

SYNTHESE VON OLIGOSACCHARID-EINHEITEN VON  
BLUTGRUPPENSUBSTANZEN MIT TERMINALEN  
 $\alpha$ -VERKNÜPFTEN D-GALACTOSAMIN-GRUPPIERUNGEN <sup>1)</sup>

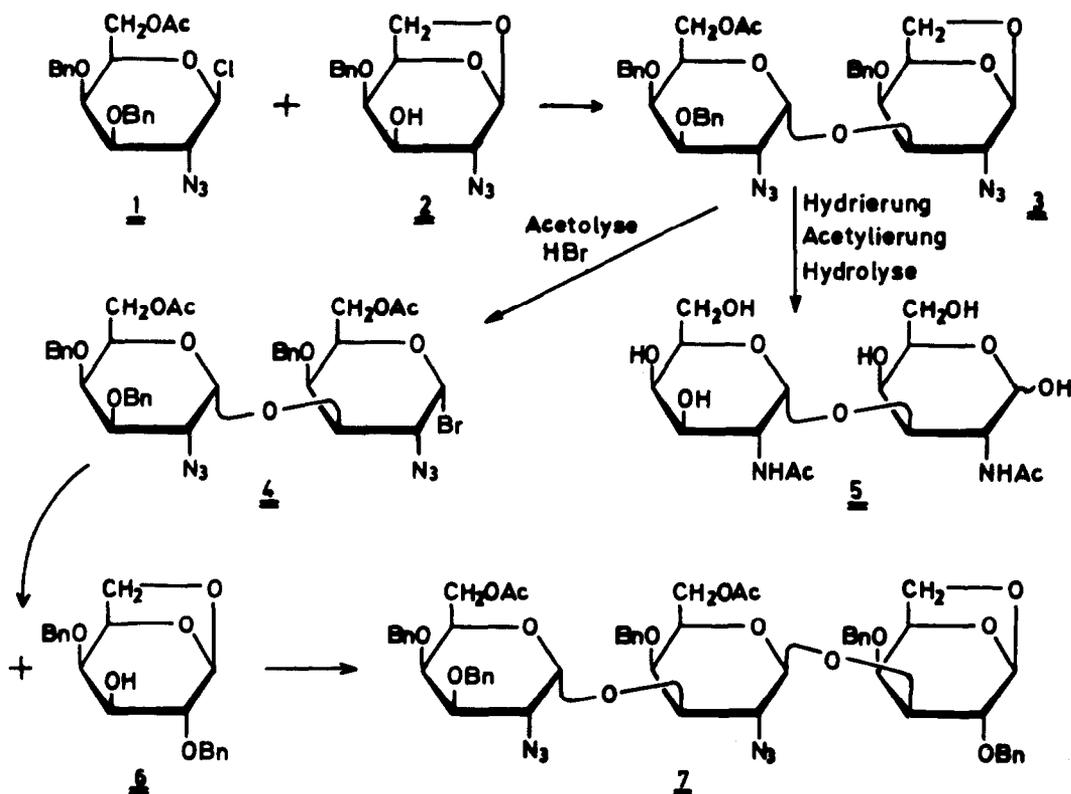
Hans Paulsen, Wolfgang Stenzel und Čeněk Kólař

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg

2 Hamburg 13, Martin-Luther-King-Platz 6, Germany

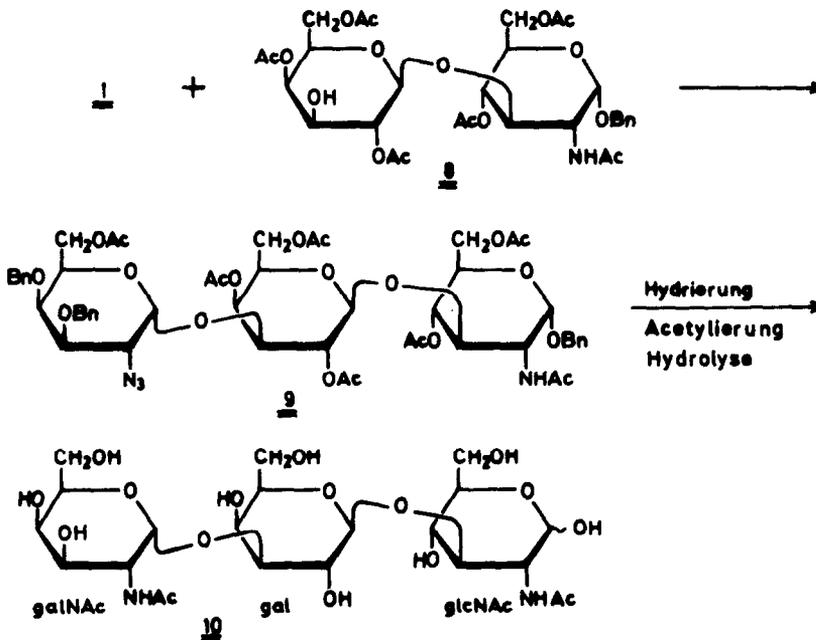
(Received in Germany 25 May 1977; received in UK for publication 20 June 1977)

Blutgruppensubstanzen vom Typ der Glycoproteine oder Glycolipide enthalten in der Regel Oligosaccharidketten als Endgruppen, die die spezifischen Antigeneigenschaften der Substanzen bestimmen. Als Baustein dieser Determinanten findet man bevorzugt D-Galactose, L-Fucose, D-Galactosamin und D-Glucosamin <sup>2,3)</sup>. Bei den Blutgruppensubstanzen der Gruppe A <sup>2,3)</sup> und dem Forssman Antigen <sup>4)</sup> ist das Endglied der Oligosaccharidkette jeweils eine  $\alpha$ -verknüpfte D-Galactosamineinheit. Nachdem es uns gelungen ist, ein effektives Verfahren zur selektiven  $\alpha$ -Glycosidsynthese von 2-Amino-Zuckern zu entwickeln <sup>5,6)</sup>, war es jetzt möglich, derartige Oligosaccharidketten mit  $\alpha$ -verknüpftem D-Galactosamin als Endglied zu synthetisieren.

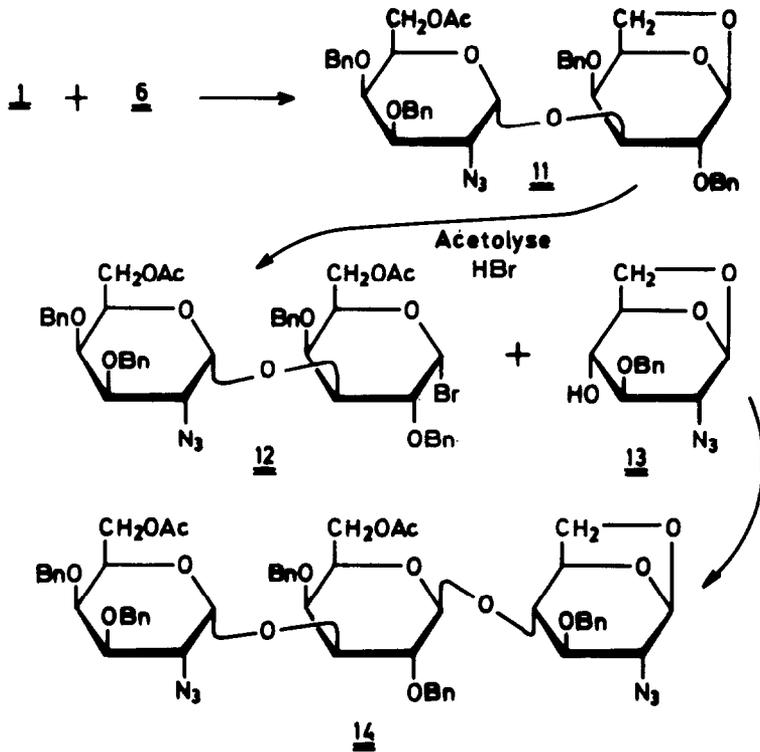


Zur Gewinnung eines  $\alpha$ -verknüpften Disaccharids aus zwei D-Galactosamin-Einheiten wurde wie folgt vorgegangen: Das durch Invertierung der entsprechenden  $\alpha$ -Brom-Verbindung dargestellte  $\beta$ -Chlorid 1<sup>6)</sup> kann in Gegenwart von Silberperchlorat stereoselektiv in hoher Ausbeute (61 %) mit dem 2-Azidozucker 2 zum  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 3)-verknüpften Disaccharid 3 umgesetzt werden. Durch Acetolyse läßt sich der 1,6-Anhydro-Ring in der reduzierenden Einheit von 3 öffnen. Durch anschließende Hydrierung werden die Azidogruppen in Aminogruppen umgewandelt und die Benzylgruppen abgespalten. Zur Reinigung wird peracetyliert, wobei ein gut kristallisierendes Octaacetat erhalten wird. Die Hydrolyse des Acetats mit Methanol/Ammoniak führt zum freien Disaccharid 5 (Schmp. 150° C (Zers.),  $[\alpha]_{20}^D = +178^\circ$ ).

Die  $\alpha$ -verknüpfte Disaccharideinheit 5 ist die Endgruppe der Determinante des Forssman Antigens <sup>4)</sup>, die insgesamt ein Pentasaccharid der Struktur D-galNAc- $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 3)D-galNAc- $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)D-gal- $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)D-gal- $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)D-glc-Lipid enthält. Zum weiteren Aufbau der Kette kann das Acetolyseprodukt von 3 mit Bromwasserstoff/Methylenchlorid in das Bromid 4 überführt werden. Dieser Disaccharidbaustein kann jetzt als Kupplungskomponente mit dem D-Galacto-Derivat 6 bei Koenigs-Knorr-Bedingungen unter Bildung einer  $\beta$ -Verknüpfung zum Trisaccharid 7 umgesetzt werden. Damit steht der Weg zur Pentasaccharid-



Determinante Blutgruppe A Typ 1



einheit des Forssman Antigens offen, denn es sollte möglich sein, auf analoge Weise eine selektiv blockierte Einheit von D-gal- $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)D-gal- $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)D-glc, die aus D-Galactose und Lactose herstellbar ist, mit 4 zu verknüpfen.

Zur Gewinnung der Endgruppen der Determinante der Blutgruppensubstanzen A wurden folgende Wege beschritten: Das selektiv blockierte Disaccharid 8 ist durch Kupplung von 2,3,4,5-Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-galactopyranosylbromid mit Benzyl-2-acetamido-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid, anschließende Hydrolyse, Isopropylidierung an 3'-O und 4'-O, Acetylierung, Abspaltung der Isopropylidengruppe, Bildung des 3', 4'-O-Orthoesters und dessen selektive Öffnung zugänglich. Die  $\alpha$ -Verknüpfung der 2-Azido-halogenose 1 mit 8 bei Gegenwart von Silberperchlorat liefert dann das Trisaccharid 9. Auch diese Verbindung ist durch Hydrierung, Acetylierung und anschließende Hydrolyse des Undecaacetats in das freie Trisaccharid 10 zu überführen. ( $[\alpha]_{20}^D = +135.1^\circ$ ). Die Struktur 10 stellt die Endgruppe der Determinante der Blutgruppensubstanz A des Typs 1 dar, für die die  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-Verknüpfung der Galactose- und Glucosamin-Einheit charakteristisch ist.

Auch die Anordnung des Typs 2 der Blutgruppensubstanz A, bei der eine  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-Verknüpfung von Galactose- und Glucosamin-Einheit vorliegt, ist zugänglich. Hierfür wird eine  $\alpha$ -verknüpfte Disaccharideinheit 11 durch Kopplung des  $\beta$ -Halogenids 1 mit dem D-Galacto-Baustein 6 durchgeführt. Wie bei 3 ist jetzt durch Acetolyse der 1,6-Anhydro-Ring der reduzierenden Einheit von 11 zu öffnen. Das erhaltene Triacetat liefert mit Bromwasserstoff unter sehr milden Bedingungen das  $\alpha$ -Bromid 12. Setzt man jetzt für die Koenigs-Knorr-Synthese den selektiv blockierten Baustein 13<sup>5)</sup> ein, so gelangt man zum Trisaccharid 14, das die gewünschten Verknüpfungen des Typs 2 enthält. Die Entblockierung kann nach Acetolyse wie bei 10 erfolgen.

Die Nützlichkeit der "Azidmethode" zum Aufbau von Oligosaccharideinheiten mit  $\alpha$ -verknüpften Aminozuckern dürfte hiermit gezeigt sein. Das Verfahren läßt sich auf entsprechende mit L-Fucose verzweigte größere Einheiten ausdehnen.

Frau H. Nürnberger sei für ihre wertvolle Mitarbeit gedankt. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung der Untersuchungen.

### Literatur

- 1) VIII. Mitteilung der Reihe: "Bausteine von Oligosacchariden"  
VII. Mitteil.: H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell und W. Stenzel,  
Carbohydr. Res. im Druck
- 2) S. Hakomori, Progr. Biochem. Pharmacol. 10, 167 (1975)
- 3) E. A. Kabat, Carbohydrates in Solution 334 (1973)  
Am. Chem. Soc. Serie 117, Washington, D.C.
- 4) B. Siddiqui und S. Hakomori, J. Biol. Chem. 246, 5766 (1971)
- 5) H. Paulsen und W. Stenzel, Angew. Chem. 87, 547 (1975);  
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 558 (1975)
- 6) H. Paulsen, Č. Kolář und W. Stenzel, Angew. Chem. 88, 478 (1975);  
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 440 (1976)