



УДК 547.458.057

СИНТЕЗ КАПСУЛЯРНОГО ПОЛИСАХАРИДА *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, ТИП 14

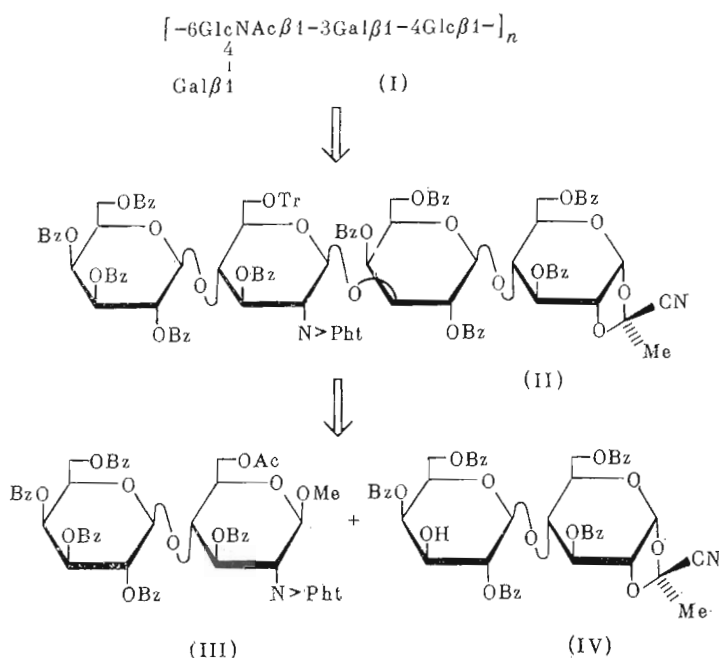
Иуфантьев Н.Э., Бакиновский Л.В., Гочетков Н.К.

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

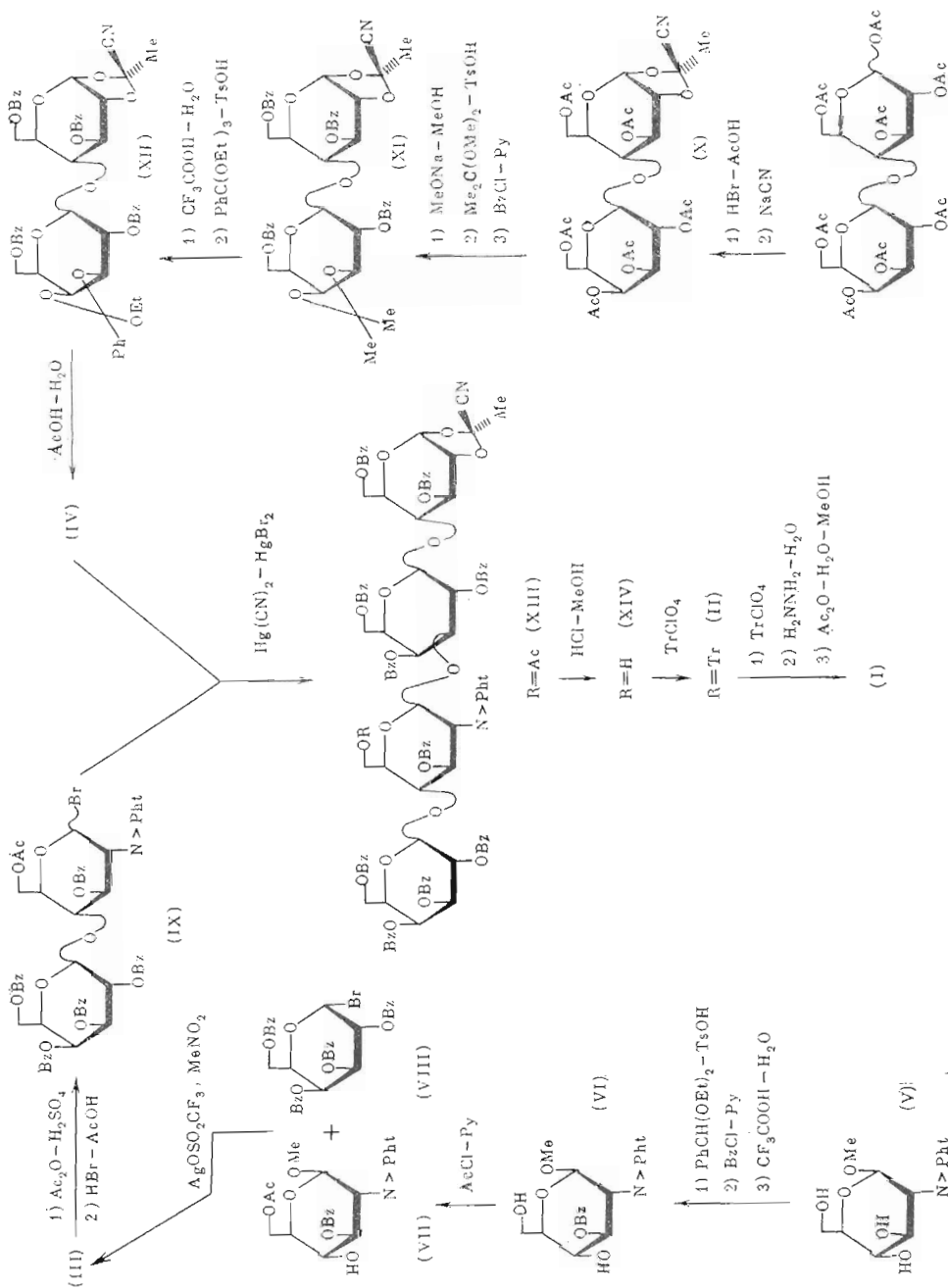
Поликонденсация избирательно тритилированных 1,2-О-(1-циано)этилиденовых производных сахаров была успешно применена для синтеза линейных стерео- и региорегулярных полисахаридов, в том числе О-антигенных полисахаридов *Salmonella newington* [1] и *Shigella flexneri* [2], а также ряда других гомо- и гетерополисахаридов [3]. В развитие этого метода синтеза полисахаридов мы осуществили первый синтез регулярного разветвленного полисахарида, отвечающего по структуре капсулярному полисахариду *Streptococcus pneumoniae*, тип 14.

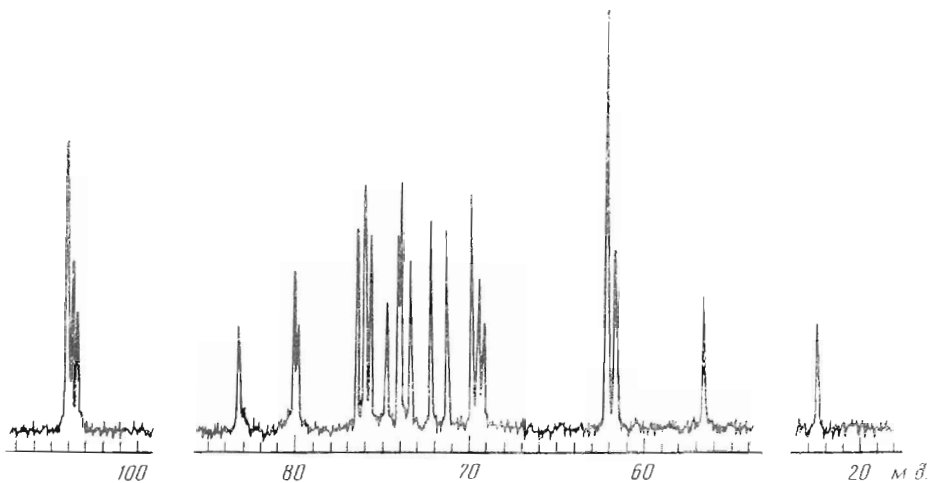
Согласно данным работы [4], этот полисахарид построен из тетрасахаридных повторяющихся звеньев (I). Ретросинтетический анализ (схема 1) показал возможность синтеза полимера (I) поликонденсацией тетрасахаридного мономера (II), который, в свою очередь, мог быть получен из двух дисахаридных блоков — О-бензоилированного производного лактозамина (III), имеющего в качестве «временной» защиты ацетильную группу при О-6, и О-бензоилированного 1,2-О-(1-циано)этилиденового производного лактозы (IV) со свободной гидроксильной группой при С-3' (схема 1). Далее мы приводим данные по реализации этой стратегии синтеза.

Схема 1



Исходя из известного метил-2-дезоксиде-2-фталимида-β-D-глюкопиранозиды (V) путем последовательного 4,6-О-бензилиденирования, 3-О-бензо-





Спектр ^{13}C -ЯМР полисахарида (I) (D_2O , внутренний стандарт — метанол; δ 50,15 м.д. относительно тетраметилсилана)

илирования и дезацеталирования был получен диол (VI), который затем путем избирательного ацетилирования был превращен в 6-*O*-ацетильное производное (VII) (схема 2).

Для получения требуемого синтона (III) мы изучили гликозилирование спирта (VII) бензобромгалактозой (VIII) ($\text{Hg}(\text{CN})_2 + \text{HgBr}_2$, ацетонитрил; $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$, нитрометан, ацетонитрил, метиленхлорид, толуол) и 1-*O*-ацетил-2,3,4,6-тетра-*O*-бензоил- β -*D*-галактопиранозой (метиленхлорид, $\text{Me}_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$), а также взаимодействие 4-третилового эфира спирта (VII) с бромидом (VIII) ($\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$, метиленхлорид), 3,4,6-три-*O*-бензоил-1,2-*O*-(α -циано)бензилиден- и -1,2-*O*-(α -*n*-толилтио)бензилиден- α -*D*-галактопиранозой (TiClO_4 , метиленхлорид). Во всех случаях неизменно образовывалась смесь α - и β -связанных дисахаридов. Наиболее в препаративном отношении результат был получен при галактозилировании спирта (VII) бензобромгалактозой в нитрометане в присутствии трифлата серебра: выход дисахаридов (III) 44–53%, выход α -связанного изомера 40%. Соединение (III) стандартным путем (ацетоллиз, затем обработка HBr в AcOH) было переведено в защищенный лактозаминилбромид (IX), который затем сразу вошел в реакцию с моногидроксильным производным (IV) без специальной очистки.

Синтез второго блока, соединения (IV), включал превращение октаацетата лактозы в 1,2-*O*-(1-циано)этилиденовое производное (X) по известному способу [5], его дезацетилирование и получение бензоилированного 3',4'-ацетонида (XI). Удаление изопропилиденовой группы в последнем привело к соответствующему диолу, который затем был превращен в соединение (IV) с использованием традиционного приема получения производных галактозы со свободной гидроксильной группой при С-3, а именно гидролизом соответствующего циклического 3,4-ортоэфира (в нашем случае ортобензоата (XII)).

Конденсация бромидов (IX) со спиртом (IV) в ацетонитриле в присутствии $\text{Hg}(\text{CN})_2$ и HgBr_2 с применением вакуумной техники [2] привела к тетрасахариду (XIII). Избирательное дезацетилирование последнего проводили с помощью мягкого метанолиза, не затрагивающего *O*-бензоильных групп [6]; образующийся в результате спирт (XIV) третиловали перхлоратом трифенилметилия в присутствии 2,4,6-коллидина и получали мономер (II).

Поликонденсацию мономера (II) проводили в стандартных условиях [1], т. е. в метиленхлориде в присутствии 0,1 эквивалента перхлората трифенилметилия с применением вакуумной техники. Продукт поликонденсации выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, подвергали *N,O*-деацилированию (гидразинолиз), *N*-ацетилированию и далее с

Соединение	Выход, %	Температура плавления, °С *	$[\alpha]_D^{20}$ (с, хлороформ), град
(II)	49	—	+16,7(2,40)
(III)	44-53	—	+70,0(0,50)
(IV)	78	—	+6,1(0,33)
(VI)	76	168-169	+111,8(0,94)
(VII)	86	181-184	+98,6(0,50)
(X)	48	185-187	-1,2(2,50)
(XI)	63	—	+20,6(0,78)
(XIII)	66	—	+43,7(1,54)

* Для (VI) и (VII) кристаллизация из смеси хлороформ — гексан, для (X) — из смеси эфир — гексан, остальные вещества получены в виде сиропов.

помощью гель-проникающей хроматографии разделяли на полимер (I) и олигомерную фракцию, выходы которых составляли 59 и 26%.

Из данных спектра ^{13}C -ЯМР полисахарида (I) (рисунок) следовало, что он является стерео- и региорегулярным полимером с тетрасахаридным повторяющимся звеном, все гликозидные связи в котором, в том числе и вновь образованная глюкозаминилгалактозная связь, имеют β -конфигурацию ($J_{\text{C}_1, \text{H}_1}$ 162-164 Гц). При анализе полисахарида (I) методом метилирования [7-9] были идентифицированы с помощью хроматомасс-спектрометрии производные незамещенной галактозы (1,5-ди-О-ацетил-2,3,4,6-тетра-О-метилгексит), монозамещенных остатков глюкозы и галактозы (триацетаты 2,3,6- и 2,4,6-три-О-метилгекситов) и глюкозамина (тетра-О-ацетил-3-О-метил-2-(N-метилацетиамидо)-2-дезоксиглюцит), находящегося в месте разветвления, что подтверждает типы связей между моносахаридными остатками. Таким образом, поликонденсация мономера (XIII) прошла стерео- и региоспецифично и привела к целевому регулярному разветвленному полисахариду (I).

Величины оптического вращения полимера (I) и олигосахаридной фракции продукта поликонденсации (+8,4 и +12,0°) удовлетворительно совпадают со значением оптического вращения природного полисахарида (+5°) [4].

На основании того, что полисахарид (I) элюируется с фронтом при гель-проникающей хроматографии на колонке с гелем TSK HW-40(S), его молекулярная масса может быть приблизительно оценена в 6000, что соответствует степени полимеризации около 10 относительно мономерного звена (II).

Синтез полисахарида (I) наряду с описанными ранее демонстрирует широкие возможности метода поликонденсации тритилированных 1,2-О-(1-циано)этилиденных производных углеводов для получения регулярных полисахаридов.

В таблице приведены выходы и физико-химические константы некоторых из синтезированных соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kochetkov N. K., Betaneli V. I., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V. Tetrahedron, 1981, v. 37, suppl. 9, p. 149-156.
2. Kochetkov N. K., Byratova N. E., Tsvetkov Yu. E., Backinowsky L. V. Tetrahedron, 1985, v. 41, № 16, p. 3363-3375.
3. Кочетков Н. К. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1982, № 7, с. 1543-1572.
4. Lindberg B., Lönngrén J., Powell D. A. Carbohydr. Res., 1977, v. 58, № 1, p. 177-186.
5. Бетанели В. И., Овчинников М. В., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1979, № 12, с. 2751-2758.
6. Byratova N. E., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. Carbohydr. Res., 1983, v. 124, № 1, p. C8-C11.
7. Stellner K., Saito H., Hakomori S. Arch. Biochem. and Biophys., 1973, v. 155, № 2, p. 464-472.
8. Schwarzmán G. O. H., Jeanloz R. W. Carbohydr. Res., 1974, v. 34, № 1, p. 161-168.
9. Jansson P.-E., Kenne L., Liedgren H., Lindberg B., Lönngrén J. Chem. Commun. Univ. Stockholm, 1976, № 8, p. 1-75.

Поступило в редакцию
14.VII.1986

SYNTHESIS OF THE CAPSULAR POLYSACCHARIDE OF *STREPTOCOCCUS*
PNEUMONIAE TYPE 14

NIPANT'EV N. E., BACKINOWSKY L. V., KOCHETKOV N. K.

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

Synthesis of the regular branched polysaccharide $[-6(\text{Gal}\beta 1-4)\text{GlcNAc}\beta 1-3\text{Gal}\beta 1-4\text{Glc}\beta 1-]_n$ structurally corresponding to capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* type 14 involves blockwise synthesis of a tritylated 1,2-O-(1-cyano)ethylidene tetrasaccharide derivative from lactosamine and lactose precursors followed by stereospecific polycondensation of the tetrasaccharide monomer.