



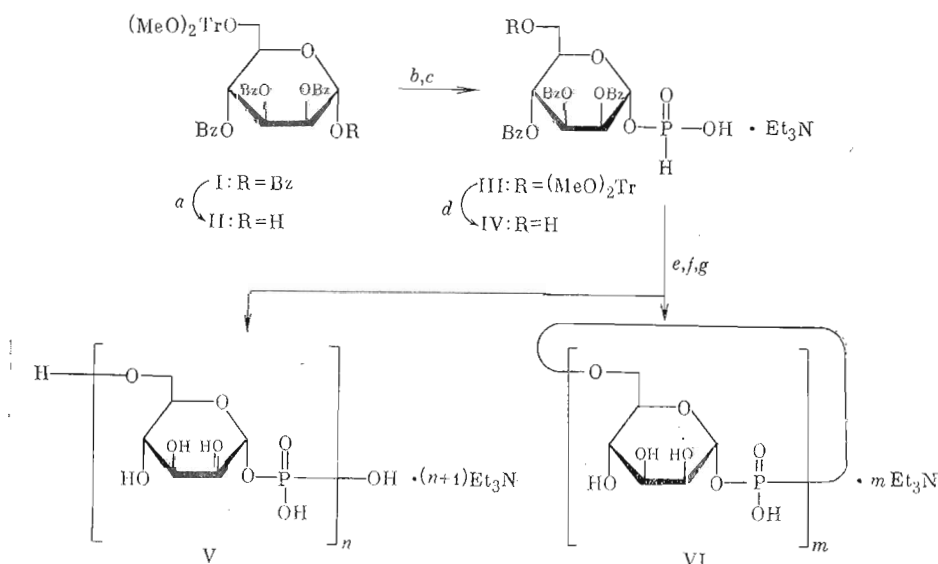
УДК 547.445.624'118.057 : 678.699'1

СИНТЕЗ 1→6-СВЯЗАННОГО ПОЛИ- (α -D-МАННОПИРАНОЗИЛФОСФАТА) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОДОРОДФОСФОНАТНОГО ПОДХОДА

Николаев А. В., Уткина Н. С., Шибанов В. Н.,
Игнатенко А. В., Кочетков Н. К.

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

Поли(гликозилфосфаты) — сложные биополимеры, построенные из моно- или олигосахаридных звеньев, соединенных фосфодиэфирными связями через полуацетальную и спиртовую OH-группу. Такие полимеры входят в состав поверхностных структур целого ряда микроорганизмов [1], являясь во многих случаях их характерными антигенами. Предложенный недавно водородфосфонатный метод синтеза фосфодиэфиров [2], основанный на промежуточном образовании диэфиров фосфористой кислоты и их последующем окислении, оказался наиболее эффективным способом получения гликозилфосфосахаров — основных структурных фрагментов поли(гликозилфосфатов) [3, 4]. В настоящем сообщении мы описываем использование водородфосфонатного метода для первого синтеза представителя такого рода биополимеров — 1→6-поли(α -D-маннопиранозилфосфата) (V) путем поликонденсации частично защищенного производного α -D-маннопиранозилводородфосфоната со свободной OH-группой при C6 (IV).



(MeO)₂Tr = (n-MeOC₆H₄)₂C₆H₅C-; Bz = C₆H₅CO-; a: Me₂NH/MeCN; b: PIm₃; c: H₂O₂, Et₃N · H₂CO₃; d: Py · HClO₄; e: Me₃CCOCl/Py; f: I₂/Py-H₂O; g: MeONa/MeOH

Обработка D-маннозы ди(n-анизил)фенилхлорметаном (1,1 экв.) в пиридине и последующее ацилирование бензоилхлоридом привело к тетра-О-бензоату (I) (δ_{C_1} 91,8, $^1J_{\text{C,H}}$ 176 Гц, δ_{H_1} 6,72, $^3J_{1,2}$ 1,7 Гц), который селективным дебензоилированием при действии диметиламина в MeCN был переведен в три-О-бензоат (II) (77%, δ_{C_1} 92,6, $^1J_{\text{C,H}}$ 173 Гц, δ_{H_1} 5,58, $^3J_{1,2}$

2 Гц). Последний обработкой триимидазолидофосфитом с последующим отщеплением имидазольных групп [4] превращали далее в гликозилводородфосфонат (III), который без очистки вводили в заключительную стадию синтеза мономера — селективное расщепление диметокситрилового эфира при сохранении кислотолабильной водородфосфонатной функции при C1.

Этой цели удалось добиться путем обработки производного (III) перхлоратом пиридиния (3 экв.) в смеси нитрометан — метанол (2 : 1; 20° С, 4 ч) [5] или 2,5% дихлоруксусной кислотой в хлористом метиле (0° С, 3 мин). Соединение (IV) было выделено с выходом 60% (в расчете на (II)) после хроматографии на силикагеле. Отсутствие миграции защитных групп при детритилировании подтверждалось низкочастотными сигналами H2, H3 и H4 в спектре ПМР (δ 5,73; 6,04 и 5,83 соответственно), наличие водородфосфонатной функции — положением и формой соответствующих сигналов в спектрах ¹H- и ³¹P-ЯМР (δ_{P} 1,63, δ_{H} 7,1, δ_{H1} 5,86, ¹J_{H,P} 640 Гц, ³J_{H,P} 8,5 Гц, ³J_{1,2} 2 Гц), α -конфигурация при C1 — величиной ¹J_{C,H} = 171 Гц для сигнала C1 (δ 92,9, ²J_{C,P} 4,9 Гц).

Поликонденсацию триэтиламмониевой соли мономера (IV) выполняли в пиридине в присутствии триметилацетилхлорида (2,5 экв., 20° С, 50 мин), продукты поликонденсации окисляли затем действием иода (4 экв.) в водном пиридине в присутствии триэтиламина. Обе стадии процесса контролировали с помощью спектроскопии ³¹P-ЯМР: после поликонденсации в спектре реакционной смеси присутствовал набор сигналов в области 7,3—10,6 м.д., отвечающий диэфирам фосфористой кислоты [6], после окисления — в области, характерной для диэфиров фосфорной кислоты (основной сигнал при —2,58 м.д.). После разбавления реакционной смеси водой, экстракции продуктов хлороформом и их дебензоилирования (0,1 н. MeONa/MeOH) было проведено фракционирование полученных соединений на колонке с Fractogel TSK HW-40(S) (элюция водой). Фракция полимера, исключаемого при гель-фильтрации, получена с выходом 40% (по определению фосфата).

Выделенный полимер полностью расщеплялся при мягком кислотном гидролизе с образованием фосфата моносахарида и небольшого количества неорганического фосфата. Отношение кислотолабильный фосфат — общий фосфат составило 1 : 20. Анализ спектров ЯМР полученного продукта позволяет сделать вывод об образовании 1→6-поли(α -D-маннопиранозилфосфата), причем в смеси присутствует несколько типов таких цепей — по-видимому, линейные молекулы (V) и циклические структуры (VI).

Основная серия сигналов в спектре ¹³C-ЯМР соответствует углеродным атомам остатка α -D-маннопиранозы с фосфатными заместителями при C1 и C6: δ 97,4д (J_{C,P} 7,3 Гц, C1), 74,1д (J_{C,P} 7,3 Гц, C5), 71,5д (J_{C,P} 12 Гц, C2), 71,2с (C3), 68,8с (C4), 66,6д (J_{C,P} 4,9 Гц, C6). Кроме того, в спектре наблюдаются минорные сигналы, отвечающие концевому невозстановивающему остатку маннозы (δ 75,2, C5 и 62,1, C6), а также несколько слабых сигналов в области, характерной для сигналов атома C6, связанного с фосфатной группой (наиболее интенсивный — при 67,9 м.д. J_{C,P} 5 Гц). В спектре ³¹P-ЯМР (D₂O, pH 11) присутствуют два сигнала в области, отвечающей фосфодиэфирам: синглет при —0,16 м.д. и уширенный сигнал при —0,93 м.д., а также минорный сигнал концевого фосфомоноэфира при 5,54 м.д. (соотношение интегральных интенсивностей равно 9 : 13 : 1). Мы предполагаем, что синглетный сигнал отвечает внутренним звеньям линейного полимера (V), а уширенный — звеньям циклических молекул с разными значениями степени полимеризации (*m*). В таком случае средняя степень полимеризации линейных молекул (*n*) равна 10. Заниженный результат химического определения концевых фосфомоноэфирных групп подтверждает присутствие в смеси циклических молекул.

Таким образом, использование водородфосфонатного метода синтеза фосфодиэфиров позволило осуществить первый химический синтез поли(гликозилфосфатов). Более тонкое фракционирование и детальный анализ полученного полимера является предметом дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шибачев В. Н. // Усп. биол. химии. 1982. Т. 23. С. 61–101.
2. Garegg P. J., Regberg T., Stawinski J., Strömberg R. // Chem. Scripta. 1985. V. 25. № 5. P. 280–282.
3. Westerduin P., Vecneman G. H., van der Marel G. A., van Boom J. H. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 51. P. 6271–6274.
4. Николаев А. В., Шибачев В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1987. № 11. С. 1591–1593.
5. Кочетков Н. К., Дмитриев Б. А., Байрамова Н. Э., Николаев А. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1978. № 3. С. 652–656.
6. Garegg P. J., Regberg T., Stawinski J., Strömberg R. // Nucleosides and Nucleotides. 1987. V. 6. № 3. P. 655–662.

Поступило в редакцию
22.XI.1987

SYNTHESIS OF 1→6-LINKED POLY(α -D-MANNOPYRANOSYL PHOSPHATE) THROUGH THE HYDROGEN PHOSFONATE APPROACH

NIKOLAEV A. V., UTKINA N. S., SHIBAEV V. N., IGNATENKO A. V.,
KOCHETKOV N. K.

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

Treatment of 2,3,4-tri-O-benzoyl- α -D-mannopyrasonyl H-phosphonate prepared through phosphorylation and partial deprotection of 2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-dimethoxytrityl- α -D-mannopyranose with trimethylacetyl chloride followed by oxidation and debenzoylation gave linear and cyclic 1→6-linked poly(α -D-mannopyranosyl phosphates).