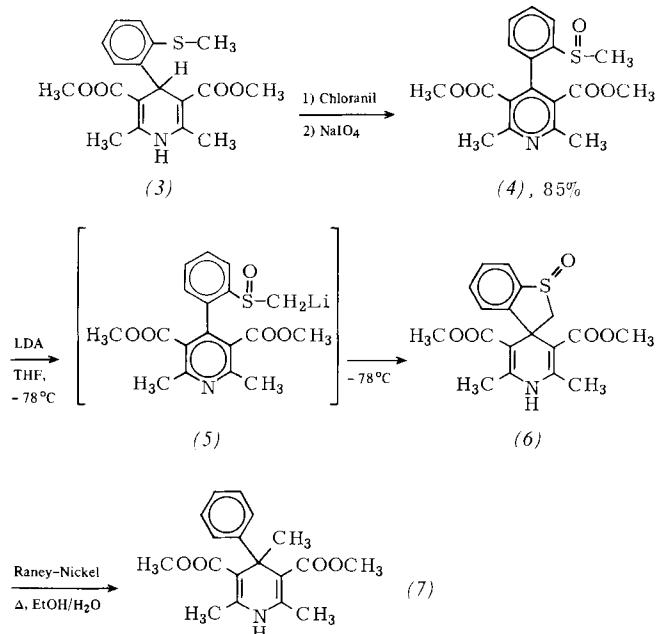


Es gelang uns nun, das 4-Aryl-substituierte Pyridin-Derivat (3) ausschließlich in 4-Stellung zu methylieren. Hierfür wurde der Umweg über ein am Pyridinring intramolekular fixiertes Carbanion gewählt^[5].



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 N_2 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 CH_3OH und $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ protoniert; nach Zugabe von 500 mL H_2O wurde abgesaugt, der Rückstand mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet. Ausb. 29 g (80%) (6); $\text{Fp} = 286\text{--}289^{\circ}\text{C}$ (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): $\delta = 2.15$ (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 eingengegnet und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 7.6 g (74%) (7); $\text{Fp} = 148\text{--}150^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.9$ (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). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19.4$, 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. Lukes, J. Kuthan, Collect. Czech. Chem. Commun. 26, 1422 (1961).

[5] Vgl. dazu: G. Vanags, E. I. Stankovich, Zh. Obsch. 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.

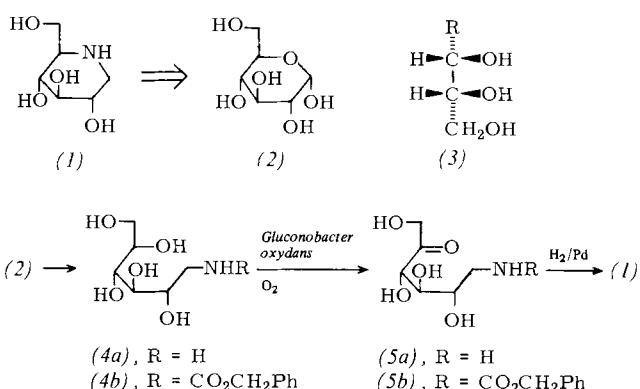
Vierstufige 1-Desoxynojirimycin-Synthese mit einer Biotransformation als zentralem Reaktionsschritt

Von Günther Kinast und Michael Schedel^[*]

Professor Herbert Grünwald 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

Die direkte Biotransformation von (4a) in (5a) verlief jedoch wegen der durch die freie Aminogruppe verursachten Instabilität des Aminoketons (5a) nur mit geringen Ausbeuten. Der Schutz der Aminofunktion durch die Benzyloxycarbonylgruppe erwies sich als besonders günstig, da sowohl (4b) als auch (5b) besonders gut kristallisierten, und die Deblockierung von (5b) in einem Schritt mit dem Ringschluß zum 1-Desoxynojirimycin (1) gelangt.

Durch Umsetzung von (4a) mit Benzoyloxycarbonylchlorid in Wasser bei pH=8–10 erhielten wir (4b), das sich mit *Gluconobacter oxydans* quantitativ zu (5b) oxidieren ließ. Die Ausbeute betrug über 90% bei einem Umsatz von 60–80 g pro Liter Kulturmedium. Die Hydrierung von (5b) in Methanol/Wasser führte unter Abspaltung der Schutzgruppe und Ringschluß stereoselektiv^[6] zum 1-Desoxynojirimycin (1).

Nach der gleichen Synthesesequenz konnten wir auch einige N-Alkyl-1-desoxynojirimycin-Derivate^[3] und – ausgehend von D-Mannose – das *manno*-Isomer von (1), 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-mannit (Ausbeute 14%)^[7] herstellen.

Arbeitsvorschrift

(5b): 7 L Nährmedium (H_2O , 5% Sorbit, 2% Ohly-Hefeextrakt, 0,4% K_2HPO_4 , pH=6,5 mit KOH) werden in einem 10 L-Fermenter 45 min bei 121°C autoklaviert, mit *Gluconobacter oxydans*^[8] (250 mL Vorkultur, gleiches Medium) beimpft und 24 h bei 30°C, 10 L Luft/min und 500 Upm inkubiert. In Abständen von 24 h wird fünfmal eine 80–90°C heiße Lösung von 100 g (4b) ($\text{Fp}=142$ –144°C, aus Wasser) in 750 mL H_2O zugegeben. Nach 2 d beginnt (5b) auszukristallisieren, nach 6 d wird die Fermentation abgebrochen. Der Niederschlag wird abgesaugt, in 6 L Methanol gelöst, und die Zellrückstände werden abgetrennt; das Solvens wird am Rotationsverdampfer abgedampft und der Rückstand aus 2-Propanol umkristallisiert. Ausbeute 455 g (92%), $\text{Fp}=107$ –111°C.

(1): 50 g (5b) werden unter leichtem Erwärmen in 500 mL Methanol gelöst, zu 0,4 g K_2CO_3 und 10 g 5proz. Palladium auf Kohle in 1000 mL H_2O gegeben und sofort unter ca. 80 bar hydriert, wobei 1 h auf 50–60°C aufgeheizt und anschließend die Temperatur 2 h bei 60°C gehalten wird. Nach dem Absaugen des Katalysators wird das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand aus 100 mL Ethanol/Wasser (10:1) umkristallisiert. Ausbeute 19,5 g (75%), $\text{Fp}=198$ –202°C.

Eingegangen am 31. März 1981 [Z 837 a]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 19130-96-2 / (2): 492-62-6 / (4a): 488-43-7 / (4b): 78672-49-8 / (5a): 74004-39-0 / (5b): 75016-28-3.

[1] E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. D. Schmidt, W. Winzinger, Angew. Chem. 93, 738 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20, Nr. 9 (1981).

[2] a) H. Paulsen, I. Sangster, K. Heyns, Chem. Ber. 100, 802 (1967); b) H. Paulsen, K. Todt, Adv. Carbohydr. Chem. 23, 115 (1968); c) S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Itoh, T. Niida, Tetrahedron 24, 2125 (1968); d) H. Saeki, E. Ohki, Chem. Pharm. Bull. 16, 2477 (1968); e) Japanische Patentanmeldungen J 55 105-666 (1979) und J 55 105-667 (1979), Nippon Shinyaku.

[3] G. Kinast, M. Schedel, DOS 2834 122 (1978) und DOS 2853 573 (1978), Bayer AG.

[4] J. W. Long, G. N. Bollenback, Meth. Carbohydr. Chem. 2, 79 (1963).

[5] Übersicht: J. F. T. Spencer, P. A. J. Gorin, Prog. Ind. Microbiol. 7, 178 (1968).

[6] Hydrierung in Methanol an Raney-Nickel führte überwiegend zum 1,5-Didesoxy-1,5-imino-L-idit.

[7] G. Kinast, M. Schedel, unveröffentlichte Ergebnisse.

[8] *Gluconobacter oxydans* DSM 2003, erhalten aus der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen in Göttingen.

Umsetzung von 1- α -Cyan-desoxynojirimycin mit Grignard-Verbindungen – vollständiger Austausch der CN-Gruppe

Von Horst Böshagen, Walter Geiger und Bodo Junge^[*]

Professor Herbert Grünwald zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei der Umsetzung von α -Aminonitrilen mit Grignard-Verbindungen wurde neben der normalen Addition an die CN-Bindung in einigen Fällen auch ein Austausch der CN-Gruppe gegen den organischen Rest des Grignard-Reagens beobachtet^[1]. Diese Reaktion, deren Mechanismus von Yoshimura, Ohgo und Sato^[2] aufgeklärt wurde, tritt vor allem dann ein, wenn die Aminogruppe dialkyliert ist oder einen Phenyl- oder Benzyl-Rest trägt^[1b].

1-Desoxynojirimycin (3), R=H^[3], ist ein hochwirksamer α -Glucosidasen-Inhibitor^[4]. Daher erschien es interessant, in 1-Stellung substituierte Derivate zu synthetisieren.

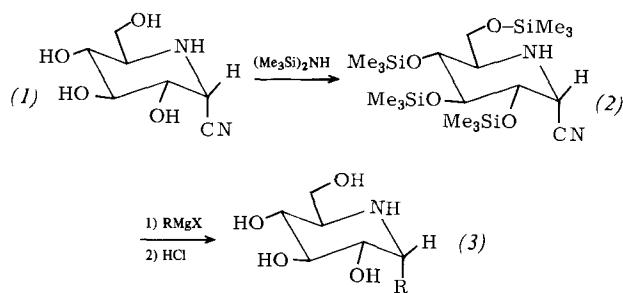


Tabelle 1. Ausbeuten, Schmelzpunkte und einige spektroskopische Daten der α -Isomere der Verbindungen (3a)–(3h) [a].

Verb.	R	Ausb. [%]	Fp [b] [°C]	^{13}C -NMR (15.04 MHz, δ -Werte)
(3a)	CH ₃	51	172 (CH ₃ OH)	—
(3b)	C ₂ H ₅	58	160 (CH ₃ OH)	—
(3c)	n-C ₄ H ₉	45	147 (i-C ₃ H ₇ OH)	(D ₂ O, TSP-d ₄ -Na [g]) 56,4, 58,0 (C-1,5), 74,9, 75,2 (C-2,4), 76,8 (C-3), 64,6 (C-6); — 16,1 (C-4'), 24,6 (C-3'), 30,3 (C-2'), 26,1 (C-1')
[c]				
(3d)	n-C ₇ H ₁₅	77	144 (C ₂ H ₅ OH)	—
(3e)	n-C ₈ H ₁₇	42	122 (CH ₃ OH)	((CD ₃) ₂ SO, TMS) 54,9, 55,6 (C-1,5), 72,9 (C-2,4), 74,6 (C-3), 62,2 (C-6); — 13,9 (C-8'), 22,0 (C-7'), 31,2 (C-6'), 28,6, 29,0, 29,1 (C-5',4',3'), 25,8 (C-2'), 24,0 (C-1')
[d]				
(3f)	C ₆ H ₅	55 [e]	278 [e] (CH ₃ OH)	((CD ₃) ₂ SO, TMS) 55,4, 57,2 (C-1,5), 67,2, 70,7 (C-2,4), 71,7 (C-3), 58,8 (C-6); — 128,0 (C-2',4',6'), 129,1 (C-3',5'), 134,1 (C-1') [e]
(3g)	CH ₂ —C ₆ H ₅	47	145 (CH ₃ OH)	—
(3h)	C ₄ H ₉ S [f]	65	169 (CH ₃ OH)	—

[a] Für alle Verbindungen wurden korrekte Elementaranalysen erhalten. [b] In Klammern: Solvens, aus dem umkristallisiert wurde. [c] β -Isomer von (3c): ^{13}C -NMR (D₂O, TSP-d₄-Na [g]) δ =61,2, 62,9 (C-1,5), 74,2, 77,3 (C-2,4), 80,9 (C-3), 64,3 (C-6); — 16,0 (C-4'), 24,9 (C-3'), 29,7 (C-2'), 33,2 (C-1'). [d] β -Isomer von (3e): ^{13}C -NMR ((CD₃)₂SO, TMS) δ =59,1, 61,2 (C-1,5), 72,3, 75,1 (C-2,4), 79,2 (C-3), 62,2 (C-6); — 13,9 (C-8'), 22,0 (C-7'), 25,3 (C-2'), 31,8 (C-1'). [e] Ausbeute und Fp gelten für das Hydrochlorid, das ^{13}C -NMR-Spektrum wurde vom Hydrobromid aufgenommen. [f] C₄H₉S=2-Thienyl. [g] [D₄]Natrium-3-trimethylsilyl-propionat.

[*] Dr. H. Böshagen, Dr. W. Geiger, Dr. B. Junge

Wissenschaftliche Laboratorien V, Werk Wuppertal-Ellerfeld
der Bayer AG
Postfach 101709, D-5600 Wuppertal 1