

## Preliminary communication

### Regioselektive Glycosidierung von Lactose durch unterschiedliche Katalysatorsysteme. Synthese der Saccharid-Sequenzen von asialo-G<sub>M1</sub>- und asialo-G<sub>M2</sub>-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)

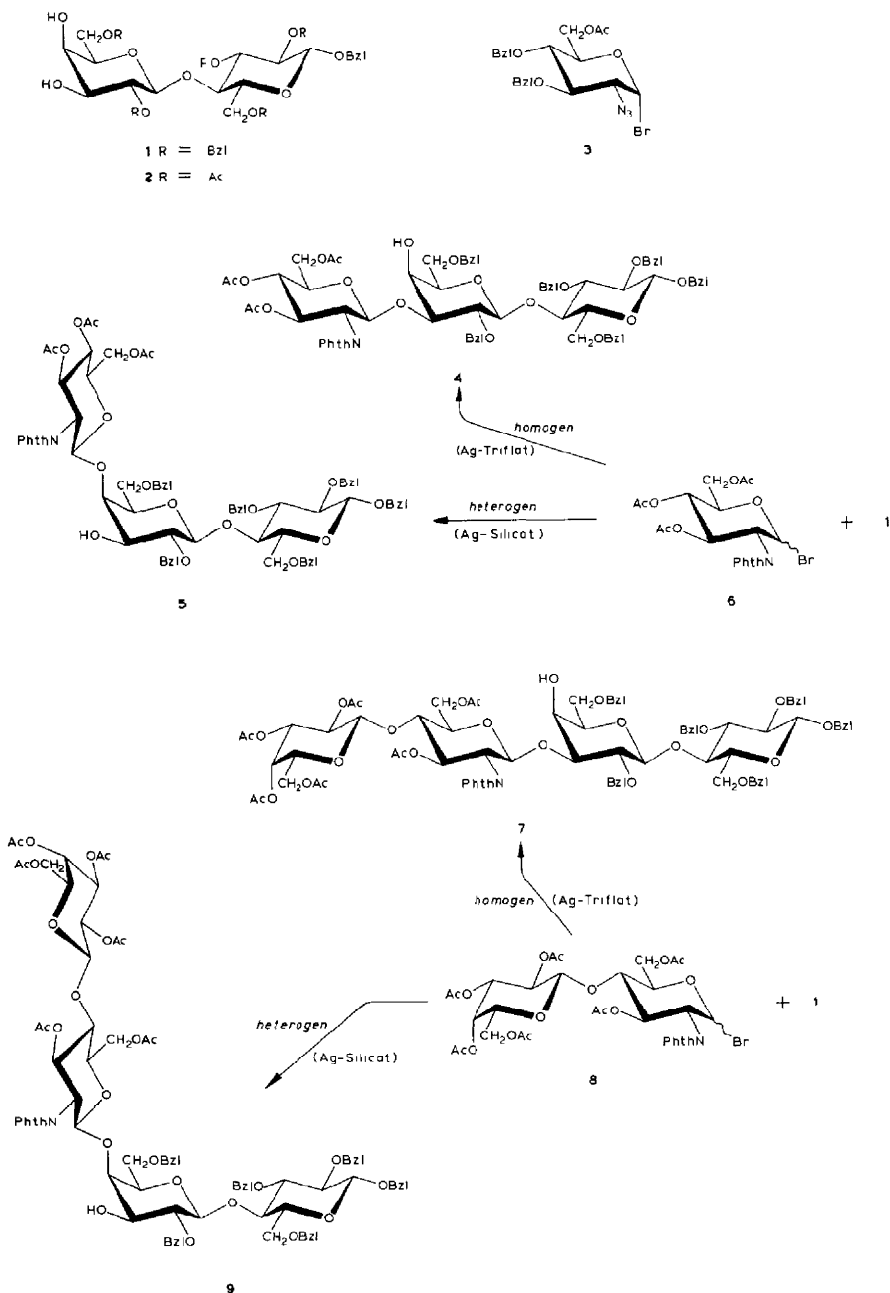
Glycolipide enthalten als Grundbaustein  $\beta$ -glycosidisch an Ceramid gebundene Lactose, an die ausser Neuraminsäure-Resten an OH-3' oder -4' weitere unterschiedliche Saccharid-Sequenzen gebunden sein können<sup>2</sup>. Glycosidische Verknüpfungen an diesen beiden Positionen sind somit von grossem Interesse, wobei zu berücksichtigen ist, dass OH-4' weniger reaktiv als OH-3' ist.

Eine  $\alpha$ -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 garantieren<sup>3</sup>. Dies beweisen unsere Synthesen der Tetrasaccharid-Kette des Globosids<sup>4</sup> und der Pentasaccharid-Kette des Forssman-Antigens<sup>5</sup>. Entsprechende  $\beta$ -glycosidische Verknüpfungen an OH-4' des gleichen Lactose-Derivates lassen sich jedoch kaum verwirklichen, da die Zwischenprodukte einer nachbargruppenunterstützten Reaktion erheblich weniger reaktiv sind<sup>3</sup>. 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  $\beta$ -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 Glycosyldonator<sup>6</sup> 6 führt in *homogener* Reaktion in Gegenwart von Silbertriflat–2,4,6-Trimethylpyridin bei  $-30^\circ$  in regioselektiver Reaktion zum  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-verknüpften Trisaccharid 4. Das Verhältnis von 4 zu 5 beträgt 8:1 und 4  $\{[\alpha]_D^{20} +16.1^\circ$  (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 Silbersilicat–Molekularsieb 4A bei  $-30^\circ$  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  $\beta$ -(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.



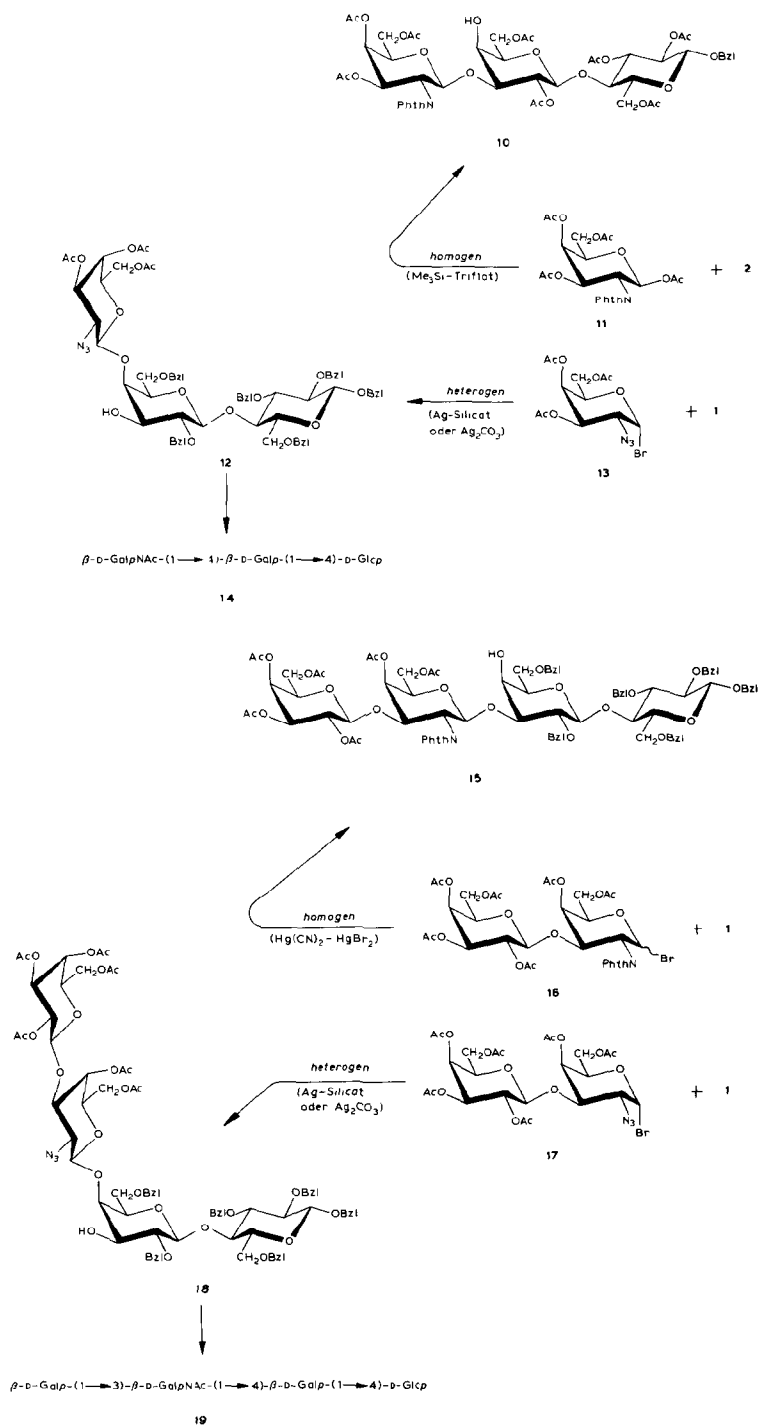
Mit dem Glycosyldonator<sup>7</sup> 3 reagiert 1 unter *heterogener* Silbersalz-Katalyse völlig analog zu dem entsprechenden  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpften Trisaccharid, was somit auch auf diesem Wege zugänglich ist. Die Umsetzung von 1 mit 3 unter *homogener* Katalyse mit Silbertriflat führt dagegen ohne Nachbargruppenreaktion nach dem *in situ*-Anomerisierungsverfahren<sup>3</sup>, wie erwartet, zu einem Gemisch der beiden möglichen  $\alpha$ -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- $\beta$ -D-galactopyranosyl-D-glucose (Lactosamin)-Derivate als Glycosyldonatoren übertragen. So ergibt die Umsetzung des Bromids<sup>8</sup> 8 mit 1 unter den Bedingungen der *homogenen* Silbersalz-Katalyse in Gegenwart von Silbertriflat in 65% Ausbeute das  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-verknüpfte Tetrasaccharid 7  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8.6^{\circ}$  (c 0.8, Chloroform) für dessen 4'-Acetat}. Dieses Ergebnis entspricht den Befunden von Alais und Veyrières<sup>9</sup>. Unter den Bedingungen der *heterogenen* Silbersalz-Katalyse ergeben 8 und 1 in Gegenwart von Silbersilicat regioselektiv unter analogen Bedingungen dagegen in gleicher Ausbeute das  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfte Produkt 9  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} +4.7^{\circ}$  (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 haben<sup>7</sup>, 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 Glycosyldonator 11 bei Gegenwart des aktiven Katalysators Trimethylsilyltriflat regioselektiv in das  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-verknüpfte Trisaccharid 10  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{25} -8.0^{\circ}$  (c 0.1, Methanol)} in 53% Ausbeute überführen. Das gegenüber 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- $\alpha$ -D-galactopyranosylbromid erheblich weniger reaktive Azidobromid 13 ist mit 1 unter den Bedingungen der *heterogenen* Silbersalz-Katalyse mit Silbersilicat umgekehrt regioselektiv in die  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfte Verbindung 12  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{24} +13^{\circ}$  (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  $\beta$ -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 3)-D-GalNac an 1. Mit dem Glycosyldonator 16 lässt sich 1 nur bei Gegenwart von Quecksilbersalzen als milder Katalysator einer *homogenen* Katalyse zum  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-verknüpften Tetrasaccharid 15 umsetzen. Da hierbei Zersetzungsreaktionen einhergehen, ist die Ausbeute an 15  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{26} +13^{\circ}$  (c 0.75, Aceton)} relativ gering (25%). Mit aktiveren Katalysatoren treten noch stärkere Zersetzungen ein. Sehr günstig verläuft dagegen die Reaktion unter *heterogener* Silbersalz-Katalyse mit dem wenig reaktiven Glycosyldonator<sup>10</sup> 17. Bei der Umsetzung von



17 mit **1** in Gegenwart von Silbersilicat bei 20° erhält man regioselektiv in 62% Ausbeute das gewünschte  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfte Tetrasaccharid **18**  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{26} +36^\circ$  (c 0.25, 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**  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{26} +41^\circ$  (c 0.5, 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**  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{24} +17^\circ$  (c 0.5, 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. Lönngren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (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.