

## Synthese $\alpha$ -C-glycosylierter $\alpha$ -Aminocarbonsäure-Derivate

Gerhard Simchen,\* Eckhardt Pürkner<sup>1</sup>

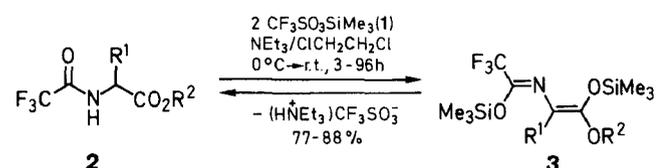
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80, Federal Republic of Germany

### Synthesis of $\alpha$ -C-Glycosylated Derivatives of $\alpha$ -Amino Carboxylic Acids

$\alpha$ -C-Glycosylation of amino acids was achieved by the reaction of ketene acetals **3** with the  $\alpha$ -glucosyl bromide **4b** in presence of zinc bromide to yield the  $\beta$ -anomers of the  $\alpha$ -glucosyl- $\alpha$ -amino acid derivatives **6**.

Durch Silylierung *N*-trifluoracetylierter  $\alpha$ -Aminocarbonsäureester **2** mit Trimethylsilyl-triflat (**1**)/Triethylamin erhält man die *O*-Alkyl-*O*-trimethylsilyl-ketenacetale **3** (Tabelle 1)<sup>2-6</sup>. Zur Blockierung der Protodesilylierung erweist sich ein 4:1-Gemisch aus Triethylamin und 1,2-Dichlorethan, in dem Triethylammonium-triflat schwer löslich ist, als optimales Reaktionsmedium. Die für die Umwandlung des Esters **2d** erforderliche, lange Reaktionsdauer beruht auf sterischer Behinderung und geringerer  $\alpha$ -CH-Acidität.

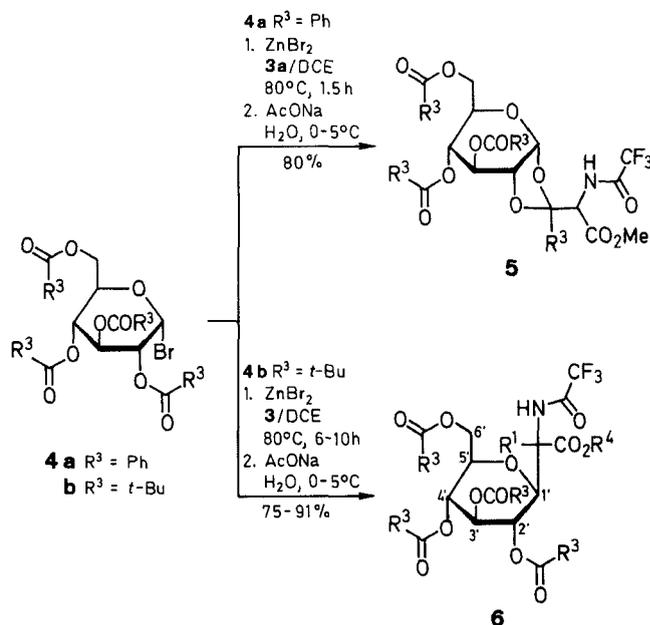
Ketenacetale **3** führen über Aldol-Additionsreaktionen an Aldehyde zu  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -trimethylsilyloxy- beziehungsweise  $\alpha,\beta$ -Dehydroaminosäure-estern<sup>2-6</sup>. Wir prüften nun die Möglichkeit der Synthese C-glycosylierter  $\alpha$ -Aminosäuren mit Hilfe der Ketenacetale **3** als Glycosyl-Akzeptoren. Die C-Glycosylverknüpfung wurde insbesondere unter dem Aspekt der Gewinnung von biologisch interessanten C-Nucleosiden vielfach bearbeitet<sup>7-10</sup>. Silylierte Kohlenstoff-Nucleophile finden in diesem Rahmen in letzter Zeit zunehmend Anwen-



2, 3	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a <sup>4</sup>	H	Me
b	H	SiMe <sub>3</sub>
c	H	CH <sub>2</sub> Ph
d	Me	Me

Schema A

ding<sup>11-13</sup>. Eine stereoselektive, auf breiter Basis erfolgreiche Methode ist die Lewis-Säure-katalysierte Kuppelung von silyl-modifizierten C-Nucleophilen mit *O*-benzyl-geschützten Glycosyl-trichloracetimidaten<sup>11</sup>. *O*-Acyl-geschützte Glycosyl-Derivate hingegen ergeben unter analogen Bedingungen, u. a. in Abhängigkeit von der Konstitution des Nucleophils, neben der Substitution am anomeren Zentrum teilweise oder ausschließlich Additionsprodukte am C-2 der intermediär gebildeten 1,3-Dioxolanonium-Salze<sup>11,14</sup>. Versuche, den Spezies **3** analoge 2-amino-substituierte Silylketenacetale zu glycosylieren, waren bisher fehlgeschlagen<sup>15</sup>. Zum Beispiel führ-



6	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
a	H	<i>t</i> -Bu	Me
b	H	<i>t</i> -Bu	H
c	Me	<i>t</i> -Bu	Me

Schema B

Tabelle 1. Hergestellte *O*-Alkyl-*O*-(trimethylsilyl)ketenacetale **3**

Produkt <sup>a</sup>	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (%)	Kp (°C/mbar)	Summenformel <sup>b</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> /TMS) $\delta$
<b>3b</b>	14	81	70-73/0.05	C <sub>13</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> Si <sub>3</sub> (387.6)	0.28 (s, 27H, OSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 5.73 (s, 1H <sub>vinyl</sub> )
<b>3c</b>	8	77	112-115/0.01	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> Si <sub>2</sub> (405.6)	0.32 (s, 18H, OSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 5.03 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph), 5.88 (s, 1H <sub>vinyl</sub> ), 7.43 (s, 5H <sub>arom</sub> )
<b>3d</b>	96	88	63-65/0.05	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> Si <sub>2</sub> (343.5)	0.35, 0.36 (2s, 18H, OSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.83, 1.98 (2s, 3H, CH <sub>3</sub> C=C), 3.45, 3.50 (2s, 3H, OCH <sub>3</sub> )

<sup>a</sup> **3a** vgl. loc. cit. <sup>4</sup>.

<sup>b</sup> Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C  $\pm$  0.21, H  $\pm$  0.15, N  $\pm$  0.20.

**Tabelle 2.**  $\alpha$ -C-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)- $\alpha$ -aminosäure-Derivate **6** aus den Ketenacetalen **3** und 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid **4b**

Pro- dukt	<b>3</b>	Reak- tions- zeit (h)	Aus- beute (%)	mp (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	Diastereo- meren- verhältnis <sup>a</sup> A : B	Summenformel <sup>b</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> /TMS) <sup>c</sup> $\delta$ , J (Hz)
<b>6a</b>	<b>3a</b>	9	91	120–125	+9.00 (CHCl <sub>3</sub> , c = 0.2)	1.76 : 1	C <sub>31</sub> H <sub>48</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>12</sub> (683.7)	1.11, 1.15, 1.16, 1.18, 1.20, 1.21 (7s, 36H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO), 3.71 (m, 1H, 5'H), 3.80 <sup>A</sup> , 3.86 <sup>B</sup> (2s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.98 <sup>A,B</sup> (dd, J = 12.4 Hz, 1.8 Hz, 1H, 6'H), 4.17 <sup>A</sup> , 4.16 <sup>B</sup> (2dd, J = 12.4 Hz, 5.4 Hz, 1H, 6'H), 3.89 <sup>A</sup> , 4.25 <sup>B</sup> (2dd, J <sub>1',2'</sub> = 10.1 Hz, 10.1 Hz, 1H, 1'H), 4.76 <sup>A</sup> , 4.70 <sup>B</sup> (2dd, J <sub>2,1'</sub> = 1.5 Hz, 1.8 Hz, 1H, 2H), 5.01–5.34 (m, 3H, 2'H–4'H), 7.36 <sup>A</sup> , 6.78 <sup>B</sup> (2d, J = 8.2 Hz, 9.8 Hz, 1H, NH)
<b>6b</b>	<b>3b</b>	11	75	128–136	+4.49 (CHCl <sub>3</sub> , c = 0.6)	1.66 : 1	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>12</sub> (669.7)	1.11, 1.13, 1.15, 1.16, 1.18, 1.19, 1.20, 1.21 (8s, 36H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO), 3.80, 3.75 (m, 1H, 5'H), 3.98 <sup>A</sup> , 4.28 <sup>B</sup> (2dd, J <sub>1',2'</sub> = 10.1 Hz, 1H, 1'H), 3.99 <sup>B</sup> , 4.01 <sup>A</sup> (2dd, J = 12.4 Hz, 1.8 Hz, 1H, 6'H), 4.18 <sup>B</sup> , 4.21 <sup>A</sup> (2dd, J = 12.4 Hz, 5.4 Hz, 1H, 6'H), 4.77 <sup>A</sup> , 4.72 <sup>B</sup> (2dd, J <sub>2,1'</sub> = 1.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, 2H), 5.00–5.43 (m, 3H, 2'H–4'H), 7.43 <sup>A</sup> , 6.85 <sup>B</sup> (2d, J = 7.8 Hz, 9.7 Hz, 1H, NH), 7.66 (s, br, 1H, COOH)
<b>6c</b>	<b>3d</b>	8	78	95–120	+9.20 (MeOH, c = 0.9)	1.50 : 1	C <sub>32</sub> H <sub>50</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>12</sub> (697.7)	1.12, 1.14, 1.15, 1.17, 1.19, 1.20, 1.23 (7s, 36H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO), 1.67 <sup>A</sup> , 1.62 <sup>B</sup> (2s, 3H, C <sup>2</sup> –CH <sub>3</sub> ), 3.72 (m, 1H, 5'H), 3.86 <sup>A</sup> , 3.80 <sup>B</sup> (2s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.91 (dd, J = 12.5 Hz, 1.8 Hz, 1H, 6'H), 4.12, 4.32 (m, m, 2H, 6'H, 1'H), 5.04–5.56 (m, 3H, 2'H–4'H), 7.66 <sup>A</sup> , 7.32 <sup>B</sup> (2d, 1H, NH)

<sup>a</sup> <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch ermittelt.

<sup>b</sup> Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C  $\pm$  0.28, H  $\pm$  0.18, N  $\pm$  0.05.

<sup>c</sup> Aufgenommen am Gerät CXP 300 der Firma Bruker (300 MHz).

ten Umsetzungen des Glucopyranosyl-Derivates **4a** mit den Ketenacetalen **3** in Gegenwart von **1** oder Zinkbromid ausschließlich zu den, in diesem Rahmen nicht näher beschriebenen Additionsprodukten **5**<sup>1</sup>, (Schema **B**).

Zur Blockierung dieser Addition setzten wir das pivaloyl-geschützte  $\alpha$ -Glucopyranosylbromid **4b**<sup>16</sup> als Glucosyl-Donator ein. Infolge der voluminösen Acyl-Schutzgruppen, der  $\alpha$ -Position des Halogens und dessen guten nucleofugen Eigenschaften gelingt nun unter Zinkbromid-Katalyse die Glycosylverknüpfung mit den Derivaten **3** stereoselektiv zu den  $\alpha$ -( $\beta$ -Glucopyranosyl)- $\alpha$ -aminocarbonsäureestern **6**. Die Ester **6** entstehen in Form jeweils zweier Diastereomerer. Die  $\beta$ -Konfiguration der  $\alpha$ -Glucosyl- $\alpha$ -aminosäure-Derivate **6a** und **b** folgt aus den 1'-*H*-2'-*H*-Kopplungskonstanten (10 Hz, Tabelle 2). Für das Derivat **6c** nehmen wir analog die  $\beta$ -Glycosylverknüpfung an.

Analogversuche mit benzyl-geschützten Glucopyranosiden verliefen bisher nicht erfolgreich.

***O*-Alkyl-*O*-(trimethylsilyl)ketenacetale **3**; allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Zu *N*-Trifluoroacetylaminosäureester **2**<sup>1</sup> (0.050 mol) in einem Gemisch aus 1,2-Dichlorethan (10 mL) und NEt<sub>3</sub> (40 mL) gibt man unter Rühren, Feuchtigkeitsausschluß und Eiskühlung langsam Trimethylsilyl-triflat (**1**; 23.34 g, 0.105 mol). Danach setzt man

weiter bei r. t. um (Tabelle 1), trennt die flüssige Salzphase ab, schüttelt sie zweimal mit absol. Ether (40 mL) aus, vereint die organischen Phasen und entfernt die Lösungsmittel in Vakuum. Die Rohprodukte werden in absol. Pentan (60 mL) aufgenommen, von wenig unlöslichem Öl dekantiert, das Pentan in Vakuum abdestilliert und die Produkte durch fraktionierende Destillation gereinigt.

**Glucosylaminosäurederivate **6**; allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Zu Tetra-*o*-pivaloyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid (**4b**; 2.90 g, 5 mmol) in 1,2-Dichlorethan (25 mL) gibt man das Ketenacetal (**3**, 10 mmol) und Zinkbromid (0.34 g, 1.5 mmol). Unter Rühren erhitzt man einige Stunden zum Sieden (Tabelle 2), fügt bei 0–5 °C eine Lösung von Natrium-acetat (4 g) in H<sub>2</sub>O (30 mL) und 1,2-Dichlorethan (100 mL) zu, digeriert einige min, trennt die organische Phase ab und engt in Vakuum ein. Das Rohprodukt **6b** wird in Vakuum getrocknet, mit Pentan (50 mL) verrührt und abgesaugt. Die sirupösen Rohprodukte **6a,c** werden mit H<sub>2</sub>O (30 mL) zum Sieden erhitzt, H<sub>2</sub>O abdekantiert, die Rückstände dreimal mit Toluol (30 mL) versetzt und das Toluol jeweils in Vakuum abdestilliert. Danach versetzt man dreimal mit Et<sub>2</sub>O (30 mL) und engt jeweils in Vakuum zur Trockene ein. Man löst in MeOH (30 mL), erhitzt zum Sieden, versetzt mit H<sub>2</sub>O bis zur Trübung und kühlt ab.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Förderung.

Received: 26 June 1989; revised: 13 October 1989

- (1) Pürkner, E. *Dissertation*, Universität Stuttgart 1988.
- (2) Oesterle, Th.; Simchen, G. *Synthesis* **1985**, 403.
- (3) Seethaler, T.; Simchen, G. *Synthesis* **1986**, 390.

- (4) Oesterle, Th.; Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 687.
- (5) Simchen, G.; Schulz, D.; Seethaler, T. *Synthesis* **1988**, 127.
- (6) Jacobsen-Bauer, A.; Simchen, G. *Tetrahedron* **1988**, 5355.
- (7) Rosenthal, A.; Brink, A.J.J. *Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides* **1975**, 2, 343.
- (8) Hanessian, S.; Pernet, A.G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, 33, 111 und dort zitierte Literatur.
- (9) Robins, M.J.; Parker, R.J.M. *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 312.
- (10) Galbis Pérez, J.A.; Palacios Albarán, J.C.; Román Galán, E. *Carbohydr. Res.* **1983**, 114, 158.
- (11) Hoffmann, M.G.; Schmidt, R.R. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2403 und dort zitierte Literatur.
- (12) Inoue, T.; Kuwajima, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 251.
- (13) Bennek, J.A.; Gray, G.R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 892.
- (14) Yokoyama, Y.S.; Elmoghayar, M.R.H.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2673.
- (15) Hvidt, T.; Martin, R.O.; Szarek, W.A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3807.
- (16) Kunz, H.; Harreus, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 41.