

Abb. 2. Molekülstruktur von **5b** im Kristall. Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: N1-B1 1.615(6), N1-B2 1.613(5), B1-C1 1.606(6), B2-C8 1.609(6), B1-H1 1.25(3), B2-H1 1.35(3), C1-C9 1.424(5), C8-C9 1.419(5); B1-N1-B2 75.5(3), N1-B1-C1 111.8(3), N1-B2-C8 112.3(3), B1-C1-C9 114.3(3), B2-C8-C9 114.0(3), C1-C9-C8 116.1(3).

**5a** weist eine temperaturabhängige Moleküldynamik auf, bei 220 K bestätigt das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum die Konstitutionen im Festkörper. Neben dem Aufspaltungsmuster des Signals der Naphthalinprotonen sind für die beiden Isopropylgruppen zwei Dubletts und zwei Septetts zu sehen. Bei Temperaturerhöhung koaleszieren die Signale im aliphatischen Bereich und zeigen bei 370 K ein Dublett und ein Septett. Folglich unterliegt **5a**, im Gegensatz zu **5b**, bei höheren Temperaturen einem Austauschprozeß, der die beiden Methinprotonen und die vier Methylgruppen innerhalb der NMR-Zeitskala äquivalent werden läßt. Wir gehen davon aus, daß sich durch Öffnen der  $\mu\text{-H}$ -Brücke ein Übergangszustand **3** ( $X = \text{H}$ ) bildet; beide Wasserstoffatome der  $\text{BH}_2$ -Einheit sind nun zur erneuten Überbrückung fähig, so daß im zeitlichen Mittel die zwei Isopropylgruppen äquivalent werden. Die temperaturabhängigen  $^{11}\text{B}$ -NMR-Spektren bestätigen dies. Bei Raumtemperatur ist ein leicht verbreitertes Dublett (Kopplung  $\mu\text{-H-B}$  nicht aufgelöst) zu sehen, welches bei Temperaturerhöhung in ein Quartett (370 K) übergeht. Dies ist erklärbar mit einer schnellen oszillierenden Bewegung der drei Wasserstoffatome auf einer Bahn um die Boratome, so daß diese für die Borkerne äquivalent werden. Dieses Phänomen ist mit dem untersuchten Austauschprozeß<sup>[8]</sup> der Wasserstoffatome bei  $\mu$ -Dimethylaminodiboran(6) vergleichbar. Hierbei wird bei 283 K im  $^{11}\text{B}$ -NMR-Spektrum ein Dublett eines Triplets und bei 377 K ein Sextett beobachtet.

### Experimentelles

**2:** Zu einer auf  $-20^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von  $\text{Cl}_2\text{BN/Pr}_2$  (84.15 mmol) in 60 mL Hexan wird **1** (28.05 mmol) in 70 mL Ether ( $-30^\circ\text{C}$ ) getropft. Filtration und Sublimation ( $52^\circ\text{C}/0.001$  Torr) liefern **2** in 89% Ausb., Schmp.  $84^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.70$  (dd, 2H),  $7.60$  (dd, 2H),  $7.45$  (dd, 2H),  $3.90$  (sept, 2H),  $1.47$  (d, 12H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163$  (br.),  $148$  (br.),  $129.4$ ,  $126.0$ ,  $122.6$ ,  $121.8$ ,  $49.3$ ,  $24.3$ ;  $^{11}\text{B}$ -NMR (29 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 37$ ; Elektronenstoßionisations(EI)-MS:  $m/z$  (%): 237 (26) [ $M^+$ ], 194 (56) [ $M^+ - i\text{Pr}$ ].

**4a:**  $\text{BCl}_3$  wird bei  $-20^\circ\text{C}$  in Hexan mit **2** umgesetzt. Aufarbeitung durch Kristallisation liefert **4a** in 92% Ausb., Schmp.  $89^\circ\text{C}$  (Zers.).  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 8.49$  (dd, 2H),  $7.60$  (dd, 2H),  $7.23$  (dd, 2H),  $4.96$  (sept, 1H),  $1.48$  (d, 6H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 139.7$ ,  $137.6$ ,  $133.8$ ,  $126.8$ ,  $51.6$ ,  $22.6$ ;  $^{11}\text{B}$ -NMR (29 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 43.9$ ; EI-MS:  $m/z$  (%): 275 (43) [ $M^+$ ], 260 (100) [ $M^+ - \text{Me}$ ].

**4b:** Herstellung analog **4a**, Ausb.: 53%, Schmp.  $75^\circ\text{C}$  (Zers.).  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.71$  (dd, 2H),  $8.12$  (dd, 2H),  $7.66$  (dd, 2H),  $5.25$  (sept, 1H),  $1.73$  (d, 6H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.2$ ,  $136.5$ ,  $133.3$ ,  $131.0$ ,  $126.2$ ,  $55.7$ ,  $22.7$ ;  $^{11}\text{B}$ -NMR (29 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 43.6$ ; EI-MS:  $m/z$  (%): 365 (68) [ $M^+$ ], 350 (100) [ $M^+ - \text{Me}$ ].

**5a:** **2** und  $\text{LiBH}_4$  werden in Hexan mit Bortrifluorid-Ether in Ether versetzt. Filtration und Kristallisation aus Hexan liefert **5a** in 93% Ausb., Schmp.  $110^\circ\text{C}$  (Zers.).  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 220 K):  $\delta = 7.76$  (dd, 2H),  $7.71$  (dd, 2H),  $7.45$  (dd, 2H),  $2.7$  (sept, br., 1H),  $2.58$  (sept, 1H),  $2.0$  (br., 1H),  $1.49$  (d, 6H),  $0.98$  (d, 6H);  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{C}_7\text{D}_8$ , 370 K):  $\delta = 7.59$  (dd, 2H),  $7.51$  (dd, 2H),  $7.23$  (dd, 2H),  $2.68$  (sept, 2H),  $2.0$  (br. 1H),  $0.88$  (d, 12H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 146.9$ ,  $143$  (br.),  $131.2$ ,  $130.7$ ,  $126.9$ ,  $126.5$ ,  $59$  (br.),  $21.8$ ;  $^{11}\text{B}$ -NMR (64 MHz,  $\text{C}_7\text{D}_8$ , 270 K):  $\delta = -10.3$  (d, br.);  $^{11}\text{B}$ -NMR (64 MHz,  $\text{C}_7\text{D}_8$ , 350 K):  $\delta = -10.3$  (q); EI-MS:  $m/z$  (%): 251 (23) [ $M^+$ ], 208 (100) [ $M^+ - i\text{Pr}$ ].

**5b:** **2** in Hexan wird Diethylboran langsam addiert. Durch Kristallisation erhält man **5b** in 82% Ausb., Schmp.  $108^\circ\text{C}$  (Zers.).  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 7.69$  (dd, 2H),  $7.61$  (dd, 2H),  $7.43$  (dd, 2H),  $3.10$  (sept, 1H),  $2.77$  (sept, 1H),  $2.11$  (br., 1H),  $1.3$ – $1.7$  (m, 4H),  $1.22$  (t, 6H),  $1.07$  (t, 6H),  $0.59$  (d, 6H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 147.4$ ,  $144$  (br.),  $131.8$ ,  $129.7$ ,  $126.9$ ,  $126.1$ ,  $56.5$ ,  $51.1$ ,  $25$  (br.);  $^{11}\text{B}$ -NMR (29 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 1.0$ ; EI-MS:  $m/z$  (%): 307 (6) [ $M^+$ ], 236 (100) [ $M^+ - \text{Et} - i\text{Pr}$ ].

**4c:** **5a** wird mit Ethanol versetzt und aus Hexan kristallisiert. Ausb.: 95%, Schmp.  $85^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 8.40$  (dd, 2H),  $7.72$  (dd, 2H),  $7.35$  (dd, 2H),  $4.1$  (q, br., 4H),  $2.59$  (sept, 1H),  $1.23$  (t, br., 6H),  $0.90$  (d, 6H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 142.3$ ,  $134.5$ ,  $132.2$ ,  $132.0$ ,  $125.8$ ,  $59$  (br.),  $47.9$ ,  $18.9$ ,  $17$  (br.);  $^{11}\text{B}$ -NMR (29 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 29.4$ .

Eingegangen am 29. Januar 1994 [Z 6655]

- [1] R. W. Hoffmann, W. Sieber, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1967**, 703, 96; J. Meinwald, S. Knapp, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6532.
- [2] R. J. Bailey, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8116; M. Gessner, P. Card, H. Shechter, G. G. Christoph, *ibid.* **1977**, 99, 2371; P. J. Card, F. E. Friedli, H. Shechter, *ibid.* **1983**, 105, 6104; A. Kumar, F. E. Friedli, L. Hsu, P. J. Card, N. Mathur, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1663.
- [3] L. S. Yang, H. Shechter, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 775.
- [4] W. D. Crow, C. Wenstrup, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1026; P. Flowerday, M. J. Perkins, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 298; D. C. DeJongh, G. N. Evenson, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2152.
- [5] A. J. Gordon, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 4261; D. C. DeJongh, G. N. Evenson, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4093.
- [6] Kristallstrukturanalyse von **2**: triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $a = 8.108(4)$ ,  $b = 14.204(7)$ ,  $c = 14.288(7)$  Å,  $\alpha = 74.35(4)$ ,  $\beta = 76.08(3)$ ,  $\gamma = 76.04(3)^\circ$ ,  $V = 1510$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ; 4979 unabhängige Reflexe gemessen (Vierkreisdiffraktometer,  $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung,  $\omega$ -Scan); Verfeinerung gegen  $F^2$  [9] mit allen Reflexen, C, B und N anisotrop, H-Atome in berechneten Lagen isotrop (342 Parameter),  $R1 = 0.066$  (für 2350 beobachtete Reflexe,  $I > 2\sigma(I)$ ),  $wR2 = 0.207$  (für alle Reflexe) [10].
- [7] Kristallstrukturanalysen von **5b**: monoklin, Raumgruppe  $P2_1/n$ ,  $a = 8.762(11)$ ,  $b = 15.35(2)$ ,  $c = 14.20(2)$  Å,  $\beta = 91.51(10)^\circ$ ,  $V = 1909$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ; 3329 unabhängige Reflexe gemessen (Vierkreisdiffraktometer,  $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung,  $\omega$ -Scan); Verfeinerung gegen  $F^2$  [9] mit allen Reflexen, C, B und N anisotrop, H-Atome in berechneten Lagen, Brücken-H-Atom in gefundener Lage isotrop verfeinert (230 Parameter),  $R1 = 0.076$  (für 1560 beobachtete Reflexe,  $I > 2\sigma(I)$ ),  $wR2 = 0.217$  (für alle Reflexe) [10].
- [8] D. F. Gaines, R. Schaeffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1505; R. E. Schirmer, J. H. Noggle, D. F. Gaines, *ibid.* **1969**, 91, 6240.
- [9] G. M. Sheldrick, SHELXL93, Universität Göttingen, 1993.
- [10] Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummern CSD-400 825 (**2**) und 400 824 (**5b**) angefordert werden.

## Bemerkenswerte Stereoselektivität bei der Inhibition von $\alpha$ -Galactosidase aus Kaffeebohnen durch einen neuen Polyhydroxypyrrolidin-Inhibitor\*\*

Yi-Fong Wang, Yoshikazu Takaoka und Chi-Huey Wong\*

Zahlreiche natürlich vorkommende und synthetische Polyhydroxypyrrolidine und Piperidine (im folgenden als Azazucker bezeichnet) haben als Inhibitoren von Glycosidasen und Glycosyltransferasen Anwendung gefunden<sup>[1]</sup>. Von diesen werden sowohl sechsgliedrige in Sessel- und Halbsesselkonformation vorliegende<sup>[2,3]</sup> als auch fünfgliedrige<sup>[1,3]</sup> Derivate eingesetzt. Es

\* Prof. Dr. C.-H. Wong<sup>[†]</sup>, Dr. Y.-F. Wang, Dr. Y. Takaoka<sup>[††]</sup>  
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute  
10666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Telefax: Int. + 619/554-6731

[†] Zusätzliche Adresse: Frontier Research Program on Glycotechnology  
RIKEN (The Institute of Physical and Chemical Research)  
Wako City, Saitama 351-01 (Japan)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM44154) gefördert. Wir danken Prof. Dr. W.-D. Fessner für eine Probe von Fuculose-1-phosphat-Aldolase und Dr. A. B. Reitz für eine Referenzprobe von Verbindung **6**.

wird angenommen, daß diese Inhibitoren den energiereichen Übergangszustand der Spaltung der glycosidischen Bindung nachahmen, der einen ausgeprägten  $sp^2$ -Charakter und eine positive Partialladung am anomeren Zentrum aufweist.

Im allgemeinen ist die Inhibierung durch die in Sesselkonformation vorliegenden sechsgliedrigen Azazucker spezifisch für strukturanaloge Glycoside<sup>[1]</sup> (z. B. inhibiert 1-Desoxynojirimycin  $\alpha$ -Glucosidase mit  $K_i = 8.7 \mu\text{M}$ , aber nicht  $\alpha$ -Galactosidase)<sup>[4]</sup>. Die in Halbsesselkonformation vorliegenden sechsgliedrigen<sup>[2]</sup> sowie die fünfgliedrigen<sup>[1,5]</sup> Azazucker sind flexibler: Mehrere Stereoisomere können den gleichen Grad an Inhibierung desselben Enzyms aufweisen, und ein gegebenes Stereoisomer kann gleichwertig mehrere Glycosidasen hemmen. Es wurde daher postuliert, daß komplementäre Formen sowie elektrostatische Wechselwirkungen zwischen Enzym und Inhibitor wichtiger für die Stabilisierung des Übergangszustands sind als die stereochemische Differenzierung<sup>[2,4]</sup>. Im Gegensatz zu dieser Hypothese wird die  $\alpha$ -Galactosidase durch den neuen fünfgliedrigen Azazucker **1** mindestens tausendmal stärker als durch die Diastereomere **2** und **3** inhibiert (Abb. 1). Wir beschreiben hier nun die Synthese von **1** auf zwei Wegen (Schemata 1 und 2).

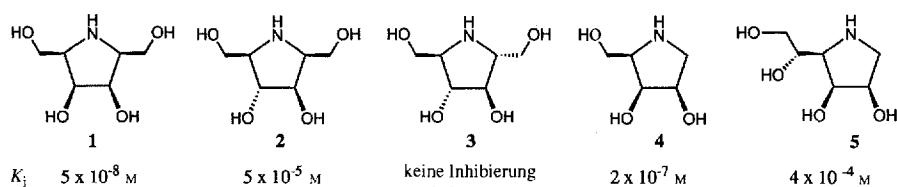
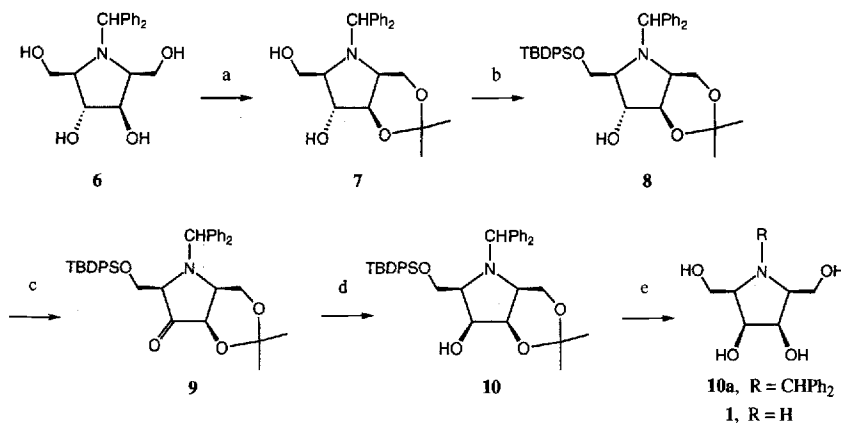


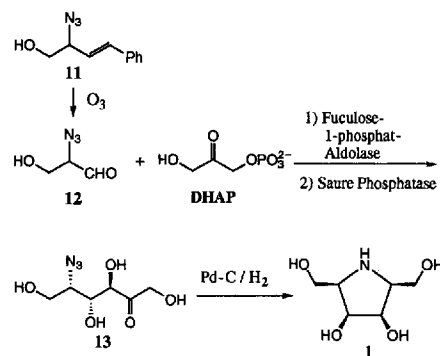
Abb. 1. Inhibierung von  $\alpha$ -Galactosidase durch die Polyhydroxypyrrolidine **1**–**5**. Verbindung **2** ist in Lit. [5a], die Verbindungen **3**–**5** sind in Lit. [5d] beschrieben.



Schema 1. Synthese von **1**. Reaktionsbedingungen: a) 2-Methoxypropen/kat. *p*-TsOH, 65%; b) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid/Pyridin, 92%; c) Periodinan, 80%; d) Diisobutylaluminiumhydrid/Toluol,  $-78^\circ\text{C}$ , 91%; e) 1)  $\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$ , 2) kat. *p*-TsOH/MeOH, 3)  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{H}_2$ , 75%.

Verbindung **6**, erhältlich aus 5-Keto-D-fructose<sup>[6]</sup> oder aus **2**<sup>[5a]</sup>, wurde mit 1.25 Äquivalenten 2-Methoxypropen in Gegenwart von *para*-Toluolsulfonsäure ausschließlich zum *cis*-Monoacetonid **7** umgesetzt. Nach Schützen der primären Hydroxygruppe als *tert*-Butyldiphenylsilyl(TBDPS)-ether, Oxidation des sekundären Alkohols mit Periodinan<sup>[7]</sup> und stereospezifischer Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid wurde das invertierte Isomer **10** erhalten, das nach Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid und *para*-Toluolsulfonsäure sowie Hydrierung an  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  die Titelverbindung **1** in 38% Gesamtausbeute ergab.

Eine wesentlich kürzere Synthese von **1** ist in Schema 2 zusammengefaßt. Fucose-1-phosphat-Aldolase<sup>[8]</sup> katalysiert die



Schema 2. Chemo-enzymatische Synthese von **1**.

Aldolreaktion zwischen Dihydroxyacetonphosphat (DHAP)<sup>[9]</sup> und Aldehyd **12**. Nach Dephosphorylierung wurde das Aldoladdukt durch reduktive Aminierung in **1** überführt. Analyse<sup>[4]</sup> der durch **1** hervorgerufenen Inhibierung von  $\alpha$ -Galactosidase aus Kaffeebohnen bei pH 5.5 ergab eine kompetitive Inhibierung mit  $K_i = 5 \times 10^{-8} \text{ M}$ . Nach unserer Kenntnis ist **1** damit bisher der

beste Pyrrolidininhibitor einer  $\alpha$ -Galactosidase. Die Stereozentren in den Positionen 2 und 4 sind dafür offenbar entscheidend. Eine merkliche Reduktion der Inhibierungsaktivität wurde gefunden, wenn die Konfiguration an einem der beiden Stereozentren invertiert wurde. Da Pyrrolidine in einer Briefumschlag-Konformation vorliegen, wie es die Struktur von **2** – einem Inhibitor für  $\alpha$ -Glucosidase,  $K_i = 2.8 \mu\text{M}$ <sup>[5a]</sup> – im Kristall (Abb. 2) zeigt, könnte Verbindung **1** die Konformation und Ladungsverteilung im Übergangszustand der Spaltung der glycosidischen Bindung nachahmen (Abb. 3). Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß  $\alpha$ -Galactosidase Verbindung **1** schwächer bindet als das sesselförmige 1-Desoxy-D-galactonojirimycin ( $K_i = 1.6 \times 10^{-9} \text{ M}$ <sup>[4b]</sup>).

Polyhydroxypyrrolidine (Azazucker) können also wirkungsvolle Glycosidaseinhibitoren sein, bei denen die Inhibierungsaktivität eng an die Konfiguration geknüpft sein kann. Mit chemo-enzymatischen Methoden synthetisieren wir derzeit weitere Pyrrolidininhibitoren.

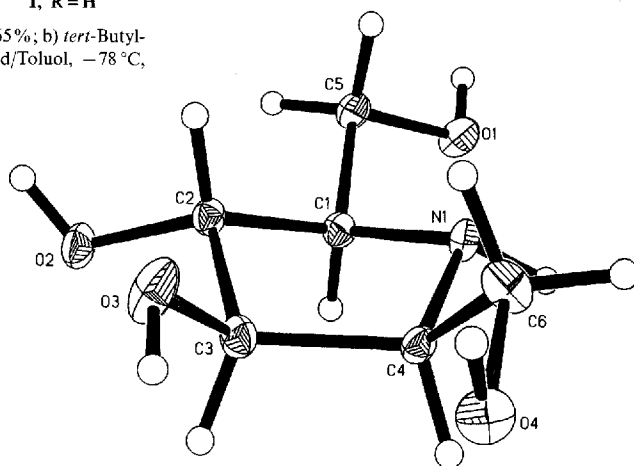


Abb. 2. ORTEP-Darstellung der Struktur von **2** im Kristall. Siehe auch Lit. [11].

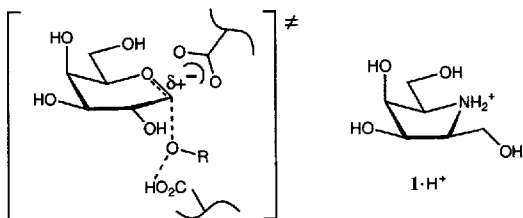


Abb. 3. Vorschlag für den Übergangszustand der  $\alpha$ -Galactosidase-Reaktion. Verbindung 1 ahmt das Galactosyl-Kation nach.

### Experimentelles

**7:** Zu einer Lösung von **6** (9.9 g, 30 mmol) in 180 mL wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$  (1/1) unter  $\text{N}_2$  wurden 2-Methoxypropen (2.4 mL, 25 mmol) und *para*-Toluolsulfonsäure (3 g) gegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 h wurden weitere 1.2 mL 2-Methoxypropen hinzugefügt und die Lösung 26 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gestoppt. Das organische Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Verdünnen mit Wasser (50 mL) wurde mit Ethylacetat extrahiert ( $3 \times 50$  mL). Die organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und konzentriert. Die säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat/Hexan = 1/1–1/0) ergab **7** (4.8 g) und zurückgewonnenes Ausgangsmaterial (3.2 g).  $[\alpha]_D^{25} = -63$  ( $c = 1.1$  in MeOH);  $R_f = 0.18$  (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1/1);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.29$  (3H, s), 1.30 (3H, s), 3.08 (1H, dd,  $J = 5.0, 10.3$  Hz), 3.25 (1H, ddd,  $J = 5.2, 5.9, 6.4$  Hz), 3.32 (1H, dd,  $J = 5.9, 11.7$  Hz), 3.37 (1H, dd,  $J = 6.4, 11.7$  Hz), 3.51 (1H, dd,  $J = 5.0, 10.5$  Hz), 3.66 (1H, t,  $J = 10.5$  Hz), 4.18 (1H, s), 4.20 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 5.11 (1H, s), 7.17–7.53 (10H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.9, 26.5, 63.0, 64.0, 64.3, 72.3, 74.0, 78.4, 79.4, 99.8, 128.1, 128.3, 129.3, 129.5, 129.9, 144.8, 145.3$ .

**8:** Verbindung **7** (450 mg, 1.22 mmol) wurde mit 2 mL Pyridin versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (549 mg, 2 mmol) wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 15 mL Ethylacetat versetzt, mit  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 N HCl und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels ergab die säulenchromatographische Reinigung **8** (683 mg, 92%).  $[\alpha]_D^{25} = -54.8$  ( $c = 0.61$  in MeOH);  $R_f = 0.63$  (Ethylacetat/Hexan = 1/2);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.96$  (2, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 3.09 (ddd, 1H,  $J = 10, 10, 10$  Hz), 3.29 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H,  $J = 10, 10$  Hz), 4.19 (dd, 1H,  $J = 2.0, 4.5$  Hz), 4.48 (dd, 1H,  $J = 2.0, 2.0$  Hz), 4.95 (s, 1H), 7.38 (m, 20H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.3, 25.7, 26.0, 26.8, 61.7, 62.9, 65.6, 71.4, 74.0, 77.5, 79.0, 98.8, 127.1, 127.3, 127.6, 128.1, 128.2, 128.3, 128.6, 129.5, 129.6, 135.3, 135.5, 143.3, 143.4$ ; HRMS für  $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{NSiCs}$  [ $M + \text{Cs}^+$ ]: ber.: 740.2172; gef.: 740.2168.

**9:** Eine Lösung von Periodinan[7] (548 mg, 0.9 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde mit einer Lösung von **8** (548 mg) in 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 3.5 h gerührt. Nach Zugabe von 2 mL einer 1 N NaOH-Lösung wurde weitere 10 min gerührt. Die organische Phase wurde mit 1 N NaOH gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab **9** (438 mg, 80%).  $[\alpha]_D^{25} = -19.0$  ( $c = 1.05$  in MeOH);  $R_f = 0.41$  (Ethylacetat/Hexan = 1/4);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.06$  (s, 9H), 1.33 (s, 6H), 3.39–3.46 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H,  $J = 6.0, 11$  Hz), 3.50 (dd, 1H,  $J = 3.0, 10.5$  Hz), 3.53 (ddd, 1H,  $J = 8.5, 6, 8.5$  Hz), 3.81 (dd, 1H,  $J = 11, 8.5$  Hz), 3.87 (dd, 1H,  $J = 10.5, 3.5$  Hz), 4.31 (dd, 1H,  $J = 8.5, 1$  Hz), 4.74 (s, 1H), 7.07–7.74 (m, 20H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.3, 25.5, 26.8, 54.1, 62.0, 64.0, 67.3, 71.7, 71.8, 127.5, 127.6, 127.7, 128.3, 128.3, 128.7, 129.7, 129.7, 135.8$ .

**10:** Zu einer Lösung von **9** (400 mg, 0.66 mmol) in 5 mL Toluol wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  tropfenweise Diisobutylaluminiumhydrid (0.5 mL, 1.0 M in Hexan) durch eine Spritze zugegeben. Nach Beendigung des Zutropfens wurde weitere 0.5 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 400  $\mu\text{L}$  Methanol, gefolgt von 4 mL einer 10%igen Lösung von Rochellesalz (Kaliumnatriumtartrat) und 16 mL Ether gestoppt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt und die organische Phase mit 1 N HCl und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat/Hexan = 1/10–1/3) ergab **10** (366 mg, 91%).  $[\alpha]_D^{25} = -7.2$  ( $c = 1.15$  in MeOH);  $R_f = 0.59$  (Ethylacetat/Hexan = 1/2);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.96$  (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.05–3.08 (m, 1H), 3.30–3.41 (m, 3H), 3.74 (dd, 1H,  $J = 10, 5.5$  Hz), 4.27 (t, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 4.37–4.45 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 7.47 (m, 20H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.8, 26.5, 26.7, 59.8, 62.5, 63.3, 66.9, 71.4, 73.8, 73.9, 127.2, 127.3, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 129.6, 129.7, 135.3, 135.4$ ; HRMS für  $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{NSiCs}$  [ $M + \text{Cs}^+$ ]: ber.: 740.2172; gef.: 740.2170.

**10a:** Zu einer Lösung von **10** (296 mg, 0.49 mmol) in 8 mL THF wurde 1 mL einer 1.0 M Tetrabutylammoniumfluoridlösung gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 15 mL Methanol aufgenommen und 200 mg *para*-Toluolsulfonsäure- $\text{H}_2\text{O}$  wurde hinzugefügt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  wurde nochmals 10 min ge-

rührt. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat extrahiert. Die säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat) ergab **10a** (121 mg, 75%).  $[\alpha]_D^{25} = \pm 0$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $R_f = 0.18$  (Ethylacetat);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.1$ – $3.2$  (m, 2H), 3.40 (dd, 2H,  $J = 3.0, 11.0$  Hz), 3.45 (dd, 2H,  $J = 6.0, 11.0$  Hz), 4.05–4.15 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 7.1–7.5 (m, 10H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 61.5, 65.8, 72.8, 73.1, 128.3, 129.2, 130.2, 143.4$ ; HRMS für  $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{NO}_4$  [ $M + \text{H}^+$ ]: ber.: 330.1713; gef.: 330.1711.

**1:** Eine Lösung von **10a** in 10 mL MeOH wurde mit Wasserstoff über 30 mg Pd(OH)<sub>2</sub> hydrogenolysiert. Nach 6 h wurde der Katalysator abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Die vereinigten Methanollösungen wurden im Vakuum konzentriert. Die säulenchromatographische Trennung ( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH} = 5/4/1/0.08$ ) ergab **1**.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.55$ – $3.65$  (m, 2H), 3.88 (dd, 2H,  $J = 8.0, 12.0$  Hz), 3.92 (dd, 2H,  $J = 5.0, 12.0$  Hz), 4.3–4.4 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 59.45, 63.08, 71.69$ ; HRMS für  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_4$  [ $M + \text{H}^+$ ]: ber.: 164.0923; gef.: 164.0911; korrekte C,H,N-Analyse.

**Chemo-enzymatische Synthese von 1:** Eine methanolische Lösung von **11** [10] wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  mit Ozon behandelt bis die Reaktionslösung schwach blau war. Nachdem restliches Ozon durch Stickstoff ausgetrieben worden war, wurde das Ozonid 12 h bei Raumtemperatur mit Dimethylsulfoxid (1 mL) und Wasser (1 mL) versetzt. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt, und die Reinigung des Rückstands an einer Amberlite-XAD-II-Säule ( $3.0 \times 10$  cm,  $\text{H}_2\text{O}$ ) ergab **12**, das dann mit einer wässrigen Lösung von Dihydroxyacetonphosphat (DHAP, 11 mL, 0.3 mmol) versetzt wurde. Die Lösung wurde mit 0.5 N NaOH auf pH 7.5 eingestellt. Fucose-1-phosphat-Aldolase (2.0 mL, 70 U) wurde hinzugefügt und die Mischung 1 d bei RT gerührt. Nachdem ein enzymatischer Assay den vollständigen Verbrauch von DHAP anzeigte, wurde die Lösung mit 1 N HCl auf pH 4.7 eingestellt, saure Phosphatase (aus Süßkartoffeln, Typ XA, 0.8 mL, 200 U) zugegeben und 1 d gerührt.

Durch Zugabe von 0.5 N NaOH wurde die Lösung auf pH 7.0 eingestellt und das Wasser im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Methanol versetzt, und der lösliche Anteil ergab nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O} = 8/2/0.1$ ) Verbindung **13** (50.4 mg, 82%).  $[\alpha]_D^{25} = -13.5$  ( $c = 0.60$  in MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.50$  (1H, d vom AB-Typ,  $J = 11.8$  Hz), 3.60 (1H, t,  $J = 10.8$  Hz), 3.71 (1H, d vom AB-Typ,  $J = 11.80$  Hz), 3.75 (1H, ddd,  $J = 10.80, 9.92, 5.60$  Hz), 3.84 (1H, dd,  $J = 10.80, 5.60$  Hz), 3.88 (1H, d,  $J = 3.24$  Hz), 3.92 (1H, dd,  $J = 9.92, 3.24$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 58.70, 60.85, 64.25, 69.68, 70.37, 98.65$ ; HRMS für  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$  [ $M + \text{Na}^+$ ]: ber.: 228.0596; gef.: 228.0590.

Eine Lösung von **13** in 10 mL EtOH wurde mit 50 psi Wasserstoffdruck und 10% Pd-C (10 mg) 12 h hydrogenolysiert. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung eingedampft. Die säulenchromatographische Reinigung des Rückstands ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH} = 6/4/1/0.1$ ) ergab **1** (14 mg, 61%). Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren sind identisch mit denen von chemisch hergestelltem **1**.

Eingegangen am 14. Februar 1994 [Z6692]

- [1] a) M. L. Sinnott, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171; b) B. Winchester, G. W. Fleet, *Glycobiology* **1992**, *2*, 199; c) G. C. Look, C. H. Fotsch, C.-H. Wong, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 182.
- [2] G. Papandreu, M. K. Tong, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11682.
- [3] a) L. Zollner, J. Kuszmann, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.* **1990**, *73*, 1338; b) K. Wallimann, A. Vasella, *ibid.* **1991**, *74*, 1520.
- [4] a) T. Kajimoto, K. K.-C. Liu, R. L. Pederson, Z. Zhong, Y. Ichikawa, J. A. Porco, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6187; b) G. Legler, S. Pohl, *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, 119.
- [5] a) K. K.-C. Liu, T. Kajimoto, L. Chen, Z. Zhong, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6280; b) Y.-F. Wang, D. P. Dumas, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *34*, 403; c) Y. Takaoka, T. Kajimoto, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4809; d) G. W. J. Fleet, S. J. Nicholas, P. W. Smith, S. V. Evans, L. E. Fellows, R. L. Nash, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3127.
- [6] A. B. Reitz, E. W. Baxter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6777.
- [7] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156.
- [8] Es wurde rekombinante Fucose-1-phosphat-Aldolase aus *E. coli* benutzt. Die zur Überexpression verwendete Prozedur ist Gegenstand einer gesonderten Veröffentlichung. Die rekombinanten Zellen sind bei der American Type Culture Collection (ATCC Nr. 86984) hinterlegt und der Öffentlichkeit zugänglich. Andere Beispiele der Überexpression dieses Enzyms: A. Ozaki, E. J. Toone, C. H. von der Osten, A. Sinskey, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4970; W.-D. Fessner, G. Sinerius, A. Schneider, M. Dreyer, G. E. Schultz, J. Badia, J. Aguilar, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 596; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 555.
- [9] R. L. Pederson, J. Esker, C.-H. Wong, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2643.
- [10] R. R. Hung, J. A. Straub, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3849.
- [11]  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ , orthorhombisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$  (Nr. 19,  $D_2^4$ ),  $a = 5.946(1)$ ,  $b = 7.272(1)$ ,  $c = 17.484(2)$  Å,  $V = 756.0(2)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.434$  g cm<sup>-3</sup>,  $M_r = 163.2$  g mol<sup>-1</sup>, Messung bei 293 K im  $2\theta$ - $\theta$ -Modus,  $\text{Cu}_{K\alpha}$ -Strahlung  $\lambda = 1.54018$  Å,  $\mu(\text{Cu}_{K\alpha}) = 0.112$  mm<sup>-1</sup>, 741 Reflexe gemessen ( $4.0^\circ < 2\theta < 120.0^\circ$ ), davon 671 unabhängig und 633 mit  $F > 2.0 \sigma(F)$  zur Verfeinerung verwendet, 120 Parameter, GOF = 1.54,  $R = 4.10$ ,  $R_w = 5.13$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung werden an anderer Stelle veröffentlicht.