



УДК 547.455.624'914.4'118.057

СИНТЕЗ ДОЛИХИЛ-β-D-МАННОПИРАНОЗИЛФОСФАТА

© 1996 г. Н. С. Уткина, С. Д. Мальцев, Л. Л. Данилов, В. Н. Шибаетв[#]

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 117913, Москва, ГСП-1, Ленинский просп., 47

Поступило в редакцию 20.12.95 г.

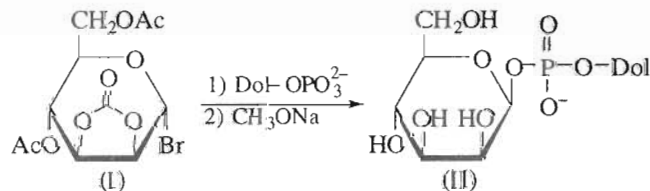
Синтезирован долихил-β-D-маннопиранозилфосфат в выходе 52% взаимодействием 4,6-ди-O-ацетил-2,3-O-карбонил-α-D-маннопиранозилбромида с долихилфосфатом.

Ключевые слова: долихилманнозилфосфат.

Полипренилмонофосфатсахара являются важными интермедиатами биосинтеза углеводных цепей природных гликоконъюгатов. В частности, долихилмонофосфатное производное β-D-маннопиранозы служит донором маннозильных остатков в процессе сборки N-связанных углеводных цепей гликопротеинов (обзор – см., например, [1]) и олигоманнозидной цепи фосфатидилинозитного якоря белков (обзор – см. [2]), а также участвует в O-маннозилровании гликопротеинов дрожжей (обзор – см. [3]).

В литературе описан единственный подход к синтезу этого соединения, основанный на взаимодействии тетраацетата β-D-маннопиранозилфосфата с долихолом в присутствии 2,4,6-триметилбензолсульфонилхлорида [4, 5].

В рамках наших недавних исследований по синтезу полипренилгликозилфосфатов [6] был осуществлен успешный синтез β-D-маннопиранозилфосфата взаимодействием 4,6-ди-O-ацетил-2,3-O-карбонил-α-D-маннопиранозилбромида (I) с дибензилфосфатом триэтиламмония с последующим деблокированием промежуточного фосфотриэфира. В настоящее время мы обнаружили, что этот гликозилгалогенид может быть успешно использован для эффективного синтеза долихил-β-D-маннопиранозилфосфата (II).



Использованы следующие сокращенные обозначения в соответствии с рекомендациями IUPAC-IUB (Eur. J. Biochem. 1987. V. 167. P. 181–184): Dol – долихил (WT₂C_{11–14}S⁻), где W – ω-концевое звено, T и C – изопреновые звенья, S – дигидроизопреновое звено.

[#] Автор для переписки (факс: (095)135-53-28, электронная почта: shiba@ioc.ac.ru).

Соединение (II) получали растворением аммониевой соли долихилфосфата [7] в смеси абс. бензола и абс. ацетонитрила (2 : 1) и прибавлением эквимольного количества соединения (I) [8] и 3 моль-экв. Et₃N. После выдерживания смеси в течение 72 ч при 20°C и удаления растворителей в вакууме остаток растворяли в бензоле. После удаления осадка раствор упаривали, остаток растворяли в смеси абс. CH₂Cl₂–абс. CH₃OH–абс. C₆H₆ (1 : 1 : 1) и обрабатывали 1.5 моль-экв. CH₃ONa (1 M раствор в абс. CH₃OH) в течение 1 ч при 20°C. Катионы удаляли перемешиванием с избытком сухого дауэкса 50Wx8 (H⁺), к фильтрату прибавляли конц. водный раствор NH₄OH (5–10 моль-экв.) и упаривали. Целевой фосфодиэфир (II) выделяли ионообменной хроматографией на колонке с DEAE-целлюлозой DE-52 (OAc⁻, Whatman, Англия), нанося вещество в виде раствора в смеси CHCl₃–CH₃OH (2 : 1) и элюируя линейным градиентом ацетата аммония (0 → 0.02 M) в той же смеси растворителей. Из фракций, содержащих вещество с R_f 0.48 (ТСХ на силикагеле 60 (Merck, ФРГ) в системе CHCl₃–CH₃OH–H₂O, 60 : 25 : 4, обнаружение парами йода и реактивом на фосфорные эфиры [9] с последующим прокаливанием пластинок), выделяли долихил-β-D-маннопиранозилфосфат (II, аммониевая соль) с выходом 52%.

Структуру полученного соединения подтвердили данными спектроскопии ЯМР в системе CCl₄–CD₃OD, 1 : 1 (см. обзор [10], раздел о спектральных характеристиках полипренилфосфатов и полипренилфосфосахаров). В спектре ³¹P-ЯМР присутствовал единственный сигнал при –0.90 м. д. Спектр ¹³C-ЯМР представлял суперпозицию сигналов углеродных атомов β-D-маннопиранозилфосфата и долихилфосфата; в нем, в частности, присутствовали сигналы при 96.76 (C1'), 78.36 (C5') и 74.58 (C3'), близкие к указанным в литературе характеристическим сигналам для β-D-маннопиранозилфосфата и отличающиеся от таковых для

соответствующего α -аномера [11], и при 65.47 м. д. (C1, уширенный сигнал в области, характерной для фосфатов дигидропроленолов; см. [10]).

Описанный в данной работе синтез долихил- β -D-маннопиранозилфосфата является первым примером синтеза фосфодиэфиров этого ряда с использованием в качестве исходных гликозилгалогенида и фосфомоноэфира (ср. [10]).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научного фонда (проект MMG000) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект 93-03-18196).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kornfeld R., Kornfeld S. // Ann. Rev. Biochem. 1985. V. 54. P. 631–664.
2. Englund P.T. // Ann. Rev. Biochem. 1993. V. 62. P. 121–138.
3. Trimble R.B., Verostek M.F. // Trends Glycosci. Glycotechnol. 1995. V. 7. P. 1–30.
4. Warren C.D., Jeanloz R.W. // Meth. Enzymol. 1978. V. 50. P. 122–137.
5. Warren C.D., Liu I.J., Herscovics A., Jeanloz R.W. // J. Biol. Chem. 1975. V. 250. P. 8069–8078.
6. Мальцев С.Д., Данилов Л.Л., Шибает В.Н. // Биоорг. химия. 1988. Т. 14. С. 69–76.
7. Данилов Л.Л., Мальцев С.Д., Шибает В.Н. // Биоорг. химия. 1988. Т. 14. С. 1287–1289.
8. Betaneli V.I., Ovchinnikov M.V., Backinovsky L.V., Kochetkov N.K. // Carbohydr. Res. 1980. V. 84. P. 221–224.
9. Vaskovsky V.E., Kostetsky E.Y., Vasendin I.M. // J. Chromatogr. 1975. V. 114. P. 129–141.
10. Danilov L.L., Shibaev V.N. // Studies in Natural Products Chemistry. V. 8 / Ed. Atta-ur-Rahman. Amsterdam; Oxford; New York; Tokyo: Elsevier, 1991. P. 63–114.
11. O'Connor I.V., Nunez H.A., Barker R. // Biochemistry. 1979. V. 18. P. 500–507.

Synthesis of Dolichyl- β -D-Mannopyranosyl Phosphate

N. S. Utkina, S. D. Mal'tsev, L. L. Danilov, and V. N. Shibaev¹

Zelinskii Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Leninskii pr. 47, Moscow, GSP-1, 117913 Russia

Abstract—Dolichyl- β -D-mannopyranosyl phosphate was synthesized in 52% yield by interaction of 4,6-di-O-acetyl-2,3-di-O-carbonyl- α -D-mannopyranosyl bromide with dolichyl phosphate.

Key words: dolichyl mannosyl phosphate.

¹ To whom correspondence should be addressed; Fax: +7 (095) 135 5328, e-mail: shiba@ioc.ac.ru.