



УДК 547.455.6'118.057
© 1990 г.

А. В. Николаев, И. А. Иванова, В. Н. Шибает

СИНТЕЗ ФОСФОДИЭФИРОВ
2-АЦЕТАМИДО-2-ДЕЗОКСИ-D-ГЛЮКОЗЫ — ФРАГМЕНТОВ
ПОЛИМЕРОВ КАПСУЛ *ESCHERICHIA COLI* K51
И *NEISSERIA MENINGITIDIS* X

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва

Основным компонентом капсулы многих бактерий являются поли(гликозилфосфаты) — регулярные полимеры, построенные из повторяющихся гликозил- или олигозилфосфатных звеньев [1]. Важным структурным элементом поли(гликозилфосфатов) являются гликозилфосфосахара — углеводные фосфодиэфиры, в которых фосфатная группа связана как с гликозидным, так и со спиртовым гидроксильными разных углеводных остатков. Наиболее эффективный способ синтеза таких фосфодиэфиров — водородфосфонатный — предложен недавно и основан на промежуточном образовании диэфиров водородфосфоновой кислоты и их последующем окислении [2—4].

В настоящей статье мы сообщаем об использовании этого метода для получения (1 → 3)- и (1 → 4)-связанных гликозилфосфосахаров (I) и (II), построенных из остатков N-ацетилглюкозамина и являющихся фрагментами капсульных полимеров бактерий *Escherichia coli* K51 [5] и *Neisseria meningitidis* X [6].

Синтез осуществляли путем конденсации производного гликозилводородфосфоната (III) и частично бензоилированных гликозидов N-ацетилглюкозамина (IV) и (V) с последующим окислением и удалением защитных групп. Водородфосфонат (III) получали из 2-ацетамидо-3,4,6-три-O-бензоил-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозы по описанной методике [7] с выходом, близким к количественному ($[\alpha]_D^{26} +33^\circ$; δ_D (CDCl₃) 1,6; $^1J_{P,H}$ 635 Гц; δ_{H1} (CDCl₃) 5,72; $J_{H1,P}$ 8,1 Гц; $J_{1,2}$ 3,3 Гц).

Исходным для синтеза соединений (IV) и (V) являлся *n*-нитрофенилгликозид (VI) [8]. Превращение его в 4,6-диол (VII) [9] с последующим бензоилированием и O-деацетилизацией в условиях кислого метанолиза (HCl/MeOH — тетрагидрофуран) [10] приводило к 4,6-дibenzoату (IV) (т. пл. 194—196° С; $[\alpha]_D^{26} -17^\circ$) с выходом 70 %, считая на диол. 3,6-Дibenzoат (V) (т. пл. 242—245° С; $[\alpha]_D^{25} +25^\circ$) был получен частичным ацилизацией гликозида (VI) 2 экв. бензоилхлорида в пиридине —40° С; выход 32%).

Конденсацию спиртовых производных (IV) и (V) с гликозилводородфосфонатом (III) выполняли в пиридине в присутствии 2,5 экв. триметил-ацетилхлорида (6—10 мин, 20° С), окисляя образующиеся диэфиры водородфосфоновой кислоты действием раствора иода (2 экв.) в смеси пиридин — вода (95 : 5). Защищенные фосфодиэфиры (VIII) ($[\alpha]_D^{25} +40^\circ$; δ_D (CDCl₃) —3,1) и (IX) ($[\alpha]_D^{30} +32^\circ$; δ_D (CDCl₃) —3,4) были выделены хроматографией на SiO₂ с выходом 72 и 70 % соответственно. Дебензоилирование фосфодиэфиров проводили действием 0,05 M раствора MeONa в метаноле с диоксаном (1° С), контролируя реакцию методом ТСХ (4 ч для (VIII), 20 ч для (IX)). Целевые гликозилфосфосахара (I) ($[\alpha]_D^{29} +55^\circ$) и (II) ($[\alpha]_D^{28} +42^\circ$) выделяли ионообменной хроматографией на фрактоге-

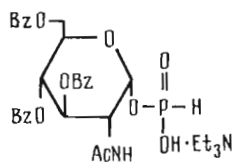
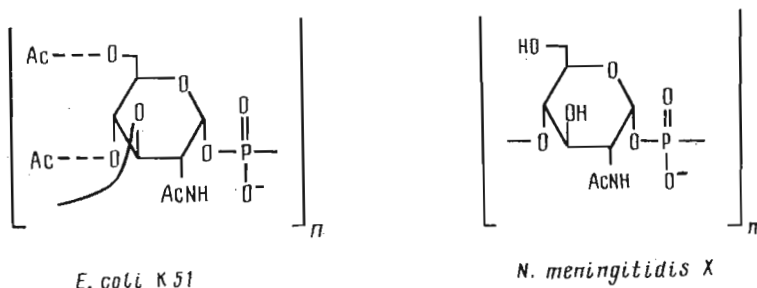
Данные спектров ^{13}C -, ^1H - и ^{31}P -ЯМР (6, м.д. (J *, Гц)) гликозилфосфосахаров (I) и (II) в D_2O

Атом	(I)	(II)	Атом	(I)	(II)
C3	79,6(5,7)	74,2уш.	H3	4,29(8,0)	3,90
C4	70,6уш.	75,5(5,5)	H4	3,69	4,08(8,9)
C5	77,4	77,1(5,5)	H1'	5,51(7,5)	5,53(6,3)
C1'	95,6(5,5)	96,2(6,1)		(3,3)**	(3,1)**
C2'	55,2(7,4)	55,4(7,3)	P	-1,0	-1,1
C3'	72,1	72,5			
C5'	74,4	74,7			

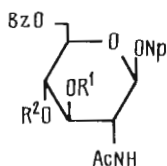
* Для ^{13}C -ЯМР — $J_{\text{C}, \text{P}}$, р. для ^1H -ЯМР — $J_{\text{H}, \text{P}}$.

** $J_{1', 2'}$.

ле TSK DEAE (HCO_3^-) в линейном градиенте концентрации бикарбоната аммония с выходами 79 и 71 % соответственно.

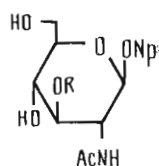


(III)



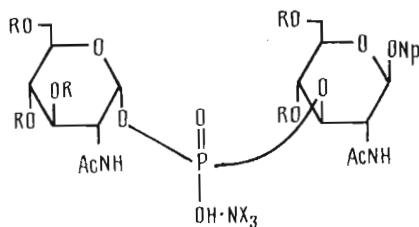
(IV) $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Bz}$

(V) $\text{R}^1 = \text{Bz}$, $\text{R}^2 = \text{H}$

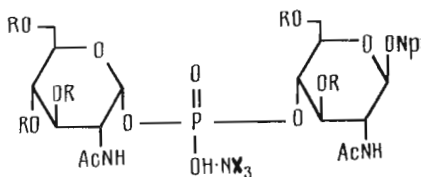


(VI) $\text{R} = \text{H}$

(VII) $\text{R} = \text{Ac}$



(I) $\text{R} = \text{X} = \text{H}$; (VIII) $\text{R} = \text{Bz}$, $\text{X} = \text{Et}$



(II) $\text{R} = \text{X} = \text{H}$; (IX) $\text{R} = \text{Bz}$, $\text{X} = \text{Et}$

Строение полученных соединений подтверждалось данными спектроскопии ^{13}C -, ^1H - и ^{31}P -ЯМР. В частности, положение фосфодиэфирной связи в гликозилфосфосахарах (I) и (II) определялось измененными (вследствие α - и β -эффектов фосфорилирования) значениями химических сдвигов и дублетной формой сигналов C1' и C2' (для (I) и (II)), C3 (для (I)) и C4 и C5 (для (II)), связанной с расщеплением этих сигналов на атоме фосфора (см. таблицу). Аналогичное расщепление наблюдалось для сигналов H1', H3 и H4. α -Конфигурация гликозилфосфатных связей следовала из положения резонанса C2', C3' и C5', а также величин КССВ соответствующего аномерного протона ($J_{1',2'}$), характерных для 2-ацетиамидо-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозилфосфата [11].

Таким образом, использование водородфосфонатного подхода позволило осуществить первый синтез фрагментов бактериальных поли(гликозилфосфатов), связанных через вторичные гидроксильные группы. Гликозилфосфосахара получены в виде *n*-нитрофенилгликозидов и потенциально пригодны для конъюгации с полимерами-носителями с образованием искусственных антигенов и иммуносорбентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шибает В. Н. // Успехи биол. химии. 1982. Т. 23. С. 61—101.
2. Николаев А. В., Рябцева Е. В., Шибает В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1989. Т. 15. № 12. С. 1649—1659.
3. Николаев А. В., Иванова И. А., Шибает В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 5. С. 674—684.
4. Николаев А. В., Иванова И. А., Шибает В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 8. С. 1105—1117.
5. Jann B., Dengler T., Jann K. // FEMS Microbiol. Lett. 1985. V. 29. P. 257—261.
6. Bundle D. R., Jennings H. J., Kenny C. P. // J. Biol. Chem. 1974. V. 249. № 15. P. 4797—4801.
7. Елисева Г. И., Николаев А. В., Шибает В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1989. Т. 15. № 8. С. 1140—1143.
8. Begbie R. // Carbohydr. Res. 1969. V. 10. № 2. P. 311—312.
9. Zurabyan S. E., Volosyuk T. P., Khorlin A. Ya. // Carbohydr. Res. 1969. V. 9. № 2. P. 215—220.
10. Выратова Н. Е., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1983. V. 124. № 1. P. c8—c11.
11. Bundle D. R., Jennings H. J., Smith I. C. P. // Can. J. Chem. 1973. V. 51. P. 3812—3819.

Поступило в редакцию
1.VI.1990

A. V. NIKOLAEV, I. A. IVANOVA, V. N. SHIBAEV

SYNTHESIS OF 2-ACETAMIDO-2-DEOXY-D-GLUCOSE PHOSPHATE DIESTERS, FRAGMENTS OF THE CAPSULAR ANTIGENS OF *ESCHERICHIA COLI* K51 AND *NEISSERIA MENINGITIDIS* X

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

Hydrogenphosphonate method was used for synthesis of 4-nitrophenyl 2-acetamido-3- and 4-nitrophenyl 2-acetamido-4-(2-acetamido-2-deoxy- α -D-glucopyranosyl phosphate)-2-deoxy- β -D-glucopyranosides. The glycosides, phosphate diester fragments of the title bacteria capsular antigens, were obtained by H-phosphonylation of the suitably protected 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosides with 2-acetamido-3,4,6-tri-O-benzoyl-2-deoxy- α -D-glucopyranosyl H-phosphonate in the presence of trimethylacetyl chloride followed by oxidation and deprotection.