

## Kohlenhydratsynthese

# Aminosäuren – wertvolle Organokatalysatoren für die Synthese von Kohlenhydraten

Uli Kazmaier\*

### Stichwörter:

Aldolreaktionen · Aminosäuren · Kohlenhydrate · Organokatalyse

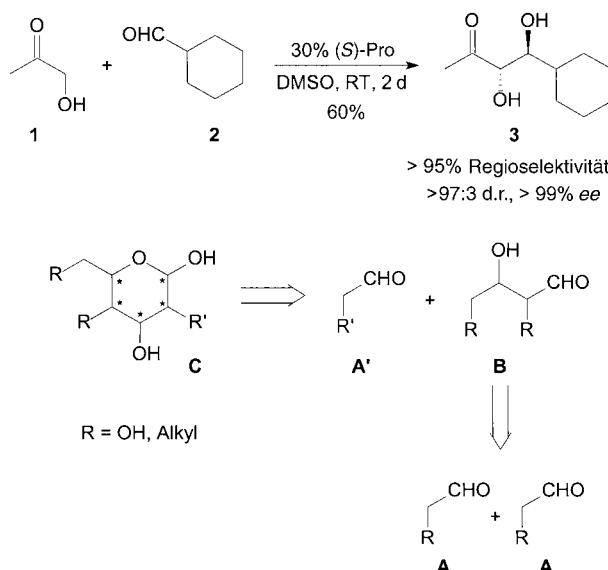
**K**ohlenhydrate spielen in der Natur eine ausgesprochen wichtige Rolle. Sie sind nicht nur als Gerüstsubstanzen oder als Energiespeicher bedeutsam, sondern aus biologisch-medizinischer Sicht auch aufgrund ihrer Beteiligung an Zell-Zell-Erkennungs- und Signaltransduktionsprozessen.<sup>[1]</sup> Für den Chemiker sind sie vor allem als Chiral-Pool-Substanzen interessant,<sup>[2]</sup> etwa zur Synthese von kohlenhydratähnlichen Natur- und Wirkstoffen.<sup>[3]</sup> Gerade unter diesem letzten Gesichtspunkt ist auch die De-novo-Synthese von „Kohlenhydratstrukturen“ bedeutend. Hierzu gibt es zwar eine Vielzahl von Ansätzen, aber die meisten Synthesen sind relativ langwierig und verlangen eine ausgeklügelte Schutzgruppen-Strategie.<sup>[4]</sup> Besonders bewährt hat sich dabei die Aldolreaktion, die  $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindungen und damit wichtige Vorstufen für Kohlenhydratgerüste liefert.<sup>[5]</sup>

Die Natur bedient sich desselben Syntheseprinzips, wobei z.B. aus Dihydroxyacetophosphat (DHAP) über Enzym-katalysierte Aldolreaktionen das Grundgerüst der Kohlenhydrate aufgebaut wird.<sup>[6]</sup> So gibt es mittlerweile eine Reihe präparativer Anwendungen von Aldolasen, die es erlauben, auch mehr oder minder ungeschützte Kohlenhydrate aufzubauen.<sup>[7]</sup> Diese biologischen Methoden haben jedoch in letzter Zeit ernsthafte Konkurrenz bekommen, in erster Linie durch das Aufblühen der

Organokatalyse.<sup>[8]</sup> Seit der Entdeckung der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wichert-Reaktion<sup>[9]</sup> sind es vor allem die Prolin-katalysierten Reaktionen, die für Furore gesorgt haben.<sup>[10]</sup> So lassen sich enolisierbare achirale Aldehyde und Ketone mit Prolin(derivaten) in die entsprechenden chiralen Enamine umwandeln, welche dann mit weniger leicht enolisierbaren Carbonylverbindungen auch im Eintopfverfahren umgesetzt werden können.<sup>[11]</sup> Stellenweise werden hierbei sehr gute Selektivitäten erhalten. List und Notz berichteten z.B. über den Einsatz von Hydroxyaceton (**1**) als enaminbildende Komponente und dessen Addition an diverse Aldehyde (z.B. **2**) mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen (Schema 1).<sup>[12]</sup> Auch die Regio- und Diastereoselektivitäten waren beachtlich.

Bei genauer Betrachtung des Aldolprodukts **3** ist eine gewisse Verwandtschaft zu den Kohlenhydraten kaum übersehbar. So sollten sich die Kohlenhydrate-artige Struktur **C** oder Derivate davon prinzipiell in zwei Stufen aus entsprechenden  $\alpha$ -substituierten Aldehyden aufbauen lassen, wie die in Schema 1 gezeigte Retrosynthese verdeutlicht.

So simpel dieses Retrosynthesekonzept auch zu sein scheint, seine Umsetzung ist alles andere als trivial, erfordert es doch den selektiven Aufbau einer ganzen Reihe von Stereozentren. Hinzu kommt, dass die Aldehyde **A** zwar sowohl als Donor wie auch als Acceptor reagieren sollen, und dies möglichst selektiv, dass das dabei gebildete Aldolprodukt **B** jedoch inert sein sollte gegen weitere Aldolreaktionen. Oder zumin-



**Schema 1.** Prolin-katalysierte Aldolreaktionen und Retrosynthese eines Kohlenhydrat-Grundgerüstes.

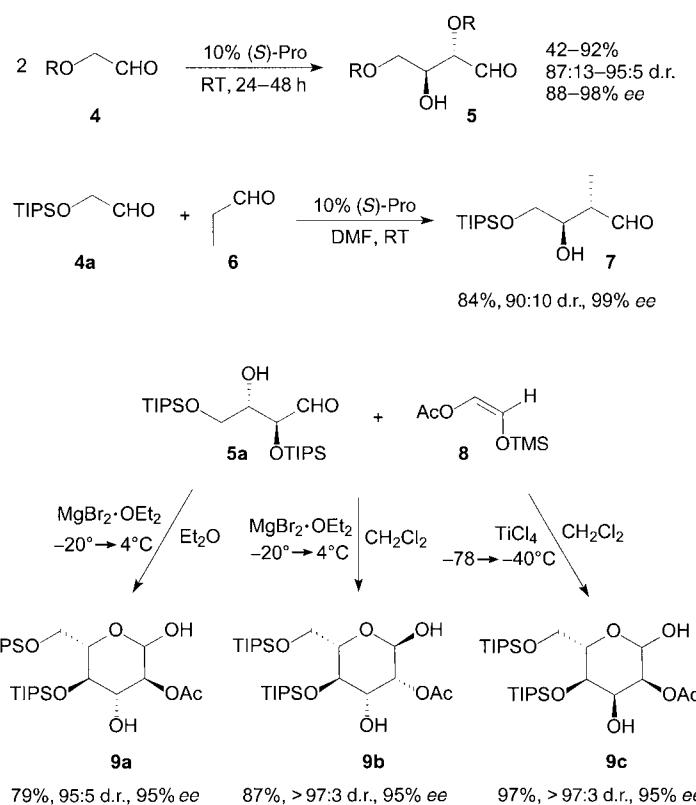
[\*] Prof. Dr. U. Kazmaier

Universität des Saarlandes  
Institut für organische Chemie  
Im Stadtwald, Geb. 23.2  
66123 Saarbrücken (Deutschland)  
Fax: (+49) 681-302-2409  
E-mail: u.kazmaier@mx.uni-saarland.de

dest sollte **B** nicht mehr enolisieren, damit diese Komponente gezielt nur noch als Acceptor mit weiteren Aldehyden **A'** reagiert.

Über eine erste Umsetzung dieses Konzepts berichteten unlängst MacMillan et al.<sup>[13]</sup> Sie konnten zeigen, dass sich O-geschützte Glycolaldehyde **4** in Gegenwart von (*S*)-Prolin gezielt zu den entsprechenden Aldolprodukten **5** umsetzen lassen, und dies mit durchweg hohen Enantiomerenüberschüssen (Schema 2). Die Reaktionen wurden überwiegend in DMF durchgeführt, und die besten Resultate wurden mit den silylgeschützten Derivaten erhalten. Aber auch andere elektronenreiche O-alkylierte Derivate konnten mit guten Ergebnissen umgesetzt werden, wohingegen elektronenziehende Schutzgruppen (z.B. Acetyl) die Aldoladdition unterdrückten. Die Diastereoselektivitäten zugunsten des *anti*-Produkts lagen bei 87:13–95:5 d.r. Interessanterweise lässt sich dieses Konzept auch für gekreuzte Aldolreaktionen nutzen, wobei der geschützte Glycolaldehyd in erster Linie als „Acceptor“ reagiert. So wird bei der Umsetzung von Propionaldehyd (**6**) mit dem silylierten Glycolaldehyd **4a** der  $\beta$ -Hydroxyaldehyd **7** mit vergleichbarer Selektivität erhalten.

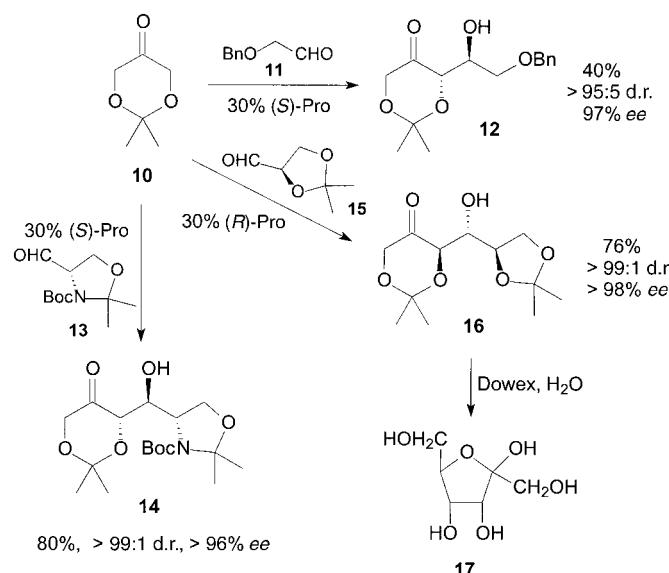
Eine Weiterreaktion der Aldolprodukte **5** und **7** wurde hierbei nicht beobachtet. Daher lassen sich diese in einer zweiten Aldolreaktion z.B. unter Mukaiyama-Bedingungen weiter umsetzen.<sup>[14]</sup> So erhält man ausgehend vom Aldolprodukt **5a** mit dem Silylenolether **8** direkt die partiell geschützten Kohlenhydrate **9** (Schema 2). Nimmt man das anomere Zentrum hinzu, so werden bei diesem Kupplungsschritt drei neue Stereozentren generiert. MacMillan et al. fanden nun heraus, dass man den stereochemischen Verlauf der Reaktion sehr schön über die Reaktionsbedingungen steuern kann. So erhält man mit  $MgBr_2$  als Lewis-Säure in Diethylether das entsprechende Glucosederivat **9a**, während in Dichlormethan die entsprechende Mannose **9b** gebildet wird. Verwendet man  $TiCl_4$ , erhält man gar die entsprechende Allose **9c**. Am Beispiel der  $TiCl_4$ -katalysierten Reaktion konnte auch gezeigt werden, dass mit anderen Aldehyden **5** und Silylenolethern ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden können.



**Schema 2.** Prolin-katalysierte Kohlenhydratsynthese nach MacMillan et al. TIPS = Triisopropylsilyl, TMS = Trimethylsilyl.

Enders und Grondal konnten zeigen, dass die Prolin-katalysierte Aldoladdition auch zum Aufbau von Pentosen geeignet ist (Schema 3).<sup>[15]</sup> Sie orientierten sich hierbei am natürlichen Vorbild und verwendeten das Dihydroxyaceton-Derivat **10** als Methylenkomponente.

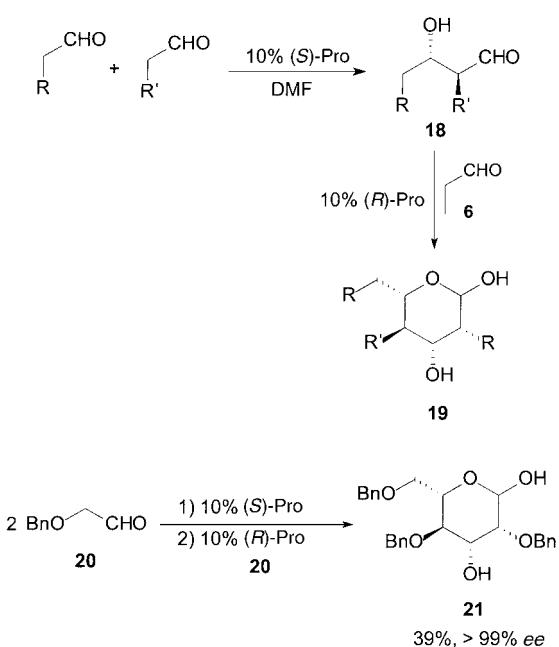
Diese biomimetische  $C_3 + C_n$ -Strategie erlaubt den direkten Aufbau selektiv geschützter Kohlenhydrate in einem Schritt, wobei die besten Resultate mit 30% Prolin in DMF bei  $2^\circ C$  erzielt wurden. Neben den sehr hohen Enantiomerenüberschüssen sind vor allem



**Schema 3.** Prolin-katalysierte Kohlenhydratsynthese nach Enders et al. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

die exzellenten Diastereoselektivitäten bemerkenswert. Die Ausbeuten schwankten je nach verwendetem Aldehyd, die besten Ergebnisse wurden mit  $\alpha$ -verzweigten Aldehyden erzielt. Bei linearen, unverzweigten Aldehyden wie **11** war die Ausbeute und Selektivität in der Regel geringer, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass diese Aldehyde teilweise auch mit sich selbst Aldoladditionen eingehen können. Bei Verwendung chiraler Aldehyde wie **13** und **15** ergibt sich eine Matched/mismatched-Situation. Während bei **13** die besten Ausbeuten mit (*S*)-Prolin erhalten wurden, war (*R*)-Prolin der „richtige“ Katalysator für den Glycerinaldehyd **15**. Wie am Beispiel von **13** gezeigt werden konnte, wirkt sich die Verwendung des „falschen“ Katalysators lediglich negativ auf die Ausbeuten aus, nicht jedoch auf die Stereoselektivität. Dieses Beispiel zeigt auch, dass diese Methode ebenso zum Aufbau von Aminozuckern genutzt werden kann. Durch saure Abspaltung der Ketal-Schutzgruppe erhält man aus **16** die Ketose D-Psicose **17**.

Córdova et al. gelang es vor kurzem, MacMillans Zwei-Stufen-Konzept vollständig Prolin-katalysiert umzusetzen.<sup>[16]</sup> Sie konnten zeigen, dass sich das mit (*S*)-Prolin erhaltene Aldolprodukt **18** im zweiten Schritt mit (*R*)-Prolin und einem weiteren Molekül Aldehyd zum Kohlenhydratderivat **19** umsetzen lässt (Schema 4). Unabhängig von den eingesetzten Aldehyden waren die Enantiomerenüberschüsse durchweg exzellent ( $\geq 99\% ee$ ), die Gesamtausbeuten lagen zwischen 15 und 42%. So lässt sich z.B. ausgehend von  $\alpha$ -Benzylxyacetaldehyd (**20**) die 2,4,6-Tri-*O*-benzylmannose **21** als einziges



**Schema 4.** Prolin-katalysierte Kohlenhydratsynthese nach Córdova et al.

Stereoisomer erhalten. Verwendet man die Organokatalysatoren in umgekehrter Reihenfolge, erhält man die Enantiomeren Produkte, wobei (*S*)-Prolin auch problemlos durch (*S*)-Hydroxyprolin ersetzt werden kann.

Die hier geschilderten Beispiele zeigen sehr eindrucksvoll, welches Potenzial in den Aminosäure-vermittelten Reaktionen steckt, und dass wir gespannt sein dürfen, was uns die Prolin-katalysierten Reaktionen in der Zukunft noch alles bescheren werden.

- [1] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1624–1672; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576–1624.
- [2] *Carbohydrate Building Blocks* (Hrsg.: M. Böls), Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.
- [3] *Carbohydrate-based Drug Discovery* (Hrsg.: C. H. Wong), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [4] Übersichten: a) T. Ogawa, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 397–407; b) S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *108*, 1482–1522; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1380–1419; c) S. Hanessian, *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **1997**; d) T. Hudlicky, D. A. Entwistle,
- [5] K. K. Pitzer, A. J. Thorpe, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195–1220, zit. Lit.
- [6] Übersichten: a) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. Taber in *Topics in Stereochemistry, Vol. 13*, Wiley, New York, **1982**, S. 1–115; b) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095–1120; c) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 37–44, zit. Lit.
- [7] a) T. D. Machajewski, C. H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1406–1430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1375; b) „Enolates, Organocatalysis, Biocatalysis and Natural Product Synthesis“: W. D. Fessner in *Modern Aldol Reactions, Vol. 1* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; 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, zit. Lit.
- [8] Neuere Übersichten: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; b) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495; c) R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1005–1008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975–978; d) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.
- [9] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497; b) Z. H. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1612–1615.
- [10] Übersicht: B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590.
- [11] a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396; b) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
- [12] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387.
- [13] A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2204–2206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152–2154.
- [14] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, *305*, 1752–1755.
- [15] D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1235–1238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210–1212.
- [16] J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kognak, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1367–1369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1343–1345.