



## Doctoral Thesis

# **Synthesis and evaluation as glycosidase inhibitors of aminocarbasugars, spiro-diaziridines, spiro-aziridines, and 7-azanorbornanes. Neighbouring group participation in the bromination of N-acylated cyclohex-3-en-1-amines**

**Author(s):**

Kapferer, Peter

**Publication Date:**

2005

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004959408> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

**Synthesis and Evaluation as Glycosidase Inhibitors of  
Aminocarbasugars, *spiro*-Diaziridines, *spiro*-Aziridines,  
and 7-Azanorbornanes. Neighbouring Group  
Participation in the Bromination of *N*-Acylated  
Cyclohex-3-en-1-amines**

A dissertation submitted to the

SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of

Doctor of Natural Sciences

presented by

PETER KAPFERER

Diplom-Chemiker, University of Freiburg, Germany

Master of Science, University of Connecticut at Storrs, USA

born 21.02.1972

citizen of the Federal Republic of Germany

accepted on the recommendation of

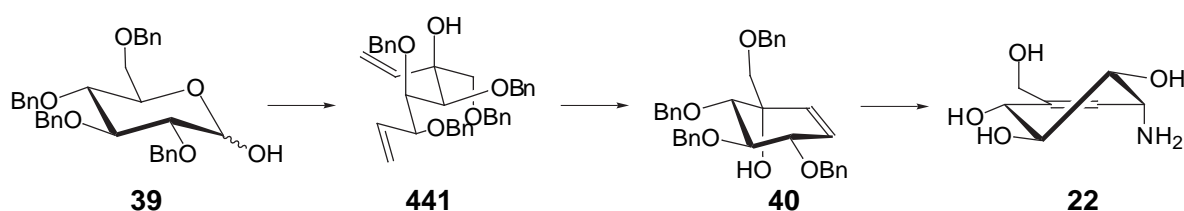
Professor Andrea Vasella, examiner

Professor Erick M. Carreira, co-examiner

2005

## Summary

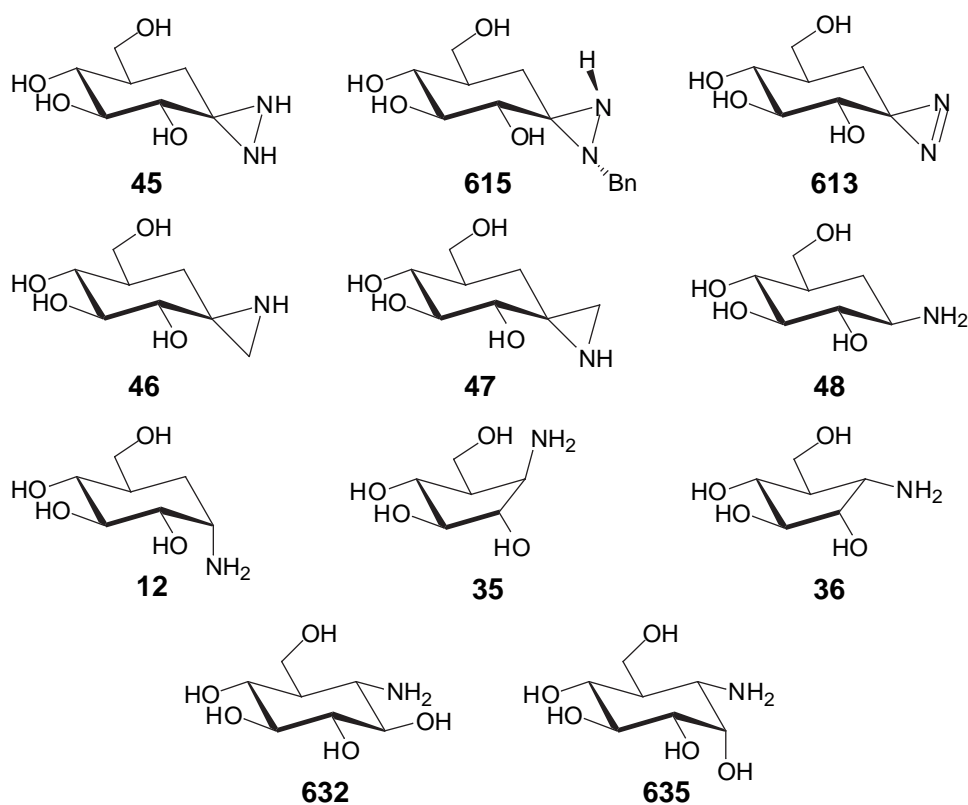
(+)-Valienamine (**22**) was prepared in seven steps and in an overall yield of 27% from 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranose (**39**). Key steps of the synthesis were a ring-closing metathesis of the diene **441** to the cyclohexenol **40** in the presence of *Grubbs's* ruthenium complexes **312** (58% yield of **40**) or **315** (91% yield of **40**), and a [3.3]-sigmatropic rearrangement of the cyanate **457** derived from **40** to the isocyanate **458**. Similarly, the cyclohexenol **42** was prepared in four steps and 64% yield from 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-mannopyranose and transformed into the derivatives **43** (88%) and **479** (84%) of the manno-isomer of (+)-valienamine. The cyclopentenol **424** was prepared in four steps and 47% yield from 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuranose.



The carbasugar-derived *spiro*-diaziridines **45** and **615**, potential inhibitors of  $\alpha$ - and  $\beta$ -glucosidases, were prepared from the validoxylamine A-derived cyclohexanone **606** using the *Schmitz* method. The trimethylsilyl protecting groups of **606** are crucial for the formation of **45** in good yields. Oxidation of **45** gave the *spiro*-diazirine **613**. The diaziridine **45** ( $\text{pK}_{\text{HA}} = 2.6$ ) and the diazirine **613** did not inhibit the  $\beta$ -glucosidases from sweet almonds, the  $\beta$ -glucosidase from *Caldocellum saccharolyticum*, and the  $\alpha$ -glucosidase from yeast. The *N*-benzyl diaziridine **615** proved a very weak inhibitor of the  $\alpha$ -glucosidase, but did not inhibit the  $\beta$ -glucosidases.

To determine if the weak inhibition by the diaziridines is due to the low basicity or to geometric factors, I prepared the *spiro*-aziridines **46** and **47** and 1-*epi*-validamine (**48**) and evaluated their inhibitory activity. I also included the known inhibition data for validamine (**12**) in the comparison. The aziridines **46** and **47** were prepared from the alkene **53** which was obtained in a yield of 77% by *Wittig* methylenation of the known cyclohexanone **52**. Aziridination of the alkene **53** was not successful, while epoxidation furnished the *spiro*-epoxides **619** (61%) and **618** (25%). Azide opening of the epoxides, mesylation,  $\text{LiAlH}_4$  reduction, and deprotection gave the aziridines **46** (29%) and **47** (*ca.* 35%). 1-*Epi*-validamine (**48**) was prepared from the known carbagluose **54** by mesylation, substitution with azide, and deprotection. The aziridine **46** ( $\text{pK}_{\text{HA}} = 6.8$ ) is a weak irreversible inhibitor of the  $\beta$ -glucosidase from *Caldocellum saccharolyticum* ( $K_i = 3$  mM) and a weak reversible inhibitor of the  $\alpha$ -glucosidase from yeast, but did not inhibit the  $\beta$ -glucosidases from sweet almonds.

The poorly stable aziridine **47** weakly inhibited the three enzymes. Also, 1-*epi*-validamine (**48**,  $pK_{HA} = 8.4$ ) proved only a weak inhibitor, similarly as validamine (**12**). These results suggest that structural factors rather than basicity are at the root of the weak inhibition by the diaziridines, the aziridines, and 1-*epi*-validamine. This is highlighted by the strong inhibition by the known cyclopentylamines **35** ( $pK_{HA} = 7.9$ ) and **36** which are micromolar inhibitors of these glycosidases. The small difference in the  $pK_{HA}$  of the cyclohexylamine **48** and the cyclopentylamine **35** cannot account for the observed difference in the affinity to the enzymes. To further elucidate the strong inhibition by the cyclopentylamine **36** I prepared the related cyclohexylamines **632** and **635**. These are only weak inhibitors of the  $\beta$ -glucosidases from sweet almonds and the  $\alpha$ -glucosidase from yeast, suggesting that the strong inhibition by the cyclopentylamines depends on the cyclopentane skeleton.



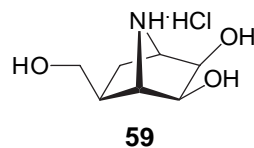
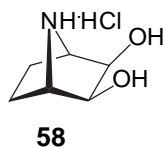
In view of the synthesis of bicyclic amines that are of interest as building blocks and potential glycosidase inhibitors I studied the intramolecular bromoamidation and the dibromination-cyclisation of the *N*-acylcyclohex-3-en-1-amines **712**, **71**, **714**, **716**, **72**, **718**, and **655**. The trifluoroacetamides **71**, **72**, and **655** reacted with NBS in AcOH to give the dihydro-1,3-oxazines **720** (31%), **724** (79%), and **725** (81%). The trifluoroacetamide **71** led also to the bromo-acetate **721** (24%). The stereoselectivity of the dibromination of the alkenes **712** and **71** depends on the nature of the protecting group, the reagent, and the reaction conditions. Br<sub>2</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> transformed the alkenes **712** and **71** predominantly into the expected diaxial *trans*-

*trans*-dibromides **728** and **730**. The reaction of **71** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> with PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub> or with Br<sub>2</sub> in the presence of Et<sub>4</sub>NBr gave predominantly the diequatorial *trans-cis* **729** besides some **730**, denoting a neighbouring group participation of NHCOCF<sub>3</sub>. Bromination of the C(5) substituted *N*-acyl-4-aminocyclohexenes **714**, **716**, **72**, and **718** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was accompanied by intramolecular side-reactions that were suppressed by the addition of excess Et<sub>4</sub>NBr to PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub>. Under these conditions, **714** reacted to the dibromides **737** (84%) and **738** (6%), while the reaction with Br<sub>2</sub> afforded **737** (28%) and **738** (30%) along with the dihydrooxazinone **739** (36%). Similarly, **716** reacted with PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub>/Et<sub>4</sub>NBr to the dibromide **731** (82%), while bromination with Br<sub>2</sub> led to the dibromides **731** (18%) and **732** (6%), the dihydrooxazinone **733** (43%), and the bicyclic ether **734** (32%). The *N*-trifluoroacetamide **72** reacted with PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub>/Et<sub>4</sub>NBr to the dibromide **735** (89%), and with Br<sub>2</sub> to the dibromides **735** (42%) and **736** (32%) and the dihydro-1,3-oxazine **724** (19%). The *N*-benzyl-*N*-Boc derivative **718** did not yield any dibromide; it reacted with PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub>/Et<sub>4</sub>NBr to the dihydrooxazinone **740**, and with Br<sub>2</sub> to the dihydrooxazinone **740** (32%) and the bicyclic ether **741** (26%). The high stereoselectivity of the bromination with PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub>/Et<sub>4</sub>NBr was rationalised by postulating a neighbouring group participation of the NHR substituent, leading to a preferred diaxial dibromination of the pseudoaxial *N*-acylcyclohex-3-enyl-1-amines.

Deprotection, cyclisation, and carbamoylation transformed the dibromides **729**, **737**, and **731** into the 7-azanorbornanes **744** (93%), **761** (62%), and **754** (84%). A corresponding transformation of the dibromides **728** and **738** into bicyclic azetidines (6-azabicyclo[3.1.1]heptanes) could not be achieved. Prolonged heating of the free amines **747** and **759** in 1,3-dichlorobenzene at temperatures above 120°C, followed by carbamoylation led to the 7-azanorbornanes **744** and **761**. This suggests that at these temperatures the dibromides **747** and **759** epimerised. Further attempts to prepare 6-azabicyclo[3.1.1]heptanes were also not successful. A Pd(0)-catalysed decarboxylative rearrangement of the *N*-tosyl cyclohexadienylamines **803**, **805**, and **806** rather than *N*-tosyl-6-azabicyclo[3.1.1]hept-2-enes. At 160°, neat **801** underwent a [3.3]sigmatropic rearrangement to the isomeric *N*-tosyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-7-en-2-one **807** (52%). This result encouraged me to explore a synthesis of *N*-acyl-6-azabicyclo[3.1.1]hept-2-enes by a ring-contractive [3.3]sigmatropic rearrangement of 2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]nona-2,7-dienes. However, several 2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]nona-2,7-dienes failed to undergo such a rearrangement.

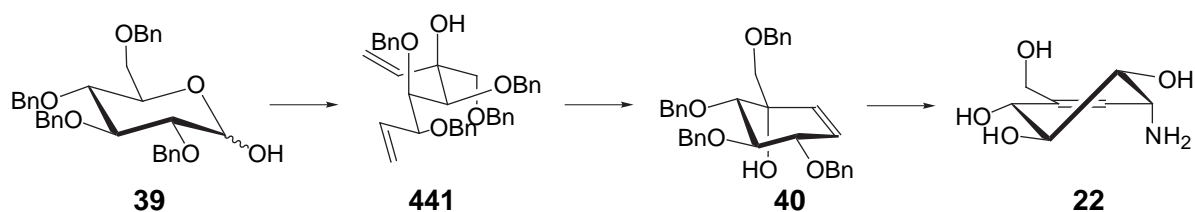
The 7-azanorbornanes **744** and **754** were transformed *via* HBr-elimination and stereoselective dihydroxylation into the diols **58** (30% overall yield (8 steps) from cyclohex-3-enecarboxylic acid) and **59** (18% overall yield (13 steps) from butadiene and maleic anhydride). These hydroxylated 7-azanorbornanes, mimicking a *manno*-pyranoside in a <sup>1,4</sup>*B* conformation, are

only weak inhibitors of the  $\beta$ -mannosidase from snail, the  $\alpha$ -mannosidase from jack bean, the  $\beta$ -glucosidases from sweet almonds, the  $\beta$ -glucosidase from *Caldocellum saccharolyticum*, and the  $\alpha$ -glucosidase from brewer's yeast. The weak inhibition by **58** and **59** suggests that these enzymes do not stabilise  $1,4B$  reactive conformers.



## Zusammenfassung

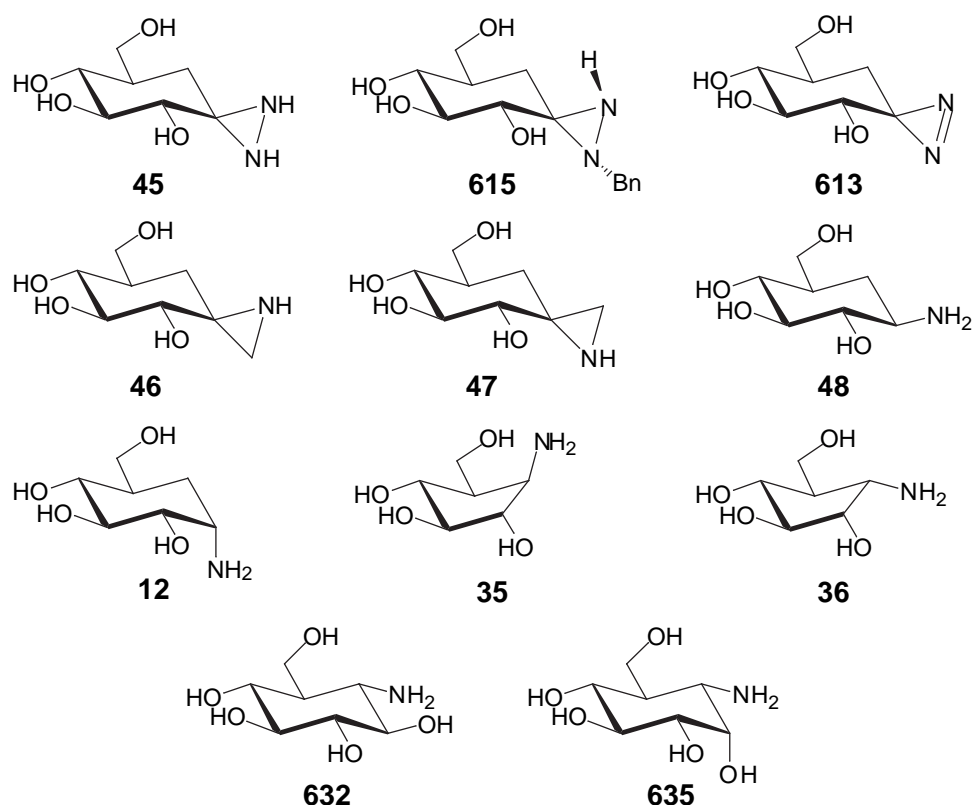
(+)-Valienamin (**22**) wurde in sieben Schritten und in einer Gesamtausbeute von 27% aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucofuranose (**39**) hergestellt. Die Schlüsselschritte dieser Synthese waren eine ringschliessende Alkenmetathese des Diens **441** zum Cyclohexenol **40** in Gegenwart der *Grubbs'schen* Ruthenium-Komplexe **312** (58% Ausbeute an **40**) oder **315** (91% Ausbeute an **40**) und eine [3.3]-sigmatrope Umlagerung des von **40** abgeleiteten Cyanats **457** in das Isocyanat **458**. Auf ähnliche Weise wurde das Cyclohexenol **42** in vier Schritten und 64% Ausbeute aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-mannopyranose hergestellt und in die Derivate **43** (88%) und **479** (84%) des Manno-Isomers von (+)-Valienamin umgewandelt. Das Cyclopentenol **424** wurde in vier Schritten und 47% Ausbeute aus 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose hergestellt.



Die *spiro*-Diaziridine **45** und **615** sind Carbazucker-Derivate und potentielle Hemmer von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucosidasen. Sie wurden aus dem von Validoxylamin A abgeleiteten Cyclohexanon **606** mit der *Schmitz*-Methode hergestellt. Um hohe Ausbeuten an **45** zu erzielen, waren die Trimethylsilyl-Schutzgruppen von **606** essentiell. Die Oxidation von **45** führte zum *spiro*-Diazirin **613**. Die Diaziridine **45** ( $pK_{HA} = 2.6$ ) und das Diazirin **613** hemmten weder die  $\beta$ -Glucosidasen aus Süßmandeln, noch die  $\beta$ -Glucosidase aus *Caldocellum saccharolyticum*, noch die  $\alpha$ -Glucosidase aus Bierhefe. Das *N*-Benzoldiaziridin **615** erwies sich als ein sehr schwacher Hemmer der  $\alpha$ -Glucosidase, war jedoch inaktiv gegen die  $\beta$ -Glucosidasen.

Um zu ergründen, ob die schwache Hemmwirkung der Diaziridine von ihrer geringen Basizität oder von geometrischen Faktoren herrührt, habe ich die *spiro*-Aziridine **46** und **47** und 1-*epi*-Validamin (**48**) hergestellt und ihre Hemmwirkung untersucht. Die bekannten Hemmwerte für Validamin (**12**) habe ich ebenso in den Vergleich mit aufgenommen. Die Aziridine **46** und **47** wurden aus dem Alken **53** hergestellt, welches man in 77% Ausbeute durch *Wittig*-Methylenierung des bekannten Cyclohexanons **52** erhielt. Eine Aziridinierung des Alkens **52** war nicht erfolgreich. Hingegen führte eine Epoxidierung zu den *Spiro*-Epoxiden **619** (61%) und **618** (25%). Ringöffnung der Epoxide mit Azid, Mesylierung,  $LiAlH_4$  Reduktion und Entfernung der Schutzgruppen ergab die Aziridine **46** (29%) und **47** (ca. 35%). 1-*epi*-Validamin (**48**) wurde aus der bekannten Carbaglucose **54** durch

Mesylierung, Substitution mit Azid und Entfernung der Schutzgruppen erhalten. Das Aziridin **46** ( $pK_{HA} = 6.8$ ) ist ein schwacher irreversibler Hemmer der  $\beta$ -Glucosidase aus *Caldocellum saccharolyticum* ( $K_i = 3$  mM) und ein schwacher reversibler Hemmer der  $\alpha$ -Glucosidase aus Bierhefe. Es hemmte aber nicht die  $\beta$ -Glucosidasen aus Süßmandeln. Das wenig stabile Aziridin **47** hemmte diese drei Glucosidasen schwach. Ebenso erwies sich das 1-*epi*-Validamin (**48**,  $pK_{HA} = 8.4$ ) als schwacher Hemmer, ähnlich wie Validamin (**12**). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die schwache Hemmwirkung der Diaziridine, der Aziridine und des 1-*epi*-Validamins eher auf strukturellen Faktoren als auf der Basizität beruht. Dies wird untermauert durch die starke Hemmwirkung der Cyclopentylamine **35** ( $pK_{HA} = 7.9$ ) und **36**, welche mikromolare Hemmer der untersuchten Glucosidasen sind. Der geringe  $pK_{HA}$ -Unterschied zwischen dem Cyclohexylamin **48** und dem Cyclopentylamin **35** kann nicht für den beobachteten Unterschied der Hemmwirkung Ausschlag gebend sein. Um die starke Hemmwirkung des Cyclopentylamins **36** weiter zu ergründen, habe ich die verwandten Cyclohexylamine **632** und **635** hergestellt. Diese sind nur schwache Hemmer der  $\beta$ -Glucosidasen aus Mandeln und der  $\alpha$ -Glucosidase aus Bierhefe, was darauf hindeutet, dass die starke Hemmwirkung der Cyclopentylamine auf dem Cyclopentangerüst basiert.



Im Hinblick auf die Synthese von bicyclischen Aminen, welche als Synthese-Bausteine und als potentielle Glycosidase-Hemmer von Interesse sind, habe ich die intramolekulare Bromamidierung und die Dibromierung-Zyklisierung der *N*-Acylcyclohex-3-en-1-amine



**712**, **71**, **714**, **716**, **72**, **718** und **655** untersucht. Die Reaktion der Trifluoracetamide **71**, **72**, und **655** mit NBS in AcOH führte zu den Dihydro-1,3-oxazinen **720** (31%), **724** (79%) und **725** (81%). Aus **71** wurde zudem das Bromacetat **721** (24%) gebildet. Die Stereoselektivität der Bromierung der Alkene **712** und **71** hängt von der Art der Schutzgruppen, dem Reagens und den Reaktionsbedingungen ab. Mit Br<sub>2</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden die Alkene **712** und **71** vorwiegend in die erwarteten diaxialen *trans-trans*-Dibromide **728** und **730** umgewandelt. Die Reaktion von in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöstem **71** mit PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub> oder mit Br<sub>2</sub> in Gegenwart von Et<sub>4</sub>NBr führte überwiegend zum diequatorialen *trans-cis* **729** neben etwas **730**, was auf eine Nachbargruppenbeteiligung von NHCOCF<sub>3</sub> hinweist. Die Bromierung der C(5)-substituierten *N*-Acyl-4-aminocyclohexene **714**, **716**, **72** und **718** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde von intramolekularen Nebenreaktionen begleitet. Diese Nebenreaktionen wurden bei der Bromierung mit PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub> durch einen Überschuss Et<sub>4</sub>NBr unterdrückt. Unter diesen Bedingungen reagierte **714** zu den Dibromiden **737** (84%) und **738** (6%), während die Reaktion mit Br<sub>2</sub> neben **737** (28%) und **738** (30%) auch das Dihydrooxazinon **739** (36%) lieferte. Ähnlich reagierte **716** mit PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub>/Et<sub>4</sub>NBr zum Dibromid **731** (82%) und mit Br<sub>2</sub> zu den Dibromiden **731** (18%) und **732** (6%), dem Dihydrooxazinon **733** (43%) und dem bicyclischen Ether **734** (32%). Das *N*-trifluoracetamid **72** reagierte mit PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub>/Et<sub>4</sub>NBr zum Dibromid **735** (89%) und mit Br<sub>2</sub> zu den Dibromiden **735** (42%) und **736** (32%) und dem Dihydro-1,3-oxazin **724** (19%). Die Bromierung des *N*-Benzyl-*N*-Boc-Derivats **718** lieferte keine Dibromide; es reagierte mit PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub>/Et<sub>4</sub>NBr zum Dihydrooxazinon **740** und mit Br<sub>2</sub> zum Dihydrooxazinon **740** (32%) und dem bicyclischen Ether **741** (26%). Als Erklärung für die hohe Stereoselektivität der Bromierung mit PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub>/Et<sub>4</sub>NBr wurde eine Nachbargruppenbeteiligung durch den NHR Substituenten postuliert, welche zu einer bevorzugten diaxialen Bromierung der pseudoaxialen *N*-Acylcyclohex-3-enyl-1-amine führt.

Durch entfernen der Schutzgruppen, Cyclisierung und Carbamoylierung wurden die Dibromide **729**, **737** und **731** in die 7-Azanorbornane **744** (93%), **761** (62%) und **754** (84%) umgewandelt. Eine entsprechende Umwandlung der Dibromide **728** und **738** in bicyclische Azetidine (6-Azabicyclo[3.1.1]heptane) misslang. Nach längerem Erhitzen der ungeschützten Amine **747** und **759** bei über 120°C in 1,3-Dichlorbenzol und Carbamoylierung wurden die 7-Azanorbornane **744** und **761** isoliert. Dies legt nahe, dass die Dibromide **747** und **759** unter diesen Bedingungen epimerisierten. Weitere Versuche zur Herstellung von 6-Azabicyclo[3.1.1]heptanen waren nicht erfolgreich. Eine Pd(0)-katalysierte decarboxylierende Umlagerung der *N*-Tosyl-2-oxa-4-azabicyco[3.3.1]non-7-en-2-one **798** und **801** führte zu den *N*-Tosylcyclohexadienylaminen **803**, **805** und **806** statt zu den gewünschten *N*-Tosyl-6-azabicyclo[3.1.1]hept-2-enen. Bei 160°C lagerte reines **801** [3.3]sigmatrop zum isomeren *N*-Tosyl-2-oxa-4-azabicyco[3.3.1]non-7-en-2-on **807** (52%) um. Durch dieses Ergebnis ermutigt untersuchte ich eine ringverengende [3.3]sigmatrope Umlagerung von 2-Oxa-4-azabicyclo[3.3.1]nona-2,7-dienen zu *N*-Acyl-6-aza-bicyclo-

[3.3.1]hept-2-enen. Aber die versuchte Umlagerung einiger 2-Oxa-4-aza-bicyclo[3.3.1]nona-2,7-diene misslang.

Die 7-Azanorbornane **744** und **754** wurden über HBr-Eliminierung und stereoselektive Dihydroxylierung in die Diole **58** (30% Gesamtausbeute (8 Schritte) aus Cyclohex-3-encarbonsäure) und **59** (18% Gesamtausbeute (13 Schritte) aus Butadien und Maleinsäureanhydrid) umgewandelt. Diese hydroxylierten 7-Azanorbornane ahmen ein *manno*-Pyranosid in einer  $1,4B$  Konformation nach. Sie sind nur schwache Hemmer der  $\beta$ -Mannosidase aus Schnecken, der  $\alpha$ -Mannosidase aus der Jackbohne, der  $\beta$ -Glucosidasen aus Süßmandeln, der  $\beta$ -Glucosidase aus *Caldocellum saccharolyticum* und der  $\alpha$ -Glucosidase aus Bierhefe. Die schwache Hemmwirkung von **58** und **59** bedeutet, dass diese Enzyme allfällige reaktive  $1,4B$  Konformere nicht stabilisieren.

