

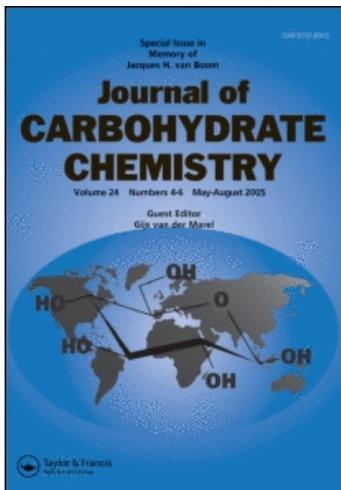
This article was downloaded by:

On: 23 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Journal of Carbohydrate Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713617200>

Enzymatische Schutzgruppenchemie an Glucalen

E. Wolfgang Holla

To cite this Article Holla, E. Wolfgang(1990) 'Enzymatische Schutzgruppenchemie an Glucalen', Journal of Carbohydrate Chemistry, 9: 1, 113 – 119

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328309008545802

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328309008545802>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

COMMUNICATIONS

ENZYMATISCHE SCHUTZGRUPPENCHEMIE AN GLUCALEN

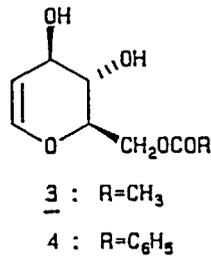
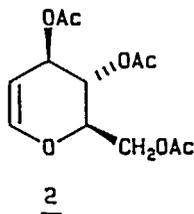
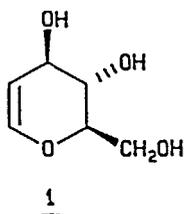
E. Wolfgang Holla

Hoechst Aktiengesellschaft
6230 Frankfurt/M. 80

Professor Wolfgang Hilger zum 60. Geburtstag gewidmet.

Final Form September 22, 1989

D-Glucal (1) und Tri-O-acetyl-D-glucal (2) sind in guten Ausbeuten aus D-Glucose zugänglich. Die ungesättigten Verbindungen 1 und 2 bzw. geeignete Derivate eröffnen eine Vielzahl interessanter synthetischer Möglichkeiten, so zum Beispiel Ferrier-² und Claisen-Umlagerungen³ sowie Haloalkoxylierungen⁴ und Azidonitratisierungen.⁵



Kürzlich berichteten wir über erste Ergebnisse zur Differenzierung der Hydroxygruppen von Glycalen durch lipasekatalysierte Acyltransferreaktionen. So beschrieben wir unter anderem die Synthesen von 6-O-Acetyl-D-glucal (3) bzw. 6-O-Benzoyl-D-glucal (4) durch regioselektiven

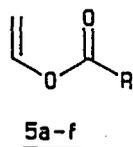
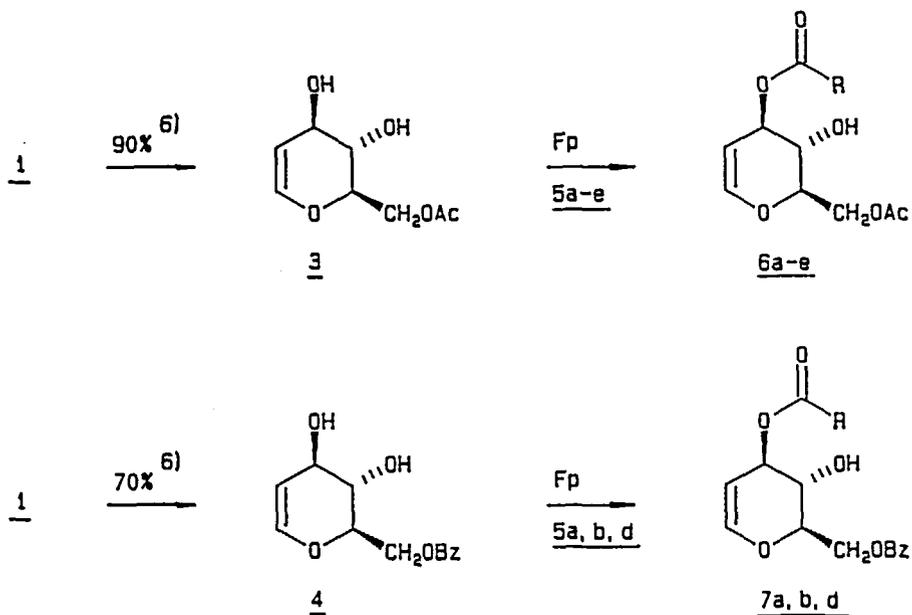
Acyltransfer mit *Candida*-Lipasen gemäß Gleichung (b) in wasserfreien organischen Medien. Acyltransferreaktionen zur (Gl. (b)) oder von (Gl. (a)) der 3-OH-Gruppe erreichten wir dagegen durch Einsatz von Lipasen aus *Pseudomonas fluorescens*.^{6,7}



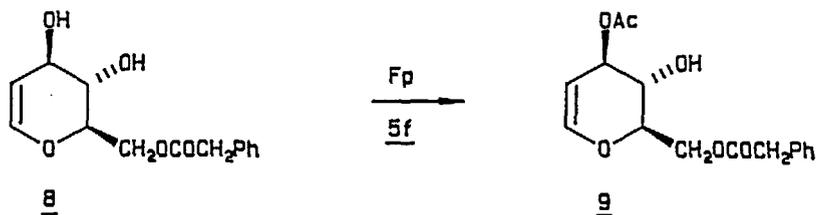
Ziel der sich daran anschließenden und in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Untersuchungen war die Darstellung neuer interessanter Synthesebausteine durch gezielte enzymatische Übertragung zweier verschiedener, chemisch differenzierbarer Acylgruppen. So interessierte uns zunächst die Lipase Fp-katalysierte Übertragung des Methoxyacetyl-, Phenoxyacetyl- und 3-Benzoylpropionylrestes auf das enzymatisch leicht zugängliche, kristalline Monoacetat 3.⁸ Die als Acyldonoren erforderlichen Vinylester 5a, 5b und 5c wurden aus Vinylacetat und der betreffenden Carbonsäure durch Pd(II)-katalysierte Umvinylieung hergestellt.⁹

Zur Durchführung der enzymatischen Acyltransferreaktionen wird 6-O-Acetylglucal (3) in Dimethoxyethan aufgenommen, mit dem jeweiligen Vinylester und der pulverförmigen Lipase Fp¹⁰ versetzt und bei Raumtemperatur gerührt (Schema 1, Tabelle 1). Die enzymatischen Umsetzungen von 3 mit Methoxyessigsäurevinylester (5a), Phenoxyessigsäurevinylester (5b) und 3-Benzoylpropionsäurevinylester (5c) sind nach wenigen Stunden bzw. nach Rühren über Nacht beendet. Nach Ablauf der Reaktionen (DC-Kontrolle) wird die unlösliche Lipase, die mehrfach wiederverwendet werden kann,¹¹ mit einem Membranfilter abgetrennt. Nach Flash-Chromatographie erhält man die hydroxygruppendifferenzierten Glucale 6a, 6b und 6c in 93 %, 87 % und 92 % Ausbeute.

Analoge Reaktionen sind auch mit einer Reihe anderer Vinylester, wie beispielsweise Phenyllessigsäurevinylester (5d) und Z-Glycinvinylester (5e), sowie mit anderen 6-OH-geschützten Glucalen, wie z. B. 4, 8 oder 6-O-tert.-Butyldimethylsilyl-D-glucal,^{7c} durchführbar (Schema 1, Tabelle 1).



	R
<u>5a, 6a, 7a</u>	CH ₂ OCH ₃
<u>5b, 6b, 7b</u>	CH ₂ OC ₆ H ₅
<u>5c, 6c</u>	CH ₂ CH ₂ COC ₆ H ₅
<u>5d, 6d, 7d</u>	CH ₂ C ₆ H ₅
<u>5e, 6e</u>	CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
<u>5f</u>	CH ₃



SCHEMA 1.

TABELLE 1. Lipase Fp-katalysierte Acylierungen 6-OH-geschützter Glucal- und charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Daten (360 MHz, CDCl_3 , TMS) der Produkte

Edukt, mmol	Enzym- menge ¹¹	Reaktions- bedingungen ^a	Produkt, Ausbeute ^b	^1H -Verschiebung (δ) ¹²	
				3-H	4-H
<u>3</u> , 1.6	300 mg	<u>5a</u> ^c , 5-6 h	<u>6a</u> , 93 %	5.40	3.86
<u>3</u> , 1.6	300 mg	<u>5b</u> ^c , 7-8 h	<u>6b</u> , 87 %	5.42	3.82
<u>3</u> , 2.0	400 mg	<u>5c</u> ^d , \leq 16 h	<u>6c</u> , 92 %	5.38	3.90
<u>3</u> , 1.6	300 mg	<u>5d</u> ^c , \leq 16 h	<u>6d</u> , 88 %	5.29	3.82
<u>3</u> , 2.0	380 mg	<u>5e</u> ^e , ca. 40 h	<u>6e</u> , 86 %	5.41	3.82
<u>4</u> , 1.0	250 mg	<u>5a</u> ^c , 3-4 h	<u>7a</u> , 90 %	5.44	3.94
<u>4</u> , 1.0	250 mg	<u>5b</u> ^c , 3-4 h	<u>7b</u> , 88 %	5.46	3.90
<u>4</u> , 1.0	250 mg	<u>5d</u> ^c , ca. 16 h	<u>7d</u> , 84 %	5.34	3.91
<u>8</u> , 0.5	140 mg	<u>5f</u> ^f , ca. 4 h	<u>9</u> , 90 %	5.25	3.95

a. Alle Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.

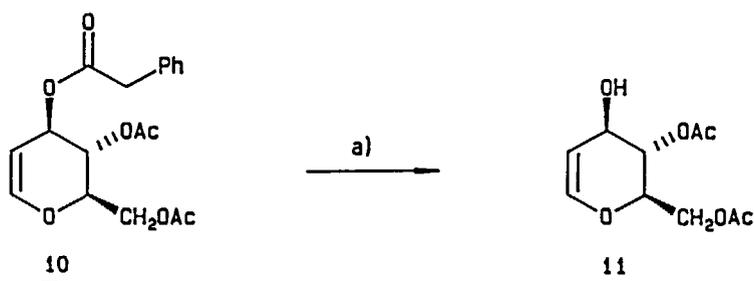
b. Nach Flash-Chromatographie.

c. 1 ml Dimethoxyethan (DME), 1 ml Vinylester.

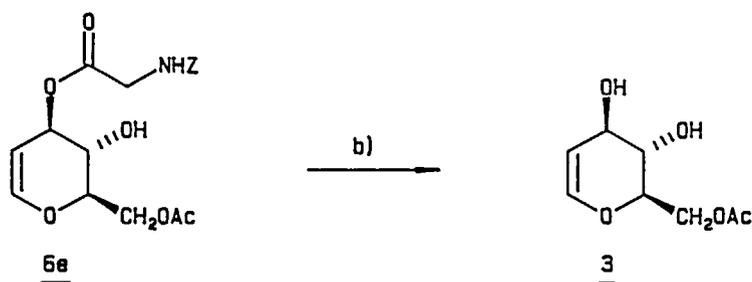
d. 5 ml DME, 1.35 g 5c.

e. 4 ml DME, 4 ml 5e.

f. 0.5 ml DME, 1.5 ml 5f.



SCHEMA 2.



- a) 1 mmol 10, 600 units Penicillin-Acylase, 150 ml 0,1 M K-Phosphatpuffer (pH = 7.0), 2 d, Raumtemperatur, 80 - 85 % Ausbeute.
 b) 0.5 mmol 6e; 10 ml 0.1 M K-Phosphatpuffer (pH = 7.0), 700 mg Papain, ca. 2 h, Raumtemperatur, 80 % Ausbeute.

SCHEMA 2., Fortsetzung

Die hier beschriebenen regioselektiven enzymatischen Acyltransferreaktionen nach Gleichung (b) sind, soweit uns bekannt, die ersten Beispiele für lipasekatalysierte Übertragungen der Methoxyacetyl-, Phenoxyacetyl-, 3-Benzoylpropionyl-, Phenacetyl- und N-(Benzyloxycarbonyl)-aminoacetylreste auf Hydroxygruppen.

Die von uns übertragenen Phenacetyl- und N-(Benzyloxycarbonyl)-aminoacetylreste verdienen als OH-Schutzgruppen ebenfalls Interesse. Sie lassen sich bei neutralem pH-Wert und in Gegenwart weiterer Acylreste enzymatisch chemoselektiv entfernen.¹³ So führen die nicht optimierten Umsetzungen von 10 und 6e mit Penicillin-Acylase (E.C. 3.5.1.11)¹⁴ bzw. mit lyophilisiertem Papain (E.C. 3.4.22.2)¹⁵ in guten Ausbeuten - ohne Hydrolyse der primären Acetylgruppe - zu den bekannten Verbindungen 11⁶ und 3 (Schema 2).

Unsere Ergebnisse zeigen, daß enzymatische Reaktionen elegante Lösungen für Probleme der Schutzgruppenchemie liefern und zur Darstellung wertvoller Synthesebausteine beitragen können.¹⁶ Synthetisch interessant erscheint vor allem die Nutzung der enzymatischen Regiokontrolle bei der Einführung solcher Schutzgruppen, deren wesentliches Potential zur Hydroxygruppendifferenzierung in der gezielten chemoselektiven Abspaltung liegt.

DANKSAGUNG

Frau A. Weber danke ich für die Durchführung der präparativen Arbeiten.

LITERATURVERZEICHNIS UND ANMERKUNGEN

1. W. Roth, W. Pigman, Methods. Carbohydr. Chem. **2**, 405 (1963).
2. R. J. Ferrier, N. Prasad, J. Chem. Soc. C **1969**, 570.
3. R. E. Ireland, Aldrichimica Acta **21** (3), 59 (1988).
4. J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, Synthesis **1978**, 696 u. zit. Lit.
5. R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, Can. J. Chem. **57**, 1244 (1979).
6. E. W. Holla, Angew. Chem. **101**, 222 (1989); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **28**, 220 (1989).
7. Zur regioselektiven Acylierung und Desacylierung von Kohlenhydraten siehe: a) A. H. Haines, Adv. Carbohydr. Chem. **33**, 11 (1976); b) ibid. **39**, 13 (1981).
Zur Problematik der Hydroxygruppen-Differenzierung bei 1 durch chemische Acylierung siehe: c) H. B. Mereyala, V. R. Kulkarni, Carbohydr. Res. **187**, 154 (1989) und zit. Lit.; d) I. D. Blackburne, P. M. Fredericks, R. D. Guthrie, Aust. J. Chem. **29**, 381 (1976).
Lipasekatalysierte Acetyltransfers mit gesättigten Kohlenhydraten gemäß Gleichung (a) siehe: c) J.-F. Shaw, A. M. Klivanov, Biotechnol. Bioeng. **29**, 648 (1987); f) A. L. Fink, G. W. Hay, Can. J. Biochem. **47**, 353 (1969); g) W. J. Hennen, H. M. Sweers, Y.-F. Wang, C.-H. Wong, J. Org. Chem. **53**, 4939 (1988) u. zit. Lit.; h) J. Zemek, S. Kucar, D. Anderle, Collect. Czech. Chem. Commun. **52**, 2347 (1987); i) R. Csuk, B. I. Glänzer, Z. Naturforsch. **43b**, 1355 (1988).
Zur Acetylierung gesättigter Kohlenhydrate nach Gleichung (b) siehe: j) Y.-F. Wang, J. J. Lalonde, M. Momongan, D. E. Bergbreiter, C.-H. Wong, J. Am. Chem. Soc. **110**, 7200 (1988).
8. Zur chemoselektiven Spaltung verschiedener Acylgruppen siehe T. W. Greene: Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York 1981.
9. K. Geckeler, E. Bayer, Chem. Ber. **107**, 1271 (1974).
10. Lipase Fp aus Pseudomonas fluorescens wurde von Amano Pharmaceutical Co. bezogen.
11. Die Lipase wurde bis zu zehnmals eingesetzt; die Aktivitätsabnahme ist abhängig von der jeweiligen Reaktion. Die Erhaltung der Enzymaktivität wird zur Zeit untersucht.

12. Zum Vergleich siehe $^1\text{H-NMR}$ -Daten (300 MHz, CDCl_3) a) von 11:
 $\delta = 4.32$ (3-H), $\delta = 4.98$ (4-H); b) von 3,4-Di-O-acetyl-D-glucal
(272 mg 2, 4 ml DME, 6 ml 0.1 M K-Phosphatpuffer pH = 7.0, 272 mg
Candida-Lipase OF von Meito Sangyo Co., Ltd., 7 - 8 h RT, 85 %):
 $\delta = 5.45$ (3-H), $\delta = 5.22$ (4-H); c) von 3,6-Di-O-acetyl-D-glucal⁶:
 $\delta = 5.30$ (3-H), $\delta = 3.85$ (4-H).
13. Zur Hydrolyse von N- und O-Phenylacetaten mit der Penicillin-Acylase
und zu Anwendungen in der Schutzgruppenchemie siehe: a) F. Brtnik,
T. Barth, K. Jost, Collect. Czech. Chem. Commun. **46**, 1983 (1981);
b) C. Fuganti, P. Grasselli, S. Servi, A. Lazzarini, P. Casati, J.
Chem. Soc., Chem. Commun. **1987**, 538; c) H. Waldmann, Liebigs Ann.
Chem. **1988**, 1175 und zit. Lit. Zur enzymatischen Deblockierung
N-(benzyloxycarbonyl)-aminoacetylgeschützter Kohlenhydrate siehe:
d) M. Tamura, K. Kinomura, M. Tada, T. Nakatsuka, H. Okai, S. Fukui,
Agric. Biol. Chem. **49**, 2011 (1985).
14. Penicillin-Acylase aus E.coli (Hoechst AG, 6230 Frankfurt/M. 80)
gemäß DOS 2732301 immobilisiert an Eupergit C (Oxiran-Acrylharz-
perlen; Röhm Pharma, 6100 Darmstadt).
15. Papain (crude powder) wurde von Sigma Chemie GmbH bezogen.
16. Alle angegebenen Strukturen sind in Übereinstimmung mit den spek-
troskopischen Daten.