

Anomere Schutzgruppen

N-Glycosylamide – Abspaltung der anomeren Schutzgruppe und Einsatz als Glycosyldonoren in der Glycosidsynthese**

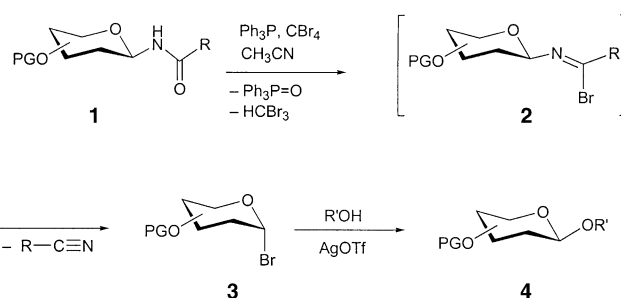
Norbert Pleuß und Horst Kunz*

Professor Helmut Schwarz zum 60. Geburtstag gewidmet

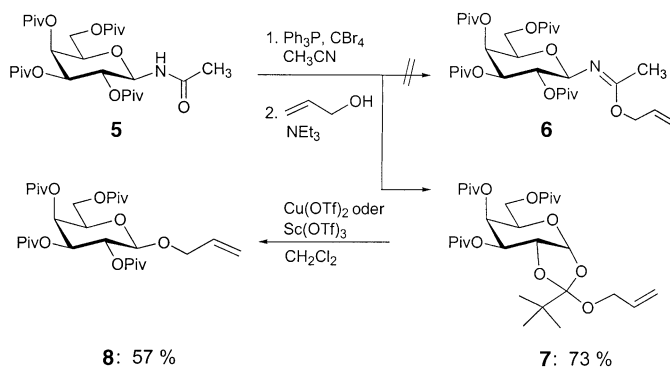
In den vergangenen Jahren ist die bedeutende Funktion der Kohlenhydrate von Glykokonjugaten in der biologischen molekularen Erkennung aufgeklärt worden.^[1,2] Bei der Untersuchung dieser Erkennungsphänomene konnten deswegen Fortschritte erzielt werden, weil neue leistungsfähige Methoden zur Synthese von Glycosid- und Saccharid-Modellverbindungen eingeführt wurden. Neben neuen Varianten der Koenigs-Knorr-Reaktion^[3] haben insbesondere die Trichloracetimidat-Methode^[4] und die Aktivierung von Thioglycosiden^[5] mit weichen, thiophilen Reagentien^[6] überragende Bedeutung erlangt. Die Thioglycoside haben als Glycosyldonoren mit den 4-Pentenylglycosiden^[7] und teilweise auch mit den Glycalen^[8] einen Vorzug gemeinsam: Sie sind ausreichend stabil, um als anomer geschützte Verbindungen zu dienen, solange sie nicht Elektrophilen ausgesetzt werden. Auch bei Hydrogenolysen, z.B. zur Entfernung von Benzyl-Schutzgruppen, werden sie nicht angegriffen.

N-Glycosylamide, die sowohl unter basischen als auch unter sauren Bedingungen, darüber hinaus auch gegen Oxidation und Hydrierung stabil sind, fanden bisher mangels Möglichkeiten zur Entfernung keine Anwendung als Schutzgruppen am anomeren Zentrum. Umgekehrt wird die Unempfindlichkeit der *N*⁴-Glycosylasparagin-Struktur, auf der die hohe Stabilität der N-Glycoproteine beruht, seit langem in der biochemischen Analyse zur Differenzierung gegen O-Glycoproteine genutzt.^[9]

Wir haben nun ein mildes Verfahren entwickelt, das nicht nur eine Spaltung der anomeren Schutzgruppe der *N*-Glycosylamide, sondern auch ihre Aktivierung als Glycosyldonor zur Glycosidsynthese erlaubt. Durch die Umsetzung der *N*-Glycosylamide **1** mit dem Appel-Reagens^[10] Triphenylphosphan/Tetrabrommethan wird eine Retro-Ritter-Reaktion eingeleitet (Schema 1). Die Reaktion wurde erstmals beobachtet, als *N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)acetamid **5** in den *O*-Allylimidoester **6** überführt werden sollte (Schema 2). Statt **6** wurde überraschend der Orthoester **7** isoliert, der sich unter Katalyse mit Kupfer- oder Scandiumtrifluormethansulfonat in das Allylgalactosid **8**



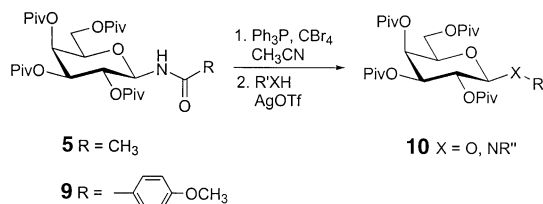
Schema 1. Allgemeines Reaktionsschema zur Glycosidsynthese mit *N*-Glycosylamiden. PG = Schutzgruppe.



Schema 2. Reaktion des *N*-Glycosylacetamids **5** zum Orthoester **7** und Übergangsmetall-katalysierte Umlagerung zum Glycosid **8**.

umlagerte. Offenbar ist das zwischenzeitlich gebildete Imidoylbromid (analog **2**, Schema 1) bei Raumtemperatur so instabil, dass es unter Freisetzung von Acetonitril ein Glycosylkation bildet, das als Acyloxoniumbromid oder α-Glycosylbromid (analog **3**) vorliegt und in Abwesenheit eines Alkohols isoliert und NMR-spektroskopisch identifiziert werden kann.^[11] In Gegenwart eines Alkohols erhält man hingegen unter basischen Bedingungen den Orthoester **7**.

Basierend auf dieser unerwarteten Reaktion des Imidoylbromids **2** (Schema 1) entwickelten wir eine direkte Glycosidsynthese: Setzt man nach der Reaktion des Amids **1** mit dem Appel-Reagens den Alkohol nicht zusammen mit einem tertiären Amin, sondern mit Silbertrifluormethansulfonat zu,^[12] so erhält man das entsprechende Glycosid **4**. Hierbei hat der Carbonsäurerest der Amidschutzgruppe einen markanten Einfluss auf die Effizienz der Glycosidsynthese. Dies wurde am Beispiel der stereoselektiven Glycosylierung von Alkoholen und Aminen mit den *N*-Galactosylamiden **5** und **9** gezeigt (Schema 3, Tabelle 1). Die *N*-Galactosylamide **5** und **9**



Schema 3. Glycosylierungen mit dem *N*-Glycosylacetamid **5** und dem *N*-Glycosylanisamid **9**.

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. N. Pleuß
Institut für Organische Chemie
Universität Mainz
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-392-4786
E-mail: hokunz@uni-mainz.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

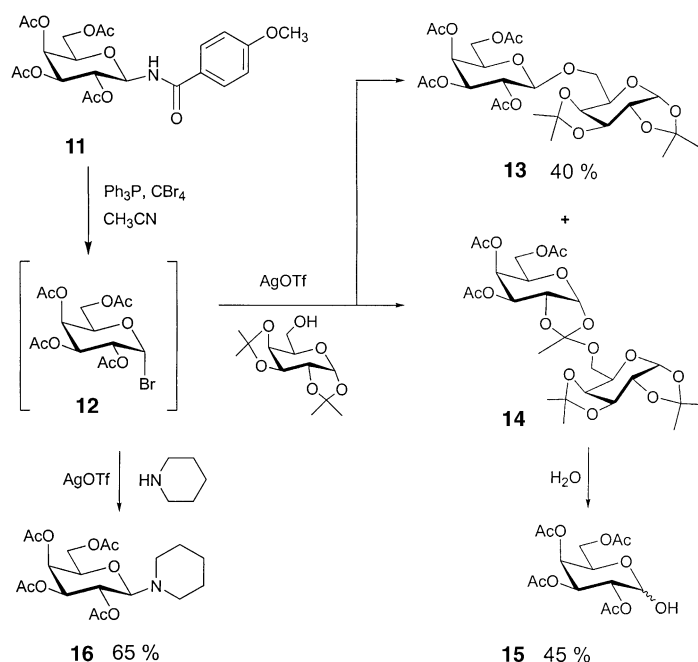
Tabelle 1: Synthese von O- und N-Glycosiden **10** aus N-Glycosylamiden **5** und **9**.

R'XH	Produkt	Ausb. [%] aus 5	Ausb. [%] aus 9
	10a	27	81
	10b	38	60
	10c	24	69
	10d	11	83
	10e	-	66
	10f	25	79 [13]
	10g	45	74

wurden aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosylamin^[13] und den entsprechenden Säurechloriden in Gegenwart von Triethylamin in Dichlormethan quantitativ erhalten. Die Stabilität gegenüber Basen ist in der elektronenreicheren anomeren Amidgruppe von **9** höher als in **5** und ihre Stabilität gegenüber Säuren kaum vermindert, sodass die Funktion als Schutzgruppe nicht beträchtigt ist.

Die Ergebnisse in Tabelle 1 zeigen, dass die Glycoside **10** durch Umsetzung des Acetamids **5** mit dem Appel-Reagens und nachfolgende Glycosylierung nur in unbefriedigenden, aus dem Anisamid **9** mit dem elektronenreicheren Carbonylsauerstoffatom aber in guten Ausbeuten gebildet werden. Säurelabile Strukturen im Glycosylacceptor bleiben erhalten, z. B. in **10b**, und auch Steroidalkohole wie **10e** können glycosyliert werden. Die Beispiele **10f** und **10g** belegen, dass auch N-Glycoside nach diesem Verfahren zugänglich sind. Die Reaktivität pivaloylgeschützter Glycosyldonoren, die die Bildung von Orthoestern durch sterische Wechselwirkungen zurückdrängen,^[14] ist generell reduziert. Sie werden deswegen bei Synthesen komplexer Oligosaccharide bevorzugt eingesetzt,^[15,16] zumal bei Aktivierung *O*-acetylgeschützter Glycosylbromide mit Silbertrifluormethansulfonat besonders bei der Bildung von Orthoestern und deren Folgeprodukten Nebenreaktionen auftreten.^[14]

Die beschriebene Aktivierung der N-Glycosylamide lässt sich auch auf *O*-acetylgeschützte Verbindungen wie das N-(Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)anisamid **11** anwenden (Schema 4): Mit dem Appel-Reagens wird nahezu quantitativ das Tetra-*O*-acetyl-galactosylbromid **12** gebildet, das mit Di-*O*-isopropyliden-galactopyranose und Silbertrifluormethansulfonat zum Galactosid **13** und dem entsprechenden Orthoester **14** reagiert. Hydrolyse von **14** liefert die anomer entschützte Verbindung **15**. Die Gesamtausbeute der anomeren Aktivierung ist hoch, die Glycosidausbeute wegen der angesprochenen Nebenreaktionen bei acetylgeschützten Glycosylbromiden^[14] nur mäßig. Mit Wasser als Nucleophil



Schema 4. Reaktionen des Tetra-*O*-acetylgeschützten Galactosylbromids **12**.

kann **15** jedoch fast quantitativ erhalten und anschließend, z. B. als Trichloracetimidat,^[4] aktiviert werden. Bei der Umsetzung mit Aminen, deren Orthocarbonsäurederivate säurelabiler als Orthoester sind, kann das N-Glycosid, hier das N- β -Galactosylpiperidin **16**, in guten Ausbeuten isoliert werden.

Voraussetzung für die Aktivierung der N-Glycosylamide mit dem Appel-Reagens ist eine ausreichende Elektronendichte am Amidcarbonylsauerstoffatom: Das zu **5** analoge Trifluoracetamid lässt sich nicht in dieser Weise in einen Glycosyldonor umwandeln. Dieses Beispiel zeigt, dass die hier beschriebene Glycosylierung mit einem Amid als anomerer Funktion und einem Nitril als Austrittsgruppe formal einer Umkehrung der Schmidt'schen Trichloracetimidat-Methode^[4] entspricht, bei der ein Nitril zur anomeren Aktivierung eingeführt wird und ein Amid austritt.

Die Vorteile der N-Glycosylamide als Glycosyldonoren liegen zum einen in ihrer Stabilität, zum anderen in der Fähigkeit zur Aktivierung bei Raumtemperatur unter neutralen Bedingungen, sodass bei den Glycosylierungen empfindliche Strukturen im Acceptor nicht angegriffen werden. Mit der beschriebenen Methode können sowohl Alkohole als auch Amine glycosyliert werden.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift für Glycosylierungen mit dem Galactosylamid **9**: Zu einer Lösung von **9** (200 mg, 0.31 mmol) und 2 Äquivalenten PPh_3 (162 mg, 0.62 mmol) in wasserfreiem CH_3CN (15 mL) gibt man bei Raumtemperatur 3 Äquivalente CBr_4 (306 mg, 0.92 mmol) in wasserfreiem CH_3CN (5 mL), rührt 4 h und fügt 2 Äquivalente AgOTf (158 mg, 0.62 mmol) und 1.5–3 Äquivalente des Alkohols oder Amins (0.47–0.92 mmol) in wasserfreiem CH_3CN (5 mL) zu. Nach 18 h unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur wird filtriert und mit CH_2Cl_2 (100 mL) versetzt. Die organische Phase wird

dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung (je 100 mL) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (3:1 bis 5:1) chromatographiert.

Eingegangen am 7. März 2003 [Z51351]

Stichwörter: Appel-Reagens · Glycoside · Glycosylamide · Retro-Ritter-Reaktion · Schutzgruppen

-
- [1] Übersichtsartikel: a) T. D. Butters, R. A. Dwek, F. M. Platt, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4683; b) A. Varki, *Glycobiology* **1993**, 3, 97.
 - [2] A. Helenius, M. Aeby, *Science* **2001**, 291, 2364.
 - [3] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 184; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 155.
 - [4] a) R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731; b) R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 21.
 - [5] R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.* **1973**, 27, 55.
 - [6] P. J. Garegg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, 52, 179.
 - [7] B. Fraser-Reid, U. E. Udong, Z. Wu, H. Ottosson, R. Meritt, C. S. Rao, C. Roberts, R. Madsen, *Synlett* **1992**, 927.
 - [8] Übersicht: S. J. Danishefsky, M. Bilodeau, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1482; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1381.
 - [9] R. D. Marshall, A. Neuberger, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1970**, 25, 407.
 - [10] Übersichtsartikel: R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 801.
 - [11] P. Allef, H. Kunz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 375.
 - [12] S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.* **1977**, 53, C13.
 - [13] a) H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649; b) H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039.
 - [14] A. Harreus, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 41.
 - [15] P. H. Seeberger, M. Eckhardt, C. E. Guttridge, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10064.
 - [16] K. C. Nicolaou, T. Caulfield, H. Kataoka, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7910.
-