



УДК 547.953 + 547.455

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ УГЛЕВОДСОДЕРЖАЩИХ  
ФОСФОЛИПИДОВСИНТЕЗ  $\beta$ -D-ГЛЮКОПИРАНОЗИЛ-1-ГЛИЦЕРОФОСФАТА*Волкова Л. В., Данилов Л. Л., Ефимова В. Л.,  
Данилова Н. П., Евстигнеева Р. П.**Московский институт тонкой химической технологии  
им. М. В. Ломоносова*

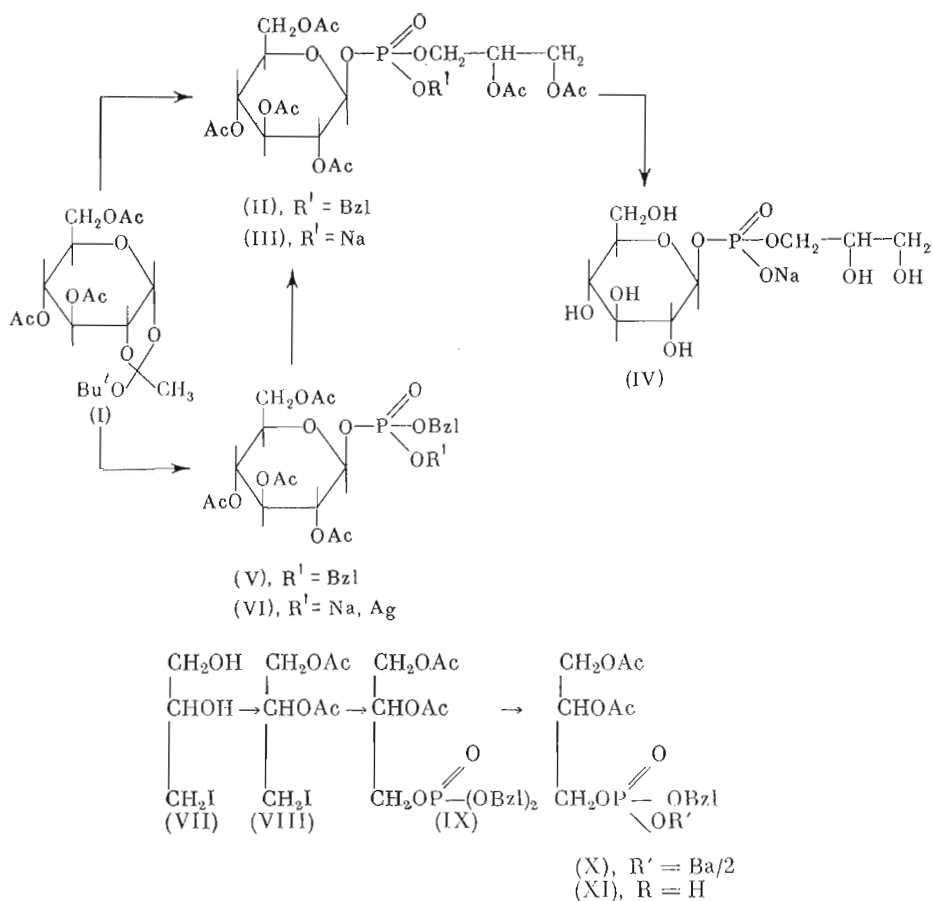
Метод получения 1,2-*транс*-гликозилфосфатов из алкилортоацетатов углеводов, разработанный авторами ранее на простых замещенных фосфорной кислоты, применен для получения более сложных ее производных.  $\beta$ -D-Глюкопиранозил-1-глицерофосфат синтезирован из *трет*-бутилортоацетата  $\alpha$ -D-глюкопиранозы и соответствующим образом защищенного глицерофосфата. Стереоспецифичность реакции подтверждена встречным синтезом из дибензильового эфира 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкозилфосфата методом серебряных солей.

В предыдущих работах [1] нами было изучено размыкание 1,2-алкилортоацетатов  $\alpha$ -D-глюкопиранозы дибензил- и дифенилфосфорной кислотами и показано, что оно протекает стереоспецифично и с высоким выходом приводит к  $\beta$ -D-глюкопиранозил-1-фосфату.

С целью распространения метода получения фосфатов углеводов из 1,2-алкилортоацетатов на более сложные производные фосфорной кислоты и получения соединений, моделирующих природные структуры [2], нами осуществлен синтез  $\beta$ -D-глюкопиранозил-1-глицерофосфата из *трет*-бутилортоацетата  $\alpha$ -D-глюкопиранозы (I) [3] по схеме.

При размыкании *трет*-бутилортоацетата  $\alpha$ -D-глюкопиранозы (I) 1,2-ди-О-ацетилглицерил-3-монобензилфосфатом (XI) получали 1,2-ди-О-ацетилглицерил-3(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)-монобензилфосфат (II), который подвергали анионному дебензилированию в кипящем ацетоне. Натриевую соль (III) дезацетилировали действием аммиака в метаноле и получали натриевую соль  $\beta$ -D-глюкопиранозил-1-глицерофосфата (IV).

Для доказательства стереоспецифичности раскрытия диоксоланового цикла осуществляли встречный синтез из дибензильового эфира 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозилфосфата (V) с образованием соединения (IV). *Трет*-бутилортоацетат  $\alpha$ -D-глюкопиранозы (I) действием дибензилфосфата в сухом бензоле переводили в соединение (V) [1]. Анионным дебензилированием NaI в ацетоне соединения (V) получали натриевую соль (VI), которую переводили в серебряную соль с AgNO<sub>3</sub>. Взаимодействие соединения (VI; R = Ag) с 1,2-ди-О-ацетил-3-под-3-дезоксиглицерином (VIII) в сухом бензоле дает триэфир (II), аналогичный по



хроматографической подвижности соединению, полученному из *трет*-бутилортоацетата  $\alpha$ -D-глюкопиранозы (I). В результате каталитического гидрогенолиза над палладиевым катализатором при pH 5,5—6 образуется натриевая соль (III), деацетилирование которой дает натриевую соль  $\beta$ -D-глюкопиранозил-1-глицерофосфата (IV).

Образцы веществ (III) и (IV), полученных двумя путями, на дают депрессии т. пл. пробы смешения, имеют одинаковую хроматографическую подвижность и идентичные ИК-спектры. Кривые ДОВ имеют плавный характер и практически совпадают во всем диапазоне длин волн.

1,2-Ди-О-ацетилглицерил-3-монобензилфосфат (XI) получали следующим образом: 3-иод-3-дезоксиглицерин (VII) [4] ацилированием хлористым ацетилом в пиридине переводили в 1,2-ди-О-ацетил-3-иод-3-дезоксиглицерин (VIII), который конденсировали с Ag-солью дибензилфосфата. Анионное дебензилирование 1,2-ди-О-ацетил-3-глицерилдибензилфосфата (IX) BaI<sub>2</sub> в ацетоне привело к образованию Ва-соли (X). Последующая обработка соединения (X) катионом КУ-2 (H<sup>+</sup>) в сухом ацетоне давала 1,2-ди-О-ацетил-3-монобензилглицерилфосфат (XI).

### Экспериментальная часть

Тонкослойную хроматографию ТСХ проводили на силикагеле L 40/60 (Lachema, Чехословакия) в системах: хлороформ — ацетон, 8 : 1 (А), хлороформ — метанол — вода, 65 : 25 : 1 (Б), хлороформ — метанол — вода, 10 : 10 : 3 (В). Проявитель для фосфорных эфиров — молибденовый

синий [5]. Удаление непрореагировавших соединений кислого характера из реакционной массы осуществляли на окиси алюминия III степени активности. Углы оптического вращения определяли на спектрополяриметре СПУ-М при 19—20°. ИК-спектры снимали на спектрофотометре Perkin — Elmer, модель 257, в вазелиновом масле.

*1,2-Ди-О-ацетилглицерил-3-монобензилфосфат (XI)*. К раствору 4 г 3-йод-3-дезоксиглицерина [4] (VII) (т. пл. 48—49°,  $R_f$  0,11 (A)) в 20 мл сухого четыреххлористого углерода и 12 мл сухого пиридина прибавили 3 мл свежеперегнанного хлористого ацетила в 10 мл сухого четыреххлористого углерода при 0°. Через 48 ч в реакционной смеси не осталось исходного соединения (ТСХ, А). Реакционную массу вылили в 100 мл эфира, промыли 3% раствором соляной кислоты, водой, 10% раствором бикарбоната натрия, снова водой, высушили сульфатом натрия. Эфир отогнали. Выход сиропообразного 1,2-ди-О-ацетил-3-йод-3-дезоксиглицерина (VIII) 4,3 г (76%),  $R_f$  0,68 (A). Ввиду неустойчивости полученного продукта его немедленно ввели в конденсацию с серебряной солью дибензилфосфата. К раствору 1,3 г соединения (VIII) в 13 мл сухого бензола прибавили в отсутствие света и влаги 1,7 г дибензилфосфата серебра и смесь кипятили 2 ч, контролируя течение реакции по ТСХ (A). По окончании реакции смесь охладили до 19—20°, отфильтровали осадок, растворитель удалили в вакууме. Полученный сиропообразный продукт (IX) — 1,5 г (79%),  $R_f$  0,15 (A) — растворили в 11 мл сухого ацетона, прибавили 0,71 г иодистого бария и нагрели смесь до 60°. Через 3 ч на ТСХ не осталось пятна соединения (IX) и появилось пятно продукта дегенерирования (X) —  $R_f$  0,10 (A), 0,4 (B). Осадок отфильтровали, растворитель удалили в вакууме, остаток растерли с петролейным эфиром до исчезновения запаха иодистого бензила. Выход бариевой соли 1,2-ди-О-ацетилглицерил-3-монобензилфосфата 0,9 г (63%), т. пл. 173—175°. Найдено, %: С 40,93; Н 3,97; Р 7,54.  $C_{14}H_{18}O_8P_2Ba_2$ . Вычислено, %: С 40,62; Н 4,38; Р 7,48.

*Серебряная соль 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил-1-монобензилфосфата (VI)*. 1 г соединения (V) [1] растворили в 10 мл сухого ацетона, прибавили 0,5 г иодистого натрия и нагрели до 60° с обратным холодильником до исчезновения на ТСХ пятна исходного вещества —  $R_f$  0,55 (A) — и появления пятна натриевой соли 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил-1-монобензилфосфата (VI) —  $R_f$  0,10 (A), 0,46 (B). После охлаждения реакционной массы кристаллический осадок отфильтровали и промыли холодным ацетоном. Выход соединения (VI) 0,85 г (96%), т. пл. 236—237°,  $[\alpha]_D^{20} + 0,5^\circ$  (с 3,0,  $CHCl_3$ ). Найдено, %: С 46,23; Н 4,98; Р 5,60.  $C_{21}H_{26}O_{13}PNa$ . Вычислено, %: С 46,69; Н 4,83; Р 5,74. Натриевую соль (3 г) перевели в серебряную действием водного раствора эквимолекулярного количества нитрата серебра. Через 48 ч при 0 + 5° осадок отфильтровали, промыли метанолом, водой, высушили в вакууме над  $P_2O_5$ . Выход 3,1 г (97%), т. пл. 191—192°,  $R_f$  0,40 (B).

*Натриевая соль 1,2-ди-О-ацетилглицерил-3-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-фосфата (III)*. а) Бариевую соль 1,2-ди-О-ацетилглицерил-3-монобензилфосфата (X) непосредственно перед употреблением перевели в свободную кислоту, обработав ее ацетоновый раствор избытком катионита КУ-2 (H<sup>+</sup>). Растворитель удалили в вакууме, остаток трижды отогнали с сухим толуолом. К 4 г полученного вещества (XI) прибавили 30 мл сухого бензола и 4 г 3,4,6-три-О-ацетил-1,2-О-трет-бутилортоацетил-α-D-глюкопиранозы (I). Через 30 мин в реакционной массе не осталось исходного ортоэфира —  $R_f$  0,81 (A) — и появилось пятно продукта реакции (II) —  $R_f$  0,50 (A). Избыток кислот (XI) удалили на окиси алюминия, элюируя бензолом. Растворитель отогнали. Выход 4,5 г (75%) сиропообразного (II). Остаток растворили в 40 мл сухого ацетона, добавили 1,7 г иодистого натрия и нагревали при 60° до тех пор, пока весь триэфир (II) не перешел в диэфир (III). Контроль вели по ТСХ. По охлаждении осадок отфильтровали, промыли холодным ацетоном, высушили

в вакууме над  $P_2O_5$ . Выход 2,9 г (71%), т. пл. 232—233°,  $R_f$  0,10 (А), 0,45 (Б),  $[\alpha]_{589}^{20} + 2,7^\circ$ ,  $[\alpha]_{397}^{20} + 9,7^\circ$  ( $c$  1,5,  $CHCl_3$ ). Найдено, %: С 41,21; Н 4,63; Р 5,26.  $C_{21}H_{30}O_{17}PNa$ . Вычислено, %: С 41,29; Н 4,97; Р 5,09.  $\nu_{\text{макс}}^{\text{вазелин}}$  1750 (C=O), 1220 (P=O), 1050 (P—O)  $cm^{-1}$ .

б) К 2,5 г серебряной соли 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил-1-монобензилфосфата (VI) в 20 мл сухого бензола прибавили 1,1 г 1,2-ди-О-ацетил-3-иод-3-дезоксиглицерина (VIII) и нагревали смесь 3 ч при 80°. По окончании реакции (ТСХ, А) осадок отфильтровали, промыли бензолом, раствор упарили в вакууме до сиропа. Выход (II) 2,8 г (75%),  $R_f$  0,52 (А). 1,6 г продукта растворили в 20 мл метанола и гидрировали над 0,2 г палладиевой черни, поддерживая 5% водным раствором NaOH pH раствора 5,5—6. По окончании гидрирования (ТСХ, А) катализатор отфильтровали, растворитель удалили в вакууме. Перекристаллизация из сухого ацетона дала 1,2 г (80%) соединения (III), т. пл. 232—233°,  $R_f$  0,11 (А), 0,46 (Б),  $[\alpha]_{589}^{20} + 2,49^\circ$ ,  $[\alpha]_{397}^{20} + 9,3^\circ$  ( $c$  1,5,  $CHCl_3$ ). Найдено, %: С 41,56; Н 4,99; Р 5,25.  $C_{21}H_{30}O_{17}PNa$ . Вычислено, %: С 41,29; Н 4,97; Р 5,09.  $\nu_{\text{макс}}^{\text{вазелин}}$  1750 (C=O), 1220 (P=O), 1050 (P—O)  $cm^{-1}$ .

Натриевая соль  $\beta$ -D-глюкопиранозил-1-глицерофосфата (IV). К 0,6 г соединения (III) прибавили 5 мл метанола, насыщенного аммиаком при 0°. Через 5 ч на ТСХ пятно исходного соединения исчезло. Растворитель удалили в вакууме, остаток высушили в высоком вакууме при 40° в течение 2 ч и при 19—20° в течение 5 ч. Выход соединения (IV) 0,3 г (83%),  $[\alpha]_{589}^{20} + 5,0^\circ$ ,  $[\alpha]_{397}^{20} + 8,4^\circ$  ( $c$  1,0, MeOH),  $R_f$  0,63 (В). Найдено, %: Na 6,34; Р 8,66;  $8,67 \cdot 10^4 C_9H_{18}O_{11}PNa$ . Вычислено, %: Na 6,45; Р 8,63.  $\nu_{\text{макс}}^{\text{вазелин}}$  3350 (OH), 1230 (P=O), 1050 (P—O)  $cm^{-1}$ .

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Volkova L. V., Danilov L. L., Evstigneeva R. P. (1974) Carbohydr. Res., 32, 165—166; (1975) Ж. общ. химии, 45, 2307—2311.
2. Behrens N. H., Leloir L. F. (1970) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 66, 153—159.
3. Lemieux R. U., Morgan A. R. (1965) Can. J. Chem., 43, 2199—2204.
4. Baer E., Fisher H. O. L. (1948) J. Amer. Chem. Soc., 70, 609—610.
5. Dittmer J. C., Lester R. L. (1964) J. Lipid Res., 5, 126—127.

Поступила в редакцию  
24.VI.1976

#### STUDIES IN THE FIELD OF GLYCOSYL-LINKED PHOSPHOLIPIDS. SYNTHESIS OF $\beta$ -D-GLUCOPYRANOSYL-1-GLYCEROPHOSPHATE

VOLKOVA L. V., DANILOV L. L., EFIMOVA V. L.,  
DANILOVA N. P., EVSTIGNEEVA R. P.

*M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow*

The method for preparing simple 1,2-*trans*-glycosylphosphates via 1,2-alkylorthoacetates, which has been earlier suggested by the authors, is applied to the synthesis of complex glycosyl-linked phospholipids.  $\beta$ -D-Glucopyranosyl-1-glycerophosphate was prepared from  $\beta$ -D-glucopyranose *tert*-butylorthoacetate and a protected glycerophosphate. The stereospecificity of this reaction was confirmed by counter-synthesis via the reaction of silver salt of 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl-1-benzyl hydrogen phosphate with 1,2-di-O-acetyl-3-iodo-deoxyglycerol, no inversion of anomeric center being observed.