

Preliminary communication

Regioselektive Glycosidierung von Lactose durch unterschiedliche Katalysatorsysteme. Synthese der Saccharid-Sequenzen von asialo- G_{M1} - und asialo- G_{M2} -Gangliosiden*

HANS PAULSEN, MICHAEL PAAL, DORIS HADAMCZYK und KLAUS-MICHAEL STEIGER

*Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg, Martin-Luther-King-Platz 6,
D-2000 Hamburg 13 (Bundesrepublik Deutschland)*

(Eingegangen am 2. Februar, 1984; angenommen am 3. März, 1984)

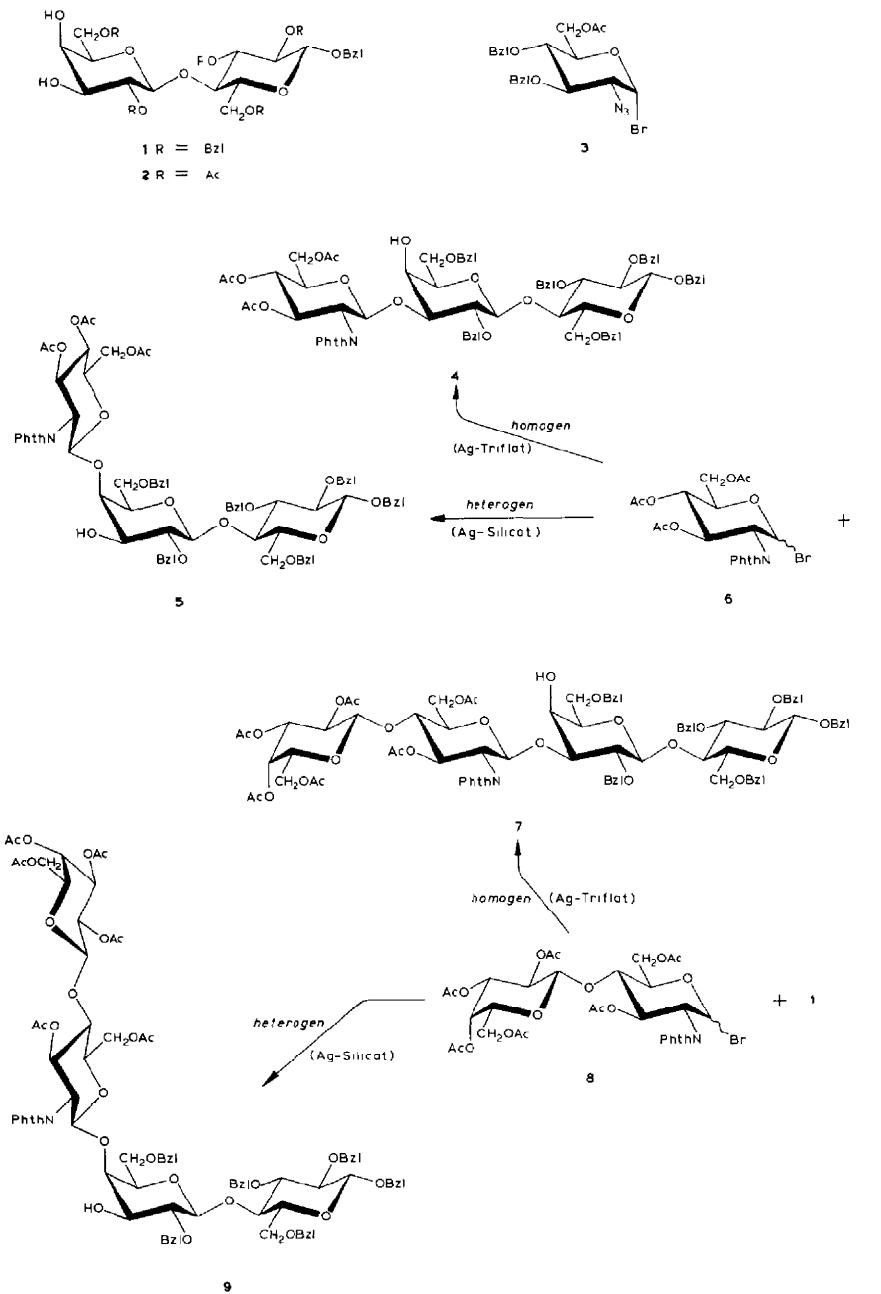
Glycolipide enthalten als Grundbaustein β -glycosidisch an Ceramid gebundene Lactose, an die ausser Neuraminsäure-Resten an OH-3' oder -4' weitere unterschiedliche Saccharid-Sequenzen gebunden sein können². Glycosidische Verknüpfungen an diesen beiden Positionen sind somit von grossem Interesse, wobei zu berücksichtigen ist, dass OH-4' weniger reaktiv als OH-3' ist.

Eine α -Glycosidsynthese ist mit einem an OH-4' unsubstituierten Lactose-Derivat nach dem *in situ*-Anomerisierungsverfahren in seiner effektiven Form durchaus möglich, da die dabei durchlaufenen Zwischenstufen eine höchste Reaktivität garantieren³. Dies be- weisen unsere Synthesen der Tetrasaccharid-Kette des Globosids⁴ und der Pentasaccharid-Kette des Forssman-Antigens⁵. Entsprechende β -glycosidische Verknüpfungen an OH-4' des gleichen Lactose-Derivates lassen sich jedoch kaum verwirklichen, da die Zwischenprodukte einer nachbargruppenunterstützten Reaktion erheblich weniger reaktiv sind³. Wesentlich günstigere Glycosylakzeptoren wären die an OH-3' und -4' unsubstituierten Lactose-Derivate 1 und 2, wobei dann das Problem der regioselektiven Glycosidierung auftritt. Uns ist es jetzt gelungen, Katalysatorsysteme zu entwickeln, mit denen eine regioselektive β -Glycosidierung sowohl an OH-3', als auch an OH-4' der Lactose-Derivate 1 oder 2 mit zwei unsubstituierten Hydroxylgruppen möglich ist.

Die Umsetzung von 1 mit dem Glycosyldonorator⁶ 6 führt in *homogener* Reaktion in Gegenwart von Silbertriflat-2,4,6-Trimethylpyridin bei -30° in regioselektiver Reaktion zum β -(1→3)-verknüpften Trisaccharid 4. Das Verhältnis von 4 zu 5 beträgt 8:1 und 4 $[\alpha]_D^{20}$ +16.1° (c 1.0, Chloroform) ist in 83% Ausbeute zu isolieren. Wird dagegen 1 mit dem gleichen Phthalimido-Bromid 6 unter den Bedingungen einer *heterogenen* Silbersalz-Katalyse in Gegenwart von Silbersilikat-Molekularsieb 4A bei -30° umgesetzt, so erfolgt jetzt die Reaktion regioselektiv unter Glycosidierung der wenig reaktiven OH-4' Gruppe

*LIV. Mitteilung der Serie "Bausteine von Oligosacchariden". LIII. Mitteil., siehe Zit. 1.

zum β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften Trisaccharid **5**. Das Verhältnis von **5** zu **4** beträgt umgekehrt 10:1 und Verbindung **5** $[\alpha]_D^{21} +18.3^\circ$ (*c* 1.1, Chloroform) kann in 86% Ausbeute isoliert werden. Es ist somit nur durch Wahl des entsprechenden Katalysatorsystems *homogen* oder *heterogen* die regioselektive Reaktion sowohl an OH-3', als auch an OH-4' möglich.



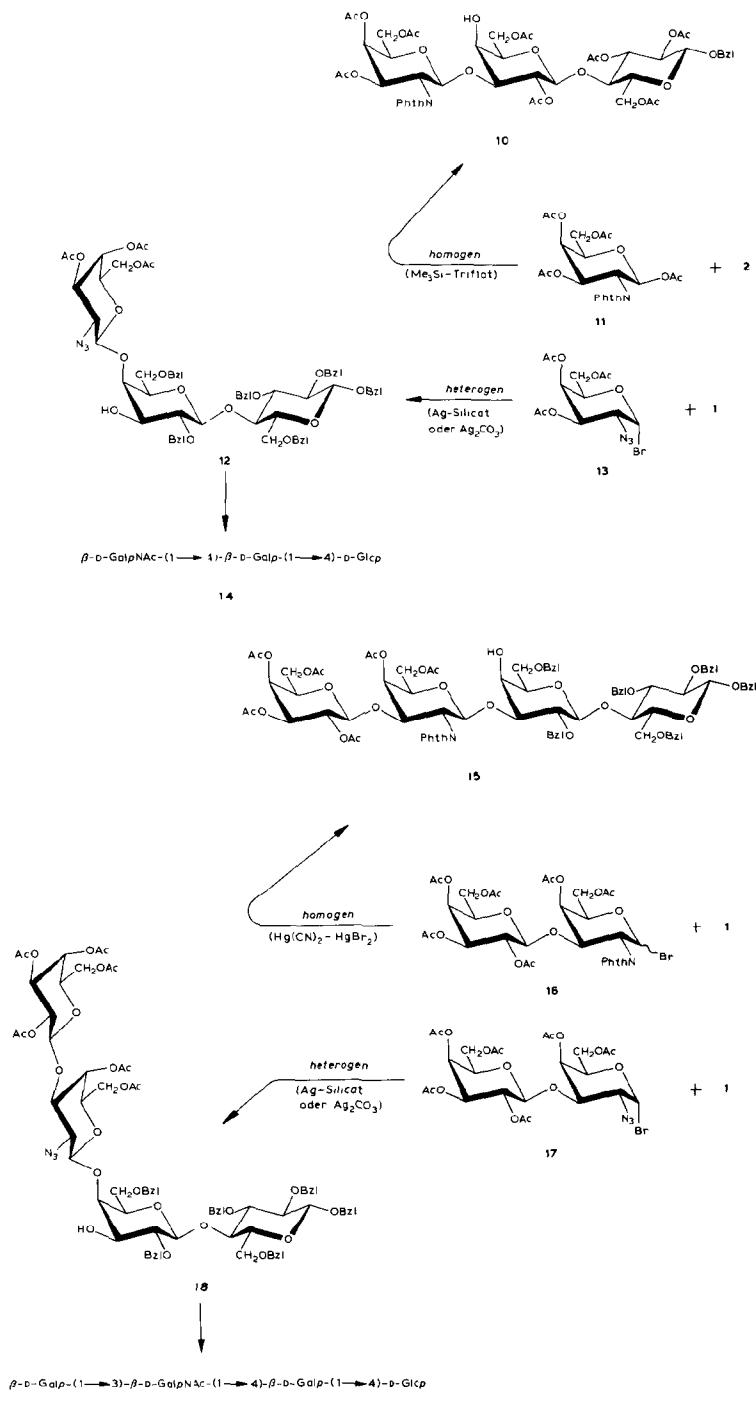
Mit dem Glycosyldonor⁷ **3** reagiert **1** unter *heterogener* Silbersalz-Katalyse völlig analog zu dem entsprechenden β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften Trisaccharid, was somit auch auf diesem Wege zugänglich ist. Die Umsetzung von **1** mit **3** unter *homogener* Katalyse mit Silbertriflat führt dagegen ohne Nachbargruppenreaktion nach dem *in situ*-Anomerisierungsverfahren³, wie erwartet, zu einem Gemisch der beiden möglichen α -glycosidisch verknüpften Trisaccharide, da die hierbei durchlaufenen Zwischenstufen für eine regioselektive Reaktion zu reaktiv sind.

Das Verfahren der regioselektiven Glycosidierung lässt sich auf 2-Amino-2-desoxy-4-*O*- β -D-galactopyranosyl-D-glucose (Lactosamin)-Derivate als Glycosyldonatoren übertragen. So ergibt die Umsetzung des Bromids⁸ **8** mit **1** unter den Bedingungen der *homogenen* Silbersalz-Katalyse in Gegenwart von Silbertriflat in 65% Ausbeute das β -(1 \rightarrow 3)-verknüpfte Tetrasaccharid **7** $[\alpha]_D^{20} +8.6^\circ$ (*c* 0.8, Chloroform) für dessen 4'-Acetat]. Dieses Ergebnis entspricht den Befunden von Alais und Veyrières⁹. Unter den Bedingungen der *heterogenen* Silbersalz-Katalyse ergeben **8** und **1** in Gegenwart von Silbersilicat regioselektiv unter analogen Bedingungen dagegen in gleicher Ausbeute das β -(1 \rightarrow 4)-verknüpfte Produkt **9** $[\alpha]_D^{20} +4.7^\circ$ (*c* 0.3, Chloroform) für dessen 3'-Acetat].

Versucht man das Verfahren auf 2-Amino-2-desoxy-D-galactose-Derivate zu übertragen, so treten Schwierigkeiten auf, da, wie wir ausführlich gezeigt haben⁷, Galactose-Derivate grundsätzlich erheblich reaktiver als Glucose-Derivate sind und somit bei Anwendung der gleichartig substituierten Verbindungen die Lenkung der Regioselektivität erschwert wird. Um dieser Schwierigkeit zu begegnen, muss man in der 2-Amino-2-desoxy-D-galactose-Reihe Glycosyldonatoren auswählen, die eine niedrige Reaktivität besitzen. Hiermit sind ebenfalls regioselektive Glycosidierungen möglich.

Unter den Bedingungen der *homogenen* Lewissäure-Katalyse lässt sich **2** mit dem wenig reaktiven Glycosyldonor **11** bei Gegenwart des aktiven Katalysators Trimethylsilyl-triflat regioselektiv in das β -(1 \rightarrow 3)-verknüpfte Trisaccharid **10** $[\alpha]_D^{25} -8.0^\circ$ (*c* 0.1, Methanol}) in 53% Ausbeute überführen. Das gegenüber 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- α -D-galactopyranosylbromid erheblich weniger reaktive Azidobromid **13** ist mit **1** unter den Bedingungen der *heterogenen* Silbersalz-Katalyse mit Silbersilicat umgekehrt regioselektiv in die β -(1 \rightarrow 4)-verknüpfte Verbindung **12** $[\alpha]_D^{24} +13^\circ$ (*c* 1.0, Aceton) für dessen 3'-Acetat} in 76% Ausbeute zu überführen. Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es bei dieser Reaktion nur auf den *heterogenen* Katalysator ankommt. Mit Silbercarbonat verläuft die Reaktion ganz entsprechend regioselektiv; die Ausbeute ist etwas geringer, da das Silbersilicat ein nur graduell aktiverer Katalysator ist.

Von Interesse wäre ferner die Anknüpfung des Bausteins β -D-Galp-(1 \rightarrow 3)-D-GalNAc an **1**. Mit dem Glycosyldonor **16** lässt sich **1** nur bei Gegenwart von Quecksilbersalzen als milder Katalysator einer *homogenen* Katalyse zum β -(1 \rightarrow 3)-verknüpften Tetrasaccharid **15** umsetzen. Da hierbei Zersetzungreaktionen einhergehen, ist die Ausbeute an **15** $[\alpha]_D^{26} +13^\circ$ (*c* 0.75, Aceton}) relativ gering (25%). Mit aktiveren Katalysatoren treten noch stärkere Zersetzung ein. Sehr günstig verläuft dagegen die Reaktion unter *heterogener* Silbersalz-Katalyse mit dem wenig reaktiven Glycosyldonor¹⁰ **17**. Bei der Umsetzung von



17 mit 1 in Gegenwart von Silbersilicat bei 20° erhält man regioselektiv in 62% Ausbeute das gewünschte β -(1→4)-verknüpfte Tetrasaccharid 18 $\{[\alpha]_D^{26} +36^\circ (c\ 0.25, \text{Aceton})\}$.

Alle Oligosaccharide wurden durch intensive Analyse ihrer $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektren in ihrer Struktur sichergestellt. Die Entblockierungsschritte sind nach bekannten Methoden durchführbar. So ist aus 12 nach Hydrierung der Azidogruppe und *N*-Acetylierung sowie anschliessender *O*-Entacetylierung und Hydrogenolyse das Trisaccharid 14 $\{[\alpha]_D^{26} +41^\circ (c\ 0.5, \text{Methanol})\}$ zu erhalten, das die Sequenz des asialo- $\text{G}_{\text{M}2}$ -Gangliosides darstellt. In analoger Weise ist 18 zu entblockieren, und man gelangt zum Tetrasaccharid 19 $\{[\alpha]_D^{24} +17^\circ (c\ 0.5, \text{Methanol})\}$, dessen Sequenz der Kette des asialo- $\text{G}_{\text{M}1}$ -Gangliosides entspricht. Es ist klar, dass diese neue Methode der regioselektiven Glycosidierung für Synthesen im Bereich der Glycolipide von grösstem Wert ist.

LITERATUR

- 1 H. Paulsen, Y. Hayauchi und F. M. Unger, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
- 2 S. Hakomori, *M.T.P. Int. Rev. Sci., Org. Chem. Ser. Two*, 7 (1976) 223–249; L. Svennerholm, P. Mandel, H. Dreyfus und P.-F. Urban (Eds.), *Structure and Function of Gangliosides*, Plenum Press, New York, 1980.
- 3 H. Paulsen, *Angew. Chem.*, 94 (1982) 184–201; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 21 (1982) 155–173.
- 4 H. Paulsen und A. Bünsch, *Carbohydr. Res.*, 101 (1982) 21–30.
- 5 H. Paulsen und A. Bünsch, *Carbohydr. Res.*, 100 (1982) 143–167.
- 6 R. B. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub und J. H. Williams, *J. Org. Chem.*, 19 (1954) 1786–1792.
- 7 H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell und W. Stenzel, *Carbohydr. Res.*, 64 (1978) 339–367.
- 8 J. Arnarp und J. Lönnqvist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1981) 2070–2074.
- 9 J. Alais und A. Veyrières, *Tetrahedron Lett.*, (1983) 5223–5226.
- 10 H. Paulsen, M. Paal und M. Schültz, *Tetrahedron Lett.*, (1983) 1759–1762.