

aus Dihydroxyacetophosphat (DHAP) über eine enzymkatalysierte Aldolreaktion das Grundgerüst für Kohlenhydrate aufgebaut wird.^[7]

Die Verwendung von DHAP in der Kohlenhydratsynthese ist besonders mit biologischen Methoden intensiv erforscht worden,^[8] aber auch mit chemischen Methoden konnten DHA und seine Derivate bereits sehr erfolgreich als C₃-Baustein in der asymmetrischen Synthese eingesetzt werden.^[9] Ein neuer Schritt bei Synthesen mit dem C₃-Baustein DHA ist die Entwicklung von organokatalytischen Methoden. Barbas III et al. haben über die direkte Aldolreaktion von DHA mit Aldehyden unter Verwendung von Prolin und Prolin-Derivaten berichtet. Bei teilweise guten Diastereoselektivitäten wurden jedoch in allen Fällen nur racemische Produkte erhalten.^[10]

Wir berichten nun über die erfolgreiche Entwicklung der ersten diastereo- und enantioselektiven organokatalytischen Aldolreaktion mit 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on (**1**, Dioxanon)^[11] als DHA-Äquivalent und Methylenkomponente. Durch die Verwendung geeigneter Aldehyd-Carbonylkomponenten ermöglicht diese biomimetische C₃+C_n-Strategie den direkten Aufbau von selektiv geschützten Kohlenhydraten in einem Schritt.

Zunächst haben wir die Aldolreaktion von **1** mit Isobutyraldehyd (**2a**) als Modellsystem gewählt und die Reaktionsbedingungen bezüglich Ausbeute, Enantiomerenüberschuss und *anti/syn*-Verhältnis optimiert. Die bisher besten Reaktionsbedingungen wurden bei Verwendung von (S)-Prolin als Katalysator, DMF als Lösungsmittel und einer Temperatur von 2°C erreicht. Bei einer ausgezeichneten Ausbeute von 97% erhält man das *anti*-Aldolprodukt **3a** diastereoselektiv mit einem *anti/syn*-Verhältnis von >98:2 und einem hohen Enantiomerenüberschuss von 94% *ee*. In der Folge zeigte sich, dass die Aldolreaktion von **1** mit den α -verzweigten Aldehyden **2a, b, d-g** in allen getesteten Fällen in guten bis sehr guten Ausbeuten sowie mit ausgezeichneten *anti/syn*-Verhältnissen und Enantiomerenüberschüssen verläuft (Schema 1, Tabelle 1). Verwendet man hingegen den α -unverzweigten Aldehyd **2c**, so kann das Aldolprodukt **3c** nach Optimierung nur noch in einer moderaten Ausbeute von 40%, aber mit weiterhin exzellenten Selektivitäten (*anti/syn* > 98:2, 97% *ee*) isoliert werden. Die niedrigere Ausbeute lässt sich damit erklären, dass hier eine Aldolreaktion zweier gleicher Aldehyde als Nebenreaktion in direkter Konkurrenz zur gekreuzten Aldolreaktion ablaufen kann. Bei Verwendung aromatischer Aldehyde als Carbonylkomponenten sinkt dagegen die Diastereoselektivität. So verläuft die (S)-Prolin-katalysierte Aldolreaktion von **1** mit *ortho*-Chlorbenzaldehyd zwar in guter Ausbeute von 73%, aber nur noch mit einem *anti/syn*-Verhältnis von 4:1 und Enantiomerenüberschüssen von 86% *ee* (*anti*) und 70% *ee* (*syn*). Die stereoselektive Reduktion der Ketogruppe, gefolgt von einer Acetalspaltung sollte im Fall von **3d** zu Aldosen (inversion strategy)^[12] führen, was das präparative Potenzial dieser Methode sehr erweitern würde.

Die organokatalytisch direkt zugänglichen Aldolprodukte **3** sind selektiv, zum Teil orthogonal doppelt geschützte Zucker und Aminozucker, z.B. L-Ribulose (**3c**), D-*erythro*-

Asymmetrische Synthese



Direkte organokatalytische De-novo-Synthese von Kohlenhydraten**

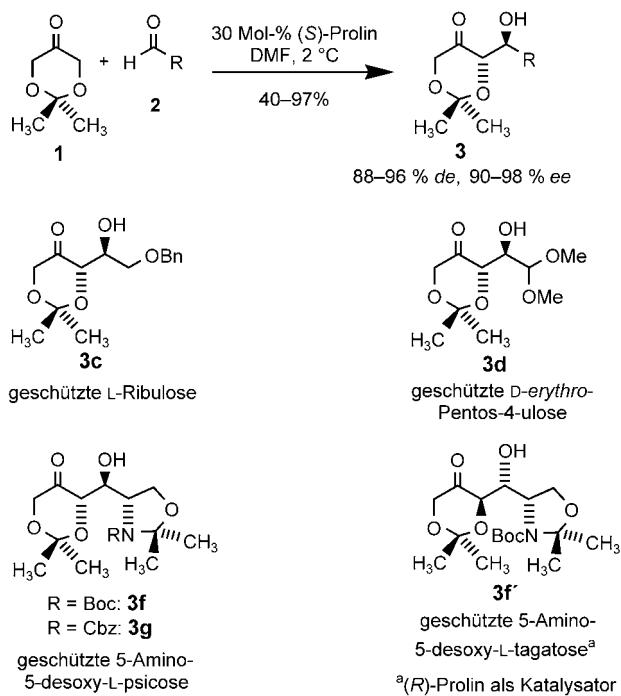
Dieter Enders* und Christoph Grondal

Professor Wilhelm Keim zum 70. Geburtstag gewidmet

Die Naturstoffklasse der Kohlenhydrate ist von enormer Bedeutung für die chemische, biologische und medizinische Forschung.^[1] Kohlenhydrate haben Schlüsselfunktionen in vielen biologischen Prozessen, z.B. als Bestandteil von Glycoproteinen, Nucleinsäuren, Glycolipiden, Peptid- und Proteoglycanen oder Liposacchariden.^[2] In der modernen Synthesechemie sind sie sowohl Zielverbindungen als auch die Quelle für enantiomerenreine Synthesebausteine (chiron approach)^[3] und chirale Auxiliare.^[4] Zur De-novo-Synthese von Kohlenhydraten steht bereits ein großes Arsenal von Methoden zur Verfügung, in der Regel allerdings verbunden mit mehreren Syntheseschritten und aufwändigen Schutzgruppentechniken.^[5] MacMillan et al. haben kürzlich, basierend auf einer asymmetrischen Prolin-katalysierten Aldolreaktion, eine „Zwei-Schritt“-Synthese von Aldohexosen vorgestellt.^[6] Auch die Natur verwendet eine stereoselektive Aldolreaktion in der Biosynthese von Kohlenhydraten, wobei

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. C. Grondal
Institut für Organische Chemie
RWTH Aachen
Professor-Pirlet-Straße 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49) 241-809-2127
E-mail: enders@rwth-aachen.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt (C.G. bedankt sich für ein Kekulé-Stipendium). Wir danken den Firmen Degussa, BASF und Bayer für Chemikalienspenden.



Schema 1. (S)- und (R)-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion von Dioxanon 1 mit Aldehyden 2 zu den Addukten 3 (siehe Schema 1).^[a]

Tabelle 1: (S)-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion von Dioxanon 1 mit Aldehyden 2 zu den Addukten 3 (siehe Schema 1).^[a]

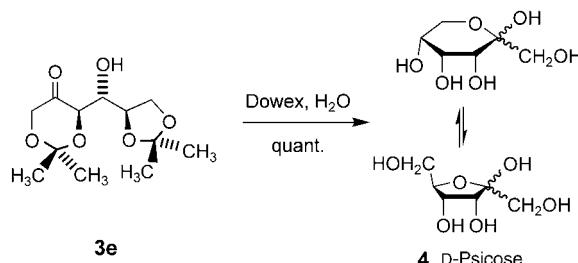
3	R	Ausb. [%] ^[b]	anti/syn [%] ^[c]	ee [%] ^[d]
a	CH(CH ₃) ₂	97	>98:2	94
b	Cy ^[i]	86	>98:2	90
c	CH ₂ OBn ^[i]	40	>98:2	97
d	CH(OCH ₃) ₂	69	94:6	93
e		76	>98:2	≥98 ^[e,f]
f		80	>98:2	≥96 ^[g]
f'		31	>98:2	≥96 ^[e,g]
g		80	>98:2	≥96 ^[h]

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 2.3 mmol Dioxanon, 2.3 mmol Aldehyd, 30 Mol-% (S)-Prolin, 1.2 mL DMF, 2 °C, 6 d. [b] Ausbeute von isoliertem 3 nach Flash-Chromatographie an Kieselgel. [c] Bestimmt durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie. [d] Bestimmt über HPLC unter Verwendung chiraler, stationärer Phasen (Chiralpak AD, Chiralpak IA 5 μ , Daicel IA, Daicel OJ, Whelk 01). [e] Als Katalysator wurde (R)-Prolin verwendet. [f] Bezogen auf den ee-Wert von 2e. [g] Bezogen auf den ee-Wert von 2f. [h] Bezogen auf den ee-Wert von 2g. [i] Cy = Cyclohexyl, Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl.

Pentos-4-ulose (3d), 5-Amino-5-deoxy-L-psicose (3f, g) und 5-Amino-5-deoxy-L-tagatose (3f').

Bei Verwendung des S-konfigurierten enantiomerenreinen, NBoc- (2f) oder NCbz-geschützten Garner-Aldehyds

(2g) erwies sich (S)-Prolin als der passende Katalysator, wie die hohen Ausbeuten (80 %), *anti/syn*-Verhältnisse (> 98:2) und ee-Werte (96 %) der entsprechenden Aldolprodukte 3f und g zeigen. Wie erwartet ist (R)-Prolin der nicht passende Katalysator (mismatched) für diese Aldolreaktion und führt zu einer deutlichen Verringerung der Ausbeute (31 %) bei allerdings gleich bleibend hoher Diastereoselektivität (3f'). Folgerichtig sollte bei der Verwendung α -verzweigter (R)-konfigurierter Aldehyde (R)-Prolin der passende Katalysator sein (matched). Durch die Aldolreaktion von 1 mit dem (R)-konfigurierten 2,3-O-(Isopropyliden)-D-glycerinaldehyd (2e) konnte dies bestätigt werden.^[13] Die so in 76 % Ausbeute erhaltene, doppelt Acetonid-geschützte D-Psicose (3e)^[14] wurde durch Entschützen mit einem sauren Ionenaustauscher-Harz (Dowex W50X2-200) quantitativ in D-Psicose (4) überführt (Schema 2). Der Nachweis der Ketohexose erfolgte



Schema 2. Entschüttung von 3e zu D-Psicose (4). (Gemisch der vier isomeren Formen α - und β -D-Psicofuranose sowie α - und β -D-Psicopyranose.)

durch spektroskopischen Vergleich (¹H- und ¹³C-NMR-Spektren, Retentionszeiten (HPLC) und Drehwerte) mit einer authentischen, kommerziell erhältlichen Probe. Die Bildung der *anti*-Aldolprodukte 3 und die angegebenen absoluten Konfigurationen sind im Einklang mit den Resultaten verwandter Prolin-katalysierter Aldolreaktionen.^[15] Die absoluten Konfigurationen wurden auch polarimetrisch durch Vergleich mit unabhängig synthetisierten Aldolprodukten bestätigt.^[16] Die beobachtete relative Topizität kann mit dem Houk-List-Modell für Prolin-katalysierte Aldolreaktionen cyclischer Ketone erklärt werden, bei dem eine Enamin-Zwischenstufe und eine intermolekulare Wasserstoffbrücke die entscheidene Rolle spielen (Abbildung 1).^[17]

Weitere Untersuchungen zeigten, dass 1 unter Prolin-Katalyse auch eine Aldolreaktion mit einem anderen Molekül 1 zum Addukt 5 eingeht, einem direkten Vorläufer der (S)-Dendroketose (Schema 3).^[18] Die Aldoladdition verläuft in einer Ausbeute von 57 % und hoch enantioselektiv (94 % ee); sie zeigt, dass prinzipiell auch Ketone als Carbonylkomponente unter Bildung eines quartären Zentrums fungieren können. Der einfache Wechsel von (S)- zu (R)-Prolin als Katalysator

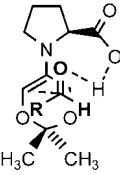
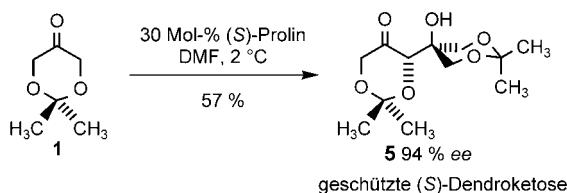


Abbildung 1. Postulierter Übergangszustand (Houk-List-Modell) für die (S)-Prolin-katalysierte einstufige De-novo-Synthese von einfachen Kohlenhydraten und ihren Derivaten.



Schema 3. (S)-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldoladdition zweier Moleküle **1** zur doppelt Acetonid-geschützten (S)-Dendroketoze **5**.

führt jeweils zu den spiegelbildlichen Konfigurationen an den Aldol-C₃/C₄-Zentren (hier (R)-Dendroketoze, siehe auch **3e** und **3f**).

Bei der hier beschriebenen asymmetrischen, (S)-Prolin-katalysierten Aldolreaktion des DHAP-Äquivalents **1** mit verschiedenen Aldehyden wird dieselbe relative und absolute Konfiguration generiert wie durch das Enzym Tagatose-Aldolase (TagA). Während die TagA-katalysierte Aldolreaktion allerdings in der Regel unselektiv verläuft und daher keine praktische Anwendung gefunden hat,^[8,19] haben wir nun eine effiziente organokatalytische Alternative entwickelt. Wie am Beispiel der asymmetrischen Synthese des seltenen Ketozuckers D-Psicose und verwandter einfacher Zucker und Aminozucker demonstriert, eröffnet diese neue Methode einen bestechend einfachen, biomimetischen Zugang zu selektiv und unterschiedlich geschützten einfachen Kohlenhydraten und verwandten Verbindungen in einem Schritt. Wir sind derzeit dabei, das Verfahren unter Variation der Dioxanon- und Carbonylkomponente sowie des Organokatalysators weiter zu optimieren und auszubauen.

Experimentelles

Wenn nicht anders beschrieben, sind alle Chemikalien kommerziell erhältlich und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die neuen Verbindungen wurden alle vollständig charakterisiert (IR, NMR, MS, Elementaranalyse, Drehwert).

3e: In einem 10-mL-Rundkolben wurden 1.0 g (7.69 mmol) **1** in DMF (4 mL) gelöst und unter Röhren mit (R)-Prolin (266 mg, 2.31 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 0.5 h gerührt und dann mit frisch hergestelltem **2e** (1.0 g, 7.69 mmol) versetzt. Der Kolben wurde kurz evakuiert, mit Argon begast und dann 6 Tage bei 2 °C gelagert. Anschließend wurde gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) zugegeben, 10 min gerührt und dann mit Ethylacetat (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden um Rotationsverdampfer eingeengt und anschließend durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Pentan 2:1) gereinigt, wobei **3e** (1.52 g, 76 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

$[\alpha]_D^{24} = 126.8$ ($c = 1.02$ in CHCl_3); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3461$ (s), 3133 (s), 2988 (m), 2939 (m), 1747 (s), 1378 (s), 1224 (s), 1157 (m), 1069 (s), 990 (w), 948 (w), 889 (m), 853 (s), 758 cm^{-1} (s); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (s, 3H, CCH_3), 1.37 (s, 3H, CCH_3), 1.47 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.96 (s, 1H, OH), 3.98–4.09 (m, 4H), 4.27–4.34 (m, 2H), 4.45 ppm (dd, $J = 3.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, CH); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.2$ (CH_3), 24.5 (CH_3), 25.2 (CH_3), 26.3 (CH_3), 66.1 (CH_2), 66.7 (CH_2), 71.9 (CH), 74.9 (CH), 76.1 (CH), 100.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 109.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 206.9 ppm (CO); MS (CI, Isobutan): m/z (%): 261 (1) [$\text{M}^+ + 1$], 245 (82) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 202 (15) [$\text{M}^+ - \text{CO}(\text{CH}_3)_2$], 187 (41) [$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_5^+$], 131 (32) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3^+$], 101 (100) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_3^+$], 72 (14) [$\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2^+$], 59 (50) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$]; Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C 55.37, H 7.74; gef.: C 55.02, H 7.73.

4: In einem 10-mL-Rundkolben wurde unter Röhren das Aldolprodukt **3e** (520 mg, 2 mmol) mit deionisiertem Wasser (10 mL) versetzt und Dowex-W50X2-200-Ionentauscherharz (350 mg) zugegeben. Die Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie verfolgt, nach vollständigem Umsatz das Ionentauscherharz über Glaswolle abfiltriert und die wässrige Lösung durch Gefrier trocknung konzentriert, wobei D-Psicose (**4**, 360 mg, 100 %) erhalten wurde. Gegebenenfalls muss **4** noch an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol 6:1) gereinigt werden. $[\alpha]_D^{24} = +3.02$ ($c = 1.16$ in H_2O); Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +3.1$ ($c = 1.62$ in H_2O);^[20] ¹H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 60.0$ (CHOH), 61.4 (CHOH), 62.4 (CHOH), 62.9 (CH_2), 63.1 (CHOH), 63.3 (CH_2), 64.0 (CHOH), 64.2 (CHOH), 65.1 (CHOH), 65.5 (CH_2), 65.9 (CHOH), 69.0 (CH_2), 70.2 (CH_2), 70.3 (CH_2), 71.0 (CHOH), 71.7 (CHOH), 74.7 (CHOH), 82.7 (CHOH; CH_2), 97.6 ($\text{C}(\text{OH})\text{OCH}_2$), 98.4 ($\text{C}(\text{OH})\text{OCH}_2$), 103.2 ($\text{C}(\text{OH})\text{OCH}_2$), 105.6 ppm ($\text{C}(\text{OH})\text{OCH}_2$).

Eingegangen am 26. Oktober 2004
Online veröffentlicht am 14. Januar 2005

Stichwörter: Aldolreaktion · Aminozucker · Asymmetrische Synthesen · Kohlenhydrate · Organokatalyse

- [1] a) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1625–1672, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576–1624; b) *Carbohydrate Mimics* (Hrsg.: Y. Chapleur), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [2] a) M. Sznajdman in *Bioorganic Chemistry: Carbohydrates* (Hrsg.: S. M. Hecht), Oxford University Press, New York, **1999**, S. 1–56; b) K. M. Koeller, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4465–4493; c) A. Varki, *Glycobiology* **1993**, *3*, 97–130.
- [3] S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The „Chiron“ Approach*, Pergamon, Oxford, **1983**.
- [4] H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 355–377; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 336–358.
- [5] a) T. Ogawa, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 397–407; b) S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1482–1522; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1380–1520; c) S. Hanessian, *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **1997**; d) T. Hudlicky, D. A. Entwistle, K. K. Pitzer, A. J. Thorpe, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195–1220.
- [6] a) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2004–2006; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152–2154; b) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, *305*, 1752–1755.
- [7] M. Calvin, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 165–175; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 65–75.
- [8] a) „Enolates, Organocatalysis, Biocatalysis and Natural Product Synthesis“: W.-D. Fessner in *Modern Aldol Reactions*, Bd. 1 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 201–272; b) C.-H. Wong, T. D. Machajewski, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1206–1230; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1375; c) W.-D. Fessner, C. Walter, *Top. Curr. Chem.* **1996**, *184*, 97–194; d) S. Takayama, G. J. McGarvey, C.-H. Wong, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 407–415; e) M. Schürmann, M. Schürmann, G. A. Sprenger, *J. Mol. Catal. B* **2002**, *19–20*, 247–252.
- [9] Review: D. Enders, M. Voith, A. Lenzen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, im Druck.
- [10] a) A. Córdoba, W. Notz, C. F. Barbas III, *Chem. Commun.* **2002**, 3024–3025; b) zu einer effizienten Prolin-katalysierten Aldolreaktion von Hydroxyaceton mit Aldehyden siehe: W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387.

[11] Das Dioxanon **1** ist ein Praktikumspräparat und kann im 1-Mol-Maßstab aus einfachen Vorstufen synthetisiert werden. Es ist auch kommerziell erhältlich. a) D. Enders, M. Voith, S. J. Ince, *Synthesis* **2002**, 1775–1779; b) D. Enders, B. Bockstiegel, *Synthesis* **1989**, 493–496.

[12] C. W. Borysenko, A. Spaltenstein, J. A. Straub, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9275–9276.

[13] Bei der Aldolreaktion wurde frisch hergestelltes **2e** verwendet, da es zur Polymerisation und Racemisierung neigt.

[14] M. Majewski, P. Nowak, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5152–5160.

[15] a) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548–557; b) B. List, L. Hoang, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5839–5842; c) „Enolates, Organocatalysis, Biocatalysis and Natural Product Synthesis“: B. List in *Modern Aldol Reactions, Bd. 1* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 161–200.

[16] a) D. Enders, O. Prokopenko, G. Raabe, J. Runsink, *Synthesis* **1996**, 1095–1100; b) D. Enders, S. J. Ince, *Synthesis* **2002**, 619–624.

[17] a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475–2479; b) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16–17; c) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911–12912.

[18] a) H. C. Jarrell, W. A. Szarek, J. K. N. Jones, A. Dmytraczenko, E. B. Rathbone, *Carbohydr. Res.* **1975**, *45*, 151–159; b) W. A. Szarek, G. W. Schnarr, H. C. Jarrell, J. K. N. Jones, *Carbohydr. Res.* **1977**, *53*, 101–108.

[19] a) W.-D. Fessner, O. Eyrisch, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 76–78; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 56–58; b) O. Eyrisch, G. Sinerius, W.-D. Fessner, *Carbohydr. Res.* **1993**, *238*, 287–306; c) E. Garcia-Junceda, G. J. Shen, T. Sugai, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 945–953.

[20] M. Steiger, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 184–189.