

This article was downloaded by:

On: 23 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Journal of Carbohydrate Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713617200>

### Einfache Synthese Von 1,5,6-Tridesoxy-6-Fluor-1,5-Imino-D-Glucit, Dem Ersten Fluorhältigen Derivat Des Glucosidaseninhibitors 1-Desoxynojirimycin

K. Dax; V. Graßberger; A. E. Stütz

**To cite this Article** Dax, K. , Graßberger, V. and Stütz, A. E.(1990) 'Einfache Synthese Von 1,5,6-Tridesoxy-6-Fluor-1,5-Imino-D-Glucit, Dem Ersten Fluorhältigen Derivat Des Glucosidaseninhibitors 1-Desoxynojirimycin', *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 9: 6, 903 – 908

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/07328309008543883

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/07328309008543883>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

COMMUNICATION

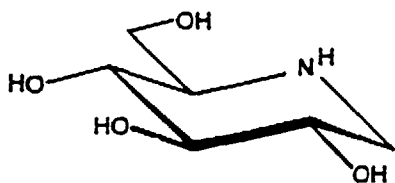
EINFACHE SYNTHESE VON  
1,5,6-TRIDESOXY-6-FLUOR-1,5-IMINO-D-GLUCIT,  
DEM ERSTEN FLUORHALTIGEN DERIVAT DES GLUCOSIDASENINHIBITORS  
1-DESOXYNOJIRIMYCIN

K. Dax, V. Graßberger und A.E. Stütz

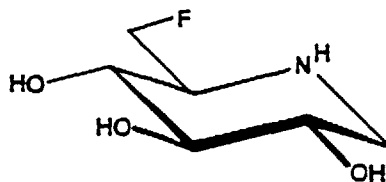
Institut für Organische Chemie, Technische Universität Graz  
Stremayrgasse 16, A-8010 Graz, Austria

Received March 14, 1990 - Final Form July 12, 1990

1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit (1-Desoxynojirimycin) <sup>1</sup> ist als effizienter Inhibitor einer Reihe von Glucosidasen bekannt.<sup>2</sup> Durch die Hemmung von Enzymen, die für den Vorgang des "trimming" der Oligosaccharide viraler Glycoproteine verantwortlich sind, zeigt 1 auch antiretrovirale Aktivität.<sup>3,4</sup> In der Absicht, Zusammenhänge zwischen Struktur und biologischer Aktivität von Desoxynojirimycinderivaten zu untersuchen, sind wir an der Affinität derartiger Wirkstoffe zu Glucosidasen als Funktion des Substitutionsmusters im Molekül und der Basizität des Ringstickstoffes interessiert.



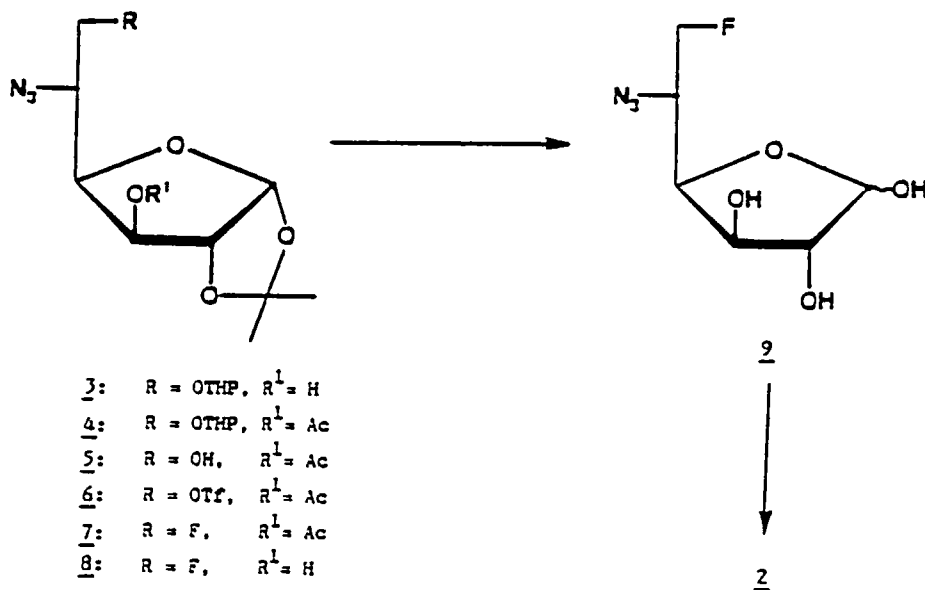
1



2

Im Rahmen dieser Untersuchungen sollte durch die Einführung eines stark elektronensaugenden Fluorsubstituenten vicinal zum Imin dessen  $pK_B$ -Wert verringert werden.<sup>5</sup> Als ersten Repräsentanten einer Reihe von Desoxyfluor-Derivaten von 1 synthetisierten wir 1,5,6-Tridesoxy-6-fluor-1,5-imino-D-glucit 2 auf folgendem Weg:

O-Acetylierung von 5-Azido-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden-6-O-tetrahydropyranyl- $\alpha$ -D-glucufuranose 3 (2.0 g, 6.1 mmol), die in fünf einfachen Schritten von D-Glucufuranurono-6,3-lacton mit 45% Ausbeute zugänglich ist,<sup>6</sup> mit Acetanhydrid in Pyridin führte in 89% Ausbeute zur entsprechenden 3-O-Acetylverbindung 4. Die anschließende Abspaltung der Tetrahydropyranylgruppe erfolgte mittels Toluolsulfonsäure (100 mg) in Dichlormethan/Methanol (50 mL, 1:1, v/v). Die auf diesem Weg in 85% Ausbeute erhaltene 3-O-Acetyl-5-azido-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucufuranose 5 (Fp. 94.5-95 °C;  $[\alpha]_{20}^D$  -36.0, c 1.2 in Chloroform) wurde mit 1.3 Äquivalenten



Ac, Acetyl; Tf, Trifluormethansulfonyl; THP, Tetrahydropyranyl

TABELLE 1.  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten<sup>a</sup> der geschützten Furanosen 5, 7 und 8. Chemische Verschiebungen<sup>b</sup> ( $\delta$ ) in ppm, Multiplizitäten<sup>c</sup>, Kopplungskonstanten<sup>d</sup> in Hz.

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	Andere
<b>5</b>	5.90 d J <sub>1,2</sub> 3.7	4.54 d	5.27 d J <sub>3,4</sub> 3.0	4.22 dd J <sub>4,5</sub> 9.4	3.99 m	3.73 - 3.80	bm	1.51, 1.31 (Isopropyliden) 2.14 (Acetyl)
<b>7</b>	5.86 d J <sub>1,2</sub> 3.5	4.50 d	5.24 d J <sub>3,4</sub> 3.0	4.13 ddd J <sub>4,5</sub> 9.8 J <sub>4,F</sub> 3.7	3.82 dddd J <sub>5,6</sub> 2.5 J <sub>5,6'</sub> 6.7 J <sub>5,F</sub> 20	4.76 ddd J <sub>6,6'</sub> 9.8 J <sub>6,F</sub> 47	4.55 ddd	1.46, 1.27 (Isopropyliden) 2.11 (Acetyl)
<b>8</b>	5.92 d J <sub>1,2</sub> 3.5	4.51 d	4.32 d J <sub>3,4</sub> 2.6	4.07 dd J <sub>4,5</sub> 9.5	3.97 dddd J <sub>5,F</sub> 21	4.78 ddd J <sub>5,6</sub> 2.3 J <sub>6,6'</sub> 9.9 J <sub>6,F</sub> 47	4.60 ddd J <sub>5,6'</sub> 6.4 J <sub>6',F</sub> 47	1.47, 1.30 (Isopropyliden) 2.88 (3-OH)

<sup>a</sup>Bei 300 MHz. <sup>b</sup> in  $\text{CDCl}_3$  (7.27 ppm). <sup>c</sup> s, Singlett; d, Dublett; dd, Dublett von Dubletts; bm, breites Multipllett (nicht aufgelöst); m, Multipllett (nicht ausreichend aufgelöst). <sup>d</sup> J<sub>2,3</sub> 0.5 Hz.

TABELLE 2.  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopische Daten<sup>a</sup> der Produkte 5, 7, 8, 9 und 2 : Chemische Verschiebungen ( $\delta$ ) in ppm. In Klammern: (Kopplungskonstanten  $J_{\text{C,F}}$  in Hz).

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Andere
5 <sup>b</sup>	105.3	83.4	78.0	76.6	61.5	63.7	112.8, 26.9, 26.4 (Isopropyliden) 169.7, 21.1 (Acetyl)
7 <sup>b</sup>	105.3	83.1	76.2	76.4 (6.8)	59.6 (18)	83.7 (173)	112.8, 26.8, 26.3 (Isopropyliden) 169.5, 20.9 (Acetyl)
8 <sup>b</sup>	105.3	85.2	74.8	78.0 (6.4)	59.5 (18)	83.8 (173)	112.5, 26.9, 26.4 (Isopropyliden)
9 <sup>c</sup>	104.7/ 98.6	77.4/ 77.3 <sup>d</sup>	76.8/ 76.4 <sup>d</sup>	81.1/ 80.3 (6.4)	61.7/ 61.0 (18)	85.1/ 85.0 (170)	
2 <sup>e</sup>	49.1	71.1	78.9	70.7 (5.0)	60.2 (17.8)	83.8 (165.5)	
2 <sup>f</sup>	47.0	67.7	76.9	67.8 (7.2)	59.5 (17.7)	80.7 (168.5)	

<sup>a</sup> Bei 75.47 MHz. <sup>b</sup> in  $\text{CDCl}_3$  (77.27 ppm). <sup>c</sup> in Aceton- $\text{d}_6$  (29.8 und 206 ppm). <sup>d</sup> können vertauscht sein. <sup>e</sup> in  $\text{D}_2\text{O}$  als freie Base. <sup>f</sup> in  $\text{D}_2\text{O}$  bei pH 2.

Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Dichlormethan/Pyridin (20:1, v/v) in das entsprechende labile Triflat 6 überführt, welches unmittelbar mit getrocknetem<sup>7</sup> Tetrabutylammoniumfluorid (sechs Äquivalente) in Acetonitril umgesetzt wurde und nach 14 Stunden bei Raumtemperatur als Hauptprodukt (75% über beide Stufen) sirupöse 3-O-Acetyl-5,6-didesoxy-6-fluor-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose 7 ( $[\alpha]_{20}^D$  -26.6,  $c$  0.9 in Chloroform) ergab. Als Nebenprodukt konnte die zersetzliche 3-O-Acetyl-5-azido-5,6-didesoxy-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylo-hex-5-enofuranose NMR-spektroskopisch identifiziert werden.<sup>8</sup> Die Abspaltung der Acetylgruppe von 7 mittels Natriummethanolat (1 mol% in Methanol) führte in 95% Ausbeute zum Fluoralkohol 8 (Fp. 102-103 °C;  $[\alpha]_{20}^D$  -8.8,  $c$  1.4 in Chloroform) dessen Behandlung mit wäßriger Trifluoressigsäure (5%) sirupöse 5-Azido-5,6-didesoxy-6-fluor-D-glucofuranose 9 (81%,  $[\alpha]_{20}^D$  -12.3,  $c$  0.75 in Ethanol) lieferte. Hydrogenolyse von 9 (Palladium/Kohle 5%) in Methanol/Wasser (1:1, v/v) und begleitende intramolekulare reduktive Aminierung gaben chromatographisch und NMR-spektroskopisch reines 2 als farblose Kristalle (Fp. 149-153 °C;  $[\alpha]_{20}^D$  + 33.8,  $c$  0.52 in Methanol) in quantitativer Ausbeute [<sup>1</sup>H-NMR-Daten der freien Base in D<sub>2</sub>O,  $\delta$  in ppm: 4.68 (ddd, H-6,  $J_{5,6}$  4.2 Hz,  $J_{6,6'}$  10.2 Hz,  $J_{6,F}$  46.9 Hz), 4.63 (ddd, H-6',  $J_{5,6'}$  2.5 Hz,  $J_{6',F}$  47.5 Hz), 3.53 (ddd, H-2,  $J_{1a,2}$  10.8 Hz,  $J_{1e,2}$  5.1 Hz,  $J_{2,3}$  9.2 Hz), 3.39 und 3.36 (2 t, H-3 und H-4), 3.18 (dd H-1e,  $J_{1a,1e}$  12.5 Hz), 2.82 (dddd, H-5  $J_{5,F}$  26.6 Hz), 2.56 (dd, H-1a); <sup>13</sup>C-NMR-Daten: siehe Tabelle 2].<sup>9</sup>

#### LITERATUR UND FUSSNOTEN

1. S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida, Tetrahedron, 24, 2125 (1968); Synthesen: R. R. Schmidt, J. Michel, E. Rücker, Liebigs Ann. Chem., 1989, 423, und dort zitierte Lit.
2. E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. D. Schmidt, W. Wingender, Angew. Chem. 93, 738 (1981); Int. Ed. Engl., 20, 744 (1981).
3. R. A. Gruters, J. J. Neefjes, M. Tersmette, R. E. Y. de Geode, A. Tulp, H. G. Huisman, F. Miedema, H. L. Ploegh, Nature, 330, 74 (1987).
4. P. S. Sunkara, T. L. Bowlin, P. S. Liu, A. Sjoerdsma, Biochem. Biophys. Res. Commun., 148(1), 206 (1987).

5. R. Albert, K. Dax, A. E. Stütz, Tetrahedron Lett., 24, 1763 (1983) und dort zit. Lit.
6. K. Dax, B. Gaigg, V. Grassberger, B. Kölblinger, A. E. Stütz, J. Carbohydr. Chem., 9 (4), (1990), im Druck.
7. R. K. Sharma, J. L. Fry, J. Org. Chem., 48, 2112 (1983).
8.  $^1\text{H-NMR}$ -Daten (in  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm): 5.95 (d, H-1,  $J_{1,2}$  3.6 Hz), 5.27 (d, H-3,  $J_{3,4}$  3.0 Hz), 5.13 (d, H-6,  $J_{6,6'}$  1.6 Hz), 4.87 (d, H-6'), 4.58 (d, H-4), 4.54 (d, H-2), 2.05 (s, Acetyl), 1.50 und 1.31 (2 s, Isopropyliden);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (in  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm): 169.4 (Acetyl), 140.8 (C-5), 112.7 (Isopropyliden), 104.9 (C-1), 100.4 (C-6), 83.3, 78.8, 76.2 (C-2,3,4), 26.9, 26.4 (Isopropyliden), 20.7 (Acetyl).
9. Wir danken dem Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung (Wien) für finanzielle Unterstützung (Projekt P 7335 CHE).