

Kohlenhydratsynthese

DOI: 10.1002/ange.200502742

De-novo-Synthese von vollständig funktionalisierten Uronsäure-Monosacchariden**

Mattie S. M. Timmer, Alexander Adibekian und
Peter H. Seeberger*

Professor Albert Eschenmoser zum 80. Geburtstag gewidmet

Kohlenhydrate spielen eine entscheidende Rolle bei einer Reihe von fundamentalen zellulären Prozessen, weshalb der Bedarf an strukturell definierten synthetischen Oligosacchariden enorm gestiegen ist.^[1] In den letzten hundert Jahren wurden Methoden und Strategien entwickelt, die einen effizienten synthetischen Zugang zu allen Klassen von Kohlenhydraten bieten, einschließlich hochselektiver Glycosylierungsmethoden für schwierig aufzubauende glycosidische Bindungen.^[2] Kürzlich wurden automatisierte Methoden zum schnellen Aufbau von Oligosacchariden auf der Festphase entwickelt.^[3] Da Oligosaccharide nun viel schneller zusammengebaut werden können, sind auch größere Mengen an vollständig funktionalisierten Monosacchariden sowie effizientere Methoden zu ihrer Herstellung notwendig.

Ein typischer Monosaccharid-Baustein ist mit unterschiedlichen Schutzgruppen zur Maskierung von Hydroxy- und Aminogruppen ausgestattet und trägt zusätzlich eine anomere Abgangsgruppe, die während einer Glycosylierungsreaktion aktiviert werden kann. Solche orthogonal geschützten und funktionalisierten Monosaccharide werden gewöhnlich aus natürlich vorkommenden Zuckern durch eine Reihe von Schützungen und Entschützungen hergestellt. Hierfür sind abhängig vom Schutzgruppenmuster und der anomeren Abgangsgruppe meist zwischen sechs und zwanzig Stufen notwendig.^[4]

Alternativ zu den klassischen Bausteinsynthesen wurde versucht, orthogonal geschützte Monosaccharide aus anderen Vorstufen als Kohlenhydraten zu synthetisieren.^[5] Als Meilensteine sind die Hexosesynthesen von Masamune, Sharpless et al.^[6] zu nennen, bei denen neue Synthesemethoden zur Einführung von definierten stereogenen Zentren verwendet wurden. Später erwies sich die Aldolreaktion als nützliche

[*] Dr. M. S. M. Timmer, A. Adibekian, Prof. Dr. P. H. Seeberger
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich
ETH Hönggerberg HCI F315
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-633-1235
E-mail: seeberger@org.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde von der ETH Zürich, durch ein Niels-Stensen-Stipendium (für M.S.M.T.) und durch ein Kekulé-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie (für A.A.) unterstützt. Wir danken Prof. D. Seebach für hilfreiche Diskussionen.

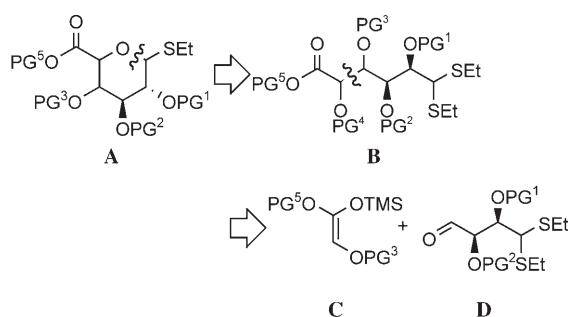


Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Methode zur Synthese von Hexosen aus einfachen Vorstufenverbindungen. Mukaiyama et al. verwendeten Silylenether als Aldoldonoren für stereoselektive Synthesen von Pentosen und Hexosen.^[7] Trotz dieser Erfolge wurde das anfänglich angestrebte Ziel, orthogonal geschützte Monosaccharide stereoselektiv aufzubauen, nie erreicht. Kürzlich wurden mithilfe von Prolin-katalysierten Aldolreaktionen Aldo- und Keto-hexosen synthetisiert.^[8] Ausbeuten und Selektivitäten dieser Umsetzungen sind exzellent, hängen aber in hohem Maße von den verwendeten Schutzgruppen ab.

Für den Aufbau von Oligosacchariden muss ein Monosaccharid-Baustein über ein orthogonales Schutzgruppenmuster und eine anomere Abgangsgruppe verfügen. Hier beschreiben wir einen konvergenten Syntheseweg zu orthogonal geschützten D-Glucuron- und L-Iduronsäurethioglycosiden, die zum Aufbau von Heparin-Oligosacchariden verwendet werden.^[9] Der Schlüsselschritt unserer Strategie ist die selektive Mukaiyama-Aldolreaktion^[10] eines Ketenacetals mit einem Dithioacetal-funktionalisierten Aldehyd, der aus dem chiralen Pool stammt.

Die retrosynthetische Analyse der Uronsäuren **A** (Schema 1) zeigt, dass die vollständig geschützten Thioglycoside durch Cyclisierung von linearen Hexosen **B** erhalten werden können. Die offenkettigen Hexosen werden ih-



Schema 1. Retrosynthetische Analyse von Uronsäurethioglycosiden. PG = Schutzgruppe.

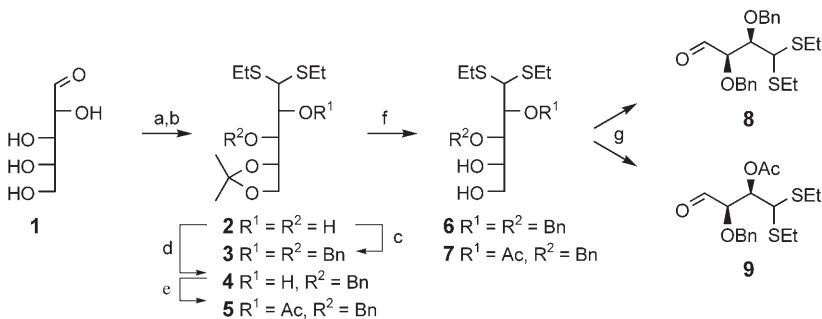
erseits durch eine Mukaiyama-Aldolreaktion des entsprechend geschützten Ketenacetals **C** mit dem Dithioacetal-funktionalisierten Aldehyd **D** hergestellt.

Die Synthese der Aldehyde **8** und **9** beginnt ausgehend von L-Arabinose (**1**, Schema 2). Der Aldehyd wurde mit Ethanethiol in Gegenwart von Salzsäure^[11] in das entsprechende Dithioacetal überführt. Die anschließende Schützung des 4,5-Diols mit 2,2-Dimethoxypropan ergab das Acetonid **2** als kristalline Verbindung.^[12] Im nächsten Schritt wird das Schutzgruppenmuster für die C2- und C3-Hydroxygruppen festgelegt. Die Behandlung von **2** mit NaH und einem Überschuss von Benzylbromid ergab das Dibenzylarabinosid **3**, während die Überführung in ein Zinnketal und anschließende Monobenzylierung zu **4** führten. Nach Ace-

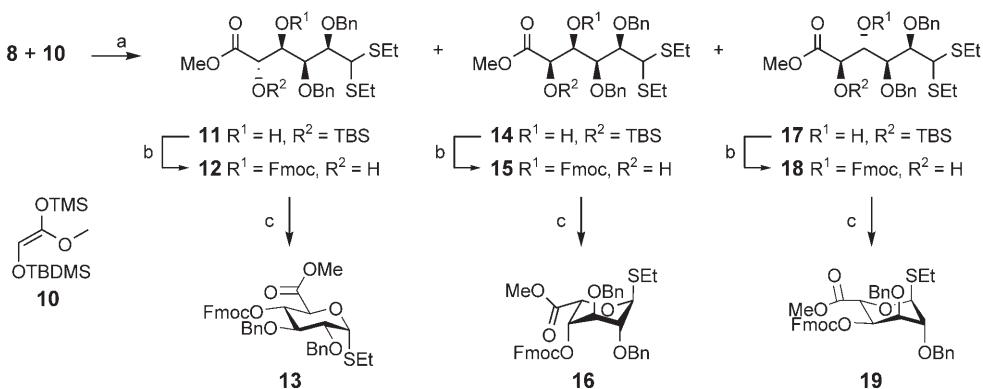
tylierung der verbleibenden Hydroxygruppe in **4** wurde das selektiv geschützte Dithioacetal **5** in einer Gesamtausbeute von 46 % erhalten. Daneben wurden 45 % des 3-O-Acetyl-2-O-benzyl-Regiosomers isoliert. Entschüttung der Acetalgruppen in **3** und **5** und Spaltung des entstandenen vicinalen Diols mit Periodat lieferte die Aldehyde **8** und **9** in sehr guten Gesamtausbeuten. Dabei sollte erwähnt werden, dass beide Schlüsselverbindungen aus billiger, kommerziell erhältlicher L-Arabinose durch einfache und auch in großem Maßstab durchführbare Umsetzungen erhalten wurden.

Unter Verwendung der beiden Aldehyde wurde die Synthesesequenz aus Aldolreaktion und anschließender Cyclisierung untersucht (Schema 3). Die $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ -vermittelte Aldolreaktion^[13] des Aldehyds **8** mit Ketenacetal **10**^[14] ergab ein 1:1:1-Gemisch von drei Produkten, wie wir durch ^1H -NMR-Analyse des Rohgemisches bestätigen konnten. Alle drei Produkte wurden säulenchromatographisch isoliert und nach Cyclisierung zum Thiopyranosid identifiziert. Hierzu wurden zunächst die freien Hydroxygruppen in **11**, **14** und **17** als 9-Fluorenylmethylcarbonate maskiert und anschließend die Silyl-Schutzgruppe unter Einwirkung von HF-Pyridin abgespalten. Die Cyclisierung unter verschiedenen sauren Bedingungen erwies sich als schwierig, während eine NIS-vermittelte Aktivierung des Dithioacetals zur Bildung der Pyranoside **13**, **16** bzw. **19** in quantitativer Ausbeute führte.

Auf dieser Stufe konnte die absolute Konfiguration der Pyranosen anhand der ^1H -NMR-Kopplungskonstanten ermittelt werden. Im Falle von Verbindung **13** bestätigten große Kopplungskonstanten (8–10 Hz) zwischen den Protonen H-2, H-3, H-4 und H-5 die *gluco*-Konfiguration. Die *ido*-Konfiguration von **16** wurde anhand von kleinen Kopplungskonstanten (1–3 Hz) für alle Protonen von H-2 bis H-5 nachgewiesen. Einen weiteren Beleg dafür lieferte die W-Kopplung $^4J_{2,4} = 1.0$ Hz, die für 2,4-diaxial substituierte Pyranosen typisch ist. Die Kopplungskonstanten der seltenen L-Aluronsäure **19** stimmen mit den berichteten Kopplungskonstanten für Altrosen^[15] überein. Von D-Galacturonsäure, dem vierten möglichen Isomer, wurden keinerlei Spuren gefunden. Diese Beobachtung ist ein Hinweis auf einen offenen Übergangszustand, der die sterisch stark gehinderte *Si-Si*-



Schema 2. Synthese von selektiv geschützten Dithioacetalaldehyden aus L-Arabinose:
a) EtSH, konz. HCl, 10 min, 77%; b) 2,2-Dimethoxypropan, Pyridinium-p-toluolsulfonat (kat.), Aceton, 1,5 h, 81%; c) BnBr , TBAI (kat.), NaH , DMF, 0°C , 4 h; d) $n\text{Bu}_2\text{SnO}$, Toluol, Wasserabscheider, dann BnBr , CsF , TBAI (kat.), DMF; e) Ac_2O , Pyridin, 46 % (2 Stufen); f) $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1, v/v), 50°C , 1 h, **6**: 62 % (2 Stufen: c und f), **7**: 92%; g) NaIO_4 , H_2O /THF, 0°C , 15 min, **8**: 82%, **9**: 80%. TBAI = Tetrabutylammoniumiodid, Bn = Benzyl.



Schema 3. Synthese von L-Glucuron-, L-Iduron- und L-Altruron-säure-Bausteinen. a) Methode A: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 15 min, 93% (**11/14/17** = 1:1:1); Methode B: $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Toluol, -78°C bis -30°C , 1 h, quant. (nur **11**); b) 1. FmocCl , Pyridin, 2 h. 2. HF -Pyridin, THF, 16 h, **12**: 83%, **15**: 89%, **18**: 84% (2 Stufen); c) NIS , CH_2Cl_2 , 15 min, quant. (**13**, **16** und **19**). $\text{NIS} = \text{N-Iodosuccinimid}$, $\text{Fmoc} = 9\text{-Fluorenylmethoxycarbonyl}$.

Annäherung, die zur Bildung des *galacto*-Isomers führen würde, unmöglich macht.

Nach Bestimmung der absoluten Konfigurationen der Aldolprodukte wurde die Selektivität der Aldolreaktion weiter untersucht. Eine Chelatkontrolle bei Mukaiyama-Aldolreaktionen in Gegenwart von Lewis-Säuren auf Metallbasis ist literaturbekannt.^[13] Wir haben angenommen, dass die Felkin-Anh-Addition eines Silylenethers an den Aldehyd über einen offenen Übergangszustand verläuft und bevorzugt die Glucuronsäure liefert. Die $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -vermittelte Aldolreaktion zwischen Aldehyd **9** und Ketenacetal **10** (Methode B, Schema 3) lieferte Glucuronsäure **11** in quantitativer Ausbeute und als einziges Diastereomer.

Auch der Aldehyd **9** wurde mit dem Ketenacetal **10** in der $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -vermittelten Aldolreaktion eingesetzt (Schema 4). Überraschend zeigte die ^1H -NMR-Analyse des Rohgemisches zwei Diastereomere im Verhältnis 3:2 und nur Spuren des dritten Diastereomers. Nach säulenchromatographischer Trennung der Isomere, Schutzgruppenmanipulationen und NIS -vermittelter Cyclisierung konnten die Pyranoside **22** und **25** erhalten werden. Durch Vergleich mit den spektroskopischen

Daten der Pyranoside **13** und **16** wurde Thioglycosid **22** als D-Glucuronsäure und **25** als L-Iduronsäure identifiziert.

Die $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -vermittelte Aldolreaktion von **9** mit **10** führte analog zur Reaktion von **8** mit **10** zur Bildung des *gluco*-konfigurierten Produkts als einzig nachweisbares Diastereomer (Methode B, Schema 4).

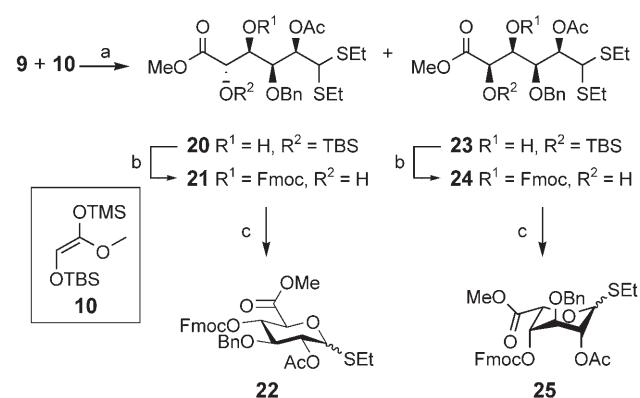
Wir haben einen konvergenten Weg zur Synthese von orthogonal geschützten D-Glucuron- und L-Iduronsäurethioglycosiden entwi-

ckelt. Ein schneller Zugang zu größeren Mengen an Monosacchariden mit herkömmlichem Schutzgruppenmuster und aktivierbarer anomerer Abgangsgruppe erleichtert den automatisierten Aufbau von Oligosacchariden. Zurzeit beschäftigen wir uns mit dem Aufbau von Heparin-Derivaten und der Entwicklung effizienter Routen zu anderen Monosaccharid-Bausteinen.

Eingegangen am 4. August 2005

Online veröffentlicht am 3. November 2005

Stichwörter: Aldolreaktionen · Kohlenhydrate · Thioglycoside · Uronsäuren



Schema 4. Synthese von selektiv geschützten D-Glucuron- und L-Iduronsäure-Bausteinen. a) Methode A: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 15 min, 95% (**20/23** = 3:2); Methode B: $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Toluol, -78°C bis -30°C , 1 h, 98% (nur **20**); b) 1. FmocCl , Pyridin, 2 h. 2. HF -Pyridin, THF, 16 h, **21**: 79%, **24**: 76% (2 Stufen); c) NIS , CH_2Cl_2 , 15 min, quant. (**22** und **25**), (α/β = 1:1).

- [1] a) A. Varki, *Glycobiology* **1993**, *3*, 97–130; b) R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683–720; c) R. Roy, *Drug Discovery Today* **2004**, *1*, 327–336; D. M. Ratner, E. W. Adams, B. R. Su, J. O’Keefe, M. Mrksich, P. H. Seeberger, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 379–382; d) D. H. Dube, C. R. Bertozzi, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 477–488; e) D. B. Werz, P. H. Seeberger, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3194–3206.
- [2] Aktuelle Übersichtsartikel zur Synthese von Oligosacchariden: a) S. Hanessian, *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **1997**; b) *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Vol. 1 (Hrsg.: B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; c) B. Davies, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2137–2160; d) P. J. Garegg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2004**, *59*, 69–113.
- [3] a) T. Kanemitsu, O. Kanie, *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **1999**, *11*, 267–276; b) P. H. Seeberger, W. C. Haase, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4349–4394; c) O. J. Plante, E. R. Palmacci, P. H. Seeberger, *Science* **2001**, *291*, 1523–1527; d) P. Sears, C.-H. Wong, *Science* **2001**, *291*, 2344–2350; e) O. J. Plante, E. R. Palmacci, R. B. Andrade, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9545–9554; f) P. H. Seeberger, *Solid Support Oligosaccharide Synthesis and Combinatorial Carbohydrate Libraries*, Wiley, New York, **2001**; g) T. Kanemitsu, O. Kanie, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2002**, *5*, 339–360; h) O. J. Plante, P. H. Seeberger, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2003**, *6*, 521–525.
- [4] a) T. Ogawa, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 397–407; b) S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *108*, 1380–1419; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1482–1522; c) T. Hudlicky, D. A. Entwistle, K. K. Pitzer, A. J. Thorpe, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195–1220.

- [5] Aktuelle Übersichtsartikel zur De-novo-Synthese von Kohlenhydraten: a) R. R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 415–424; b) A. Kirschning, M. Jesberger, K.-U. Schonig, *Synthesis* **2001**, 507–540.
- [6] S. Y. Ko, A. W. M. Lee, S. Masamune, L. A. Reed, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *Science* **1983**, *220*, 949.
- [7] a) T. Mukaiyama, I. Shiina, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1990**, *12*, 2201–2204; b) T. Mukaiyama, H. Anan, I. Shiina, S. Kobayashi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 388–394.
- [8] a) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, *305*, 1752–1755; b) D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1235–1238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210–1212.
- [9] Aktueller Übersichtsartikel: C. Noti, P. H. Seeberger, *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 731–756.
- [10] a) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503–7509; b) T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203–331.
- [11] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 677.
- [12] F. L. van Delft, A. R. P. M. Valentijn, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 165–190.
- [13] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322–4343.
- [14] K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5301–5303.
- [15] C. Altona, C. A. G. Haasnoot, *Org. Magn. Reson.* **1980**, *13*, 417–429.