

SYNTHESE  $\beta$ -D-MANNOPYRANOSYL- UND 2-AZIDO-2-DESOXY- $\alpha$ -D-  
GLUCOPYRANOSYL-HALTIGER DISACCHARID-HALOGENID-BAUSTEINE <sup>1)</sup>

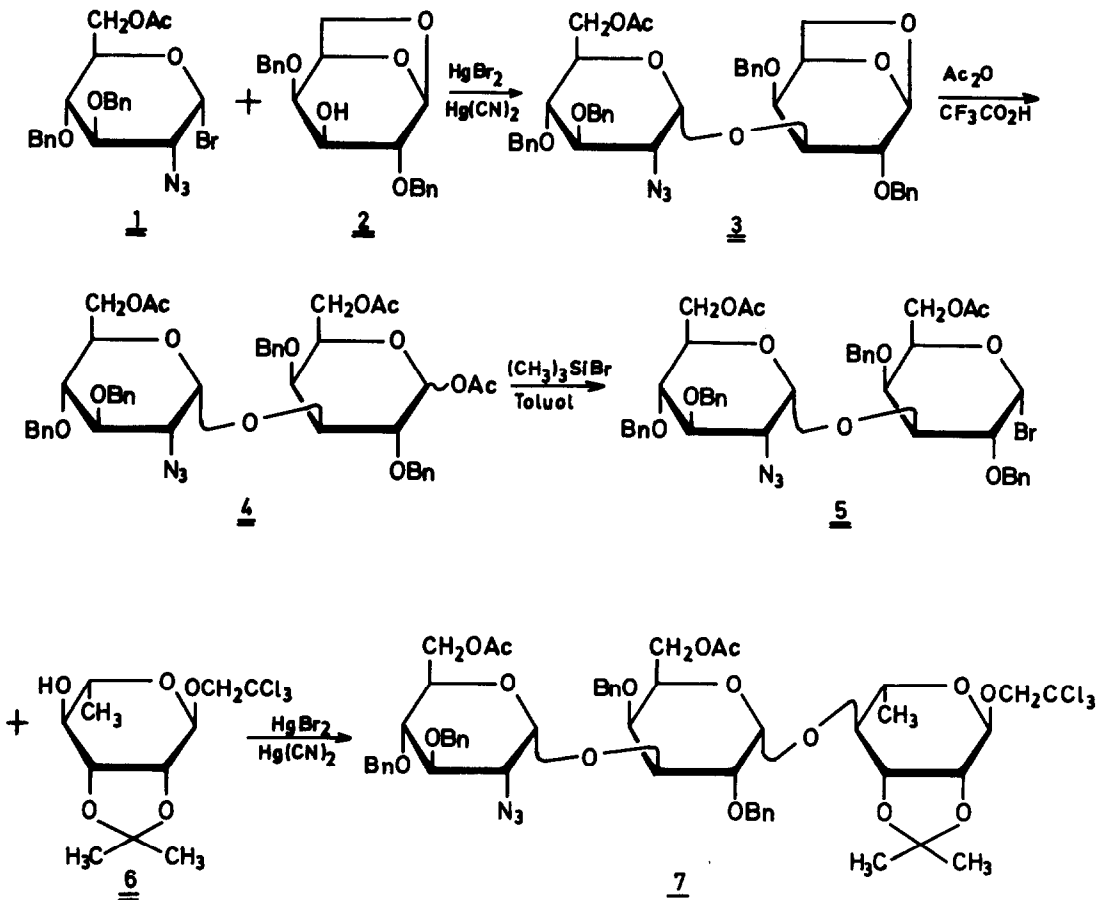
Hans Paulsen und Oswald Lockhoff  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Selektive Glycosidsynthesen von Di- und Oligosacchariden, die  $\beta$ -D-glycosidisch verknüpfte D-Mannose-Einheiten oder  $\alpha$ -glycosidisch verknüpfte 2-Amino-Zucker der gluco- oder galacto-Konfiguration enthalten, stellen ein bisher unbefriedigend gelöstes Problem dar. Gerade diese Verknüpfungsarten treten aber in Oligosaccharidketten von Blutgruppensubstanzen und in "repeating units" von bakteriellen Polysacchariden in vielfacher Weise auf. Die Entwicklung selektiv ablaufender leistungsfähiger Methoden zur chemischen Synthese derartig verknüpfter Di- und Oligosaccharide ist daher von großem Interesse. Für die Gewinnung  $\alpha$ -glycosidisch verknüpfter 2-Amino-Zucker-Disaccharide haben wir kürzlich ein neues Verfahren <sup>2,3)</sup> angegeben, wobei für den Verknüpfungsschritt 2-Azido-Zucker mit gutem Erfolg eingesetzt werden können. Für dieses "Azid-Verfahren" können wir jetzt eine vereinfachte und verbesserte Variante angeben. Ferner wurde ein Verfahren ausgearbeitet, mit dem stereoselektiv eine  $\beta$ -D-glycosidische Anknüpfung von D-Mannose-Einheiten an andere Saccharide erfolgen kann.

Zur Darstellung eines  $\alpha$ -D-glycosidisch verknüpften Amino-Zucker-Glycosids kann der 2-Azido-Zucker 1 eingesetzt werden <sup>2,3)</sup>. Die Azido-Gruppe ist nicht nachbargruppenaktiv und kann leicht durch Hydrierung in eine Aminogruppe überführt werden. Zur  $\alpha$ -glycosidischen Verknüpfung wurde 1 bisher in kinetisch kontrollierter Reaktion mit Tetraethylammoniumchlorid zum entsprechenden  $\beta$ -Chlorid invertiert, das bei tiefen Temperaturen dann direkt bei Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{AgClO}_4$  mit dem Aglykon zum  $\alpha$ -Glycosid umgesetzt wurde <sup>2,3)</sup>.

Es wurde jetzt gefunden <sup>1,4)</sup>, daß der Invertierungsschritt nicht unbedingt notwendig ist. So reagiert 1 bei Gegenwart von  $\text{HgBr}_2/\text{Hg}(\text{CN})_2$  in 1,2-Dichlorethan bei Raumtemp. mit 2 stereoselektiv zum  $\alpha$ -Glycosid 3, das in 70 % Ausb. isoliert werden kann. Es wird angenommen, daß aus 1 durch Reaktion mit anwesenden Bromid-Ionen das entsprechende sehr reaktionsfähige  $\beta$ -Bromid intermediär gebildet wird, das dann mit 2 sehr schnell zum  $\alpha$ -Glycosid 3 reagiert.

Durch Acetolyse mit Acetanhydrid und Trifluoressigsäure ist aus 3 in 90 % Ausb. das Acetat 4 zu erhalten, das mit Trimethylsilylbromid in Toluol in das  $\alpha$ -Bromid 5 überführt werden kann. Damit steht ein vielseitig einsetzbares und reaktives Disaccharid-Halogenid zur Verfügung. Als Beispiel sei die



Reaktion mit der L-rhamno-Verbindung **6** genannt. Bei Gegenwart von  $\text{HgBr}_2/\text{Hg}(\text{CN})_2$  lässt sich **5** ebenfalls stereoselektiv unter Bildung einer  $\alpha$ -glycosidischen Bindung in 60 % Ausb. zum Trisaccharid **7** umsetzen. ( $[\alpha_D^{22}] = +58^\circ$ ,  $c$  1.15,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Mit Halogenid-Ionen Katalyse <sup>5)</sup> unter Zusatz von Tetraethylammoniumchlorid verläuft diese Reaktion unbefriedigend.

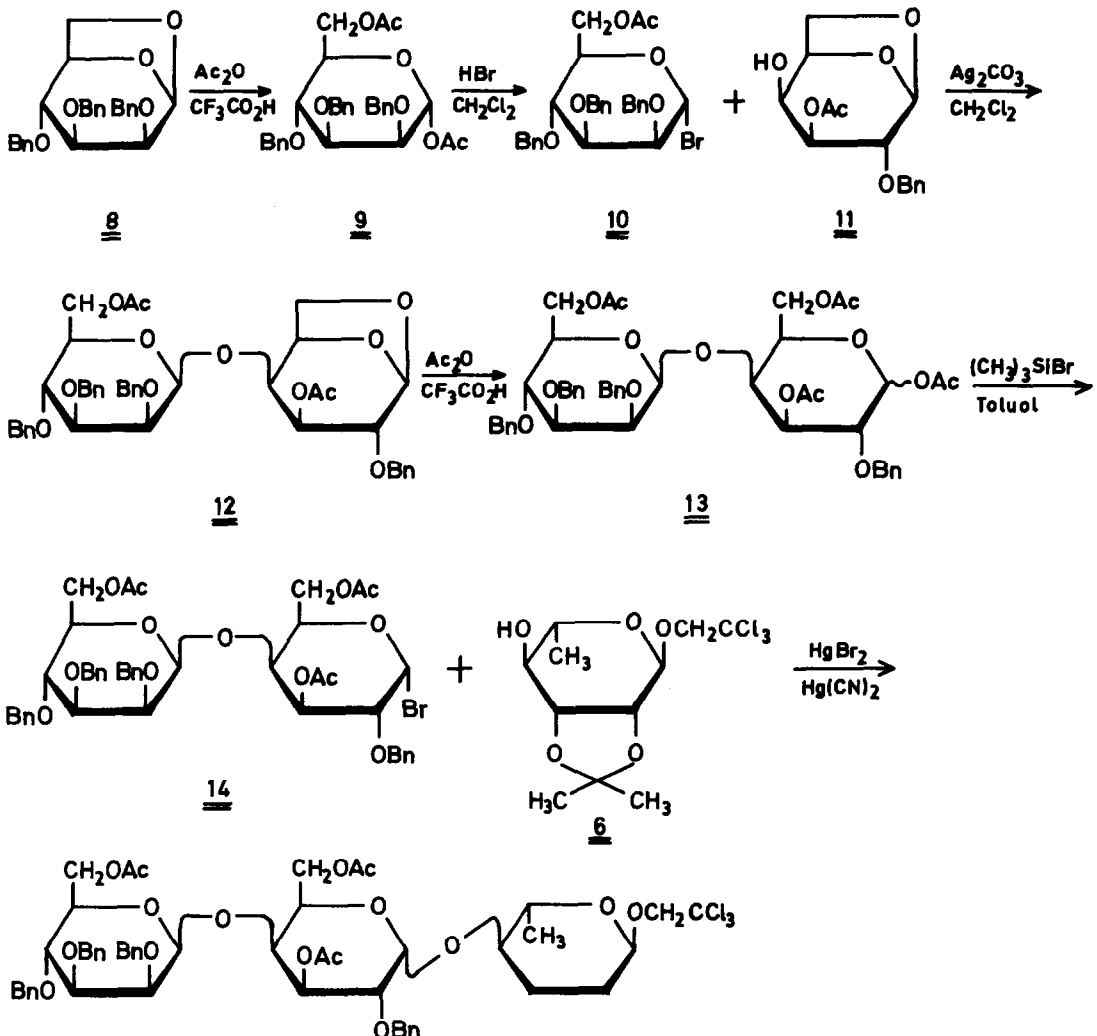
Für die Herstellung der schwierig zu erhaltenen  $\beta$ -D-Mannopyranosyl-Verknüpfung wurde bereits der Umweg vorgeschlagen, mit einem D-gluco-Derivat die hier leichter zu erhaltene  $\beta$ -D-glycosidische Bindung herzustellen. Anschließend wurde dann zur Umwandlung in eine manno-Einheit die 2-OH-Gruppe der gluco-Einheit zum Keton oxydiert und dieses durch stereoselektive Reduktion in die manno-Konfiguration überführt <sup>6)</sup>. Mit einem 2,3-Carbonatgeschützten Halogenid der D-Mannose können bisher  $\beta$ -D-Glycoside von einfachen Alkoholen und Aglyconen erhalten werden <sup>7)</sup>. Wir wählten als manno-Verbindung mit nicht nachbargruppenaktiver Schutzgruppe am C-2 den leicht aus 1,6-Anhydro- $\beta$ -D-mannopyranose darstellbaren Tri-O-Benzylether **8** <sup>8)</sup>.

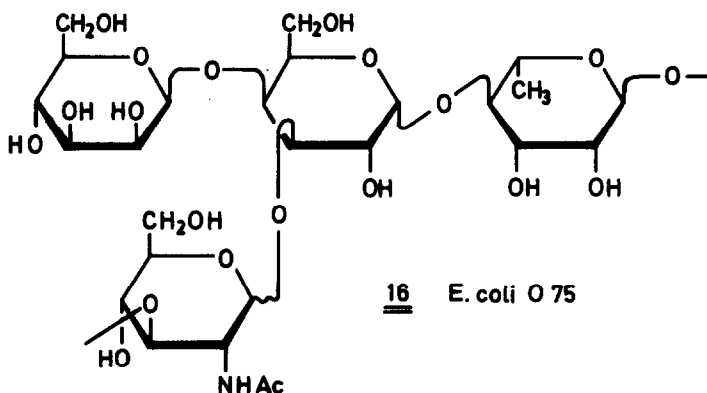
Durch Acetylyse von **8** ergibt sich in nahezu quantitativer Ausb. das Acetat **9**, das mit  $\text{HBr}$  in Methylenchlorid bei Raumtemp. das  $\alpha$ -Bromid **10** liefert. Bei Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  ergibt **10** mit Benzylalkohol stereoselektiv in 85 % Ausb.

das entsprechende Benzyl-6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- $\beta$ -D-mannopyranosid (C - 1 : 100,74 ppm;  $^1J$  (C-1, 1-H) = 154 Hz).

Unter absolut wasserfreien Bedingungen ist 10 bei Gegenwart von  $Ag_2CO_3$ /Drierite in Methylenchlorid auch mit der galacto-Einheit 11 umzusetzen. Es wird hierbei nur das  $\beta$ -Glycosid 12 erhalten, das in 40 % Ausb. isolierbar ist.

Die Acetolyse von 12 führt in entsprechender Weise zum Acetat 13, das mit Trimethylsilylbromid das  $\alpha$ -Bromid 14 ergibt. Dieses ist ein neuer, reaktiver Disaccharid-Halogenid-Baustein. Er lässt sich ebenfalls mit der L-rhamno-Komponente 6 umsetzen zum Trisaccharid 15. ( $[\alpha_D^{22}] = +9^\circ$ , c 0.83,  $CH_2Cl_2$ ). Bei Gegenwart von  $HgBr/Hg(CN)_2$  erhält man nur das  $\alpha$ -glycosidisch verknüpfte Produkt 15 in 65 % Ausb. Alle dargestellten Di- und Oligosaccharide wurden durch Elementaranalyse und Analyse ihrer 270 MHz NMR-Spektren in ihrer Struktur abgesichert.





Die hier entwickelten Reaktionsschritte sollen dazu dienen, die Synthese verschiedener "repeating units" von bakteriellen Polysacchariden zu ermöglichen, z.B. die Einheit 16, die in den O-spezifischen Seitenketten des Zellwand-Lipopolysaccharides von *Escherichia coli* O 75 vorkommt<sup>9,10</sup>). Die vorliegenden Ergebnisse stellen wesentliche Fortschritte auf dem Weg zu Synthesen von Oligosacchariden dar und versprechen eine vielseitige Anwendbarkeit.

#### Literatur

- 1) XV. Mitteilung der Reihe: "Bausteine von Oligosacchariden"  
XIV. Mittel.: H. Paulsen und Č. Kólař, Angew.Chem. im Druck
- 2) H. Paulsen und W. Stenzel, Chem.Ber. 111, 2334, 2348 (1978)
- 3) H. Paulsen, C. Kolar und W. Stenzel, Chem.Ber. 111, 2358, 2370 (1978)
- 4) H. Paulsen und A. Bünsch, unveröffentlichte Ergebnisse
- 5) R.U. Lemieux, K.B. Hendriks, R.V. Stick und K. James, J.Am.Chem.Soc. 97, 4056 (1975)
- 6) G. Ekborg, B. Lindberg und J. Lönngrén, Acta Chem.Scand. 26, 3287 (1972)
- 7) P.A.J. Gorin und A.S. Perlin, Can.J.Chem. 39, 2474 (1961)
- 8) J.M. Frechet und C. Schuerch, J.Am.Chem.Soc. 91, 1161 (1969)
- 9) C. Erbing, S. Svensson und S. Hammarström, Carbohydr.Res. 44, 259 (1975)
- 10) C. Erbing, L. Kenne, B. Lindberg und S. Hammarström, Carbohydr.Res. 60, 400 (1978)

(Received in Germany 11 August 1978; received in UK for publication 22 August 1978)