

2.694(1) Å deutlich in dem für π -Bindungen beobachteten Bereich^[7]. Ein Vergleich der ebenfalls im Erwartungsbereich^[5] liegenden Na-C-Bindungslängen (Na-C1 2.660(2), Na-C2 2.631(2), Na-C3 2.635(2), Na-C4 2.666(2) Å) zeigt, daß das Natriumatom in Richtung auf die β -ständigen Kohlenstoffatome verschoben ist; dieser Befund ist in Einklang mit der für Lithiopyrrol berechneten Struktur^[1a]. Die Bindungen im Pyrrolring (N-C1 1.387(2), N-C4 1.384(2), C1-C2 1.386(2), C2-C3 1.432(2), C3-C4 1.387(2) Å) sind gegenüber denen des nicht koordinierten Tetramethylpyrrols deutlich gedehnt, erreichen jedoch nicht die im Fragment (π -C₄Me₄N)Fe^[8] beobachteten Werte^[9]. Die durch die vernetzten Doppelketten gebildeten Na₂N₂-Vierecke (Atomabstände und Bindungswinkel vgl. Abb. 1) sind im Rahmen der Meßgenauigkeit planar und bilden untereinander einen Winkel von 0.8°; hieraus resultiert eine Blattstruktur nach Art einer verzerrten Strickleiter.

Anders als die analoge Lithiumverbindung ist **6** in THF gut löslich und liegt hierin dimer vor. Im ¹³C-NMR-Spektrum sind die Signale der Ring-Kohlenstoffatome (δ = 124.84 und 111.77) gegenüber denen von Tetramethylpyrrol (δ = 119.96 und 113.33) nur geringfügig verschoben; dies spricht für ein Aufbrechen der π -Bindungen beim Lösungsvorgang unter Bildung des Strukturtyps **5** (L = THF).

Die Struktur von 2,3,4,5-Tetramethyl-1-natriopyrrol **6** bestätigt in ihrer Eigenart die bislang nur vermutete Koordinationsvielfalt des Azacyclopentadienyl-Liganden und läßt angesichts der reichen Strukturchemie von Cyclopentadienylverbindungen der Hauptgruppenelemente^[10] eine Ausweitung der Koordinationschemie dieses Heteroarens erwarten.

Experimentelles

6: 0.57 g (23.7 mmol) NaH und 2.93 g (23.7 mmol) 2,3,4,5-Tetramethylpyrrol werden in 100 mL THF 18 h unter Rückfluß gekocht. Der nach Filtrieren und Abziehen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird mit 30 mL Diethylether extrahiert. Ausbeute nach Umkristallisation des Rückstands aus THF/Diethylether: 1.48 g (43%), farblose Kristalle. – ¹³C-NMR (75.43 MHz, [D₆]THF, TMS int.): δ = 124.84 (C2,5), 111.77 (C3,4) 13.70 (C2,5-CH₃), 10.43 (C3,4-CH₃). – MS (70 eV): m/z 145 (M^+ , 1%), 122 ($[M^+ - Na]$, 100%). – Molmasse: gef. 265 (Dampfdruck-Osmometrie in THF bei 45°C), ber. 145.2 (monomere Formeleinheit).

Eingegangen am 9. April 1990 [Z 3903]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

CAS-Registry-Nummer:

2,3,4,5-Tetramethyl-1-natriopyrrol, 128191-83-3.

[1] a) R. Hacker, E. Kaufmann, P. von R. Schleyer, W. Mahdi, H. Dietrich, *Chem. Ber.* 120 (1987) 1533–1538; b) K. Gregory, M. Bremer, P. von R. Schleyer, P. A. A. Klusener, L. Brandsma, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1261–1264; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1224–1226.

[2] Der Strukturtyp **2** ist für Übergangsmetalle in Azaferrocen [11a], 1,1'-Di-azaferrocen [11b] und Azacymanten [12] nachgewiesen; die Verknüpfung zweier Molybdän-Zentren gemäß **3** ist nicht durch Strukturanalyse gesichert [13].

[3] **6** (150 K): Monoklin, $P2_1/n$, $a = 11.090(4)$, $b = 4.994(1)$, $c = 15.705(5)$ Å, $\beta = 106.60(2)^\circ$, $V = 833.55$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.157$ g cm⁻³, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, Scanbereich $4^\circ \leq 2\theta \leq 54^\circ$, 1834 unabhängige Reflexe, 1548 beobachtet ($I \geq 1.96\sigma(I)$), $R = 0.034$, $R_w = 0.043$, $w = [\sigma(F_o) + (0.01 F_o)^2]^{-1}$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54660, der Autoren und des Zeitschriftenzitates angefordert werden.

[4] Vgl. beispielsweise R. Grüning, J. L. Atwood, *J. Organomet. Chem.* 137 (1977) 101–111; D. J. Brauer, H. Bürger, W. Geschwandtner, G. R. Liebold, C. Krüger, *ibid.* 248 (1983) 1–15.

[5] Vgl. beispielsweise R. D. Rogers, J. L. Atwood, M. D. Rausch, D. W. Macomber, W. P. Heist, *J. Organomet. Chem.* 238 (1982) 79–85; T. Aoyagi, H. M. M. Shearer, K. Wade, G. Whitehead, *ibid.* 175 (1979) 21–31.

[6] Die Verknüpfung von drei Os-Zentren durch den Liganden C₄H₃N²⁺ wurde kürzlich nachgewiesen: M. W. Day, K. I. Hardcastle, A. J. Deeming, A. J. Arce, Y. De Sanctis, *Organometallics* 9 (1990) 6–12.

[7] Vgl. hierzu: K. Jonas, D. J. Brauer, C. Krüger, P. J. Roberts, Y.-H. Tsay, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 74–81.

[8] N. Kuhn, E.-M. Horn, R. Boese, N. Augart, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1433–1435; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1368–1369.

[9] Ein ähnlicher Befund resultiert aus dem Vergleich der Ring-Bindungslängen in den Fragmenten C₄H₃Na und C₄H₃Fe, vgl. hierzu [5] sowie C. Krüger, B. L. Barnett, D. Brauer in E. A. Koerner von Gustorf, F. W. Grewels, I. Fischler (Hrsg.): *The Organic Chemistry of Iron*, Vol. 1, Academic Press, New York 1978, S. 1–112.

[10] Vgl. zur Übersicht: P. Jutz, *Adv. Organomet. Chem.* 26 (1986) 217–295; *Pure Appl. Chem.* 61 (1989) 1731–1736.

[11] a) N. Kuhn, M. Schulten, E. Zauder, N. Augart, R. Boese, *Chem. Ber.* 122 (1989) 1891–1896; b) N. Kuhn, E.-M. Horn, R. Boese, D. Bläser, *ibid.* 122 (1989) 2275–2277.

[12] W. A. Herrmann, I. Schweitzer, P. S. Skell, M. L. Ziegler, K. Weidenhammer, B. Nuber, *Chem. Ber.* 112 (1979) 2423–2435; V. G. Andrianov, Y. T. Struchkov, N. I. Pyshnograeva, V. N. Setkina, D. N. Kursanov, *J. Organomet. Chem.* 206 (1981) 177–184, zit. Lit.

[13] W. Dell, M. L. Ziegler, *Z. Naturforsch. B* 37 (1982) 7–12; vgl. hierzu [6].

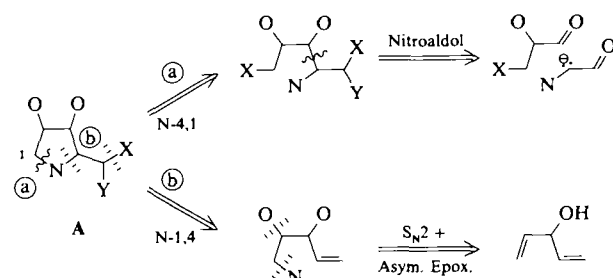
Synthese von D- und L-2-Amino-2-desoxyarabinose sowie von D- und L-1,4-Didesoxy-1,4-iminolyxit durch (C₂ + C₃)-Nitroaldol-Addition mit 2-O-Benzylglyceraldehyd **

Von Volkmar Wehner und Volker Jäger *

Professor Hans Jürgen Bestmann
zum 65. Geburtstag gewidmet

Viele Glycosidase-Inhibitoren sind als konfigurationsanaloge, meist konformationell fixierte Iminozucker-Derivate mit mono- oder bicyclischer Struktur einzuordnen^[1–3]. Polyhydroxypyrrolidine wie L- und D-1,4-Didesoxy-1,4-iminoarabinose (LAB bzw. DAB), Polyhydroxypiperidine wie Desoxynojirimycin sowie Indolizidine wie Castanospermin erwiesen sich zusätzlich als (mehr oder weniger cytotoxische) Inhibitoren der HIV-Replikation^[2]. Die dadurch stimulierten Synthesen zahlreicher Gruppen basieren z. B. auf dem Umbau von Kohlenhydraten^[2] – mit oft raffinierter Schutzgruppentechnik – oder nutzen stereoselektive C-C-Verknüpfungen wie Aldolase-katalysierte Aldoladditionen^[3].

Wir versuchen, neue und ergiebige Synthesen in dieser Reihe zu finden^[4] und berichten hier und in der nachfolgenden Arbeit^[5] über verschiedene Routen zu D- und L-arabino-konfigurierten Dihydroxypyrrolidinen des Typs A



Schema 1. Nitroaldol- (diese Arbeit) und Divinylcarbinol-Route [5] zu den Dihydroxypyrrolidinen A.

[*] Prof. Dr. V. Jäger, Dipl.-Chem. V. Wehner
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg

[**] Nitroverbindungen, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Bayer AG gefördert. Wir danken dem Freistaat Bayern für ein Graduiertenförderungsstipendium (V.W.), Herrn Dr. D. Häbich, Bayer AG, für Diskussionen und den Herren H. Sattler, Dipl.-Chem. U. Stahl und C. Hahner für experimentelle Hilfe. – 2. Mitteilung: [9].

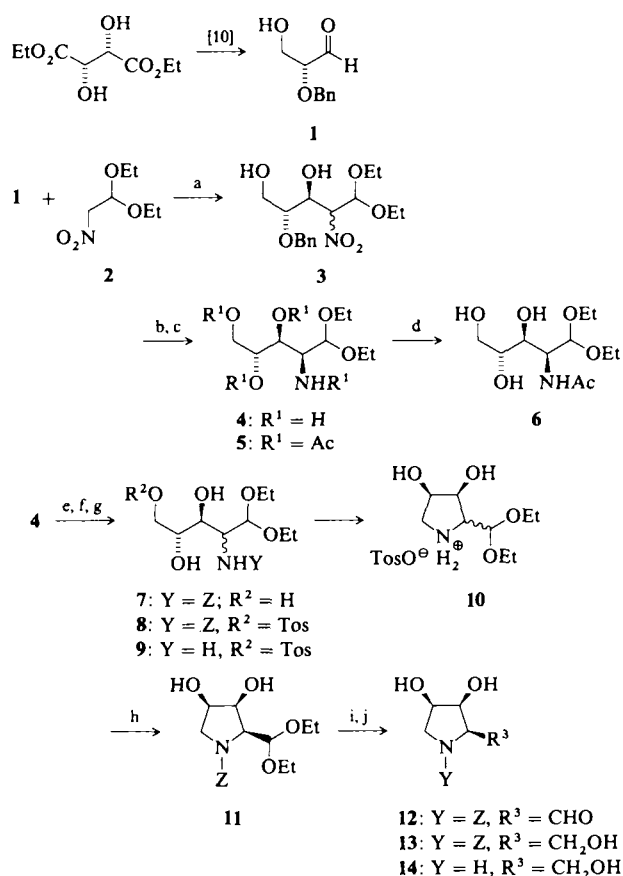
(Schema 1). Diese Derivate sind als Zielverbindungen^[6] wie als Zwischenprodukte^[6b] für Synthesen von Indolizidinen von Interesse.

Schlüsselschritt der hier vorgestellten Synthesen nach Route a ist ein hochstereoselektiver Fall der oft kapriziösen Nitroaldol-Addition (Henry-Reaktion)^[7]. In systematischen Untersuchungen zu Reaktionsbedingungen und Strukturvariationen komplexerer Komponenten^[8,9] zeigte sich, daß sich für C₅-Produkte Nitroacetaldehyd-diethylacetal **2** und der kürzlich (aus diesem Grund) erschlossene 2-*O*-Benzylglyceraldehyd (BGA) **1**^[10] am besten eignen. In Gegenwart von Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat reagieren beide bei Raumtemperatur in ca. 90% Ausbeute zu einem Gemisch von nur zwei der vier möglichen Diastereomere, nämlich zu *arabino*- und *ribo*-3 im Verhältnis 88:12. Kreuzungsexperimente ergaben eine sehr hohe 1,2-Induktion (*erythro*) bezüglich des Aldehyds **1** (*erythro*-Konfiguration bezüglich C4/C3 in **3**) und eine Gleichgewichtsepi-merisierung an der CHNO₂-Gruppe im Addukt **3**. Das Gemisch der 1,4-geschützten Nitropentosen **3** wurde reduziert^[11] und nach Standardmethoden^[12] in das *N*-Acetyl-derivat des acyclischen Arabinosamin-Acetales **6** überführt (Schema 2). Die Epimere konnten auf der Stufe der Peracetylierungsprodukte **5** getrennt werden. L-**6** wurde in vier Stufen (plus eine Chromatographie) in einer Gesamtausbeute von 51% erhalten, D-**6** in 45%^[13]. Erfreulich ist dabei, daß **3** die Reduktion zu **4** ohne Epimerisierung an C2 überstand und daß **6** in einer Enantiomerenreinheit von > 99:1 anfiel [¹H-NMR-Analyse mit (+)-Eu(hfc)₃]. Somit liegt ein drittes Beispiel^[10] dafür vor, daß **1** mit basischen Nucleophilen ohne Racemisierung zu stereoselektiver Reaktion gebracht werden kann.

Die offenkettigen Arabinosamin-Acetale L- und D-**4** erwiesen sich weiter als geeignete Zwischenprodukte für die Synthese der Iminoarabinite **13** (*lyxo*-Konfiguration, da Benennung als 1-Desoxyzucker). Benzyloxycarbonyl(Z)-Schutz der Aminogruppe und 5-*O*-Tosylierung ergaben die nur im Basischen, d. h. in Gegenwart von Pyridin haltbaren *N*-Z-geschützten Cyclisierungsvorläufer **8**. Es sei angemerkt, daß die selektive, *O*-terminale Tosylierung **7** → **8**, für die unter anderem Beispiele mit anderen acyclischen Triolen^[14], Diolen und Pyranosederivaten^[15] vorliegen, weitere, unseres Wissens bisher nicht genutzte Möglichkeiten für Synthesen von Iminozuckern eröffnet.

Durch katalytische Hydrierung mit Pd/C wurde **8** durch NH₂-Freisetzung zu **9** und dieses durch intramolekulare OTos-Substitution zu einem Gemisch der diastereomeren Dihydroxyprolin-ale **10** (als Hydrogentosylate) umgesetzt, dessen Auftrennung nach Überführen in die Z-Derivate **11** durch Niederdruckchromatographie (LPLC) gelang. Das in g-Mengen hergestellte Acetal **11** wurde säurekatalysiert zum Aldehyd **12** hydrolysiert. Gemäß DC-Kontrolle und NMR-Analyse entstand dabei zunächst der *cis*-Aldehyd **12**, der dann teilweise zum *trans*-Derivat (*ribo*) epimerisierte. Wurde die Reaktion nach ca. 13 h abgebrochen und das Rohprodukt **12** mit NaBH₄ reduziert, so entstand analysenrein das all-*cis*-Triol **13** (1,4-Didesoxy-1,4-imino-D-lyxit oder *cis*-L-Dihydroxyprolinol). Die Gesamtausbeute über acht Stufen betrug für D-**13** aus **1** 17% (ebenso für L-**13**; aus Weinsäureester 12%/elf Stufen).

Die hier beschriebene Synthese von **13**, die nur zwei Chromatographieschritte erfordert, ist nach unserer Meinung effizienter als die bisher bekannten, die von D-Mannose^[6a], D-Glucose^[6c] bzw. L-Glutaminsäure^[6b] ausgehen. Intermediär entstehen einige neue acyclische 2-Aminoarabinose-Derivate mit weiteren Anwendungsmöglichkeiten; ferner ist die Synthese nicht, wie bei Kohlenhydrat-Edukten die Regel, auf eine enantiomere Reihe beschränkt. Der zu **12** analoge



Schema 2. Synthese von 2-Arabinosamin-Acetal **6**, *N*-Z-Dihydroxyprolin **12** und *N*-Z-1,4-Didesoxy-1,4-iminolyxit **13**. Die Formeln geben Edukte und Produkte bezüglich D-3 wieder; alle Reaktionen wurden in beiden enantiomeren Reihen durchgeführt. Für **3**, **5**–**7**, **11**, **13** sind Struktur und Konfiguration der vollständigen analytischen und spektroskopischen Daten belegt. a) 0.5 Bu₄NF · 3H₂O, THF, –78 → –5 °C, 4 h, dann 13 h bei –5 °C; 89–92% **3**, blaßgelber Sirup, *arabino/ribo* 88:12. b) H₂, Pd/C, MeOH, 25 °C, 24 h; Ausb. an **4** quant., blaßgelber, klebriger Feststoff. c) Ac₂O, Pyridin, 0 °C → 25 °C, 22 h, 97–98% **5** als *arabino/ribo*-Gemisch 88:12 (± 2); Mitteldruckflüssigchromatographie (MPLC) (LiChroprep Si60, 25–40 µm, Essigester): D-**5** 61%, Fp = 65–66 °C, nach Umkristallisation farblose Nadeln, Fp = 67 °C, [α]_D²¹ = +29.7 (c = 0.58, CHCl₃); L-**5** 65%, Fp = 63–65 °C, nach Umkristallisation 67–68 °C, [α]_D²¹ = –30.0 (c = 0.58, CHCl₃). d) 25proz. NH₃-Lösung in H₂O, MeOH, 25 °C, 22 h; Umkristallisation (Essigester), 84% D-**6** bzw. 86% L-**6**, farblose Flocken, Fp = 142 bzw. 143 °C; D-**6**: [α]_D²⁰ = –7.1 (c = 0.51, Ethanol); L-**6**: [α]_D²⁰ = +7.0 (c = 0.51, Ethanol); Enantiomerenverhältnis für beide > 99:1 nach ¹H-NMR-Analysen mit 16 Mol-% (+)-Eu(hfc)₃ und Vergleich mit 4:96-Mischprobe: ¹H-NMR (200.1 MHz, CDCl₃): δ = 2.11 (CO-CH₃) für D- und L-**6**; mit 16 Mol-% (+)-Eu(hfc)₃: δ = 2.64 (D-**6**) und 2.46 (L-**6**). e) Z-Cl, H₂O, NaHCO₃, 25 °C, 20 h, Filtration durch Kieselgel mit Petrolether/Ether 3:7 und Essigester; 63 bzw. 60% **7** als 88:12-Gemisch, farblos, Feststoff, Fp = 73–76 bzw. 73–78 °C. f) *p*-TosCl, Pyridin/Ether, 25 °C, 3 d, 76 bzw. 70% **8**, blaßgelber Sirup. g) H₂, Pd/C, MeOH, 25 °C, 17–18 h; 91 bzw. 88% **10**, farblos, Schaum, Schmelzbereich 40–80 °C, *arabino/ribo*-Gemisch 88:12. h) Z-Cl, NaHCO₃, H₂O, 25 °C, 22 h, Kieselgel-Filtration (s. o.); 70–75% blaßgelbes Öl; LPLC (Lobar LiChroprep Si60, 40–63 µm, CHCl₃/MeOH 95:5), farbloses Öl; D-**11** 50%, [α]_D²¹ = –45.6 (c = 0.76, CHCl₃); L-**11** 57%, [α]_D²¹ = +44.7 (c = 0.76, CHCl₃). i) 0.1N HCl/THF 4:1, 25 °C, 13 h, DC-Kontrolle (Kieselgel/Alufolie 60F 254, CHCl₃/MeOH 9:1), dann NaBH₄/EtOH-Zugabe, 25 °C, 6 h, Blitzchromatographie (Kieselgel, CHCl₃/MeOH 9:1); **13**: farblos, analysenreiner Sirup, 86 bzw. 87%; D-**13**: [α]_D²² = –46.3 (c = 0.32, MeOH); L-**13**: [α]_D²² = +46.1 (c = 0.32, MeOH) ([6c] (Joullié et al.): [α]_D²² = –47.5 (c = 0.32, MeOH) für D-**13**). ¹³C-NMR: bei 20 °C zwei Signalsätze im Verhältnis 60:40 (Carbam-rotamere), bei 60 °C in [D₆] DMSO ein Signalsatz, Diastereomerenreinheit > 94:6. j) **13** → **14** vgl. [6a, c] (Hashimoto bzw. Joullié et al.). Wir erhielten z. B. L-**14** mit H₂, Pd/C in 99% Ausb.; Hydrochlorid: Fp = 155–156 °C, [α]_D²⁰ = –18.4 (c = 0.22, H₂O); ([6a] (Fleet et al.): Fp = 157–159 °C, [α]_D²⁰ = +18.8 (c = 0.16, H₂O) für D-**14** (Hydrochlorid)).

N,O,O-tribenzylierte Aldehyd wurde kürzlich in fünf Stufen in (–)-Swainsonin überführt^[6b].

Eingegangen am 13. Juni 1990 [Z 4011]

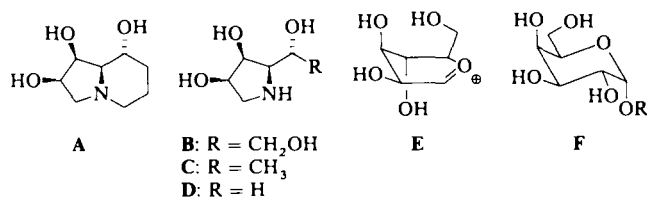
- [1] D. A. Winkler, G. Holand, *J. Med. Chem.* 32 (1989) 2084.
 [2] a) G. W. J. Fleet, A. Karpas, R. A. Dwek, L. E. Fellows, A. S. Tyms, S. Petrusson, S. K. Namgoong, N. G. Ramsden, P. W. Smith, J. C. Son, F. Wilson, D. R. Witty, G. S. Jacob, T. W. Rademacher, *FEBS Lett.* 237 (1988) 128; b) G. W. J. Fleet, *Top. Med. Chem.* 65 (1988) 149.
 [3] Siehe beispielsweise T. Ziegler, A. Straub, F. Effenberger, *Angew. Chem.* 100 (1988) 737; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 716; C. H. von der Osten, A. J. Sinskey, C. F. Barbas, III, R. L. Pederson, Y.-F. Wang, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3924, zit. Lit.
 [4] V. Jäger, V. Wehner, W. Hümmer, R. Öhrlein, U. Burkhardt, T. Franz, U. Stahl, 22. GDCh-Hauptversammlung, Bonn, 18.–22. September 1989, Abstr. OCH 3, S. 345.
 [5] V. Jäger, W. Hümmer, nachstehende Mitteilung: *Angew. Chem.* 102 (1990) 1182; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990), Nr. 10.
 [6] Synthesen von D-14 oder Derivaten aus a) D-Mannose: G. W. J. Fleet, S. J. Nicholas, P. W. Smith, S. V. Evans, L. E. Fellows, R. J. Nash, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3127; B. P. Bashyal, G. W. J. Fleet, M. J. Gough, P. W. Smith, *Tetrahedron* 42 (1986) 5685; H. Setoi, K. Kayakiri, H. Takeno, M. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.* 35 (1987) 3395; b) L-Glutaminsäure: N. Ikota, A. Hanaki, *ibid.* 35 (1987) 2140; c) D-Glucose: G. N. Austin, P. D. Baird, G. W. J. Fleet, J. M. Peach, P. W. Smith, D. J. Watkin, *Tetrahedron* 43 (1987) 3095; S.-Y. Han, P. A. Liddell, M. M. Joullie, *Synth. Commun.* 18 (1988) 275; vgl. A. Gateau, A.-M. Sepulchre, A. Gaudemer, S. D. Gero, *Carbohydr. Res.* 24 (1972) 474; J. Defaye, D. Horton, *ibid.* 14 (1970) 128.
 [7] Übersichten: D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimia* 33 (1978) 1; G. Rosini, R. Ballini, *Synthesis* 1988, 833; K. B. G. Torrsell: *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim 1988; M. Eyer, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3601.
 [8] R. Öhrlein, *Dissertation*, Universität Würzburg 1988; vgl. [9]; V. Wehner, *Dissertation*, Universität Würzburg 1990; G. Schnabel, *Dissertation*, Universität Würzburg 1990.
 [9] R. Öhrlein, V. Jäger, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 6083.
 [10] Aus Weinsäureester in drei Stufen mit ca. 70% Ausbeute: V. Jäger, V. Wehner, *Angew. Chem.* 101 (1989) 512; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 469. D- und L-1 sind inzwischen von der Firma Merck (Darmstadt) erhältlich.
 [11] F. W. Lichtenthaler, H. P. Albrecht, *Chem. Ber.* 102 (1969) 964.
 [12] A. C. Richardson, H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 1133.
 [13] Frühere Synthesen (Auswahl): I. Drivas, D. Picq, D. Anker, H. Pacheco, *J. Carbohydr. Chem.* 3 (1984) 243 (aus D-Arabinose, 10 Stufen, 17% Gesamtausbeute); M. Wolfrom, S. Otami, *Carbohydr. Res.* 153 (1986) 150, zit. Lit. (aus D- bzw. L-Arabinose).
 [14] B. Häfele, D. Schröter, V. Jäger, *Angew. Chem.* 98 (1986) 89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 87.
 [15] Siehe Beispiele in S. Hanessian: *Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach*, Pergamon, Oxford 1983

Cyclisierung N-geschützter 1-Amino-4-penten-2,3-diole zu *lyxo*-konfigurierten Desoxyiminozuckern (*cis*-Dihydroxypyrrolidinen); Synthese potentieller Glycosidase-Inhibitoren**

Von Volker Jäger* und Walter Hümmer

Professor Hans Jürgen Bestmann
zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Hemmung von α -Mannosidasen^[1] durch Swainsonin **A** und die Imino-D-mannite **B** und **C** (IC_{50} 1.75 bis 8^[1a], 0.5^[1b] bzw. 0.6^[1c] μ M) wird auf die topographische Äquivalenz des jeweils enthaltenen 1,4-Didesoxy-1,4-imino-D-lyxit-Fragments **D** mit dem Mannopyranosyl-Kation **E** zurückgeführt^[1a]. Den einzelnen OH-Gruppen werden dabei unter-



schiedliche Rollen zugewiesen (Einfluß auf „Bindung“, „Wirkungsstärke“, „Spezifität“); die 4-CHOH-Gruppe des Mannosids scheint entbehrlich^[1a]. Der Iminolyxit **D**, für den wir in der voranstehenden Arbeit eine neue Synthese beider Enantiomere via Nitroaldol-Reaktion vorstellen^[2], zeigt als α -Mannosidase-Inhibitor mittlere und gegenüber α -Galactosidase sehr hohe Aktivität [IC_{50} 14 bzw. 0.2 μ M]^[1b]. Verglichen mit den α -D-Galactosiden **F** ist **D** als das um die 2-CHOH-Gruppe verkürzte Analogon aufzufassen.

Synthesen mono- und bicyclischer Glycosidase-Inhibitoren modifizierter Struktur (und Konfiguration) sind deshalb hochinteressant und um so reizvoller, wenn dabei neue Wege in diese Reihe erschlossen werden können^[3]. Die im folgenden beschriebenen einfachen Routen zu Varianten von **D** – den 5-Desoxy-5-halogen-Derivaten **3** und **4**, der 2,5-Anhydro-Verbindung **6** sowie dem Homologen **12** – basieren auf 1-Amino-4-pentendiol **1** als Edukt, das durch Sharpless-Epoxidierung von 1,4-Pentadien-3-ol^[4] und nachfolgende Aminolyse^[5] in der D- und der L-erythro-Form gleichermaßen gut zugänglich ist (Schema 1). Gemäß der vorstehend skizzierten Strategie (Weg b in^[2]) versuchten wir, bekannte Cyclisierungen^[6] ungesättigter, racemischer Amine oder Aminoalkohole auf N-geschützte Derivate von optisch aktivem **1** mit zwei freien OH-Gruppen zu übertragen.

Halogenamidierungen^[7] des *p*-Toluolsulfonamids **2a** gelangen sowohl mit N-Bromsuccinimid (NBS) als auch mit Iod/Natriumhydrogencarbonat. In beiden Fällen enthielten die Rohprodukte ein ca. 90:10-Gemisch der *cis/trans*-Cyclisierungsprodukte, wobei durch Kristallisation die reinen Diastereomere **3** bzw. **4** in ca. 60% Ausbeute isoliert wurden. Mit Basen wie Silber(I)-oxid/Wasser oder 2N Natronlauge entstand daraus glatt der Bicyclus **5**. Nach reduktiver Detosylierung mit Naphthalinnatrium^[7b] fiel verunreinigtes **6** an, das über das Z-Derivat **7** gereinigt und durch katalytische Reduktion in reiner Form erhalten wurde (Schema 1). Struktur und relative Konfiguration des neuartigen Anhydroimino-lyxits **6** sind durch eine Kristallstrukturanalyse von **5** gesichert^[8].

Für die Synthese des zu **D** homologen **12** (1,4,5-Tridesoxy-1,4-imino-D-lyxo-hexit, „*cis*-Dihydroxyhomoprolinol“) erwies sich die Pd^{II}-katalysierte Bicyclisierung **2b** \rightarrow **8** (wahlweise **2c** \rightarrow **9**) als Schlüsselschritt, eine intramolekulare Amidocarboxylierung. Diese Umsetzung wurde zunächst an ungesättigten Aminen realisiert^[9] und kürzlich auf racemische Monohydroxy-Derivate übertragen. Für letztere erwiesen sich Harnstoff- und Methylurethan-Derivate als geeignet, um die N-Nucleophilie für den Cyclisierungsschritt gegenüber der konkurrierenden N-Pd-Komplexierung optimal einzustellen^[10]. Wir setzten hier erstmals Benzyl-Derivate, d. h. die N-Benzylaminocarbonyl- und Benzyloxycarbonyl-Verbindungen **2b** bzw. **2c** ein: Dies sollte eine einfachere Reaktionskontrolle (per UV-Detektion/DC-Analyse) gewährleisten und vor allem die für Folgereaktionen notwendige Abspaltung der N-Schutzgruppe erleichtern. Die Harnstoff-Variante (Edukt **2b**) ergab tatsächlich das diastereomerenreine Pyrrolidinolacton **8** (58%); mit dem Z-Derivat **2c** erhielten wir nach Optimierung von Reaktionszeit und Aufarbeitung chemo-, regio- und stereoselektiv das erhoffte Produkt **9** in 83% Ausbeute. Damit läßt sich bei minimalem Schutzgruppeneinsatz eine hochselektive Homologisierung

* Prof. Dr. V. Jäger, Dipl.-Chem. W. Hümmer
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg

** Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (AIDS-Forschungsförderung im Bundesgesundheitsamt) und von der Bayer AG gefördert. Wir danken Herrn Dr. D. Häbich und Herrn Dr. B. Junge, Bayer AG, für Diskussionen sowie Frau S. Blumbach und Herrn H. Sattler für experimentelle Hilfe. Frau E.-M. Peters, Herrn Dr. K. Peters und Herrn Prof. Dr. H. G. von Schnering, Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, Stuttgart, danken wir für die Kristallstrukturanalyse von **5**. – Vorgetragen auf der 22. GDCh-Hauptversammlung, Bonn, 18.–22. September 1989, Abstr. OCH 3, S. 345.