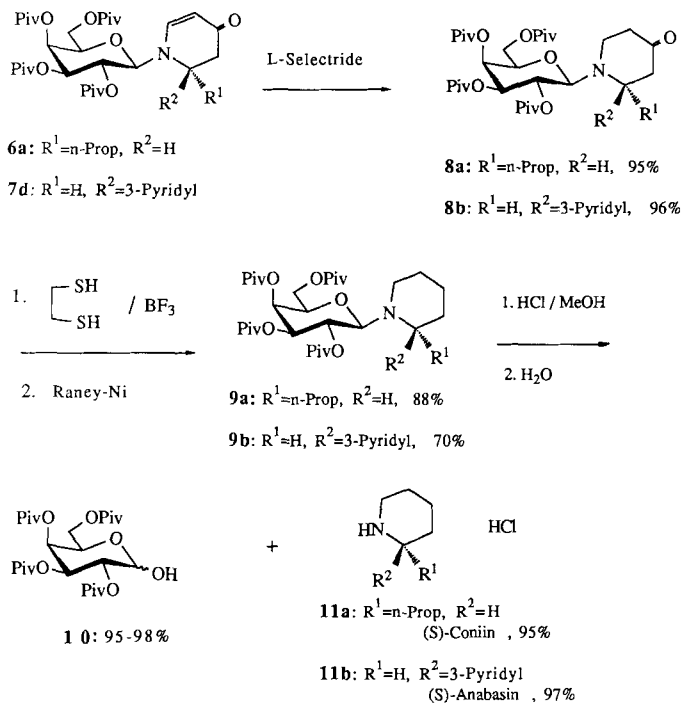


wandelt. Behandelt man die Verbindungen **9** mit HCl in Methanol, so werden die enantiomerenreinen Alkaloide (S)-Coniin **11a** bzw. (S)-Anabasin **11b** nahezu quantitativ von der Kohlenhydrat-Matrix abgelöst (Schema 2). Die Tetra-

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.

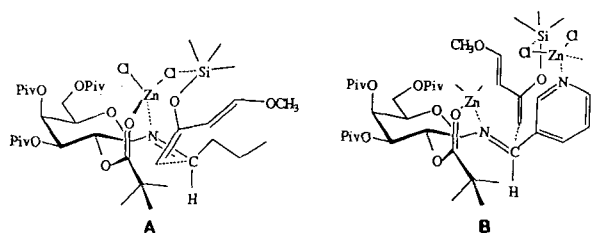
Aus dem Vergleich der Drehwerte mit Literaturangaben^[6,7] ergibt sich, daß das natürliche (S)-Coniin **11a** und das natürliche (S)-Anabasin **11b** auf diese Weise enantiomerenrein erhalten werden. Für die entgegengesetzte, in beiden Fällen aber sehr effektive Stereoselektion in der geschilderten Mannich-Synthese 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-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**: $F_p = 163^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -74.7$ ($c = 2$, CHCl_3); 100 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 91.6$ (C-1, Gal), 53.4 (C-2, Piperidon). – (R)-**6a**: 100 MHz- ^{13}C -NMR (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**: $[\alpha]_D^{20} = -1.8$ ($c = 2$, CHCl_3); 400 MHz- ^1H -NMR (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**: $F_p = 176^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +19.6$ ($c = 3$, CHCl_3); 400 MHz- ^1H -NMR (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 β -Aminosäuren**

Von Horst Kunz* und Dirk Schanzenbach

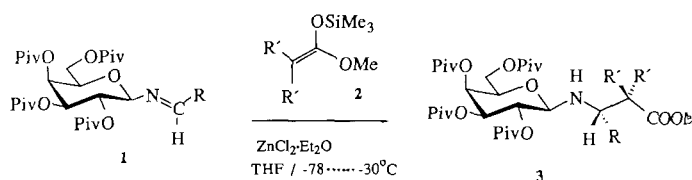
Chirale β -Aminosäuren interessieren als Bestandteile von Antibiotica^[1] und als Synthesebausteine insbesondere für β -Lactam-Antibiotica^[2]. Im Gegensatz zu den zahlreichen stereoselektiven Verfahren für α -Aminosäuren^[3] sind asymmetrische Synthesen für β -Aminosäuren in vergleichsweise wenigen Beispielen beschrieben worden^[4]. Hohe Induktionen werden für TiCl_4 -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 ersteren 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.

Die Schiff-Basen **1** reagieren mit Silylketenacetalen **2**, die in üblicher Weise aus Lithium-esterenolaten durch Silylierung hergestellt und destilliert werden, in Gegenwart von Zinkchlorid bei -78°C bis -30°C innerhalb von 24 h in hoher Ausbeute zu den *N*-Galactosyl- β -aminosäureestern **3** (Schema 1, Tabelle 1).



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

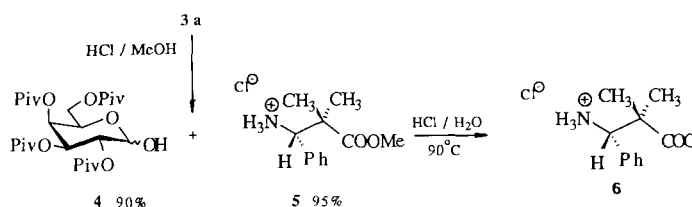
Tabelle 1. Diastereoselektive Synthese von *N*-Galactosyl- β -Aminosäureestern **3** nach Schema 1.

Ester	R	R'	T [$^{\circ}\text{C}$]/t [h]	Ausb. [%]	(S):(R) [a]	[α] _D ²² [b]
3a	C_6H_5	CH_3	$-30/24$	89	150:1	+16.5
3a	C_6H_5	CH_3	$+30/1$	90	70:1	
3b	C_6H_5	C_2H_5	$-30/24$	82	5:1	+13.1
3c	3-Cl- C_6H_4	CH_3	$-30/24$	89	200:1	+10.2
3d	2-Cl- C_6H_4	CH_3	$-30/24$	92	1:80 [c]	+14.2
3e	4-F- C_6H_4	CH_3	$-30/24$	88	105:1	+13.3
3f	2-Naphthyl	CH_3	$+30/72$	90	10:1	+15.4
3g	<i>n</i> - C_3H_7	CH_3	$-30/24$	83	250:1	+11.8

[a] Analytische HPLC (Dioden-Array-Detektion) an RP-18-Säulen in Acetonitril/Wasser. [b] $c = 1$, CHCl_3 . [c] Die Umkehrung der Diastereoselektivität ist ein Scheineffekt: Von den Resten R hat nur 2-Chlorphenyl eine höhere Priorität als $\text{R}_2\text{C}-\text{COOMe}$.

Die Diastereoselektivität der Reaktion liegt bei den Umsetzungen des Silylketenacetals von Isobuttersäuremethylester (**2**, $\text{R}' = \text{Me}$) in jedem Falle sehr hoch. Das Diastereomerenverhältnis (70–250:1) wird direkt aus der mit Ethylen-diamin-tetraessigsäure(EDTA)-Lösung hydrolysierten Reaktionslösung durch analytische HPLC bestimmt. Auch bei Führung der Reaktion bei $+30^{\circ}\text{C}$, was bei **1f** notwendig ist, wird noch immer eine deutliche Stereoselektivität beobachtet. Die Hauptdiastereomere der aromatischen Produkte **3a–f** zeigen im 100 MHz- ^{13}C -NMR-Spektrum allesamt für das anomere C ein Signal bei $\delta \approx 86.3$ und für das β -C des Aminosäureteils ein Signal bei $\delta \approx 71.5$. Beim aliphatischen Derivat **3g** liegen die entsprechenden Signale bei $\delta = 89.5$ und 59.7 . Das sterisch anspruchsvolle α -diethylverzweigte Derivat **3b** wird nur in mäßiger Selektivität gebildet.

Zur Ermittlung der absoluten Konfiguration der Hauptdiastereomere wird das Phenylderivat **3a** in die bekannte^[8] freie Aminosäure **6** überführt. Die Ablösung des β -Phenyl- β -alaninester-Derivats^[9] von der Kohlenhydrat-Matrix gelingt mit HCl in Methanol nahezu quantitativ. Dabei kann das Auxiliar in $\geq 90\%$ Ausbeute isoliert werden (Schema 2).



Schema 2.

Der Vergleich des Drehwertes^[10] mit den Literaturangaben für die (*R*)-Verbindung zeigt, daß durch die hier geschilderte Synthese die (*S*)-konfigurierte β -Aminosäure **6** in hoher Enantiomerenreinheit erhalten wird. Daraus ist zu

schließen, daß sämtliche nach Schema 1 hergestellten β -Aminosäure-Derivate (Tabelle 1) bevorzugt in (*S*)-Konfiguration gebildet werden. Die Richtung der asymmetrischen Induktion in dieser β -Aminosäuresynthese stimmt danach mit jener überein, die bei der voranstehenden Tandem-Mannich-Michael-Reaktion zur Coniin-Synthese^[17] beobachtet wurde.

Das hier vorgestellte Verfahren ermöglicht es, chirale β -Aminosäuren in hoher Ausbeute und mit hohem Diastereomerenüberschuß aufzubauen und die β -Aminosäuren ohne *N*-Substituenten vom Auxiliar abzulösen. Die präparative Reichweite dieser Methode ist aber noch beträchtlich größer, denn mit 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin sind in gleicher Weise die entgegengesetzten Enantiomere der chiralen β -Aminosäuren zu erhalten, wie inzwischen in Ugi- und Strecker-Synthesen gezeigt werden konnte^[11].

Eingegangen am 12. April 1989 [Z3285]

- [1] Siehe z. B. a) A. S. Khokhlov, M. M. Shemyakin, P. D. Reshetov, *Izv. Akad. Nauk SSSR* 1961, 15; b) T. Wakamiya, T. Shiba, T. Kaneko, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 45 (1972) 3668; c) T. Yoshioka, Y. Kuraoka, T. Takita, K. Maeda, H. Umezawa, *J. Antibiot.* 25 (1972) 625.
- [2] Y. Fukagawa, M. Okabe, T. Yoshioka, T. Ishikura, *Spec. Publ. R. Soc. Chem.* 52 (1984) 163.
- [3] Eine Zusammenfassung neuerer Entwicklungen findet man in M. J. O'Donnell (Hrsg.), *Tetrahedron* 44 (1988) 5253–5614.
- [4] Siehe H. Estermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 1824, zit. Lit.
- [5] I. Ojima, S. Inaba, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2081, zit. Lit.
- [6] C. Gennari, J. Venturini, G. Gislón, G. Schimperna, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 227.
- [7] H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) Nr. 8.
- [8] M. Furukawa, T. Okawara, H. Noguchi, Y. Terawaki, *Heterocycles* 6 (1977) 1323.
- [9] **5** (Hydrochlorid): $\text{Fp} = 184^{\circ}\text{C}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{25} - 32.8$ ($c = 1.1$, 1 N HCl).
- [10] **6** (Hydrochlorid): $\text{Fp} = 248-250^{\circ}\text{C}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{25} - 31.6$ ($c = 1.5$, 1 N HCl); vgl. Angaben in [8]: $[\alpha]_D^{25} + 30.6$ ($c = 1.5$, 1 N HCl).
- [11] H. Kunz, W. Pfrengle, W. Sager, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.

Di(1-pyridinio)- und Di(1-bipyridindio)-dihydrodibenzotetraaza[14]annulene **

Von Florian Adams, Rudolf Gompper* und Eckard Kujath
Professor Christoph Rüchardt zum 60. Geburtstag gewidmet

Derivate und Metallkomplexe des Porphyrins^[1–4] und des damit strukturell verwandten Phthalocyanins^[2–5] interessieren seit geraumer Zeit als Redoxkatalysatoren (unter anderem für Brennstoffzellen), synthetische Sauerstoff-träger, molekulare Metalle und discotische Mesophasen. Porphyrine, die kovalent mit einem Elektronenacceptor (Chinon^[6], Ferrocen^[7], Viologen^[8], Aren^[9]) verknüpft sind, haben neuerdings besondere Bedeutung als Modelle für den lichtinduzierten Elektronentransfer erlangt. Auch die Nutzung derartiger Systeme als „molecular shift register“ ist vorgeschlagen worden^[10]. Tetraaza[14]annulene (vgl. [2, 4, 11, 12]) haben ähnliche Eigenschaften wie Porphyrine und Phthalocyanine. Interesse an neuen Derivaten dieser drei Verbindungsklassen besteht unter anderem auch deshalb, weil Metallkomplexe solcher Systeme, die kationische

[*] Prof. Dr. R. Gompper, Dipl.-Chem. F. Adams, Dr. E. Kujath^[+]
Institut für Organische Chemie der Universität
Karlsstraße 23, D-8000 München 2

[+] Neue Adresse:
Cassella AG, Hanauer Landstraße 526, D-6000 Frankfurt am Main 61

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.