

silylium-Ion (das durch das Lösungsmittel Benzol koordiniert wird^[2]) wurden ein starkes Signal bei $\delta = 225.5$ und mehrere weitere Signale bei $\delta \approx 50$ erhalten. Diese liegen in dem Bereich, in dem auch Signale eines Additionsproduktes aus dem Triethylsilylium-Ion und dem entstandenen Alken erwartet werden.^[9] Als drittes Elektrophil wählten wir das Diphenyl[(triethylsilyl)methyl]methylium-Ion, $\text{Et}_3\text{SiCH}_2\text{C}^+\text{Ph}_2$, ein neues β -Silylcarbokation, dessen Synthese kürzlich gelang.^[9] Tatsächlich wies das ^{29}Si -NMR-Spektrum des Produktes der Reaktion dieses Elektrophils mit Allyltrimesitylsilan nur ein Signal bei $\delta = 225.5$ auf, und die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zeigten nur die erwarteten Signale. Die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt; das erhaltene Trimesitylsilylium-Ion ist mehrere Wochen stabil.

Um herauszufinden, ob Lösungsmittelmoleküle das Trimesitylsilylium-Ion koordinieren, untersuchten wir die Lage des ^{29}Si -NMR-Signals in Gemischen aus Arenen. Die chemischen Verschiebungen des Triethylsilylium-Ions hängt unseren Untersuchungen zufolge vom Lösungsmittel ab: $\delta = 92.3$ in C_6D_6 und 81.8 in $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$.^[2] Im Unterschied hierzu betragen die Verschiebungen des Trimesitylsilylium-Ions in C_6D_6 , in $\text{C}_6\text{D}_6/\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ (1/3) und in $\text{C}_6\text{D}_6/p(\text{D}_3\text{C})_2\text{C}_6\text{D}_4$ (1/1) $\delta = 225.5$, 225.7 bzw. 225.6. Die aromatischen Lösungsmittel sind also nicht in der Lage, in die Koordinationssphäre des Kations einzudringen, wahrscheinlich wegen sterischer Hinderung. Stärkere und kleinere Nucleophile können dies aber, wie anhand der ^{29}Si -NMR-Signallagen in $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CH}_3\text{CN}$ (1/3) und in $\text{C}_6\text{D}_6/\text{Et}_3\text{N}$ (1/1) deutlich wird: $\delta = 37.0$ bzw. 47.1. Diese kleinen Stickstoffnucleophile können an den *ortho*-Methylgruppen vorbei an das Siliciumzentrum gelangen. Möglicherweise finden aber auch Elektronenübertragungen statt.

Um sicherzustellen, daß die einzelnen Gruppen des Triethylsilylium-Ions intakt waren, setzten wir es mit Tributylzinnhydrid um. Die schwächeren Sn-H-Bindung sollte zugunsten der stärkeren Si-H-Bindung gespalten werden. Das ausschließlich entstandene Produkt war tatsächlich Trimesitylsilan.

Die ^{29}Si -NMR-Signallagen von Triarylsilylium-Ionen konnten bislang nicht berechnet werden. Olah und Field^[10] schätzten die chemische Verschiebung von Ph_3Si^+ durch Vergleich von Kohlenstoff- und Siliciumverbindungen mit gleicher Struktur und Korrelation der ^{13}C - bzw. ^{29}Si -NMR-Verschiebungen auf $\delta = 100$ –150. Die chemische Verschiebung für Me_3Si^+ wurde nach dieser Methode allerdings um $\Delta\delta \approx 100$ unterschätzt. Nimmt man eine ähnliche Unterschätzung für Triarylsilylium-Ionen an, so sollte sich für das Trimesitylsilylium-Ion eine chemische Verschiebung in der Nähe des gemessenen Wertes von $\delta = 225.5$ ergeben.^[11]

Zwar können wir eine merkliche Koordination durch Solvensmoleküle ausschließen, doch könnte es sein, daß das TPFPB[–]-Ion geringfügig mit dem Siliciumzentrum wechselwirkt. Der gemessenen chemischen Verschiebung zufolge liegt aber ein nahezu freies, dreifach koordiniertes Silylium-Ion vor.

Eingegangen am 5. September 1996 [Z9529]

Stichworte: Kationen · Silicium · Sterische Hinderung

- [5] U. Pidun, M. Stahl, G. Frenking, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 869–876.
- [6] J. J. Jerius, J. M. Hahn, A. F. M. Rahman, O. Mois, W. H. Ilsley, J. P. Oliver, *Organometallics* **1986**, 5, 1812–1814.
- [7] W. Uhlig in *Organosilicon Chemistry* (Hrsg.: N. Auner, J. Weis), VCH, Weinheim, 1994, S. 21–26.
- [8] L. Shade, H. Mayr, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1988**, 9, 477–482.
- [9] J. B. Lambert, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7867–7868.
- [10] G. A. Olah, L. Field, *Organometallics* **1992**, 1, 1485–1487.
- [11] T. Müller (Humboldt Universität, Berlin) erhielt durch GIAO-Rechnungen an einem vollständig optimierten Ph_3Si^+ -Ion mit einem Phenyl-Twist-Winkel von 28° $\delta(^{29}\text{Si}) = 208.9$ (B3LYP/6-311 + G**//B3LYP/6-31G*). Durch die Anwesenheit der *ortho*-Methylgruppen sollte dieser Winkel vergrößert und die chemischen Verschiebung erhöht werden.

Erste Untersuchungen zur Biosynthese von Ameisenspurheromonen**

Hans Jürgen Bestmann,* Elke Übler und
Bert Hölldobler

Ameisen, von denen ca. 9500 Arten bekannt sind, gehören zu den wichtigsten Tieren in nahezu allen terrestrischen Ökosystemen. Sie verdanken ihren ökologischen Erfolg der arbeitsteiligen Organisation ihrer Kolonien. Diese Arbeitsteilung der Tausenden von Individuen eines Ameisenstaates kann nur mit Hilfe eines Kommunikationssystems funktionieren, das im Ameisenstaat überwiegend auf chemischen Signalen beruht. Findet eine Ameise z. B. einen Futterplatz, dann markiert sie den Weg von dort zum Nest mit einem Spurpheromon. Nestgenossinnen werden stimuliert, dieser Spur zu folgen, was zur Bildung der bekannten Ameisenstraßen führt. Bisher wurde die Struktur dieser Spurpheromone nur bei ca. 20–25 Ameisenarten aufgeklärt.^[1, 2] Über die Biosynthese von Spurpheromonen bei Insekten im allgemeinen sowie bei Ameisen im besonderen gibt es noch keine experimentellen Untersuchungen.^[3]

In der Ameisenunterfamilie Formicinae konnten wir bei Spezies der Gattungen *Formica*, *Lasius* und *Camponotus* in den Rektalblasen Substanzen zweier Klassen, 3,4-Dihydroisocumarine und 3,5-Dimethyl-6-alkyltetrahydro-2H-pyran-2-one (δ -Lactone), als Spurpheromone identifizieren.^[4] Darüber hinaus wurden weitere Verbindungen dieser Substanzklassen nachgewiesen, mit denen kein Spurfolgeverhalten ausgelöst werden konnte. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die untersuchten Spezies. Wir haben untersucht, ob der Biosynthese der 3,4-Dihydroisocumarine und der δ -Lactone verwandte Aufbauwege zugrunde liegen.

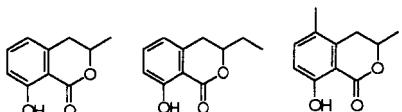
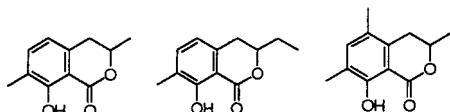
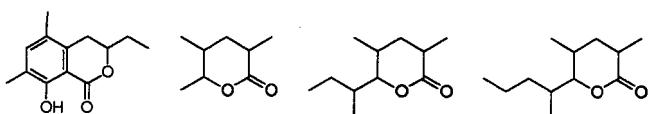
Bei sehr vielen Spezies wurde 3,4-Dihydro-8-hydroxy-3-methylisocumarin (Mellein) **1** nachgewiesen, das in der Natur weit

[*] Prof. Dr. H. J. Bestmann, Dr. E. Übler
Institut für Organische Chemie der Universität
Henkestraße 42, D-91054 Erlangen
Telefax: Int. + 9131/85-6864

Prof. Dr. B. Hölldobler
Theodor-Boerner-Institut
Lehrstuhl für Verhaltensphysiologie und Soziobiologie der Universität
D-97074 Würzburg

[**] Pheromone, 107. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Wir danken Herrn Dr. Kunesch für Anregungen. – 106. Mitteilung: E. Janssen, H. J. Bestmann, B. Hölldobler, F. Kern, K. Tsuji, *J. Chem. Ecol.*, im Druck.

- [1] J. B. Lambert, L. Kania, S. Zhang, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1191–1201.
- [2] J. B. Lambert, S. Zhang, *Organometallics* **1994**, 13, 2430–2443, zit. Lit.
- [3] Z. Xie, J. Manning, R. W. Reed, R. Mathur, P. D. W. Boyd, A. Benesi, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2922–2928, zit. Lit.
- [4] C. Maerker, J. Kapp, P. von R. Schleyer in *Organosilicon Chemistry II* (Hrsg.: N. Auner, J. Weis), VCH, Weinheim, 1996, S. 329–359.

**1****2****3****4****5****6****7****8****9****10**

verbreitet ist.^[5] So kommt **1** in *Aspergillus*-Arten und in Insekten vor wie der orientalischen Fruchtmotte *Grapholita molesta* Busck,^[6] in der Wachsmotte *Aphomia sociella* L.,^[7] in *Rhytidoponera metallica*^[8] sowie in den Mandibeldrüsen einiger Ameisenarten wie *Camponotus pennsylvanicus*, *C. herculeanus* und *C. noveboracensis*,^[9] denen wir durch unsere Untersuchungen noch *C. rufipes* und *C. silvicola* hinzufügen können.^[4c, g] Es war nicht auszuschließen, daß die untersuchten Ameisen z. B. mit dem Futter Mellein aufnehmen, das dann im Verdauungstrakt am aromatischen Ring an verschiedenen Positionen methyliert und danach in den Rektalblasen als Spurpheromon gespeichert wird. Wir haben daher ein (*R,S*)-D₅-Mellein **D₅-1** (Abb. 1) in

Anlehnung an Lit.^[10] synthetisiert und an *C. silvicola*, *C. rufipes* sowie *L. niger* verfüttert, die methylierte Melleine als Spurpheromon nutzen. Nach einer Inkubationszeit von vierzehn Tagen wurden die Rektalblasen der Versuchstiere herauspräpariert und mit der Festprobengebetechnik^[11] gaschromatographisch-massenspektrometrisch (GC-MS) analysiert. Es wurden in allen Fällen größere Mengen an **D₅-1** festgestellt, so daß dessen Aufnahme in den Tierkörper bewiesen ist. Die als Spurpheromone nachgewiesenen aromatischen kernmethylierten Melleine (Tabelle 1) enthielten allerdings kein Deuterium.

In einem weiteren Experiment wurde den Tieren der Methylgruppenüberträger D₃-Methionin **11** verabreicht. Die anschließenden Analysen der Rektalblasen lieferten keinen Hinweis auf den Einbau von CD₃-Gruppen in die Spurpheromone. Damit werden diese Signalstoffe nicht durch Methylierung des Melleins im Verdauungstrakt der Ameisen gebildet.

Da Biosynthesestudien bei *Aspergillus melleus*^[12] und *Rhytidoponera chalybaea*^[13] mit markiertem Acetat ergaben, daß Mellein in der Natur nach dem Polyketidweg aufgebaut werden kann, haben wir D₃-Acetat an *C. rufipes*, *C. silvicola* und *L. niger* verfüttert und die Rektalblasen der behandelten Tiere untersucht. In allen Fällen wurde eindeutig ein schwacher Einbau von Deuterium in die Pheromone festgestellt: Im Massenspektrum trat jeweils ein Molekülion mit erhöhter Massenzahl *M* + *X* (*X* = 1–6) auf. Wegen der niedrigen Konzentration an markierten 3,4-Dihydroisocumarinen konnte allerdings die Position der Markierung nicht mit Sicherheit ermittelt werden.

Die Methylgruppen am aromatischen Kern der untersuchten Pheromone können kaum aus dem Acetat stammen. Um zu prüfen, ob sie durch Einbau von Propionat entstehen, haben wir β-D₃-Propionsäure **12** hergestellt und als Natriumsalz an die genannten Arten verfüttert. Bei der nach 14-tägiger Inkubationszeit durchgeführten Untersuchung der Rektalblaseninhaltsstoffe, richteten wir unser Augenmerk insbesondere auf **6** und die entsprechende Homoverbindung **7**, die sowohl in *C. silvicola* als auch in *L. niger* vorkommen, sowie auf **4** und **5** aus *C. rufipes*. Im Gaschromatogramm traten vor den Signalen

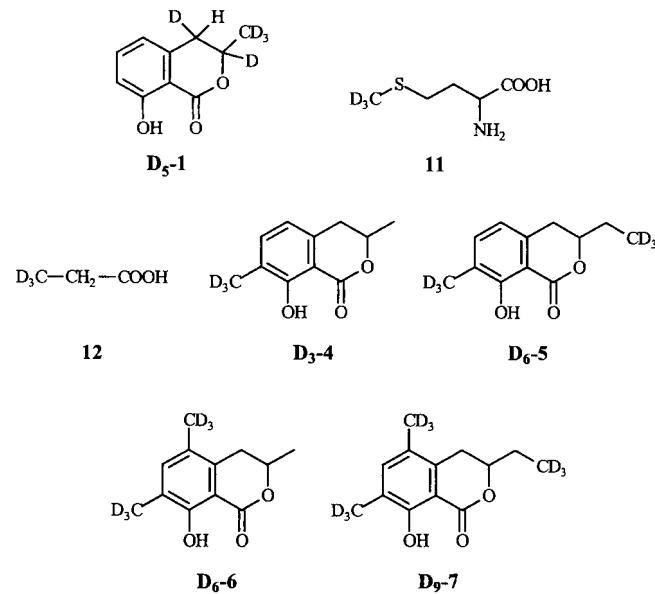


Abb. 1. Deuteriummarkierte Testsubstanzen und analysierte 3,4-Dihydroisocumarine nach Fütterung mit CD₃CH₂COOH.

Tabelle 1. In Rektalblasen von Ameisen der Unterfamilie Formicinae identifizierte 3,4-Dihydroisocumarine **1–7** und δ-Lactone **8–10** (+ + = Substanz löst im Biotest Spurfolgeverhalten aus; + = Substanz nur als Rektalblaseninhaltsstoff nachgewiesen).

Art	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>C. silvicola</i> [4 c, g]	+	+	+			++	++			
<i>C. rufipes</i> [4 c, g]	+			++	+	+				
<i>C. inequalis</i> [4 h]						++				
<i>C. herculeanus</i> [4 b]						+		++		++
<i>C. ligniperdus</i> [4 f]						+		++	++	++
<i>C. vagus</i> [4 f]							++			
<i>C. pennsylvanicus</i> [4 f]							++	+		
<i>C. socius</i> [4 f]							+			
<i>C. atriceps</i> [4 d]										++
<i>C. floridanus</i> [4 d]				+						
<i>L. niger</i> [4 a]								++	+	
<i>L. fuliginosus</i> [4 e]				++						
<i>F. rufa</i> [4 a]				++						
<i>F. sanguinea</i> [4 a]						+	+			
<i>F. fusca</i> [4 a]				+				+		

der Isocumarine neue Peaks auf, die laut GC-MS eindeutig den deuterierten Verbindungen zuzuordnen sind: Die Molekülionen von **4** sind um drei, die von **5** und **6** um sechs und die von **7** um neun Masseneinheiten erhöht. Nach dem Zerfallsschema des Massenspektrums wurden in den aromatischen Ring und die Ethylseitenkette (bei **5** und **7**) der Dihydroisocumarine CD₃-Gruppen eingebaut. Die charakteristischen Fragmente der natürlichen und der deuterierten Pheromone **4** und **6** sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2. MS-Daten (EI, 70 eV) von undeuterierten und deuterierten 3,4-Dihydroisocumarinen nach Verfütterung von CD₃CH₂COOH.

Fragment	D ₃ - 4 (%)	4 (%)	D ₆ - 6 (%)	6 (%)
M ⁺	195(100)	192(100)	212(100)	206(100)
M ⁺ - H ₂ O	177(33)	174(42)	194(20)	188(17)
M ⁺ - C ₂ H ₅	166(18)	163(22)	183(23)	177(24)
M ⁺ - H ₂ O - CH ₃ [a]	162(13)	159(26)	179(10)	173(25)
M ⁺ - H ₂ O - CD ₃ [b]	159(1)	-	176(6)	-
M ⁺ - CH ₃ CHO	151(39)	148(42)	168(20)	162(19)
M ⁺ - H ₂ O - CO	149(9)	146(12)	166(6)	160(6)
M ⁺ - H ₂ O - CH ₃ - CO [a]	134(2)	131(13)	151(7)	145(15)
M ⁺ - H ₂ O - CD ₃ - CO [b]	131(1)	-	148(5)	-
M ⁺ - CH ₃ CHO - CO	123(15)	120(15)	140(9)	134(12)

[a] 3-Methylfragmentierung und bei **4** und **6** zusätzlich 7-Methylfragmentierung (ortho-Effekt) [4]; [b] 7-CD₃-Fragmentierung (ortho-Effekt) [4a].

Somit werden bei der Biosynthese der 3,4-Dihydroisocumarin-Spurpheromone der Ameisenunterfamilie Formicinae sowohl Acetat als auch Propionat eingebaut, wobei anzunehmen ist, daß ein Polyketidweg beschritten wird (Abb. 2). Für den

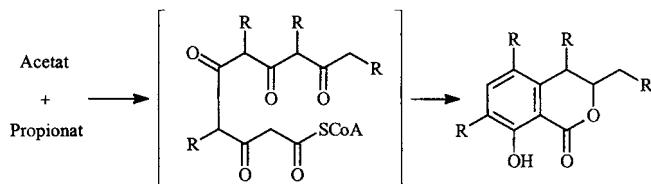


Abb. 2. Biosynthesemodell der 3,4-Dihydroisocumarine; R = H: Einbau von Acetat, R = CH₃: Einbau von Propionat.

Aufbau von **4** würden demnach ein Acetyl-CoA, drei Malonyl-CoA und ein Methylmalonyl-CoA, für **6** ein Acetyl-CoA, zwei Malonyl-CoA und zwei Methylmalonyl-CoA, für **5** ein Propionyl-CoA, drei Malonyl-CoA und ein Methylmalonyl-CoA und für **7** ein Propionyl-CoA, zwei Malonyl-CoA und zwei Methylmalonyl-CoA benötigt. Durch GC-MS wurden neben **6** auch Verbindungen nachgewiesen, die nur eine CD₃-Gruppe aufweisen, d. h. bei deren Biosynthese ein deuteriertes und ein undeuteriertes Propionat verwendet wurde. Der Anteil an deuterierten Verbindungen, die während der Fütterungsperiode entstanden, liegt bei 30 bis 40%.

Vom Standpunkt der Evolution der Biogenese wäre es sehr sinnvoll, wenn auch die δ-Lactone, die zweite Klasse von Spurpheromonen, die in den Rektalblasen von Formicinae vorkommen, in analoger Weise über den Lipidstoffwechsel biosyntheti-

siert werden. Wir haben daher *C. ligniperdus* und *C. herculeanus*, die beide die Lactone **8** und **10** (für die erstgenannte Art zusätzlich **9**) als Spurpheromone nutzen (Tabelle 1), mit dem deuterierten Propionat **12** gefüttert. Die Versuchstiere wurden nach vierzehn Tagen aufgearbeitet. Die gaschromatographische Untersuchung ergab, daß bei beiden Arten vor den Peaks für **8** und **10**, die Signale für die Verbindungen mit eingebauten CD₃-Gruppen auftreten. Bei **9** war dies wegen der sehr geringen Menge, in der die Verbindung produziert wird, weniger gut zu erkennen. Die Molekülionen waren bei **8** um sechs, bei **9** um neun und bei **10** um zwölf Masseneinheiten erhöht. Aus dem Zerfallsschema gehen klar die Strukturen von **D₆-8**, **D₉-9** und **D₁₂-10** hervor (Tabelle 3).

Tabelle 3. MS-Daten (EI, 70 eV) von undeuterierten und deuterierten δ-Lactonen nach Verfütterung von CD₃CH₂COOH.

Fragment	D ₆ - 8 (%)	8 (%)	D ₉ - 9 (%)	9 (%)	D ₁₂ - 10 (%)	10 (%)
M ⁺	148(1)	142(2)	193(<1)	184(2)	210(1)	198(2)
M ⁺ - C ₃ H ₆	-	100(4)	-	142(17)	-	156(19)
M ⁺ - C ₃ D ₃ H ₃	103(2)	-	148(8)	-	165(12)	-
M ⁺ - 6-Alkyl	133(1)	127(2)	133(100)	127(100)	133(100)	127(100)
M ⁺ - 6-Alkyl - CO	105(1)	99(1)	105(21)	99(23)	105(27)	99(28)
M ⁺ - CH ₃ CHO	104(20)	98(23)	-	-	-	-
M ⁺ - CH ₃ CHO - CO	76(12)	70(14)	-	-	-	-
M ⁺ - C ₃ H ₆ - CO ₂	-	56(100)	-	98(15)	-	112(2)
M ⁺ - C ₃ D ₃ H ₃ - CO ₂	59(100)	-	104(13)	-	121(2)	-
CH ₃ CHCO	-	56(100)	-	56(37)	-	56(42)
CD ₃ CHCO	59(100)	-	59(20)	-	59(32)	-

Damit ist bewiesen, daß auch die Lactone aus dem Lipidstoffwechsel unter Verwendung von Acetat und vor allem Propionat aufgebaut werden (Abb. 3). Der Anteil der deuterierten Pheromonlactone ist mit bis zu 85% erheblich.

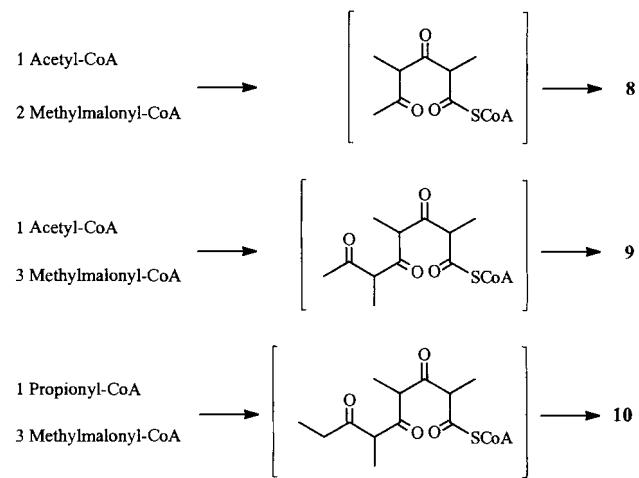


Abb. 3. Biosynthesemodelle der 3,5-Dimethyl-6-alkyl-tetrahydro-2H-pyran-2-one (δ-Lactone).

Während bei den 3,4-Dihydroisocumarinen die Biosynthese über Pentaketide mit mindestens einer Acetyl- und einer variablen Zahl an Propionyleinheiten verläuft, werden für den Aufbau der δ -Lactone drei oder vier Carbonsäureeinheiten benötigt, wobei die Zahl der verwendeten Propionatbausteine überwiegt. Acetat ist nicht essentiell, es können auch nur Propionateinheiten (wie bei der Bildung von **10**) verwendet werden.

Noch nicht eindeutig geklärt ist die Frage, ob an der Biosynthese der Spurpheromone Endosymbionten beteiligt sind.^[17] Orientierende Untersuchungen durch Fütterungsversuche mit Antimykotika und Antibiotika ergaben, daß die verabreichten Verbindungen keinen Einfluß auf die Bildung der Pheromone ausüben.

Eingegangen am 8. Juli 1996 [Z9304]

Stichworte:

Biosynthese · Lipide · Pheromone

- [1] B. Hölldobler, E. O. Wilson, *The Ants*, Springer, Berlin, 1990.
- [2] B. D. Jackson, E. D. Morgan, *Chemecology* 1993, 4, 125–144.
- [3] Zur Biosynthese von Substanzen, die den Abwehrstoffen zugeordnet werden, siehe: G. M. Happ, J. Meinwald, *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 2507–2508; A. Hefetz, M. S. Blum, *Science* 1978, 201, 454–455; J. H. Kim, R. F. Toia, *J. Nat. Prod.* 1989, 52, 63–66; B. Renson, P. Merlin, D. Dalozze, J. C. Breakman, Y. Roisin, J. M. Pastels, *Can. J. Chem.* 1994, 72, 105–109.
- [4] a) H. J. Bestmann, F. Kern, D. Schäfer, M. C. Witschel, *Angew. Chem.* 1992, 104, 757–758; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, 31, 795–796; b) H. J. Bestmann, U. Haak, F. Kern, B. Hölldobler, *Naturwissenschaften* 1995, 82, 142–144; c) E. Übler, F. Kern, H. J. Bestmann, B. Hölldobler, A. B. Attygalle, *ibid.* 1995, 82, 523–525; d) U. Haak, B. Hölldobler, H. J. Bestmann, F. Kern, *Chem. Ökol.*, im Druck; e) F. Kern, R. W. Klein, E. Janssen, H. J. Bestmann, D. Schäfer, U. Maschwitz, A. B. Attygalle, *J. Chem. Ecol.*, im Druck; f) U. Haak, Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg, 1995; g) E. Übler, Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg, 1996; h) J. Tenschert, Diplomarbeit, Universität Erlangen-Nürnberg, 1995.
- [5] R. A. Hill in *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, Vol. 49 (Hrsg.: W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, C. Tamm), Springer, New York, 1986, S. 1–78.
- [6] T. C. Baker, R. Nishida, W. L. Roelofs, *Science* 1981, 214, 1359–1361.
- [7] G. Kunesch, P. Zagatti, A. Pouvreau, R. Cassini, *Z. Naturforsch. C* 1987, 42, 657–659.
- [8] J. J. Brophy, G. W. K. Cavill, W. D. Plant, *Insect Biochem.* 1981, 11, 307–310; *ibid.* 1984, 14, 738.
- [9] T. H. Jones, H. M. Fales, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5439–5440.
- [10] a) R. S. Mali, P. G. Jagtap, S. G. Tilve, *Synth. Commun.* 1990, 20, 2641–2652; b) R. S. Mali, P. G. Jagtap, S. R. Patil, P. N. Pawar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 883–884.
- [11] a) E. D. Morgan, L. J. Wadham, *J. Chromatogr. Sci.* 1972, 10, 528–529; b) A. B. Attygalle, M. Herrig, O. Vostrowsky, H. J. Bestmann, *J. Chem. Ecol.* 1987, 13, 1299–1311.
- [12] a) J. S. E. Holker, T. F. Simpson, *J. Chem. Soc. Perkin 1* 1981, 1397–1400; b) C. Abell, M. J. Garson, F. J. Lepper, J. Staunton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1011–1013; c) C. Abell, D. M. Doddrell, M. J. Garson, E. D. Laue, J. Staunton, *ibid.* 1983, 694–696.
- [13] C. M. Sun, R. F. Toia, *J. Nat. Prod.* 1993, 56, 953–956.

Asymmetrische Mannich-Synthese von β -Aminosäuren mit neuen stereogenen Zentren in α - und β -Position**

Horst Kunz,* Andreas Burgard und
Dirk Schanzenbach

Professor Leopold Horner zum 85. Geburtstag gewidmet

Chirale β -Aminosäuren sind wichtige Bausteine von Natur- und Wirkstoffen, z. B. Peptiden,^[1] Antibiotika^[2] und Cytostatika wie Taxol.^[3] Sie können darüber hinaus in β -Lactame umgewandelt werden, eine bedeutsame Klasse von Antibiotika.^[4] Daher hat das Interesse an asymmetrischen Synthesen von chiralen β -Aminosäuren in jüngster Zeit stark zugenommen.^[5] Abgesehen von stereokonservativen Verfahren, die meistens von enantiomerenreinen α -Aminosäurederivaten^[5, 6] ausgehen, wurden insbesondere Additionen von Aminen und Amiden an α, β -ungesättigte Carbonsäurederivate^[5, 7] und Reaktionen von Iminen mit Esterenolat-Äquivalenten^[5, 8–12] für die stereoselektiven Synthesen dieser Verbindungen verwendet. β -Aminosäuren mit stereogenen Zentren in α - und β -Position wurden durch Michael-Addition und anschließende Alkylierung erhalten.^[13] Alternativ können chirale Esterenolate^[8, 10–12] mit Iminen umgesetzt werden, wobei oft β -Lactame direkt entstehen,^[11, 12] aber auch β -Aminosäurethioester als Zwischenprodukte^[10] sowie *N*-Aryl- β -aminosäureester^[8] isoliert wurden.

Durch die Zinkchlorid-katalysierte Mannich-Reaktion von 2,2-disubstituierten Silylketenacetalen mit *N*-Galactosylaldiminen können β -Aminosäureester in hohen Ausbeuten und mit hoher Diastereoselektivität erhalten werden.^[9] Weiterer Vorteil dieser Synthese ist, daß das Auxiliar durch einfache Acidolyse der *N*-glycosidischen Bindung von den Produkten abgespalten und zurückgewonnen werden kann. Leider ließ sich dieser Prozeß nicht mit gleichem Erfolg auf prochirale monosubstituierte Silylketenacetate übertragen. Vermutlich katalysiert Zinkchlorid bei den sterisch weniger anspruchsvollen Silylketenacetalen eine rasche O → C-Silylwanderung, noch ehe der Angriff am Imin erfolgt.

Ein allgemeiner stereoselektiver Zugang zu β -Aminosäuren mit zwei neuen stereogenen Zentren (in α - und β -Position) wird ermöglicht, wenn die *N*-Galactosylimine **1** mit Bis-*O*-trimethylsilylketenacetalen **2**^[14] in Gegenwart von Zinkchlorid in Tetrahydrofuran umgesetzt werden (Tabelle 1).

Ausbeute und Diastereoselektivität sind bei dieser Mannich-Reaktion zweier prochiraler Verbindungen in der Regel hoch. Durchweg werden nur zwei von vier möglichen Diastereomeren gebildet, wobei in den meisten Fällen eines stark überwiegt. Auffällig ist, daß sowohl **1e** als auch **1a** wenig reaktiv sind und erst bei ca. 0 °C umgesetzt werden. Dennoch verläuft die Reaktion von **1a** mit **2a** zu **3a** mit exzellenter Diastereoselektivität. Gleicher gilt für die Imine substituierter Benzaldehyde, wenn sie mit **2a** umgesetzt wurden. In den gebildeten Produkten **3b–d** konnte das zweite Diastereomer nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Die *N*-Galactosylimine **1b–d**, **1f** und **1g** reagieren auch

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dr. A. Burgard, Dr. D. Schanzenbach^[+]
Institut für Organische Chemie der Universität
D-55099 Mainz
Telefax: Int. + 6131/39-4786
E-mail: hokunz@goofy.zdv.uni-mainz.de

[+] Neue Adresse:
Institut für Organische Chemie und Strukturanalytik der Universität
Am Neuen Palais 10, D-14469 Potsdam

[**] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Forschung und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.