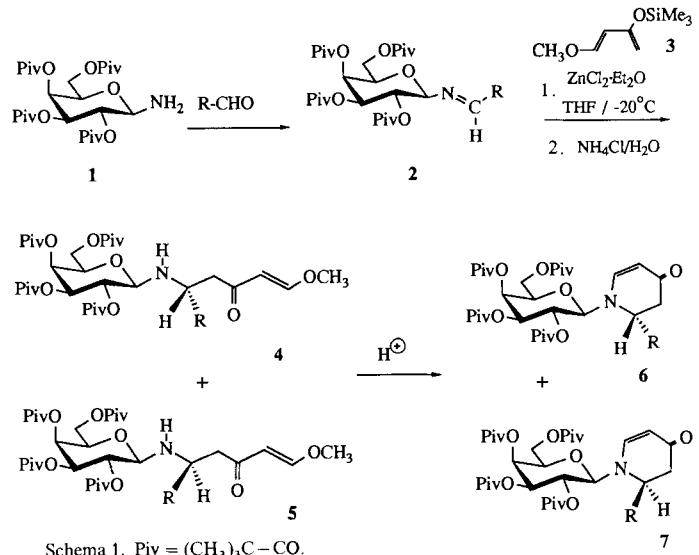


- [9] W. Silberzahn, *Dissertation*, Technische Universität Berlin 1988.
 [10] W. A. König, I. Benecke, K. Ernst, *J. Chromatogr.* 253 (1982) 267.
 [11] V. Schurig, R. Link in D. Stevenson, I. D. Wilson (Hrsg.): *Chiral Separations*, Plenum, London, im Druck.
 [12] H.-P. Nowotny, D. Schmalzing, D. Wistuba, V. Schurig, *HRC & CC, J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.*, im Druck.
 [13] R. Weber, V. Schurig, *Naturwissenschaften* 71 (1984) 408.
 [14] V. Schurig in P. Schreier (Hrsg.): *Bioflavour '87*, de Gruyter, Berlin 1988, S. 35.

stereomerenverhältnisse liegen bei 20–50:1 (Schema 1 und Tabelle 1).



Kohlenhydrate als chirale Matrices: Stereoselektive Tandem-Mannich-Michael-Reaktionen zur Synthese von Piperidin-Alkaloiden **

Von Horst Kunz* und Waldemar Pfengle

Professor Helmut Ringsdorf zum 60. Geburtstag gewidmet

O-Acylierte Glycosylamine, insbesondere das 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosylamin **1**^[1, 2], sind wirksame chirale Auxiliare in Strecker-^[1] und Ugi-Synthesen^[2] von α-Aminosäuren. Aus **1** und Aldehyden hergestellte Schiff-Basen **2** setzen sich darüber hinaus unter Zinkchlorid-Katalyse bei 5–20 °C als Heterodienophile mit Isoprenen in Aza-Diels-Alder-Reaktionen um, wobei in mäßiger Diastereoselektivität (Diastereomerenverhältnis ≤ 10:1) chirale Piperidin-Derivate entstehen^[3]. Eine zunächst zur Konfigurationszuordnung durchgeführte analoge Reaktion der aus Pyridin-3-carbaldehyd und **1** gebildeten Schiff-Base **2d** mit 1-Methoxy-3-trimethylsiloxy-butadien **3**^[4] entpuppte sich bei näherer Prüfung als Folge einer Mannich- und einer heteroanalogen Michael-Reaktion, der sich ein Kon-

Bricht man die Reaktion nach 2–12 h (DC-Kontrolle) mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung ab, so können die Mannich-Verbindungen **4/5** isoliert oder im Falle des Propyl-Derivats **4a** dünnenschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Wird zur Aufarbeitung dagegen direkt mit 1 N HCl hydrolysiert, so tritt sofort die anschließende Michael-Addition unter Methanol-Abspaltung ein, und die Dehydro-piperidone **6/7** lassen sich in hoher Ausbeute (≥ 90%) isolieren (Tabelle 1).

Tabelle 1. Diastereoselektive Tandem-Mannich-Michael-Reaktion der Schiff-Basen **2** mit 1-Methoxy-3-trimethylsiloxy-1,3-butadien in Tetrahydrofuran bei –20 °C nach Schema 1.

Schiff-Base	R	Haupt-diastereomer	Ausb. [%] 4(5)/6(7) [a]	Ausb. [%] 6(7) [b]	Diastereomeren-verh. 6:7 (= 4:5) [c]	reines Diastereomer Ausb. [%]
2a	<i>n</i> -Propyl	4a/6a	–/90	96	97.5:2.5 (S):(R)	6a 81 [d] [6]
2b	<i>p</i> -Chlorphenyl	4b/6b	82:–	95	98:2 (R):(S)	6b 90 [e]
2c	2-Furyl	4c/6c	36/60 [e]	95	96:4 (R):(S)	6c 60 [e]
2d [f]	3-Pyridyl	5d/7d	57 [7]:–	90	4:96 (S):(R)	7d 86 [e] [7]

[a] Nach Hydrolyse mit aq. NH4Cl. [b] Nach Hydrolyse mit 1 N HCl. [c] HPLC direkt aus dem Rohprodukt. [d] Kristallisation aus *n*-Hexan. [e] Isolierung durch Flash-Chromatographie in Petrolether/Essigester-Gemischen. [f] Reaktion erfordert 2 Äquivalente ZnCl2.

densationsschritt anschließt. Da stereoselektive Mannich-Reaktionen bisher kaum beschrieben wurden^[5], haben wir diese Reaktionsfolge weiter untersucht.

Aldehyde reagieren mit **1** in Gegenwart von Kieselgel und Molekularsieb praktisch ohne Anomerisierung zu den Schiff-Basen **2**. Bedingt durch eine Delokalisierung der C=N- π -Elektronen in das σ^* -Orbital der Ring-C-O-Bindung bevorzugen die Verbindungen **2** eine Konformation, in der sich die Ring-C-O-Bindung nahezu senkrecht zur Doppelbindungsebene befindet^[2].

In Gegenwart von Zinkchlorid reagieren die Schiff-Basen **2** mit dem Silyl-dienolether **3** in Tetrahydrofuran bei –20 °C hoch diastereoselektiv zu den Mannich-Basen **4/5**. Die Dia-

Die Diastereoselektivität dieser Tandem-Mannich-Michael-Reaktion wird vollständig durch die einleitende Mannich-Reaktion diktiert, denn die Mannich-Basen **4/5** und die daraus mit verdünnter HCl gewonnenen Cyclisierungsprodukte **6/7** zeigen übereinstimmende Diastereomerenverhältnisse. Bei direkter saurer Hydrolyse der Ansätze erhält man die Piperidone **6/7** in gleicher Diastereomerenzusammensetzung wie die Basen **4/5**.

Während bei **2a–2c** ein Äquivalent Zinkchlorid zur Auslösung der Umsetzung ausreicht, erfordert die Reaktion von **2d** zwei Äquivalente Lewis-Säure. Auf diesen Umstand scheint es zurückzuführen zu sein, daß die Mannich-Reaktion von **2d** stereochemisch anders als die Umwandlungen von **2a–2c** verläuft, wie sich bei der Überführung von **6a** und **7d** in bekannte Piperidin-Alkaloide herausstellt. Diese Überführung wird durch die Reduktion der C=C-Doppelbindung von **6a**^[6] und **7d**^[7] mit L-Selectride^[8] eingeleitet.

Die gebildeten *N*-Galactosyl-piperidone **8a** und **8b** werden über ihre Dithiolane und deren Entschwefelung mit Raney-Nickel in die *N*-Galactosyl-piperidine **9a** bzw. **9b** umge-

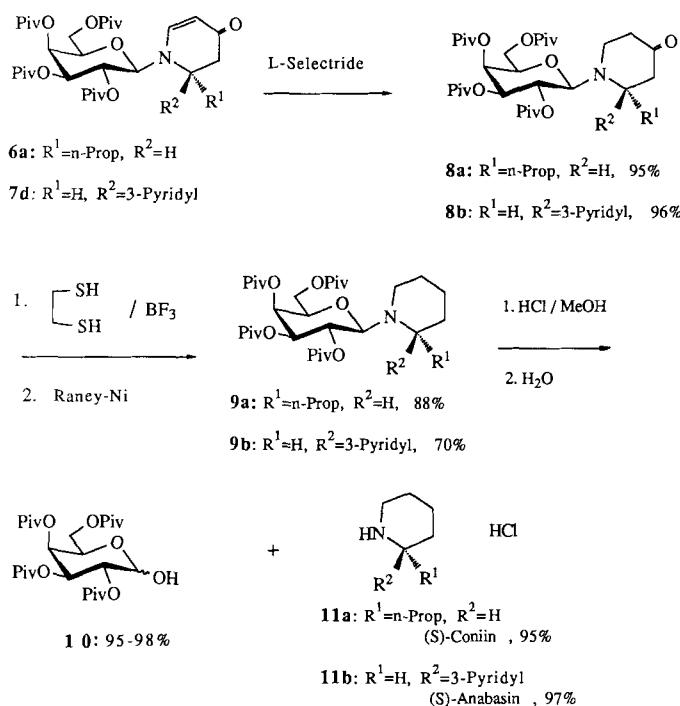
[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dr. W. Pfengle

Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. W. P. dankt für ein Doktorandenstipendium des Fonds der Chemischen Industrie.

wandelt. Behandelt man die Verbindungen **9** mit HCl in Methanol, so werden die enantiomerenreinen Alkaloide (*S*)-Coniin **11a** bzw. (*S*)-Anabasin **11b** nahezu quantitativ von der Kohlenhydrat-Matrix abgelöst (Schema 2). Die Tetrapi-

wird **3** in diesem Fall von der freien Rückseite an **2d** herangeführt, und es entsteht der (*S*)-konfigurierte Vorläufer **5d** von Anabasin **11b**. Diese Hypothese (Reaktion via **A**, **B**) würde den entgegengesetzten stereochemischen Verlauf der beiden enantioselektiven Synthesen der Piperidin-Alkaloide und die hohe Stereokontrolle der Mannich-Reaktionen erklären.



Schema 2.

valoyl-galactose **10** kann dabei praktisch vollständig wieder- gewonnen und in das Ausgangsauxiliar zurücküberführt werden.

Aus dem Vergleich der Drehwerte mit Literaturangaben^[6, 7] ergibt sich, daß das natürliche (*S*)-Coniin **11a** und das natürliche (*S*)-Anabasin **11b** auf diese Weise enantiomerenrein erhalten werden. Für die entgegengesetzte, in beiden Fällen aber sehr effektive Stereoselektion in der geschilderten Mannich-Synthese von **4a/5d** sind die komplexierenden und chiralen Eigenschaften des Kohlenhydrates entscheidend. Die Schiff-Basen **2** erfordern für die Umsetzung mit **3** die Aktivierung durch die Lewis-Säure. Diese koordiniert den Stickstoff und günstigerweise gleichzeitig den Carbonylsauerstoff des 2-Pivaloylrests. Die Mannich-Reaktion an diesem Komplex sollte durch eine Freilegung der latenten Nucleophile des Silyldienolethers **3** eingeleitet werden. Die dafür erforderliche Wechselwirkung des Silylrestes von **3** mit einem Chloridliganden am Zink findet bei **2a** (sowie **2b** und **2c**) vor der Ebene der C=N-Doppelbindung statt (Formel **A**), wodurch das (*S*)-Diastereomer **4a** des Vorläufers von Coniin **11a** gebildet wird. **2d** benötigt zur Reaktion mit **3** zwei Äquivalente Zinkchlorid. Das erste wird an den Pyridinstickstoff gebunden und dadurch inaktiviert; erst das zweite aktiviert die C=N-Doppelbindung. Das am nucleophileren Pyridinstickstoff koordinierte Zinkchlorid dürfte über seine konsequenterweise nucleophileren Chloridliganden den Silyl-dienolether **3** aktivieren (Formel **B**). Dadurch

Eingegangen am 12. April 1989 [Z3286]

- [1] H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem.* 99 (1987) 595; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 557.
- [2] H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 651.
- [3] W. Pfrengle, H. Kunz, *J. Org. Chem.*, im Druck; W. Pfrengle, *Dissertation*, Universität Mainz 1988.
- [4] S. Danisheshky, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 7807; eine diastereoselektive Aza-Diels-Alder-Reaktion mit einem solchen Siloxy-dien, bei der das stereogene Zentrum im Produkt eingebaut bleibt, beschrieben S. Danisheshky, M. E. Langer, C. Vogel, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5983.
- [5] a) eine diastereoselektive Synthese racemischer Mannich-Basen beschrieben D. Seebach, C. Betschart, M. Schiess, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1593; b) vorläufige Mitteilung über stereoselektive Mannich-Reaktionen siehe N. Risch, U. Billerbeck, A. Esser, Vortragsreferate der Chemiedozententagung 1988, Mainz 1988, S. 31.
- [6] (*S*)-**6a**: Fp = 163 °C; $[\alpha]_D^{20} = -7.4$ ($c = 2$, CHCl₃); 100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 91.6$ (C-1, Gal), 53.4 (C-2, Piperidon). – (*R*)-**6a**: 100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃) aus angereichertem Gemisch: $\delta = 90.3$ (C-1, Gal), 60.5 (C-2, Piperidon). – **11a** (Hydrochlorid): Fp = 205 °C; $[\alpha]_D^{20} = -6.8$ ($c = 3.5$, EtOH); vgl. Angaben in [9]: Fp = 215–217 °C; $[\alpha]_D^{24} = -6.9$ ($c = 1.1$; EtOH).
- [7] (*S*)-**5d**: $[\alpha]_D^{20} = -1.8$ ($c = 2$, CHCl₃); 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.46$ und 5.43 (jeweils d, 1H, $J = 12.7$ Hz, Methoxy-enon), 3.71 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.4$ Hz, H-1). – (*S*)-**7d**: Fp = 176 °C; $[\alpha]_D^{20} = +19.6$ ($c = 3$, CHCl₃); 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.19$ und 5.13 (jeweils d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Enamin-on), 4.49 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-1). – **11b** (*p*-Nitrobenzoat): Fp = 122 °C; $[\alpha]_D^{20} = -130.8$ ($c = 1.2$, MeOH); vgl. Angaben in [10]: Fp = 127–128 °C; $[\alpha]_D^{25} = -130.0$ ($c = 3$, MeOH).
- [8] H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 7159.
- [9] W. H. Tallent, E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* 78 (1956) 4467.
- [10] E. Späth, F. Keszler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 70 (1937) 704.

Kohlenhydrate als chirale Matrices: Stereoselektive Synthese von β -Aminosäuren **

Von Horst Kunz* und Dirk Schanzenbach

Chirale β -Aminosäuren interessieren als Bestandteile von Antibiotika^[11] und als Synthesebausteine insbesondere für β -Lactam-Antibiotika^[21]. Im Gegensatz zu den zahlreichen stereoselektiven Verfahren für α -Aminosäuren^[3] sind asymmetrische Synthesen für β -Aminosäuren in vergleichsweise wenigen Beispielen beschrieben worden^[4]. Hohe Induktionen werden für TiCl₄-katalysierte Umsetzungen der Schiff-Basen von Valinestern mit Silylketenacetalen^[5] und für eine ähnliche Reaktion von Benzylidenanilin mit dem Silylketenacetal von *N*-Methylephedrin-propionat^[6] mitgeteilt. Bei beiden Verfahren werden *N*-substituierte β -Aminosäuren erhalten, deren *N*-Substituent (im ersten Fall^[5]) ist es die induzierende Gruppe) nicht nachträglich entfernt werden kann. Wir berichten hier über die asymmetrische Synthese von *N*-unsubstituierten β -Aminosäuren, bei der zugleich hohe Ausbeuten, sehr hohe Induktionen und die Abspaltung und Rückgewinnung der chiralen Hilfsgruppe erreicht werden. Grundlage dieser Synthese ist die effektive diastereoselektive Mannich-Reaktion an Schiff-Basen **1** von 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- β -D-galactosylamin^[7].

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. D. Schanzenbach
Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.