

PROLINA – POSPOLITY AMINOKWAS WYJĄTKOWY KATALIZATOR. CZĘŚĆ III. REAKCJA MANNICHA

PROLINE AS A COMMON AMINO ACID AND AN EXCEPTIONAL CATALYST. PART III. MANNICH REACTION

**Renata Studzińska*, Aleksandra Karczmarzka-Wódzka,
Marcin Wróblewski, Renata Kołodziejska,
Marcin Dramiński**

*Katedra i Zakład Chemii Ogólnej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika,
Collegium Medicum w Bydgoszczy,
ul. Dębowa 3, 85-626 Bydgoszcz
e-mail: rstud@cm.umk.pl

Abstract

Wprowadzenie

1. Mechanizm reakcji Mannicha katalizowanej proliną
 2. Reakcja Mannicha w syntezie β -aminoketonów, β -aminoaldehydów i β -aminoalkoholi
 - 2.1. Enancjoselektywna synteza β -aminoketonów
 - 2.2. Enancjoselektywna synteza α -hydroksy- β -aminoketonów
 - 2.3. α -Aminometylacja ketonów
 - 2.3. α -Aminometylacja ketonów
 - 2.4. Synteza β -aminoaldehydów i ich redukcja
 3. Enancjoselektywna synteza blokowanych β -aminocukrów
 4. Synteza α -aminokwasów
 5. Reakcje Mannicha z zastosowaniem *N*-Boc-iminy
- Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane
-



Dr Renata Studzińska, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad syntezą zmodyfikowanych analogów nukleozydów pirymidynowych.



Dr Aleksandra Karczmarzka-Wódzka, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki obejmują badania nad enancjoselektywną redukcją analogów nukleozydowych.



Dr Marcin Wróblewski, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autora obejmują syntezę organiczną z wykorzystaniem enzymów jak również syntezę modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych.



Dr Renata Kołodziejska, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad regio- i stereoselektywnymi właściwościami biokatalizatorów oraz modyfikacją analogów nukleozydów pirymidynowych.



Prof. dr hab. Marcin Dramiński, kieruje pracą w Zakładzie Chemii Ogólnej Collegium Medicum. Interesuje się chemią i stereochemią syntez związanych z analogami nukleozydów pirymidynowych i dydaktyką przedkliniczną dla studentów medycyny i kierunków pokrewnych.

ABSTRACT

Mannich reaction occurring among ketone, aldehyde, and amine is one of the ways of a synthesis of biologically active compounds. Reactions of this type were carried out in the presence of different catalysts [3–10], however in recent years a lot of attention has been paid to enantioselective Mannich reaction catalyzed with proline. Such reactions were carried out with the use of different compounds containing carbonyl group and the most frequently used amine was *p*-anisidine. The advantage of the use of *p*-anisidine is a possibility of conducting the direct Mannich reaction (Scheme 3). In this way β -amino ketones (Tab. 1, 2, 4) [15, 18–20, 23, 24], α -hydroxy- β -amino ketones (Tab. 3) [15, 22], and β -amino alcohols (Tab. 5, 6) [25, 26] were obtained.

A possibility of syntheses of β -amino sugars and α -amino acids with their derivatives (Tab. 7) [28, 29] is worth noticing. In a great number of described reactions, the products were obtained with satisfactory yield and enantiomeric excess. Taking into consideration the difficulty of a removal of *p*-hydroxyphenyl group which protects amine group in the resulting products, the attempts of using different amine compounds in Mannich reactions catalyzed with proline were undertaken. The use of amines blocked by *tert*-butoxycarbonyl group (Boc) enabled to obtain the products with high yield and ee values (Tab. 12–15) [35–38]. However in the case of the use of Boc the reaction must be carried out in an indirect way (it is necessary to prepare imine blocked by Boc earlier).

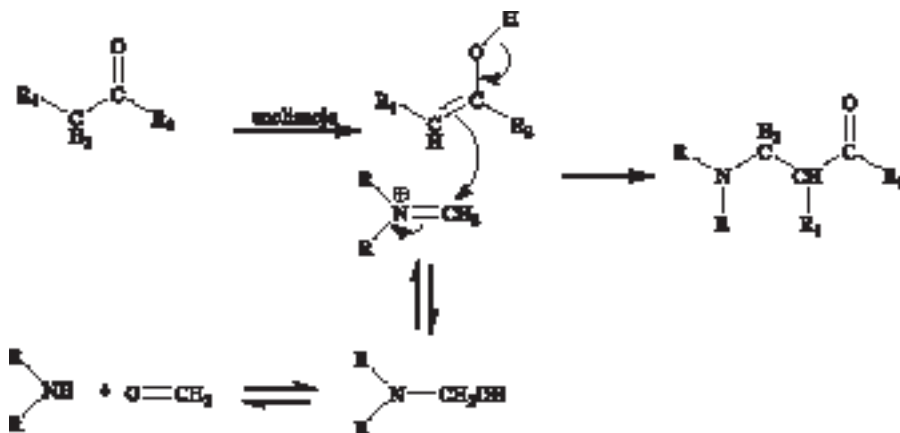
Keywords: proline, Mannich reaction, asymmetric synthesis

Słowa kluczowe: prolina, reakcja Mannicha, synteza asymetryczna

WPROWADZENIE

Reakcja Mannicha jest przykładem reakcji trójskładnikowej, w której reagentami są keton, aldehyd oraz amina. Prowadzi ona do otrzymania β -aminoketonów w wyniku tworzenia wiązania C–C.

Reakcja przebiega pomiędzy enolową formą związku karbonylowego (ketonu) a elektrofilem (jonem iminiowym lub odpowiednią iminą), który często otrzymywany jest *in situ* w reakcji aldehydu z aminą (Schemat 1) [1, 2].



Schemat 1. Mechanizm reakcji Mannicha

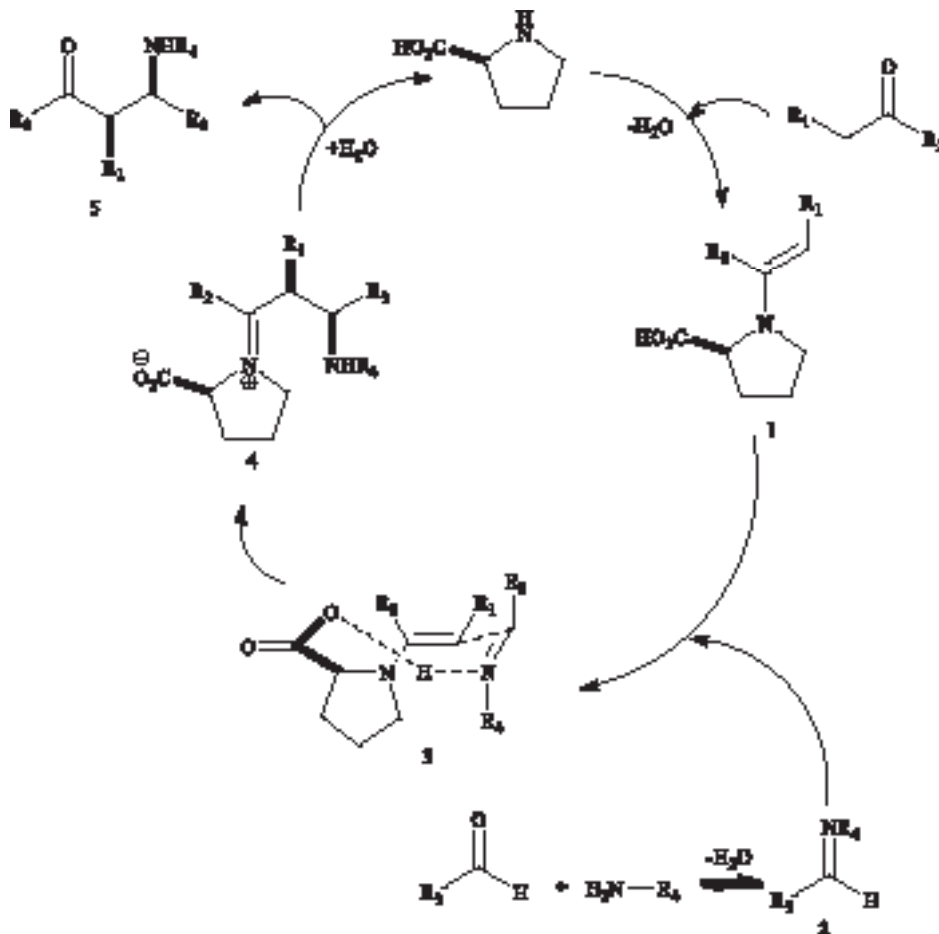
Scheme 1. Mechanism of the Mannich reaction

Zapotrzebowanie współczesnego przemysłu farmaceutycznego na optycznie czynne związki zawierające azot spowodowało wzrost zainteresowania asymetrycznymi wersjami reakcji Mannicha. Pierwsze doniesienia na temat enancjoselektywności reakcji Mannicha pojawiły się na początku lat dziewięćdziesiątych XX w. [3, 4]. Katalityczne, enancjoselektywne reakcje typu Mannicha pierwsi opisali Kobayashi i in. [5, 6], którzy zastosowali jako katalizator chiralny kompleks cyrkonu. W latach późniejszych stosowano również chiralne kompleksy innych metali, m.in. miedzi [7], cynku [8, 9] i lantanu [10], jednak w przypadku tych katalizatorów konieczne było stosowanie równomolowych ilości przygotowanych wcześniej półproduktów: enolanu i iminy.

Ważnym katalizatorem w reakcjach typu Mannicha okazała się prolina, którą wcześniej stosowano w innych asymetrycznych reakcjach, m.in. kondensacji aldolowej, α -aminacji aldehydów i ketonów, czy reakcji Dielsa-Aldera [11]. Zastosowanie proliny umożliwiło bezpośrednie przeprowadzenie reakcji wieloskładnikowej, bez konieczności wcześniejszego wyizolowania enolanu i iminy.

1. MECHANIZM REAKCJI MANNICHA KATALIZOWANEJ PROLINĄ

Mechanizm reakcji Mannicha katalizowanej proliną (Schemat 2) jest analogiczny do reakcji kondensacji aldolowej.

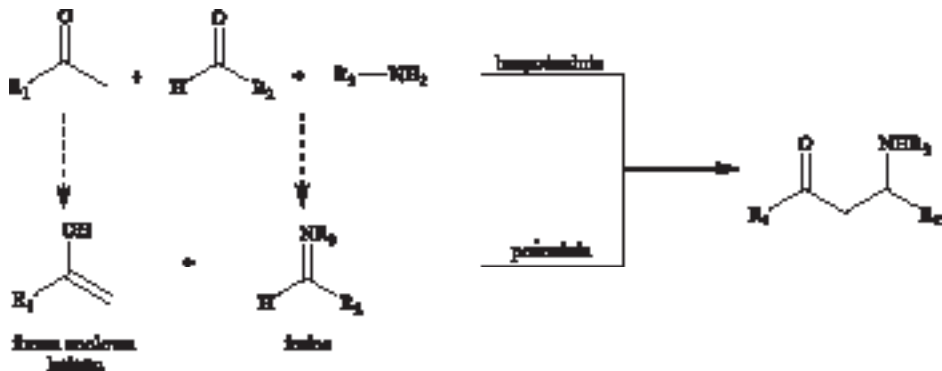


Schemat 2. Mechanizm reakcji Mannicha katalizowanej L-proliną
Scheme 2. Mechanism of the L-proline-catalyzed Mannich reaction

W przypadku zastosowania L-proliny jako katalizatora w reakcji udział bierze nie forma enolowa związku karbonylowego, a enamina (1), powstała w wyniku reakcji proliny ze związkiem karbonylowym. Imina (2) powstaje w reakcji biegnącej równolegle. Zarówno w przypadku iminy jak i enaminy w przewadze powstają izomery *E*. W wyniku addycji iminy (elektrofila) do enaminy następuje tworzenie się wiązania C-C (3). Jest to etap generujący stereoselektywność reakcji. W etapie tym istotną rolę odgrywa grupa karboksylowa proliny, ponieważ następuje przeniesienie protonu z tej grupy na atom azotu iminy. Stan przejściowy (3), tworzony w wyniku

ataku lica *si* (*E*)-enaminy (1) na lico *si* (*E*)-iminy (2) ma strukturę odpowiadającą konformacji krzesłowej cykloheksanu. (*E*)-enaminy (1) i (*E*)-iminy (2) oddziałują na siebie w powyższy sposób, aby uniknąć zawady sterycznej pomiędzy podstawnikiem przy atomie azotu iminy a pierścieniem proliny. Wynikiem takiego oddziaływania jest uzyskiwanie *syn*-produktów [11–16].

Reakcje Mannicha katalizowane prolina mogą przebiegać w sposób bezpośredni lub pośredni. Reakcje bezpośrednie to takie, w których reagują ze sobą keton, aldehyd i amina, natomiast w reakcji pośredniej udział biorą keton i imina, powstała wcześniej w reakcji aldehydu z aminą (Schemat 3).



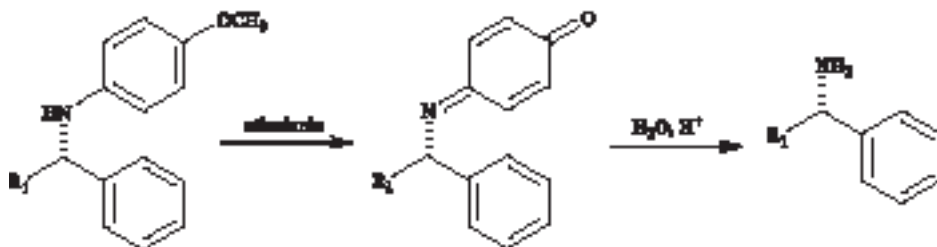
Schemat 3. Bezpośrednia i pośrednia reakcja Mannicha
 Scheme 3. Direct and indirect Mannich reaction

W bezpośredniej trójskładnikowej reakcji Mannicha, kiedy w mieszaninie reakcyjnej znajdują się obok siebie: aldehyd, keton i amina, w obecności proliny może zachodzić również kondensacja aldolowa, która jest reakcją konkurencyjną do reakcji Mannicha. Udział produktów obu reakcji w mieszaninie poreakcyjnej zależy od wartości stałej równowagi K procesu tworzenia iminy oraz od stałych szybkości reakcji Mannicha i kondensacji aldolowej (Schemat 4) [15].



Schemat 4. Reakcja Mannicha i kondensacja aldolowa jako reakcje konkurencyjne
 Scheme 4. Mannich reaction and aldol reaction as competitive reactions

W reakcjach Mannicha w zależności od potrzeb stosuje się różnego rodzaju aldehydy i ketony. Natomiast najczęściej wykorzystywanym składnikiem aminowym jest *p*-anizydyna, ze względu na uzyskiwane wysokie wydajności i wartości *ee*. Nie bez znaczenia jest również możliwość łatwego usunięcia grupy *p*-metoksyfenylowej (PMP) z otrzymanego produktu w warunkach utleniających (Schemat 5) [15, 17].



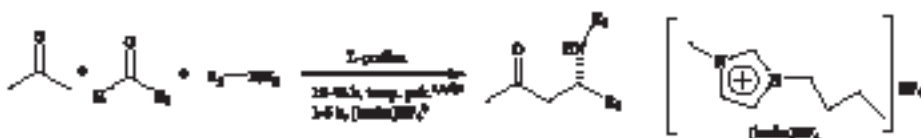
Schemat 5. Usunięcie grupy PMP w produktach reakcji Mannicha
 Scheme 5. PMP deprotection in Mannich reaction products

2. REAKCJA MANNICHA W SYNTEZIE β -AMINOKETONÓW, β -AMINOALDEHYDÓW I β -AMINOALKOHOLI





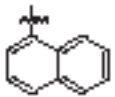

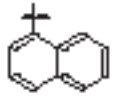








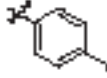

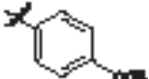

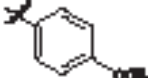

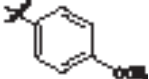
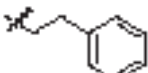

2.1. ENANCJOSELEKTYWNA SYNTEZA β -AMINOKETONÓW


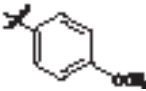
Pierwsze asymetryczne reakcje Mannicha katalizowane proliną przeprowadzono z udziałem acetonu i *p*-anizydyny [18, 19]. Wyniki okazały się zadowalające. Niższą wydajność, przy wyższej wartości ee zaobserwowano w przypadku zastosowania aldehydów aromatycznych (Tab. 1, reakcje 1, 4) w porównaniu z reakcjami przebiegającymi z udziałem alifatycznych α -podstawionych i niepodstawionych aldehydów (Tab. 1, reakcje 7, 12–15). Podejmowane były próby stosowania w reakcjach Mannicha innych amin aromatycznych, jednak uzyskane produkty charakteryzowały się niewielką enancjoselektywnością (Tab. 1, reakcje 2, 3, 5, 8, 9), zadowalające okazało się jedynie zastosowanie *p*-chloroaniliny (Tab. 1, reakcja 10).

Tabela 1. Reakcje Mannicha z zastosowaniem acetonu
 Table 1. Mannich reactions in the presence of acetone



Numer	R ₁	R ₂	Wydajność (%)	ee (%)	Lit.
1a			50 ^a	94	18
1b			54 ^b	95	20
2			50 ^{ac}	40	19

Numer	R ₁	R ₂	Wydajność (%)	ee (%)	Lit.
3			48 ^{ac}	51	19
4			35 ^a	96	18
5			42 ^{ac}	86	19
6			63 ^b	82	20
7a			90 ^d	93	18
7b			87 ^e	91	18
7c			80 ^b	43	18
8			43	<10	16
9			51	<10	16
10			55	84	16
11			74 ^d	73	18
12a			82 ^d	75	19
12b			98 ^b	93	20
13			56 ^a	70	18
14			80 ^d	93	16

Numer	R ₁	R ₂	Wydajność (%)	ee (%)	Lit.
15			60 ^d	80	16

Warunki prowadzenia reakcji:

^a DMSO:aceton 4:1

^b reakcja w cieczy jonowej [bmim]BF₄

^c reakcja pośrednia (zastosowano przygotowaną wcześniej aldiminę)

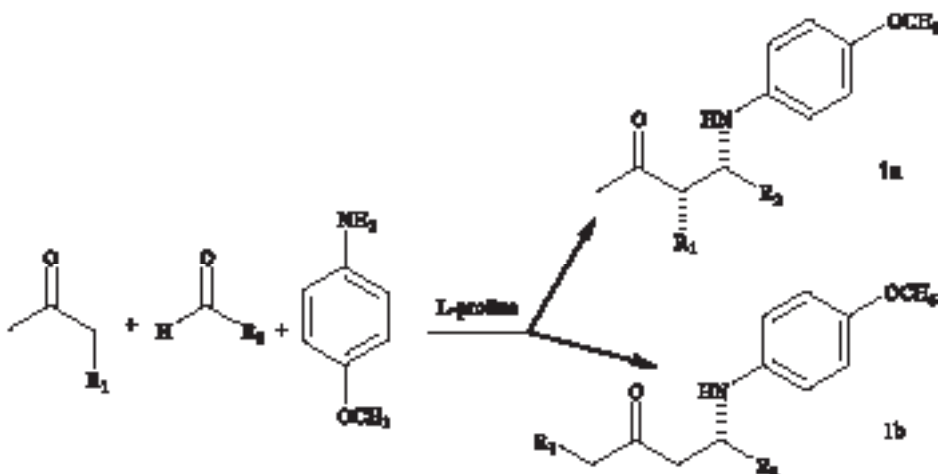
^d aceton




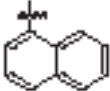
^e chloroform:aceton 4:1.

Reakcje Mannicha z zastosowaniem *p*-anizydyny jako składnika aminowego i *p*-nitrobenzaldehydu prowadzone były również dla innych ketonów [15, 20]. W ich wyniku uzyskano wysoką wydajność, diastereo- i enancjoselektywność (Tab. 2).

Tabela 2. Reakcje Mannicha z udziałem innych ketonów

Table 2. Mannich reaction in the presence of different ketones



Numer	R ₁	R ₂	Produkt	Wydajność (%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee (%)	Lit.
1	CH ₃		1a	96 ^{ab}	95:5	99	15
			1b		–	94	15
3	OCH ₃		1a	93 ^b	95:5	98	15
4			1b	60 ^c	–	87	20

Numer	R ₁	R ₂	Produkt	Wydajność (%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee (%)	Lit.
5			1b	52 ^c	–	93	20

^a 1a:1b = 2,5:1

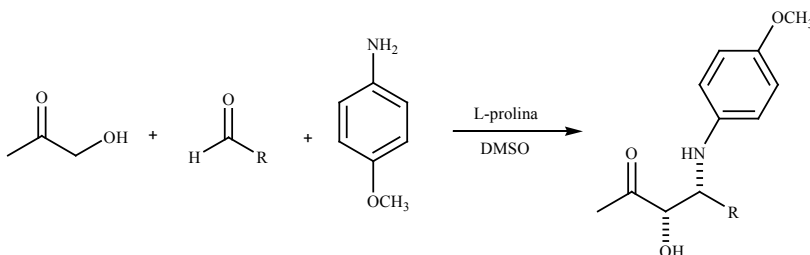
^b stężenie prolina 35 mol%, DMSO 50%

^c reakcja prowadzona w cieczy jonowej [bmim]BF₄.

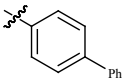

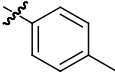
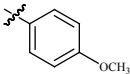

2.2. ENANCJOSELEKTYWNA SYNTEZA α -HYDROKSY- β -AMINOKETONÓW

W przypadku zastosowania hydroksyacetonu jako donora zaobserwowano wysoką wydajność oraz chemo-, regio-, diastereo- i enancjoselektywność przeprowadzonych reakcji, w wyniku których, otrzymuje się *syn*-1,2-aminoalkohole (Tab. 3) [15]. Dla porównania analogiczne reakcje kondensacji aldolowej prowadzą do uzyskania *anti*-dioli [21].

Tabela 3. Enancjoselektywna synteza *syn*-1,2-aminoalkoholi
Table 3. Enantioselective synthesis of *syn*-1,2-amino alcohols



Numer	R	Wydajność (%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee (%)
1a		92 ^a	20:1	>99
1b		98 ^b	94:6	99
1c		98 ^c	94:6	99
2a		88 ^a	15:1	99
2b		98 ^b	96:4	98
2c		98 ^c	96:4	99
3a		90 ^a	15:1	98
3b		94 ^b	94:6	96
3c		96 ^c	94:6	98

Numer	R	Wydajność (%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee (%)
4		79 ^a	8:1	94
5a		83 ^a	9:1	93
5b		90 ^b	9:1	85
5c		94 ^c	9:1	98
6a		85 ^a	5:1	86
6b		90 ^c	85:15	98
7a		88 ^a	3:1	61
7b		85 ^b	75:25	66
7c		91 ^c	75:25	81
8		57 ^a	17:1	65

Warunki prowadzenia reakcji:

^a DMSO, temp. pokojowa, 3–16 h

^b DMSO, 1 h, reakcja wspomagana ultradźwiękami

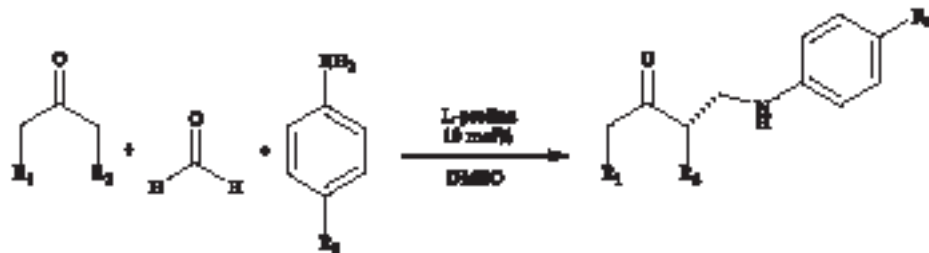
^c DMSO, 1 h, reakcja pośrednia (zastosowano przygotowaną wcześniej aldiminę) wspomagana ultradźwiękami.

Reakcje prowadzone w temperaturze pokojowej wymagają długiego czasu (do 24 godzin). Kantam i in. [22] przeprowadzili reakcje Mannicha wspomagane ultradźwiękami, osiągając podobne rezultaty już po godzinie. W pośredniej reakcji Mannicha, z zastosowaniem przygotowanej wcześniej iminy w większości przeprowadzonych reakcji zaobserwowano wzrost wydajności i enancjoselektywności.


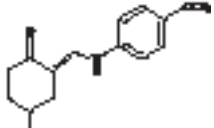

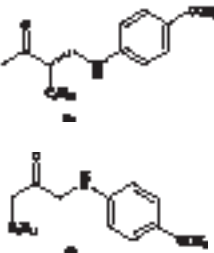

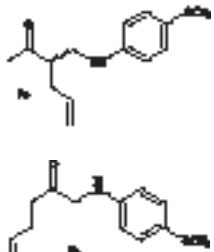

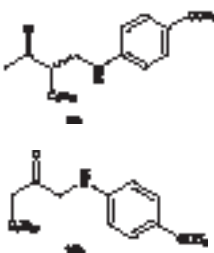

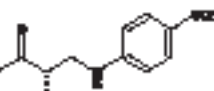
2.3. α -AMINOMETYLACJA KETONÓW

Zastosowanie formaldehydu w klasycznej reakcji Mannicha pozwala na wprowadzenie grupy aminometylowej w położenie α związku karbonylowego, co w konsekwencji umożliwia otrzymanie w prosty sposób β -aminoketonów. Tego typu reakcje prowadzono z udziałem cykloheksanonu i jego pochodnych oraz wybranych metyloketonów alifatycznych (Tab. 4) [23, 24].

Tabela 4. α -Aminometylacja ketonów
 Table 4. α -Aminomethylation of different ketones



Numer	Keton	R_3	Produkt	Wydajność (%)	ee (%)
1		OCH_3		90	>99
2		I		45	>99
3		Br		71	>99
4		H		92	>99
5		OCH_3		85	>99
6		OCH_3		84 ^a	>99

Numer	Keton	R ₃	Produkt	Wydajność (%)	ee (%)
7		OCH ₃		85 ^b	>99 ^c
8		OCH ₃		80 8a:8b = 2:1	>99
9		OCH ₃		94 9a:9b = 4:1	84
10		OCH ₃		72 10a:10b = 6:1	>99
11		OCH ₃		60 ^a	70

^a stężenie prolina 30 mol%,

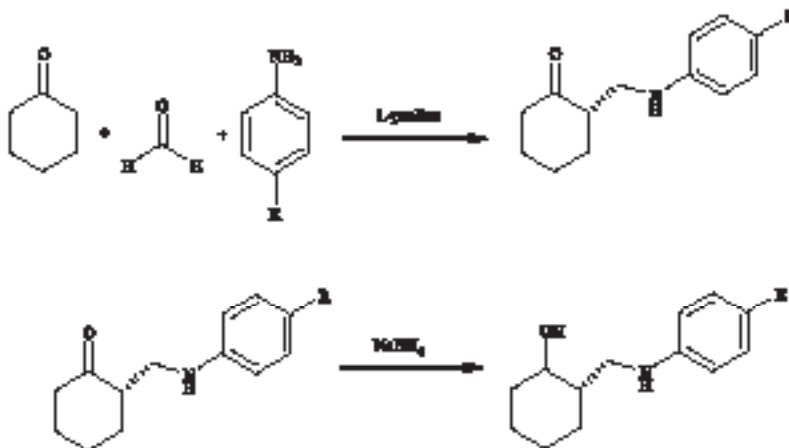
^b *trans/cis* = 3:1

^c izomer *trans*.

Redukcja β -aminoketonów prowadzi do otrzymania 3-aminoalkoholi, które są cennymi związkami biologicznie czynnymi. Dużym ułatwieniem w syntezie tej grupy związków jest możliwość przeprowadzenia redukcji bezpośrednio w mieszaninie preakcyjnej, bez wyodrębniania β -aminoketonu otrzymanego w reakcji

Mannicha. Tego typu reakcje prowadzono dla cykloheksanonu w różnych warunkach (Tab. 5) [25].

Tabela 5. Synteza 3-aminoalkoholi z udziałem cykloheksanonu
Table 5. Synthesis of 3-amino alcohols in the presence of cyclohexanone



Numer	R	Temp. (°C)	Ilość katalizatora (mol%)	Czas (h)	Wydajność (%) ^a	ee (%)
1a	OCH ₃	21	10 ^b	21	55	95
1b		45 ^c	10 ^b	2,5	81	95
2a	<i>i</i> -Pr	21	10 ^b	24	40	98
2b		45 ^c	10 ^b	3	71	97
3	H	21	10 ^b	26	58	97
4	H	25–30	20 ^b	25	66	98
5	H	25–30	20 ^d	30	81	98
6a	H	45–50	10 ^b	27	85	97
6b		46 ^c	10 ^b	2,5	96	98
7a	H	45–50	1	23	82	97
7b		48 ^c	1	4	89	97
8	H	64–66	10	4,5	79	96
9	H	64–66	5	4,5	82	98
10	H	64–66	1	8	68	98

Numer	R	Temp. (°C)	Ilość katalizatora (mol%)	Czas (h)	Wydajność (%) ^a	ee (%)
11	H	90–93	10	4	68	78

^a wydajność β -aminoalkoholu

^b w DMSO

^c promieniowanie mikrofalowe

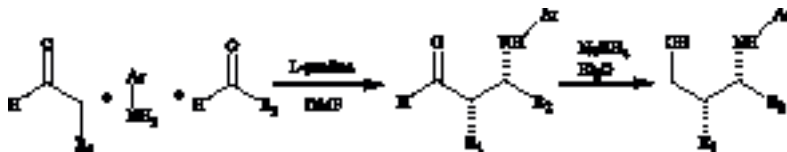
^d w DMF.

Największą wydajność reakcji obserwuje się w przypadku zastosowania aniliny jako „składnika aminowego”. Wydajność ta zmienia się nieznacznie wraz ze wzrostem temperatury, jednak czas reakcji jest zdecydowanie krótszy. Zbyt wysoka temperatura powoduje spadek zarówno wydajności jak i wartości ee. Prowadzenie analogicznych reakcji z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego powoduje znaczne skrócenie czasu reakcji, przy jednoczesnym wzroście wydajności i zachowaniu wartości ee.

2.4. SYNTEZA β -AMINOALDEHYDÓW I ICH REDUKCJA

Zastosowanie w reakcjach Mannicha dwóch aldehydów, z których jeden spełnia rolę donora a drugi akceptora, prowadzi do otrzymania β -aminoaldehydów. Związki te charakteryzują się niezbyt dużą trwałością i często ulegają rozkładowi podczas ich izolowania z mieszaniny poreakcyjnej, dlatego też bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej przeprowadza się ich redukcję do 3-aminoalkoholi [26]. Najlepsze wyniki uzyskuje się w przypadku zastosowania aldehydów aromatycznych jako akceptorów i aldehydów alifatycznych jako donorów (Tab. 6, przykład 1–14, 16–18) Wyjątkiem jest użycie etanal jako donora (Tab. 6, przykład 15). Śladowe ilości produktów otrzymano, kiedy jako akceptor zastosowano rozgałęziony aldehyd alifatyczny (Tab. 6, przykład 19, 20). Większe wydajności obserwuje się w przypadku reakcji prowadzonych w bardzo niskich temperaturach (mimo zastosowania niższego stężenia katalizatora), co jest spowodowane większą w tych warunkach trwałością otrzymanego produktu pośredniego – β -aminoaldehydu. Diastereo- i enancjoselektywność procesu zależy od użytego akceptora (najczęściej aldehydu aromatycznego) i w większości prowadzonych reakcji jest zadowalająca.

Tabela 6. Synteza 3-aminoalkoholi z udziałem dwóch aldehydów
 Table 6. Synthesis of 3-amino alcohols in the presence of two aldehydes



Nr	R ₁	R ₂	Ar	Temp. (°C)	Wydajność (%)	dr	ee (%)
1a	CH ₃	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	4	75 ^a	>19:1	99
1b				4	41 ^b	>19:1	99
1c				0	46 ^b	>19:1	>99
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	77 ^a	>10:1	94
3a	CH ₃	C ₆ H ₅	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	4	62 ^a	4:1	75
3b				0	66 ^b	10:1	88
3c				-20	80 ^b	>10:1	98
4a	CH ₃	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	0	75 ^a	>10:1	98
4b				-20	88 ^b	>10:1	>99
5	CH ₃	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	88 ^b	>10:1	>99
6	CH ₃	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-10	65 ^b	>10:1	99
7	CH ₃	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-10	72 ^b	>10:1	99
8	CH ₃	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	50 ^b	>10:1	55
9	CH ₃	furfuryl	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	80 ^b	4:1	84
10	CH ₃	2-pirydył	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	85 ^b	>19:1	>99
11	CH ₃	2-pirydył	C ₆ H ₅	-20	78 ^b	>19:1	>99
12	CH ₃	2-pirydył	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	-20	82 ^b	>10:1	>99
13	CH ₃	2-pirydył	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	-20	56 ^b	>10:1	99
14	CH ₃	2-pirydył	<i>p</i> -IC ₆ H ₄	-20	65 ^b	>10:1	>99
15	H	2-pirydył	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	śladowa ^b	-	-
16	C ₂ H ₅	2-pirydył	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	80 ^b	2:1	>99
17	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	2-pirydył	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	78 ^a	10:1	>99
18	CH ₃	3-pirydył	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	80 ^b	>10:1	>99

Nr	R ₁	R ₂	Ar	Temp. (°C)	Wydajność (%)	dr	ee (%)
19	CH ₃	cykloheksyl	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	śladowa ^b	-	-
20	CH ₃	izopropyl	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	śladowa ^b	-	-
21	CH ₃	C ₂ H ₅	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	82 ^b	>10:1	94

^a stężenie proliny – 20 mol%.

^b stężenie proliny – 10 mol%.

3. ENANCJOSELEKTYWNA SYNTEZA BLOKOWANYCH β-AMINOCUKRÓW

Enancjoselektywna reakcja Mannicha znalazła również zastosowanie w syntezie blokowanych β-aminocukrów [27, 28]. W reakcjach tego typu donorem może być blokowany odpowiednio hydroksyaldehyd lub hydroksyketon. Metodą tą otrzymano m.in. blokowane aminotreozy (Tab. 7, reakcje 1–4) [27] oraz ketopentozy i ketoheksyzy (Tab. 7, reakcje 5–7) [28]. Reakcje przebiegają z doskonałą chemo-selektywnością (w mieszaninie poreakcyjnej obecne są jedynie śladowe ilości odpowiednich produktów kondensacji aldolowej). Obserwuje się również wysokie wydajności i wartości ee prowadzonych reakcji.



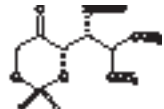




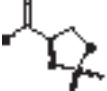

Tabela 7. Synteza aminocukrów

Table 7. Synthesis of amino sugars



Me-steryl, TMS-steryl, TMS-steryl, TMS-steryl, TMS-steryl, TMS-steryl, TMS-steryl, TMS-steryl, TMS-steryl, TMS-steryl

Nr	Donor	Aldehyd	Produkt	Wydajność (%)	dr (de)	ee (%)
1				80 ^a	4:1	95
2				90 ^a	1:1	99
3				50 ^a	1:1	95
4				58 ^a	1:1	91

Nr	Donor	Aldehyd	Produkt	Wydajność (%)	dr (de)	ee (%)
5				91 ^b	>99%	98
6				94 ^c	60%	82
7				57 ^b	80%	

^a prolina 20 mol%, DMF, temp. pokojowa, 48 h

^b prolina 30 mol%, DMF, 2°C

^c prolina 30 mol%, NMP (*N*-metylopirolidynon), 2°C.

4. SYNTEZA α -AMINOKWASÓW

Reakcja Mannicha znalazła również zastosowanie w syntezie enancjomerycznie czystych α -aminokwasów niebiałkowych. Reakcje przebiegają w sposób pośredni, pomiędzy iminą (utworzoną w wyniku reakcji gliksolanu etylu z *p*-anizydyną) a odpowiednim ketonem lub aldehydem, co prowadzi do otrzymania estrów etylowych α -amino- γ -okso kwasów. W przypadku zastosowania ketonu jako donora, otrzymuje się α -amino- γ -oksoestry z doskonałą wydajnością, a w większości przypadków również diastereo- i enancjoselektywnością (Tab. 8) [29]. Mniejszą wartość ee obserwuje się jedynie w przypadku użycia w reakcji fluoroacetanu (Tab. 8, reakcja 6). Prowadzenie reakcji w cieczy jonowej [20] powoduje skrócenie czasu jej przebiegu, natomiast nie wpływa znacząco na wydajność oraz wartości dr i ee otrzymanych produktów.

Tabela 8. Enancjoselektywna synteza α -amino- γ -oksoestrów
 Table 8. Enantioselective synthesis of α -amino γ -oxoesters



Nr	R ¹	R ²	Wydajność (%)	dr	ee (%)	Lit.
1a	-H	-H	86 ^a	–	99	29
1b			82 ^b	–	95	29
1c			80 ^c	–	97	20
2a	-H	-CH ₃	72 ^b	>19:1	>99	29
2b			77 ^c	>19:1	>99	20
3	-CH ₃	-CH ₃	47 ^b	>19:1	>99	29
4a		-(CH ₂) ₃ -	81 ^b	>19:1	>99	29
4b			99 ^c	>19:1	>99	20
5	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	79 ^b	>19:1	>99	29
6	-F	-H	77 ^b	–	61	29
7	-H	-OH	62 ^b	>19:1	99	29

^a L-prolina 20 mol%, w acetonie, temp. pok.

^b L-prolina 20 mol%, DMSO, 2–24 h, temp. pok.



^c L-prolina 5 mol%, reakcja w cieczy jonowej [bmim]BF₄, 2 h.

W przypadku użycia jako donora aldehydu, produktami są α -amino- β -formyloestry. Tego typu reakcje prowadzone były dla aldehydów alifatycznych w różnych rozpuszczalnikach (Tab. 9) [30–32]. W przypadku reakcji prowadzonych w środowisku organicznym, najlepsze rezultaty uzyskano dla aldehydów o dłuższych łańcuchach (Tab. 9, reakcje 5a, 5c, 6, 7a). W przypadku aldehydów zawierających 3–6 atomów węgla obserwuje się wyraźne pogorszenie zarówno wydajności jak i wartości dr uzyskanych produktów (Tab. 9, reakcje 1–4, 8). Z kolei niższe wartości ee obserwuje się w przypadku rozgałęzienia łańcucha w cząsteczce aldehydu (Tab. 9, reakcje 1a – 1 h). Obecność wody w mieszaninie reakcyjnej nie wpływa znacząco na wyniki reakcji.

Tabela 9. Enancjoselektywna synteza α -amino- β -formyloestrów
 Table 9. Enantioselective synthesis of α -amino β -formyl esters



Nr	R	Wydajność (%)	dr	ee (%)	Lit.
1a		81 ^a	>10:1	93	30
1b		75 ^b	10:1	72	31
1c		80 ^c	>10:1	87	32
1d		70 ^d	>10:1	80	32
1e		62 ^e	>10:1	74	32
1f		75 ^f	>10:1	88	32
1g		79 ^g	>10:1	88	32
1h		90 ^h	5:1	93	32
1j		70 ⁱ	>10:1	98	26
2a		72 ^a	1,1:1	99	30
2b	-CH ₃	67 ^b	2:1	99	31
2c		67 ⁱ	1,5:1	>99	26
3	-C ₂ H ₅	57 ^a	1,5:1	99	30
4a		81 ^a	3:1	99	30
4b		79 ^b	7:1	95	31
5a		81 ^a	>19:1	>99	30
5b		82 ^b	>19:1	95	31
5c		78 ⁱ	>10:1	>99	26
5d		88 ⁱ	32:1	>99	32
6		84 ^b	15:1	99	31

Nr	R	Wydajność (%)	dr	ee (%)	Lit.
7a		89 ^a	>19:1	99	30
7b		88 ^b	>19:1	>99	31
7c		89 ^b	>19:1	>99	31
7d		67 ⁱ	>19:1	>99	31
7e		57 ⁱ	10:1	95	31
7f		40 ^m	>19:1	99	31
8a			71 ^a	>19:1	>99
8b	64 ^b		5:1	89	31
8c	77 ^j		7:1	99	26
9	-CH ₂ C ₆ H ₅		78 ^b	5:1	91

^a L-prolina 5 mol%, dioksan, 2–24 h

^b L-prolina 10 mol%, H₂O:THF = 1:9, 4–24 h

^c L-prolina 10 mol%, DMSO, 8 h

^d L-prolina 10 mol%, eter dietylowy

^e L-prolina 10 mol%, chloroform

^f L-prolina 10 mol%, octan etylu

^g L-prolina 10 mol%, THF

^h L-prolina 10 mol%, [bmim]BF₄

ⁱ L-prolina 20 mol%, DMSO

^j L-prolina 10 mol%, DMF, 4°C

^k L-prolina 10 mol%, H₂O:dioksan = 1:9, 17–24 h

^l L-prolina 10 mol%, H₂O:acetonitryl = 1:9, 17–24 h

^l L-prolina 10 mol%, H₂O:etanol = 1:9, 17–24 h

^m L-prolina 10 mol%, H₂O:DMF = 1:9, 17–24 h.

W celu otrzymania α -amino- β -formyloestrów z doskonałym rezultatem stosowano również jako donory α,α -dipodstawione aldehydy, głównie te, zawierające w położeniu α asymetryczny atom węgla (Tab. 10) [33].

Tabela 10. α,α -Dipodstawione aldehydy w syntezie α -amino- β -formyl esterów
 Table 10. Branched aldehydes in α -amino α -formyl esters' synthesis



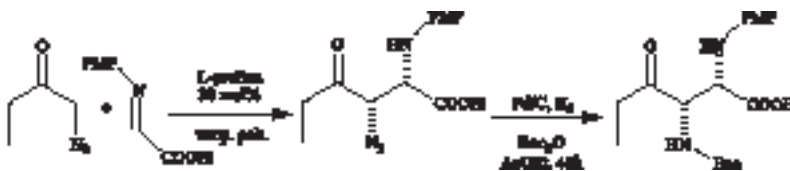
Nr	Produkt	Czas (h)	Wydajność (%)	dr (syn/anti)	ee (syn/anti)
1		6	66	85:15	86/25
2		0,25	99	96:4	93/5
3		3,5	80	83:17	92/40
4		10	82	75:25	88/-
5		45	80	61:39	96/64
6		46	80	60:40	>99/10
7		45	91	70:30	88/52

Nr	Produkt	Czas (h)	Wydajność (%)	dr (syn/anti)	ee (syn/anti)
8		6	94	–	98
9		48	85	–	55

Istnieje również możliwość otrzymania w reakcjach Mannicha α,β -diamino- γ -oksoestrów. W tym celu jako donor stosuje się α -azydoketony. W obecności proliny jako katalizatora, uzyskuje się zadowalające wartości dr i ee, zwłaszcza, w przypadku reakcji prowadzonej w DMF lub izopropanolu (IPA) (Tab. 11) [34].

Tabela 11. Zastosowanie azydoketonów w reakcji Mannicha

Table 11. Azido ketones in the Mannich reaction



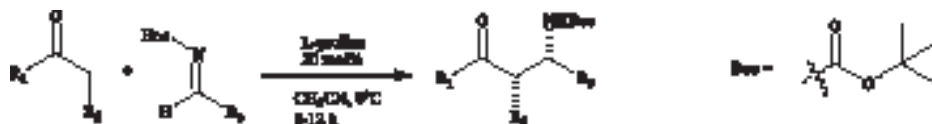
Nr	Rozpuszczalnik	czas (h)	Wydajność (%)	dr (syn/anti)	ee (syn/anti)
1	DMSO	48	84	51/49	92/98
2	DMF, 40°C	187	82	92/8	96/99
3	IPA, 40°C	24	80	89/11	99/99

5. REAKCJE MANNICHA Z ZASTOSOWANIEM N-BOC-IMINY


W opisanych dotąd reakcjach, jako składnik aminowy zastosowanie znalazła głównie *p*-anizydyna. Podejmowane były również próby prowadzenia reakcji Mannicha z udziałem innych amin aromatycznych. W celu otrzymania pożądaných produktów reakcji Mannicha istotne jest łatwe i wydajne usunięcie grupy zabezpieczającej, znajdującej się na atomie azotu grupy aminowej. Usunięcie grupy *p*-metoksyfenylowej jest możliwe, wymaga jednak zastosowania dość drastycznych warunków utleniających (Schemat 5), co ogranicza stosowanie tej aminy w przypadku syntezy niektórych związków. Dlatego podjęto próby zastosowania w reakcjach Mannicha amin blokowanych grupą *tert*-butoksykarbonylową (Boc). Tego typu reakcje są reakcjami pośrednimi, tzn., że konieczne jest wcześniejsze

przygotowanie iminy blokowanej za pomocą Boc. Większość reakcji prowadzono, stosując aromatyczne *N*-Boc-iminy oraz alifatyczne aldehydy. Powstałe z nich β -aminoaldehydy są związkami krystalicznymi o wysokiej diastereo- i enancjoselektwności (Tab. 12) [35].

Tabela 12. Asymetryczne reakcje Mannicha z zastosowaniem *N*-Boc-iminy
Table 12. Asymmetric Mannich reaction in the presence of *N*-Boc-imine

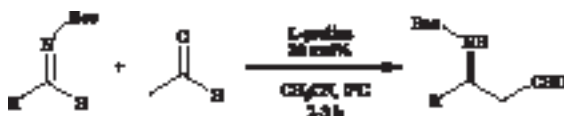


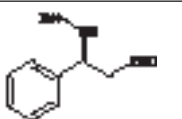
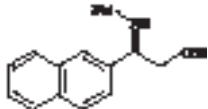
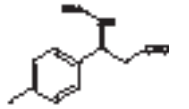
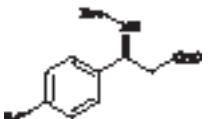
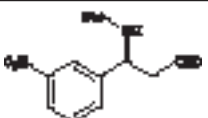


Nr	Produkt	Wydajność (%)	dr	ee (%)
1		84	>99:1	>99
2		91	>99:1	>99
3		88	>99:1	>99
4		80	>99:1	>99
5		59	99:1	98,5
6		82	>99:1	>99
7		74	97:3	99
8		<5	nie określono	nie określono


Nr	Produkt	Wydajność (%)	dr	ee (%)
9		73	-	99

W reakcji acetaldehydu z *N*-Boc-iminami uzyskano niższe, ale zadowalające wydajności. Wysokie wartości ee obserwowano zarówno w przypadku zastosowania imin aromatycznych jak i alifatycznych (Tab. 13) [36].

Tabela 13. Reakcje Mannicha z zastosowaniem *N*-Boc-iminy i acetaldehydu
 Table 13. Mannich reaction in the presence of *N*-Boc-imine and acetaldehyde



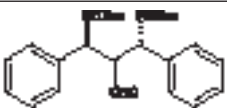
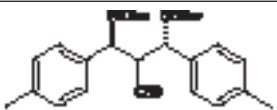


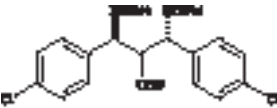

Nr	Produkt	Wydajność (%)	ee (%)
1		54	99
2		40	99
3		58	98
4		42	99
5		42	99
6		30	99
7		55	99


Nr	Produkt	Wydajność (%)	ee (%)
8		23	99

W odpowiednich warunkach (3-krotny nadmiar iminy) reakcja acetaldehydu z *N*-Boc-iminą prowadzi do otrzymania produktów „podwójnej” reakcji Mannicha [37]. Produkty te otrzymuje się z bardzo wysokimi wydajnościami (porównaj Tab. 13) i wartościami ee (Tab. 14) i mogą być one wykorzystywane w dalszych syntezach, w celu uzyskania innych chiralnych cząsteczek, np. β,β' -diaminokwasów.

Tabela 14. Podwójna reakcja Mannicha acetaldehydu z *N*-Boc-iminami
Table 14. Double Mannich reaction of acetaldehyde with *N*-Boc-imines



Nr	Produkt	Wydajność (%)	dr	ee (%)
1		99	>99:1	99,98
2		86	>99:1	>99
3		90	>99:1	>99
4		85	>99:1	>99
5		76	>99:1	>99
6		93	>99:1	>99

Nr	Produkt	Wydajność (%)	dr	ee (%)
7		30	>99:1	>99

Reakcje blokowanych α -hydroksyaldehydów z *N*-Boc-iminą prowadzą do otrzymania (po usunięciu grup zabezpieczających) α -hydroksy- β -aminoaldehydów, z których dalej, w wyniku reakcji utleniania otrzymuje się α -hydroksy- β -aminokwasy. Są one składnikami wielu farmaceutycznie czynnych cząsteczek (np. docetaksel – substancja czynna w leku przeciwnowotworowym Taxotere). Najlepsze wyniki uzyskano, prowadząc reakcję w acetonitrylu i stosując jako składnik aminowy anilinę. W reakcjach z udziałem *p*-metylo- i *p*-metoksyaniliny uzyskano równie wysokie wartości ee, jednak gorszą diastereoselektywność (Tab. 15) [38].

Tabela 15. Synteza α -hydroksy- β -aminoaldehydów z udziałem *N*-Boc-imini

Table 15. Synthesis of α -hydroxy β -amino aldehydes in the presence of *N*-Boc-imine



Nr	Ar	P	Czas (h)	Wydajność (%)	dr	ee (%)
1	C ₆ H ₅	TBS	40	56	>19:1	99
2	C ₆ H ₅	Bn	5	60	>19:1	99
3	4MeC ₆ H ₄	Bn	16	56	3:1	99
4	4MeOC ₆ H ₄	Bn	16	52	9:1	99

UWAGI KOŃCOWE

Reakcja Mannicha jest skutecznym sposobem syntezy związków biologicznie czynnych, zawierających azot i grupę karbonylową.

Prolina jest jednym z wielu katalizatorów skutecznie stosowanych w enancjoselektywnej reakcji Mannicha, charakteryzującym się zadowalającymi wydajnościami oraz w większości przypadków wysokimi wartościami ee i dr [39].

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advance Organic Chemistry*, Springer Science, 2007.
- [2] J.J. Li, *Name Reactions*, wydanie IV, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2009.
- [3] E.J. Corey, C.P. Decicco, R.C. Newbod, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **39**, 5287.
- [4] K. Ishihara, M. Miyata, K. Hattori, T. Tada, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 10520.
- [5] H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 7153.
- [6] S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 1069.
- [7] K. Juhl, N. Gathergood, K. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, 2995.
- [8] B. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 12003.
- [9] B. Trost, J. Jaratjaroonthong, V. Reutrakul, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 2778.
- [10] S. Yamasaki, T. Iida, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 307.
- [11] B. List, *Tetrahedron* 2002, **58**, 5573.
- [12] W. Notz, F. Tanaka, C.F. Barbas, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 580.
- [13] B. List, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 548.
- [14] P.I. Dalko red., *Enantioselective Organocatalysis: Reaction and Experimental Procedures*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2007.
- [15] B. List, P. Pojarliev, W.T. Biller, H.J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 827.
- [16] M.J. Ajitha, C.H. Suresh, *J. Comput. Chem.*, 2011, **32**, 1962.
- [17] 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.
- [18] B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 9336.
- [19] W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C.F. Barbas, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 199.
- [20] N.S. Chowdari, D.B. Ramachary, C.F. Barbas, *Synlett.*, 2003, **12**, 1906
- [21] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 7386.
- [22] M.L. Kantam, Ch.V. Rajasekhar, G. Gopikrishna, K.R. Reddy, B.M. Choudary, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 5965.
- [23] I. Ibrahim, J. Casas, A. Córdova, *Angew. Chem.*, 2004, **116**, 6690.
- [24] I. Ibrahim, W. Zou, J. Casas, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 357.
- [25] B.Rodríguez, C. Bolm, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 2888.
- [26] A. Córdova, *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**, 1987.
- [27] I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 2839.
- [28] D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou, G. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 4079.
- [29] A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J.M. Betancort, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 1842.
- [30] A. Córdova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 1866.
- [31] A. Córdova, C.F. Barbas, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 1923.
- [32] W. Notz, F. Tanaka, S. Watanabe, N.S. Chowdari, J.M. Turner, R. Thayumanavan, C.F. Barbas, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9624.
- [33] N.S. Chowdari, J.T. Suri, C.F. Barbas, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2507.
- [34] N.S. Chowdari, M. Ahmad, K. Albertshofer, F. Tanaka, C.F. Barbas, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2839.
- [35] J.W. Yang, M. Stadler, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 609.
- [36] J.W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List, *Nature*, 2008, **452**, 453.
- [37] C. Chandler, P. Galzerano, A. Michrowska, B. List, *Angew. Chem.*, 2009, **121**, 2012.
- [38] P. Dziedzic, J. Vesely, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 6631.
- [39] C. Xiao-Hua, G. Hui, X. Bing, *Eur. J. Chem.*, 2012, **3**, 258.