



УДК 547.458.27.057

ПРОСТОЙ СИНТЕЗ  
БЕНЗИЛ-2-АЦЕТАМИДО-4-О-(2, 3, 4, 6-ТЕТРА-О-АЦЕТИЛ-β-  
D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИЛ)-6-О-БЕНЗИЛ-2-ДЕЗОКСИ-α-  
D-ГЛЮКОПИРАНОЗИДА

Бовин Н. В., Корчагина Е. Ю., Хорлин А. Я.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва

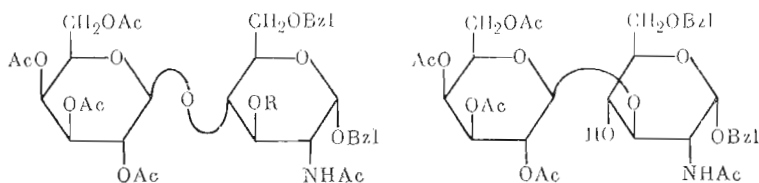
Гликозилирование бензил-2-ацетиламино-6-О-бензил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозидом ацетобромгалактозой в присутствии трифлата серебра проходит селективно в положении 4. Полученный с выходом 49% (1→4)-дисахарид со свободной ОН-группой при С-3 является непосредственным предшественником в синтезе трисахарида Le<sup>x</sup>-детерминанты опухлеассоциированных антигенов.

Бензил-2-ацетиламино-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-6-О-бензил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид (I) является удобным предшественником для построения сразу нескольких природных олигосахаридов, таких, как Le<sup>x</sup>, Le<sup>y</sup>, АВН (типа 2), Р<sup>1</sup>. В данной работе описываются два метода синтеза этого дисахарида.

*Синтез из соединения (IX).* В работе Жакинз и Спани [1] предложен следующий путь синтеза дисахарида (I): аллильный диол (VIII) превращали в производное (IX) (5 стадий), которое гликозилировали 24 ч ацетобромгалактозой в присутствии бромида ртути при 90° С, получая с выходом 77% дисахарид (II); из последнего дез-О-аллилированием синтезирован дисахарид (I). В настоящей работе предлагается одностадийный синтез (IX) из (VIII) путем прямого бензилирования в присутствии 1 моль этилата таллия; выход 6-Bzl-изомера составил 72%, в то время как 4-Bzl-изомер (X) образуется с выходом 6%. Кроме того, гликозилирование производного (IX) проводили в присутствии трифлата серебра, что позволило повысить выход дисахарида (II) до 98%.

*Синтез из соединения (V).* Ранее показано [2], что гликозилирование диола (V) ацетобромгалактозой в условиях реакции Гельфериха проходит с высокой региоселективностью и приводит к (1→3)-дисахариду (III). Однако при замене катализатора на трифлат серебра (условия Ханессяна [3]) происходит обращение реакционной способности гидроксильных групп диола (V) и главным продуктом гликозилирования является (1→4)-дисахарид (I), выход 49%; изомерный дисахарид (III) в этих условиях образуется с выходом 7%.

Обращение селективности при гликозилировании углеводных диолов наблюдалось ранее [4] при замене гомогенного катализатора на гетерогенный. В нашем случае существенно различная селективность наблюдается для двух гомогенных катализаторов.

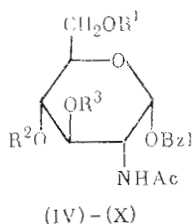


(I) R = H

(III)

(II) R = All

Следует отметить, что проблема разделения изомерных дисахаридов (I) и (III) не существует, так как их хроматографические подвижности различаются очень значительно (например, в системе эфир — ацетон (4:1)  $R_f^I=0,3$ , а  $R_f^{III}=0,5$ ). Исходный диол (V) был получен с выходом 90% из триола (IV) путем прямого бензилирования в присутствии 1 моль этилата таллия\*.



- (IV)  $R^1=R^2=R^3=H$   
 (V)  $R^1=Bzl, R^2=R^3=H$   
 (VI)  $R^1R^2=PhCH, R^3=H$   
 (VII)  $R^1R^2=PhCH, R^3=All$   
 (VIII)  $R^1=R^2=H, R^3=All$   
 (IX)  $R^1=Bzl, R^2=H, R^3=All$   
 (X)  $R^1=H, R^2=Bzl, R^3=All$

Таким образом, из гликозида (IV) в две стадии (сначала селективным бензилированием, затем селективным гликозилированием) получен дисахарид (I) — удобный предшественник в синтезе гаптепов группоспецифических антигенов.

### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе Voetius (ГДР), оптическое вращение — на поляриметре Perkin — Elmer 141 (США) при 20–25° С. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel F-254 (E. Merck), зоны обнаруживали 5%-ным раствором  $H_2SO_4$  в метаноле при 150° С. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле 40–100 мкм (Chemapol, СССР). Этилат таллия получали по методу [5], трифлат (трифторметансульфонат) серебра — по методу [6].

*Бензил-3-О-аллил-2-ацетида-4,6-О-бензилиден-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопиранозид (VII)*. К раствору 19,7 г (49 ммоль) гликозида (VI) [7] в 600 мл DMF при 20° С прибавили порциями 1,8 г (60 ммоль) NaN (20% минерального масла, E. Merck), перемешивали 1 ч, затем прибавили по каплям 8 мл (100 ммоль) аллилхлорида. Перемешивали 18 ч при 20° С, прибавили 10 мл этанола и перемешивали еще 1 ч. Выпавший осадок отделили, промыли водой, гексаном, высушили, получили 8 г соединения (VII), т. пл. 256–257° С,  $[\alpha]_D +146^\circ$  (с 0,5, DMF); лит. данные [8]: т. пл. 255–256° С,  $[\alpha]_D +125^\circ$  (с 1, пиридин). Фильтрат упаривали досуха, остаток промыли водой, гексаном, получили еще 12 г соединения (VII) с суммарным выходом 92%.

*Бензил-3-О-аллил-2-ацетида-6-О-бензил-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопиранозид (IX)*. К раствору 8,7 г (25 ммоль) диола (VIII) (полученного из бензилиденового производного (VII) по описанной в работе [8] методике) в 250 мл DMF при 25° С при перемешивании прибавили 2,3 мл (32 ммоль) этилата таллия. Затем примерно половину растворителя (вместе с образовавшимся этанолом) удалили в вакууме при 1 мм рт. ст. при 25–30° С и к полученному алкоколяту таллия прибавили при 20° С 3 мл (25 ммоль) бензилбромида в 30 мл DMF. Перемешивали 30 мин при 20° С, затем прибавили 1 л хлороформа, осадок бромида таллия отделили и раствор промыли несколько раз водой, высушили  $Na_2SO_4$  и упарили досуха. Остаток нанесли на колонку (50×4 см) с силикагелем и элюировали градиентом 10→25% ацетона в толуоле 7,9 г (72%) производного (IX), т. пл. 154–155° С (хлороформ — гексан),  $[\alpha]_D +102^\circ$  (с 0,95, хлороформ); лит. данные [1]: т. пл. 149–150° С,  $[\alpha]_D +103^\circ$  (с 1, хлороформ). Выделено также 0,7 г (6%) изомера (X), т. пл. 160–161° С (ацетон — гексан),  $[\alpha]_D +80^\circ$  (с 2,1, хлороформ).

*Бензил-3-О-аллил-2-ацетида-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-галактопиранозид)-6-О-бензил- $\alpha$ -D-глюкопиранозид (II)*. Смесь 280 мг (0,64 ммоль) соединения (IX), 400 мг (1,3 ммоль) трифлата серебра,

\* Синтез будет опубликован в «Изв. АН СССР. Сер. хим.».

300 мкл тетраметилмочевины и 1 г сит 4Å в 20 мл дихлорметана выдерживали 3 ч при 20° С, затем при той же температуре прибавили раствор 500 мг (1,2 ммоль) ацетобромгалактозы в 10 мл дихлорметана за 1 ч. Через 2 ч смесь разбавили 100 мл хлороформа, профильтровали, раствор промыли водой (100 мл), 10%-ным раствором H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), водой, высушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Раствор упарили, остаток нанесли на колонку с силикагелем (15×1,5 см) и элюировали эфиром 470 мг (98%) дисахарида (II), т. пл. 79–80° С (эфир – гексан),  $[\alpha]_D^{25} +57^\circ$  (с 1, хлороформ); лит. данные [1]: т. пл. 79–80° С,  $[\alpha]_D^{25} +59^\circ$  (хлороформ).

*Бензил-2-ацетамидо-4-О-(2,3,4,6-тетра-О - ацетил-β-D - галактопиранозил)-6-О-бензил-2-деокси-α-D-глюкопиранозид (I)*. А. Дисахарид (I) получали из аллильного производного (II) дез-О-аллилированием по методике [1].

Б. Смесь 170 мг (0,43 ммоль) диола (V) [5], 450 мкл тетраметилмочевины, 160 мг (0,62 ммоль) трифлата серебра и 1 г сит 4Å в 30 мл дихлорметана выдерживали 1 ч при 20° С, затем при той же температуре прибавили в течение 30 мин раствор 200 мг (0,5 ммоль) ацетобромгалактозы в 30 мл дихлорметана. Через 2 ч прибавили еще 60 мг трифлата серебра, затем 100 мг ацетобромгалактозы в 15 мл дихлорметана. Через 15 ч смесь разбавили 100 мл хлороформа, профильтровали, раствор промыли водой (50 мл), 10%-ным раствором H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), водой, высушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упарили. Остаток нанесли на колонку с силикагелем (20×2 см) и элюировали градиентом 10→40% ацетона в эфире сначала 20 мг (7%) дисахарида (III), т. пл. 174° С (эфир),  $[\alpha]_D^{25} +65^\circ$  (с 1, хлороформ); лит. данные [9]: т. пл. 172–173° С,  $[\alpha]_D^{25} +63^\circ$  (хлороформ); затем 150 мг (49%) дисахарида (I), т. пл. 136–137° С (эфир),  $[\alpha]_D^{25} +75^\circ$  (с 1, хлороформ); лит. данные [1]: т. пл. 136–137° С,  $[\alpha]_D^{25} +73^\circ$  (хлороформ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Jacquinot J.-C., Sinaj P. J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1979, p. 314–318.
2. *Бовин Н. В., Хорлин А. Я. Биоорганич. химия*, 1985, т. 11, № 6, с. 826–829.
3. *Hanessian S., Vanoub J. Carbohydr. Res.*, 1977, v. 53, № 1, p. C13–C16.
4. *Paulsen H., Paal M., Hadamczyk D., Steiger K.-M. Carbohydr. Res.*, 1984, v. 131, № 1, p. C1–C5.
5. *Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза*. М.: Мир, 1971, т. 5, с. 558–564.
6. *Gramstad T., Haszeldine R. N. J. Chem. Soc.*, 1956, № 1, p. 173–180.
7. *Gross P. H., Jeanloz R. W. J. Org. Chem.*, 1967, v. 32, № 15, p. 2759–2763.
8. *Jacquinot J.-C., Sinaj P. J. Org. Chem.*, 1977, v. 42, № 4, p. 720–724.
9. *Jacquinot J.-C., Sinaj P. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1979, p. 319–322.

Поступила в редакцию  
21.III.1985

#### AN IMPROVED SYNTHESIS OF BENZYL 2-ACETAMIDO-4-O-(2, 3, 4, 6-TETRA-O-ACETYL-β-D-GALACTOPYRANOSYL)-6-O-BENZYL-2-DEOXY-α-D-GALACTOPYRANOSIDE

BOVIN N. V., KORCHAGINA E. Yu., KHORLIN A. Ya.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

A practical approach to the synthesis of the title disaccharide, a convenient precursor of Le<sup>x</sup>, Le<sup>y</sup>, P<sup>1</sup>, ABH (type 2) oligosaccharides, has been developed. It utilizes readily available benzyl 2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy-α-D-glucopyranoside (V). Glycosylation of (V) with 1 mole of acetobromogalactose in the presence of silver triflate afforded the title disaccharide in 49% yield and also (1→3)-isomer in 7% yield.