

Chirale Piperidinderivate**Stereoselektive Festphasensynthese von chiralen
Piperidinderivaten an einem immobilisierten
Galactoseauxiliar*****Gernot Zech und Horst Kunz**

Insbesondere für die Wirkstoffforschung^[1] gewinnt die organische Synthese an der Festphase nach den Prinzipien der kombinatorischen Chemie stark an Bedeutung.^[2] Obwohl enantiomerenreine Stoffe für die Gewinnung von Pharmaka wichtig sind,^[3] ist die stereoselektive Synthese an der festen Phase bislang kaum entwickelt. Neben polymergebundenen chiralen Liganden und Katalysatoren^[4] wurden vereinzelt trägergebundene chirale Auxiliare und deren Anwendung in Aldolkondensationen,^[5] konjugierten Additionen,^[6] 1,3-dipolaren Cycloadditionen^[7] oder radikalischen Allylierungen^[8] beschrieben.

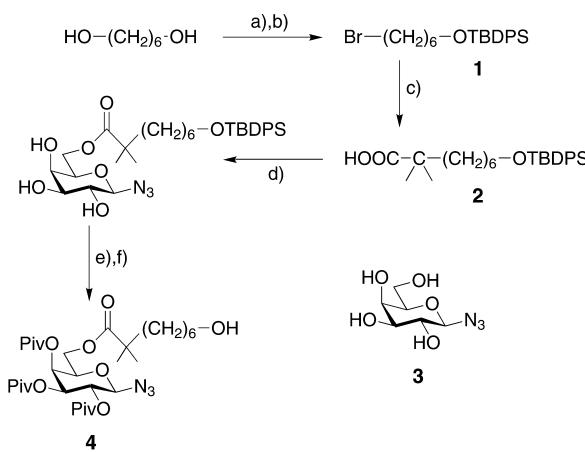
Wir berichteten bereits über die Synthese eines immobilisierten Galactosylamins als Auxiliar und dessen Anwendung in stereoselektiven Ugi-Reaktionen an der festen Phase.^[9] Hierbei wurde ein Galactosylazid als Vorstufe über die sterisch anspruchsvolle $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetramethylazelainsäure an hydroxyfunktionalisierte Polymere, z. B. Wang-Harz, gebunden und anschließend an der festen Phase zum Galactosyamin reduziert. Nachteile dieser Verankerung für die Anwendung in anderen Festphasenreaktionen sind die Säurelabilität des Wang-Ankers und die niedrige Belegungsdichte des Polymers mit dem Galactosyamin.

In dieser Zuschrift beschreiben wir diastereoselektive Domino-Mannich-Michael-Kondensationen^[10] an einem Galactosyamin als Auxiliar, dessen Anbindung an das Harz Lewis-Säure-katalysierte Reaktionen und Umsetzungen mit metallorganischen Verbindungen zulässt. Dazu wurde ein polymergebundenes Chlordiisopropylsilan^[11,12] über einen hydroxyfunktionalisierten Abstandshalter (Spacer) mit dem Kohlenhydratauxiliar verknüpft, sodass sich die Produkte nach erfolgter Reaktion unter milder Fluoridolyse von der

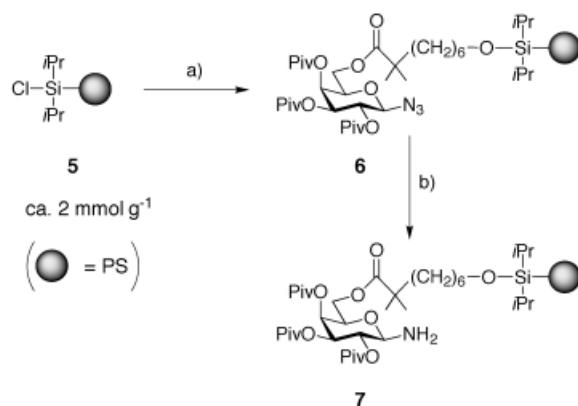
[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. G. Zech
Institut für Organische Chemie der Universität Mainz
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-39-24786
E-mail: hokunz@mail.uni-mainz.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. G.Z. dankt dem FCI für ein Doktorandenstipendium.

Festphase abspalten lassen.^[13] Eine derartige Bindung von Substraten über sterisch anspruchsvolle Silylether ist stabil gegenüber vielen metallorganischen Reagentien. Ähnliche Anker sind bereits in der Synthese von Oligosacchariden,^[14] Polyketiden^[15] und Prostaglandinen^[16] verwendet worden. Zur Synthese des zu immobilisierenden Galactose-Auxiliars wurde 1,6-Hexandiol zunächst mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid monosilyliert, die verbleibende Hydroxygruppe nach Appel in das Bromid **1** überführt und anschließend mit dem Dianion der Isobuttersäure zur α,α -verzweigten Octansäure **2** umgesetzt. Das aus **2** erhaltene Säurechlorid wurde regioselektiv mit der primären Hydroxygruppe des Galactosylazids **3** verestert. Nach Pivaloylierung^[17] der verbleibenden Hydroxygruppen und Entfernung der Silylschutzgruppe konnte das Galactosylazid **4** über die aus sechs Methylengruppen bestehende Spacereinheit an das polymergebundene Chlorsilan **5** gekuppelt werden (Schema 2). Da **5** (Synthese nach Lit. [11]) eine hohe Beladung von ca.



Schema 1. Lösungssynthese von **4**. a) TBDPSCl, Imidazol, DMF, 20°C, 88%; b) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 0°C–20°C, 85%; c) Me₂C=C(OLi)₂, THF, -20–40°C, 77%; d) 1. C₂O₂Cl₂, CH₂Cl₂, 20°C, 2. β -D-Galactopyranosylazid (**3**), Pyridin, DMAP, 60°C, 49%; e) PivCl, Pyridin, 60°C, 85%; f) TBAF·3H₂O, THF, 20°C, 85%. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, DMF = Dimethylformamid, THF = Tetrahydrofuran, DMAP = 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin, Piv = Pivaloyl (*t*BuCO), TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.



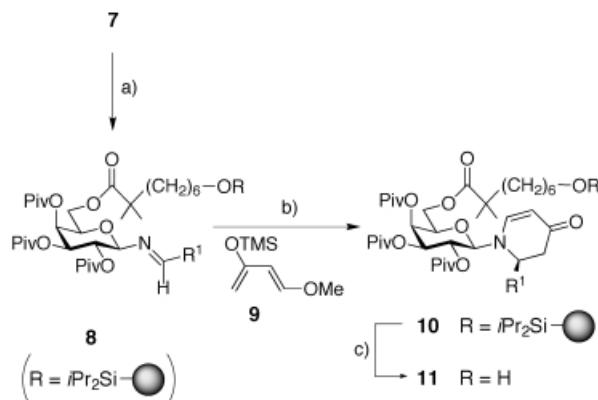
Schema 2. Synthese des immobilisierten Galactosylamins. a) 1. Imidazol, **4** (0.25 Äquiv.), CH₂Cl₂, 20°C, 12 h, 2. Zugabe von MeOH, 24 h; b) 1,3-Propandithiol, NEt₃ (je 10 Äquiv.), DMF, 20°C, 12 h. PS = Polystyrol.

2 mmol g⁻¹ aufwies, genügte es, für eine angestrebte Belegungsdichte von etwa 0.4 mmol g⁻¹ das zu kupplende Galactosylazid **4** im Unterschuss (0.25 Äquivalente) zuzugeben, um eine nahezu quantitative Kupplung von **4** zu erreichen. Nach der Methanolysen der verbleibenden Chlorsilangruppen erhielt man das polymergebundene Galactosylazid **6** mit einer Beladung von etwa 0.38 mmol g⁻¹, was einer durchschnittlichen Belegung von jedem zehnten Styrolkern mit dem Kohlenhydrat entspricht (Schema 2).^[18] Die Reduktion des Galactosylazids mit je zehn Äquivalenten 1,3-Propandithiol und Triethylamin in Dimethylformamid (DMF) lieferte das polymergebundene Galactosylamin **7** quantitativ und ohne Anomerisierung. Die Kupplung mit dem Glycosylazid und die Azidreduktion wurden IR-spektroskopisch verfolgt ($\tilde{\nu}_{\text{C=O}} = 1742 \text{ cm}^{-1}$, $\tilde{\nu}_{\text{Azid}} = 2116 \text{ cm}^{-1}$).

Mit dem so erhaltenen Galactosylamin **7** wurden zunächst einige Modell-Ugi-Reaktionen durchgeführt, um die Reaktions- und Abspaltungsbedingungen an dieser bereits an fester Phase erprobten Reaktion zu optimieren. Die Fluoridolyse mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) lieferte die entsprechenden Ugi-Kondensationsprodukte in hohen Ausbeuten und Diastereomerenüberschüssen (80–92% *de*), die denen analoger Synthesen in Lösung^[19] und an fester Phase^[9] entsprachen.

Ermutigt durch diese Ergebnisse wurde das immobilisierte Galactosylamin **7** auch in der stereoselektiven Synthese von Heterocyclen eingesetzt. Die Domino-Mannich-Michael-Kondensation von Glycosyliminen mit dem elektronenreichen Danishefsky-Dien eröffnet einen stereoselektiven Zugang zu 2-substituierten *N*-Galactosyl-5,6-didehydropiperidinen,^[10] welche wertvolle Bausteine zur Synthese von Stickstoffheterocyclen sind.^[20]

Bislang gibt es drei Ansätze zur kombinatorischen Synthese von Didehydropiperidin-4-onen, die auf unterschiedlichen Methoden basieren, allesamt jedoch zu racemischen Produkten führen.^[21] Im hier beschriebenen ersten stereoselektiven Zugang zu chiralen Didehydropiperidinen an der festen Phase wurde das immobilisierte Galactosylamin-Auxiliar **7** durch säurekatalysierte Kondensation mit Aldehyden mit hoher *E*-Isomeren- und β -Anomerien-Reinheit in die



Schema 3. Festphasensynthese von Didehydropiperidinen.

a) R¹CHO (5 Äquiv.), AcOH (10 Äquiv.), Toluol, 20°C, 6 h; b) Danishefsky-Dien **9** (10 Äquiv.), ZnCl₂ (5 Äquiv.), THF, 20°C, 48 h; c) TBAF·3H₂O (5 Äquiv. bezogen auf Silyleinheiten), AcOH (1.7 Äquiv.), THF, 20°C, 48 h.

entsprechenden Galactosylimine **8** überführt (Schema 3). Es sollte hierbei erwähnt werden, dass analoge Bedingungen bei der Reaktion in Lösung zu einer weitgehenden irreversiblen Anomerisierung zum thermodynamisch stabileren und unreaktiveren α -Imin führten. Der Einsatz des in der Festphasensynthese als wasserentziehendes Reagens bewährten Orthoameisensäuretrimethylesters^[22] führte laut IR-Spektrum nur zu unzureichender Iminbildung. Die nachfolgende Domino-Mannich-Michael-Kondensation mit dem Danishefsky-Dien **9** führte bei Raumtemperatur zu den festphasengebundenen Didehydropiperidinonen **10**, die mit TBAF (1M in THF, mit AcOH gepuffert) vom polymeren Träger abgespalten wurden. Die Analyse der so erhaltenen Rohprodukte **11**^[23] über HPLC-MS zeigte, dass die Produkte trotz der relativ hohen Temperatur (22°C) mit erstaunlich hoher Reinheit, Ausbeute und Diastereoselektivität gebildet wurden (Tabelle 1). Die Diastereomerenüberschüsse bei den aliphatisch substituierten Didehydropiperidinonen **11l–o** und **11q** waren stets niedriger als die der aromatisch substituierten. Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur bewirkte nur eine geringfügige Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses.

Die so stereoselektiv zugänglichen festphasengebundenen Didehydropiperidinone **10** wurden zur weiteren Funktionalisierung in konjugierten Additionen eingesetzt. Die Umsetzung mit L-Selectride lieferte zunächst unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nur Gemische von 1,2- und 1,4-reduzierten Produkten. Führte man die Reduktion aber in Gegenwart der oxygenophilen Lewis-Säure MAD (Bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxy)methylaluminium)^[24] durch, so ließen sich nach Abspaltung von den Harzen **12a–e** die chemoselektiv 1,4-reduzierten Piperidinone **13a–e** isolieren (Schema 4, Tabelle 2). Die Abspaltung vom harzgebundenen Auxiliar unter Bildung der entsprechenden Piperidintrifluoracetate kann, wie am Beispiel der Ablösung des Piperidinons von Harz **12c** gezeigt wurde, mit verdünnter Trifluoressigs-

Tabelle 1: Diastereoselektive Didehydropiperidinon-Synthese an der festen Phase nach Schema 3.

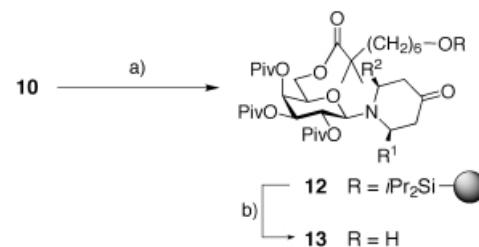
Verb.	R	Ausb. [%] ^[a]	Reinheit [%] ^[b]	D.V. ^[b]
11a	C ₆ H ₅	77	98	97:3
11b	p-Cl-C ₆ H ₄	77	92	97:3
11c	p-O ₂ N-C ₆ H ₄	40	80	94:6
11d	p-F-C ₆ H ₄	73	97	98:2
11e	m-F-C ₆ H ₄	n.b.	91	100:0
11f	p-NC-C ₆ H ₄	75	93	99:1
11g	p-F ₃ C-C ₆ H ₄	81	97	98:2
11h	2-Cl-6-F-C ₆ H ₃	49	89	93:7
11i	m-Br-C ₆ H ₄	57	95	99:1
11j	p-Br-C ₆ H ₄	n.b.	97	96:4
11k	p-MeO-C ₆ H ₄	80	98	98:2
11l	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	50	83	90:10
11m	n-C ₇ H ₁₅	57	74	89:11
11n	n-C ₅ H ₁₁	76	95	87:13
11o	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	61	88	84:16
11p	CH(CH ₃) ₂	70	92	98:2
11q	CH ₃	73	90	80:20

[a] Ausbeute an Rohprodukt (über vier Stufen), bezogen auf die Beladung von **6**. [b] Bestimmt über HPLC-MS (ELS-/UV-Detektion). D.V.=Diastereomerenverhältnis, n.b.=nicht bestimmt, ELS=Evaporative light scattering (Lichtstreuung).

Tabelle 2: Konjugierte Hydrid- oder Cuprataddition an polymergebundene Enone nach Schema 4.

Verb.	R ¹	R ²	Ausb. [%] ^[a]	Reinheit [%] ^[b]	cis/trans ^[b]
13a	p-Cl-C ₆ H ₄	H	34	65	—
13b	m-F-C ₆ H ₄	H	53	95	—
13c	p-F ₃ C-C ₆ H ₄	H	n.b.	83	—
13d	p-Br-C ₆ H ₄	H	38	82	—
13e	CH(CH ₃) ₂	H	60	70	—
13f	m-F-C ₆ H ₄	nBu	75	49	98:2
13g	p-F ₃ C-C ₆ H ₄	nBu	76	61	93:7
13h	m-Br-C ₆ H ₄	nBu	71	78	95:5
13i	2-Cl-6-F-C ₆ H ₃	Me	67	78	96:4

[a] Ausbeute an Rohprodukt (über fünf Stufen), bezogen auf die Beladung von **6**. [b] Bestimmt über HPLC-MS (ELS-/UV-Detektion). n.b.=nicht bestimmt.



Schema 4: Konjugierte Hydrid- oder Cuprataddition an polymergebundene Enone **10**. a) Für R²=H: L-Selectride (10 Äquiv.), MAD (20 Äquiv.), THF/Toluol, -20°C, 4 h; für R²=Alkyl: (R²)₂Cu(CN)Li₂ (15 Äquiv.), BF₃·OEt₂ (15 Äquiv.), THF, -60°C→-15°C, 14 h; b) TBAF-3H₂O (5 Äquiv. bezogen auf Silyleinheiten), AcOH (1.7 Äquiv.), THF, 20°C, 48 h.

säure in Gegenwart von Dimethylsulfid und Wasser vorgenommen werden. In diesem Falle wurde das entsprechende Piperidinon mit 52 % Ausbeute isoliert. Die Bedingungen sind so mild, dass die säureempfindliche Bindung des Auxiliars an das Harz unangetastet bleibt. Die Freisetzung der Piperidinone aus den *N*-Galactosyl-Derivaten **13** ist nach den schon früher beschriebenen Verfahren möglich.^[10]

Da 2,6-disubstituierte Piperidine ein weit verbreitetes Strukturmotiv in Naturstoffen bilden, sind wir auch an einer stereoselektiven Festphasensynthese dieser Substanzklasse interessiert. Von zahlreichen untersuchten Cupratreagentien waren die cyanomodifizierten Gilman-Reagentien (Lipshutz-Cuprate)^[25] in Gegenwart von BF₃·OEt₂ bezüglich Reaktivitätsprofil und Diastereoselektivität am besten für die konjugierte Cuprataddition an polymergebundene Enone **10** geeignet. Die Abspaltung vom polymeren Träger lieferte die *N*-galactosylierten 2,6-disubstituierten Piperidinone **13f–i** in guten Ausbeuten und ausgezeichneter *cis*-Selektivität (Schema 4, Tabelle 2).

Die hier beschriebene fluoridlabile Verankerung des Galactosylamins als festphasengebundenes Auxiliar und dessen Anwendung in Domino-Mannich-Michael-Kondensationen ergibt sogar bei Raumtemperatur nahezu diastereomerenreine Produkte, die ohne umfangreiche Trennoperationen eine hohe Reinheit aufweisen. Die an fester Phase stereoselektiv gebildeten Didehydropiperidinone können weiteren Funktionalisierungen unterzogen werden, wie die konjugier-

ten Additionen zeigen. Sie eröffnen somit einen breiten kombinatorischen Zugang zu chiralen Piperidin-Derivaten unterschiedlicher Struktur.

Eingegangen am 27. August 2002 [Z50054]

- [1] a) R. G. Franzén, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 195–214; b) R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 477–517; c) R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 369–418; d) B. Lou, *Drug Discovery Today* **2001**, 6, 1288–1294; e) A. Ganeshan, *Drug Discovery Today* **2002**, 7, 47–55.
- [2] a) *Combinatorial Chemistry—Synthesis, Analysis, Screening* (Hrsg.: G. Jung), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; b) *Solid-Phase Organic Synthesis* (Hrsg.: K. Burgess), Wiley, New York, **1999**; c) F. Zaragoza Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; d) P. Seneci, *Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies*, Wiley, New York, **2000**; e) *Solid-Phase Organic Syntheses, Vol. 1* (Hrsg.: A. W. Czarnik), Wiley, New York, **2001**; f) *Handbook of Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanks, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [3] a) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **2001**, 79(20), 45–56; b) A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **2002**, 80(23), 43–50.
- [4] a) S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, R. D. Wilson, D. Nasturica, *Synthesis* **2000**, 1035–1074; b) Y. R. de Miguel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 4213–4221.
- [5] A. V. Purandare, S. Natarajan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8777–8780.
- [6] C. W. Phoon, C. Abell, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2655–2658.
- [7] G. Faita, A. Paio, P. Quadrelli, F. Rancati, P. Seneci, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1265–1269.
- [8] E. J. Enholm, M. E. Gallagher, S. Jiang, W. A. Batson, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3355–3357.
- [9] K. Oertel, G. Zech, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1489–1491; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1431–1433.
- [10] a) H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1041–1042; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1067–1068; b) M. Weymann, W. Pfrengle, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Synthesis* **1997**, 1151–1160.
- [11] Das polymergebundene Chlorsilan lässt sich einfach durch direkte Lithierung von handelsüblichem Polystyrol (1% quervernetzt mit Divinylbenzol, 100–200 mesh) mit *n*BuLi und nachfolgender Umsetzung mit Dichlordiisopropylsilan mit einer Belegungsdichte von etwa 2 mmol g⁻¹ herstellen (siehe auch Lit. [12]).
- [12] M. J. Farrall, J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3877–3882.
- [13] Dies ermöglicht die Analyse der dann zueinander diastereomeren N-galactosyierten Produkte sowie eventuell entstehender Nebenprodukte und erleichtert so die Aufklärung von Reaktionsverläufen an der festen Phase.
- [14] a) S. J. Danishefsky, K. F. McClure, J. T. Randolph, R. B. Rugeri, *Science* **1993**, 260, 1307–1309; b) J. T. Randolph, K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5712–5719.
- [15] a) C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, K. Aboutayab, M. Donghi, I. Paterson, *Tetrahedron* **1998**, 54, 14999–15016; b) I. Paterson, M. Donghi, K. Gerlach, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3453–3457; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3315–3319.
- [16] a) L. A. Thompson, F. L. Moore, Y.-C. Moon, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2066–2067; b) D. R. Dragoli, L. A. Thompson, J. O'Brien, J. A. Ellman, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 534–539.
- [17] Das Vorhandensein der Pivaloylgruppe an C-2 der Galactose ist essenziell für die effektive diastereofaciale Differenzierung an Glycosylininen (Übersicht: K. Rück, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 355–377; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 336–358); die übrigen Hydroxygruppen werden aber zweckmäßig-gerweise auch pivaloyl- oder pseudopivaloylgeschützt (wie an C-6 in **4**), um die Stabilität des Auxiliars gegenüber metall-organischen Reagentien zu erhöhen.
- [18] Die Belegungsdichte errechnet sich aus dem Stickstoffgehalt einer Harzprobe, die sorgfältig gewaschen und anschließend 48 Stunden bei 40°C im Hochvakuum getrocknet wurde.
- [19] H. Kunz, W. Pfrenge, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 651–652.
- [20] H. Kunz, M. Weymann, M. Follmann, P. Allef, K. Oertel, M. Schultz-Kukula, A. Hofmeister, *Pol. J. Chem.* **1999**, 73, 15–27. *N*-Carbamoyl-5,6-didehydropiperidin-4-one und deren Funktionalisierungen wurden intensiv von Comins et al. untersucht: D. L. Comins, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1491–1500.
- [21] a) Y. Wang, S. R. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4021–4024; b) M. W. Creswell, G. L. Bolton, J. C. Hodges, M. Meppen, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3983–3998; c) B. Munoz, C. Chen, I. A. McDonald, *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, 71, 78–84.
- [22] G. C. Look, M. M. Murphy, D. A. Campbell, M. A. Gallop, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2937–2940.
- [23] Dazu wurden die vereingten Abspalt- und Waschlösungen eingeeckt, der Rückstand auf eine Kieselgelschicht aufgetragen, das Produkt mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) eluiert und der nach Abdampfen der Lösungsmittel erhaltene Rückstand über HPLC-MS untersucht.
- [24] K. Maruoka, K. Nonoshita, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5723–5726.
- [25] B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, D. M. Floyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7672–7674.