge. Starke H-Brücken-Akzeptoreigenschaften und das Fehlen von H-Brücken-Donoreigenschaften des Lösungsmittels führen zu einer Erhöhung der Enaminmenge. Bei Ketonen und α -verzweigten Aldehyden sind die Enaminkonzentrationen null oder sehr gering, während β -Alkylsubstituenten an Propanal eine Enaminstabilisierung zur Folge haben. Unsere Ergebnisse stützen nicht nur die zentrale Rolle der Enamine in prolinkatalysierten Aldolreaktionen, sondern zeigen auch eine neue Rolle der Oxazolidinone als Verbindungsglied zwischen Aldehyden und Enaminen in polaren aprotischen Lösungsmitteln auf. Die hier vorgestellten detaillierten Einblicke in die Oxazolidinon-Enamin-Austauschprozesse sollten eine rationale und zielgerichtete Optimierung prolinkatalysierter Reaktionen ermöglichen.

Eingegangen am 24. November 2009,
veränderte Fassung am 10. April 2010
Online veröffentlicht am 8. Juni 2010

Stichwörter: Aldolreaktionen · Enamine · NMR-Spektroskopie · Organokatalyse · Prolinkatalyse

- [1] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] Sonderausgabe über Organokatalyse: *Chem. Rev.* **2007**, *107*(12).
- [3] *Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings „Organocatalysis“* (Hrsg.: M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann), Springer, Berlin, **2008**.
- [4] „Asymmetric Organocatalysis“ (Hrsg.: B. List): *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*.
- [5] D. Seebach, U. Groselj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1999–2034.
- [6] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724.
- [7] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [8] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758.
- [9] *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. M. Pihko), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [10] S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1584–1663; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638.
- [11] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497.
- [12] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **2002**, *39*, 1615–1621.
- [13] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [14] B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824.
- [15] P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carbone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232–6265; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 6138–6171.
- [16] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189.
- [17] A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470.
- [18] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.
- [19] B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548–557.
- [20] B. List, L. Hoang, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5839–5842.
- [21] C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558–569.
- [22] S. Lakhdar, T. Tokuyasu, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8851–8854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8723–8726.

- [23] S. Lakhdar, R. Appel, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5134–5137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5034–5037.
- [24] A. L. Fuentes de Arriba, L. Simon, C. Raposo, V. Alcazar, J. R. Moran, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4841–4845.
- [25] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Diner, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973–12980.
- [26] S.-I. Yamada, G. Otani, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4237–4240.
- [27] T. J. Peelen, Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598–11599.
- [28] U. Groselj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchimaru, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225–1259.
- [29] X. Zhu, F. Tanaka, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, I. A. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18206–18207.
- [30] F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, M. Sisti, G. Bombieri, F. Benetollo, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 837–841.
- [31] H. Iwamura, S. P. Mathew, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11770–11771.
- [32] H. Iwamura, D. H. Wells, Jr., S. P. Mathew, M. Klussmann, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16312–16313.
- [33] D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikszovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425–471.
- [34] C. Isart, J. Bures, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5414–5418.
- [35] Dagegen wurde in einer ESI-MS-Studie eine kationische Enaminspezies detektiert, jedoch lässt die dabei fehlende Beobachtung der isomeren Oxazolidinone auf einen methodeninduzierten Effekt schließen: C. Marquez, J. O. Metzger, *Chem. Commun.* **2006**, 1539–1541.
- [36] Y.-F. Hu, X. Lu, *Chin. J. Struct. Chem.* **2008**, *27*, 547–552.
- [37] R. Mahrwald, B. Costisella, B. Gündogan, *Synthesis* **1998**, 262–264.
- [38] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799.
- [39] B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573–575.
- [40] A. Erkkilä, P. M. Pihko, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4205–4216.
- [41] D. A. Yalalov, S. B. Tsogoeva, T. E. Shubina, I. M. Martynova, T. Clark, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6726–6730; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6624–6628.
- [42] C. T. Wong, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7491–7497.
- [43] K. N. Rankin, J. W. Gauld, R. J. Boyd, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 5155–5159.
- [44] A. I. Nyberg, A. Usano, P. M. Pihko, *Synlett* **2004**, 1891–1896.
- [45] P. M. Pihko, K. M. Laurikainen, A. Usano, A. I. Nyberg, J. A. Kaavi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317–328.
- [46] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1988**.
- [47] Y. Marcus, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 409–416.
- [48] S. Prott, A. Mezzetti, J.-P. Cornard, C. Lapouge, M. Fagnoni, *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *467*, 88–93.
- [49] A. Douhal, M. Sanz, L. Tormo, J. A. Organero, *ChemPhysChem* **2005**, *6*, 419–423.
- [50] V. I. Tomin, R. Javorski, *Opt. Spectrosc.* **2007**, *103*, 952–957.
- [51] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 1080–1106.
- [52] S. M. Bachrach, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2466–2468.
- [53] T. F. Magnera, G. Caldwell, J. Sunner, S. Ikuta, P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6140–6146.