

SYNTHESE DER L-GLYCERO-D-MANNO-HEPTOSE

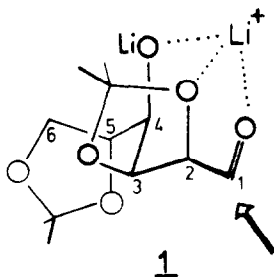
Hans Paulsen,^{*} Matthias Schüller, Mina A. Nashed, Axel Heitmann
und Hartmut Redlich

Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13 (Bundesrepublik Deutschland)

Abstract: Chain extension of 2,3:5,6-di-O-isopropylidene-D-manno-furanose 2 with 2-lithio-1,3-dithiane gives stereoselectively a derivative of D-glycero-D-galacto-heptose 3. Conversion of the heptose 2 by reduction of the aldehyde function and oxidation of the 7-OH group yields the D-glycero-D-manno-heptose 18.

Die L-Glycero-D-manno-heptose 18 ist ein wesentlicher Baustein der inneren Core-Region von Lipopolysacchariden gramnegativer Bakterien. Sie ist über die 3-Desoxy-D-manno-octulosonsäure (KDO) an das Lipoid A gebunden und bildet ein verzweigtes Trisaccharid aus drei Heptose-Einheiten¹⁾. Während die endständigen O-spezifischen Ketten bei Bakterien stark variieren und den Sero-Typ der Bakterien bestimmen, ist dagegen die Core-Region von verwandten Bakterien, z.B. Salmonella oder Escherichia coli, weitgehend ähnlich aufgebaut¹⁾. Die frei vorliegenden Abschnitte des Core-Bereiches sind auch immunogen und Antikörper könnten somit innerhalb der Gattung kreuzreagieren²⁾. Die Synthese von Sequenzen der Core-Region, die L-Glycero-D-manno-heptose enthalten, ist somit von Bedeutung. Hierfür ist zunächst eine bessere Zugänglichkeit dieses Bausteines notwendig³⁾.

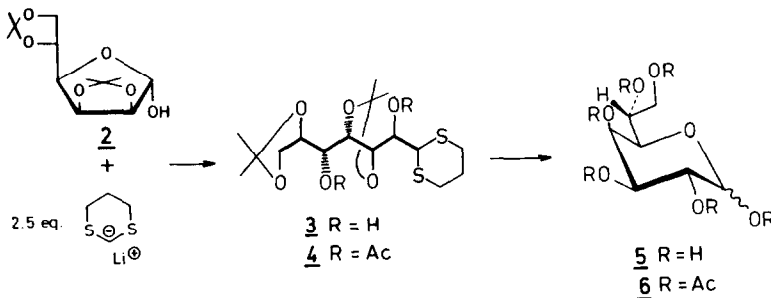
Nach dem von Redlich und Thormählen⁴⁾ entwickelten Prinzip der stereoselektiven Kettenverlängerung sollte das Derivat 2 der D-Mannose ein gutes



Ausgangsmaterial zur Synthese der gewünschten Heptose sein. Bei der Umsetzung

von 2 mit 2-Lithio-1,3-dithian in Tetrahydrofuran ist eine Chelatisierung des Lithium zu erwarten, so daß der Angriff auf die Carbonylgruppe von 1 stereoselektiv von der Si-Seite erfolgen würde. Das zu erwartende Produkt wäre eine D-Glycero-D-galacto-heptose. Um zur L-Glycero-D-manno-heptose 18 zu gelangen, ist eine Umkehrung des Moleküls durch Austausch der Aldehydgruppe am C-1 mit C-7 notwendig.

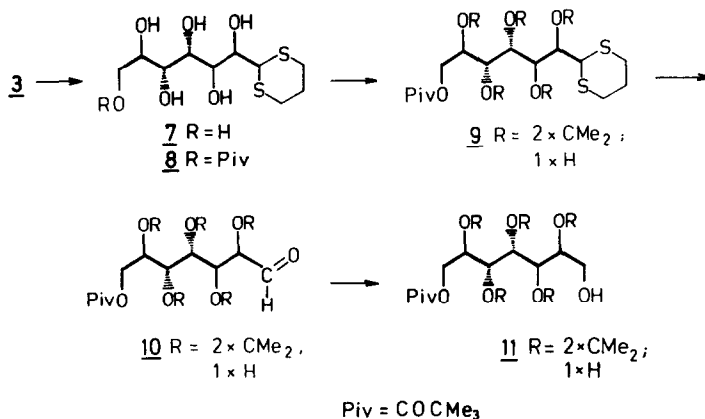
Die Umsetzung von 2 mit 2-Lithio-1,3-dithian führt diastereoselektiv in 77% Ausbeute zu dem Additionsprodukt 3, das sich zum Diacetat 4 acetylieren läßt. Zur Prüfung der Konfiguration am C-2 wird 4 entschwefelt und die Isopropylidengruppen abgespalten. Man gelangt zur Heptose 5, die zu 6 acetyliert wird. Von 6 sind die α - und β -Anomeren isolierbar und die Konfiguration läßt sich $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch festlegen. Es ergeben sich für $J_{2,3}$ jeweils große Kopplungen von 10.5 Hz, was eindeutig für die erwartete D-Glycero-D-galacto-Konfiguration spricht.



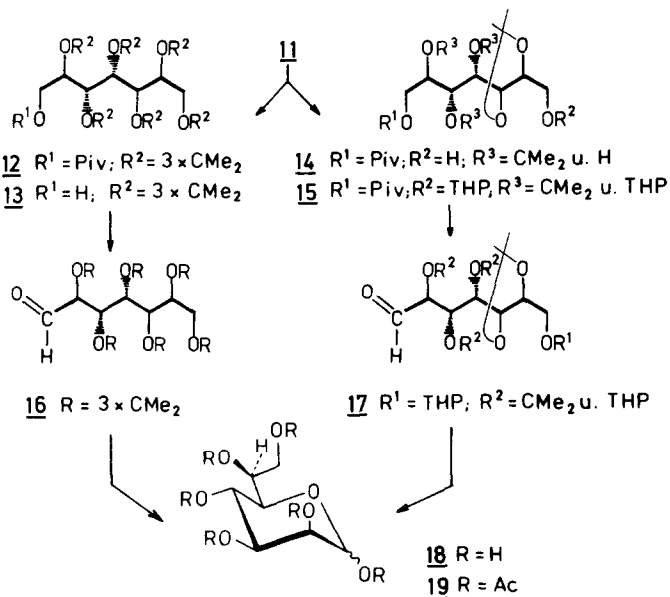
Zur Umkehrung des Moleküls werden die Isopropylidengruppen von 3 abgespalten (85%) und selektiv an 7-OH eine Pivaloylgruppe eingeführt (74%). Die Umsetzung von 8 mit Dimethoxypropan führt zur Diisopropyliden-Verbindung 9 (98%), bei der die Stellung der Isopropylidengruppen nicht genau festzulegen ist. Nach der Entschwefelung durch alkylierende Hydrolyse mit Methyljodid⁵⁾ wird der Aldehyd 10 erhalten, der sich mit Natriumcyanoborhydrid zum Heptit-Derivat 11 reduzieren läßt. Mit Dimethoxypropan wird 11 direkt weiter umgesetzt. Man erhält ein Gemisch bestehend aus der Triisopropyliden-Verbindung 12 und den beiden Diisopropyliden-Verbindungen 14 (Gesamtausb. 75%, bezogen auf 9), welches chromatographisch einfach zu trennen ist.

In 12 liegen ein Isopropyliden-Fünfring und zwei Isopropyliden-Sechsringe vor, deren Stellungen jedoch nicht zu ermitteln sind. Die Ringgrößen werden anhand der charakteristischen chemischen Verschiebungen der quartären C-Atome im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bestimmt⁶⁾. Das Hauptprodukt von 14 ist die 2,3:5,6-Di-

isopropyliden-Verbindung. Vor der Oxidation wird 14 in das Tetrahydro-pyranyl-Derivat 15 überführt.



Nach Abspaltung der Pivaloyl-Gruppe in 12 und 15 können die Verbindungen 13 und 17 der Oxidation unterworfen werden. Mit n-Propylmagnesiumbromid wird 13 in das Brommagnesiumalkoxid von 13 überführt. Dieses läßt sich mit



1,1'-(Azodicarbonyl)-dipiperidin in Tetrahydrofuran zum Aldehyd 16 oxidieren⁷⁾. Mit dem Produkt 15 ist die Oxidation zum Aldehyd 17 analog durchzuführen.

Die Oxidationsprodukte werden mit Trifluoressigsäure behandelt, wobei unter Abspaltung der Schutzgruppen sowohl aus 16, wie auch aus 17 die L-Glycero-D-manno-heptose 18 zu erhalten ist. Sie ergibt nach Peracetylierung ein Hexaacetat 19 als Anomerengemisch in 68% bezogen auf 16. Durch Chromatographie sind beide Anomeren zu trennen und in kristalliner Form zu isolieren. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren beider Hexaacetate stehen mit der angegebenen Struktur in bester Übereinstimmung. Durch Zemplén-Entacetylierung von 19 ist die Heptose 18 in reiner Form zu erhalten⁸⁾. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +14.1^\circ$ ($c = 1.23$, H_2O).

Literatur:

- 1) L. Anderson und F.M. Unger (Eds.), Bacterial Lipopolysaccharides, ACS Symposium Series 231, Washington D.C. 1983.
- 2) H. Brade und C. Galanos, Infect. Immun. 42, 250 (1983).
- 3) M. Teuber, R.D. Bevill und M.J. Osborn, Biochemistry 7, 3303 (1968); A. Gateau-Olesker, A.M. Sepulchre, G. Vass und S.D. Gero, Tetrahedron 33, 393 (1977).
- 4) H. Redlich und S. Thormählen, Tetrahedron Lett., vorstehende Publikation.
- 5) B.-T. Gröbel und D. Seebach, Synthesis 1977, 357.
- 6) J.G. Buchanan, A.R. Edgar, D.I. Rawson, P. Shahidi und R.H. Wightman, Carbohydr. Res. 100, 75 (1982).
- 7) K. Narasaka, A. Morikawa, K. Saigo und T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. 50, 2773 (1977).
- 8) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) in D_2O von 18, β -Form: $\delta = 3.23$ (dd, 1 H, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, $J_{5,6} = 1.8$ Hz, 5-H), 3.83 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 3.4$ Hz, 2-H), 3.88 (ddd, 1 H, $J_{6,7a} = 6.4$ Hz, $J_{6,7b} = 6.4$ Hz, 6-H), 4.77 (d, 1 H, $J_{1,2} = 1.0$ Hz, 1-H).

(Received in Germany 3 May 1985)