

- [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.

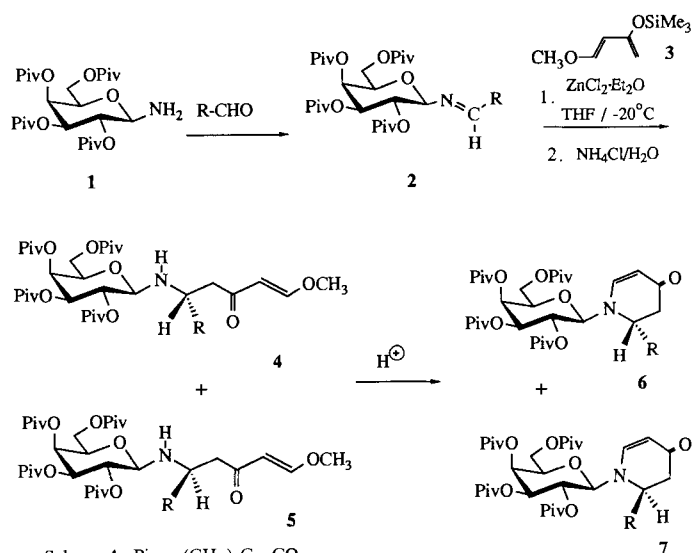
## Kohlenhydrate als chirale Matrices: Stereoselektive Tandem-Mannich-Michael-Reaktionen zur Synthese von Piperidin-Alkaloiden\*\*

Von Horst Kunz\* und Waldemar Pfrengle

Professor Helmut Ringsdorf zum 60. Geburtstag gewidmet

O-Acyl-geschützte Glycosylamine, insbesondere das 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin **1**<sup>[1, 2]</sup>, sind wirksame chirale Auxiliare in Strecker<sup>[11]</sup> und Ugi-Synthesen<sup>[12]</sup> von  $\alpha$ -Aminosäuren. Aus **1** und Aldehyden hergestellte Schiff-Basen **2** setzen sich darüber hinaus unter Zinkchlorid-Katalyse bei 5–20 °C als Heterodienophile mit Isopren in Aza-Diels-Alder-Reaktionen um, wobei in mäßiger Diastereoselektivität (Diastereomerenverhältnis  $\leq 10:1$ ) chirale Piperidin-Derivate entstehen<sup>[13]</sup>. 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**<sup>[14]</sup> entpuppte sich bei näherer Prüfung als Folge einer Mannich- und einer heteroanalogen Michael-Reaktion, der sich ein Kon-

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



Schema 1. Piv =  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CO}$ .

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** dünnstschichtchromatographisch 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 Dehydropiperidone **6/7** lassen sich in hoher Ausbeute ( $\geq 90\%$ ) 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	Hauptdiastereomer	Ausb. [%] <b>4(5)/6(7)</b> [a]	<b>6(7)</b> [b]	Diastereomerenverh. <b>6:7</b> (= <b>4:5</b> ) [c]	reines Diastereomer Ausb. [%]
<b>2a</b>	<i>n</i> -Propyl	<b>4a/6a</b>	—/90	96	97.5:2.5 ( <i>S</i> ):( <i>R</i> )	<b>6a</b> 81 [d] [6]
<b>2b</b>	<i>p</i> -Chlorphenyl	<b>4b/6b</b>	82/—	95	98:2 ( <i>R</i> ):( <i>S</i> )	<b>6b</b> 90 [e]
<b>2c</b>	2-Furyl	<b>4c/6c</b>	36/60 [e]	95	96:4 ( <i>R</i> ):( <i>S</i> )	<b>6c</b> 60 [e]
<b>2d</b> [f]	3-Pyridyl	<b>5d/7d</b>	57 [7]/—	90	4:96 ( <i>S</i> ):( <i>R</i> )	<b>7d</b> 86 [e] [7]

[a] Nach Hydrolyse mit aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . [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  $\text{ZnCl}_2$ .

densationsschritt anschließt. Da stereoselektive Mannich-Reaktionen bisher kaum beschrieben wurden<sup>[15]</sup>, 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  $\text{C}=\text{N}$ - $\pi$ -Elektronen in das  $\sigma^*$ -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<sup>[2]</sup>.

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-Reaktionen 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 Auflösung 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  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung von **6a**<sup>[6]</sup> und **7d**<sup>[7]</sup> mit L-Selectride<sup>[18]</sup> 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-

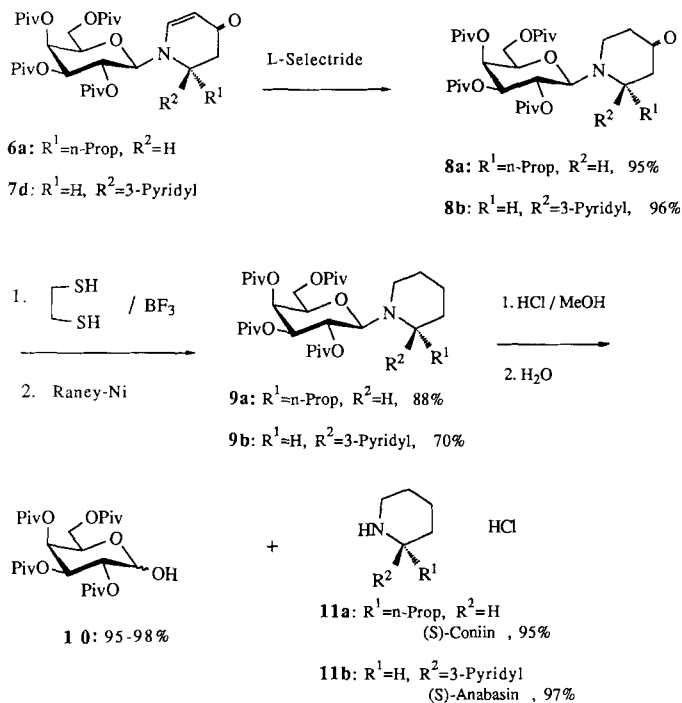
[\*] Prof. Dr. H. Kunz, Dr. W. Pfrengle  
 Institut für Organische Chemie der Universität  
 Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

[\*\*] 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 Tetra-

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.

Eingegangen am 12. April 1989 [Z3286]



Schema 2.

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

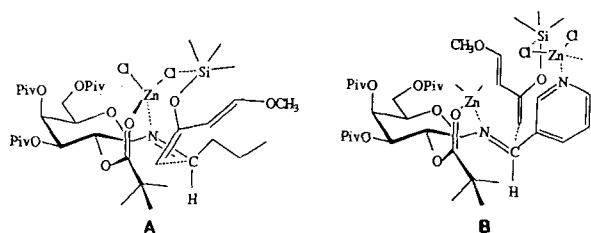
Aus dem Vergleich der Drehwerte mit Literaturangaben<sup>[6,7]</sup> ergibt sich, daß das natürliche (*S*)-Coniin **11a** und das natürliche (*S*)-Anabasin **11b** auf diese Weise enantiomerenrein erhalten werden. Für die entgegengesetzte, in beiden Fällen aber sehr effektive Stereoselektion in der geschilderten 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-Pivaloylrestes. 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

- [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. Danishefsky, *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. Danishefsky, 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**:  $F_p = 163^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -74.7$  ( $c = 2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); 100 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 91.6$  (C-1, Gal), 53.4 (C-2, Piperidon). – (*R*)-**6a**: 100 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) aus angereichertem Gemisch:  $\delta = 90.3$  (C-1, Gal), 60.5 (C-2, Piperidon). – **11a** (Hydrochlorid):  $F_p = 205^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -6.8$  ( $c = 3.5$ , EtOH); vgl. Angaben in [9]:  $F_p = 215\text{--}217^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -6.9$  ( $c = 1.1$ ; EtOH).
- [7] (*S*)-**5d**:  $[\alpha]_D^{20} = -1.8$  ( $c = 2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); 400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.46$  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**:  $F_p = 176^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +19.6$  ( $c = 3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); 400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.19$  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):  $F_p = 122^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -130.8$  ( $c = 1.2$ , MeOH); vgl. Angaben in [10]:  $F_p = 127\text{--}128^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -130.0$  ( $c = 3$ , 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 $\beta$ -Aminosäuren\*\*

Von Horst Kunz\* und Dirk Schanzenbach

Chirale  $\beta$ -Aminosäuren interessieren als Bestandteile von Antibiotica<sup>[1]</sup> und als Synthesebausteine insbesondere für  $\beta$ -Lactam-Antibiotica<sup>[2]</sup>. Im Gegensatz zu den zahlreichen stereoselektiven Verfahren für  $\alpha$ -Aminosäuren<sup>[3]</sup> sind asymmetrische Synthesen für  $\beta$ -Aminosäuren in vergleichsweise wenigen Beispielen beschrieben worden<sup>[4]</sup>. Hohe Induktionen werden für  $\text{TiCl}_4$ -katalysierte Umsetzungen der Schiff-Basen von Valinestern mit Silylketenacetalen<sup>[5]</sup> und für eine ähnliche Reaktion von Benzylidenanilin mit dem Silylketenacetal von *N*-Methylephedrin-propionat<sup>[6]</sup> mitgeteilt. Bei beiden Verfahren werden *N*-substituierte  $\beta$ -Aminosäuren erhalten, deren *N*-Substituent (im ersteren Fall<sup>[5]</sup> ist es die induzierende Gruppe) nicht nachträglich entfernt werden kann. Wir berichten hier über die asymmetrische Synthese von *N*-unsubstituierten  $\beta$ -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- $\beta$ -D-galactosylamin<sup>[7]</sup>.



[\*] 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.