

Strukturen von 200–1000 Å Durchmesser. Durch Zugabe von Uranylacetat bei der Beschallung von Vesikellösungen aus (1b) wird auch das Vesikelinnere geschwärzt. Die Schichtdicke der nichtangefärbten Membran wurde zu 50–100 Å abgeschätzt. Interessanterweise erhält man neben Aufnahmen der Vesikel mit der üblichen statistischen Größenverteilung (Abb. 1, oben) ($\Phi = 250\text{--}1000\text{ Å}$) auch solche, die einheitlich nur Mikrovesikel ($\Phi = 250\text{--}300\text{ Å}$) zeigen (Abb. 1, Mitte). In Lösungen von (1a) beobachteten wir auch „große“ Vesikel mit rissiger Oberfläche, aus denen sich Mikrovesikel ablösten (Abb. 1, unten). Diese Aufnahmen erinnern an die von Fox lichtmikroskopisch nach-

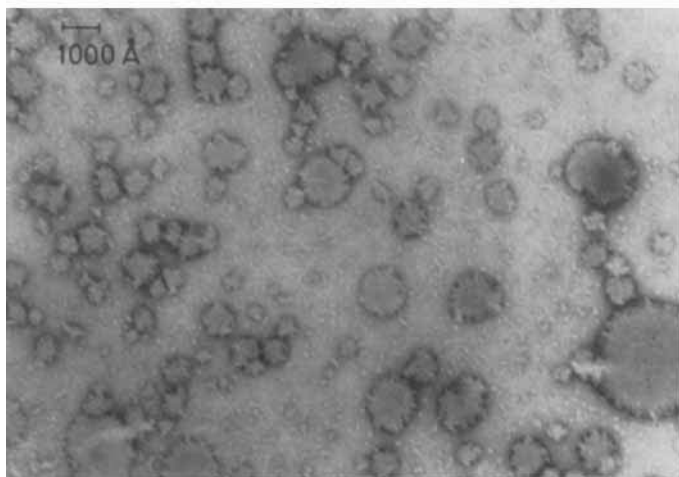
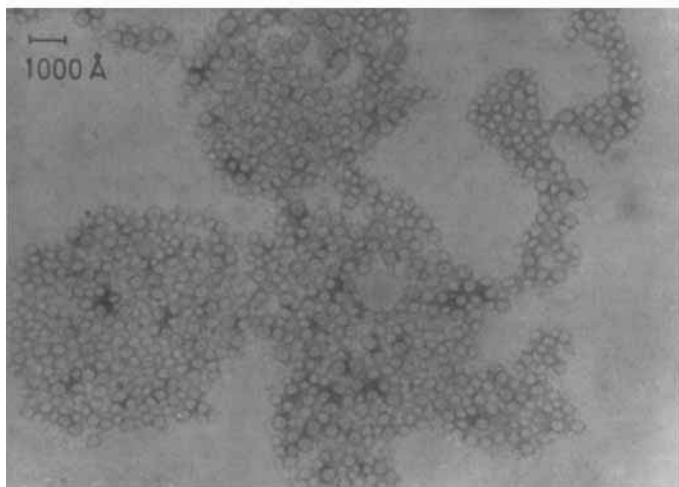
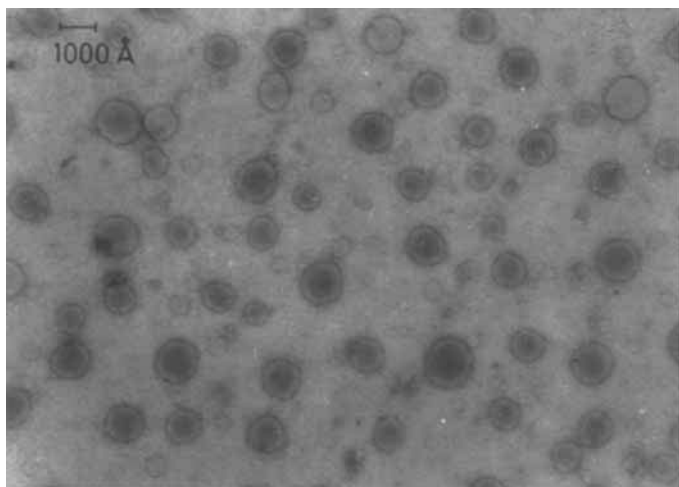


Abb. 1. Verschiedene Erscheinungsformen der Vesikel (siehe Text) aus (1b) (oben und Mitte) und (1a) (unten). Elektronenmikroskopische Vergrößerung: 40000mal; kontrastiert mit Uranylacetat.

gewiesenen „Knospungen“ von Microsphären^[3], die als Modell der biologischen Zellteilung gelten.

Versetzt man die wäßrige Lösung von (1) mit Iod und Phenol, so bildet sich innerhalb von Sekunden der blaue Indoanilinfarbstoff an der äußeren Membranoberfläche, während die innenliegenden Phenylendiaminreste auch innerhalb von 2 h kaum reagieren^[4]. Auf diese Weise sind stabile, lösliche Vesikel mit einer oxidierten, farbigen äußeren Oberfläche und einer noch im reduzierten Zustand vorliegenden inneren Oberfläche zugänglich. Unseres Wissens sind dies die ersten nicht-biologischen Zellen mit einer unsymmetrischen Doppelschichtmembran (BLM). Auf ähnliche Weise ließen sich Benzoldiazonium-Vesikel aus (2c) mit 7-Amino-1-naphthol-3-sulfonsäure an der äußeren Oberfläche umsetzen, wobei die gefärbten Vesikel ausfallen; bei nur 5proz. Umsatz bleiben sie in Lösung.

Schließlich lassen sich die Benzoldiazonium-Vesikel auch mit sichtbarem Licht zersetzen und ausfällen. Setzt man der vesikulären Lösung von (2c) (ca. 10^{-4} M) Spuren von 5,10,15,20-Porphin-tetrakis(9-decensulfonsäure)^[5] (ca. 10^{-7} M) als Sensibilisator zu, so fallen die Vesikel bei Bestrahlung mit einer 60 W-Wolframlampe innerhalb von 10 min quantitativ aus, wobei die Diazoniumsalze sich in Chlorbenzol-Derivate umwandeln. Im Dunkeln zersetzt sich die gleiche Lösung nur langsam (15%/d).

Eingegangen am 26. Januar 1981 [Z 835]

- [1] J.-H. Fuhrhop, Nachr. Chem. Tech. Lab. 28, 792 (1980).
- [2] E. Baumgartner, J.-H. Fuhrhop, Angew. Chem. 92, 564 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 550 (1980).
- [3] S. W. Fox, Naturwissenschaften 56, 1 (1969).
- [4] Die selektive Reaktivität der äußeren Membranoberflächen wurde durch Messungen von Differenzspektren der vollständig umgesetzten Verbindungen in organischen Lösungsmitteln [Ethanol/Wasser $\approx 20:1$ für (1a, b), Chloroform/Methanol $= 4:9$ für (2c)] und in vesikulär-wäßriger Lösung nachgewiesen. Mehrere unabhängige Messungen ergaben gute Reproduzierbarkeit dieser Spektren.
- [5] J.-H. Fuhrhop, M. Baccouche, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 2058.

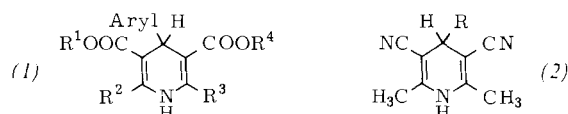
4,4-Disubstituierte 1,4-Dihydropyridine durch intramolekulare Addition von Carbanionen an Pyridine

Von Siegfried Goldmann^[*]

Professor Herbert Grünwald zum 60. Geburtstag gewidmet

1,4-Dihydropyridine weisen eine analgetische^[1a] und vor allem eine coronardilatierende und hypotensive Wirkung^[1b,c] auf.

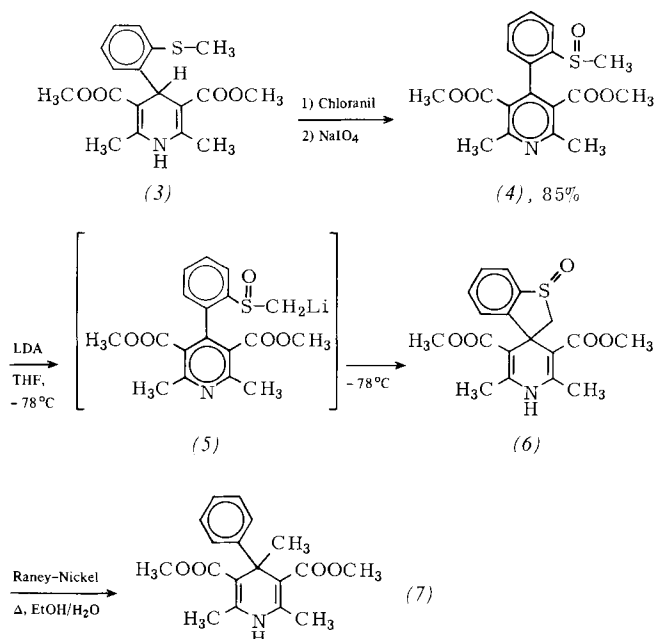
Bisher waren – durch Hantzsch-Synthese oder durch Addition von Carbanionen an Pyridine^[2] – nur in 4-Position monosubstituierte 1,4-Dihydropyridine wie (1) und (2)



zugänglich^[1c]. Erfolgreich blieben bis heute die Versuche zur Herstellung 4,4-disubstituierter Derivate^[3]: Weder gelingt die Hantzsch-Synthese mit Ketonen^[4a], noch die Addition von Nucleophilen an 4-substituierte Pyridine^[4b].

[*] Dr. S. Goldmann
Chemisch-wissenschaftliches Labor Pharma der Bayer AG
Postfach 10 17 09, D-5600 Wuppertal 1

Es gelang uns nun, das 4-Aryl-substituierte Pyridin-Derivat (3) ausschließlich in 4-Stellung zu methylieren. Hierfür wurde der Umweg über ein am Pyridinring intramolekular fixiertes Carbanion gewählt^[5].



Das durch Hantzsch-Synthese leicht zugängliche Dihydropyridin (3) wurde mit Chloranil^[6] zum Pyridin und dann mit Periodat^[7] zum Sulfoxid (4) oxidiert. Metallierung mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) in Tetrahydrofuran (THF) bei -78°C ergibt das Carbanion (5), das sich bei -78°C spontan zu (6) stabilisiert. Entfernung des „Henkels“ mit Raney-Nickel führt in 74% Ausbeute zum 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridin (7).

Arbeitsvorschrift

(6): 25.2 mL (0.25 mol) Diisopropylamin wurden unter N₂ in 200 mL wasserfreiem THF gelöst und bei 0°C mit 153 mL (0.25 mol) Butyllithium (15proz. in Hexan) versetzt. Diese Lösung wurde zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 36 g (0.1 mol) (4) in 400 mL THF gegeben. Es wurde sofort bei -78°C mit CH₃OH und NH₄Cl/H₂O protoniert; nach Zugabe von 500 mL H₂O wurde abgesaugt, der Rückstand mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet. Ausb. 29 g (80%) (6); Fp=286–289°C (Zers.). ¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD): δ=2.15 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 3.2 (s, 3 H), 3.3 (s, 3 H), 3.4 (d, J=13 Hz, 1 H), 4.2 (d, J=13 Hz, 1 H), 7.2–7.5 (m, 3 H), 7.6–7.8 (m, 1 H).

(7): 12 g (33 mmol) (6) wurden in 600 mL wäßrigem 75proz. Ethanol gelöst, mit 100 g Raney-Nickel (wäßrige Suspension) versetzt und 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wurde abgesaugt, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedunstet und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 7.6 g (74%) (7); Fp=148–150°C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.9 (s, 3 H), 2.1 (s, 6 H), 3.2 (s, 6 H), 5.6 (s, breit, NH), 6.9–7.5 (m, 5 H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=19.4, 25.8, 43.5, 50.3, 110.2, 125.0, 127.1, 127.9, 139.8, 150.9, 163.7.

Eingegangen am 26. Januar 1981 [Z 836]

[1] a) A. P. Phillips, J. Am. Chem. Soc. 71, 4003 (1949); A. P. Phillips, L. O. Randall, US-Pat. 2359329 (1944), Burroughs Wellcome; b) F. Bossert, W. Vater, Belg. Pat. 689377 (1967), Bayer AG; Naturwissenschaften 58, 578

- (1971); B. Loev, S. J. Ehrreich, R. E. Tedeschi, J. Pharm. Pharmacol. 24, 917 (1972); B. Loev, M. M. Goodman, K. M. Snader, R. Tedeschi, E. Macko, J. Med. Chem. 17, 956 (1974); c) F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, Angew. Chem. 93, 755 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20, Nr. 9 (1981).
- [2] Übersicht: U. Eisner, J. Kuthan, Chem. Rev. 72, 1 (1972); T. Taguchi, M. Nishi, K. Watanabe, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1973, 1307; A. E. Hauck, C.-S. Giam, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1980, 2070.
- [3] Ausnahme: 4,4-disubstituierte 3,5-Dicyan-1,4-dihydropyridine sind in geringer Ausbeute herstellbar. Vgl. US-Pat. 3973025 (1976), John Wyeth and Brother Ltd.
- [4] a) B. Loev, K. M. Snader, J. Org. Chem. 30, 1914 (1965); b) R. Lukès, J. Kuthan, Collect. Czech. Chem. Commun. 26, 1422 (1961).
- [5] Vgl. dazu: G. Vanags, E. I. Stankevich, Zh. Obshch. Khim. 30, 3287 (1960); Chem. Abstr. 55, 21119 (1961); L. Leitis, G. Duburs, M. Simanska, G. Vanags, Chem. Abstr. 59, 12182 (1963); G. Duburs, G. Vanags, Dokl. Akad. Nauk SSSR 134, 1356 (1960); Chem. Abstr. 55, 10438 (1961); G. Adembri, S. Chimichi, R. Nesi, M. Scotton, Gazz. Chim. Ital. 109, 117 (1979); T. Naito, O. Miyata, I. Ninomiya, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 517.
- [6] R. C. Fuson, J. J. Miller, J. Am. Chem. Soc. 79, 3477 (1957).
- [7] N. J. Leonard, C. R. Johnson, J. Org. Chem. 27, 282 (1962); H. E. Baumgarten, Org. Synth., Coll. Vol. V, Wiley, New York 1973, S. 791.

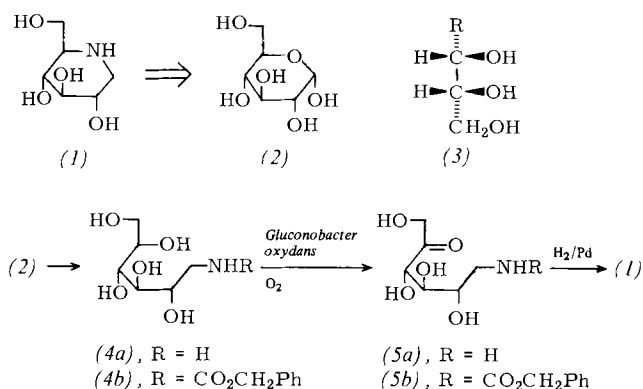
Vierstufige 1-Desoxynojirimycin-Synthese mit einer Biotransformation als zentralem Reaktionsschritt

Von Günther Kinast und Michael Schedel^[*]

Professor Herbert Grünewald zum 60. Geburtstag gewidmet

Inhibitoren intestinaler α-Glucosidasen wie Derivate des Naturstoffs 1-Desoxynojirimycin (1) haben sich pharmakologisch und klinisch als wirksame Pharmaka zur Behandlung kohlenhydratabhängiger Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus erwiesen^[1].

Die bekannten 1-Desoxynojirimycin-Synthesen^[2] sind vielstufig und erfordern eine aufwendige Schutzgruppenchemie; wir beschreiben hier eine kurze, chemisch-mikrobiologische Synthese^[3]; danach sollte Glucose (2) reduktiv in 1-Amino-1-desoxy-D-sorbit (4a)^[4] umgewandelt werden;



dies wäre anschließend mit Bakterien der Gattung *Gluconobacter*, die in D-erythro-konfigurierten Verbindungen wie (3) selektiv die mittlere der drei OH-Gruppen oxidieren^[5], zur 6-Amino-6-desoxy-L-sorbose (5a) zu transformieren. Daraus sollte dann durch intramolekulare reduktive Aminierung nach Paulsen (1) erhalten werden.

[*] Dr. G. Kinast, Dr. M. Schedel
Chemisch-wissenschaftliches Labor Pharma und Institut für Biochemie der Bayer AG
Postfach 101709, D-5600 Wuppertal 1