



УДК 547.455.22'118.057

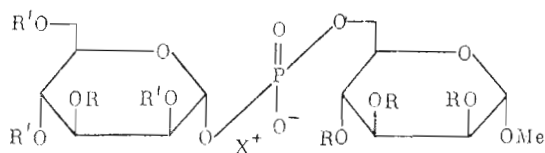
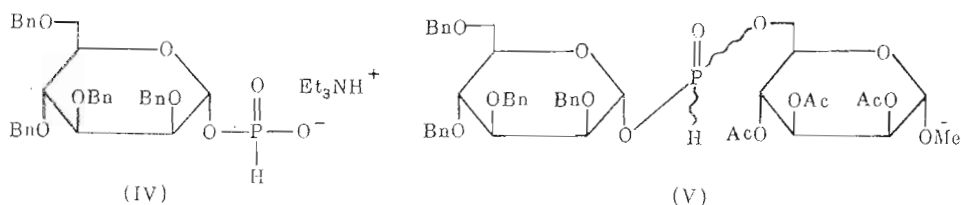
СИНТЕЗ ГЛИКОЗИЛФОСФАХАРОВ ЧЕРЕЗ ГЛИКОЗИЛВОДОРОДФОСФОНАТЫ

Шиколаев А. В., Шибачев В. Н., Кочетков Н. К.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва

Поли(гликозилфосфаты) являются функционально важными компонентами клеточной стенки (или капсулы) таких микроорганизмов, как *Staphylococcus lactis*, *Micrococcus lysodeikticus*, *Streptococcus pneumoniae* и др., а также некоторых видов дрожжей [1]. Эти гликоконъюгаты представляют собой регулярные биополимеры, построенные из повторяющихся моно- или олигосахаридных звеньев, соединенных фосфодиэфирными связями через полуацетальную гидроксильную группу при С1 одного звена и один из спиртовых гидроксидов другого. Разработка подходов к химическому синтезу таких соединений включает на начальном этапе поиск эффективных способов получения составляющих их фрагментов — гликозилфосфахаров. Использование для этих целей фосфатного диэфирного (см. [2, 3] и цитированные там работы) и фосфитного триэфирного методов [4, 5], как правило, сопровождается протеканием подобных реакций на стадии конденсации или при многостадийном удалении защитных групп и приводит к невысоким суммарным выходам целевых фосфодиэфиров.

Недавно появились данные [6–8] о новом методе синтеза олигонуклеотидов — водородфосфонатом, который основан на промежуточном образовании диэфиров фосфористой кислоты* и их последующем окислении. В настоящей публикации мы сообщаем о распространении этого подхода на получение гликозилфосфахаров на примере синтеза фосфодиэфира (I) — производного 6-О-(α -D-маннопиранозилфосфо)- α -D-маннопиранозы, являющейся иммунодоминантным фрагментом фосфоманнана клеточной стенки дрожжей *Kloeckera brevis* [10]. Промежуточными соединениями при этом являлись гликозилводородфосфонат (IV) и диэфир (V).



(VI) $R = \text{Ac}$, $R' = \text{Bn}$, $X = \text{Et}_3\text{NH}^+$; Bn — бензил

(I) $R = R' = \text{H}$, $X = \text{Na}$

* Согласно номенклатуре, предлагаемой в монографии [9], этот подход можно называть «гидрофосфорильным».

Химические сдвиги ^1H и ^{31}P (д. м. д.) и константы спин-спинового взаимодействия (Гц) соединений (I), (IV) – (VI)

Соединение	$\text{H}1'$	$^2J_{\text{H,H}}$	$^2J_{\text{H,P}}$	HP	$^1J_{\text{H,P}}$	$\rho(\text{Гц})$
IV	5,75	1,85	8,1	6,90	640	1,56
V	5,83	1,85	6,5	6,92	726	6,81
	5,94	1,50	7,3	6,98	720	7,46
VI	5,80	2,00	7,1	—	—	-1,50
I	5,46	2,90	11,0	—	—	-0,87

Исходными в синтезе служили 2,3,4,6-тетра-О-бензил- α -D-маннопираноза (II) [11] и метил-2,3,4-три-О-ацетил- α -D-маннопиранозид (III) [12]. Соединение (IV) было получено из производного (II) при действии триимидазолидофосфита (образуется *in situ* из PCl_3 , имидазола и Et_3N в CH_3CN) в течение 35 мин при 0°C и последующем гидролизе имидазолидных групп с выходом, близким к количественному ($[\alpha]_D^{20} + 14^\circ$). Наличие водородфосфонатной группы подтверждалось данными ^1H - и ^{31}P -ЯМР-спектров (см. таблицу), α -конфигурация маннопиранозилфосфонатной связи — величиной $^1J_{\text{C,H}}$ 171 Гц для C1 (δ_{C} 93,7 м.д.).

Конденсация гликозилводородфосфоната (IV) и спиртового компонента (III) выполняли в пиридине в присутствии триметилацетилхлорида (3 экв., 30 мин, 20°C). Образовавшийся фосфонодиэфир (V) без выделения* окисляли действием 2% раствора I_2 в смеси пиридин — H_2O (98 : 2, 10 мин, 20°C). В результате получали защищенный маннозилфосфоманнозид (VI), который был выделен хроматографией на SiO_2 с выходом 70% ($[\alpha]_D^{20} + 30^\circ$, $\delta_{\text{C}1}$ 94,1 м.д., $^1J_{\text{C,H}}$ 169 Гц). Фосфонодиэфир (VI) был превращен далее в Na^+ -соль, дебензилирование которой гидролизом над 10%-ным Pd/C в смеси MeOH — тетрагидрофуран (1 : 1, 5 ч, 20°C) и деацетилирование обработкой Et_3N в водном MeOH (16 ч, 4°C) приводили к целевому метил-6-О-(α -D-маннопиранозилфосфо)- α -D-маннопиранозиду (I). Последний выделяли гель-фильтрацией на фрактогеле TSK HW-40(S) в воде с выходом 91% ($[\alpha]_D^{20} + 52^\circ$; $\delta_{\text{C}1}$ 97,1 м.д., $^1J_{\text{C,H}}$ 173 Гц, $^2J_{\text{C,P}}$ 7,3 Гц; $\delta_{\text{C}6}$ 65,7 м.д., $^2J_{\text{C,H}}$ 4,9 Гц).

Описанный выше подход к синтезу гликозилфосфосахаров представляется весьма привлекательным благодаря небольшому числу стадий, скорости протекания каждой из них и высокому суммарному выходу целевого продукта. Во время подготовки настоящего материала к печати появилось сообщение [13] о синтезе 2-ацетида-6-О-(2-ацетида-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозилфосфо)-2-дезоксид-D-глюкозы аналогичным способом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шибас В. Н. // Успехи биол. химии. 1982. Т. 23. С. 61—101.
2. Шибас В. Н., Джорунбекова Дж., Елисеева Г. И., Кочетков Н. К. // Биоорганическая химия. 1986. Т. 12. № 9. С. 1225—1233.
3. Шибас В. Н., Елисеева Г. И., Джорунбекова Дж., Кочетков Н. К. // Биоорганическая химия. 1987. Т. 13. № 7. С. 940—946.
4. Ogawa T., Seta A. // Carbohydr. Res. 1982. V. 110. № 1. P. C1—C4.
5. Westerdun P., Veeneman G. H., Marugg J. E., van der Marel G. A., van Boom J. H. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 10. P. 1211—1214.
6. Garegg P. J., Regberg T., Stawinski J., Strömberg R. // Chem. scr. 1985. V. 25. № 5. P. 280—282.
7. Garegg P. J., Lindh I., Stawinski J. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 34. P. 4051—4054.
8. Froehler B. C., Matteucci M. D. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 4. P. 469—472.
9. Нифантьев Э. Е. Химия гидрофосфорильных соединений. М.: Наука. 1983.
10. Thieme T. R., Ballou C. E. // Biochemistry. 1971. V. 10. № 22. P. 4121—4135.
11. Koto S., Morishima N., Miyata Y., Zen S. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1976. V. 49. № 9. P. 2639—2640.

* При попытке хроматографического выделения диэфира (V) наблюдалось частичное расщепление маннозилфосфонатной связи. Выход диастереомерной (по данным ЯМР, см. таблицу) смеси (V) составил 30% ($[\alpha]_D^{20} + 55^\circ$).

12. Кочетков Н. К., Дмитриев Б. А., Байрамова Н. Э., Николаев А. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1978. № 3. С. 652—656.
13. Westerduin P., Vecneman G. H., van der Marel G. A., van Boon J. H. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 51. P. 6271—6274.

Поступило в редакцию
3.VI.1987

GLYCOSYL PHOSPHOSUGARS
VIA GLYCOSYL HYDROGENPHOSPHONATES

NIKOLAEV A. V., SHIBAIEV V. N., KOCHETKOV N. K.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy
of Sciences of the USSR, Moscow*

Methyl 6-O-(α -D-mannopyranosylphospho)- α -D-mannopyranoside was synthesised by condensation of 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl hydrogenphosphonate and methyl 2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-mannopyranoside in the presence of trimethylacetyl chloride followed by oxidation of the intermediate H-phosphonate diester and deprotection.

Правила для авторов см. в № 1, 2, 6—1987 г.

Зав. редакцией Г. В. Ветрова

Адрес редакции: 117990, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова, 34, комн. 335

Телефон 135-97-27

Технический редактор А. В. Рудницкая

Сдано в набор 18.08.87	Подписано к печати 23.10.87	Т-05953	Формат бумаги 70×108 ¹ / ₄
Высокая печать	Усл. печ. л. 14,0	Усл. кр.-отг. 13,3 тыс.	Уч.-изд. л. 15,5
		Тираж 931 экз.	Бум. л. 5,0
		Зак. 750	

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Наука»,
103717 ГСП, Москва, К-62, Подсосенский пер., 21
2-я типография издательства «Наука», 121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 6