



УДК 547.458'418.057

© 1990 г.

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

СТУПЕНЧАТЫЙ СИНТЕЗ ЛИНЕЙНОГО
ПЕНТАМАННОЗИЛТЕТРАФОСФАТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ГЛИКОЗИЛВОДОРОДФОСФОНАТОВ

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

Ранее сообщалось [1—4] об использовании водородфосфонатного метода для эффективного синтеза гликозилфосфосахаров — природных фосфодиэфиров, в которых фосфатная группа связана как с полуацетальным (гликозидным), так и со спиртовым гидроксильными разными углеводными остатками. Синтез более крупных фрагментов биополимеров, содержащих повторяющиеся фосфодиэфирные звенья такого типа и называемых поли(гликозилфосфатами) [5], является до настоящего времени нерешенной задачей. Мы пытались использовать для этой цели [6, 7] поликонденсацию частично защищенного производного маннозилводородфосфоната (III) с последующим окислением образующихся диэфиров водородфосфоновой кислоты до фосфатов. Однако основным продуктом реакции оказался циклический (1 → 6)-связанный ди(α-D-маннопиранозилфосфат) (выход 50%). Линейные олиго(маннозилфосфаты) со степенью полимеризации 3—7 были выделены с выходом 15%.

В настоящей статье мы сообщаем о применении подхода ступенчатого наращивания цепи в синтезе линейного (1 → 6)-связанного тетра(α-D-маннопиранозилфосфо)-α-D-маннопиранозида (I). Этот олигомер является фрагментом основной цепи внеклеточного фосфоманнана дрожжей *Hansenula capsulata* Y-1842, имеющего структуру (II) [8]. Построение фосфодиэфирных звеньев выполняли с использованием гликозилводородфосфонатного метода.

Ключевым синтоном, с помощью которого осуществляли последовательное введение маннозилфосфатных фрагментов, являлось производное гликозилводородфосфоната (IV), содержащее временную диметокситритильную защитную группу при C6. Его синтезировали из D-маннозы по описанной ранее методике [6, 7], выделяя конечный продукт (IV) хроматографией на SiO₂ с общим выходом 61% ($[\alpha]_D^{26} - 84^\circ$; $\delta_{H_1} 5,93$, $^3J_{H, P} 8,9$ Гц; $\delta_{H_P} 7,15$, $^1J_{H, P} 638$ Гц)*. Моногидроксильное производное метилманнозида (VI) [9] использовали в качестве первого акцептора, терминирующего цепь с восстанавливающего конца.

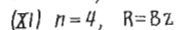
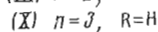
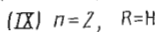
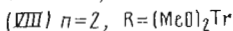
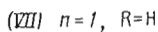
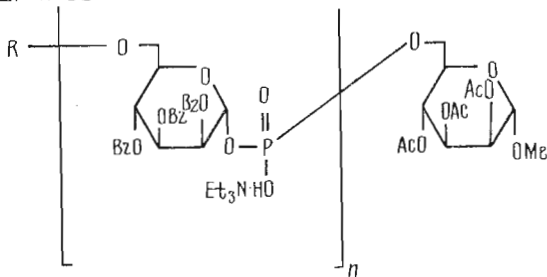
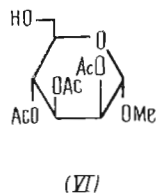
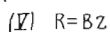
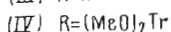
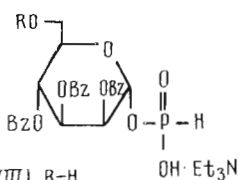
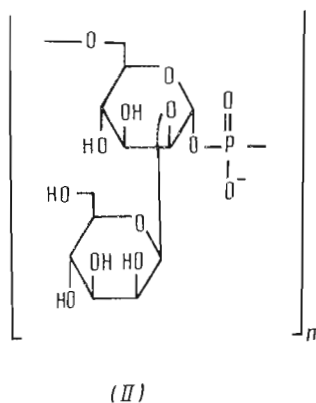
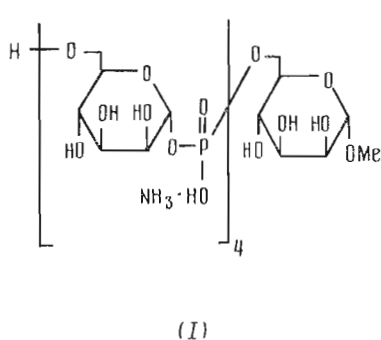
Конденсацию соединений (IV) и (VI) проводили в пиридине в присутствии 2,5 экв. триметилацетилхлорида (15 мин, 20° С), окисляя промежуточный диэфир водородфосфоновой кислоты иодом (2 экв.) в 95% водном пиридине. Последующее детритилирование действием 1% CF₃COOH в дихлорметане (1 мин, 0° С) приводило к фосфодиэфиру (VII), который был выделен с выходом 90% ($[\alpha]_D^{23} - 50^\circ$; $\delta_P - 2,45$; $\delta_{H_1} 4,65$; $\delta_{H_1'} 5,80$, $^3J_{H, P} 9$ Гц).

Следующая стадия — конденсация гликозилводородфосфоната (IV) с фосфодиэфирным блоком (VII) явилась критической для оценки выбранной стратегии ступенчатого наращивания. Продукт этой реакции и по-

* Здесь и далее спектры ЯМР соединений (IV), (VII)—(XI) сняты в CDCl₃, спектры соединения (I) — в D₂O.

следующего окисления, проведенных в описанных выше условиях, — олигомер (VIII) ($[\alpha]_D^{25} - 57^\circ$) — был выделен с выходом 78% после хроматографии на SiO_2 . Данные спектров ^{31}P - и ^1H -ЯМР подтвердили, что продукт содержит две фосфатные диэфирные группы ($\delta_{\text{P}} - 2,68, -2,92$ (1 : 1)) и три маннопиранозных звена ($\delta_{\text{H1}}, \delta_{\text{H1}'}, \delta_{\text{H1}''} \sim 5,82$ м). Таким образом, возможный побочный процесс — взаимодействие водородфосфоната (IV) с фосфатной группой, входящей в состав диэфира-акцептора (VII), — не имел существенного значения, и дальнейшее удлинение цепи с помощью описанной последовательности реакций представлялось возможным. Моногидроксильный трисахаридный блок (IX) был получен из соединения (VIII) в результате уже упомянутой операции детритилирования с выходом 97% ($[\alpha]_D^{30} - 75^\circ$; $\delta_{\text{P}} - 2,59$; $\delta_{\text{C1}}, \delta_{\text{C1}'} 97,95$; $\delta_{\text{C1}''} 93,6$, $^2J_{\text{C},\text{P}} 3,5$ Гц; $\delta_{\text{C1}'''} 93,6$, $^2J_{\text{C},\text{P}} 5$ Гц; $\delta_{\text{C6}} 65,05$, $^2J_{\text{C},\text{P}} 4$ Гц; $\delta_{\text{C6}'} 64,7$, $^2J_{\text{C},\text{P}} 4$ Гц; $\delta_{\text{C6}''} 61,3$).

Синтез линейного тетраманнозилтрифосфатного производного (X) включал в себя конденсацию соединений (IV) и (IX) с последующим окислением и детритилированием в приведенных выше стандартных условиях. После хроматографического выделения выход тетрасахаридного блока (X) составил 71% ($[\alpha]_D^{26} - 69^\circ$; $\delta_{\text{P}} - 2,54, -3,05$ (2 : 1)). Заключительную



Данные спектров ^{13}C -ЯМР (δ , м.д. ($J_{\text{C, P}}$, Гц)) пентаманнозилтетрафосфатов (I) и (XI)

АТОМЫ	(I)	(XI)	АТОМЫ	(I)	(XI)
C1	102,3	97,9	C5''''	75,2	~70,6
C1'-C1'''	97,7уш.	93,7уш.	C6	66,3(4,9)	64,9уш.
C3'-C3'''	71,3	~70,6	C6'-C6''	66,0уш.	64,9уш.
C5	72,85(7,5)	69,5уш.	C6''''	62,2	62,25
C5'-C5'''	74,0(6,5)	~70,6уш.			

стадию наращивания цепи выполняли с использованием синтезированного ранее [3] маннозилводородфосфоната (V). О-Защищенное пентаманнозное производное (XI) получали из соединений (V) и (X) по стандартной методике конденсации и окисления с выходом 72% ($[\alpha]_D^{30} -56^\circ$; $\delta_P -2,97$). Дезацилирование продукта конденсации (XI) проводили действием 0,1 M раствора MeONa в метаноле с диоксаном (1 ч, 20°C). Целевой пентаманнозилтетрафосфат (I) выделяли ионообменной хроматографией на фрактогеле TSK DEAE (HCO_3^-) в линейном градиенте концентрации NH_4HCO_3 с выходом 88% ($[\alpha]_D^{25} +34^\circ$; $\delta_P -1,12$).

Строение полученных соединений подтверждалось данными спектроскопии ^1H -, ^{13}C - и ^{31}P -ЯМР. В частности, наличие (1 \rightarrow 6)-фосфодиаэфирных связей в пентамерах (I) и (XI) определялось измененными (вследствие α - и β -эффектов фосфорилирования) значениями химических сдвигов и дублетной или уширенной формой сигналов атомов C1, C5 и C6 соответствующих маннопиранозных звеньев. Последнее было связано с расщеплением этих сигналов на атомах фосфора (см. таблицу). α -Конфигурация маннозилфосфатных фрагментов следовала из положений резонанса C3' — C3'''' и C5' — C5'''' (в спектре соединения (I)), которые были близки к химическим сдвигам C3 и C5 α -D-маннопиранозилфосфата [10]. Длина цепи синтезированных олигомеров (I) и (XI) подтверждалась соотношением суммарных интегральных интенсивностей сигналов C1' — C1'''' и C6 — C6'''' к интенсивностям C1 и C6'''' соответственно в спектрах ^{13}C -ЯМР. В обоих случаях эти отношения равнялись $\sim 4 : 1$. Соотношение интенсивностей сигналов C5, C5' — C5'''' и C5'''' для соединения (I) было близким к $1 : 3 : 1$.

Принципиальным результатом данной работы является демонстрация применения водородфосфонатного метода для эффективного синтеза олиго(гликозилфосфата) с использованием стратегии ступенчатого наращивания цепи. Линейный пентаманнозилтетрафосфат (I) был синтезирован с общим выходом 30%, считая на акцептор (VI). Показана возможность использования в качестве спиртовых компонентов олигомерных блоков, содержащих фосфатные диэфирные группировки. Как можно видеть, при увеличении числа фосфатных остатков в молекуле блока-акцептора не происходит существенного изменения выхода продукта конденсации, и, следовательно, представляется возможным получение с помощью описанного подхода олигомеров с большей длиной цепи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Николаев А. В., Рябцева Е. В., Шibaев В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорганич. химия. 1989. Т. 15. № 12. С. 1649—1659.
2. Николаев А. В., Иванова И. А., Шibaев В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорганич. химия. 1990. Т. 16. № 5. С. 674—684.
3. Николаев А. В., Иванова И. А., Шibaев В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорганич. химия. 1990. Т. 16. № 8. С. 1105—1117.
4. Николаев А. В., Иванова И. А., Шibaев В. Н. // Биоорганич. химия. 1990. Т. 16. № 12. С. 1693—1695.
5. Шibaев В. Н. // Успехи биол. химии. 1982. Т. 23. С. 61—101.
6. Николаев А. В., Уткина П. С., Шibaев В. Н., Игнатенко А. В., Кочетков Н. К. // Биоорганич. химия. 1988. Т. 14. № 4. С. 555—557.
7. Nikolaev A. V., Utkina N. S., Shibaev V. N., Ignatenko A. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1989. V. 187. P. c1—c5.
8. Gorin P. A. J., Mazurek M. // Can. J. Chem. 1974. V. 52. № 17. P. 3070—3076.

9. Кочетков Н. К., Дмитриев Б. А., Байрамова Н. Э., Николаев А. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1978. № 3. С. 652—656.
10. O'Conner J. V., Nunez H. A., Barker R. // Biochemistry. 1979. V. 18. № 3. P. 500—507.

Поступило в редакцию
1.VI.1980

A. V. NIKOLAEV, I. A. IVANOVA, V. N. SHIBAEV
STEP-BY-STEP SYNTHESIS OF LINEAR
PENTAMANNOSYLTETRAPHOSPHATE VIA GLYCOSYL
HYDROGENPHOSPHONATES

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

Step-by-step synthesis of linear (1—6)-linked methyl tetra(α -D-mannopyranosyl phosphate)- α -D-mannopyranoside was developed with the use of the hydrogenphosphate method. Methyl 2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-mannopyranoside served as first acceptor of the oligo(mannosyl phosphate) chain. Elongation cycle included coupling of 2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-dimethoxytrityl- α -D-mannopyranosyl H-phosphonate and a hydroxyl component in the presence of Me_3CCOCl followed by oxidation and detritylation. 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-mannopyranosyl H-phosphonate was employed in the final step. After complete deprotection the title oligomer was isolated in 30% overall yield.