

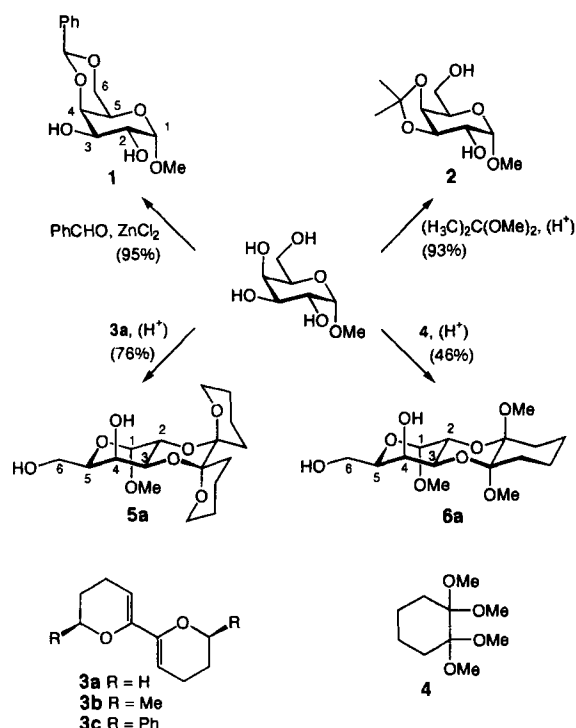
# Die selektive Blockierung *trans*-diäquatorialer, vicinaler Diole; Anwendungen in der Synthese chiraler Bausteine und komplexer Zucker

Thomas Ziegler\*

Für eine effiziente chemische Synthese von komplexen Oligosacchariden sind Schutzgruppenstrategien und Blockierungstechniken von überragender Bedeutung. Es ist für gewöhnlich unabdingbar, zuerst geeignet geschützte „kleinere“ Saccharidbausteine herzustellen, die eine gezielte und selektive Knüpfung der glycosidischen Bindung und den sequentiellen Aufbau „größerer“ Saccharide ermöglichen. Hierbei müssen in der Regel im zu glycosylierenden Saccharidbaustein, dem Glycosylacceptor, alle funktionellen Gruppen mit Ausnahme des projektierten Reaktionszentrums gezielt blockiert werden, und nur in besonders günstigen Fällen lassen sich auch partiell blockierte Glycosylacceptoren zur regioselektiven Glycosylierung einsetzen. Im Glycosyldonor, dem Saccharidbaustein, der an den Glycosylacceptor geknüpft werden soll, müssen die Schutzgruppen sehr präzise auf die geplante Glycosylierungsmethode abgestimmt werden. Sowohl die Reaktivität von Glycosyldonor und Glycosylacceptor als auch die Anomerenselektivität des Glycosylierungsschritts wird stark von den verwendeten Schutzgruppen beherrscht. Für den Kohlenhydratchemiker ist deshalb der Wunsch nach neuartigen Schutzgruppenstrategien ebenso dringlich, wie der nach nützlichen Glycosylierungsmethoden.

Von den klassischen Schutzgruppen Ester, Ether und Acetale, die in der Saccharidsynthese bevorzugt eingesetzt werden, kommt der Benzyliden- und Isopropyliden-Schutzgruppe besondere Bedeutung zu, da beide die Möglichkeit eröffnen, zwei Hydroxyfunktionen in einem Monosaccharid gleichzeitig und selektiv zu blockieren. Benzylidenacetale können, wie am Beispiel des Methyl- $\alpha$ -D-galactopyranosids in Schema 1 erläutert, bevorzugt von 1,3-Diolen hergestellt werden, so daß im geschützten Galactosederivat **1** die Hydroxyfunktionen der Positionen zwei und drei für weitere Reaktionen zur Verfügung stehen. Isopropylidenacetale lassen sich dagegen selektiv aus vicinalen, *cis*-ständigen Diolen synthetisieren, so daß im hier gewählten Beispiel **2** die Hydroxyfunktionen der Positionen zwei und sechs frei bleiben<sup>[1]</sup>. Zwar lassen sich auch Isopropylidenacetale aus Monosacchariden mit vicinalen, *trans*-diäquatorialen Diolen synthetisieren, diese sind jedoch meist derart säurelabil, daß sie nur schwer handhabbar und deshalb für Glycosylierungsreaktionen wenig geeignet sind.

Auf der Suche nach selektiv einführbaren Acetalschutzgruppen für vicinale, *trans*-diäquatoriale Diole, entwickelte vor kurzem die Arbeitsgruppe von S. V. Ley in Cambridge, England, die Dispiroketal(Dispoke)-<sup>[2]</sup> und Cyclohexan-1,2-diacetal(CDA)-Schutzgruppe<sup>[3]</sup>. Erstere läßt sich durch Acetalisierung eines Diols mit dem gut zugänglichen 3,3',4,4'-Tetrahydro-6,6'-bis-2-*H*-pyran<sup>[4, 5]</sup> (Bis-DHP, **3a**), letztere durch Acetalisierung mit dem ebenso leicht erhältlichen 1,1,2,2-Tetramethoxycyclohexan **4**<sup>[3]</sup> einführen. Im Fall des Methyl- $\alpha$ -D-galactopyranosids



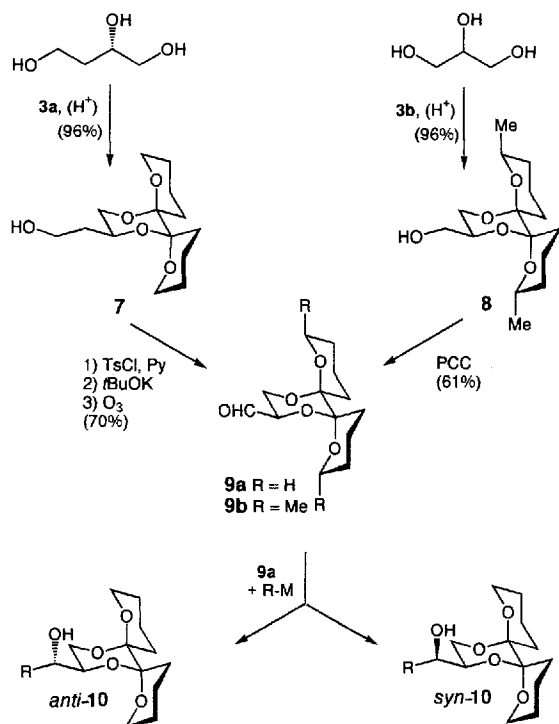
Schema 1.

(Schema 1) können auf diese Weise die *trans*-diäquatorialen Hydroxyfunktionen der Positionen zwei und drei hochselektiv zu dem Dispoke-geschützten Galactosid **5a** (76%)<sup>[5]</sup> bzw. zu dem CDA-geschützten Galactosid **6a** (46%)<sup>[3]</sup> blockiert werden. Dispoke- und CDA-Derivate von Monosacchariden sind also eine nützliche Ergänzung zu Benzyliden- und Isopropyliden-Derivaten. Die Dispoke-Gruppe kann wie klassische Acetalschutzgruppen hydrolytisch unter sauren Bedingungen, am besten durch Umacetalisierung mit Ethylenglycol, abgespalten werden<sup>[5]</sup>.

Die außerordentlich hohe Selektivität der Dispoke- und CDA-Gruppe läßt sich durch die sterische Wechselwirkung der benachbarten Spirozentren und der äquatorialen Anordnung der Alkylreste und einem starken Anomereneffekt der beiden Acetalfunktionen deuten<sup>[2, 3]</sup>. Besonders eindrucksvoll spiegelt sich diese hohe Selektivität bei der Umsetzung von (*S*)-1,2,4-Butantriol mit Bis-DHP **3a** und einer katalytischen Menge Camphersulfonsäure (CSA) wider, bei der als einziges Stereoisomer das Dispiroketal **7** (96%) erhalten wird<sup>[2]</sup> (Schema 2). Im Falle des symmetrischen Glycerins läßt sich durch die Verwendung des chiralen, C<sub>2</sub>-symmetrischen Bis-DHP-Derivats **3b** sogar eine „Desymmetrisierung“ des Glycerins bei der Dispoke-Bildung erreichen. Als einziges Produkt wird hier die enantiomerenreine Verbindung **8** (96%) erhalten<sup>[6]</sup>. Die Verbindungen **7** und **8** lassen sich in die entsprechenden Dispoke-geschützten

\* Dr. T. Ziegler

Institut für Organische Chemie und Isotopenforschung der Universität  
Pfaffenwaldring 66, D-70569 Stuttgart  
Telefax: Int. + 711/685-4269



Schema 2. R siehe Tabelle 1.

Glycerinaldehyd **9** überführen, die nicht nur thermisch stabiler sind als Isopropylidenglycerinaldehyd<sup>[2, 6]</sup>, sondern auch eine deutlich höhere *anti*-Selektivität als dieser bei der 1,2-Addition von Kohlenstoffnucleophilen an die Aldehydfunktion aufweisen<sup>[2]</sup> (Tabelle 1).

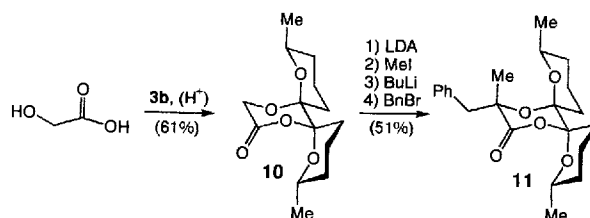
Tabelle 1. Reaktion von **9a** mit Organometallverbindungen RM [2].

RM	Bedingungen [a]	Ausb. [%]	<b>10</b>		Lit. [b]
			<i>anti</i> : <i>syn</i>		
MeLi	Et <sub>2</sub> O/THF, -78 °C, 22 h	82	82:18	60:40	
MeMgCl	THF, -78 °C, 24 h	92	81:19	—	
Me <sub>2</sub> CuLiMe <sub>2</sub> S	Et <sub>2</sub> O, -78 °C, 20 h	69	12:88	18:82	
EtMgBr	THF, -78 °C, 6 h	62	73:27	—	
H <sub>2</sub> C=CHMgBr	THF, -78 °C, 4 h	56	91:9	60:40	
(H <sub>2</sub> C=CH) <sub>2</sub> Zn	THF, 25 °C, 48 h	84	67:33	—	
HC≡CMgBr	THF, -78 °C, 5 h	65	89:11	44:56	
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> MgBr	THF, -78 °C, 18 h	89	68:32	60:40	

[a] THF = Tetrahydrofuran. [b] Umsetzung von Isopropylidenglycerinaldehyd mit der entsprechenden metallorganischen Verbindung.

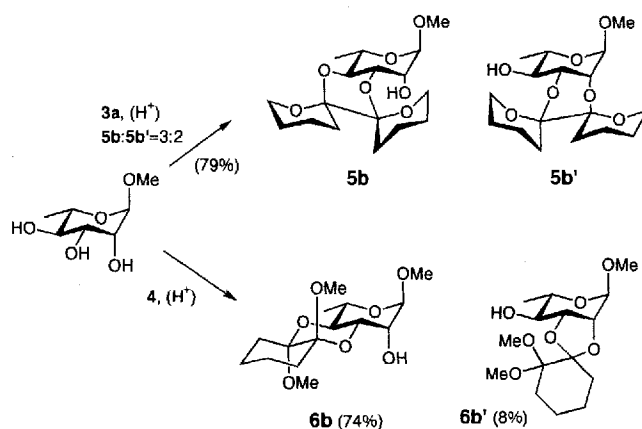
Analog läßt sich Glycolsäure mit enantiomerenreinem **3b** stereoselektiv in das Dispoke-Derivat **10** (61 %) überführen<sup>[7]</sup>. Bildung des Esterenolats, Alkylierung mit Methyljodid, erneute Enolatbildung und Umsetzung mit Benzylbromid ergeben sodann hochdiastereoselektiv, in 51 % Gesamtausbeute, das geschützte  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäure-Derivat **11** (Schema 3)<sup>[7]</sup>. Es ist zu erwarten, daß die C<sub>2</sub>-symmetrischen Dispoke-Gruppen als Auxilliare in der stereoselektiven Synthese kleiner Bausteine schnell populär werden.

Neben den 2,3-geschützten Galactosiden **5a** und **6a** (Schema 1) lassen sich noch eine Reihe weiterer Monosaccharide aus der *gluco*-, *manno*-, *rhamno*-, *fuco*-, *xylo*-, *lyxo*- und *arabino*-



Schema 3. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

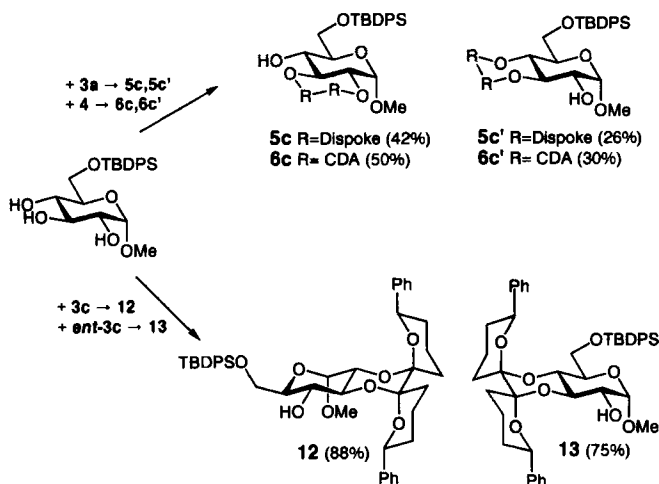
Reihe in die entsprechenden Dispoke- und CDA-blockierten Derivate **5** bzw. **6** überführen<sup>[3, 8]</sup>. Die Regioselektivität der Acetalbildung im Falle der Dispoke-Derivate kann hierbei in einigen Fällen, wie bei Methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosid allerdings auch zu Mischungen der jeweiligen 3,4- und 2,3-Derivate **5b** bzw. **5b'** führen<sup>[8]</sup>. Für die entsprechenden CDA-Analoga **6** ist das Verhältnis jedoch meist soweit auf die Seite der *trans*-diäquatorial-blockierten Verbindungen **6b** verschoben, daß eine präparative Anwendung sinnvoll erscheint<sup>[3]</sup> (Schema 4).



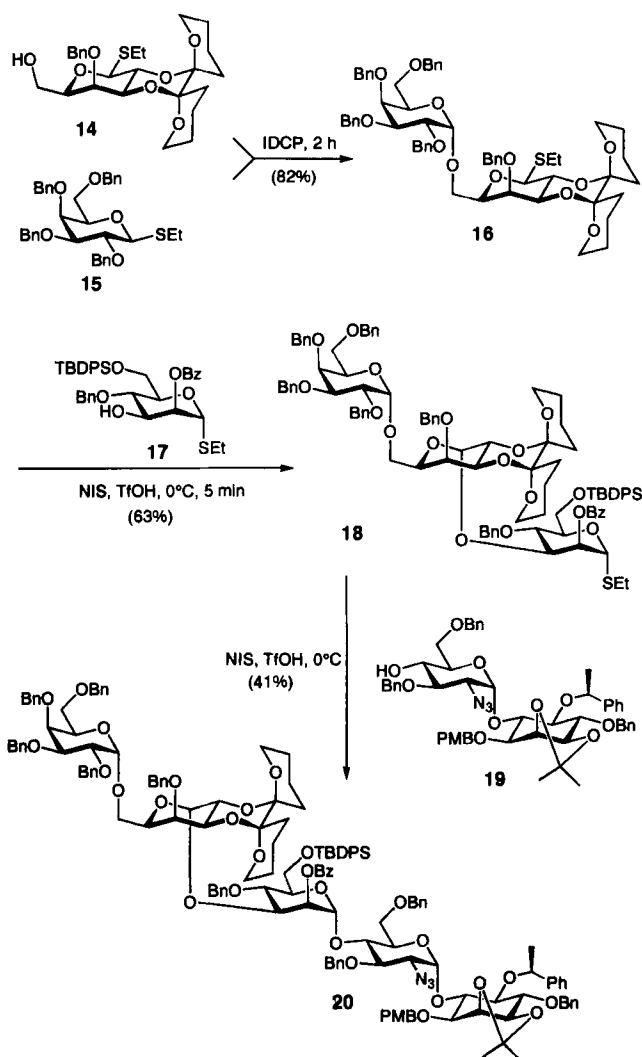
Schema 4.

Problematisch sind dagegen Dispoke- und CDA-Blockierung bei D-Glucopyranosiden, da hier alle sekundären OH-Gruppen *trans*-diäquatorial angeordnet sind. Sowohl mit Bis-DHP **3a** als auch mit 1,1,2,2-Tetramethoxycyclohexan **4** werden Mischungen der 2,3- und 3,4-geschützten Glucoside **5c**, **6c** bzw. **5c'**, **6c'** erhalten<sup>[3, 8, 9]</sup>. Wird dagegen, analog zur „Desymmetrisierung“ von Glycerin, phenylsubstituiertes, chirales Bis-DHP **3c** eingesetzt, können die beiden Regioisomere **12** und **13** bei Glucosederivaten mittels doppelter Diastereoselektion<sup>[10]</sup> hochselektiv synthetisiert werden<sup>[11]</sup> (Schema 5).

Für den Einsatz der Dispoke- und der CDA-Schutzgruppe in der Oligosaccharidsynthese ist das Konzept der armierten und desarmierten („armed“ bzw. „disarmed“) Glycosyldonoren<sup>[12]</sup> besonders fruchtbar. Hierbei wird die Reaktivität eines Glycosyldonors durch desaktivierende Schutzgruppen (z.B. Acylgruppen) oder durch Einschränkung der Flexibilität des Pyranoserings mittels einer Verbrückung zweier Hydroxyfunktionen (z.B. Acetal-Schutzgruppen) herabgesetzt. Ein derart desarmierter Donor kann nunmehr seinerseits als Glycosylacceptor fungieren und mit einem reaktiven, armierten (meist Benzyl-geschützten) Glycosyldonor selektiv zur Reaktion gebracht werden. Für die Desarmierung eines Glycosyldonors sind die kon-

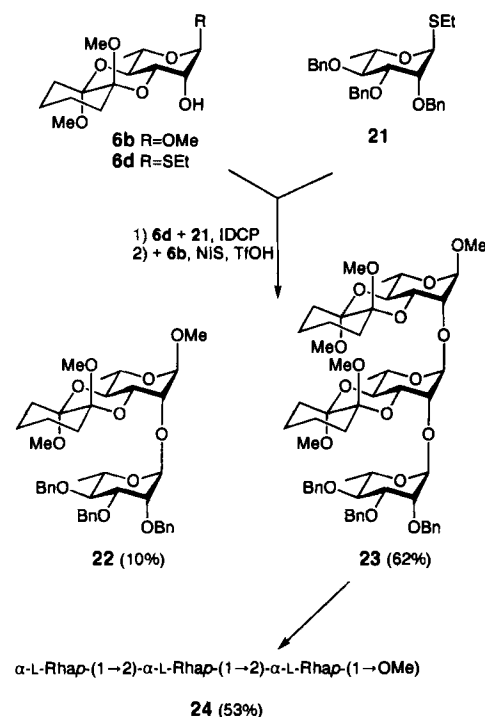
Schema 5. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

formationsstabilisierenden Gruppen Dispoke und CDA geradezu prädestiniert. Beispielsweise läßt sich das desarmierte (weil konformativ durch eine Dispoke-Gruppe fixierte) Ethyl-1-thio- $\beta$ -D-galactosid **14** als Glycosylacceptor glatt mit dem reaktiven (weil Benzyl-geschützten) Thiogalactosid **15** und dem milden Aktivator Iodoniumdicollidinperchlorat (IDCP) zum Disaccharid **16** umsetzen<sup>[13]</sup> (Schema 6). Durch die anschließende Verwendung des reaktiveren Aktivators *N*-Iodsuccinimid (NIS) wird **16** armiert und reagiert mit dem seinerseits desarmierten (weil 2-*O*-Benzoyl-geschützten) Thiomannosid **17** als Glycosylacceptor in ansprechender Ausbeute zum Trisaccharid **18**. Die weitere Umsetzung von **18** als Trisacchariddonor und ohne weitere Schutzgruppenmanipulation gelingt mit dem Pseudodisaccharid-Acceptor **19** und NIS bei verlängerter Reaktionszeit. Das Pentasaccharid **20**, ein Fragment des GPI-Ankers von *Trypanosoma brucei*, wird dabei in 41 % Ausbeute erhalten<sup>[13]</sup>.

Schema 6. TfOH = Trifluormethansulfonsäure, PMB = *para*-Methoxybenzyl.

tiven (weil Benzyl-geschützten) Thiogalactosid **15** und dem milden Aktivator Iodoniumdicollidinperchlorat (IDCP) zum Disaccharid **16** umsetzen<sup>[13]</sup> (Schema 6). Durch die anschließende Verwendung des reaktiveren Aktivators *N*-Iodsuccinimid (NIS) wird **16** armiert und reagiert mit dem seinerseits desarmierten (weil 2-*O*-Benzoyl-geschützten) Thiomannosid **17** als Glycosylacceptor in ansprechender Ausbeute zum Trisaccharid **18**. Die weitere Umsetzung von **18** als Trisacchariddonor und ohne weitere Schutzgruppenmanipulation gelingt mit dem Pseudodisaccharid-Acceptor **19** und NIS bei verlängerter Reaktionszeit. Das Pentasaccharid **20**, ein Fragment des GPI-Ankers von *Trypanosoma brucei*, wird dabei in 41 % Ausbeute erhalten<sup>[13]</sup>.

Beruhend auf dem Konzept der armierten und desarmierten Glycosyldonoren läßt sich mit den beiden CDA-geschützten Rhamnosiden **6b** und **6d**, in einer der Ciclamycintrisaccharidsynthese ähnlichen Eintopfreaktion<sup>[14]</sup>, sehr elegant das Trisaccharid **23** wie folgt in zwei Stufen aufbauen<sup>[15]</sup>: Die IDCP-katalysierte Kondensation des armierten Thiorhamnosids **21** mit dem desarmierten Glycosylacceptor **6d** ergibt intermediär ein Disaccharid, das ohne weitere Reinigung sofort mit dem CDA-Derivat **6b** unter NIS-Aktivierung zu **23** (62 %) umgesetzt wird. Als Nebenprodukt wird noch das Disaccharid **22** (10 %) gefunden, das beim zweiten Glycosylierungsschritt aus nicht umgesetztem **21** und zugesetztem **6b** entstand. Die abschließende Deblockierung des Saccharids **23** liefert in 53 % Ausbeute das *Streptococcus*-Antigen-Trisaccharid **24** (Schema 7).



Schema 7. Rhap = Rhamnopyranosyl.

Insbesondere die in Schema 6 und 7 gegebenen Beispiele für die Anwendung von Dispoke- bzw. CDA-Gruppen in der Oligosaccharidsynthese demonstrieren glänzend, daß mit diesen neuartigen Schutzgruppen sehr effizient komplexe Zucker synthetisiert werden können. Die Dispoke- und CDA-Acetale dürften sich deshalb schnell in der Kohlenhydratchemie durchsetzen.

- [1] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1991**; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **1994**.
- [2] S. V. Ley, M. Woods, A. Zanotti-Gerosa, *Synthesis* **1992**, 52–54.
- [3] S. V. Ley, H. W. M. Priepe, S. L. Warriner, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2410–2412; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, Nr. 22.
- [4] S. Gohsal, G. P. Luke, K. S. Kyler, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4296–4298.
- [5] S. V. Ley, R. Leslie, P. D. Tiffin, M. Woods, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4767–4770.
- [6] G.-J. Boons, D. A. Entwistle, S. V. Ley, M. Woods, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5649–5652.
- [7] R. Downham, K. S. Kim, S. V. Ley, M. Woods, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 769–772.
- [8] S. V. Ley, G.-J. Boons, R. Leslie, M. Woods, D. M. Hollinshead, *Synthesis* **1993**, 689–692.
- [9] A. B. Hughes, S. V. Ley, H. W. M. Priepe, M. Woods, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 773–776.
- [10] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1–30.
- [11] D. A. Entwistle, A. B. Hughes, S. V. Ley, G. Visentin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 777–780.
- [12] B. Fraser-Reid, U. F. Udodong, Z. Wu, H. Ottoson, R. Merritt, C. S. Rao, C. Roberts, *Synlett* **1992**, 927–942; G. H. Veenman, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 275–278.
- [13] G.-J. Boons, P. Grice, R. Leslie, S. V. Ley, L. L. Yeung, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8523–8526.
- [14] S. Raghavan, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1580–1581.
- [15] S. V. Ley, H. W. M. Priepe, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2412–2414; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, Nr. 22.

---



---

## VERANSTALTUNGEN

### ETH Zürich

#### Short Course in 3-D Velocimetry and Image Analysis Techniques

March 1 - 3, 1995

The study of transport and mixing of suspended and dissolved matter in turbulent flows is an important issue in chemical engineering. Recent developments in sensorics and the increase in computer power open new possibilities for measurements in such processes. The aim of the course is to introduce young scientists in three advanced measuring methods for turbulent flows:

- Introduction into Multi-Hotwire-Anemometry for the determination of all three components of the velocity and their derivatives
- Application of Videogrammetry for fully automated and accurate whole-field velocity measurements by Particle Tracking (PTV)
- Analysis of 3-D tomographic images by Laser Induced Fluorescence for the determination of concentration distributions, and Gray-Level Correlation Techniques for the determination of accurate whole-field velocity and vorticity distributions (LIFV).

The course is organized by:

- Prof. P. Rys, Laboratorium für Technische Chemie,
- Prof. A. Grün, Institut für Geodäsie und Photogrammetrie,
- Prof. T. Dracos, Institut für Hydromechanik und Wasserwirtschaft.

For further information, please contact:

Prof. T. Dracos, Institut für Hydromechanik und Wasserwirtschaft, ETH-Hönggerberg, CH-8093 Zürich  
Tel. (01) 633 3065/66, Fax (01) 633 1061