



УДК 547.455.6'118.057

СИНТЕЗ 6-О- $\alpha$ -D-ГЛЮКОПИРАНОЗИЛФОСФО- И  
6-О-(2-АЦЕТАМИДО-2-ДЕЗОКСИ- $\alpha$ -D-  
ГЛЮКОПИРАНОЗИЛФОСФО)- $\alpha$ -D-МАННОПИРАНОЗИДОВ —  
ТЕРМИНАЛЬНЫХ ФРАГМЕНТОВ СПЕЦИФИЧЕСКИХ  
ЦЕПЕЙ ГЛИКОПРОТЕИНОВ

Елисеева Г. И., Николаев А. В., Шибачев В. Н.,  
Кочетков Н. К.

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

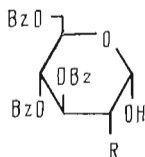
Функционально важными компонентами ряда бактериальных и дрожжевых углеводсодержащих биополимеров, а также некоторых гликопротеинов высших организмов являются гликозилфосфосахара [1]. Недавно предложенный водородфосфонатный метод получения этих соединений, основанный на конденсации производных гликозилводородфосфонатов с моногидроксильными соединениями и последующем окислении образующихся фосфонодиэфиров, показал высокую эффективность в синтезе маннозилфосфоманнозидов с различными типами фосфодиэфирной связи [2—4]. В настоящей публикации мы сообщаем об использовании данного подхода для получения соединений указанного класса, содержащих остатки  $\alpha$ -D-гликопиранозилфосфата и 2-ацетамидо-2-дезоксид- $\alpha$ -D-гликопиранозилфосфата.

В качестве объектов синтеза были выбраны гликозилфосфосахара (I)—(IV) — производные фосфодиэфиров, в которых фрагменты упомянутых гликозилфосфатов присоединены по C6 остатка  $\alpha$ -D-маннопиранозы. Соединение Glc( $\alpha$ )-P-6Man( $\alpha$ ) — терминальный, выполняющий рецепторные функции компонент гликопротеинов, специфически связывающихся с лигандом в ретине цыплят [5], а также иммунодетерминанта фосфоманнана дрожжей *Hansenula polymorpha* [6]. Фрагмент GlcNAc( $\alpha$ )-P-6Man( $\alpha$ ) обнаружен в составе целого ряда лизосомных ферментов и интермедиатов биосинтеза гликопротеинов, содержащих остатки маннозо-6-фосфата — маркера для переноса ферментов в лизосомы [7]. Соединения (II) и (III) были получены ранее из соответствующих гликозилфосфатов с использованием фосфодиэфирного подхода [8, 9].

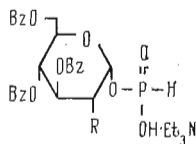
Синтез соединений (I)—(IV) был осуществлен путем конденсации бензоатов гликозилводородфосфонатов (VII) и (VIII) (в отличие от использованных нами ранее бензиловых эфиров [2—4]) и частично ацилированных гликозидов маннозы (IX) [10] и (X) [8] с последующим окислением и удалением защитных групп. Исходными для получения соединений (VII) и (VIII) служили пента-О-бензоил- $\alpha$ -D-гликопираноза и 2-ацетамидо-2-дезоксид-1,3,4,6-тетра-О-бензоил- $\alpha$ -D-гликопираноза. Было найдено, что *трет*-бутиламин — удобный реагент для их селективного 1-О-дезацелирования, которое проводили в смесях тетрагидрофуран — MeOH (2,4 : 1; 72 ч; 20° С) и ацетонитрил — MeOH (2,5 : 1; 6 ч; 20° С) соответственно. Образующиеся  $\alpha$ -1-гидроксипроизводные (V) ( $\delta_{H1}$  5,78 дд;  $J_{1,2}$  =  $J_{1,OH}$  = 3,6 Гц) \* и (VI) ( $\delta_{H1}$  5,40 д;  $J_{1,2}$  3,5 Гц) \* выделяли кристаллизацией с выходом 70%. Дальнейшая обработка триимидазолидофосфитом в ацетонитриле [2, 11] давала гликозилводородфосфонаты (VII) (95%) и (VIII) (82%).

\* Спектры ЯМР сняты в CDCl<sub>3</sub>.

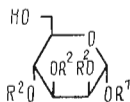
Гликозилфосфитилирование спиртов (IX) и (X) производным (VII) выполняли в пиридине в присутствии 2,5 экв. триметилацетилхлорида (15 мин для (IX), 5 мин для (X); 20° C), окисляя получающиеся диэферы водородфосфоновой (фосфористой) кислоты раствором I<sub>2</sub> (2 экв.) в смеси пиридин — вода (98 : 2) в присутствии Et<sub>3</sub>N (5 экв.). В результате получали защищенные производные гликозилфосфоманнозидов (XI) ( $\delta_p$  — —2,89) \* и (XII) ( $\delta_p$  —2,49) \*, которые выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с выходами 62 и 73% соответственно. Аналогичным образом при конденсации моногидроксильных соединений (IX) и (X) с гликозилводородфосфонатом (VIII) (10 мин, 20° C) и последующем окислении были получены защищенные N-ацетилгликозаминилфосфоманнозиды (XIII) (72%;  $\delta_p$  —3,97) \* и (XIV) (74%).



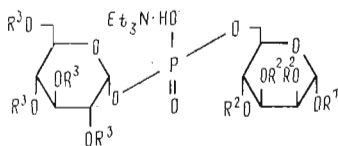
(V) R = OBz  
(VI) R = NHAc



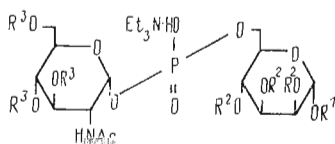
(VII) R = OBz  
(VIII) R = NHAc



(IX) R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Ac  
(X) R<sup>1</sup> = Np; R<sup>2</sup> = Bz



(I) R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H  
(II) R<sup>1</sup> = Np; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H  
(XI) R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Ac; R<sup>3</sup> = Bz  
(XII) R<sup>1</sup> = Np; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Bz  
Np — *n*-нитрофенил



(III) R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H  
(IV) R<sup>1</sup> = Np; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H  
(XIII) R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Ac; R<sup>3</sup> = Bz  
(XIV) R<sup>1</sup> = Np; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Bz

\* Спектры ЯМР сняты в CDCl<sub>3</sub>.

Данные спектров  $^{31}\text{P}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР \* и удельное вращение \*\* гликозилфосфосахаров (I)—(IV)

Параметр	(I)	(II)	(III)	(IV)
$\delta_{\text{P}}$	-0,32	-0,32	-0,59	-0,64
$\delta_{\text{C1}'} (^2J_{\text{C}, \text{P}})$	96,5 (6,1)	96,6 (6,1)	95,2 (4,2)	95,2 (6,1)
$\delta_{\text{C2}'} (^3J_{\text{C}, \text{P}})$	72,5 (7,2)	72,6 (8,5)	54,9 (7,3)	54,9 (8,3)
$\delta_{\text{C3}'}$	74,0	74,0	71,6	71,7
$\delta_{\text{C5}'}$	73,7	73,7	74,1	74,1
$\delta_{\text{C5}} (^3J_{\text{C}, \text{P}})$	72,5 (7,2)	73,8 (7,3)	72,6 (7,3)	73,8 (8,4)
$\delta_{\text{C6}} (^2J_{\text{C}, \text{P}})$	65,7 (4,9)	65,5 (6,1)	65,8 (~5)	65,6 (4,3)
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	+65	+117	+59	+76

\* В  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц.  
\*\* В  $\text{H}_2\text{O}$ , град.

О-Дезацилирование синтезированных фосфодиэфиров (XI)—(XIV) проводили обработкой смесью  $\text{Et}_3\text{N}$ — $\text{MeOH}$ —вода (1 : 2 : 1; 16 ч;  $20^\circ\text{C}$ ) с последующей гель-хроматографией продуктов на фрактогеле TSK HW-40(S) в воде. В результате были выделены соединения (I)—(IV), выходы которых составили 97, 86, 92 и 68% соответственно. Строение целевых гликозилфосфосахаров (I)—(IV) согласовывалось с данными спектроскопии  $^{31}\text{P}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (см. таблицу), а также с электрофоретической подвижностью в 0,05 М триэтиламмонийбикарбонате (рН 7,5;  $E_{\text{пикр}}$  0,50—0,57). Сигналы в спектрах  $^{31}\text{P}$ -ЯМР лежали в области, характерной для положений резонанса диэфиров фосфорной кислоты данной природы [2—4, 8]. Наличие фосфодиэфирной связи между  $\text{C1}'$ - и  $\text{C6}$ -атомами подтверждалось значениями химических сдвигов и дублетной формой сигналов  $\text{C1}'$ ,  $\text{C2}'$ ,  $\text{C5}$  и  $\text{C6}$ , связанной с расщеплением этих сигналов на атоме фосфора.  $\alpha$ -Конфигурация при  $\text{C1}'$  следовала из положений резонанса  $\text{C1}'$ ,  $\text{C3}'$  и  $\text{C5}'$ .

Таким образом, водородфосфонатный подход к синтезу гликозилфосфосахаров может быть успешно использован для получения производных глюкозил- и  $\text{N}$ -ацетилглюкозаминилфосфатов из соответствующих бензоилированных сахаров. Быстрота протекания реакций и высокие выходы продуктов делают этот подход предпочтительным для получения специфических фосфодиэфирных фрагментов углеводных цепей гликопротеинов и их  $n$ -нитрофенилгликозидов. Последние потенциально пригодны для присоединения к белкам и полимерам-носителям, что открывает путь к получению гликоконъюгатов и иммуносорбентов, содержащих фрагменты гликозилфосфосахаров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шибает В. Н. // Успехи биол. химии. 1982. Т. 23. С. 61—101.
2. Николаев А. В., Шибает В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. № 11. С. 1591—1593.
3. Николаев А. В., Рябцева Е. В., Шибает В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1989. Т. 15. № 5. С. 710—711.
4. Николаев А. В., Иванова И. А., Шибает В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1989. Т. 15. № 6. С. 847—849.
5. Marchase R. B., Koro L. A., Kelly C. M., McClay D. R. // Cell. 1982. V. 28. № 4. P. 813—820.
6. Lipke P. N., Raschke W. C., Ballou C. E. // Carbohydr. Res. 1974. V. 37. № 1. P. 23—35.
7. Von Figura K., Hasilik A. // Ann. Rev. Biochem. 1986. V. 55. P. 167—194.
8. Srivastava O. P., Hindsgaul O. // Carbohydr. Res. 1985. V. 143. № 1. P. 77—84.
9. Madiyalakan R., An S.-H., Jain R. K., Matta K. L. // Carbohydr. Res. 1985. V. 145. № 1. P. 89—98.
10. Кочетков Н. К., Дмитриев Б. А., Байрамова Н. Э., Николаев А. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1978. № 3. С. 652—656.
11. Garegg P. J., Regberg T., Stawinski J., Strömberg R. // Chem. scr. 1986. V. 26. P. P. 59—62.

Поступило в редакцию  
2.II.1989

SYNTHESIS OF 6-O- $\alpha$ -D-GLUCOPYRANOSYLPHOSPHO-  
AND 6-O-(2-ACETAMIDO-2-DEOXY- $\alpha$ -D-GLUCOPYRANOSYLPHOSPHO)-  
 $\alpha$ -D-MANNOPYRANOSIDES—TERMINAL FRAGMENTS  
OF GLYCOPROTEIN SPECIFIC CHAINS

ELISEYEVA G. I., NIKOLAEV A. V., SHIBAEV V. N., KOCHETKOV N. K.

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

Hydrogenphosphonate approach was developed for a synthesis of glucosyl and 2-acetamido-2-deoxyglucosyl phosphosugars. The title compounds were obtained by phosphorylation of suitably protected methyl and 4-nitrophenyl  $\alpha$ -D-mannopyranosides with 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl- of 2-acetamido-2-deoxy-3,4,6-tri-O-benzoyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-H-phosphonate in the presence of trimethylacetyl chloride followed by oxidation and deprotection.