

Linien überlagert), 125.63, 122.47 (C_{Ary}), 38.39, 35.61, 32.02, 31.24 (C_{Alk}); FD-MS: m/z 658 (M^+).

3: 950 mg (1.0 mmol) **4** in 35 mL THF werden 75 min zum Sieden erhitzt, wobei die Farbe von orange nach rotviolett umschlägt. Abkondensieren aller flüchtigen Bestandteile liefert einen violettroten Feststoff, der nach 12 h Trocknen in 10 mL CH_2Cl_2 aufgenommen wird. Filtrieren über SiO_2 , Abziehen des Filtrates zur Trockene und anschließendes Umkristallisieren aus 25 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1.5) (25 $^\circ\text{C} \rightarrow -30^\circ\text{C}$) ergeben tiefrote Mikrokristalle. Ausbeute: 44 % IR (KBr): $\bar{\nu}(\text{CO})$ [cm^{-1}] = 1978; $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.16 (d, 2H; $C_6\text{H}_5$), 8.0–6.9 (br. s, 12H; $C_6\text{H}_5$, überlagert), 7.45 (d, 2H; $C_6\text{H}_5$, überlagert), 6.9–6.3 (br. s, 3H; $C_6\text{H}_5$), 1.61 (s, 18H; $C_4\text{H}_9$), 1.36 (s, 18H; $C_4\text{H}_9$); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (109.38 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4): δ = 55.56 (s; PPh_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (67.94 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 231.73 (d, $^2J(^{31}\text{P}, ^{13}\text{C})$ = 11.5 Hz; CO), 159.39, 152.05, 147.63, 135.30 (d, $^2J(^{31}\text{P}, ^{13}\text{C})$ = 8.6 Hz), 130.95, 129.06, 128.91, 125.10, 120.83 (C_{Ary}), 38.08, 35.43, 32.17, 31.21 (C_{Alk}); FD-MS: m/z 892 (M^+).

Eingegangen am 6. Mai 1991 [Z 4604]

CAS-Registry-Nummern:

1, 135823-49-3; **2**, 135823-50-6; **3**, 135823-51-7; **4**, 135823-52-8; $^{226}\text{RaS}_4^{2-}$, 126979-36-0.

- [1] Vgl. dazu: F. A. Cotton, G. Wilkinson: *Anorganische Chemie*, 4. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1982, S. 1069 ff.
- [2] a) J. A. Cravston, M. J. Almond, A. J. Downs, M. Poliakoff, J. J. Turner, *Inorg. Chem.* **23** (1984) 3051; b) R. J. Haines, R. S. Nyholm, M. H. B. Stiddard, *J. Chem. Soc. A* 1966, 1606; c) M. L. H. Green, W. E. Lindsell, *ibid.* 1967, 686; d) B. S. Erler, J. C. Dewan, J. Lippard, *Inorg. Chem.* **20** (1981) 2719; e) N. J. Lazarowich, R. H. Morris, *Can. J. Chem.* **68** (1990) 558; f) M. M. Millar, T. O'Sullivan, N. de Vries, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 3714.
- [3] B. K. Burgess, *Chem. Rev.* **90** (1990) 1377.
- [4] R. L. Richards in A. Müller, W. E. Newton (Hrsg.): *Nitrogen Fixation*, Plenum, New York 1983, S. 275 ff.
- [5] a) E. Roland, E. C. Walborsky, J. C. Dewan, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 5795; b) E. C. Walborsky, D. E. Wigley, E. Roland, J. C. Dewan, R. R. Schrock, *Inorg. Chem.* **26** (1987) 1615; c) M. Kamata, T. Yoshida, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 3011.
- [6] D. Sellmann, F. Grasser, M. Moll, *J. Organomet. Chem.*, im Druck.
- [7] Röntgenstrukturanalyse von **3**: Einkristalle aus einer gesättigten Lösung von **3** in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1) beim Abkühlen von 35 $^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur. $P_2, 2_1, 2_1$, $a = 1446.7(9)$, $b = 1645.8(7)$, $c = 1922.2(10)$ pm, $V = 4577(4) \times 10^6 \text{ pm}^3$, $Z = 4$, $T = 200 \text{ K}$, $\lambda(\text{MoK}\alpha)$, ω -Scan, $3.0 < \omega < 15 \text{ min}^{-1}$, $3 < 2\theta < 54^\circ$. Von 8881 unabhängigen Reflexen sind 7421 mit $F > 4\sigma(F)$, SHELXTL-PLUS, direkte Methoden, $R = 0.062$, $R_w = 0.047$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-320252, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [8] U. T. Mueller-Westernhoff, B. Vance in G. Wilkinson, R. D. Gillard (Hrsg.): *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol. 2, Pergamon, Oxford 1987, S. 595 ff.
- [9] a) D. Sellmann, J. Keller, M. Moll, C. F. Campana, M. Haase, *Inorg. Chim. Acta* **141** (1988) 243; b) D. Sellmann, B. Seubert, M. Moll, F. Knoch, *Angew. Chem.* **100** (1988) 1221; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 1164; c) D. Sellmann, J. Keller, M. Moll, H. P. Beck, W. Milius, *Z. Naturforsch.* **B41** (1986) 1551.
- [10] D. Sellmann, G. Freyberger, R. Eberlein, E. Böhlen, G. Huttner, L. Zsolnai, *J. Organomet. Chem.* **323** (1987) 21.
- [11] S. Alvarez, R. Vicente, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 6253.
- [12] D. Sellmann, M. Geck, F. Knoch, G. Ritter, J. Dengler, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 3819.
- [13] J. R. Chriswell, R. Premakumar, P. E. Bishop, *J. Bacteriol.* **170** (1988) 27.

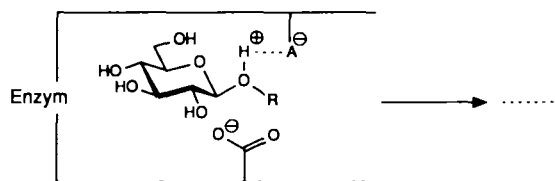
Aminosubstituierte β -Benzyl-C-glycoside, neuartige β -Glycosidase-Inhibitoren

Von Richard R. Schmidt* und Hansjörg Dietrich

Glycoside und Saccharide erfüllen vielfältige biologische Funktionen: sie dienen als Stütz- und Gerüstsubstanzen und

als Nahrungs- und Reservestoffe, sie sind Bestandteile von Nucleinsäuren, und sie treten auf der Oberfläche von Zellmembranen in Form von komplexen Glycokonjugaten auf^[1, 2]. Biosynthese und Abbau der Saccharidketten erfolgt durch komplexe Enzymsysteme. Ein Eingriff in den durch Glycosidasen katalysierten Abbau durch spezifische Enzym-inhibitoren ermöglicht deshalb Rückschlüsse auf die Funktion der Kohlenhydrate und eine gezielte Beeinflussung dieser Funktion. Bislang wurden hoch- und niedermolekulare Glycosidase-Inhibitoren gefunden^[3]. Die letztgenannte Gruppe, Cyclite, Mono- und Oligosaccharide sowie Alkaloide, findet breites Interesse bei Chemikern, Biologen und Medizinern, da mit α -Glucosidase-Inhibitoren möglicherweise Viruserkrankungen bekämpft werden können. Beispielsweise wurden mit den sehr potenten Glucosidase-Inhibitoren 1-Desoxyojirimycin und Castanospermin Wirkung gegenüber HIV-Viren in Zellkultur gefunden^[4, 5]. Ein weiterer hervorragender Glycosidase-Inhibitor ist die Acarbose, die zur Behandlung von Diabetes eingesetzt wird^[3, 6].

Die inhibitorische Wirkung dieser Substrat- oder Übergangszustands-Analoga beruht vor allem auf der Wechselwirkung des Aminstickstoffatoms der Inhibitoren mit sauren Gruppen AH im aktiven Zentrum des Enzyms, die am Substrat die Hydrolyse der glycosidischen Bindung einleiten oder (als Carboxylat-Anionen) das Glycosyl-Kation stabilisieren^[7] (Schema 1). Da Phenylglycoside von Glycosidasen

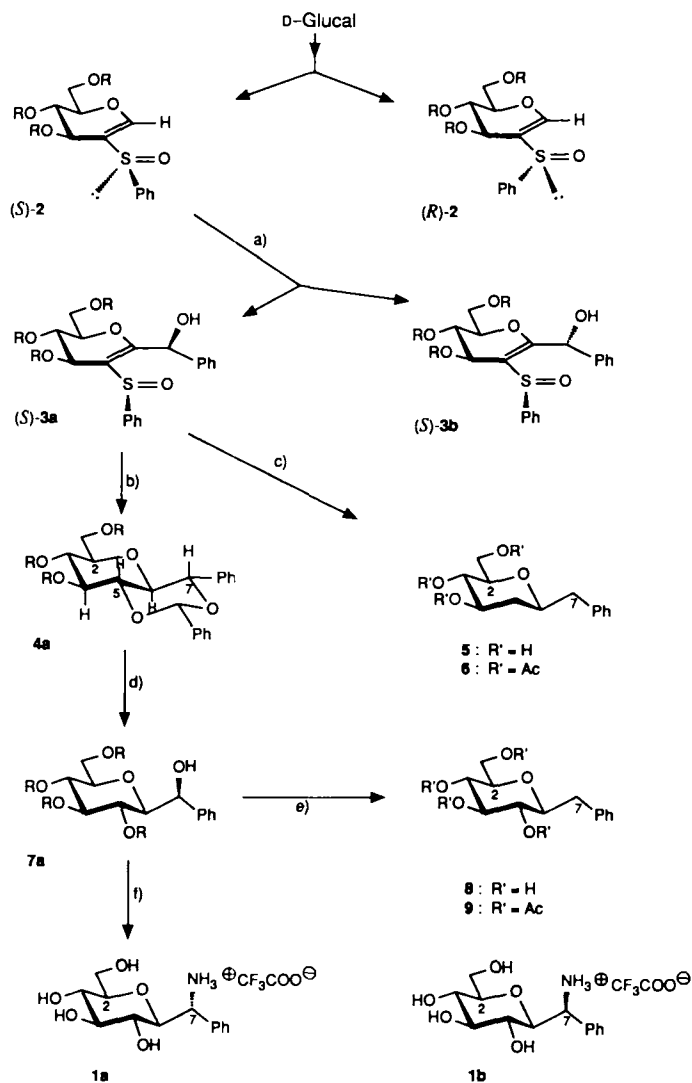


Schema 1.

häufig als Substrate akzeptiert werden, sollten neuartige aminosubstituierte β -Benzyl-C-glycoside der Struktur **1a**, **b** (Schema 2) als potentielle β -Glucosidase-Inhibitoren hergestellt werden. Ihre inhibitorische Wirkung sollte mit der nicht aminosubstituierter C-Glycosidderivate verglichen werden.

Zur Synthese der C-Glycoside **1a**, **b** wurde die direkte C-1-Lithiierung der 2-Phenylsulfinyl-substituierten Glycale **2** genutzt, welche einfach aus D-Glucal erhalten werden^[8, 9] (Schema 2). So wurde aus dem (S)-Isomer (S)-**2** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) in THD/HMPT die C-1-lithiierte Spezies bei -100°C erzeugt und durch Reaktion mit Benzaldehyd ein leicht trennbares Gemisch der Diastereomere (S)-**3a** und (S)-**3b** (ca. 4:1, 86 %) erhalten (Tabelle 1). Behandlung des Hauptproduktes (S)-**3a** mit Raney-Nickel W II und anschließend mit Wasserstoff in Anwesenheit von Pd/C als Katalysator lieferte unter Verlust der O-Benzyl-Schutzgruppen und der benzyllischen Hydroxygruppe direkt das Didesoxyderivat **5**, dessen Struktur durch O-Acetylierung zu **6** gesichert wurde. Folgt auf die Raney-Nickel-Behandlung, die zur Abspaltung der Phenylsulfinylgruppe führt, Boran-Addition und alkalische Oxidation mit Wasserstoffperoxid, so wird diastereoselektiv ein 5,7-Dihydroxyderivat erhalten, dessen Struktur durch Umwandlung in das Benzylidenderivat **4a** $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch gesichert werden konnte ($J_{4,5} = J_{5,6} = J_{6,7} = 9 \text{ Hz}$). Die reduktive Öffnung der Benzylidengruppe mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ erfolgte chemoselektiv und führte zum 1,3,4,5-Tetra-O-benzylderivat **7a**. Auch hier lieferte die hydrogenolytische O-Debenzylierung direkt die Desoxyverbindung **8** und durch O-Acetylierung das Derivat

[*] Prof. Dr. R. R. Schmidt, Dipl.-Chem. H. Dietrich
Fakultät für Chemie der Universität
W-7750 Konstanz



Schema 2. R = Bzl. a) 1. DA, THF Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), -100 °C; PhCHO (86%); (S)-3a: (S)-3b ≈ 4:1; b) 1. Raney-Ni W II (50%); 2. H₃B·SMe₂; H₂O₂, NaOH (80%); 3. PhCH(OMe)₂, (p-O₂NC₆H₄O)₂P(O)OH (96%); c) 1. Raney-Ni W II (57%); 2. Pd/C, H₂ (quantitativ); 3. LiAlH₄, AlCl₃ (80%); e) 1. (ClCH₂CO)₂O, Py (quantitativ); 2. Pd/C, H₂ (80%); f) 1. MesCl, Py (80%); 2. Bu₄N⁺N₃⁻, Toluol (81%); 3. LiAlH₄ (86%); 4. Boc₂O (82%); 5. Pd/C, H₂; CF₃COOH (quantitativ).

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten von 4a, 6, 9 und 1a, b[a].

4a: [α]_D +22.5 (c = 1.0, CHCl₃); δ_H = 3.28 (dd, J_{5,6} = J_{6,7} = 9.0 Hz; H-6), 3.77 (dd, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5 Hz; H-3), 3.86 (dd, J_{4,5} = 9.0 Hz; H-4), 3.92 (dd, J_{4,5} = J_{5,6} = 9.0 Hz; H-5), 4.79 (d, J_{1,2} = 9.0 Hz; H-7).
6: [α]_D +10.1 (c = 1.0, CHCl₃); δ_H = 2.72 (dd, J_{6,7} = 6, J_{7,8} = 13.8 Hz; H-7), 2.98 (dd, J_{6,7} = 6, J_{7,8} = 13.8 Hz; H-7), 3.56 (ddd, J_{1,2} = 5.2, J_{1,3} = 2.3, J_{2,3} = 9.6 Hz; H-2), 3.68 (dddd, J_{4,5} = 11.4, J_{5,6} = 1.9, J_{6,7} = 6, J_{7,8} = 6 Hz; H-6); 4.07 (dd, J_{1,1} = 12.1, J_{1,2} = 2.3 Hz; H-1'), 4.26 (dd, J_{1,1} = 12.1, J_{1,2} = 5.2 Hz; H-1), 4.90–4.98 (m; H-3,4).
9: [α]_D -4.6 (c = 1.0, CHCl₃); δ_H = 3.59 (ddd, J_{1,2} = 5.2, J_{1,3} = 2.4, J_{2,3} = 9.9 Hz; H-2), 3.66 (ddd, J_{5,6} = 9.8, J_{6,7} = 6.5, J_{7,8} = 5.6 Hz; H-6), 4.95 (dd, J_{4,5} = J_{5,6} = 9.4 Hz; H-5), 5.04 (dd, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.4 Hz; H-3), 5.18 (dd, J_{1,4} = J_{4,5} = 9.4 Hz; H-4).
1a: [α]_D -9.4 (c = 1.0, H₂O); δ_H = 3.27–3.31 (m, 4H; H-2,3,4,5), 3.56–3.68 (m, 2H; H-1',6), 3.74 (d, J_{1,1} = 12.0 Hz; H-1), 4.49 (d, J_{6,7} = 4.5 Hz; H-7), 7.27–7.33 (m, 5H; C₆H₅).
1b: [α]_D +20.8 (c = 1.0, H₂O); δ_H = 2.63 (dd, J_{4,5} = J_{5,6} = 9.5 Hz; H-5), 2.88 (dd, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5 Hz; H-3), 3.24–3.32 (m, 2H; H-2,4), 3.48 (dd, J_{1,1} = 12.1, J_{1,2} = 7.5 Hz; H-1), 3.64 (dd, J_{5,6} = 9.5, J_{6,7} = 3.2 Hz; H-6), 3.76 (dd, J_{1,1} = 12.1, J_{1,2} = 1.9 Hz; H-1'), 4.56 (d, J_{6,7} = 3.1 Hz; H-7), 7.24–7.34 (m, 5H; C₆H₅).

[a] Drehwerte bei 20 °C. ¹H-NMR-Spektren bei 250 MHz in CDCl₃ (4a, 6, 9) oder D₂O (1a, b) gemessen.

9. Das Zielmolekül 1a wurde aus 7a durch 7-O-Mesylierung, Azid-Einführung mit Tetrabutylammoniumazid, Freisetzung der Aminogruppe durch Reduktion mit LiAlH₄, Einführung einer *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Schutzgruppe, hydrogenolytische O-Debenzylierung und säurekatalysierte Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in guter Ausbeute erhalten. Verbindung 1a wurde als Trifluoacetat isoliert. Das Diastereomer 1b wurde entsprechend aus (R)-2 über (R)-3b [die Umsetzung mit Benzaldehyd lieferte (R)-3a und (R)-3b (1:4, 94%)] und die zu 4a und 7a diastereomeren Zwischenstufen 4b und 7b synthetisiert.

Für die Inhibitionsstudien wurde β-Glucosidase (Cellobiase) aus süßen Mandeln^[10] und die Spaltung von O-Nitrophenyl-β-D-glucosid herangezogen^[11]. Dabei ergaben sich die in Tabelle 2 aufgeführten Hemmtypen und Inhibitions-

Tabelle 2. Hemmtyp und Inhibitionskonstanten (K_i-Werte)[a].

Verbindung	pH	T [°C]	Hemmtyp	K _i -Wert [M]
1-Desoxynojirimycin	6.8	27	kompetitiv	1.8 × 10 ⁻⁵ [b]
1a	6.8	30	kompetitiv	7.0 × 10 ⁻⁵ [c]
δ-Gluconolacton	6.2	27	kompetitiv	2.0 × 10 ⁻⁴ [b]
5	6.8	30	kompetitiv	2.6 × 10 ⁻³
8	6.8	30	gemischt	6.1 × 10 ⁻³
1b	6.8	30	kompetitiv	7.6 × 10 ⁻³
D-Glucose	6.2	27	kompetitiv	2.0 × 10 ⁻² [b]
Cellobiose	6.2	27	(Substrat)	6.3 × 10 ⁻¹ [b]

[a] Zur Durchführung siehe Lit. [11]. [b] Siehe Lit. [5]. [c] Bezogen auf den Meßbereich bis I = 1.0 mM (I ist die Inhibitorkonzentration).

konstanten (K_i-Werte). Auffallend ist dabei, daß die Amino-Verbindung 1a einen K_i-Wert aufweist, der dem von 1-Desoxynojirimycin ähnelt. Das Diastereomer 1b zeigt hingegen eine um zwei Größenordnungen geringere Enzymaffinität. Dadurch wird ein Hinweis auf die relative Lage der an der Glycosidspaltung beteiligten Säuregruppe AH im aktiven Zentrum des Enzyms gegeben. Die K_i-Werte der beiden Desoxyverbindungen 5 und 8 liegen ebenfalls im Bereich des Wertes von 1b.

Eingegangen am 4. Juni 1991 [Z 4673]

CAS-Registry-Nummern:

1a (Base), 136034-25-8; 1a (Salz), 136034-26-9; 1b (Base), 136087-43-9; 1b (Salz), 136171-90-9; 2 ((S)-Isomer), 118916-46-4; 2 ((R)-Isomer), 118798-67-7; 3a ((S)-Isomer), 136034-18-9; 3a ((R)-Isomer), 136087-42-8; 3b ((S)-Isomer), 136087-41-7; 3b ((R)-Isomer), 136087-44-0; 4a, 136034-19-0; 5, 136034-20-3; 6, 136034-21-4; 7a, 136034-22-5; 8, 136034-23-6; 9, 136034-24-7; Benzaldehyd, 100-52-7; β-Glucosidase, 9001-22-3.

- [1] R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* 98 (1986) 213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 212; *Pure Appl. Chem.* 61 (1989) 1257; H. Paulsen, *Angew. Chem.* 102 (1990) 851; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 823, zit. Lit.
- [2] S. Hakomori, *J. Biol. Chem.* 265 (1990) 18713, zit. Lit.
- [3] E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. D. Schmidt, W. Wüggeler, *Angew. Chem.* 93 (1981) 738; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 741.
- [4] T. Feizi, M. Larkin, *Glycobiology* 1 (1990) 17.
- [5] M. P. Dale, *Biochemistry* 24 (1985) 3530; R. Saul, R. J. Mulyneux, A. D. Elbein, *Arch. Biochem. Biophys.* 230 (1984) 668.
- [6] H. Mehnert, *Arzneimitteltherapie* 8 (1990) 378.
- [7] L. M. Sinnott in M. I. Page, A. Williams (Hrsg.): *Enzyme Mechanisms*, The Royal Society of Chemistry, London 1987, S. 259; P. Lalegier, G. Legler, J. M. You, *Biochimie* 64 (1982) 977.
- [8] R. Preuß, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 429; S. Maier, R. Preuß, R. R. Schmidt, *ibid.* 1990, 483; R. R. Schmidt, R. Preuß, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 3409.
- [9] Die Konfiguration von (R)-2 wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert: H. Dietrich, *Diplomarbeit*, Universität Konstanz 1990.
- [10] Bezogen von der Boehringer Mannheim GmbH.
- [11] J. Lehmann, L. Ziser, *Carbohydr. Res.* 188 (1989) 45. Wir danken Herrn Prof. Lehmann, Freiburg, für Unterstützung bei der Einführung dieser Methode.