

Preliminary communication

Darstellung von β -glycosidisch verknüpften Sacchariden der 2-Amino-2-desoxy-D-mannose und der 2-Amino-2-desoxy-D-mannuronsäure *

HANS PAULSEN und JENS PETER LORENTZEN

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

(Eingegangen am 6. März 1984; angenommen am 27. April 1984)

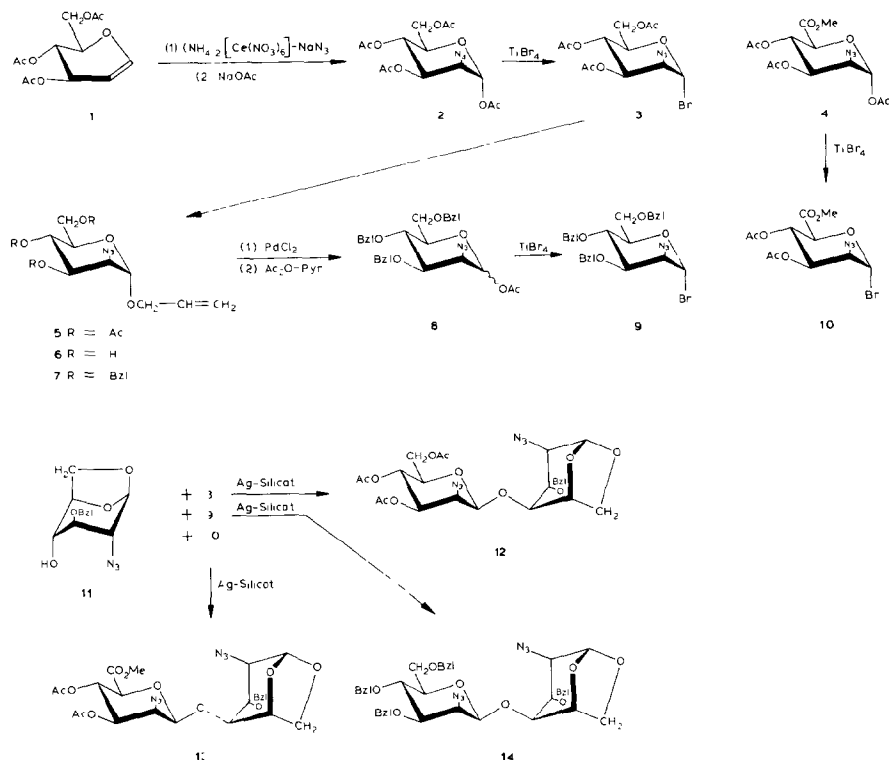
In jüngster Zeit wurden 2-Acetamido-2-desoxy-D-mannose und 2-Acetamido-2-desoxy-D-mannuronsäure sehr zahlreich in Zellwandbestandteilen von grampositiven und gramnegativen Bakterien identifiziert². Beide Verbindungen sind in der Regel β -glycosidisch am Aufbau von Kapselpolysacchariden², Lipopolysacchariden, Teichuronsäure und Teichonsäure³ beteiligt. Von besonderem Interesse ist das Enterobakterielle Common Antigen⁴ (ECA), dem als Lipopolysaccharid-Hapten fast aller bekannten Enterobakterien⁵ die Trisaccharid "repeating unit" [$\rightarrow 4$]- β -D-ManpNAcA-(1 $\rightarrow$ 4)- α -D-GlcpNAc-(1 $\rightarrow$ 3)-D-Fucp4NAc-(1 $\rightarrow$) zu Grunde liegt⁶. Die Einheit β -D-ManpNAc(1 $\rightarrow$ 4)-D-GlcpNAc ist bei verschiedenen Bakterien die Verbindungsstelle zwischen Teichonsäure und dem Peptidoglycan³.

Die Herstellung einer β -glycosidischen Verknüpfung in der D-manno-Reihe ist nach unseren Überlegungen nur ohne Nachbargruppenbeteiligung in heterogener Phase⁷ möglich, da unter diesen Bedingungen eine unerwünschte *in situ* Anomerisierung des eingesetzten Glycosylhalogenides weitgehend vermieden wird⁸. Das Glycosylhalogenid muss eine hohe Reaktivität besitzen und die OH-Gruppe des Glycosylakzeptors darf nicht zu wenig reaktiv sein⁹. Zur β -glycosidischen Verknüpfung von 2-Amino-2-desoxy-D-mannose kommt mit nicht nachbargruppenaktiven Substituenten nur die 2-Azido-2-desoxy-D-mannose in Frage. Da die 2-Azido-Gruppe die Reaktivität des Glycosylhalogenides als Glycosyldonor verringert¹⁰, liegen im Vergleich zur ohnehin schon schwierigen Herstellung der β -glycosidischen Verknüpfungen von D-Mannose erschwerte Bedingungen vor.

Wichtig ist somit eine gute Zugänglichkeit der 2-Azido-2-desoxy-D-mannose. Die Azidonitrrierung des 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,5-anhydro-2-desoxy-D-arabino-hex-1-enitols (1) bei Raumtemperatur liefert nach Lemieux und Ratcliffe¹¹ ein Gemisch von D-manno- und D-gluco-Verbindung im Verhältnis 1:2. Führt man jedoch die Azidonitrrierung bei -40° durch, so steigt der D-manno-Anteil stark an. In Acetonitril beträgt das Verhältnis von D-manno- zu D-gluco-Verbindung dann 1.5 – 1.0:1, in Ethylacetat–Acetonitril 3:1 (v/v) ist es mit 3.0 – 2.5:1 noch weiter zur D-manno-Form verschoben. Nach Über-

*LVII. Mitteilung der Serie "Bausteine von Oligosacchariden". LVI. Mitteil. siehe Zit. 1.

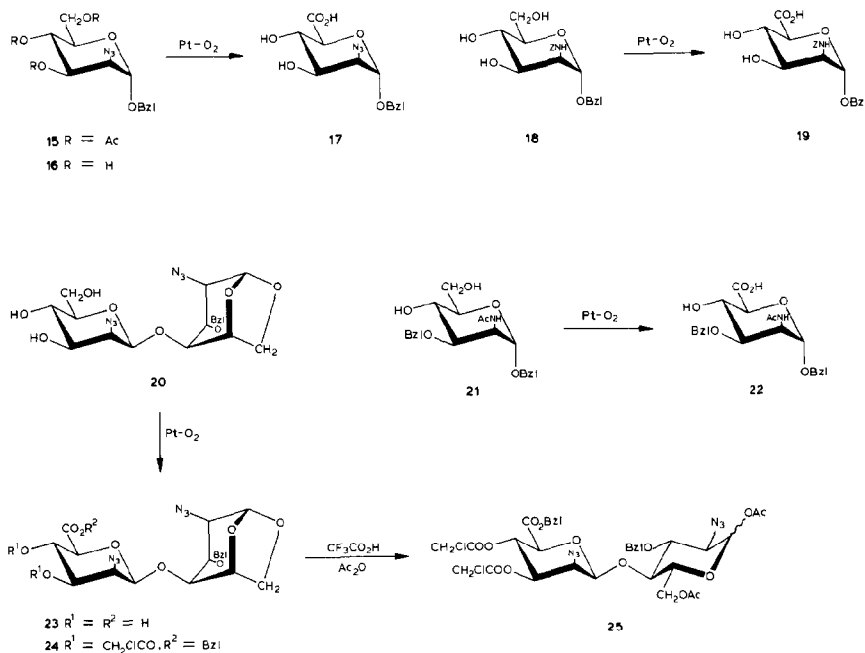
führung des Azidonitrats in 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-mannopyranose (2) ist daraus die *D*-manno-Komponente in 44% direkt durch Kristallisation zu gewinnen.



Aus 2 ist mit Titantetrabromid¹² das 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-mannopyranosylbromid (3) erhältlich. Das wesentlich reaktivere 3,4,6-Tri-*O*-benzylbromid 9 ist über das Allylglycosid 5 erhältlich, das durch Glycosidierung von 3 dargestellt werden kann. Entacetylierung von 5 zu 6 und Benzylierung ergibt 7, das durch Entallylierung in 8 überführt werden kann, das gleichfalls mit Titantetrabromid 9 liefert. Über das durch Azidonitrung nur in sehr geringer Ausbeute zugängliche Uronsäure-Derivat¹³ 4 wurde entsprechend mit Titantetrabromid das Methyl-(3,4-di-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy-mannopyranosylbromid)uronat (10) dargestellt.

Als Glycosylakzeptor erwies sich 1,6-Anhydro-2-azido-3-*O*-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose (11) am günstigsten, da deren OH-4-Gruppe genügend reaktiv war⁹. Die Reaktion von 3 mit 11 bei Gegenwart von Silbersilicat⁷ in Toluol führte zu einem Gemisch der anomeren Glycoside (β : $\alpha \sim 1,6:1$) in 78%. 1,6-Anhydro-2-azido-3-*O*-benzyl-2-desoxy-4-*O*-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranose (12) $\{[\alpha]_D^{20} -27.8^\circ (c 1.64, \text{Chloroform}); J_{C-1,H-1} 159.4 \text{ Hz}\}$ ist leicht von dem entsprechenden α -glycosidisch verknüpften Produkt $\{[\alpha]_D^{20} +39.5^\circ (c 1.54, \text{Chloroform})\}$ chromatographisch abtrennbar. Das reaktivere Bromid 9 reagierte dagegen mit 11 in Dichlormethan bei Gegenwart von Silbersilicat einheitlich in 79% zum β -glycosidisch verknüpften Disaccharid 14 $\{[\alpha]_D^{20} -13.5^\circ (c 1.68, \text{Chloroform}); J_{C-1,H-1} 157.0 \text{ Hz}\}$. Es stehen somit zwei funktionalisierbare Disaccharide (12 und 14) für weitere Blocksynthesen zur Verfügung.

Das Bromid **10** erwies sich im Vergleich zu **3** als noch weniger reaktiv. Bei Gegenwart von Silbersilicat erhält man aus **10** und **11** ein Anomerengemisch ($\beta:\alpha \sim 4,8:1$) in nur 35% mit einer Reihe von Nebenprodukten **13**: $[\alpha]_D^{20} -52.3^\circ$ (*c* 1.2, Chloroform); $J_{C-1,H-1}$ 159.5 Hz}. Die Uronsäure-Derivate scheinen somit für Glycosidsynthesen allgemein ungünstiger zu sein.



Für die Gewinnung von 2-Azido-2-desoxy-D-mannuronsäure-Derivaten kam das von uns entwickelte Verfahren der katalytischen Oxidation¹⁴ mit Sauerstoff am Platinkontakt in Frage. Es gelang uns, Benzyl-2-azido-2-desoxy- α -D-mannopyranosid (**16**), das über **15** aus **3** zugänglich ist, durch selektive katalytische Oxidation in wässriger Lösung bei Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat und Adams-Katalysator in 75% in (Benzyl-2-azido-2-desoxy- α -D-mannopyranosid)uronsäure (**17**) $\{[\alpha]_D^{20} +74.1^\circ$ (*c* 1.01, Methanol)} zu überführen. Wichtig ist allerdings, dass Sauerstoff und Katalysator mit einem Turborührer in hoch disperser Phase verteilt werden. Die Benzyloxycarbonyl-Verbindung **18** war dagegen nur in 55% in **19** $\{[\alpha]_D^{20} +39.9^\circ$ (*c* 0.57, 1,4-Dioxan)} zu überführen¹⁵. Es gelingt aber, das benzylierte Acetamido-Derivat **21** unter identischen Bedingungen in 98% in die Uronsäure **22** $\{[\alpha]_D^{20} +37.4^\circ$ (*c* 1.23, Aceton)} umzuwandeln. Die Verbindungen **17**, **19** und **22** sind als Bausteine für die uronsäurehaltigen "repeating units" von grossem Interesse.

Es gelingt auch, das durch Entacetylierung aus **12** gewonnene Disaccharide **20** katalytisch unter identischen Bedingungen zu oxidieren. Man gelangt in 82% zum uronsäurehaltigen Disaccharid **23**, das durch Veresterung und Acylierung in 1,6-Anhydro-2-azido-3-O-benzyl-4-O-[benzyl-(2-azido-3,4-di-O-chloracetyl-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)uronat]-2-desoxy- β -D-glucopyranose (**24**) $\{[\alpha]_D^{20} -40.4^\circ$ (*c* 0.70, Chloroform)} überführbar ist. Durch Acetolyse von **24** gelangt man zur funktionalisierten 1,6-Di-O-acetyl-2-azido-3-O-benzyl-4-O-[benzyl-(2-azido-3,4-di-O-chloracetyl-2-desoxy-

β -D-mannopyranosyl)uronat]-2-desoxy- α,β -glucopyranose (25). Diese stellt einen uronsäurehaltigen Baustein dar, der für Blocksynthesen von synthetischen Haptenen, wie z.B. ECA, bestens geeignet ist.

LITERATUR

- 1 H. Paulsen und M. Paal, *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- 2 H. J. Jennings, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 41 (1983) 155–208.
- 3 N. Kojima, Y. Araki und E. Ito, *Eur. J. Biochem.*, 132 (1983) 207–213.
- 4 C. M. Kunin, *J. Exp. Med.*, 118 (1963) 565–586.
- 5 H. Mayer und G. Schmidt, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 85 (1979) 99–153.
- 6 C. Lugowski, E. Romanowska, L. Kenne und B. Lindberg, *Carbohydr. Res.*, 118 (1983) 173–182.
- 7 H. Paulsen und O. Lockhoff, *Chem. Ber.*, 114 (1981) 3102–3114.
- 8 H. Paulsen, *Angew. Chem.*, 94 (1982) 184–201; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 21 (1982) 155–173.
- 9 H. Paulsen und R. Lebuhn, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1047–1072.
- 10 H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell und W. Stenzel, *Carbohydr. Res.*, 64 (1978) 339–364.
- 11 R. U. Lemieux und R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.*, 57 (1979) 1244–1251.
- 12 H. Paulsen und A. Bünsch, *Carbohydr. Res.*, 100 (1982) 143–167.
- 13 E. Darakas, H. Hultberg, K. Leontein und J. Lönngren, *Carbohydr. Res.*, 103 (1982) 176–180.
- 14 K. Heyns und H. Paulsen, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 17 (1962) 169–221.
- 15 N. G. Kundu, J. F. Crawford, B. Prajsnar, E. J. Reed und S. Rosenthal, *Carbohydr. Res.*, 12 (1970) 225–232.