

Totalsynthesen höherer Monosaccharide

Neue synthetische
Methoden (63)

Von Samuel J. Danishefsky* und Michael P. DeNinno

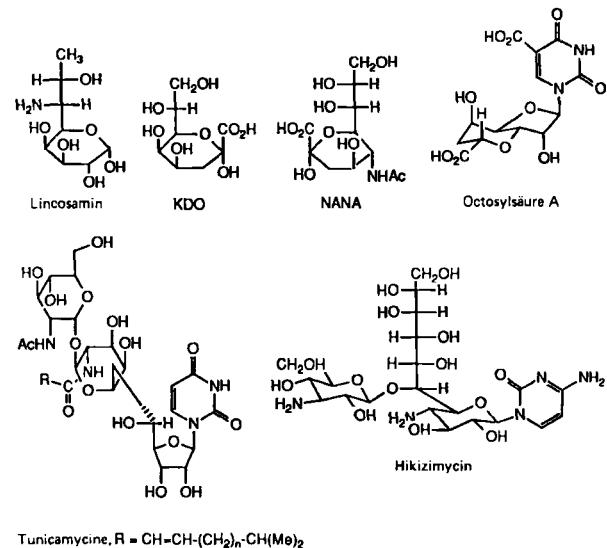
Eine erfolgreiche Strategie zur Synthese der Titelverbindungen basiert auf drei wesentlichen Entwicklungen: 1. Der Erreichung hoher Regioselektivität und diastereofacialer Selektivität beim Aufbau pyranoider Systeme aus aktivierten Dienen und Aldehyden in Gegenwart von Lewis-Säuren; 2. der Ausnutzung stereoselektiver Reaktionen zur Funktionalisierung des pyranoiden Systems und 3. der Entdeckung stereoselektiver Reaktionen zur Übertragung der chiralen Information vom pyranosiden System auf neugebildete Chiralitätszentren in der Seitenkette. Die Kombination dieser drei Komponenten ermöglicht es, biologisch höchst interessante Zielmoleküle zu synthetisieren.

1. Einführung

Die überwiegende Mehrheit der biologisch interessanten Monosaccharide hat ein Gerüst aus fünf (Pentosen) oder sechs (Hexosen) miteinander verbundenen Kohlenstoffatomen^[1,2]. Zu den am besten bekannten monomeren Zuckern gehören die Pentosen Ribose und Arabinose sowie die Hexosen Glucose, Mannose und Galactose (Abb. 1). Solche Monosaccharide werden in freier Form gefunden, sind jedoch vor allem als integrale Bestandteile von Biooligomeren und Biopolymeren weit verbreitet. So werden die Ribonucleotide in der RNA durch Phosphodiesterbindungen an den Positionen 3 und 5 der Ribose zusammengehalten. L-Arabinose kommt als Konjugat in mehreren Glycoproteinen vor. Homopolymere einfacher Hexosen (z. B. Cellulose, Glycogen und Stärke) fungieren als unentbehrliche Gerüststoffe und Energiedepots. Außerdem sind einfache Hexosen oft kovalent als Glykonjugate an andere Naturstoffe gebunden (z. B. Makrolid-Antibiotika und Glycolipide).

Die Existenz einiger natürlich vorkommender C₇-Monosaccharide ist schon länger bekannt^[3]. In den letzten dreißig Jahren hat sich gezeigt, daß eine Gruppe von Naturstoffen mit breitgefächterter biologischer Funktion Monosaccharide enthält, in denen acht bis elf Kohlenstoffatome miteinander verbunden sind. Wir wollen solche Verbindungen als „komplexe“ oder „höhere“ Monosaccharide

bezeichnen. Normalerweise liegen diese Verbindungen nicht frei vor, sondern als Untereinheiten in Glykonjugaten oder als Zuckerbestandteile neuartiger Nucleoside^[4]. Oft haben die Verbindungen dieser höheren Monosaccharide wertvolle biologische Eigenschaften. Einige dieser Systeme sind in Abbildung 2 zusammengestellt.



Tunicamycin, R = CH-CH-(CH₂)_n-CH(Me)₂

Abb. 2. Beispiele für höhere (komplexe) Monosaccharide. KDO = 3-Desoxy-D-manno-2-octulosonsäure; NANA = N-Acetylneuraminsäure.

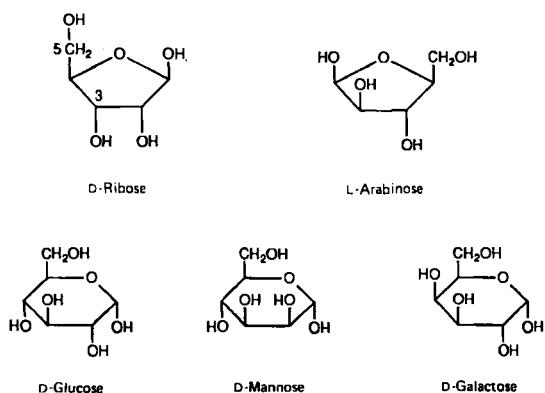


Abb. 1. Häufig vorkommende Pentosen und Hexosen.

[*] Prof. Dr. S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno
Department of Chemistry, Yale University
New Haven, CT 06511 (USA)

Die Aminoocose Lincosamin (vgl. Abb. 16) ist ein Bestandteil des kommerziell bedeutenden Antibioticums Lincomycin^[5]. KDO^[6], eine andere Octose (vgl. Abb. 17), ist ein wichtiges Verbindungsstück in den Membranstrukturen von gramnegativen Bakterien. Die Octosylsäuren (vgl. Abb. 11) sind ungewöhnliche bicyclische Zucker mit acht C-Atomen, die glycosidisch an neuartige Pyrimidinbasen geknüpft sind^[7]. Gewisse Octosylsäuren wirken als starke Phosphodiesterase-Hemmer^[8], vermutlich aufgrund ihrer entfernten strukturellen Ähnlichkeit mit cyclischem AMP.

Einige Neuraminsäuren^[9,10] kommen als Sialinsäureester, z. B. N- oder O-AcetylDerivate, in Glykonjugaten vor; N-Acetylneuraminsäure (NANA) ist ein herausragendes Beispiel (vgl. Abb. 18). Das Ausmaß der „Sialidierung“ von Oligosacchariden und Glycoproteinen hat erhebliche Konsequenzen, die vom Einfluß auf die Viskosität biologischer Flüssigkeiten bis hin zur Beherrschung von Immunreaktionen reichen.

Ein komplexes C₁₁-Monosaccharid ist als Teilstruktur im anthelminthischen Nucleosid Hikizimycin enthalten^[11]. Die Wirkungsweise von Hikizimycin ist noch nicht bekannt. Dagegen haben die zahlreichen Untersuchungen an den bakteriellen Tunicamycinen (vgl. Abb. 12) zu Fortschritten beim Verständnis ihrer Wirkungsweise geführt^[12,13]. Diese Verbindungen sind wertvolle Hilfsmittel für das Studium von Detailfragen des Abbaus von Polysacchariden in der Natur. Die Tunicamycine wirken offensichtlich durch Hemmung des Enzyms UDP-Galactose-Transferase.

Bei einem anderen ungewöhnlichen Typ höherer Monosaccharide ist eine einfache Hexose oder Pentose C-glycosidisch mit einem aromatischen Gerüst verknüpft. Hochinteressante Beispiele solcher Verknüpfungen sind in den Vineomycinen^[14] und in den Papulacandinen^[15] gefunden worden (Abb. 3). Beiden Systemen wurde Antitumor-Aktivität zugeschrieben.

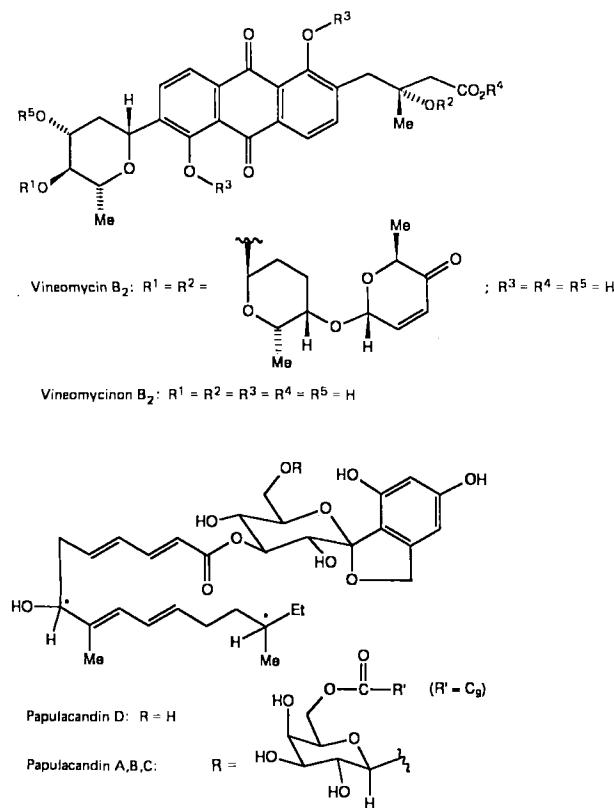


Abb. 3. Monosaccharide mit aromatischen Gruppen.

Als Teil einer breiter angelegten Studie zur Suche neuer Reaktionen und neuer Strategien mit allgemeinem Nutzen für die Organische Synthese haben wir Möglichkeiten zur Herstellung der oben beschriebenen Zielsysteme erkundet. Wir hofften, daß bei der Lösung der vielen Probleme, die die Synthese dieser komplexen Zielmoleküle birgt, auch grundlegend Neues zu lernen sei.

2. Eine frühe Entdeckung

Als wir ein Programm mit dem Ziel formulierten, totalsynthetische Wege zu diesen Naturstoffen zu finden, wur-

den wir von mehreren Überlegungen geleitet. Aus biologischer Sicht schien die Totalsynthese Möglichkeiten zu bieten, um die Konsequenzen von Strukturmodifikationen für die Aktivität zu ermitteln. In vielen Fällen erwies sich in der Vergangenheit die „de novo“-Synthese und nicht eine Umsetzung eines Naturstoffs als reizvollste Möglichkeit für subtile Änderungen der Stereochemie.

Natürlich war die Motivation vom Standpunkt der reinen Chemie die Herausforderung, derart hochoxygenierte Strukturen im Laboratorium zu erzeugen und mit den stereochemischen Feinheiten der Zielmoleküle fertig zu werden. Nimmt man eine solche Herausforderung an, wird man unvermeidlich mit schwierigen chemischen Problemen konfrontiert. Es schien nicht unwahrscheinlich, daß eine Lösung dieser Probleme von größerer Tragweite für die Synthese sein könnte.

Die Entwicklung eines neuen Synthesetyps ermutigte uns zum Einstieg in dieses Gebiet. Bei der klassischen Diels-Alder-Reaktion enthält das Dienophil zwei Kohlenstoffatome, die durch eine Doppel- oder Dreifachbindung zusammengehalten werden. Im Zusammenhang mit der klassischen „Carbo“-Diels-Alder-Reaktion haben wir den Zugang zu einer neuen Klasse hochaktivierter und hochfunktionalisierter Siloxydiene entwickelt^[16]. Diese Diene, von denen Verbindung 1 ein Prototyp ist, haben sich als wertvolle Reagenzien herausgestellt. Sie können sehr einfach aus den entsprechenden α,β -ungesättigten Ketonen erhalten werden. Die Elektronendonator-Effekte der 1- und 3-Sauerstoff-Funktionen sind synergistisch; die Diene sind gegenüber elektronenziehenden Dienophilen äußerst reaktiv, und die Umsetzungen verlaufen regiospezifisch. Darüber hinaus kann die Funktionalität, die den Reaktionsprodukten verliehen wird, bei der Synthese mehrfach funktionalisierter Zielsysteme ausgenutzt werden. In unserem Laboratorium gelangen durch Anwendung des Konzepts der aktivierte Diene bei der „Carbo“-Diels-Alder-Reaktion mehrere Totalsynthesen biologisch aktiver Naturstoffe. Das Potential dieser Methode wurde schnell auch von vielen anderen Arbeitsgruppen erkannt^[17].

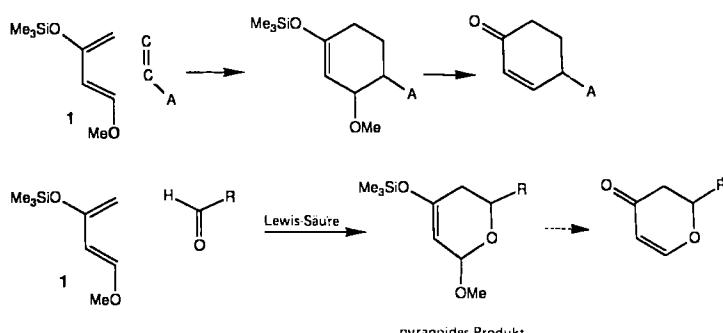


Abb. 4. Oben: „Carbo“-Diels-Alder-Reaktion mit Siloxydienen; A = aktivierte Gruppe (CO, C=N, NO₂). Unten: Lewis-Säure-katalysierte Ringbildung von Dienen mit Aldehyden. Die Gesamtreaktion zum Dihydropyranon ist formal eine Cyclo kondensation.

Im Zusammenhang mit der Totalsynthese von Kohlenhydraten einschließlich der z.B. in Abbildung 2 gezeigten höheren Zucker war es von großem Interesse, ob oxygierte Diene und Carbonylverbindungen – besonders Al-

dehyde – Cycloaddukte liefern würden^[18, 19]. Vorversuche wiesen darauf hin, daß solche Reaktionen nicht ohne weiteres rein thermisch herbeigeführt werden konnten. James Kerwin, der damals als Doktorand in unserem Laboratorium arbeitete, fand jedoch, daß die gewünschte Reaktion des Dien 1 mit Aldehyden unter dem Einfluß von Lewis-Säuren verwirklicht werden kann^[20]. Weitere Untersuchungen in unserem Laboratorium zeigten dann, daß bei entsprechender Katalyse eine bemerkenswert breite Auswahl an Siloxydienen mit praktisch jedem Aldehyd reagiert^[21, 22]. Wir hatten auf diese Weise eine günstige Synthese für pyranide Systeme entwickelt, die als Intermediate bei der Herstellung der Pyranose-Segmente von Zuckern, einschließlich höheren Monosacchariden, dienen könnten. Darüber hinaus konnten die Pyranose-Systeme durch Ausnutzung der wohlbekannten Prinzipien und Mechanismen der Kohlenhydrat-Chemie zu Furanosen umgewandelt werden.

3. Stereoselektive Wege zu funktionalisierten Pyranen

Nachdem ein guter Weg zum Kohlenhydrat-Grundgerüst verfügbar war, wurden verlässliche Methoden zu dessen Anwendung, insbesondere im Hinblick auf die interessierenden Monosaccharide, entwickelt. Die Verfügbarkeit unterschiedlicher Optionen stellte sich dabei als äußerst wertvoll heraus, weil dadurch der Zugang zu praktisch jedem Glied der Reihe möglich wurde. Es konnten zum einen hochoxygenierte Diene (z. B. Verbindung 2) eingesetzt werden, die es ermöglichen, Cyclo kondensationsprodukte mit der passenden Funktionalität zur Herstellung von Zuckern des Galactose-Typs zu erzeugen^[21]. Zum anderen wurde eine Methode zur Einführung der Sauerstoff-Funktion durch Oxidation mit Mangan(III)-acetat nach der Cyclo kondensation entwickelt^[23]. Auf diese Weise wird die Stereochemie der Glucose an C-4 erzeugt.

Eine andere wichtige Reaktion war die Reduktion der Ketogruppe an C-3. Bei Anwendung des Reagenssystems Natriumtetrahydridoborat-Cer(III)-chlorid („Luche-Rea-

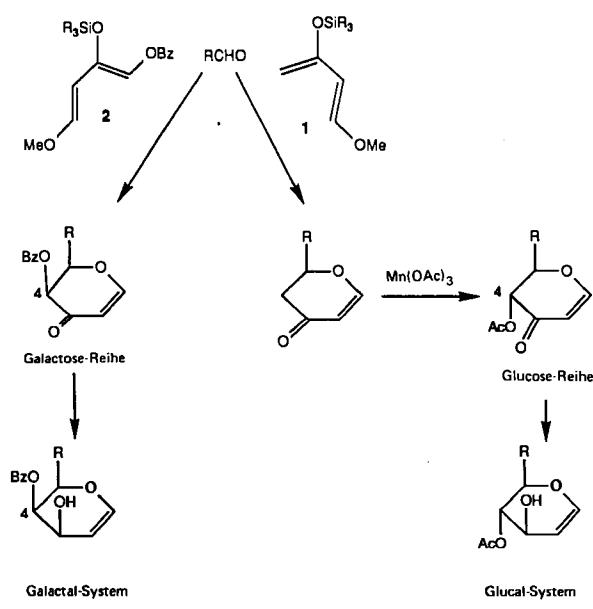


Abb. 5. Synthesen für das Galactal- und Glucal-System. Bz = Benzoyl.

gens“) wurden äquatoriale Alkohole erhalten^[24]. Somit standen sehr kurze und hochstereoselektive Wege zur Glucal- und Galactal-Familie zur Verfügung (Abb. 5).

Die CC-Doppelbindung der Galactal- und Glucal-Vorstufen kann an C-2 mit hoher Stereoselektivität äquatorial oder axial funktionalisiert werden. So ermöglicht die Reaktion des freien Alkohols (3-OH ungeschützt) mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) die Einführung einer β -Hydroxygruppe an C-2 (d. h. Mannose-Konfiguration). Wenn die Hydroxygruppe an C-3 jedoch geschützt ist, läßt sich mit MCPBA über die gleiche Reaktionssequenz eine α -Hydroxygruppe einführen (wie sie in Glucose auftritt). Die gleiche stereochemische Flexibilität ist in der Galactal-Reihe gegeben, so daß sowohl Galactose- als auch Talo se-Derivate totalsynthetisch zugänglich sind (Abb. 6).

Wir konnten nun Pyranose- und Furanoseringe von einfachen Zuckern mit praktisch jedem stereochemischen Muster synthetisieren. Es war auch möglich, Sauerstoff-Funktionen wegzulassen und Sauerstoff- durch Stickstoff-Funktionen zu ersetzen. Diese Techniken wurden bei der

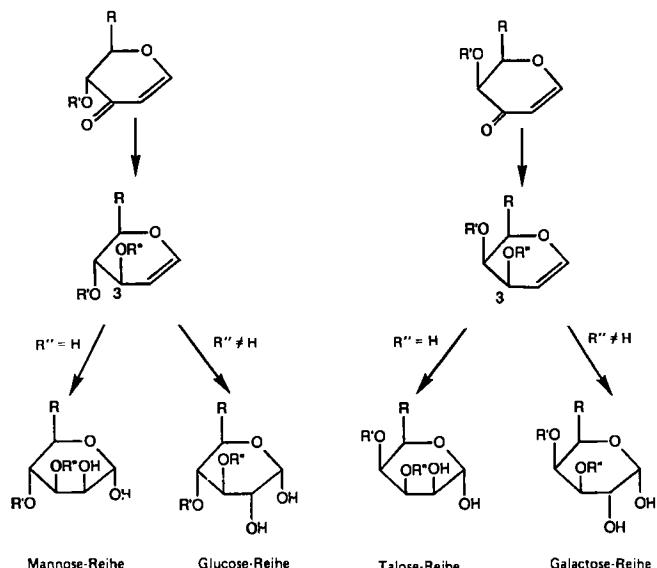


Abb. 6. Totalsynthetischer Zugang zu einigen Hexosen (Anfangsschritte siehe Abb. 5).

Synthese einiger C₆-Monosaccharide wie Daunosamin und Fucose genutzt^[21]. Daunosamin ist die Zuckerkomponente der Antitumor-Mittel Daunorubicin und Adriamycin^[25].

Zwei Anwendungen zur Synthese aromatischer C-Glycoside werden an der Papulacandin-^[26] (Abb. 7) und Vineomycin-Reihe^[27] gezeigt (Abb. 8). Im Falle der Papulacandine ergibt die Cyclo kondensation des Dien 1 mit dem Aldehyd 3 das Dihydropyranon 4. Eine Vinylgruppe wird durch 1,4-Addition eingeführt. Das Produkt 5 wird schließlich in 6 umgewandelt, das sich durch oxidative Spiroketalisierung zum Aglycon 7 umsetzen läßt.

Der Weg zum Vineomycin-B₂-Aglycon geht vom Ketoaldehyd 8 aus, der selektiv an der Aldehydgruppe mit dem Dien 9 reagiert. Die Silylenolether-Funktionalität des Intermediats 10 wird in einer Hydroborierungsreaktion aus-

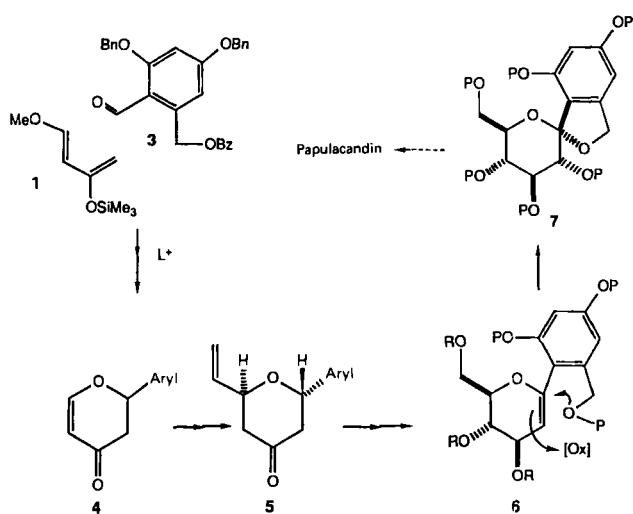


Abb. 7. Synthesen in der Papulacandin-Reihe (vgl. Abb. 3). Bn = Benzyl, P = beliebige (Schutz-)Gruppe, L^+ = Lewis-Säure ($Yb(fod)_3$).

stereogenen Zentren der Seitenteile zu steuern. Die Entwicklung eines „Menüs“ von stereoselektiven Reaktionen, mit denen diese Chiralitätsübertragung gelingt, hat wesentlich dazu beigetragen, das Ziel der Totalsynthese höherer Monosaccharide zu erreichen.

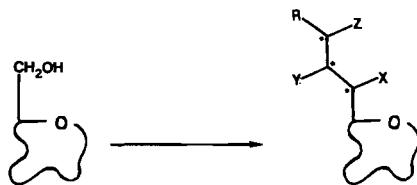


Abb. 9. Zur Erzeugung von Chiralitätszentren in der Seitenkette.

Eine besonders attraktive Strategie sollten iterative Sequenzen bieten (Abb. 10). Die Lewis-Säure-katalysierte

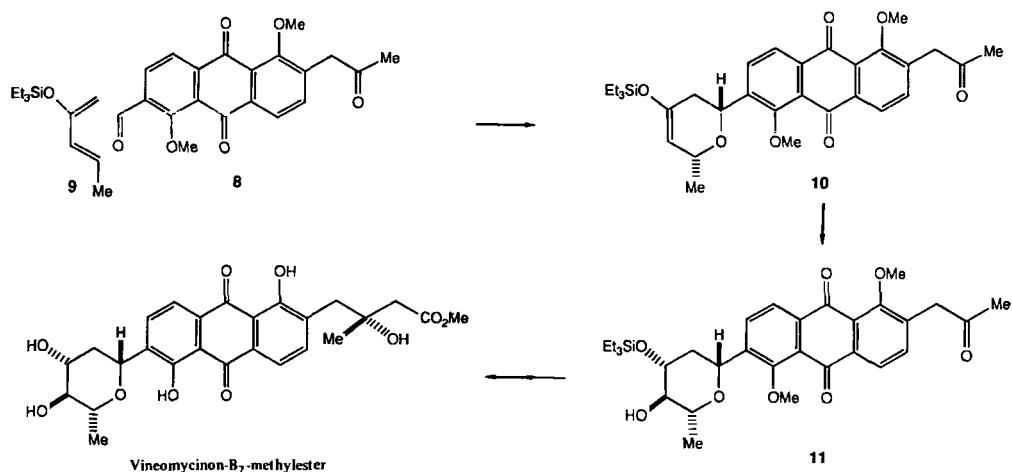


Abb. 8. Synthese des Aglycons von Vineomycin B₂ als Methylester (vgl. auch Abb. 3).

genutzt. Auf diese Weise kann die gesamte Stereochemie des Aryl-C-Glycosids (siehe Verbindung 11) in zwei Schritten (Cycloaddition und Hydroborierung) aufgebaut werden.

4. Chiralitätsübertragung und iterative Cyclokondensationen

Wir hatten nun ein Stadium erreicht, in dem die Synthese von Pyranosiden jeder Art, auch solcher mit aromatischen Substituenten, möglich war. Um jedoch weitere Fortschritte zu machen, mußten wir uns von der relativ sicheren Matrix des pyranoiden Rings in den weniger gut kartierten Bereich der Seitenkette hinauswagen. Die Herausforderung lag in der Entwicklung von „Kommunikationslinien“ zwischen den dissymmetrischen Ringsystemen und den Chiralitätszentren, die es in der Seitenkette zu erzeugen galt. Dies wird in Abbildung 9 verdeutlicht, die das Ziel der Erzeugung von Chiralitätszentren in der Seitenkette eines pyranoiden Rings zeigt. Selbstverständlich müssen die vorhandenen Chiralitätszentren des Rings benutzt werden, um die Festlegung der Konfigurationen der

Cyclokondensation des Aldehydes 12 mit dem Dien 13 würde die pyranoiden Matrix aufbauen. Darauf würden die

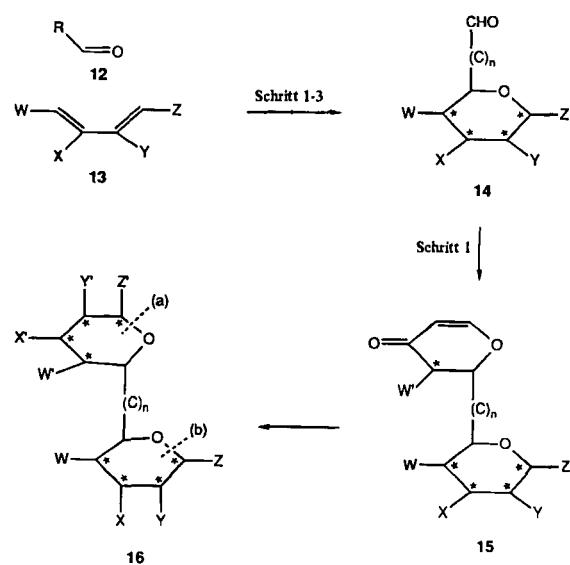


Abb. 10. Iterative Cyclokondensation. 1. Cyclokondensation, 2. Erzeugung der Stereochemie, 3. Aufbau einer Aldehydgruppe oder Seitenkette.

in Abschnitt 3 besprochenen stereochemischen Anpassungen folgen. Der dritte Teil des Planes verlangte die Freisetzung einer neuen Aldehydgruppe in der Seitenkette (siehe Verbindung 14). Eine anschließende Cyclokondensation führte zur Zwischenstufe 15. Weitere Anpassungen von Funktionalität und Stereochemie würden dann ein Bispyranosid-System 16 erzeugen. Im Prinzip könnte auch die Spaltung der Bindungen „a“ oder „b“ oder benachbarter Bindungen Teil des Syntheseplans sein.

Um dieses Programm attraktiv zu machen, muß ein hohes Maß an diastereofacialer Selektivität verwirklicht werden. *Die dissymmetrische Anordnung der Zentren des Aldehyds muß dabei die Richtung der nachfolgenden Cyclokondensation lenken* (siehe den Schritt 14 → 15).

Diese Strategie der iterativen Cyclokondensation wurde bei der Totalsynthese von Octosylsäure A^[28], Peracetylunicaminylluracil^[29] und Peracetyl- β -methylhikosamid^[30] angewendet. Wir beschreiben zunächst die Synthese der Octosylsäure A (Abb. 11). Der „Ribose-aldehyd“ 18 ist durch Totalsynthese^[29] über das Benzoyloxydihydropyranon 17^[31] zugänglich, das seinerseits aus einer Cyclokondensation des Dien 2 mit Formaldehyd hervorgeht. Aus praktischen Gründen haben wir 18 jedoch aus D-Ribose hergestellt. Die Cyclokondensation des Aldehyds 18 mit dem Dien 1 führte in Gegenwart verschiedener Lewis-Säuren mit sehr hoher Stereoselektivität zum Bissaccharid 19. Demnach hatte der Ribosering die Konfiguration an C-1' im neuen Pyranonring induziert. Das Chiralitätszentrum an C-3' wurde durch einfache Luche-Reduktion hergestellt (siehe Verbindung 20). In diesem Stadium wurde der neue pyranoside Ring unter Freisetzung des Octosederivats 21 gespalten. Nach geeigneter Umwandlung der funktionellen Gruppen wurde das mesylsubstituierte cyclische Stannan 22 erzeugt. Glücklicherweise gelang der an sich schwierige Ringschluß der C-3-Hydroxygruppe mit C-7 der Ribose-Seitenkette über das Zinnderivat^[28].

Das Dihydropyranon 19 wurde auch bei der Totalsynthese von Peracetylunicaminylluracil^[29] eingesetzt (Abb. 12). In diesem Fall wurde ein anderer Weg beschritten. Der Dihydropyranonring wurde durch Ozonolyse an der Bindung „a“ gespalten; nachfolgende Behandlung mit alkalischem Wasserstoffperoxid führte zur „Spaltung“ der Bindung „b“. Die resultierende β -Hydroxysäure 23 wurde in den geschützten Aldehyd 24 umgewandelt. Unter dem Einfluß des neuen binären Katalysator-Systems Bortri-

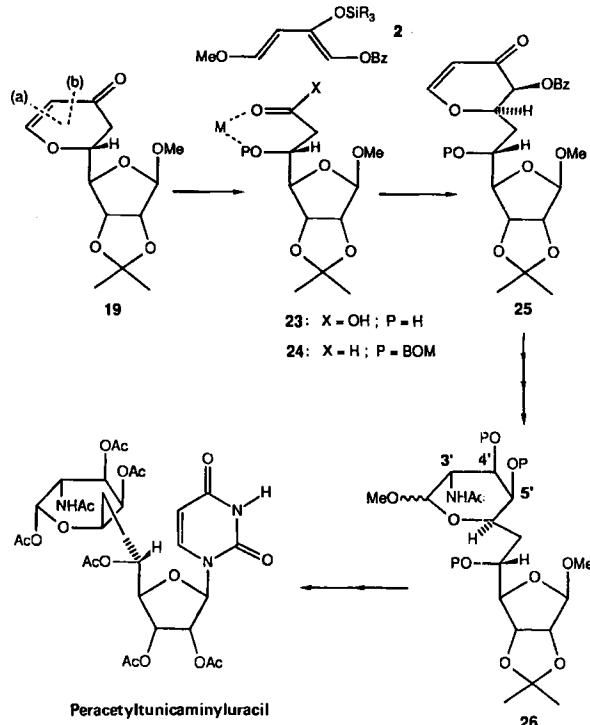


Abb. 12. Synthese von Peracetylunicaminylluracil. BOM = Benzyloxymethyl, M = Metall.

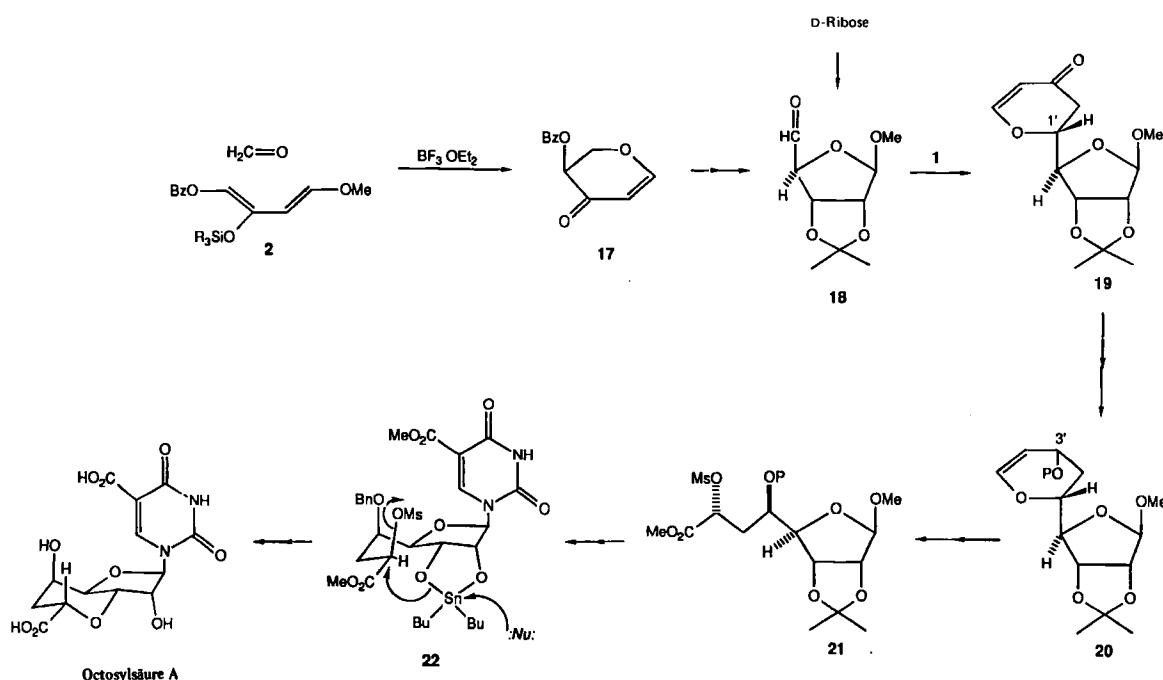


Abb. 11. Synthese von Octosylsäure A. Ms = Methansulfonyl.

fluorid-Ether-Cer(III)-acetat verlief die Cyclokondensation des Aldehyds 24 mit dem Dien 2 hochstereoselektiv. Die Stereoselektivität der Reaktion kann gedeutet werden, wenn man das Vorliegen des chelatisierten Konformers 24 postuliert. Das Dien 2 greift von der weniger gehinderten Seite an. Der neue Dihydropyranonring in 25 ließ sich vorteilhaft für den Einbau der benötigten Funktionalität und Stereochemie an C-3' und C-4' ausnutzen (siehe Verbindung 26). Die Einführung des Uracilrestes in den Ribosering erwies sich als schwierigste Phase des Unternehmens, gelang aber schließlich doch^[29].

Eine bemerkenswerte Anwendung dieser Strategie war die Totalsynthese des Peracetyl- β -methylhikosamids 36 (Abb. 13). Der Cyclokondensation von Furfural mit dem Dien 2 folgten hochstereoselektive Funktionalisierungsreaktionen des Ringes, die zu Verbindung 28 führten. Der Furanring wurde abgebaut, so daß schließlich der Aldehyd 29 entstand. In optisch aktiver Form ist dieser Aldehyd einfacher aus D-Galactose zu erhalten.

Im nächsten Schritt wurde die gewünschte Konfiguration an C-6 dadurch erzeugt, daß Allyltrimethylsilan ste-

reoselektiv in Gegenwart von Bortrifluorid-Ether an die Aldehydfunktion addiert wurde (vgl. Abb. 14). Die Homoollylfunktion von Verbindung 30 wurde in das α -(Benzylmethoxy)aldehyd-System von 31 umgewandelt. Die durch Magnesiumbromid-Katalyse unter Chelatkontrolle ablaufende Cyclokondensation dieses Aldehyds mit dem Dien 2 lieferte das *trans*-disubstituierte Dihydropyranon 32, das sich mit $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$ zum Glucal-ähnlichen System 33 reduzieren ließ. Wegen der freien 3-Hydroxygruppe ist bei der Epoxidierung der *syn*-Angriff an die Doppelbindung bevorzugt, der zur D-*manno*-Konfiguration im neugebildeten Pyranosesystem führt (siehe Verbindung 34). Die reduktive Öffnung der Halbacetalbindung und anschließende Benzylierung ergaben das Hexabenzylsystem 35 mit der richtigen Konfiguration von neun miteinander verbundenen oxygenierten Kohlenstoffatomen. Durch geeignete Manipulationen wurde die axiale 4-Hydroxygruppe selektiv freigesetzt. Nach Umsetzung des davon abgeleiteten Mesylats mit Natriumazid, die unter Inversion verläuft, war alles für die Vollendung der Synthese von 36 vorbereitet.

Es sei hervorgehoben, daß wir sowohl bei der Tunicaminylyuracil- als auch bei der Hikosamin-Synthese neue Konzepte bei der Übertragung stereochemischer Informationen erkundeten. Alle stereochemischen Beziehungen in diesen Systemen wurden durch Induktion erhalten. Diese Induktionen wurden ohne künstliche Auxiliare erreicht. Es wurden auch keine Komponenten mit vorgefertigter Chiralität gekuppelt. Die Konfiguration an allen stereogenen Zentren wird durch den Mechanismus der CC-Bindungsbildung und der Oxidations-Reduktions-Reaktionen bestimmt (siehe auch Abschnitt 5).

Für die Chiralitätsübertragung haben wir auch die nucleophile Addition von Allyltrimethylsilan an Dialdosen in Gegenwart von Lewis-Säuren untersucht („Sakurai-Reaktion“)^[34]. Dabei waren einige bemerkenswerte Befunde zu registrieren^[33] (Abb. 14).

Die Sakurai-Reaktion ist in der Regel hochstereoselektiv. So kann aus dem Ribosealdehyd 18 entweder das (5*R*)- 37a oder das (5*S*)-Epimer 37b mit hoher Stereose-

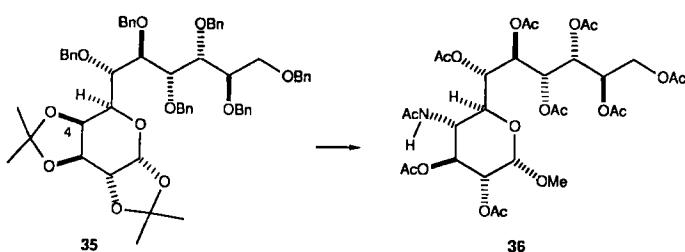
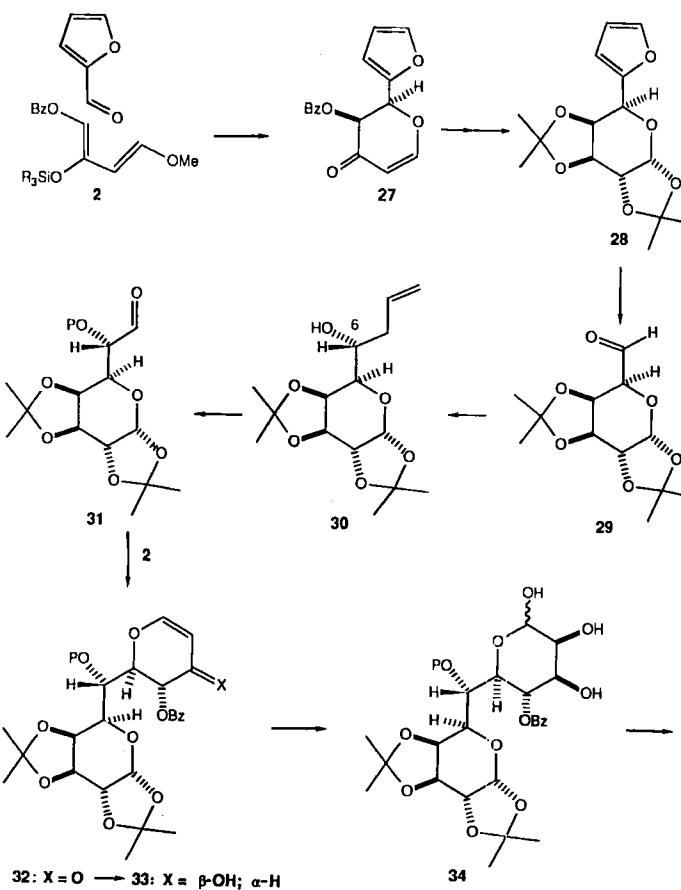


Abb. 13. Synthese von Peracetyl- β -methylhikosamid 36. P = Benzylmethoxy.

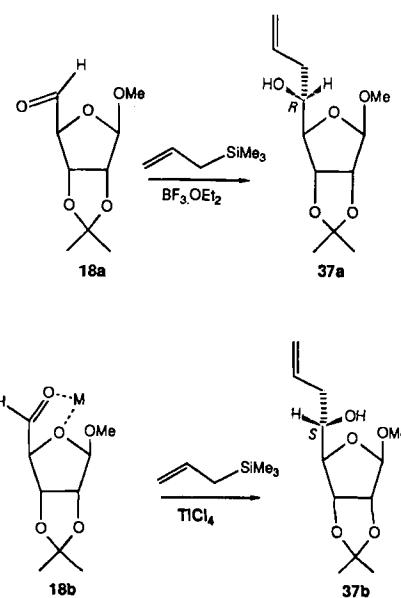


Abb. 14. Einfluß des Katalysators auf die Konfiguration an C-5 von Verbindung 37.

lektivität ($>10:1$) durch den einfachen Kniff erhalten werden, daß man den Lewis-Säure-Katalysator Bortrifluorid-Ether gegen Titantrachlorid austauscht. Das Produkt **37a** ist bei einem Angriff im Sinne des Cram-Felkin-Modells^[35] zu erwarten, während **37b** durch den Angriff auf die weniger behinderte Seite des *syn*-Konformers **18b** entstehen müßte. Daß Titantrachlorid das reaktive *syn*-Konformer **18b** begünstigen sollte, kann man vernünftigerweise der Chelatbildung zuschreiben. Ähnliche Selektivitäten wurden beim Galactosealdehyd beobachtet (siehe 29 → 30). Es sei darauf hingewiesen, daß sich das Produkt **37a** wegen seiner Konfiguration an C-5 als Vorstufe des Intermediats **23** für die Tunicaminyuracil-Synthese eignen sollte. Diese Umwandlung ist in der Tat gelungen^[36].

5. Anwendungen auf Lincosamin, KDO und NANA

Als nächstes haben wir uns der Totalsynthese von Lincosamin^[37], KDO^[38] und NANA^[39] (siehe Abb. 2) aus Nicht-Kohlenhydrat-Quellen zugewandt. Zu Beginn befaßten wir uns nur mit Fragen der Funktionalität und der relativen Konfiguration. Diese Probleme sind nun im Zusammenhang mit unserer Synthese der Racemate gelöst. Es ist nicht schwierig, sich vorzustellen, wie auf den gleichen Wegen auch die Enantiomere aus natürlichen, optisch reinen Edukten hergestellt werden können.

Im ersten Stadium dieser Synthesen (Abb. 15) wurden Aldehyde mit Dienen zu Dihydropyranonen verknüpft, die den Zielsystemen bereits recht ähnlich waren. Durch stereoselektive Funktionalisierungen wurden die Enpyranoside **38**, **40** und **41** zugänglich. Wir haben uns dann mit der Stereoselektivität beim Angriff von Elektrophilen auf diese Enpyranoside befaßt.

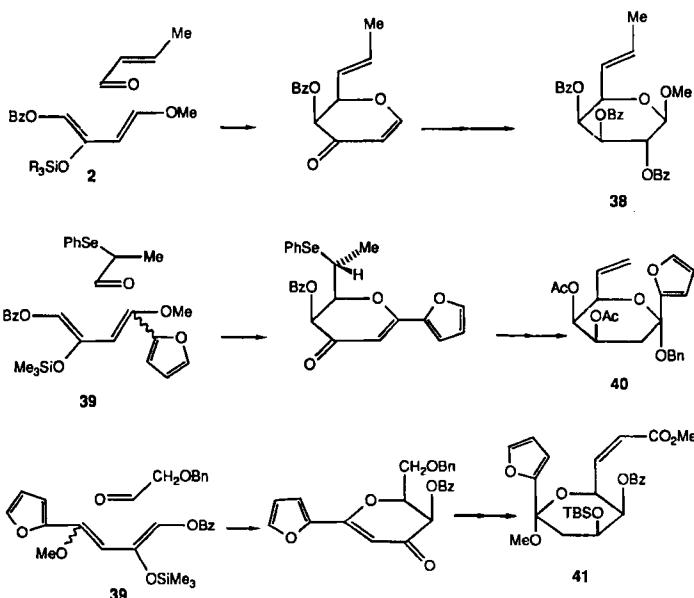


Abb. 15. Synthese der Enpyranoside **38**, **40** und **41**. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Glücklicherweise fanden wir für jeden Fall hochstereoselektive Reaktionen der olefinischen Bindungen mit Elektrophilen. Diese Befunde sind Teil einer breiter angelegten Untersuchung derartiger stereochemischer Fragen^[40]. Bis

zu einer umfassenderen Sammlung von experimentellem Material und einer befriedigenden, die Einzelbeobachtungen verbindenden Theorie sind Extrapolationen über die hier gezeigten Beispiele hinaus nicht ohne Risiko.

Das Enpyranosid **38** reagiert mit Osmiumtetraoxid und mit *N*-Bromsuccinimid hochstereoselektiv (Abb. 16). Die erste Reaktion ergab den reinen Dialkohol **42**, die zweite das umgelagerte Hydroxybenzoat **43**. Die Umwandlung des Diols **42** in Verbindungen der Lincosamin-Reihe erwies sich als nicht durchführbar. Der Erfolg wurde jedoch

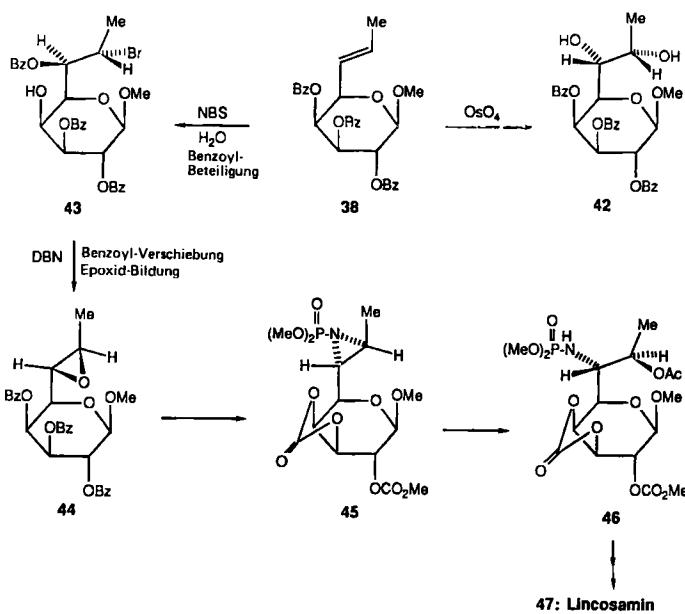


Abb. 16. Synthese von Lincosamin **47** (Formel siehe Abb. 2). NBS = *N*-Bromsuccinimid; DBN = Diazabicyclononen.

über Verbindung **43** erreicht, die mit Diazabicyclononen durch erneute Umlagerung das Epoxid **44** lieferte. Durch eine längere, aber logische Folge von Umwandlungen ließ sich **44** in das *N*-Phosphoaziridin **45** überführen. Die Solvolyse von **45** ergab unter Inversion an C-7 das Produkt **46** und eröffnete damit letztendlich den totalsynthetischen Zugang zu α -Methyllincosamid^[37].

Wir wenden uns nun der Synthese von KDO zu (Abb. 17). Die Hydroxylierung des Vinylpyranosids **40** mit Osmiumtetraoxid lieferte in einer hochstereoselektiven Reaktion das Diol **48**, bei dem die Konfiguration in der Seitenkette mit der der KDO-Seitenkette übereinstimmt. Die Furylgruppe hat gute Dienste geleistet. Sie verlieh dem Dien **39** bei der Cyclokonensation hohe Reaktivität, erleichterte den Aufbau der benzylketosidischen Bindung auf dem Weg zu **40** und überstand eine Fülle von Transforma-

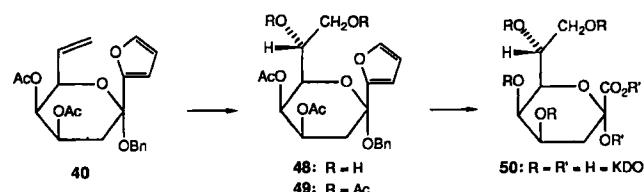


Abb. 17. Synthese von *rac*-3-Desoxy-manno-2-octulosonsäure (KDO) **50**.

tionen, die mit einer Carboxy(oder Alkoxy carbonyl-) Gruppe an C-1 hätten problematisch sein können.

In der Schlußphase der KDO-Synthese wurde die Verbindung 49, die leicht aus dem Diol 48 zugänglich ist, mit Rutheniumdioxid und Natriummetaperiodat oxidiert und desacetyliert. Auf diese Weise wurde racemisches KDO 50 erhalten^[38].

Um zu NANA (Abb. 18) zu gelangen, mußte die Hydroxylierung entgegengesetzt zu derjenigen der Pyranoside 38 und 40 verlaufen. Der α, β -ungesättigte Ester 41 wurde aus zwei Gründen eingesetzt: Es wurde vermutet, daß der sterische Effekt der (Z)-Konfiguration und der elektronische Effekt der drastisch verringerten Nucleophilie des Alkens zusammenwirken würden, um die Richtung des diastereofacialen Angriffs zu ändern. Die Hoffnung trog nicht; in einer praktisch stereospezifischen Reaktion entstand das Diol 51. Wenig später gelang uns die Synthese von 52 durch eine Reaktionsfolge, die unter anderem die Reduktion der Estergruppe an C-9 und die Oxidation der Furylgruppe umfaßte.

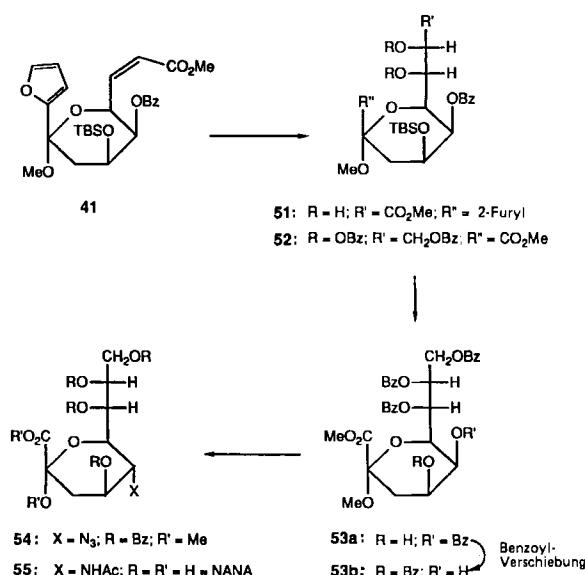


Abb. 18. Synthese von *rac*-N-Acetylneuraminsäure (NANA) 55.

Es war nicht allein dem Zufall zu verdanken, daß uns nun eine Verbindung mit einem *tert*-Butyldimethylsilyl-ge schützten Sauerstoffatom an C-4 (äquatorial) und einer Benzoyloxygruppe an C-5 (axial) zur Verfügung stand. Die Abspaltung der Silylschutzgruppe von der 4-OH-Gruppe leitete die erwartete Verschiebung der Benzoylgruppe vom C-5 zum C-4-Sauerstoff ein und setzte auf diese Weise spezifisch die axiale 5-OH-Gruppe frei. Nach geeigneter Aktivierung (durch Mesylierung) und Austausch (durch Azidolyse) hatten wir das äquatoriale Azid 54 in Händen. Kurz danach nahm vollsynthetische NANA 55 ihren Ehrenplatz in unserer Sammlung vollsynthetischer Monosaccharide ein.

6. Ausblick

Unsere Beschäftigung mit den höheren Monosacchariden wurde durch die Herausforderungen angespornt, die

mit ihrer Synthese verbunden sind, und durch die Möglichkeiten, die sie für die Entwicklung neuartiger Konzepte und Reaktionen bieten. Natürlich sind manche Synthesen durchaus noch verbessерungsbedürftig. Darüber hinaus haben wir in einigen Fällen nur das Racemat und nicht das biologisch aktive Enantiomer hergestellt. Wir sehen hier aber keine besonderen Schwierigkeiten, denn für diesen Zweck stehen viele enantiomerenreine Aldehyde zur Verfügung. Da inzwischen sehr viel über die faciale Selektivität von Cyclo kondensationen bekannt geworden ist, dürfte die Chiralitätsübertragung von chiralen Bausteinen auf die sich bildenden Saccharide vorzügliche Aussichten haben.

Unsere größte Herausforderung besteht darin, die Erkenntnisse, die wir in diesem Programm gewonnen haben, zur Synthese neuer, wertvoller Verbindungen anzuwenden. Wahrscheinlich wird diesem Ziel damit gedient, daß die höheren Monosaccharide in Oligosacchariden an Stellen eingebaut werden, die ihrer natürlichen Umgebung ähneln. In dieser Hinsicht bieten sich besonders faszinierende Möglichkeiten mit KDO und NANA. In weiteren Untersuchungen auf dem Kohlenhydrat-Gebiet wollen wir uns mit solchen Problemen und Möglichkeiten befassen.

Die hier beschriebenen eigenen Arbeiten wurden vom U. S. Public Health Service und von der Merck Foundation finanziell unterstützt. Ganz besonderen Dank schulden wir den kreativen und geschickten Kollegen in unserem Laboratorium an der Yale University. Einige haben die Chemie der Cyclo kondensationen ausgearbeitet, andere haben an bestimmten Totalsynthesen gearbeitet. Ihre Namen können dem Literaturverzeichnis entnommen werden. Ihrer Vorstellungskraft und ihrer Exaktheit beim Experimentieren möchten wir diesen Beitrag widmen.

Eingegangen am 14. August 1986 [A 602]
Übersetzt von Prof. Dr. Karsten Krohn, Braunschweig

- [1] J. F. Kennedy, C. A. White: *Bioactive Carbohydrates*, Ellis Horwood, Chichester, England 1983.
- [2] N. Sharon, *Spektrum Wiss.* 1981, Nr. 1, S. 70; *Sci. Am.* 243 (1980) Nr. 11, S. 80.
- [3] Siehe z. B.: D. A. L. Davies, *Biochem. J.* 67 (1957) 253; S. Umezawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 20 (1974) 111.
- [4] R. J. Suhadolnik: *Nucleosides as Biological Probes*, Wiley, New York 1979.
- [5] B. J. Magerlein in D. Pearlman (Hrsg.): *Structure Activity Relationships Among the Semisynthetic Antibiotics*, Academic Press, New York 1977, S. 601-650.
- [6] a) F. M. Unger, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 38 (1981) 323; b) L. Anderson, F. M. Unger: *Bacterial Lipopolysaccharides: Structure, Synthesis and Biological Activities (ACS Symp. Ser. No. 231)*, American Chemical Society, Washington, DC 1983.
- [7] K. Isono, P. F. Crain, J. A. McCloskey, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 943.
- [8] a) T. Azuma, K. Isono, *Chem. Pharm. Bull.* 25 (1977) 3347; b) A. Bloch, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 64 (1975) 210.
- [9] A. Gottschalk, *Nature (London)* 167 (1951) 845; b) E. Klenk, *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.* 268 (1941) 50.
- [10] a) R. Schauer, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 40 (1982) 131; b) R. Schauer: *Starch Carbohydrates*, Springer, Wien/New York 1982.
- [11] a) R. L. Hamill, M. H. Hoehn, *J. Antibiot. Ser. A* 17 (1964) 100; b) M. Vuilhorgne, S. Ennifar, B. C. Das, J. W. Paschal, R. Nagarajan, E. W. Hagaman, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 3289; c) K. Uchida, H. Wolf, *J. Antibiot.* 27 (1974) 783; d) A. Gonzalez, G. D. Vazquez, A. Jimenez, *Biochem. Biophys. Acta* 561 (1979) 403; e) K. Uchida, *Agric. Biol. Chem.* 40 (1976) 395.
- [12] a) A. Takatsuki, K. Arima, G. Tamura, *J. Antibiot.* 24 (1971) 215; b) A. Takatsuki, G. Tamura, *ibid.* 24 (1971) 224, 232, 785; c) T. Ito, A. Takatsuki, K. Kawamura, K. Sato, G. Tamura, *Agric. Biol. Chem.* 44 (1980) 695, zit. Lit.

- [13] a) A. D. Elbein, *Trends Biochem. Sci. Pers. Ed.* 6 (1981) 219; b) R. T. Schwarz, R. Datema, *ibid.* 5 (1980) 65; c) K. Eckardt, *J. Nat. Prod.* 46 (1983) 544; d) M. J. Morin, R. J. Bernacki, *J. Cancer Res.* 43 (1983) 1669.
- [14] a) S. Omura, H. Tanaka, R. Oieva, J. Awaya, R. Masura, K. Tanaka, *J. Antibiot.* 30 (1977) 908; b) N. Imamura, K. Kakinuma, N. Ikekawa, H. Tanaka, S. Omura, *ibid.* 34 (1981) 1517; c) K. Ohta, K. Kamiya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 154.
- [15] a) P. Traxler, H. Fritz, W. F. Richter, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 578; b) P. Traxler, H. Fritz, H. Fuhrer, W. J. Richter, *J. Antibiot.* 33 (1980) 967; c) G. Rommele, P. Traxler, W. Wehrl, *ibid.* 36 (1983) 1539.
- [16] S. J. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* 14 (1981) 400.
- [17] M. Petrzilka, J. I. Grayson, *Synthesis* 1981, 753.
- [18] Cyclokondensation der speziell aktivierte Glyoxylate siehe: H. C. J. G. Van Balen, A. A. Broekhuis, J. W. Scheeren, R. J. F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* 98 (1979) 36; R. W. Aben, J. W. Scheeren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1979, 3132.
- [19] Zur Druckanwendung bei Cycloadditionen siehe: J. Jurczak, M. Chmiekowski, S. Filipek, *Synthesis* 1979, 41.
- [20] S. J. Danishefsky, J. F. Kerwin, Jr., S. J. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 358.
- [21] S. J. Danishefsky, C. J. Maring, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1269.
- [22] M. Bednarski, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 3716.
- [23] S. J. Danishefsky, M. Bednarski, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3411.
- [24] J. L. Luche, A. L. Gemal, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 5848.
- [25] F. Arcamone, *Lloydia* 40 (1977) 45.
- [26] S. J. Danishefsky, G. B. Philips, M. Ciufolini, *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- [27] S. J. Danishefsky, B. J. Uang, G. Quallich, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1285.
- [28] S. J. Danishefsky, R. Hungate, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2486.
- [29] S. J. Danishefsky, M. R. Barbachyn, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 7761.
- [30] S. J. Danishefsky, C. J. Maring, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 7762.
- [31] Die Synthese von racemischer Ribose wurde von J. Y. Lee in unserem Laboratorium durchgeführt.
- [32] S. J. Danishefsky, C. J. Maring, M. R. Barbachyn, B. E. Segmuller, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 4564.
- [33] S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 823.
- [34] A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1295.
- [35] a) D. J. Cram, F. A. A. Elhafiz, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 5828; b) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* 1968, 2199.
- [36] M. P. DeNinno, unveröffentlicht.
- [37] S. J. Danishefsky, E. Larson, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1274.
- [38] S. J. Danishefsky, W. H. Pearson, B. E. Segmuller, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1280.
- [39] S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2615.
- [40] S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, G. B. Phillips, R. E. Zelle, P. A. Lartey, *Tetrahedron* 42 (1986) 2809.