

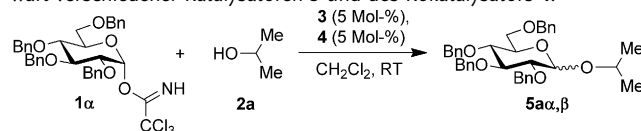
Kooperative Katalyse bei der Glycosidierung mit *O*-Glycosyltrichloracetimidaten als Glycosyldonoren**

Yiqun Geng, Amit Kumar, Hassan M. Faidallah, Hassan A. Albar, Ibrahim A. Mhkalid und Richard R. Schmidt*

Thioharnstoffe bilden starke Wasserstoffbrücken mit Anionen wie Chloriden, Cyaniden oder Carboxylaten und auch mit neutralen Verbindungen, sofern sie geeignete Gruppen für die Bildung von zwei Wasserstoffbrücken aufweisen; dies führt zur Bildung von Koordinationskomplexen.^[1,2] Diese Beobachtung wurde in der Organokatalyse sowie – unter Verwendung chiraler Thioharnstoffverbindungen – in der asymmetrischen Synthese genutzt.^[3,4] So wurde gefunden, dass Thioharnstoffe auch die Acetalbildung aus Aldehyden und Alkoholen in Gegenwart von Orthoestern als Kondensationsmittel^[5] und auch aus hochreaktiven α -Halogenethern und Alkoholen^[3e,6] katalysieren. Kürzlich wurde diese Methode zur Acetalsynthese von Galan und Mitarbeitern^[7] zur Addition von Alkoholen an Glycale eingesetzt und so eine spezielle Glycosidklasse, nämlich die der 2-Desoxyglycoside, erhalten. Allerdings wird nicht einmal vom recht sauren *N,N'*-Bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]thioharnstoff (Tabelle 1; **4**) mit einem pK_a -Wert von 8.5^[8] erwartet, dass er unter üblichen Reaktionsbedingungen hochreaktive Glycosyldonoren wie die *O*-Glycosyltrichloracetimide aktivieren kann. Dazu sind Säuren mit kleinerem pK_a -Wert (≤ 5) erforderlich; im Allgemeinen werden katalytische Mengen Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) oder $BF_3 \cdot OEt_2$ eingesetzt.^[9]

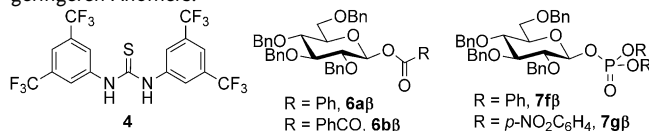
In neueren Arbeiten von Schreiner und Mitarbeitern,^[10] Jacobsen und Mitarbeitern^[11] und anderen^[12] wurde Kooperativität zwischen Brønsted-Säuren und Wasserstoffbrückenbildenden Kokatalysatoren wie Thioharnstoffderivaten in der Organokatalyse beobachtet; dieses Phänomen wurde auch in der asymmetrischen Synthese genutzt.^[10a] Deshalb ist die Untersuchung von kooperativen Phänomenen mit Thioharnstoff-Kokatalysatoren zur Bildung von glycosidischen Bindungen mit *O*-Glycosyltrichloracetimidaten als effizienten Glycosyldonoren vielversprechend.^[9] Da diese Donoren –

Tabelle 1: Reaktionen des Donors **1a** und des Akzeptors **2a** in Gegenwart verschiedener Katalysatoren **3** und des Kokatalysators **4**.^[a]



Nr.	3 a–g	4	<i>t</i>	β/α -Verhältnis ^[b] (Ausb. ^[c])
1 ^[d]	PhCO ₂ H (3 a)	–	24 h	1:1 (< 5%) ^[e]
2 ^[d]	3 a	+	4 h	8:1
3	–	+	48 h	keine Reaktion ^[f]
4	PhCOCO ₂ H (3 b)	–	18 h	6bβ (5%)
5	3 b	+	5 h	> 20:1 ^[g]
6	CH ₃ COCO ₂ H (3 c)	+	48 h	5:1
7	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ COCO ₂ H (3 d)	+	10 h	> 20:1 ^[g]
8	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ COCO ₂ H (3 e)	+	50 min	> 20:1 ^[g]
9	(PhO) ₂ PO ₂ H (3 f)	–	48 h	1:1 (30%)
10	3 f	+	3 h	> 20:1 ^[g]
11	(<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ O) ₂ PO ₂ H (3 g)	–	48 h	3:2 (80%)
12	3 g	+	40 min	> 20:1 ^[g] (90%)

[a] Allgemeine Vorschrift: **1a** (1.0 Äquiv.), **2a** (1.2 Äquiv.) und **4** (5 Mol-%) wurden in CH₂Cl₂ gelöst; dann wurde der Katalysator (**3 a–g**, 5 Mol-%) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion (wenn nicht anders angegeben nach Bildung von $\geq 90\%$ **5a**) wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Bn = Benzyl. [b] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [c] Ermittelt nach Reinigung mit Flash-Kieselgel-Chromatographie. [d] 15 Mol-% **3 a** und **4** wurden zur Beschleunigung der Reaktion eingesetzt. [e] Ungefähr 5% β -D-Glucopyranosylbenzoat **6aβ** wurden gebildet. [f] Unter Rückfluss wurden nach 48 h ungefähr 40% **5aα,β** erhalten; das β/α -Verhältnis war 4:1. [g] Nachweisgrenze des geringeren Anomers.



[*] Dr. Y. Geng, Dr. A. Kumar, Prof. Dr. R. R. Schmidt
Fachbereich Chemie, Universität Konstanz, Fach 725
78457 Konstanz (Deutschland)
E-Mail: richard.schmidt@uni-konstanz.de

Prof. Dr. H. M. Faidallah, Prof. Dr. H. A. Albar, Dr. I. A. Mhkalid,
Prof. Dr. R. R. Schmidt
Chemistry Department, Faculty of Science,
King Abdulaziz University
Jeddah 21589 (Saudi Arabien)

[**] Wir danken der Universität Konstanz für die Unterstützung dieser Arbeit. Finanzielle Unterstützung wurde auch vom Deanship of Scientific Research (DSR), King Abdulaziz University (KAU), Grant No. 26-3-1432/HiCi, bereitgestellt. Wir danken deshalb auch für die technische und finanzielle Unterstützung vonseiten der KAU.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201302158> zu finden.

anders als die meisten anderen häufig verwendeten Glycosyldonoren^[9] – mit katalytischen Mengen Säure aktiviert werden können, sind sie für solche Studien besonders geeignet. Es besteht die Hoffnung, dass nicht nur die Reaktionsgeschwindigkeit und die Produktausbeute, sondern auch die Anomerenselektivität von der Wechselwirkung zwischen den Substraten (Glycosyldonor und Akzeptor) und dem Katalysator positiv beeinflusst werden. Da sich der Thioharnstoff **4** in solchen Studien als sehr erfolgreich erwiesen hat,^[2,5b,8,13–15] wurde diese achirale Verbindung für unsere Untersuchungen gewählt. Daher wird in diesen ersten Arbeiten die Anomerenselektivität von der Chiralität des Glycosyldonors und – in Abwesenheit dirigierender Gruppen – im Wesentlichen von der Konfiguration am anomeren Zentrum bestimmt.

Für die ersten Untersuchungen wurden perbenzyliertes *O*-(α -D-Glucopyranosyl)trichloracetimidat **1a**^[9,16] als Glycosyldonor, 2-Propanol (**2a**) als Akzeptor und Benzoesäure (**3a**; $pK_a = 4.2$)^[10b] als Katalysator gewählt. Wie bereits früher beobachtet,^[9,16] führte die Umsetzung von **3a** mit **1a** zur langsamen Bildung von β -D-Glucopyranosylbenzoat **6a β** , bis **3a** abreagiert hatte; nur eine geringe Menge eines 1:1-Gemisches der anomeren Glycoside **5a α,β** wurde gebildet (Tabelle 1, Nr. 1). Wurde jedoch der Kokatalysator **4** zum Reaktionsgemisch gegeben, war das Ergebnis völlig verschieden (Tabelle 1, Nr. 2): In sehr viel kürzerer Reaktionszeit wurde ausschließlich Glycosid **5a** als 8:1- β/α -Gemisch erhalten; d. h., der Thioharnstoff **4** hat einen großen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit, die Produktausbeute und die Stereoselektivität. Wie erwartet katalysierte der Kokatalysator **4** allein die Glycosidierung bei Raumtemperatur nicht (Tabelle 1, Nr. 3). Zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit wurde Phenylglyoxylsäure (**3b**, $pK_a = 2.1$)^[10b] eingesetzt (Tabelle 1, Nr. 4 und 5). In Abwesenheit von **4** wurde **3b** vom Donor in das Glycosylcarboxylat **6b β** überführt, in Gegenwart von **4** wurde dagegen eine schnelle und praktisch ausschließliche Bildung von **5a β** beobachtet. Auch die Untersuchungen mit Brenztraubensäure (**3c**) und den Arylglyoxylsäuren **3d** und **3e** zeigten, dass mit zunehmender Acidität der Brønsted-Säure-Katalysatoren die Reaktionsgeschwindigkeit zunimmt, aber die hohe β -Selektivität nicht verloren geht (Tabelle 1, Nr. 6–8). Deshalb wandten wir uns Phosphorsäuren als Katalysatoren zu (Tabelle 1, Nr. 9–12), die wie bekannt mit **1a** zu β -D-Glucopyranosylphosphaten **7 β** umgesetzt werden.^[17] So wurden in Gegenwart von **2a** als Akzeptor mit **3f** bzw. **3g** als Katalysator in langsamen Reaktionen vor allem α/β -Gemische von **5a α,β** erhalten (Tabelle 1, Nr. 9 und 11). Wurde jedoch der Kokatalysator **4** zugegeben, erhielt man in schnellen Reaktionen praktisch ausschließlich das β -anomere Glucosid **5a β** (Tabelle 1, Nr. 10 und 12). Dieses Ergebnis ist unabhängig von der Reihenfolge der Reagentienzugabe: Zugabe des Katalysators **3g** zu einer Mischung von **1a**, **2a** und **4** (normale Prozedur, siehe Tabelle 1) oder Zugabe von Donor **1a** zu einer Mischung von **2a**, **3g** und **4** (inverse Prozedur)^[9b,c,18] führte zum gleichen Ergebnis.

Bei der Aktivierung von *O*-Glycosyltrichloracetimidat-Donoren mit TMSOTf wird im Allgemeinen 1 Mol-% TMSOTf als Katalysator eingesetzt;^[9] deshalb wurden entsprechende Untersuchungen auch mit diesem Katalysator durchgeführt (Tabelle 2). Die Reaktion von Glycosyldonor **1a** mit dem Akzeptor **2a** und TMSOTf als Katalysator zeigte die bekannte, starke Abhängigkeit der α/β -Selektivität von der Reaktionstemperatur (Tabelle 2, Nr. 1–3).^[9] Dieser Befund wird durch Säure-katalysierte Aktivierung des Donors unter Temperatur-abhängiger Bildung eines Ionenpaars erklärt, das bei tiefer Temperatur S_N2 -Reaktionen und bei hoher Temperatur S_N1 -Reaktionen begünstigt.^[9] Zugabe des Kokatalysators **4** zu diesen Reaktionen führt offensichtlich zu einem konkurrierenden Reaktionsablauf, der die β -Selektivität begünstigt (Tabelle 2, Nr. 4–6). Da die Reaktionen selbst bei -78°C sehr schnell sind, wurde für die vollständige Umsetzung zum Glycosid **5a** keine größere Differenz in der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet. In Gegenwart des starken Katalysators TMSOTf ist der Koopera-

Tabelle 2: Reaktion des Donors **1a** mit 2-Propanol (**2a**) als Akzeptor zum Produkt **5a α,β** in Gegenwart von TMSOTf als Katalysator und **4** als Kokatalysator bei unterschiedlichen Temperaturen.^[a]

Nr.	Zugabe von 4	T [$^\circ\text{C}$]	t [min]	β/α -Verhältnis
1	–	0	5	1:1
2	–	-40	10	5:1
3	–	-78	30	12:1
4	+	0	5	1.3:1
5	+	-40	10	11:1
6	+	-78	30	$> 20:1$ ^[b]

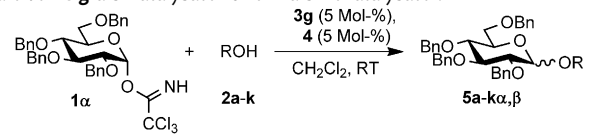
[a] Allgemeine Vorschrift: **1a** (1.0 Äquiv.), **2a** (1.2 Äquiv.) und **4** (5 Mol-%) wurden in CH_2Cl_2 gelöst und dann mit TMSOTf (1 Mol-%) versetzt. Nach Beendigung der Reaktion nach Bildung von $\geq 90\%$ **5a α,β** wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und das Produktverhältnis ^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt. [b] Nachweisgrenze des geringeren Anomers.

tivitätseffekt von **4** also weniger ausgeprägt als bei den Brønsted-Säuren in Tabelle 1.

Untersuchungen mit anderen Akzeptoren basierten auf den sehr guten Ergebnissen mit **3g** als Katalysator und **4** als Kokatalysator (Tabelle 1, Nr. 12 (fett gedruckt)). So führte die Reaktion von **1a** mit Allylalkohol (**2b**) praktisch ausschließlich zum Allyl- β -D-glucopyranosid **5b β** (Tabelle 3,^[19] Nr. 1). Andere primäre Alkohole wie 4-Pentenol (**2c**) und Propargylalkohol (**2d**) ergaben ebenfalls vorzugsweise oder ausschließlich die β -Glucoside **5c β** bzw. **5d β** (Tabelle 3, Nr. 2 und 3). Mit abnehmender Nukleophilie der Akzeptor-Hydroxygruppe (durch sterische und/oder induktive Effekte), wie bei den Akzeptoren **2e–h**, nehmen die hohe Reaktionsgeschwindigkeit und die hohe Präferenz zur Bildung des β -Produkts ab, und anders als bei 2-Propanol (**2a**) als Akzeptor (Tabelle 3, Nr. 7) konnte auch das α -Anomer nachgewiesen werden (Tabelle 3, Nr. 4–6 und 8, Bildung von **5e–g α,β** bzw. **5ha α,β**). Ein interessanter Fall ist das sterisch anspruchsvolle (+)-Menthol (**2i**). Mit **3g** als Katalysator und **4** als Kokatalysator wurde sogar bei Raumtemperatur ein 4:1-Verhältnis zugunsten des β -Isomers **5i β** erhalten (Tabelle 3, Nr. 9), wenn die Reaktion in Acetonitril als Lösungsmittel erfolgte, was zur Reaktionsbeschleunigung führte. Untersuchungen mit zwei typischen Kohlenhydrat-Akzeptoren (**2j** und **2k**; Tabelle 3, Nr. 10 und 11) wiederum in Acetonitril als Lösungsmittel zeigten, dass auch die β -(1-6)- und β -(1-3)-verknüpften Disaccharide (**5j β** bzw. **5k β**) mit dieser Methode als Hauptprodukte erhalten werden können.

Ebenso wurden andere Glycosyldonoren untersucht (Tabelle 4).^[19] Das *O*-(α -D-Galactopyranosyl)trichloracetimidat **8a**^[9b] war von besonderem Interesse, da dieser Glycosyldonor unter gleichen Bedingungen mehr α -Produkt liefert als der Glucosyldonor **1a**. Mit Allylalkohol (**2b**) und 4-Methoxybenzylalkohol (**2f**) als Akzeptoren wurden in Gegenwart von **3g** und **4** bevorzugt die β -Anomere **9b β** und **9f β** gebildet (Tabelle 4, Nr. 1 bzw. 3), und Propargylalkohol (**2d**) führte praktisch ausschließlich zum β -Anomer **9d β** (Tabelle 4, Nr. 2). 2-Propanol (**2a**), als sehr reaktiver sekundärer Alkohol, zeigte immer noch eine starke Präferenz für die Bildung des β -Anomers **9a β** (Tabelle 4, Nr. 4); sogar das sterisch anspruchsvolle (+)-Menthol (**2i**) lieferte eine 4:1-Mischung

Tabelle 3: Reaktion des Donors **1a** mit den Akzeptoren **2a–k** in Gegenwart von **3g** als Katalysator und **4** als Kokatalysator.^[a]



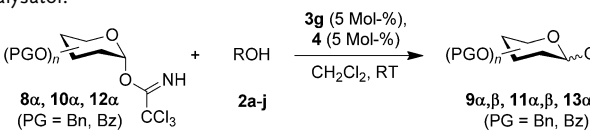
Nr.	ROH	t [min]	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	β/α-Verhältnis ^[c]
1	2b	15	5bβ	93	> 20:1 ^[d]
2	2c	30	5cα,β	91	10:1
3	2d	10	5dβ	95	> 20:1 ^[d]
4	2e	90	5eα,β	85	5:1
5	2f	30	5fα,β	87	7:1
6	2g	10	5gα,β	83	4:1
7	2a	40	5aβ	90	> 20:1 ^[d]
8	2h	240	5hα,β	88	6:1
9 ^[e]	2i	60	5iα,β	87	4:1
10 ^[e]	2j	120	5jα,β	82	5:1
11 ^[e]	2k	210	5kα,β	78	6:1

[a] Allgemeine Vorschrift: **1a** (1.0 Äquiv.), **2** (1.2 Äquiv.) und **4** (5 Mol-%) wurden in CH₂Cl₂ gelöst und dann mit dem Katalysator (**3g**; 5 Mol-%) versetzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Nachweis) wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. [b] Ermittelt nach Reinigung mit Flash-Kieselgel-Chromatographie. [c] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [d] Nachweisgrenze des geringeren Anomers. [e] CH₃CN wurde als Lösungsmittel verwendet.

zugunsten von **9iβ** (Tabelle 4, Nr. 5). Mit dem 6-O-ungeschützten Glycosylakzeptor **2j** wurde ebenfalls bevorzugt das β-Anomer **9iβ** erhalten (Tabelle 4, Nr. 6). Untersuchungen von Glycosyldonoren mit Gruppen an der 2-Position, die zur Nachbargruppenbeteiligung befähigt sind, wie dem 2,3-Di-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden-geschützten Glucosyldonor **10a**^[19] und dem 2,3,4-Tri-*O*-benzoyl-geschützten Xylosyldonor **12a**^[19] zeigten, dass die Zugabe des Thioharnstoffs **4** zur Reaktionsmischung aus **2a** und **3g** zur Reaktionsbeschleunigung unter Bildung der β-Produkte **11aβ** bzw. **13aβ** führt (Tabelle 4, Nr. 7 bzw. 8). Somit ist der kooperative Effekt von **4** auch bei Glycosidierungen mit solchen Donoren evident.

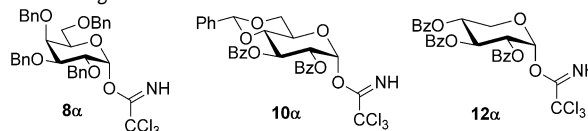
Die beobachtete universelle kooperative Katalyse bei der Glycosidierung mit unterschiedlichen *O*-Glycosyltrichloracetimidaten, wenn **3g** als Katalysator und **4** als Kokatalysator eingesetzt werden, gab Anlass zur Untersuchung des Reaktionsverlaufs. Da nach früheren Beobachtungen Glycosylcarboxylate **6** oder Glycosylphosphate **7** entscheidende Zwischenstufen bei diesen Glycosidierungen sein können (siehe die Ergebnisse in Tabelle 1), wurde **1a** mit **3g** zum

Tabelle 4: Reaktionen der Donoren **8a**, **10a** und **12a** mit unterschiedlichen Akzeptoren in Gegenwart von **3g** als Katalysator und **4** als Kokatalysator.^[a]

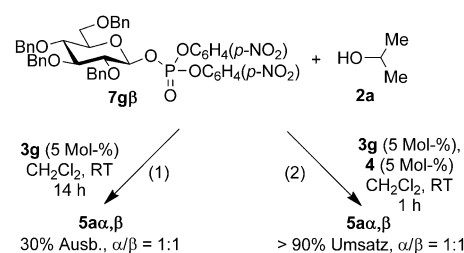


Nr.	Donor	ROH	t [min]	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	β/α-Verhältnis ^[c]
1	8a	2b	30	9bα,β	91	12:1
2	8a	2d	20	9dβ	93	> 20:1 ^[d]
3	8a	2f	90	9fα,β	87	9:1
4	8a	2a	180	9aα,β	89	7:1
5 ^[e]	8a	2i	120	9iα,β	86	4:1
6 ^[e]	8a	2j	210	9jα,β	81	5:1
7	10a	2a	300	11aβ	95	> 20:1 ^[d]
8	12a	2a	1320	13aβ	88	> 20:1 ^[d]

[a] Allgemeine Vorschrift: **8a** oder **10a** oder **12a** (1.0 Äquiv.), **2** (1.2 Äquiv.) und **4** (5 Mol-%) wurden in CH₂Cl₂ gelöst und dann mit dem Katalysator (**3g**; 5 Mol-%) bei Raumtemperatur versetzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Nachweis) wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Bz = Benzoyl, PG = Schutzgruppe. [b] Ermittelt nach Reinigung mit Flash-Kieselgel-Chromatographie. [c] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [d] Nachweisgrenze des geringeren Anomers. [e] CH₃CN wurde als Lösungsmittel verwendet.



Glycosylphosphat **7gβ** umgesetzt (Schema 1). **7gβ** führte mit dem Akzeptor **2a** jedoch nicht zum Glycosid **5a**; Zugabe von **3g** (5 Mol-%) zu diesem Reaktionsgemisch lieferte dann selbst nach 14 h nur 30% eines 1:1-Gemischs von **5aα,β**



Schema 1. Kontrollversuche mit **7gβ** bei der Glycosidierung mit **2a**.

(Schema 1, (1)). Zugabe von **4** (5 Mol-%) zum Reaktionsgemisch aus **7gβ**, **2a** und **3g** erhöhte die Reaktionsgeschwindigkeit, und nach 1 h erfolgte praktisch vollständige Umsetzung zu **5aα,β**, das Anomerenverhältnis war jedoch 1:1 (Schema 1, (2)). Demnach ist das Glycosylphosphat **7gβ** nicht die entscheidende Zwischenstufe bei diesen Glycosidierungen.

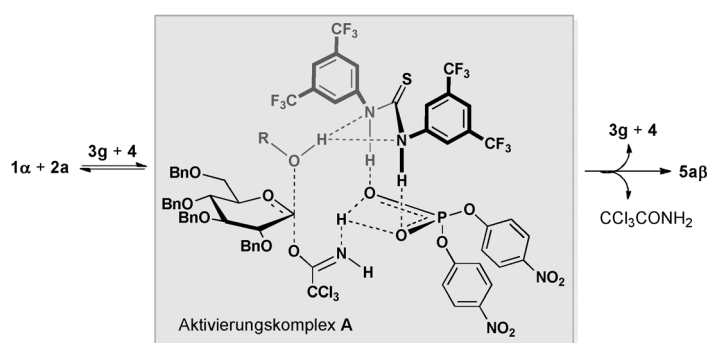
¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen mit Mischungen von Kokatalysator **4** und Glycosyldonor **1a** oder Akzeptor **2a** zeigten,^[20] außer der Verschiebung der NH- und

OH-Signale, Veränderungen beispielsweise der Protonensignale der Bis(trifluormethyl)phenyl-Reste. Diese Signalverschiebungen werden auch für Gemische aus **1a** + **2a** + **4** beobachtet. Wegen der geringen Löslichkeit von **3g** wurde praktisch kein Effekt für 1:1-Mischungen von **3g** + **4** sowie von **3g** + **2a** beobachtet. Zugabe von **2a** zu einer Mischung aus **3g** (10 Mol-%) und **4** (10 Mol-%) führte zu sofortiger Auflösung und zu starken chemischen Verschiebungen der Arylprotonen von **4** im NMR-Spektrum.

Diese Ergebnisse lassen folgende Aussagen zu:

- Der Thioharnstoff **4** ist entscheidend für die Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit und der β -Selektivität.
- Glycosylcarboxylate oder -phosphate sind keine entscheidenden Zwischenstufen.
- Glycosylkationen, die bei der Aktivierung von *O*-Glycosyltrichloracetimidaten mit TMSOTf im Allgemeinen diskutiert werden, sind beim durch **4** vermittelten Reaktionsablauf nicht die entscheidenden Zwischenstufen.
- Zwischen Akzeptor **2a**, Katalysator **3g** und Kokatalysator **4** findet offensichtlich eine schnelle Komplexbildung statt; erst danach erfolgen die Wechselwirkung mit dem Glycosyldonor **1a** und anschließend die Produktbildung.
- Dieser Komplex ist sterisch anspruchsvoll; deshalb nimmt der Kokatalyse-Effekt von Thioharnstoff mit zunehmendem sterischem Anspruch des Akzeptors ab.

Diese Aussagen stützen den in Schema 2 vorgeschlagenen Reaktionsverlauf. Der Thioharnstoff **4**, der Katalysator **3g** und der Akzeptor **2a** bilden über Wasserstoffbrücken einen



Schema 2. Vorgeschlagener Reaktionsverlauf.

Komplex;^[21] Wechselwirkung dieses Komplexes mit dem Donor **1a** liefert den Aktivierungskomplex **A**, der in einer intramolekularen Reaktion durch Protonenübertragung auf die Abgangsgruppe und gleichzeitige Deprotonierung des Akzeptors die Säure-Base-katalysierte S_N2 -Bildung der glycosidischen Bindung ermöglicht.^[22] Somit erfüllt der Thioharnstoff **4** eine Relaisfunktion für die Protonenübertragung wie beispielsweise der Imidazolrest im aktiven Zentrum von etlichen Hydrolasen. Konkurrierende Reaktionspfade, wie die direkte Aktivierung des *O*-Glycosyltrichloracetimidats und die nachfolgende S_N1 -Reaktion, die im Allgemeinen zu α,β -Produktgemischen führt, oder Reaktionen des Donors mit dem Katalysator, sind nur mit weniger reaktionsfähigen Akzeptoren effektiv.

Der Thioharnstoff-Kokatalysator **4** erfüllt eine kooperative Funktion und hat großen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit, die Ausbeute und die α/β -Selektivität von Glycosidierungen. Diese Verbindung vermittelt die Komplexbildung über Wasserstoffbrücken zwischen dem *O*-Glycosyltrichloracetimidat als Donor, dem Akzeptor und der Brønsted-Säure als Katalysator, wodurch selbst bei Raumtemperatur und ohne Nachbargruppenbeteiligung eine Säure-Base-katalysierte S_N2 -Bildung der glycosidischen Bindung ermöglicht wird. Dieser Befund ist von großem praktischem Nutzen und von großer Bedeutung für weitere Studien zur vollständigen Kontrolle der Anomerenselektivität.

Eingegangen am 14. März 2013,
veränderte Fassung am 14. Mai 2013
Online veröffentlicht am 26. Juli 2013

Stichwörter: Glycosylierung · Kooperativität · Organokatalyse · Säure-Base-Katalyse · Thioharnstoffe

- [1] a) P. J. Smith, M. V. Reddington, C. S. Wilcox, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6085–6088; b) E. Fan, S. A. Vanarman, S. Kincaid, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 369–370; c) J. S. Albert, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7363–7366.
- [2] Neuerer Übersichtsartikel: Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187–1198.
- [3] Übersichtsartikel: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289–296; b) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299–4306; c) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418–5427; d) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520–1543; e) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713–5743.
- [4] Übersichtsartikel zur asymmetrischen Synthese mit chiralen Thioharnstoffen als Organokatalysatoren: a) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 540–556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 518–533; b) K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 558–588; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 534–561.
- [5] a) M. Kotke, P. R. Schreiner, *Tetrahedron* **2006**, 62, 434–439; b) M. Kotke, P. R. Schreiner, *Synthesis* **2007**, 779–790.
- [6] S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7198–7199.
- [7] E. I. Balmond, D. M. Coe, M. C. Galan, E. M. McGarrigle, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9286–9289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9152–9155.
- [8] G. Jakob, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1724–1727.
- [9] Übersichtsartikel: a) R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 213–236; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212–235; b) R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 21–123; c) X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1932–1967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1900–1934.
- [10] a) T. Weil, M. Kotke, C. M. Kleiner, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1513–1516; b) Z. Zhang, K. M. Lippert, H. Hausmann, M. Kotke, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9764–9776.
- [11] R. S. Klausen, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2009**, 11, 887–890.
- [12] D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *Science* **2009**, 326, 120–123.
- [13] P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, 4, 217–220.
- [14] X.-S. Wang, C.-W. Zheng, S. L. Zhao, Z. Chai, G. Zhao, G.-S. Yang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2699–2704.
- [15] X. Li, H. Deng, S. Luo, J.-P. Cheng, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4350–4356.
- [16] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 763–764; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731–732.

- [17] a) R. R. Schmidt, M. Stumpp, J. Michel, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 405–408; b) R. R. Schmidt, M. Stumpp, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 680–691.
- [18] R. R. Schmidt, A. Toepfer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3353–3356.
- [19] **5a–5e**, **5g–5k**, **9a**, **9b**, **9d**, **9i**, **9j**, **10a** und **12a** wurden bereits früher hergestellt. Literaturzitate und physikalische Daten finden sich in den Hintergrundinformationen, ebenso für **5f**, **9f**, **11aβ** und **13aβ**.
- [20] Die ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen **4** mit dem Donor **1a**, dem Akzeptor **2a** oder dem Katalysator **3g** finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [21] Wir möchten einem der Gutachter für seinen Hinweis auf die Bedeutung der Wasserstoffbrückenbindung zwischen **3g** und **4** danken.
- [22] Weitere Beispiele zur Säure-Base-Katalyse von Glycosidierungen: a) A. Kumar, V. Kumar, R. T. Dere, R. R. Schmidt, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3612–3615; b) A. Kumar, Y. Geng, R. R. Schmidt, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1489–1499; c) A. Kumar, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2715–2719.