

SYNTHESE DER TETRASACCHARID-KETTEN DER TYPE 2 DER
DETERMINANTEN DER BLUTGRUPPENSUBSTANZEN A UND B ¹⁾

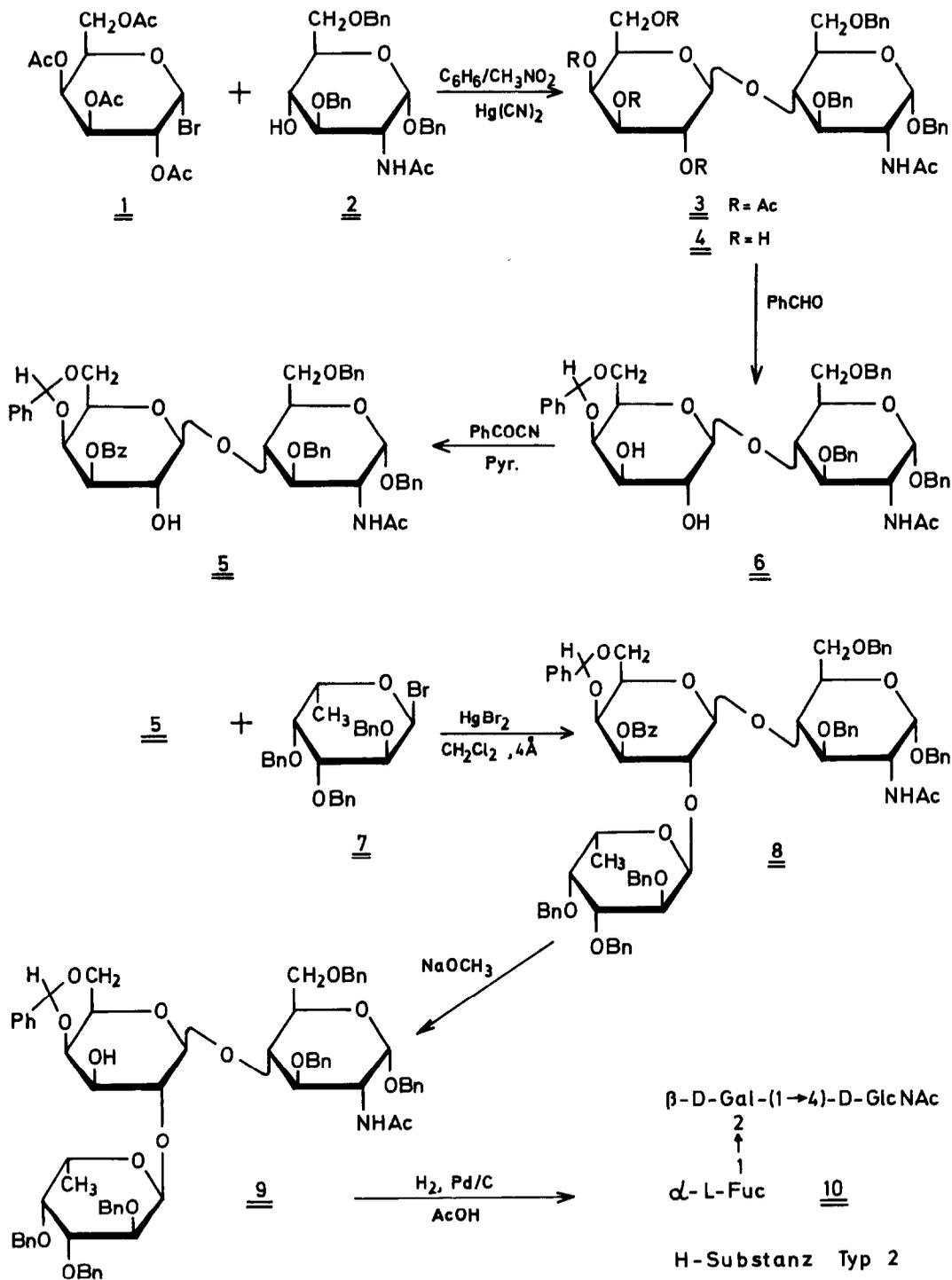
Hans Paulsen und Čeněk Kolář
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Martin Luther King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Von den Determinanten der Type 2 der Blutgruppensubstanzen wurden die Tetrasaccharidketten von A und B und die Trisaccharidkette von H synthetisiert

Bei den Blutgruppensubstanzen des A,B,H-Systems stellt die terminal gebundene Kohlenhydrat-Kette die determinante Struktur des Antigens dar, die für die hohe serologische Spezifität dieser Glycoproteine verantwortlich ist. Wie wir kürzlich berichteten, ist uns die Synthese der Oligosaccharid-Determinanten der Blutgruppensubstanzen der Type 1 des A,B,H-Systems gelungen²⁾. Die synthetisierten Oligosaccharide zeigen im Hämagglutinations-Inhibitionstest mit Antikörpern oder Lectinen eine entsprechende selektive Hemmwirkung³⁾. Aufbauend auf die bei dieser Synthese erarbeiteten Reaktionsschritte und Reaktionswege ist es uns jetzt gelungen, auch die Oligosaccharid-Determinanten der Type 2 der Blutgruppensubstanzen des A,B,H-Systems zu synthetisieren. Die Type 1 und 2 unterscheiden sich in der Verknüpfung der mittelständigen Galactose-Einheit mit dem "core"-ständigen N-Acetylglucosamin. Bei der Type 1 liegt eine β -1 \rightarrow 3-, bei der Type 2 eine β -1 \rightarrow 4-Verknüpfung vor.

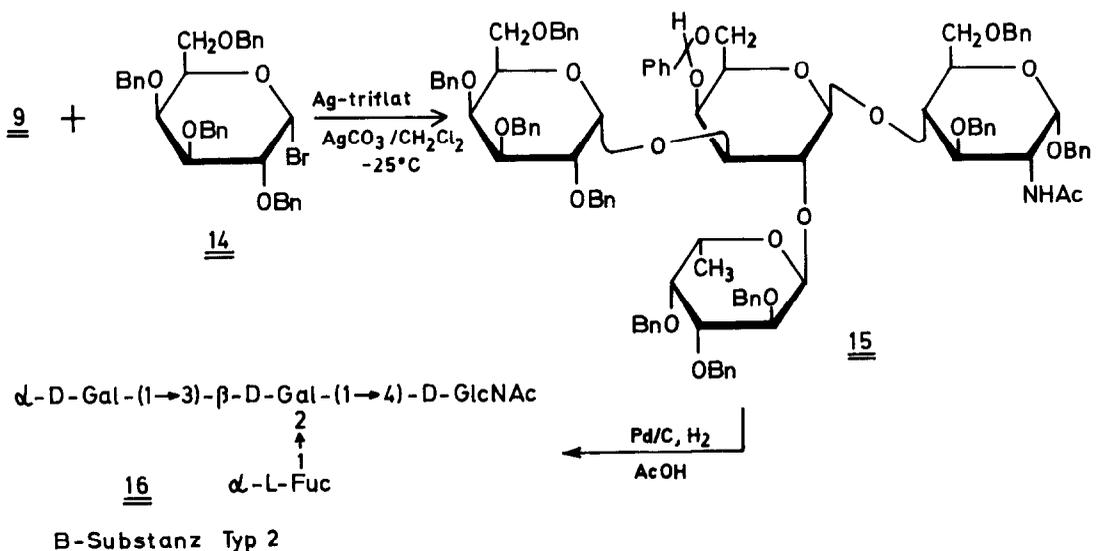
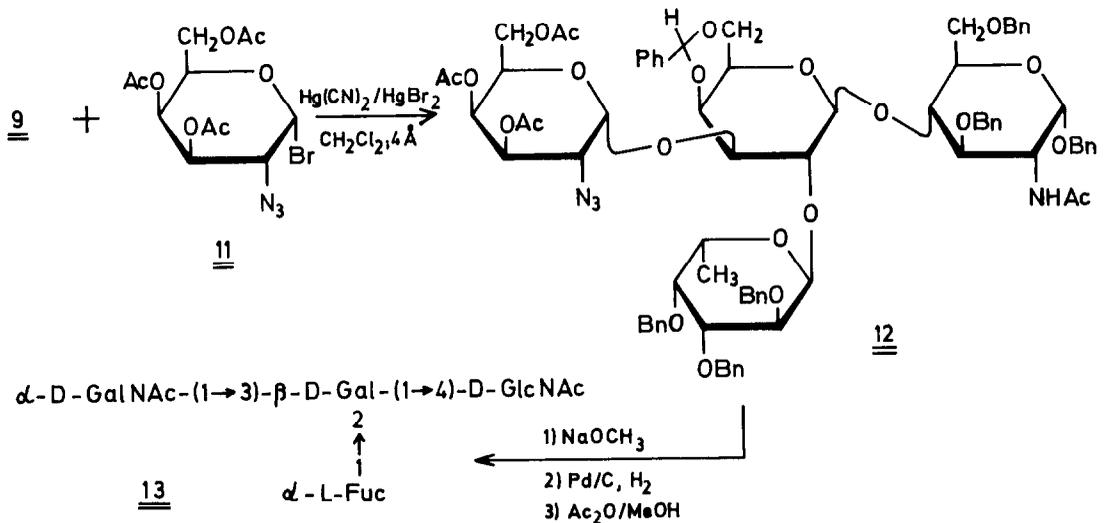
Das Ausgangsprodukt für die Synthesen ist das Disaccharid 3 ⁴⁾, das aus dem Halogenid 1 und dem partiell benzylierten Derivat 2 ⁵⁾ zugänglich ist. Nach unseren Erfahrungen erhält man eine gute Ausbeute an 3 (78 %) nur dann, wenn man zu 2 zwei Moläquivalente von 1 bei 60° C in Benzol/Nitromethan 1 : 1 langsam zutropfen läßt. Als Säurefänger wird hierbei Quecksilber(II)cyanid eingesetzt. Man erhält auf diesem Wege ein reines β -glycosidisch verknüpftes Produkt 3. Nach Entacetylierung von 3 zu 4 wird 4 in einer ähnlichen Reaktionsfolge, wie wir es bei der Synthese der Determinante Type 1 durchgeführt haben, selektiv blockiert. Die Umsetzung von 4 mit Benzaldehyd führt zum Benzyliden-Derivat 6 (80 %), Schmp. 175° C, $[\alpha]_D^{20} = +76.5^\circ$ (c = 1.05 in Chloroform). In 6 ist wiederum die 3'-OH-Gruppe reaktiver als die 2'-OH-Gruppe ⁶⁾. Mit Benzoylcyanid erhält man daher das selektiv blockierte Derivat 5 (88 %), Schmp. 177° C, $[\alpha]_D^{20} = +118.8$ (c = 1.05 in Chloroform).

Für die Anknüpfung der L-Fucose-Einheit an 5 bevorzugen wir den direkten Einsatz des Halogenids 7. Zwar ist 5 weniger reaktiv als die entsprechende β -1 \rightarrow 3-verknüpfte Einheit, so daß das Verfahren der Halogenid-Ionen-Katalyse mit Tetraethylammoniumbromid und Molekularsieb 4 Å nur 50 % Ausbeute liefert. Nach dem Verfahren der effektiveren Quecksilber-Halogenid-Katalyse ^{3,7)} mit Quecksilber(II)bromid in Methylenchlorid bei



Gegenwart von Molekularsieb 4 Å als Säurefänger wird jedoch in guter Ausbeute 9 erhalten, wobei nur das α -L-Fucosid entsteht: (80 %), $[\alpha]_D^{20} = +38.4^\circ$ ($c = 0.99$ in Chloroform). Durch selektive alkalische Hydrolyse ist die 3'-OBz-Gruppe abspaltbar, und man erhält das für die weiteren Synthesen benötigte Trisaccharid 9 (76 %), $[\alpha]_D^{20} = +9.06^\circ$ ($c = 1.06$ in Chloroform). Die hydrogenolytische Entblockierung von 9 führt zu der bekannten Determinante der H-Substanz Type 2 10 ⁸⁾.

Die 3'-OH-Gruppe in 9 ist ebenfalls weniger reaktiv als bei der entsprechenden Verbindung der Type 1. Es gelingt jedoch, 9 mit dem Azido-Halogenid 11 unter den Bedingungen der effektiveren Quecksilber-Halogenid-Katalyse (Quecksilber(II)cyanid/Quecksilber(II)bromid 1 : 1 in Methylenechlorid mit



Molekularsieb 4 Å) in guter Ausbeute unter ausschließlicher Bildung der α -glycosidischen Bindung zum Tetrasaccharid 12 umzusetzen (88 %), $[\alpha]_D^{20} = +47.6^\circ$ ($c = 0.95$ in CHCl_3). Die Entblockierung von 12 erfolgt stufenweise. Alkalisch sind die Acetylgruppen abspaltbar. Durch Hydrogenolyse werden die Benzyl- und Benzylidengruppen entfernt. Die bei der Hydrierung aus der Azidogruppe gebildete Aminogruppe muß dann acetyliert werden. Als Produkt erhält man dann die gewünschte A-Substanz Type 2 13 (88 %), $[\alpha]_D^{20} = +21.3^\circ$ (0.5 in Wasser). Aus Blutgruppensubstanz A wurde diese Einheit von Morgan et al. 9) durch Abbau isoliert. ($[\alpha]_D^{22} = +18^\circ$ ($c = 0.5$ in Wasser)).

Das Trisaccharid 9 ließ sich ebenfalls direkt mit dem Galacto-Halogenid 14 zur α -verknüpften Verbindung umsetzen. Hierfür war allerdings die Katalyse mit Quecksilber(II)bromid nicht ausreichend, um eine hohe Ausbeute zu erhalten. Setzt man aber 9 mit 14 bei Gegenwart von Silbercarbonat/Silbertriflat in Methylenchlorid bei -25°C um, so ist in 82 % das Tetrasaccharid 12 ($[\alpha]_D^{20} = +27.8^\circ$ ($c = 1.06$ in Chloroform)) zu erhalten. Bei diesen tiefen Temperaturen reagiert unter dem Einfluß der Silbertriflat-Katalyse nur das mit 14 im Gleichgewicht befindliche β -Halogenid. Das α -Halogenid 14 ist unter diesen Bedingungen unreaktiv. Man erhält so bei der Glycosid-Synthese nur das α -glycosidisch verknüpfte Produkt. Das Tetrasaccharid 15 läßt sich in einem Schritt durch Hydrogenolyse entblockieren. Auf diesem Weg gelangt man zur Determinante der B-Substanz Type 2 16. (90 %, $[\alpha]_D^{20} = 14.5^\circ$ in Wasser). Auch diese Sequenz ist als Spaltprodukt von Morgan et al. 9) aus Blutgruppensubstanz B erhalten worden $[\alpha]_D^{22} = +12^\circ$ ($c = 0.5$ in Wasser).

Es stehen somit jetzt die synthetischen Determinanten der Type 1 und 2 des ABH-Systems für vergleichende immunologische Tests zur Verfügung, über die an anderer Stelle berichtet wird.

Frau H. Nürnberger danken wir sehr für ihre Hilfe bei den Untersuchungen.

Literatur

- 1) XIX. Mitteilung der Reihe: "Bausteine von Oligosacchariden".
XVIII. Mitteilung: H. Paulsen und H. Böttcher, Chem.Ber. im Druck
- 2) H. Paulsen und Č. Kolář, Angew.Chem., 90, 823 (1978)
Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 17, 771 (1978)
- 3) H. Paulsen und Č. Kolář, Chem.Ber. im Druck
- 4) P. Sinaý, IX. International Symposium on Carbohydrate Chemistry, London '78
- 5) J.C. Jacquinet, J.M. Petit und P. Sinaý, Carbohydr.Res., 38, 305 (1974)
- 6) S.A. Abbas und A.H. Haines, Carbohydr.Res., 39, 358 (1975)
- 7) H. Paulsen und O. Lockhoff, Tetrahedron Lett. 1978, 4027
- 8) J.C. Jacquinet und P. Sinaý, Tetrahedron, 32, 1693 (1976)
- 9) T.J. Painter, W.M. Watkins und W.T.J. Morgan, Nature, 206, 594 (1955)

(Received in Germany 27 April 1979)