

O-Glycosidsynthesen unter neutralen Bedingungen in konzentrierten Lösungen von LiClO₄ in organischen Solventien**

Herbert Waldmann*, Gerd Böhm, Uschi Schmid und Herbert Röttle

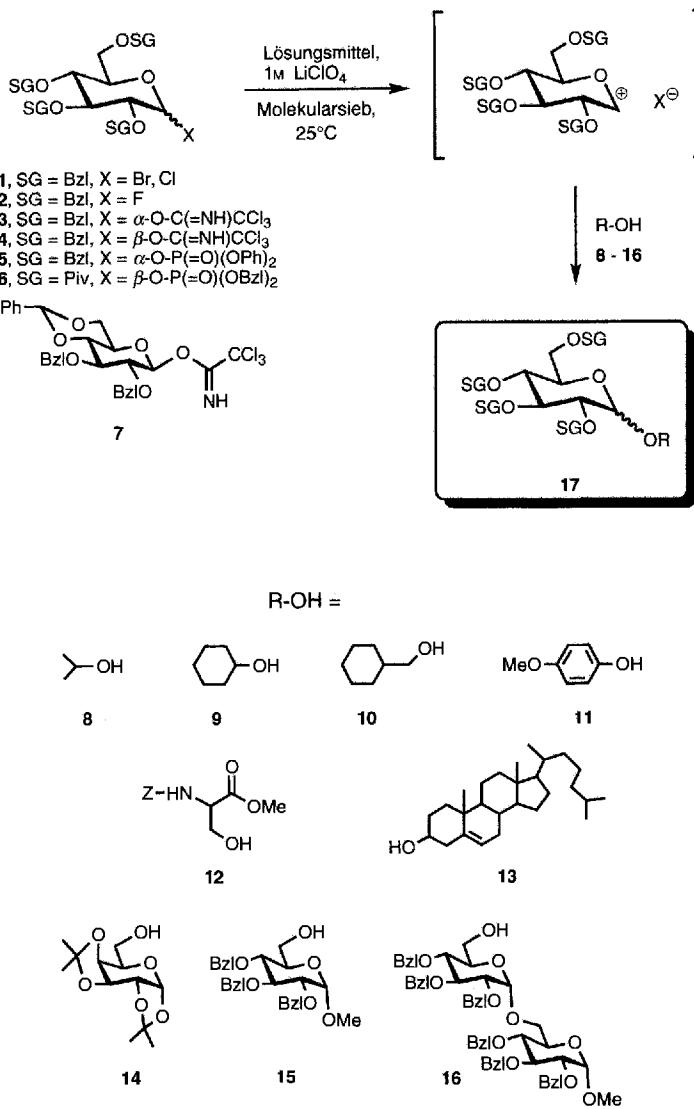
Glykokonjugate haben in vielen wichtigen biologischen Prozessen entscheidende Funktionen^[1]. Die Entwicklung leistungsfähiger Methoden zur gezielten Synthese von maßgeschneiderten komplexen Glycosiden, die z.B. für das Studium dieser Prozesse herangezogen werden können, ist daher von großer Bedeutung, unter anderem in der medizinischen Chemie^[2]. Zuverlässige Verfahren zur Glycosidsynthese sind die vielfältigen Varianten der Koenigs-Knorr-Reaktion^[3], bei denen Glycosylhalogenide durch Schwermetallsalze aktiviert werden. Darüber hinaus sind die Umsetzungen mit Glycosylfluoriden^[4] und mit Trichloracetimidaten nach Schmidt et al.^[5], bei denen der Glycosyldonor jeweils durch Lewis-Säuren, wie BF₃ · OEt₂ aktiviert wird, sowie mit Thioglycosiden, die mit Alkylierungsmitteln in reaktive Glycosyldonoren umgewandelt werden^[4, 6], besonders leistungsfähige Methoden für die chemische Oligosaccharidsynthese.

Viele polyfunktionelle Glykokonjugate, die Zielverbindungen in komplexen Oligosaccharidsynthesen sind, enthalten allerdings zahlreiche reaktive Funktionalitäten sowie säre- und basislabile glycosidische Bindungen. Beispielsweise mußte bei der kürzlich beschriebenen Totalsynthese des Oligosaccharidteils von Calicheamicin γ_1 ^[7] der hohen Reaktivität nucleophiler Amino- und Sulfidgruppen Rechnung getragen werden, und die Synthese benzylgeschützter Fucosylglycoside wird durch deren hohe Säureempfindlichkeit oft erheblich erschwert^[8]. Es ist daher wünschenswert, Methoden für die chemische O-Glycosidsynthese zu entwickeln, mit denen Glycoside unter sehr milden, am besten neutralen Bedingungen und ohne toxische und teure Schwermetallsalze oder andere Promotoren, wie Alkylierungsmittel und starke Lewis-Säuren, synthetisiert werden können.

Bei den Untersuchungen zur Entwicklung einer solchen Methode sind wir davon ausgegangen, daß die Ablösung der Abgangsgruppe X von Glycosyldonoren, wie 1–7, durch ein Lösungsmittel einzuleiten sein sollte, das ein möglicherweise als Intermediat entstehendes Glycosyl-Kation stabilisieren kann (Schema 1). Die Ergebnisse der Arbeiten von Grieco et al. und anderen Arbeitsgruppen über die Beschleunigung von Cycloadditionen und Umlagerungen^[9] ließen vermuten, daß konzentrierte Lösungen von LiClO₄ in organischen Lösungsmitteln dieses Kriterium erfüllen könnten. Wir berichten nun, daß diese Reaktionsmedien die Bildung von Glycosyl-Kationen aus unterschiedlichen Glycosyldonoren begünstigen und sich damit vorzüglich für O-Glycosidsynthesen unter sehr milden Bedingungen eignen.

Für die Entwicklung der Methode wurden die Modellglycosyldonoren 1–7 verwendet. 1–5 enthalten Benzylschutzgruppen, die die Bildung des Glycosids nicht durch Nachbargruppeneffekte beeinflussen können. Als Abgangsgruppen X am anomeren Zentrum wurden Halogenide (Br⁻, Cl⁻, F⁻), Trichloracetimidat^[10] sowie Diphenylphosphat^[11] vorgesehen. Die Stabilität einer Benzylidenacetralgruppe unter den Bedin-

gungen unserer Synthesemethode wurde mit 7^[12] untersucht. Als acylgeschützter Glycosyldonor, in dem die Acylschutzgruppe an O-2 den sterischen Verlauf der Glycosylierung lenkt, wurde das O-pivaloylierte Glucosylphosphat 6^[12] gewählt. Modellglycosylacceptoren waren die einfachen aliphatischen Alkohole 8–10, der aromatische Alkohol 11, das Serinderivat 12, das Steroid 13, die Monosaccharide 14 und 15 sowie das Disaccharid 16. Als Lösungsmittel wurden Ether, CH₂Cl₂, CHCl₃ und CH₃CN verwendet.



BzI = Ph-CH₂; Piv = (H₃C)₃C-CO; Z = Ph-CH₂O-CO

Schema 1. Synthese von O-Glycosiden in 1 M Lösungen von LiClO₄ in organischen Lösungsmitteln.

Die Glycosyldonoren 1–7 reagieren mit den Glycosylacceptoren 8–16 in konzentrierten Lösungen von LiClO₄ in den organischen Solventien ohne weitere Promotoren oder Reagentien zu den O-Glycosiden 17 (Schema 1, Tabelle 1; Molekularsieb wurde nur zur Entfernung von Wasserspuren eingesetzt, ohne diesen Zusatz sind die Ausbeuten etwas niedriger). Nach ersten Versuchen zum Einfluß der LiClO₄-Konzentration auf den Reaktionsverlauf wurden in 1 M Lösungen die besten Ergebnisse erzielt, so daß alle weiteren Untersuchungen bei dieser Konzentration durchgeführt wurden.

[*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dipl.-Chem. G. Böhm, Dipl.-Chem. U. Schmid, Dr. H. Röttle

Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe
Telefax: Int. + 721/608-4825

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Tabelle 1. Ergebnisse der O-Glycosidsynthesen.

Nr.	Glycosyl-donor	Glycosyl-acceptor	Lösungs-mittel	Ausbeute [%] [a]	Anomerenver-hältnis ($\alpha:\beta$) [b]
1	1 (X = Br)	8	Et ₂ O [c]	61	1:1
2	2	10	Et ₂ O [c]	63	2:1
3	3	10	Et ₂ O	79	1:1
4	3	9	Et ₂ O	63	1:1
5	3	11	Et ₂ O	56	1:1
6	3	12	Et ₂ O	50	1:1
7	3	14	Et ₂ O	45	1:1
8	4	8	CH ₃ CN	95	1:2
9	4	8	CH ₂ Cl ₂	96	1:1
10	4	11	Et ₂ O	65	1:1
11	4	12	CH ₂ Cl ₂	58	4:1
12	4	14	Et ₂ O	47	2:1
13	4	16	CH ₂ Cl ₂	42	2.3:1
14	7	15	CH ₂ Cl ₂	48	5:1
15	5	8	CH ₂ Cl ₂	47	1:4
16	5	10	CH ₂ Cl ₂	36	1:7
17	5	13	CH ₂ Cl ₂	42	1:2
18	6	8	CH ₂ Cl ₂	68	nur β
19	6	13	CHCl ₃	56	nur β
20	6	14	CHCl ₃	54	nur β

[a] Bezogen auf chromatographisch gereinigtes Glycosid 17. Alle Glycoside 17 wurden 250- oder 400-MHz-¹H-NMR-spektroskopisch (jeweils in CDCl₃) identifiziert. [b] Bestimmt durch Integration der zugehörigen Signale in den ¹H-NMR-Spektren der Anomerengemische oder durch HPLC. [c] 1 Äquiv. CsF wurde zusätzlich als Säurefänger zugegeben.

Berücksichtigt man, daß unter diesen milden Bedingungen die Glycosyldonoren, z.B. durch Bildung besserer Abgangsgruppen am anomeren Zentrum, nicht zusätzlich aktiviert werden und beide Reaktanden stets äquimolar eingesetzt werden, sind die Ausbeuten an 17 zufriedenstellend bis hoch. Als benzylgeschützte Glycosyldonoren können z.B. die Halogenide 1 verwendet werden. Höhere Ausbeuten werden allerdings mit dem Trichloracetimidaten 3 und 4 erzielt. Überraschend ist insbesondere, daß auch das ansonsten nur durch starke Lewis-Säuren, wie BF₃ · OEt₂, zu aktivierende Glycosylfluorid 2 und der Alkohol 10 in hoher Ausbeute zum O-Glycosid reagieren (Tabelle 1, Nr. 2). Mit dem α -konfigurierten Trichloracetimidat 3 werden die gewünschten Glycoside als 1:1-Gemische der beiden Anomere (Tabelle 1, Nr. 3–7) und mit dem β -Imidat 4 sowie dem β -konfigurierten Glycosyldonor 7 in der Regel bevorzugt die α -Glycoside gebildet (Tabelle 1, Nr. 9–14). Deutliche Überschüsse an β -17 konnten mit dem benzylgeschützten α -Diphenylphosphat 5 erzielt werden (Tabelle 1, Nr. 15–17). Die Lösungsmittel Ether, CH₂Cl₂ und CHCl₃ beeinflussen weder die Höhe noch die Art des Anomerenverhältnisses. Wird das β -Trichloracetimidat 4 jedoch in dem Glycosyl-Kationen stabilisierenden Lösungsmittel CH₃CN^[13] mit 8 umgesetzt, so entsteht anders als in CH₂Cl₂ das β -Anomer im Überschuß (Tabelle 1, Nr. 8, 9). Mit dem Trichloracetimidat- oder dem Diphenylphosphatrest als Austrittsgruppe am anomeren Zentrum des Glycosyldonors in Gegenwart von nicht zur Nachbargruppenbeteiligung befähigten Benzylschutzgruppen kann also die Stereoselektion bei der Synthese der O-Glycoside 17 gezielt in beide Richtungen gelenkt werden. Die Pivalinsäureester in 6 beteiligen sich hingegen anchimer an der Glycosylierung, so daß, wie erwartet, mit diesem Glycosylphosphat ausschließlich β -Glycoside gebildet werden (Tabelle 1, Nr. 18–20).

Durch die in Schema 1 und Tabelle 1 vorgestellten Beispiele wird deutlich, daß mit der von uns entwickelten Methode unter milden, schonenden Bedingungen und ohne zusätzliche Promotoren nicht nur Glycoside von einfachen aliphatischen und aromatischen Alkoholen gebildet werden können, sondern daß auch Hydroxyaminosäuren und Steroide glycosyliert und Di-

saccharide erfolgreich synthetisiert werden können. Die Methode ist darüber hinaus für den Aufbau größerer Glykokonjugate geeignet, wie die erfolgreiche Kupplung von 4 mit dem Disaccharid 16 belegt, bei der das gewünschte Trisaccharid mit zufriedenstellendem Ergebnis erhalten wurde (Tabelle 1, Nr. 13).

Eingegangen am 11. Mai 1994 [Z 6923]

- [1] Übersichten: a) L. A. Lasky, *Science* **1992**, 258, 964; b) S. Hakomori, *Adv. Cancer Res.* **1989**, 52, 257; c) T. Feizi, *Nature* **1985**, 314, 53; d) J. C. Paulson in *The Receptors*, Vol. 2 (Hrsg.: M. Conn), Academic Press, New York, **1985**, S. 131.
- [2] Übersicht: J. H. Musser, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1992**, 27, 301.
- [3] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 184; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 155.
- [4] Kurzübersicht: H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, 39, 675.
- [5] Übersicht: R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212.
- [6] a) P. Fügedi, P. J. Garegg, H. Lönn, T. Norberg, *Glycoconjugate J.* **1987**, 4, 97; b) Übersicht über neuere Methoden der Glycosidsynthese: K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503.
- [7] R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7593.
- [8] Siehe H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1697.
- [9] Übersichten: a) P. A. Grecco, *Aldrichimica Acta* **1991**, 24, 59; b) H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1335; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1306.
- [10] a) R. R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1343; b) R. R. Schmidt, M. Stumpf, *ibid.* **1983**, 1249.
- [11] R. R. Schmidt, M. Stumpf, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 680.
- [12] 7 wurde analog zur Herstellung von 4 [10] aus dem entsprechenden in der 1-Stellung deblockierten Kohlenhydrat mit Trichloracetonitril in Gegenwart von K₂CO₃ synthetisiert: farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20} = -7$ (*c* = 1.5 in CHCl₃); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): $\delta = 5.93$ (d, ³J(1-H, 2-H) = 7.7 Hz, 1H; 1-H). 6 wurde analog zur Herstellung des Diphenylphosphats 5 [11] aus dem entsprechenden α -konfigurierten Trichloracetimidat mit Diphenylphosphat erhalten; Schmp. 74 °C; $[\alpha]_D^{20} = 8.1$ (*c* = 1 in CHCl₃); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): $\delta = 5.38$ (dd, ³J(1-H, 2-H) = 7.9 Hz, ²J(1-H, P) = 6.7 Hz; 1H; 1-H).
- [13] R. R. Schmidt, M. Behrend, A. Toepfer, *Synlett* **1990**, 694.

Zweifach verbrückte *rac*-Metallocene von Zirconium und Hafnium**

Wolfgang A. Herrmann*, Marcus J. A. Morawietz und Thomas Priermeier

Professor Wolfgang Hilger zum 65. Geburtstag gewidmet

Seit der Entdeckung der stereospezifischen Ziegler-Natta-Polymerisation mit Metallocen-Katalysatoren^[1] konzentriert sich das Interesse auf die Optimierung der Katalyseigenschaften durch Substituentenvariation^[2]. Erst neuerdings wird auch die *rac/meso*-Problematik bei der Synthese der *ansa*-Metallocene stärker beachtet^[3], jedoch halten alle Konzepte an der klassischen Route fest [Gl. (a)]. Nachteilig sind hierbei die erforderliche Salzabtrennung und die meist mäßigen Ausbeuten.

[*] Prof. Dr. W. A. Herrmann, M. J. A. Morawietz, T. Priermeier
Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching
Telefax: Int. + 89/3209-3473

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Promotionsstipendium für M. J. A. M.) und von der Hoechst AG (Zentralforschung) gefördert.