

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 Benzylloxycarbonylchlorid 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 (H₂O, 5% Sorbit, 2% Ohly-Hefeextrakt, 0.4% K₂HPO₄, 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) (Fp=142–144°C, aus Wasser) in 750 mL H₂O 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%), Fp=107–111°C.

(1): 50 g (5b) werden unter leichtem Erwärmen in 500 mL Methanol gelöst, zu 0.4 g K₂CO₃ und 10 g 5proz. Palladium auf Kohle in 1000 mL H₂O 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%), 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. Winger, 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.

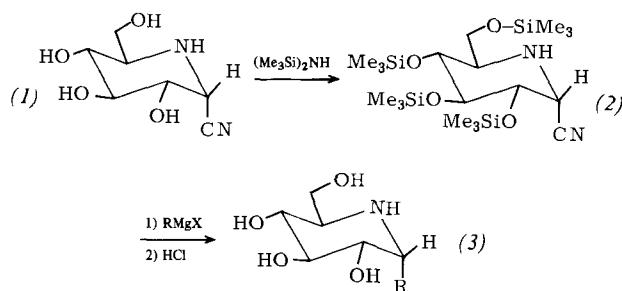


Tabelle 1. Ausbeuten, Schmelzpunkte und einige spektroskopische Daten der α -Isomere der Verbindungen (3a)–(3h) [a].

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 ₆ 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): ¹³C-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): ¹³C-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 ¹³C-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-Elberfeld der Bayer AG
Postfach 101709, D-5600 Wuppertal 1

Wir haben aus der 1-Desoxynojirimycin-1-sulfonsäure^[5] 1- α -Cyan-1-desoxynojirimycin (1) hergestellt, dieses silyliert und anschließend mit Grignard-Verbindungen umgesetzt. Dabei wurde ausschließlich die CN-Gruppe ausgetauscht. Wir erhielten als Hauptprodukt die α -Verbindungen (3) als farblose Kristalle neben einer geringen Menge (< 5%) der nicht kristallinen β -Isomere. Austritt des Cyanids und Eintritt des Restes R erfolgen von der gleichen Seite, in Übereinstimmung mit Befunden von *Lednicer* und *Babcock*^[1d].

α - und β -Isomere von (3) unterscheiden sich in der Lage der ^{13}C -NMR-Resonanzsignale. Die α -Isomere zeigen um 3–6 ppm niedrigere δ -Werte für die Ringatome C-1 und C-5 und einen um 7–8 ppm niedrigeren δ -Wert für die Methylengruppe α -verknüpfter aliphatischer Reste R als die β -Isomere.

Arbeitsvorschrift

(1): 12.2 g (50 mmol) 1-Desoxynojirimycin-1-sulfonsäure werden unter Rühren in eine Suspension von 15.8 g (50 mmol) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ in 50 mL Wasser eingetragen. Man gibt 3.3 g (75 mmol) NaCN hinzu und lässt bei Raumtemperatur langsam 10 mL 7.5 N Salzsäure zutropfen. Nach 3 h Rühren wird abgesaugt, und das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeengt. Der Sirup wird mit 100 mL $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ (1:1) heiß verrührt. Nach dem Abkühlen wird das Salz abgetrennt und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wird in wenig Methanol aufgenommen und durch Zugabe von 300 mL Ethanol wieder gefällt. Ausb. 8.75 g (80%) farblose Prismen, $\text{Fp} = 158^\circ\text{C}$; IR (KBr): $\nu = 2240\text{ cm}^{-1}$ (CN).

(2): 3.6 g (20 mmol) (1) werden in 40 mL Hexamethyldisilazan suspendiert, 0.6 g Imidazol zugegeben und solange bei 60°C gerührt, bis weitgehend alles gelöst ist (ca. 2.5 h). Dann wird abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt (lange Prismen) kann ohne Reinigung weiterverwendet werden. Ausb. 8.5 g (89%); farblose Prismen (Ligroin), $\text{Fp} = 105^\circ\text{C}$; ^{13}C -NMR (15.04 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.55, 0.32, 1.00, 1.26$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 52.6 (C-1), 58.1 (C-5), 64.0 (C-6), 71.9, 73.8 (C-2,4), 77.2 (C-3), 117.9 (CN).

Umsetzung von (2) mit Grignard-Verbindungen: 20 mmol (2) werden in 100 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, und 60 mmol Grignard-Reagens werden in 75–100 mL wasserfreiem Ether zugetropft. Die Mischung wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 mL konz. Salzsäure und 200 mL Wasser zugegeben und dann wird weitere 2 h gerührt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, mit 1 N NaOH-Lösung auf $\text{pH} = 7$ eingestellt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen, unlösliche Salze werden abgetrennt und das Filtrat wird erneut eingedampft. Das Rohprodukt wird, in 50 mL Wasser gelöst, auf eine Dowex 50 WX4 Austauschersäule (ca. 300 g Austauscher) aufgetragen, mit 1 L Wasser gewaschen und mit 0.25proz. Ammoniaklösung fraktionierend eluiert. Nach einer Vorfraktion mit β -Isomer (< 5%), erhält man als Hauptfraktion das α -Isomer. Ausb. 40–60% (Tabelle 1). Detektion durch Dünnschichtchromatographie, Silicagel 60 F254, Laufmittel: Essigester, Methanol, Wasser, Ammoniak (100/60/25/1); Sprühreagens: 1proz. wäßrige KMnO_4 -Lösung.

Eingegangen am 5. Februar 1981 [Z 837b]

[1] a) *Th. S. Stevens, J. M. Cowan, J. Mackinnon*, *J. Chem. Soc.* 1931, 2568; b) *Th. Thomson, Th. S. Stevens*, *ibid.* 1937, 2607; c) *L. H. Goodson, H. Christopher*, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 358 (1950); d) *D. Lednicer, J. C. Babcock*, *J. Org. Chem.* 27, 2541 (1962); e) *J. Caneill, J. Jaques*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1965, 903.

- [2] *J. Yoshimura, Y. Ohgo, T. Sato*, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3858 (1964); *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 38, 1809 (1965).
- [3] a) *N. Ishida, K. Kumagai, T. Niida, T. Tsuruoka, H. Yumoto*, *J. Antibiot. Ser. A* 20, 66 (1967); b) *H. Saeki, E. Ohki*, *Chem. Pharm. Bull.* 16, 2477 (1968); c) *H. Paulsen, J. Sangster, K. Heyns*, *Chem. Ber.* 100, 802 (1967).
- [4] a) *W. Frommer, L. Müller, D. Schmidt, H. P. Krause*, DOS 2726899 (1979), *Bayer AG*; *Chem. Abstr.* 91, P18359n (1979). b) *E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. D. Schmidt, W. Wingender*, *Angew. Chem.* 93, 738 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20, Nr. 9 (1981).
- [5] *S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida*, *Tetrahedron* 24, 2125 (1968).

Cobalt-vermittelte [2 + 2 + 2]-Cycloadditionen: Stereospezifische intramolekulare Reaktionen von Endiinen zu Tricyclodienien mit angularen Methylgruppen^[**]

Von *Thomas R. Gadek* und *K. Peter C. Vollhardt*^[*]

Kürzlich berichteten wir über inter- und intramolekulare [2 + 2 + 2]-Cycloadditionen von geradkettigen achiralen Endiinen mit endständigen Doppelbindungen; mit $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ als Katalysator erhält man polycyclische Dienkomplexe ($\text{Cp} = \text{Cyclopentadienyl}$)^[1]. Wir beschreiben nun ähnliche, stereospezifische Reaktionen von Endiinen mit endständigen Dreifachbindungen zu tricyclischen Dienen. Edukte mit methylsubstituierten Doppelbindungen bilden dabei Produkte, die angulare Methylgruppen enthalten. Die so hergestellten Verbindungen sind gute Modellsysteme für polycyclische Naturstoffe, insbesondere für Vorstufen von Vitamin D.

Die Edukte (1) wurden durch Wittig-Reaktion von acetylenischen Aldehyden oder Ketonen mit den entsprechenden acetylenischen Yliden hergestellt^[2]. Die Aldehyde und Ketone sind allgemein aus Alkinolen mit innenständiger Propargylalkohol-Struktureinheit durch die „Acetylen-Zipper-Reaktion“^[3] und nachfolgende Standardreaktionen erhältlich. *cis*- und *trans*-(1) ließen sich durch Bestrahlung in Gegenwart eines Sensibilisators^[4] ineinander umwandeln und wurden, wenn notwendig, durch präparative Gaschromatographie getrennt.

Bei Bestrahlung einer Lösung von (1) und $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ in siedendem *m*-Xylo entstanden die rotbraunen Komplexe (2) (Tabelle 1), die nach chromatographischer Reinigung auf Aluminiumoxid in recht guten Ausbeuten erhalten wurden. Stereochemische und spektrale Zuordnungen gelangen durch Vergleich mit Modellsubstanzen, wobei der Effekt der Anisotropie des Cobalts in den NMR-Spektren^[1] sowie Symmetriebetrachtungen [vgl. (2a) mit (2b)] und partiell Protonen-entkoppelte ^{13}C -NMR-Spektren herangezogen wurden.

Drei Punkte sind von besonderem Interesse:

1. Die [2 + 2 + 2]-Cycloaddition verläuft unter Retention der Stereochemie der ursprünglichen Doppelbindung und ist auch bemerkenswert stereoselektiv in Bezug auf die Position des Cobalts im Produkt [vgl. (2a), (2b), (2c), (2e)]; dieser Befund könnte für asymmetrische Synthesen in Gegenwart einer optisch aktiven Metallverbindung von Nutzen sein.

[*] Prof. Dr. K. P. C. Vollhardt, T. R. Gadek

Department of Chemistry, University of California, Berkeley
Materials and Molecular Research Division,
Lawrence Berkeley Laboratory
Berkeley, California 94720 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (CHE 79-03954) und von den National Institutes of Health (GM 22479) unterstützt. K. P. C. V. ist ein Camille and Henry Dreyfus Teacher-Scholar.