



УДК 547.455.6'118.057

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВОДОРОДФОСФОНАТНОГО ПОДХОДА  
В СИНТЕЗЕ (1-2)-, (1-3)- И (1-4)-СВЯЗАННЫХ  
ГЛИКОЗИЛФОСФОСАХАРОВ***Николаев А. В., Иванова И. А., Шибяев В. Н.,  
Кочетков Н. К.**Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского  
Академии наук СССР, Москва*

Гликозилфосфосахара — основные структурные элементы функционально важных углеводсодержащих биополимеров клеточной стенки или капсулы многих микроорганизмов [1]. Немногочисленные примеры химического синтеза этих соединений, выполненные с использованием фосфодиэфирного и фосфитного триэфирного подходов, в подавляющем большинстве случаев демонстрируют получение производных с (1-6)-фосфодиэфирной связью (см. [2–5] и цитированные там работы). Между тем во многих природных биополимерах остаток гликозилфосфага соединен с остатком соседнего моносахарида через вторичную гидроксильную группу, и задача синтеза гликозилфосфосахаров такой структуры представляется весьма актуальной.

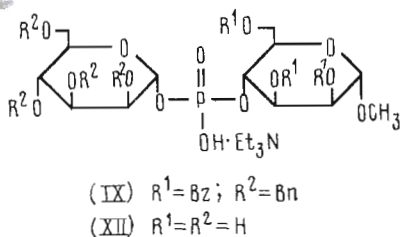
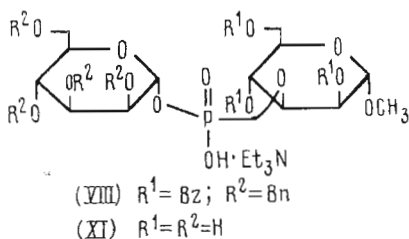
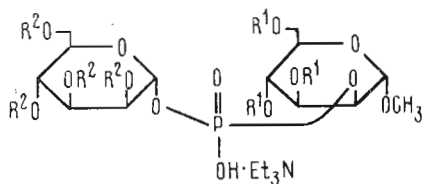
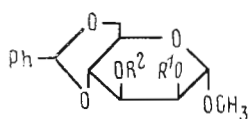
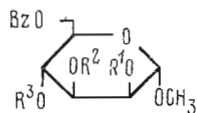
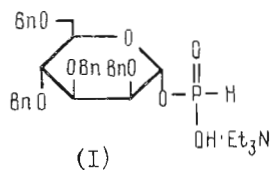
Предложенный недавно водородфосфонатный метод получения фосфодиэфиров [6] оказался весьма эффективным в синтезе (1-6)-связанных гликозилфосфосахаров благодаря быстрой протеканию реакций и высоким выходам целевых продуктов [7–9]. В настоящей публикации мы сообщаем о распространении этого подхода на получение соединений указанного класса, содержащих (1-2)-, (1-3)- и (1-4)-фосфодиэфирные связи.

Водородфосфонатный подход основан на гликозилфосфитилировании спиртов с образованием диэфиров фосфористой кислоты и их последующем окислении. В качестве фосфитилирующего реагента использовали ранее описанное нами [8] производное гликозилводородфосфоната (I). Спиртовыми компонентами служили изомерные три-*O*-бензоаты метил- $\alpha$ -*D*-маннопиранозида (II)–(IV) [10]. Соединения (II) ( $[\alpha]_D^{27} + 21^\circ$ ) и (III) ( $[\alpha]_D^{29} + 5^\circ$ ) получали из 4,6-*O*-бензилиденных производных (V) [11] и (VI) [12] соответственно последовательным ацетилизацией, отщеплением бензилиденной защиты (70%  $\text{AcOH}$ ), бензоилированием и дезацетилизацией в условиях кислого метализа ( $\text{HCl/MeOH}$ , 16 ч,  $20^\circ\text{C}$ ) [13].

Конденсацию моногидроксильных соединений (II)–(IV) с маннозилводородфосфонатом (I) выполняли в одинаковых условиях в пиридине в присутствии 2,5 экв. триметилацетилхлорида (10 мин,  $20^\circ\text{C}$ ). Образовавшиеся фосфонодиэфиры без выделения окисляли действием раствора  $\text{I}_2$  (2 экв.) в 98% водном пиридине в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 экв.). В результате получали защищенные производные изомерных маннозилфосфоманнозидов (VII) ( $[\alpha]_D^{29} - 6^\circ$ ;  $\delta_P - 2,5$ ), (VIII) ( $[\alpha]_D^{21} - 3^\circ$ ;  $\delta_P - 2,9$ ) и (IX) ( $[\alpha]_D^{29} - 11^\circ$ ;  $\delta_P - 2,9$ ), которые были выделены хроматографией на  $\text{SiO}_2$  с выходами 87, 77 и 70% соответственно.

Перед удалением защитных групп для обеспечения полноты гидрирования фосфодиэфиров (VII)–(IX) переводили в  $\text{Na}^+$ -соли обработкой дауэксом 50W $\times$ 4 ( $\text{Na}^+$ ). Последующее дебензилирование гидрогенолизом над 10%  $\text{Pd/C}$  и дебензоилирование раствором  $\text{MeONa}$  в  $\text{MeOH}$  приводило к целевым (1-2)-, (1-3)- и (1-4)-связанным маннозилфосфоманнозидам (X) ( $[\alpha]_D^{27} + 36^\circ$ ;  $\delta_P - 1,9$ ), (XI) ( $[\alpha]_D^{27} + 52^\circ$ ;  $\delta_P - 1,9$ ) и (XII) ( $[\alpha]_D^{30}$

+72°;  $\delta_p-1,4$ ), которые выделяли ионообменной хроматографией на DEAE-TSK ( $\text{HCO}_3^-$ ) в линейном градиенте концентрации бикарбоната триэтиламмония. Побочными продуктами при этом являлись соответствующие фосфомоноэфиры метил- $\alpha$ -D-маннопиранозиды, что, по-видимому, объяснялось частичным расщеплением гликозилфосфатной связи при дезацилировании. Найденные оптимальные условия получения фосфодиэфиров (X) (0,1 М MeONa/MeOH, 2,5 ч, 1°С), (XI) (0,1 М MeONa/MeOH, 22 ч, 1°С) и (XII) (0,05 М MeONa/MeOH, 1,5 ч, 20°С) позволили выделить эти соединения с выходами 58, 77 и 83% соответственно.



Bz - бензоил, Bn - бензил

Строение всех полученных соединений подтверждалось данными спектроскопии  $^{13}\text{C}$ - и  $^1\text{H}$ -ЯМР. В частности, тип фосфодиэфирной связи в производных (VII)–(XII) следовал из положений резонанса и повышенной мультиплетности сигналов  $\text{C}1'$ ,  $\text{H}1'$ ,  $\text{C}X$  и  $\text{H}X$  ( $X=2$  для (VII) и (X)),

Данные спектров  $^{13}\text{C}$ - и  $^1\text{H}$ -ЯМР фосфодиэфиров (VII)–(XII)  
 ( $\delta$ , м. д., J, Гц)

Соединение *	$\delta_{\text{C}1'}(^{13}\text{C}, \text{p})$	$\delta_{\text{C}X}(^{13}\text{C}, \text{p})$	$\delta_{\text{H}1'}(^1\text{H}, \text{p})$	$\delta_{\text{H}X}(^1\text{H}, \text{p})$
(VII), X=2	94,5 (уш.)	71,2 (уш.)	5,77 (7,9)	4,83 (8,4)
(X), X=2	97,6 (5,4)	75,9 (6,0)	5,45 (7,4)	4,31 (7,9)
(VIII), X=3	94,4 (4,0)	71,0 (4,6)	5,64 (7,6)	5,13 (8,5)
(XI), X=3	97,6 (6,0)	77,7 (5,8)	5,37 (7,6)	4,17 (8,6)
(IX), X=4	94,6 (4,9)	69,4 (4,9)	5,64 (7,3)	5,10 (9,8)
(XII), X=4	97,6 (5,5)	72,7 (5,5)	5,51 (7,4)	4,22 (9,2)

\* X соответствует номеру фосфорилированного атома в остатке  $\alpha$ -метилманнозида.

X=3 для (VIII) и (XI), X=4 для (IX) и (XII)), связанной с дополнительным расщеплением этих сигналов на атоме фосфора (таблица).

Выполненные эксперименты показали, что водородфосфонатный метод синтеза гликозилфосфосахаров высокоэффективен при гликозилфосфитировании вторичных спиртов, что позволяет получать соединения этого класса с различными типами фосфодиефирной связи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шибеев В. Н. // Успехи биол. химии. 1982. Т. 23. С. 61–101.
2. Шибеев В. Н., Джорунбекова Дж., Елисеева Г. И., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 9. С. 1225–1233.
3. Шибеев В. Н., Елисеева Г. И., Джорунбекова Дж., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. № 7. С. 940–946.
4. Ogawa T., Seta A. // Carbohydr. Res. 1982. V. 110. № 1. P. C1 – C4.
5. Westerduin P., Veeneman G. H., Marugg J. E., van der Marel G. A., van Boom J. H. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 10. P. 1211–1214.
6. Garegg P. J., Regberg T., Stawinski J., Strömberg R. // Chem. scr. 1985. V. 25. № 5. P. 280–282.
7. Westerduin P., Veeneman G. H., van der Marel G. A., van Boom J. H. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 51. P. 6271–6274.
8. Николаев А. В., Шибеев В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. № 11. С. 1591–1593.
9. Николаев А. В., Рябцева Е. В., Шибеев В. Н., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1989. Т. 15. № 5. С. 710–711.
10. Williams I. M., Richardson A. C. // Tetrahedron. 1967. V. 23. P. 1369–1378.
11. Seymour E. R. // Carbohydr. Res. 1974. V. 34. № 1. P. 65–70.
12. Abbas S. A., Haines A. H. // Carbohydr. Res. 1975. V. 39. № 2. P. 358–363.
13. Byramova N. E., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1983. V. 124. № 1. P. C8 – C11.

Поступило в редакцию  
3.I.1989

#### HYDROGENPHOSPHONATE APPROACH IN (1-2)-, (1-3)- AND (1-4)-LINKED GLYCOSYL PHOSPHOSUGAR SYNTHESIS

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

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

Hydrogenphosphonate approach previously introduced for a 6-O-(glycosyl phospho)sugar synthesis was successfully used in the synthesis of methyl 2-O-, methyl 3-O- and methyl 4-O-( $\alpha$ -D-mannopyranosyl phospho)- $\alpha$ -D-mannopyranosides. The latter compounds were obtained by glycoposphitylation of suitable monohydroxyl mannapyranoside derivatives with 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl H-phosphonate in the presence of trimethylacetyl chloride followed by oxidation and deprotection.