

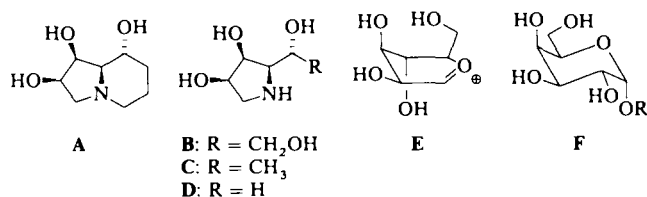
- [1] D. A. Winkler, G. Holand, *J. Med. Chem.* 32 (1989) 2084.
 [2] a) G. W. J. Fleet, A. Karpas, R. A. Dwek, L. E. Fellows, A. S. Tyms, S. Petrusson, S. K. Namgoong, N. G. Ramsden, P. W. Smith, J. C. Son, F. Wilson, D. R. Witty, G. S. Jacob, T. W. Rademacher, *FEBS Lett.* 237 (1988) 128; b) G. W. J. 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.

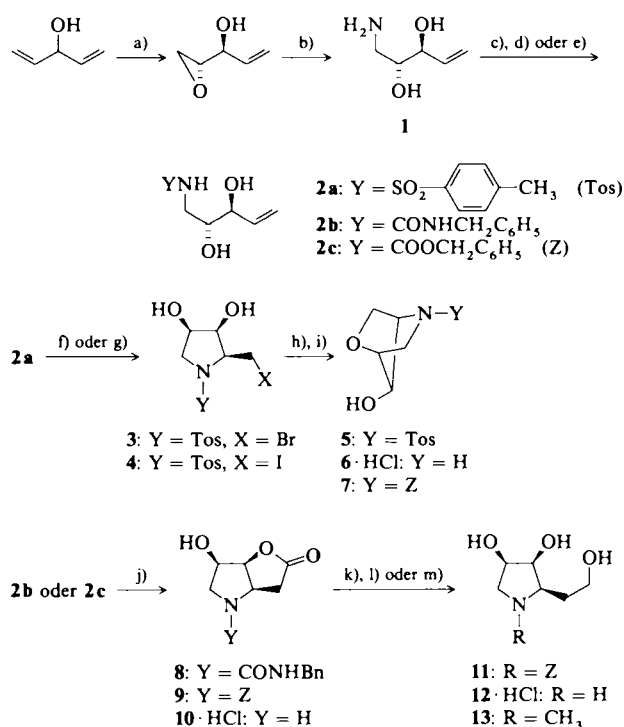
Synthesen mono- und bicyclischer Glycosidase-Inhibitoren modifizierter Struktur (und Konfiguration) sind deshalb hochinteressant und um so reizvoller, wenn dabei neue Wege in diese Reihe erschlossen werden können^[3]. Die im folgenden beschriebenen einfachen Routen zu Varianten von **D** – den 5-Desoxy-5-halogen-Derivaten **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.



Schema 1. Synthese D-lyxo-konfigurierter Desoxyiminozucker aus 1,4-Pentadien-3-ol. Struktur und Konfiguration der hergestellten Verbindungen sind durch spektroskopische Daten und passende Elementaranalysen belegt. a) Asymmetrische Sharpless-Epoxidierung, 60–70 °C, [4]; b) NH₃, quant. [5]; c) **2a**: Tos-Cl, Pyridin, 79%, Fp = 69–70 °C, [α]_D²⁰ = +9.3 (c = 0.607, CHCl₃); d) **2b**: BnNCO, CHCl₃, 67%, Fp = 133.5 °C, [α]_D²⁰ = –5.6 (c = 0.35, MeOH); e) **2c**: Z-Cl, NaHCO₃, 0–25 °C, 89%, Fp = 91–92 °C, [α]_D²⁰ = +0.50 (c = 1.45, MeOH); f) NBS, DME/H₂O (4:1), 0 °C, 2 h, roh Diastereomerenverhältnis dr = 91:9, nach Kristallisation (Essigester/Petrolether) 62% mit dr > 95:5, Fp = 151 °C, [α]_D²⁰ = –142.7 (c = 0.287, MeOH); g) I₂, NaHCO₃, Et₂O/H₂O, –5 °C, 4 h, roh dr = 90:10, nach Krist. (Essigester/Petrolether) 61% mit dr > 95:5, Fp = 158 °C, [α]_D²² = –181.3 (c = 0.705, MeOH); h) **3** oder **4** → **5**: 2N NaOH, 25 °C, 2 d, quant., Fp = 134 °C, [α]_D²⁰ = –13.8 (c = 0.345, MeOH); i) **5** → **6**: 2N NaOH, 25 °C, 2 d, quant., Fp = 134 °C, [α]_D²⁰ = –13.8 (c = 0.345, MeOH); j) **6** → **7**: 2N NaOH, 25 °C, 2 d, quant., Fp = 134 °C, [α]_D²⁰ = –13.8 (c = 0.345, MeOH); k) **7** → **8**: 2N NaOH, 25 °C, 2 d, quant., Fp = 134 °C, [α]_D²⁰ = –13.8 (c = 0.345, MeOH); l) **8** → **9**: 2N NaOH, 25 °C, 2 d, quant., Fp = 134 °C, [α]_D²⁰ = –13.8 (c = 0.345, MeOH); m) **9** → **10**: 2N NaOH, 25 °C, 2 d, quant., Fp = 134 °C, [α]_D²⁰ = –13.8 (c = 0.345, MeOH); n) **10** → **11**: 2N NaOH, 25 °C, 2 d, quant., Fp = 134 °C, [α]_D²⁰ = –13.8 (c = 0.345, MeOH); o) **11** → **12**: 2N NaOH, 25 °C, 2 d, quant., Fp = 134 °C, [α]_D²⁰ = –13.8 (c = 0.345, MeOH); p) **12** → **13**: 2N NaOH, 25 °C, 2 d, quant., Fp = 134 °C, [α]_D²⁰ = –13.8 (c = 0.345, MeOH).

eines ungesättigten Aminodiols erreichen. Darüber hinaus ist dies die kürzeste und effizienteste Route für das Pyrrolidinolacton **9**^[11, 12] (vier Stufen/51 % Gesamtausbeute ab 1,4-Pentadien-3-ol; die bekannten Synthesen von **9** oder entsprechenden Derivaten benötigen neun bis fünfzehn Stufen bei 1.5–42 % Gesamtausbeute^[12]). Die Diastereomerenreinheit der Lactone **8** und **10** wurde per NMR zu > 95:5 ermittelt; die Enantiomerenreinheit von **9** erwies sich, auf der Stufe des Hydrochlorids von **10** (eher zufällig erhalten, siehe Legende zu Schema 1), als zufriedenstellend: [α]_D²² = +19.7 (c = 0.299, MeOH) gegenüber [α]_D = +20 (c = 0.009, EtOH) für ein aus L-Hydroxyprolin erhaltenes Präparat^[12a].

Das Pyrrolidinolacton **9** ließ sich durch Reduktion mit LiBH₄ in das Iminotriol **11** und durch anschließende kataly-

tische Hydrierung in den bisher nicht beschriebenen Imino-D-lyxo-hexit (L-Dihydroxyhomoprolinol) **12** überführen. Da N-alkylierte Derivate von Desoxyiminozuckern in vielen Fällen stärkere Glycosidase-Hemmer sind^[13], wurde das N-Z-geschützte Lacton **9** weiter mit Lithiumaluminiumhydrid zum N-Methylderivat **13** reduziert^[14].

Neben den neuen Zugängen für verschiedene Dihydroxypyrrolidine als Analoga von **D** zeigen diese Resultate, daß die halogen- wie die Pd^{II}-induzierten intramolekularen Amidierungen auf Substrate mit zwei (und mehr?) freien Hydroxygruppen erweitert werden können. Ob der stereochemische Verlauf der Addition an die C=C-Bindung zu cis-Produkten allein durch die Konfiguration der α-ständigen OH-Gruppe bestimmt wird, sollte mit Substraten der threo-Reihe zu klären sein. Über analoge Versuche in der C₆-Reihe sowie verwandte Alkoxy-carboxylierungen^[9c] mit Alkenpolyolen (Alkeniten) werden wir separat berichten.

Eingegangen am 13. Juni 1990 [Z 4012]

- a) D. A. Winkler, G. Holan, *J. Med. Chem.* 32 (1989) 2084, zit. Lit.; b) G. W. J. Fleet, S. J. Nicholas, P. W. Smith, S. V. Evans, L. E. Fellows, R. J. Nash, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3127; G. N. Austin, P. D. Baird, G. W. J. Fleet, J. M. Peach, P. W. Smith, D. J. Watkin, *Tetrahedron* 43 (1987) 3095; c) M. J. Eiss, C. J. Rule, B. A. Wurzburg, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5397; d) vgl. auch D. C. Montefiori, W. E. Robinson, W. M. Mitchell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 (1989) 9248; J. G. Buchanan, K. W. Lumbard, R. J. Sturgeon, D. K. Thompson, R. H. Wightman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 699.
- V. Wehner, V. Jäger, voranstehende Arbeit: *Angew. Chem.* 102 (1990) 1180; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990), Nr. 10.
- Siehe beispielsweise [1 d] sowie in [2] und [13] zit. Lit.
- B. Häfele, D. Schröter, V. Jäger, *Angew. Chem.* 98 (1986) 89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 87; B. Koppenhoefer, M. Walser, D. Schröter, B. Häfele, V. Jäger, *Tetrahedron* 43 (1987) 2059; V. Jäger, D. Schröter, B. Koppenhoefer, *ibid.*, im Druck; vgl. S. Hatakeyama, K. Sakurai, S. Takano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1759.
- W. Hümmer, T. Gracza, V. Jäger, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 1517.
- Übersichten über elektrophile Heterocyclisierungen: P. A. Bartlett in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic, New York 1984, S. 411 ff; G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* 46 (1990) 3321.
- a) Y. Tamaru, S. Kawamura, T. Bando, K. Tanaka, M. Hojo, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 5491; b) J. G. Kim, J. K. Cha, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5721; c) vgl. intramolekulare Amino- und Amidomercurierungen: R. C. Bernotas, B. Ganem, *ibid.* 25 (1984) 165; *ibid.* 26 (1985) 1123; L. J. Liotta, R. C. Bernotas, D. B. Wilson, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 785; H. Takahata, M. Tajima, Y. Banba, T. Momose, *Chem. Pharm. Bull.* 37 (1989) 2550.
- K. Peters, E.-M. Peters, H. G. von Schnering, *Z. Kristallogr.*, im Druck.
- a) L. S. Hegedus, G. F. Allen, D. J. Olsen, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3583; b) Y. Tamaru, M. Hojo, H. Higashimura, Z. Yoshida, *ibid.* 110 (1988) 3994; c) Übersicht: L. S. Hegedus, *Tetrahedron* 40 (1984) 2415; d) vgl. intramolekulare Alkoxy-carboxylierungen: M. F. Semmelhack, C. Bodurow, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1496; M. F. Semmelhack, N. Zhang, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 4483; M. McCormick, R. Monahan III, J. Soria, D. Goldsmith, D. Liotta, *ibid.* 54 (1989) 4485; zit. Lit.
- Y. Tamaru, T. Kobayashi, S. Kawamura, H. Ochiai, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 4479; Y. Tamaru, M. Hojo, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 5741.
- 9** und Derivate davon wurden als Zwischenprodukte für optisch aktives Geissman-Waiss-Lacton (Desoxyderivat von **10**) sowie für Synthesen von Pyrrolizidinen (Crotanecin, Retronecin) genutzt [13], wozu allerdings bisher kaum experimentelle Details mitgeteilt wurden (vgl. Legende zu Schema 1, j).
- Synthesen von **9** und Derivaten davon: a) V. K. Yadav, H. Rüeger, M. Bann, *Heterocycles* 22 (1984) 2735; H. Rüeger, M. Bann, *ibid.* 19 (1982) 23; b) J. G. Buchanan, G. Singh, R. H. Wightman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1299; J. G. Buchanan, A. R. Edgar, B. D. Hewitt, V. B. Jigajini, G. Singh, R. H. Wightman in D. Horton, L. D. Hawkins, G. J. McGarvey (Hrsg.): *Trends in Synthetic Carbohydrate Chemistry*, ACS Symp. Ser. 386, ACS, Washington D.C. 1989, S. 107–116; c) M. K. Gurjar, V. J. Patil, S. M. Pawar, *Indian J. Chem. Sect. B* 26 (1987) 1115.
- G. W. J. Fleet, A. Karpas, R. A. Dwek, L. E. Fellows, A. S. Tymes, 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.
- Die Ergebnisse der Tests bezüglich Glycosidase-Inhibitoren durch die hier und in [2] beschriebenen Dihydroxypyrrolidine sollen zusammen mit den experimentellen Details dieser Arbeit veröffentlicht werden.