



УДК 547.458.41.057

© 1992 г.

*Е. Ю. Корчагина, Н. В. Бовин***СИНТЕЗ СПЕЙСЕРИРОВАННЫХ ТРИСАХАРИДОВ С ГРУППОВОЙ СПЕЦИФИЧНОСТЬЮ КРОВИ А И В, ИХ ФРАГМЕНТОВ И СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ***Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина РАН, Москва*

В виде R-гликозидов ($R = \beta\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCF}_3$) синтезированы трисахариды $\text{GalNAc}\alpha 1 \rightarrow 3(\text{Fuc}\alpha 1 \rightarrow 2)\text{Gal}$ и $\text{Gal}\alpha 1 \rightarrow 3(\text{Fuc}\alpha 1 \rightarrow 2)\text{Gal}$, являющиеся детерминантными фрагментами группоспецифических антигенов крови А и В соответственно. Селективным ацетилированием 4,6-бензилиденового производного R-галактозида получен 4,6-Bd-3-Ac-Gal-R, который α -фукозилеровали, после чего O-ацетильную группу удаляли. Полученный дисахарид 4,6-Bd-2-(Bzl₃Fuc α)Gal-R α -гликозилеровали 2-азидо-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезоксид- β -D-галактопиранозилхлоридом (GalN_3Cl), а также тетра-O-бензил- α -D-галактопиранозилбромидом (GalBr), получая защищенные спейсерированные трисахариды А и В соответственно.

Дисахариды $\text{GalNAc}\alpha 1 \rightarrow 3\text{Gal-R}$ и $\text{Gal}\alpha 1 \rightarrow 3\text{Gal-R}$ синтезировали двумя способами: 1) гидрогенолизом и последующим бензилиденированием Bzl₃-2-Ac-Gal-R получили синтон со свободной гидроксильной группой при С3, 4,6-Bd-2-Ac-Gal-R, который α -гликозилеровали при помощи GalN_3Cl и GalBr; 2) селективным гликозилерованием 4,6-Bd-Gal-R при помощи GalN_3Cl и GalBr получали смесь ди- и трисахаридов, из которой хроматографией выделяли целевые дисахариды.

Синтезированы также не природные аналоги трисахаридов А и В, $\text{GalNAc}\alpha 1 \rightarrow 2(\text{GalNAc}\alpha 1 \rightarrow 3)\text{Gal-R}$ и $\text{Gal}\alpha 1 \rightarrow 2(\text{Gal}\alpha 1 \rightarrow 3)\text{Gal-R}$.

Удалением защитных групп получены свободные олигосахариды в виде $\beta\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ -гликозидов, из спейсерированных трисахаридов А и В синтезированы N-биотинилированные производные. Обсуждается применение олигосахаридов, их макромолекулярных форм и полученных из них аффинных сорбентов в гемодиагностике и анализе специфичности моноклональных антител.

Синтезу группоспецифических олигосахаридов крови системы АВО как в виде гаптенон, так и в виде макромолекулярных форм посвящено много работ [1–22]. Тем не менее синтетические подходы к антигенам А и В продолжают активно развиваться, что вызвано несколькими причинами. Во-первых, структурные исследования гликопротеинов и гликолипидов приводят к открытию новых вариантов антигенов А и В [23, 24], представленных в природных источниках настолько минорно, что для иммунохимических исследований предпочтительными оказываются их синтетические аналоги. Во-вторых, химический синтез позволяет иметь не только природные олигосахариды, но и их фрагменты, а также не природные структурные аналоги, которые используются для тонкого картирования углеводсвязывающей области моноклональных антител и лектинов [25–31]. Наконец, иммобилизованные трисахариды А и В уже применяются в практической медицине: для диагностических целей при типировании крови [32–35], а также в иммунотерапии, при пересадке несовместимых по системе АВО органов [36–39]. Практическое применение требует значительных количеств трисахаридов А и В, чем вызваны поиски максимально эффективных и в то же время простых методов синтеза [40, 41].

В данной работе описывается синтез, позволяющий получать спейсерированные (в виде $\beta\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ -гликозидов) трисахариды А (XV)

и В (IX) в 5–10-граммовых количествах. Синтезированы трисахариды с удлинённым спейсером (XI, XVII), биотинилированные трисахариды (XII, XVIII), а также различные макромолекулярные формы трисахаридов А и В. Кроме того, синтезированы фрагменты трисахаридов и некоторые неприродные аналоги.

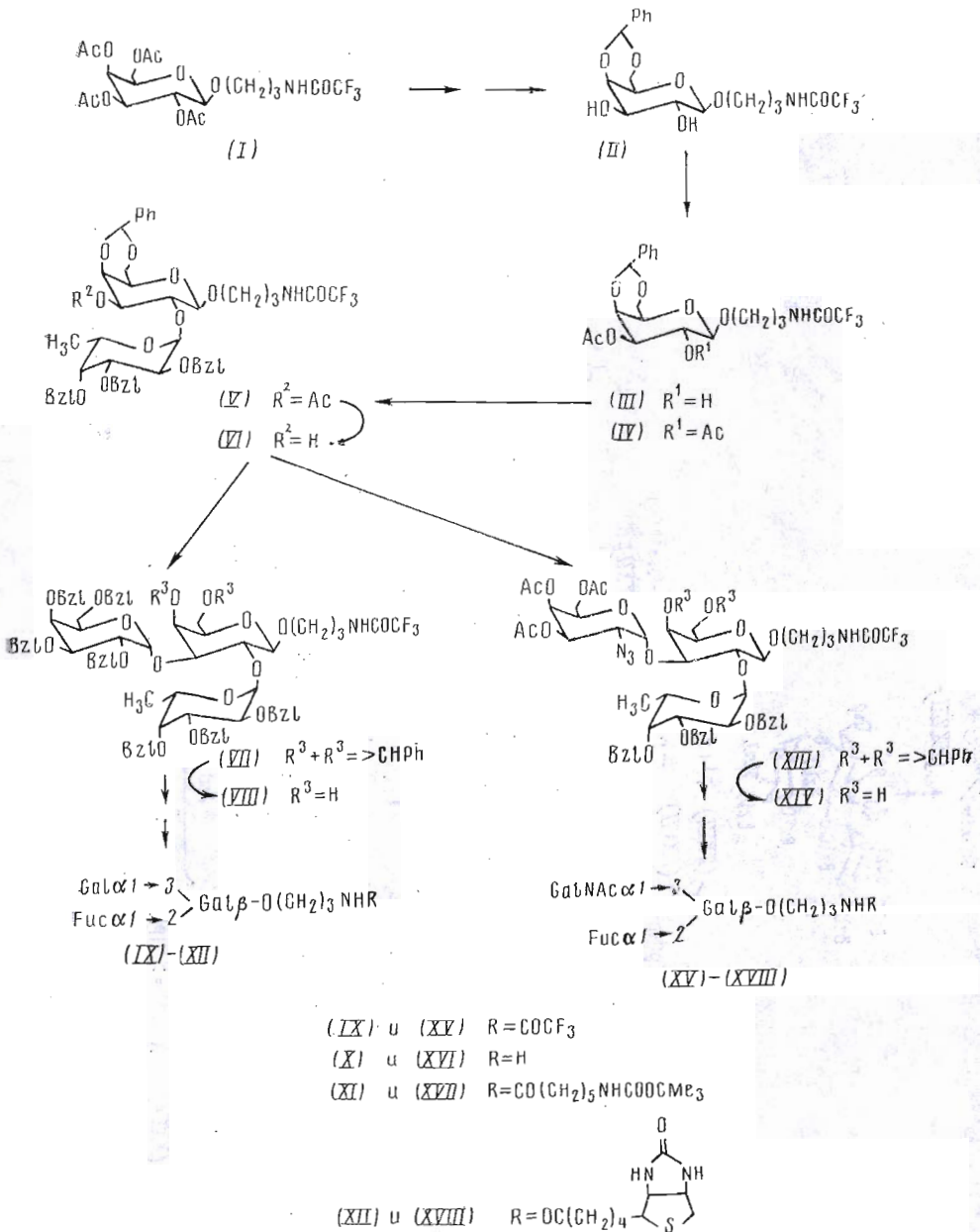
Для получения трисахаридов А (IX) и В (XV) в работе были исследованы два варианта синтеза: 1) традиционный, т. е. синтез трисахаридов из общего предшественника, защищенного дисахарида Н; 2) селективное гликозилирование диола (II) по 3-ОН-группе, приводящее к дисахаридам А или В, фукозилированием которых можно получить соответствующие трисахариды. Первый вариант привлекал возможностью сократить количество стадий синтеза за счет общего синтона-предшественника, второй — отсутствием стадии временной защиты диола (II), а также получением в качестве промежуточных соединений дисахаридов А и В, которые имели для нас самостоятельную ценность.

Для облегчения последующей функционализации (конъюгации с полимерами, удлинения, биотинилирования) олигосахаридов в агликоновую часть на первых стадиях синтеза введена спейсерная группировка $-OCH_2CH_2CH_2NHCOCF_3$.

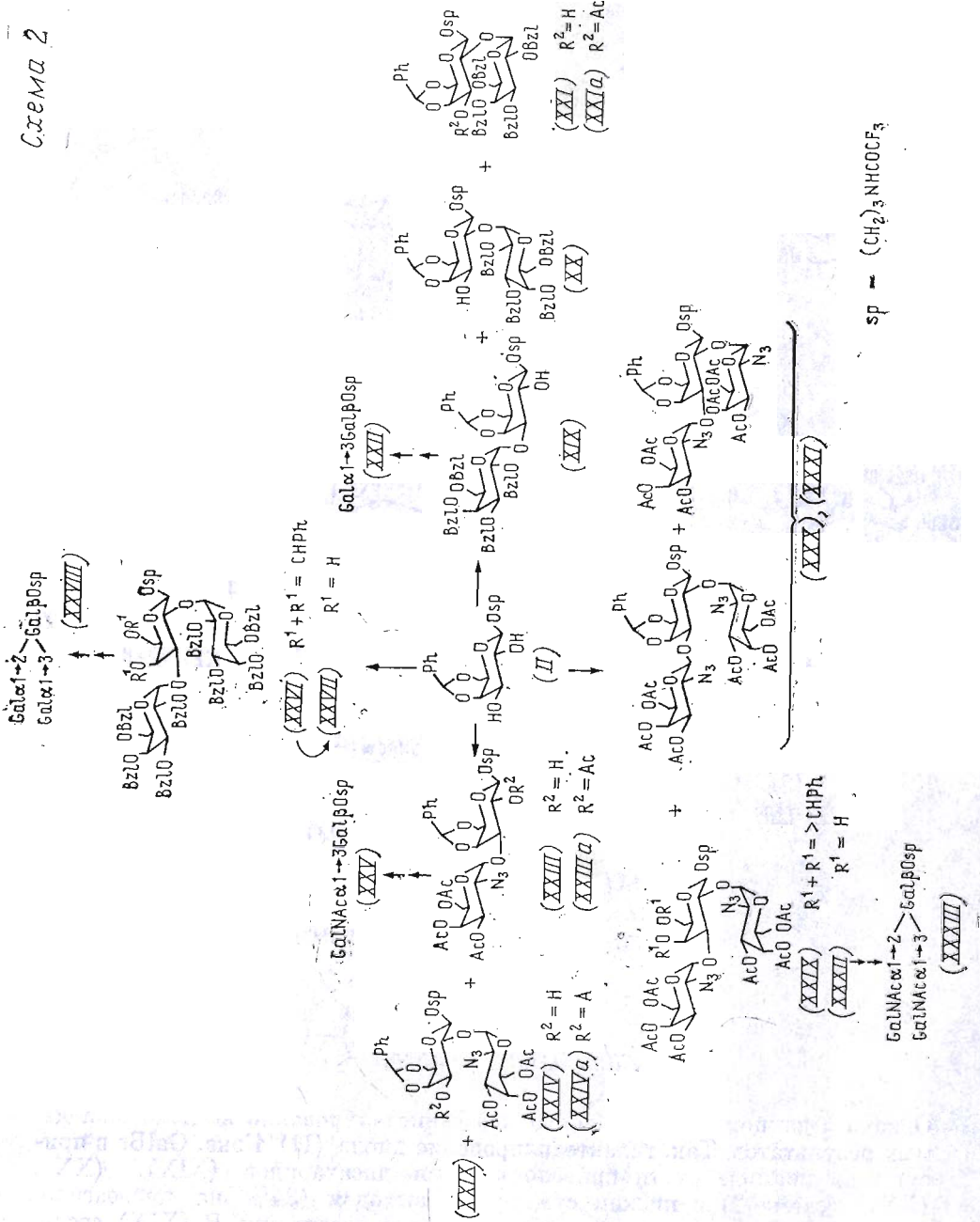
Исходное спейсерованное производное галактозы (I) (схема 1) получали гликозилированием 3-трифторацетидапропанола 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-β-D-галактопиранозой в присутствии эфира трехфтористого бора при 0°С [42]. Выход β-гликозида составил 70–80%. Далее производное (I) дезацетилировали по Земплону и реакцией с α,α-диметокситолуолом в присутствии TsOH получали диол (II) с 80–85% выходом. Селективным ацетилированием диола (II) хлористым ацетилем с 76% выходом синтезировали 3-ацетат (III), выделено также незначительное количество (<4%) 2,3-диацетата (IV). Положение ацетильной группы в соединении (III) определено по данным ПМР-спектроскопии: моноацетилирование приводит к слабопольному сдвигу на 1,25 м. д. сигнала Н-3 (по сравнению с сигналом Н-3 в диоле (II)) и лишь на 0,33 м. д. сигнала Н-2, а введение второй ацетильной группы сдвигает сигнал Н-2 в слабое поле на 1,39 м. д. (по сравнению с сигналом Н-2 в моноацетате (III)) и дополнительно сдвигает в слабое поле на 0,15 м. д. сигнал Н-3.

Фукозилирование соединения (III) проводили в условиях галоид-ионного катализа [43] три-О-бензил-α-L-фукопиранозилбромидом. Выход дисахарида (V) составил 79%. Дисахарид (VI) с количественным выходом получали из дисахарида (V) дезацетилированием по Земплону. Гликозилированием дисахарида (VI) тетра-О-бензил-α-D-галактопиранозилбромидом (GalBr) в присутствии цианида ртути синтезировали защищенный трисахарид В (VII) с выходом 78%, а гликозилированием 2-азидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-галактопиранозилхлоридом (GalN₃Cl) в присутствии карбоната и перхлората серебра — защищенный трисахарид А (XIII) с выходом 90%. Снятие защитных групп с трисахаридов (VII) и (XIII) обычными методами (см. «Экспериментальную часть») привело к свободным спейсерованным производным (IX) и (XV) соответственно. Высокие выходы на каждой стадии синтеза (I) → (IX), (XV) делают выбранный путь синтеза перспективным для получения больших количеств трисахаридов.

Возможность селективного α-гликозилирования диола (II) предполагалась на основании следующих известных фактов: 1) галактозаминирование похожего диола, защищенного трисахарида Н (тип 1) шло в положении 3, причем α-стереоселективно [16], 2) гликозилирование диолов с соседними гидроксильными группами, как правило, идет значительно легче, чем производных с одной незащищенной гидроксильной группой.



Однако в данном случае селективное гликозилирование не дало ожидаемых результатов. Так, галактозилирование диола (II) 1 экв. GalBr в присутствии цианида ртути привело к смеси дисахаридов (XIX), (XX), (XXI) (схема 2) с низким суммарным выходом (34% на прореагировавший диол). Выход целевого защищенного дисахарид В (XIX) составил 22%, дисахарид с $\alpha 1 \rightarrow 2$ -связью (XX) — 8,5% и дисахарид с $\beta 1 \rightarrow 2$ -связью (XXI) — 3,5%. Структура полученных дисахаридов однозначно вытекает из данных спектров ПМР. При насыщении резонанса аномерных протонов $\alpha H-1'$ наблюдался ЯЭО на протонах H-2' α -галактоз-



ного звена и Н-3 и Н-4 β -галактозного звена соединения (XIX), Н-2' α -галактозного звена и Н-2 β -галактозного звена соединения (XX), что свидетельствует об $\alpha 1 \rightarrow 3$ -связи в дисахариде (XIX) и $\alpha 1 \rightarrow 2$ -связи в дисахариде (XX). Для дисахарида (XXI) было показано, что связь между галактозными звеньями — β , однако определение ее положения по ЯЭО оказалось невозможным ввиду перекрывания сигналов метиленовых протонов бензильных групп и одного из сигналов β -аномерного протона. Ацетилирование ($\text{Ac}_2\text{O} - \text{Py}$) дисахарида (XXI) привело к проявлению сигнала Н-3 в слабом поле (4,91 м. д. по сравнению с 3,5–3,9 м. д. для Н-3 сигналов свободных и алкилированных производных галактозы), что является доказательством $\beta 1 \rightarrow 2$ -связывания галактозных звеньев в дисахариде (XXI).

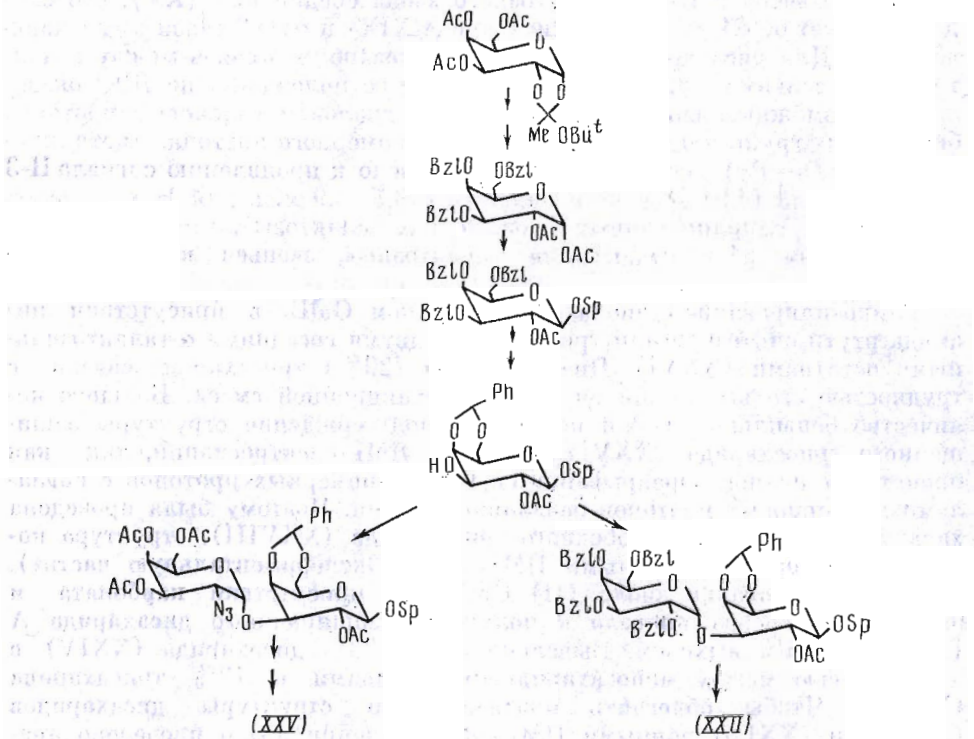
Гликозилированием диола (II) избытком GalBr в присутствии цианида ртути синтезировали трисахарид с двумя соседними α -галактозильными остатками (XXVI). Низкий выход (29%) трисахарида связан с трудностью его выделения из сложной реакционной смеси. Большое количество бензильных групп исключает подтверждение структуры защищенного трисахарида (XXVI) методами ЯМР-спектроскопии, так как происходит полное перекрывание сигналов аномерных протонов с сигналами метиленовых протонов бензильных групп. Поэтому была проведена характеристика только свободного трисахарида (XXVIII), структура которого подтверждена данными ПМР (см. «Экспериментальную часть»).

Гликозилирование диола (II) GalN_3Cl в присутствии карбоната и перхлората серебра привело к получению защищенного дисахарида А (XXIII) с 34% выходом. Выделено также 23% дисахарида (XXIV) с $\alpha 1 \rightarrow 2$ -связью между моносахаридными звеньями и 12% трисахарида (XXIX). Чтобы облегчить подтверждение структуры дисахаридов (XXIII) и (XXIV) данными ПМР-спектроскопии, было проведено ацетилирование аналитических образцов. Наблюдаемые при этом слабopольные сдвиги сигналов Н-2 в дисахариде (XXIIIa) и Н-3 в дисахариде (XXIVa) (см. «Экспериментальную часть») подтверждают приписываемые им структуры.

Гликозилированием диола (II) избытком GalN_3Cl в тех же условиях синтезирован трисахарид (XXIX) с двумя соседними α -гликозильными остатками (выход 50%); с незначительными выходами (<5%) выделены также трисахариды (XXX) и (XXXI), в которых, по данным ПМР-спектроскопии, одно из 2-азидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-галактопиранозных звеньев имеет α -, а второе — β -конфигурацию гликозидной связи, однако определения положения этих связей (О-2 или О-3) проведено не было.

Гликозилирование диола (II) во всех рассмотренных случаях сопровождалось образованием сложных реакционных смесей, трудоемким их разделением. Необходимость хроматографий приводила к потерям вещества и снижению выходов. Подобная «расточительность» может быть оправдана только в случае одновременного получения сразу нескольких нужных веществ из смеси. Ранее [44] нами был предложен синтез дисахаридов А и В по схеме 3.

Предложенная схема включает в себя несколько дополнительных стадий по сравнению с синтезом дисахаридов из диола (II), однако несомненным ее преимуществом являются высокие выходы на каждой стадии (не менее 70%) [44]. Некоторые сложности возникают при снятии 2-О-ацетильной группы в защищенных дисахаридах: необходимо значительное количество метилата натрия и длительное время выдерживания, что приводит к частичному дезтрифторацетилированию. Поэтому при снятии защитных групп дезацетилирование проводили одновременно с дезтрифторацетилированием на стадии получения аминопропилгликозидов.



На примере производных (IX) и (XV) (схема 1) показана возможность методически простой модификации спейсера. Взаимодействие аминопропилгликозидов (IX) и (XV) с активированными эфирами ω -аминокапроновой кислоты и биотина (см. «Экспериментальную часть») привело к соответствующим производным с удлинненным спейсером и биотинилированным производным. Применению этих производных будет посвящена отдельная публикация.

Спейсерированные трисахариды (IX), (XV), (XXVIII) и (XXXIII), их макромолекулярные формы, полученные конденсированием соответствующих 3-аминоалкилгликозидов с поли(4-нитрофенилакрилатом) [21] (ПАА-конъюгаты), были использованы при изучении эпитопной специфичности моноклональных антител (МА) против групповых антигенов крови [30, 31]. Были синтезированы серии ПАА-конъюгатов с различным количеством иммобилизованного лиганда: 5, 10, 15, 20, 25, 30 и 35 мол.%. Такие серии дали возможность выявить высокую чувствительность ряда МА к топографии (эпитопной плотности) антигенных детерминант. Например, для анти-А-МА 44F9 ингибирующая активность ПАА-конъюгата с 30% нагрузкой трисахаридом А на несколько порядков выше таковой ПАА-конъюгата с 10% нагрузкой [30]. Неожиданным явилось и сродство антител 44F9 к далекому от природного аналогу трисахаридом А, трисахариду (XXXIII), ингибирующая активность которого близка к ингибирующей активности трисахаридом А и природного А-антигена [30].

Иммобилизацией трисахаридов (IX) и (XV) на модифицированном поли(4-нитрофенилакрилатом) макропористом стекле [45] синтезированы иммуносорбенты А и В с соответствующей активностью групповых веществ крови, нашедшие применение в практической гематологии для

получения универсальных антирезус-сывороток [35]. Для той же цели были использованы и водорастворимые полиакриламидные формы антигенов А и В [46].

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе Voetius (ГДР). Оптическое вращение измеряли на поляриметре Jasco DIP-360 (Япония). Спектры ЯМР снимали на приборах Bruker WM-500 (500 МГц), WM-250 (250 МГц) и Varian SC-300 при 303–305 К. Значения химических сдвигов (δ , м. д.) приведены относительно тетраметилсилана. Величины констант спин-спинового взаимодействия даны в герцах. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 (Merck, ФРГ), вещества обнаруживали 5% раствором серной кислоты в воде при 150°С. При проведении ТСХ аминокликозидов использовали систему А: этанол — бутанол — вода — пиридин — уксусная кислота, 100:10:10:10:3. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле 40/100 мкм (Chemapol, ЧСФР), гель-хроматографию — на колонке (2,5×50 см) с сефадексом LH-20 (Pharmacia), элюция 50% водным ацетонитрилом. Для ВЭЖХ использовали прибор System Gold (Beckman, США), колонка Nucleosil 100 C18 (9,4×250 мм, 10 мкм), элюция водным ацетонитрилом, детекция при 210 нм. Растворители упаривали в вакууме при 30–40°С.

Перацетилирование проводили смесью уксусного ангидрида с пиридином (1:2) при 20°С в течение 12–24 ч. Деацетилировали по Земплену в абс. метаноле, добавляя к раствору ацилпроизводного каталитическое количество 1 М раствора метилата натрия в метаноле; по окончании реакции ионы натрия удаляли катионитом IR-120 (H⁺). Твердые реагенты для гликозидного синтеза высушивали 2 ч в вакууме (0,1 мм рт. ст.) при 20°С. Растворители хранили над ситами 4 А, метанол — над ситами 3 А. Использовали цианид и бромид ртути, трифлат серебра, α,α -диметокситолуол (Merck, ФРГ), Amberlyst A26 (Fluka, Швейцария), поли(4-нитрофенилакрилат) («Биопроект», Москва).

(3-Трифторацетамидопропил)-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-галактопиранозид (I). Смесью 5 г (13 ммоль) 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил- β -D-галактопиранозид, 2,4 г (14 ммоль) 3-трифторацетамидопропанола, 3 г сит 4 А и 50 мл хлористого метилена охладили до 0°С, при перемешивании добавили 8 мл (65 ммоль) эфирата трехфтористого бора, перемешивали 1 ч при 0°С, затем за 1 ч температуру подняли до комнатной и перемешивали еще 2 ч. За полнотой протекания реакции следили ТСХ. Через 4 ч реакционную смесь разбавили в 10 раз хлороформом, промыли последовательно водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой до нейтрального рН. После высушивания сульфатом натрия реакционную смесь упарили. Хроматографией на силикагеле (150 г, элюция смесью толуол — ацетон, 15:1→4:1) выделили 4,8 г (74%) сиропообразного гликозида (I), R_f 0,4 (толуол — ацетон, 6:1), $[\alpha]_D^{20}$ -21° (с 1, CHCl₃). ПМР (250 МГц, CDCl₃): 1,9 м (2H, CCH₂C), 2,00с, 2,08с, 2,10с, 2,20с (12H, 4Ac), 4,49д (1H, J_{1,2} 8, H-1), 5,02дд (1H, J_{3,2} 10,5, J_{3,4} 3,3, H-3), 5,17дд (1H, J_{2,1} 8, J_{2,3} 10,5, H-2), 5,4дд (1H, J_{4,3} 3,3, J_{4,5} 1, H-4), 7,15м (1H, NHCOCF₃).

(3-Трифторацетамидопропил) - 4,6-О-бензилиден- β -D-галактопиранозид (II). Деацетилированием по Земплену из 4,8 г (9,58 ммоль) производного (I) получили 3,2 г (100%) тетраола, который (без очистки) растворили в 80 мл ацетонитрила, прибавили 1,5 мл (10,1 ммоль) α,α -диметокситолуола и 100 мг TsOH, выдержали смесь 1,5 ч при 25°С, добавили 10 мл Ру и упарили досуха. Хроматографией на силикагеле (100 г, элюция хлороформ — метанол 0→15%) выделили 3,4 г (84%) диола (II), R_f 0,5 (хлороформ — метанол, 95:5), $[\alpha]_D^{20}$ -23° (с 1, CHCl₃ — MeOH

(40%). ПМР (250 МГц, CDCl_3): 1,85 м (2H, CCH_2C), 3,44м (1H, H-5), 3,58дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3,5, H-3), 3,65дд (1H, $J_{2,1}$ 8, $J_{2,3}$ 10,5, H-2), 4,05дд (1H, $J_{6a,5}$ 2, $J_{6a,6b}$ 12,5, H-6a), 4,25дд (1H, $J_{6,5}$ 2, $J_{6a,6b}$ 12,5, H-6b), 4,25д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 5,51с (1H, CHPh), 7,3–7,5м (5H, Ph). Найдено, %: С 51,42, Н 5,51, N 3,33. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{NF}_3$. Вычислено, %: С 51,31, Н 5,26, N 3,32.

(3-Трифторацетамидопропил)-3-О-ацетил-4,6-О-бензилиден-β-D-галактопиранозид (III). К 1,33 г (3,2 ммоль) диола (II) в 80 мл хлористого метилена и 5 мл Ру при -10°C и перемешивании прибавили 0,2 мл хлористого ацетила в 3 мл абс. толуола. Через 40 мин, судя по ТСХ, оставалось значительное количество исходного диола, поэтому еще дважды с промежутком в 30 мин добавляли по 0,1 мл хлористого ацетила в 2 мл толуола. Через 30 мин после последнего добавления хлористого ацетила (на ТСХ наблюдались появление вещества, более подвижного, чем основное) реакцию остановили добавлением 0,2 мл метанола, упарили. Хроматографией на силикагеле (70 г, элюция толуол – ацетон 0→30%) выделили 160 мг (12%) исходного диола (II), 1,13 г (76%) аморфного (III), R_f 0,3 (бензол – ацетон, 3:1), $[\alpha]_D^{20} +42$ (с 1, CHCl_3). ПМР (250 МГц, CDCl_3): 1,85м (2H, CCH_2C), 2,15с (3H, Ac), 3,98дд (1H, $J_{2,1}$ 8, $J_{2,3}$ 10,5, H-2), 4,05дд (1H, $J_{6a,5}$ 2, $J_{6a,6b}$ 12,5, H-6a), 4,28дд (1H, $J_{6b,5}$ 2, $J_{6b,6a}$ 12,5, H-6b), 4,37д (1H, $J_{4,3}$ 3,5, $J_{4,5}$ 1,25, H-4), 4,38д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 4,83дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3,5, H-3), 5,51с (1H, CHPh), 7,35–7,5м (5H, Ph). Найдено, %: С 51,82, Н 5,30, N 2,80. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{NF}_3$. Вычислено, %: С 51,84, Н 5,22, N 3,02.

Получено также 60 мг (3,7%) диацетата (IV), R_f 0,5 (бензол – ацетон, 3:1), $[\alpha]_D^{20} +13^\circ$ (с 1, CHCl_3). ПМР (250 МГц, CDCl_3): 1,85м (2H, CCH_2C), 2,07с, 2,09с (6H, 2Ac), 3,55м (1H, H-5), 4,08дд (1H, $J_{6a,5}$ 2, $J_{6a,6b}$ 12,5, H-6a), 4,31дд (1H, $J_{6b,5}$ 2, $J_{6b,6a}$ 12,5, H-6b), 4,39д (1H, $J_{4,3}$ 3,5, $J_{4,5}$ 0, H-4), 4,54д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 4,98дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3,5, H-3), 5,37дд (1H, $J_{2,1}$ 8, $J_{2,3}$ 10,5, H-2), 5,52с (1H, CHPh), 7,2м (1H, NHCOCF_3), 7,35–7,5м (5H, Ph). Найдено, %: С 52,29, Н 5,39. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{NF}_3$. Вычислено, %: С 52,17, Н 5,37.

(3-Трифторацетамидопропил)-3-О-ацетил-2-О-(2,3,4-три-О-бензил-α-L-фукопиранозил)-4,6-О-бензилиден-β-D-галактопиранозид (V). Смесь 690 мг (1,49 ммоль) моноацетата (III), 540 мг (2,57 ммоль) тетраэтил-аммонийбромиды, 0,24 мл диизопропилэтиламина и 3 г сит 4 А в 25 мл хлористого метилена и 5 мл DMF перемешивали 2 ч при 20°С в токе сухого аргона. Затем добавили еще 2 г сит 4 А и раствор три-О-бензил-α-L-фукопиранозилбромиды, полученного из 2,7 ммоль соответствующего этилтиогликозида [47], в 5 мл хлористого метилена. Смесь перемешивали 48 ч, затем профильтровали, разбавили в 10 раз хлороформом, промыли водой (2×100 мл), высушили безводным сульфатом натрия и упарили. Хроматографией на силикагеле (80 г, элюция толуол – ацетон 0→20%) выделили 590 мг чистого дисахарида (V) и 700 мг с примесями. Рехроматографией на силикагеле (50 г, элюция гексан – ацетон 2→30%) выделили еще 450 мг дисахарида. Суммарный выход дисахарида (V) составил 1,04 г (79%), сироп, R_f 0,55 (толуол – ацетон, 4:1), $[\alpha]_D^{20} -21^\circ$ (с 1, CHCl_3). ПМР (500 МГц, CDCl_3): 1,14д (3H, $J_{6,5}$ 6,4, CH_3 фукозы), 1,9с (3H, Ac), 1,86м (2H, CCH_2C), 4,55д (1H, $J_{1,2}$ 7,7, H-1), 5,05д (1H, $J_{1,2}$ 3,7, H-1'), 5,12дд (1H, $J_{3,4}$ 3,25, $J_{3,2}$ 10, H-3), 5,55с (1H, CHPh), 7,2м (1H, NHCOCF_3), 7,3–7,5м (20 H, 4Ph). Найдено, %: С 64,46, Н 6,30. $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{O}_{12}\text{NF}_3$. Вычислено, %: С 64,15, Н 5,96.

(3-Трифторацетамидопропил)-2-О-(2,3,4-три-О-бензил-α-L-фукопиранозил)-4,6-О-бензилиден-β-D-галактопиранозид (VI). Из 1 г дисахарида (V) деацетилированием по Земплену получили 900 мг (95%) дисахарида (VI), т. пл. 155–156°С (хлороформ – гексан), R_f 0,35 (толуол – ацетон,

3:1), $[\alpha]_D^{20} -64^\circ$ (с 1, CHCl_3). ПМР (250 МГц, CDCl_3): 1,12д (3H, J 6,4, CH_3 фукозы), 1,85м (2H, CCH_2C), 3,46м (1H, H-5), 3,69дд (1H, $J_{4,3}$ 3, $J_{4,5} < 1$, H-4'), 3,78–3,83м (2H, H-2, H-3), 3,96дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3, H-3'), 4,06дд (1H, $J_{4,3}$ 3,25, $J_{4,5} < 1$, H-4), 4,08дд (1H, $J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 10,5, H-2'), 4,24м (1H, $J_{3,4} < 1$, $J_{5,6}$ 6,4, H-5'), 4,39д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 5,04д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'), 5,58с (1H, CHPh), 7,2–7,6м (20H, 4Ph).

(3-Трифторацетамидопропил)-3-О-(2,3,4-тетра-О-бензил- α -D-галактопиранозил)-2-О-(2,3,4-три-О-бензил- α -L-фукопиранозил)-4,6-О-бензилиден- β -D-галактопиранозид (VII). Смесь 4,3 г (5,14 ммоль) дисахарида (VI), 2,3 г (9,1 ммоль) цианида ртути, 3 г сит 4 Å в 50 мл абс. бензола перемешивали 2 ч при 20°С, затем добавили еще 3 г сит 4 Å и тетра-О-бензил- α -D-галактопиранозилбромид, полученный из 4,8 г (8,22 ммоль) соответствующего этилтиогалактопиранозид [47], в 20 мл абс. бензола. Смесь перемешивали 1 сут, после чего разбавили в 10 раз хлороформом, промыли последовательно водой, 5% раствором KI, водой до нейтрального значения pH, высушили безводным сульфатом натрия и упарили. Хроматографией на силикагеле (50 г, элюция толуол–этилацетат 0→40%) выделили 5,5 г (78%) сиропообразного трисахарида (VII), R_f 0,35 (толуол–ацетон, 6:1), $[\alpha]_D^{20} -12^\circ$ (с 1, CHCl_3). ПМР (250 МГц, CDCl_3): 1,15д (3H, $J_{6,5}$ 6, CH_3 фукозы), 1,9м (2H, CCH_2C), 5,37д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'), 5,44д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1''), 5,47с (1H, CHPh), 7,0–7,4м (40H, 8Ph), 7,45м (1H, NHCOCF_3). Найдено, %: С 69,65, Н 6,41, N 0,94. $\text{C}_{79}\text{H}_{84}\text{O}_{16}\text{NF}_3$. Вычислено, %: С 69,74, Н 6,22, N 1,03.

(3-Трифторацетамидопропил)-3-О- α -D-галактопиранозил-2-О- α -L-фукопиранозил- β -D-галактопиранозид (IX). Раствор 0,45 г (0,33 ммоль) трисахарида (VII) в 2 мл ацетонитрила и 4 мл 60% уксусной кислоты выдерживали 3 ч при 70°С, затем упарили и соупарили с толуолом. Хроматографией на силикагеле (20 г, элюция толуол–этилацетат 10→50%) выделили 0,35 мг (80%) трисахарида (VIII), который растворили в 10 мл абс. метанола и подвергли гидрогенолизу над 200 мг 10% Pd/C. Через 1 сут реакционную смесь профильтровали, упарили, получили 0,27 г (100%) трисахарида (IX), R_f 0,5 (этанол–хлороформ–вода, 4:2:1), $[\alpha]_D^{24} -2^\circ$ (с 1,1, H_2O). ПМР (250 МГц, D_2O): 1,23д (3H, $J_{6,5}$ 6, CH_3 фукозы), 1,94м (2H, CCH_2C), 3,44м (2H, NCH_2C), 4,75д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 5,26д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'), 5,31д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'').

(3-Трифторацетамидопропил)-3-О-(2-азидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- α -D-галактопиранозил)-2-О-(2,3,4-три-О-бензил- α -L-фукопиранозил)-4,6-О-бензилиден- β -D-галактопиранозид (XIII). Смесь 4,8 г (5,14 ммоль) дисахарида (VI), 15,8 г (57,4 ммоль) карбоната серебра, 50 мг (0,24 ммоль) перхлората серебра, 3 г сит 4 Å в 80 мл абс. хлористого метилена перемешивали 2 ч в темноте при 20°С, затем добавили еще 3 г сит 4 Å и 4 г (11,5 ммоль) 2-азидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- β -D-галактопиранозилхлорида [48] в 15 мл абс. хлористого метилена. Смесь перемешивали 1 сут, добавили 0,5 мл метанола, профильтровали и упарили. Хроматографией на силикагеле (50 г, элюция гексан–этилацетат 20→50%) выделили 6 г (90%) трисахарида (XIII), т.пл. 95–96°С (ацетон–гексан), R_f 0,3 (этилацетат–гексан, 2:1), $[\alpha]_D^{20} +10^\circ$ (с 1, CHCl_3). ПМР (250 МГц, CDCl_3): 1,11д (3H, $J_{6,5}$ 6,4, CH_3 фукозы), 1,8м (2H, CCH_2C), 1,95с, 2,05с, 2,15с (9H, 3Ac), 3,55дд (1H, $J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 10,5, H-2''), 3,72дд (1H, $J_{4,3}$ 2,8, $J_{4,5} < 1$, H-4'), 3,88дд (1H, $J_{3,2}$ 10, $J_{3,4}$ 3,5, H-3), 3,94дд (1H, $J_{3,2}$ 10, $J_{3,4}$ 2,8, H-3'), 4,06дд (1H, $J_{2,1}$ 7,5, $J_{2,3}$ 10, H-2), 4,11дд (1H,

* Для всех трисахаридов обозначения со штрихом относятся к сигналам протонов моносахаридного заместителя во 2-м положении β -галактозы, а с двумя штрихами – в 3-м положении β -галактозы.

$J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 10, Н-2'), 4,2м (1Н, $J_{4,5} < 1$, $J_{5,6}$ 6,4, Н-5'), 4,38м (1Н, Н-5''), 4,39дд (1Н, $J_{4,3}$ 3,5, $J_{4,5} < 1$, Н-4), 4,45д (1Н, $J_{1,2}$ 7,5, Н-1), 5,26дд (1Н, $J_{4,3}$ 3,5, $J_{4,5} < 1$, Н-4'), 5,29д (1Н, $J_{1,2}$ 3,5, Н-1'), 5,33д (1Н, $J_{1,2}$ 3,5, Н-1''), 5,35дд (1Н, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3,5, Н-3''), 5,59с (1Н, СНPh), 7,2–7,6м (20Н, 4Ph). Найдено, %: С 59,40, Н 5,65, N 4,80, $C_{57}H_{65}O_{14}N_4F_3$. Вычислено, %: С 59,47, Н 5,67, N 4,87.

(3 - Трифторацетамидопронил)-3-О-(2-ацетамидо-2-дезоксид-α-D-галактопиранозил)-2-О-α-L-фукопиранозил-β-D-галактопиранозид (XV). К раствору 0,5 г трисахарид (XIII) в 2 мл ацетонитрила прибавили 5 мл 60% уксусной кислоты, выдерживали 4 ч при 70°С, затем элюция и соупарили с толуолом. Хроматографией на силикагеле (20 г, элюция толуол – ацетон, 7:1 → 4:1) выделили 0,38 г (80%) трисахарид (XIV) (схема 1), который растворили в 10 мл абс. метанола, добавили 0,2 мл уксусного ангидрида и подвергли гидрогенолизу над 250 мг 10% Pd/С. Через 10 ч реакционную смесь профильтровали, упарили с толуолом, остаток растворили в 10 мл абс. метанола и дезацетилировали по Земплеру. Хроматографией на TSK-геле (50 мл, элюция водой, контроль рефрактометрический) выделили 210 мг (100%) трисахарид (XV), R_f 0,55 (этанол – хлороформ – вода, 4:2:1), $[\alpha]_D^{24} + 22^\circ$ (с 1,1, H₂O). ПМР (250 МГц, D₂O): 1,21д (3Н, $J_{6,5}$ 6,4, СН₃ фукозы), 1,9м (2Н, ССН₂С), 2,03с (3Н, Ас), 3,76д (1Н, $J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 10, Н-2'), 3,78м (1Н, Н-4'), 3,82дд (1Н, $J_{3,4}$ 2,8, $J_{3,2}$ 10, Н-3), 3,82дд (1Н, $J_{2,1}$ 8, $J_{2,3}$ 10,5, Н-2), 3,95дд (1Н, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3,5, Н-3), 3,9дд (1Н, $J_{3,2}$ 11, $J_{3,4}$ 3, Н-3''), 3,98дд (1Н, $J_{4,3}$ 3, $J_{4,5} < 1$, Н-4'), 4,2дд (1Н, $J_{4,3}$ 3,5, $J_{4,5} < 1$, Н-4), 4,22м (1Н, Н-5''), 4,23дд (1Н, $J_{2,1}$ 3,8, $J_{2,3}$ 11, Н-2''), 4,4м (1Н, $J_{5,4} < 1$, $J_{5,6}$ 6,4, Н-5'), 4,53д (1Н, $J_{1,2}$ 8, Н-1), 5,16д (1Н, $J_{1,2}$ 3,8, Н-1'), 5,30д (1Н, $J_{1,2}$ 3,5, Н-1').

Получение [3-(N-трет-бутоксикарбониламинокапроиламино)пропил]гликозидов (XI), (XVII). **Общая методика.** Аминоалкилгликозиды (X) и (XVI) получали действием анионита Amberlyst A 26 (ОН⁻) в 50% водном этаноле на трисахариды (IX) и (XVI). Выход количественный. К 80–100 мкмоль аминоалкилгликозида (X) или (XVI) в 2 мл DMF (перегнанного над вингидрином) добавляли 95–120 мкмоль 4-нитрофенилового эфира N-трет-бутоксикарбонил-ω-аминокапроновой кислоты («Био-процесс», Москва) в 0,5 мл хлороформа и 20 мкл триэтиламина. Через 0,5 ч реакционную смесь частично упаривали и гликозиды (XI) или (XVII) выделяли гель-хроматографией на сефадексе LH-20 (50 мл, элюция ацетонитрил – вода, 1:1), затем ВЭЖХ на колонке Nucleosil C18, элюция водным ацетонитрилом (20 → 35% ацетонитрила за 30 мин).

[3-(N-трет-Бутоксикарбониламинокапроиламино)пропил]-3-О-α-D-галактопиранозил-2-О-α-L-фукопиранозил-β-D-галактопиранозид (XI). Из 50 мг (91,7 мкмоль) аминоалкилгликозида (X) получили 55 мг (79%) трисахарид (XI), R_f 0,25 (хлороформ – метанол – вода, 10:4:1), $[\alpha]_D^{22} + 7^\circ$ (с 0,9, H₂O). ПМР (250 МГц, CD₃OD): 1,12д (3Н, $J_{6,5}$ 6,4, СН₃ фукозы), 1,37с (9Н, С(СН₃)₃), 3,48м (1Н, Н-5), 3,64дд (Н1, $J_{2,1}$ 2,8, $J_{2,3}$ 10, Н-2'), 3,65–3,7м (2Н, Н-3', Н-4'), 3,9м (2Н, Н-2, Н-3), 3,74дд (1Н, $J_{3,4}$ 3, $J_{3,2}$ 10,5, Н-3''), 3,79дд (1Н, $J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 10,5, Н-2''), 4,08м (1Н, Н-4), 4,1м (1Н, Н-5''), 4,33д (1Н, $J_{1,2}$ 8, Н-1), 4,35м (1Н, $J_{5,4} < 1$, $J_{5,6}$ 6,4, Н-5'). 5,1д (1Н, $J_{1,2}$ 3,5, Н-1'), 5,22д (1Н, $J_{1,2}$ 2,8, Н-1'). Сигналы протонов агликона полностью совпадают с сигналами агликона соединения (XVII) (см. ниже).

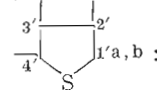
[3-(N-трет-Бутоксикарбониламинокапроиламино)пропил]-3-О-(2-ацетамидо-2-дезоксид-α-D-галактопиранозил)-2-О-α-L-фукопиранозил-β-D-галактопиранозид (XVII). Из 45 мг (77 мкмоль) аминоалкилгликозида (XVI) получили 50 мг (83%) трисахарид (XVII). R_f 0,35 (хлороформ – метанол, 3:2), $[\alpha]_D^{20} + 30^\circ$ (с 1, H₂O). ПМР (500 МГц, CD₃OH): 1,4д (3Н,

$J_{6,5}$ 6,4, CH_3 фукозы), 1,62с (9H, C(CH_3)₃), 2,15с (3H, Ac), 3,67м (1H, H-5), 3,88дд (1H, $J_{4,3}$ 3, $J_{4,5} < 1$, H-4'), 3,92дд (1H, $J_{2,1}$ 1,5, $J_{2,3}$ 10, H-2'), 3,92дд (1H, $J_{3,2}$ 10, $J_{3,4}$ 3, H-3'), 4,02дд (1H, $J_{3,2}$ 11, $J_{3,4}$ 3, H-3''), 4,09дд (1H, $J_{3,2}$ 10, $J_{3,4}$ 3, H-3), 4,09дд (1H, $J_{4,3}$ 3, $J_{4,5}$ 1,5, H-4''), 4,14дд (1H, $J_{2,1}$ 7, $J_{2,3}$ 10, H-2), 4,31дд (1H, $J_{4,3}$ 3, $J_{4,5} < 1$, H-4), 4,39м (1H, H-5'), 4,52дд (1H, $J_{2,1}$ 3, $J_{2,3}$ 11, H-2''), 4,57д (1H, $J_{1,2}$ 7, H-1), 4,63кв (1H, $J_{6,5}$ 6,4, H-5'), 5,34д (1H, $J_{1,2}$ 3, H-1''), 5,48д (1H, $J_{1,2}$ 1,5, H-1'), 7,97д (1H, J 8,8, NHAc).

ПМР агликона $\text{OCH}_2^1\text{CH}_2^2\text{CH}_2^3\text{NH}^4\text{COCH}_2^5\text{CH}_2^6\text{CH}_2^7\text{CH}_2^8\text{CH}_2^9\text{NH}^{10}\text{COO}$: 1,52м (2H, CH_2^7), 1,67м (2H, CH_2^8), 1,81м (2H, CH_2^6), 1,98м (2H, CH_2^2), 2,38м (2H, CH_2^5), 3,2м (2H, CH_2^9), 3,46м (2H, CH_2^3), 3,8м, 4,12м (2H, CH_2^1), 6,73м (1H, NH^{10}), 8,14м (1H, NH^4).

Получение (3-биотиниламинопропил)гликозидов (XII), (XVIII). Общая методика. К 30–50 мкмоль аминоалкилгликозидов (X) или (XVI) в 2–3 мл метанола при 40°С прибавляли 35–55 мкмоль пентафторфенилового эфира биотина («Пептос», Москва) в 1–1,5 мл хлороформа, через 2–4 ч (ТСХ в системе А, проявление нингидрином) аминоалкилгликозиды отсутствовали. Реакционную смесь упаривали, выделяли (3-биотинил-аминопропил)гликозиды ВЭЖХ на колонке Nucleosil 100 C18 (9,4 × 250 мм, 10 мкм), элюция водным ацетонитрилом (0 → 15% ацетонитрила за 30–40 мин), детекция при 210 нм.

(3-Биотиниламинопропил)-3-О-α-D-галактопиранозил-2-О-α-L-фукопиранозил-β-D-галактопиранозид (XII). Из 25 мг (46 мкмоль) аминоалкилгликозида (X) получили 26 мг (72%) трисахарида (XII), R_f 0,45 (А), $[\alpha]_D^{22} +18^\circ$ (с 0,4, MeOH). ПМР (250 МГц, D₂O): 1,25д (3H, $J_{6,5}$ 6,4, CH_3 фукозы), 3,72м (1H, H-5), 3,8–3,85м (5H, H-2', H-3', H-4', H-6a, H-6b), 3,87дд (H1, $J_{2,1}$ 8, $J_{2,3}$ 10,5, H-2), 3,89дд (H1, $J_{2,1}$ 3, $J_{2,3}$ 10,5, H-2''), 3,94дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3, H-3'), 4,01дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3, H-3), 4,01м (1H, H-4''), 4,26м (1H, H-5'), 4,3дд (1H, $J_{4,3}$ 3, $J_{4,5} < 1$, H-4), 4,44кв (1H, $J_{5,6}$ 6,4, H-5'), 4,58д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 5,27д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1''), 5,31д (1H, $J_{1,2}$ 3,5,

H-1'). ПМР агликона $\text{OCH}_2^{1a,b}\text{CH}_2^2\text{CH}_2^3\text{NHCOCH}_2^4\text{CH}_2^5\text{CH}_2^6\text{CH}_2^7$ :

1,45м (2H, CH_2^6), 1,5–1,8м (4H, CH_2^5 , CH_2^7), 1,87м (2H, CH_2^2), 2,295т (2H, J 7,5, CH_2^4), 2,82д (1H, J 13, $\text{SCH}_2^{1'a}$), 3,04дд (1H, J 13, J 5, $\text{SCH}_2^{1'b}$), 3,3м (2H, CH_2^3), 3,375м (1H, $\text{CH}^{4'}$), 3,73м (1H, CH^{1a}), 4,0м (1H, CH^{1b}), 4,46дд (1H, J 4,5, J 8, $\text{CH}^{3'}$), 4,65дд (1H, J 5, J 8, $\text{CH}^{4'}$).

(3-Биотиниламинопропил)-3-О-(2-ацетамидо-2-дезоксид-α-D-галактопиранозил)-2-О-α-L-фукопиранозил-β-D-галактопиранозид (XVIII). Из 29 мг (49,6 мкмоль) аминоалкилгликозида (XVI) по методике, описанной выше, получили 27 мг (68%) трисахарида (XVIII), R_f 0,5 (А), $[\alpha]_D^{22} +43^\circ$ (с 0,6, MeOH). ПМР (250 МГц, D₂O): 1,25д (3H, $J_{6,5}$ 6,4, CH_3 фукозы), 2,08с (3H, Ac), 3,68м (1H, H-5), 3,8–3,85м (5H, H-2', H-3', H-4', H-6a, H-6b), 3,85дд (H1, $J_{2,1}$ 8, $J_{2,3}$ 10,5, H-2), 3,95дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3, H-3'), 3,99дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3, H-3), 4,03м (1H, H-4''), 4,25дд (1H, $J_{4,3}$ 3, $J_{4,5} < 1$, H-4), 4,27м (2H, H-2'', H-5'), 4,44кв (1H, $J_{5,6}$ 6,4, H-5'), 4,57д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 5,24д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1''), 5,34д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'), сигналы агликоновой части полностью совпадают с сигналами агликона соединения (XII).

Гликозилирование диола (II)

А. Селективное галактозилирование. Смесь 630 мг (1,5 ммоль) диола (II), 650 мг (2,5 ммоль) цианида ртути, 3 г сит 4 А и 30 мл абс. бензола перемешивали 2 ч в токе сухого азота. Затем добавили еще 2 г сит 4 А и раствор тетра-О-бензил-α-D-галактопиранозилбромиды, полученного из 880 мг (1,5 ммоль) соответствующего этилтиогалактозида [47], в 20 мл

абс. бензола. Реакционную смесь перемешивали 1 сут в темноте при 20° С, после чего разбавили в 10 раз хлороформом, промыли последовательно водой, 5% раствором KI, водой до нейтрального значения pH, высушили безводным сульфатом натрия и упарили (фракция 1). Промывные воды экстрагировали хлороформом (3×50 мл), высушили сульфатом натрия и упарили (фракция 2). Кристаллизацией (хлороформ — гексан) из фракции 2 выделили 200 мг исходного диола (II), фильтрат объединили с фракцией 1.

Хроматографией на силикагеле (100 г, элюция толуол — ацетон 0 → 30%) из фракции 1 выделили 60 мг диола (II), 180 мг (22% на прореагировавший диол) дисахарида (XIX), R_f 0,37 (толуол — ацетон, 3 : 1), т. пл. 154° С (ацетон — эфир — гексан), $[\alpha]_D^{22} +46^\circ$ (с 1, CHCl_3) [ПМР (250 МГц, CDCl_3): 1,85м (2H, CCH_2C), 3,56дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 4, H-3), 3,96дд (1H, $J_{2,3}$ 10,5, $J_{2,1}$ 8, H-2), 4,12дд (1H, $J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 10,5, H-2'), 4,25д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 4,28дд (1H, $J_{4,3}$ 4, $J_{4,5} < 1$, H-4), 5,19д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'), 5,51с (1H, CHPh), 7,1—7,5м (25H, 5Ph), 7,8м (1H, NHCOCF_3)]; 70 мг (8,4% на прореагировавший диол) дисахарида (XX), R_f 0,42 (толуол — ацетон, 3 : 1), т. пл. 123—124° С (ацетон — эфир — гексан), $[\alpha]_D^{22} +34^\circ$ (с 1, CHCl_3) [ПМР (250 МГц, CDCl_3): 1,76м (2H, CCH_2C), 3,31д (1H, J 12, OH-3), 3,76м (1H, H-3), 3,93дд (1H, $J_{2,1}$ 8, $J_{2,3}$ 10,5, H-2), 3,97дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3, H-3'), 4,12дд (1H, $J_{2,3}$ 10,5, $J_{2,1}$ 3,5, H-2'), 4,53д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 5,42д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'), 5,56с (1H, CHPh), 7,1—7,5м (25H, 5Ph)]; 30 мг (3,6% на прореагировавший диол) дисахарида (XXI), R_f 0,5 (толуол — ацетон, 3 : 1), т. пл. 165° С (ацетон — эфир — гексан), $[\alpha]_D^{22} +20^\circ$ (с 1, CHCl_3), ПМР (250 МГц, CDCl_3): 1,8м (2H, CCH_2C), 4,27д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1 или H-1'), 4,66д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1 или H-1'), 5,5с (1H, CHPh), 7,1—7,5м (25H, 5Ph). ПМР (250 МГц, CDCl_3) ацетилированного дисахарида (XXI): 1,8м (2H, CCH_2C), 3,46дд (1H, $J_{3,2}$ 10, $J_{3,4}$ 3, H-3'), 3,71дд (1H, $J_{2,3}$ 10, $J_{2,1}$ 8, H-2'), 4,13дд (1H, $J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 10,5, H-2), 4,41дд (1H, $J_{4,3}$ 4, $J_{4,5} < 1$, H-4), 4,42д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 4,62д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1'), 4,91дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3,5, H-3), 5,49с (1H, CHPh), 7,1—7,5м (25H, 5Ph).

(3-Трифторацетамидопропил)-β-О-α-D-галактопиранозил-β-D-галактопиранозид (XXII). Снятием защитных групп с 100 мг (106 мкмоль) дисахарида (XIX) аналогично описанному выше для трисахарида (IX), получили 40 мг (74%) дисахарида (XXII), R_f 0,3 (хлороформ — этанол — вода, 4 : 5 : 1), $[\alpha]_D^{28} +108^\circ$ (с 0,5, 80% этанол), ПМР (500 МГц, H_2O): 1,9м (2H, CCH_2C), 3,46м (2H, $\text{CH}_2\text{NHCOCF}_3$), 4,46д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 5,16д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1').

В. Селективное галактозаминирование. Смесь 2 г (4,75 ммоль) дисахарида (II), 13,1 г (47,5 ммоль) карбоната серебра, 200 мг (0,96 ммоль) перхлората серебра, 3 г сит 4 Å в 80 мл абс. хлористого метилена перемешивали 1 ч в темноте при 20° С, затем добавили еще 2 г сит 4 Å и за 30 мин прибавили раствор 1,7 г (4,86 ммоль) 2-азидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-галактопиранозилхлорида [48] в 20 мл абс. хлористого метилена. Смесь перемешивали 1,5 ч, прибавили 0,5 мл метанола, профильтровали и упарили. Хроматографией на силикагеле (150 г, элюция толуол — ацетон 0 → 80%) выделили 460 мг исходного диола (II), 1,2 г (34%) дисахарида (XXIII), R_f 0,4 (толуол — ацетон, 3 : 1), $[\alpha]_D^{22} +88^\circ$ (с 1, CHCl_3), ПМР (250 МГц, CDCl_3) ацетилированного дисахарида (XXIIIa): 1,85м (1H, CCH_2C), 2,04с, 2,06с, 2,12с, 2,13с (12H, 4Ac), 3,51м (1H, H-5), 3,66дд (1H, $J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 11, H-2'), 3,9дд (1H, $J_{3,2}$ 10, $J_{3,4}$ 3,5, H-3), 4,27м (1H, H-5'), 4,40д (1H, $J_{4,3}$ 3,5, H-4), 4,495д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 5,18д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'), 5,28дд (1H, $J_{3,2}$ 11, $J_{3,4}$ 3,25, H-3'), 5,36дд (1H, $J_{2,1}$ 8, $J_{2,3}$ 10, H-2), 5,47дд (1H, $J_{4,3}$ 3,25, $J_{4,5}$ 1,25, H-4'), 5,6с (1H, CHPh), 7,12м (1H, NHCOCF_3), 7,35—7,48м (5H, Ph). Выделили также 1,6 г смеси, которую

рехромотографировали (ВЭЖХ, колонка 25×250 мм, Силасорб 5 мкм, «Хроматосервис», элюция гексан — этилацетат, 1 : 2, детекция рефрактометрическая) и получили 0,6 г (12%) трисахарида, R_f 0,33 (гексан — этилацетат, 1 : 2), $[\alpha]_D^{22} +72^\circ$ (с 1, CHCl_3), данные ПМР идентичны данным трисахарида (XXIX) (см. ниже), а также 0,8 г (23%) дисахарида (XXIV), R_f 0,38 (гексан — этилацетат, 1 : 2), $[\alpha]_D^{22} +96^\circ$ (с 1, CHCl_3), ПМР (250 МГц, CDCl_3) ацетилированного дисахарида (XXIVa): 1,95м (1H, CCH_2C), 1,8с, 2,07с, 2,12с, 2,14с (12H, 4Ac), 3,56м (1H, H-5), 3,65дд (1H, $J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 11, H-2'), 4,11дд (1H, $J_{2,1}$ 8, $J_{2,3}$ 10,5, H-2), 4,39м (1H, H-5'), 4,53дд (1H, $J_{4,3}$ 3,5, $J_{4,5} <1$, H-4), 4,58д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 4,82дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3,5, H-3), 5,29дд (1H, $J_{3,2}$ 11, $J_{3,4}$ 3,25, H-3'), 5,43дд (1H, $J_{4,3}$ 3,25, $J_{4,5}$ 1,25, H-4'), 5,50с (1H, CHPh), 5,56д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'), 7,15м (1H, NHCOCF_3), 7,35—7,5м (5H, Ph).

(3-Трифторацетамидопропил)-3-О-(2-ацетамидо-2-дезоксид- α -D-галактопиранозид)- β -D-галактопиранозид (XXV). Снятием защитных групп со 100 мг (134 мкмоль) дисахарида (XXIII) аналогично описанному выше для трисахарида (XV) получили 50 мг (70%) дисахарида (XXV), R_f 0,35 (хлороформ — этанол — вода, 4 : 5 : 1), $[\alpha]_D^{28} +98^\circ$ (с 0,5, 80% этанол). ПМР (500 МГц, D_2O): 1,9м (2H, CCH_2C), 2,05с (3H, NHAc), 3,46м (2H, $\text{CH}_2\text{NHCOCF}_3$), 4,45д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 5,10д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1').

(3-Трифторацетамидопропил)-2,3-ди-О-(α -D-галактопиранозил)- β -D-галактопиранозид (XXVIII). Смесь 150 мг (0,35 ммоль) диола (II), 506 мг (2 ммоль) цианида ртути, 1 г сит 4 Å и 10 мл абс. бензола перемешивали 2 ч при 20° С в токе сухого азота, затем добавили еще 1 г сит 4 Å и раствор тетра-О-бензил- α -D-галактопиранозилбромида, полученного из 880 мг (1,5 ммоль) соответствующего этилтиогалактозида [47], в 5 мл абс. бензола. Реакционную смесь перемешивали 1 сут в темноте при 20° С, после чего разбавили в 10 раз хлороформом, промыли последовательно водой, 5% раствором KI, водой до нейтрального значения pH, высушили безводным сульфатом натрия и упарили. Хроматографией на силикагеле (100 г, элюция толуол — ацетон, 0 → 15%) выделили 150 мг (29%) трисахарида (XXVI) и около 300 мг сложноразделимой смеси веществ, характеристика которой не проводилась.

110 мг трисахарида (XXVI) растворили в 1,5 мл ацетонитрила, прибавили 3 мл 60% уксусной кислоты, выдерживали 10 ч при 70° С, упарили и соупарили с толуолом. Хроматографией на силикагеле (10 г, элюция толуол — ацетон, 4 : 1) выделили 85 мг (82%) трисахарида (XXVII), $[\alpha]_D^{22} +24^\circ$ (с 1, CHCl_3). 65 мг (0,047 ммоль) соединения (XXVII) растворили в 5 мл абс. метанола и подвергли гидронолизу над 50 мг 10% Pd/C. Через 10 ч катализатор отфильтровали, фильтрат упарили, получили 30 мг (100%) трисахарида (XXVIII), R_f 0,4 (этанол — хлороформ — вода, 4 : 2 : 1), $[\alpha]_D^{24} +105^\circ$ (с 1,1, H_2O). ПМР (250 МГц, D_2O): 1,94м (2H, CCH_2C), 3,69м (1H, H-5), 3,825дд (1H, $J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 10, H-2''), 3,89дд (1H, $J_{2,1}$ 4, $J_{2,3}$ 10,5, H-2'), 3,96м (2H, H-2, H-3), 4,31м (1H, H-4), 4,62д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 5,27д (1H, $J_{1,2}$ 4, H-1'), 5,63д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'').

(3-Трифторацетамидопропил)-2,3-ди-О-(2-азидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- α -D-галактопиранозил)-4,6-О-бензилиден- β -D-галактопиранозид (XXIX). Смесь 280 мг (0,66 ммоль) диола (II), 1,82 г (6,6 ммоль) карбоната серебра, 20 мг (0,096 ммоль) перхлората серебра, 2 г сит 4 Å в 10 мл абс. хлористого метилена перемешивали 1 ч в темноте при 20° С, затем добавили еще 1 г сит 4 Å и 0,925 г (2,65 ммоль) 2-азидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- β -D-галактопиранозилхлорида [48] в 5 мл абс. хлористого метилена. Смесь перемешивали 4 ч, прибавили 0,5 мл метанола, профильтровали и упарили. Хроматографией на силикагеле (80 г, элюция то-

луол — ацетон, 20→50%) выделили 0,6 г смеси трисахаридов, которую ре-
хроматографировали на силикагеле (80 г, элюция эфир — гексан, 1 : 1, 2 :
: 1, 1 : 0, эфир — ацетон 0→50%) и получили 350 мг (50%) трисахарида
(XXIX), R_f 0,54 (толуол — ацетон, 11 : 4), $[\alpha]_D^{22} +72^\circ$ (с 1, CHCl_3). ПМР
(250 МГц, CDCl_3): 1,95м (2H, CCH_2C), 1,725с, 2,03с, 2,04с, 2,06с, 2,14с,
2,18с, (18H, 6Ac), 3,53м (1H, H-5), 3,685дд (1H, $J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 11, H-2'),
3,84дд (1H, $J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 11, H-2''), 3,94дд (1H, $J_{3,2}$ 10, $J_{3,4}$ 3,5, H-3), 4,06дд
(1H, $J_{2,1}$ 8, $J_{2,3}$ 10, H-2), 4,37м (1H, H-5''), 4,47м (1H, H-4), 4,48м (1H,
H-5'), 4,545д (1H, $J_{1,2}$ 8, H-1), 5,25дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3,25, H-3'), 5,37д
(1H, $J_{1,2}$ 3,5 Гц, H-1'), 5,38дд (1H, $J_{3,2}$ 11, $J_{3,4}$ 3,5, H-3'), 5,6с (1H, CPh),
5,69дд (1H, $J_{4,3}$ 3,5, $J_{4,5} < 1$, H-4''), 5,71дд (1H, $J_{4,3}$ 3,5, $J_{4,5} < 1$, H-4'), 5,86д
(1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'), 7,05м (1H, NHCOCF_3), 7,3—7,55м (5H, Ph). Найдено,
%: С 48,38, Н 5,10, N 9,33. $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{O}_{21}\text{N}_7\text{F}_3$. Вычислено, %: С 48,14, Н 5,00,
N 9,36.

Получено также по 40 мг (5,8%) трисахаридов (XXX) и (XXXI). Три-
сахарид с R_f 0,37 (толуол — ацетон, 11 : 4), ПМР (250 МГц, CDCl_3): 1,88м
(2H, CCH_2C), 2,02с, 2,03с, 2,04с, 2,15с, (18H, 6Ac), 3,66дд (1H, $J_{2,1}$ 3,5,
 $J_{2,3}$ 10,5, H-2'), 3,75дд (1H $J_{3,2}$ 10, $J_{3,4}$ 3,5, H-3); 3,82дд (1H, $J_{2,1}$ 8,2, $J_{2,3}$ 11,
H-2''), 3,86м (1H, H-5''), 3,93дд (1H, $J_{2,1}$ 7,5, $J_{2,3}$ 10, H-2), 4,33д (1H, $J_{1,2}$
7,5, H-1), 4,59м (1H, H-5'), 4,82дд (1H, $J_{3,2}$ 11, $J_{3,4}$ 3,5, H-3''), 4,91д (1H,
 $J_{1,2}$ 8,2, H-1'), 5,27д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'), 5,33дд (1H, $J_{3,4}$ 3,5, $J_{4,5}$ 1, H-4''),
5,45дд (1H, $J_{3,2}$ 10,5, $J_{3,4}$ 3,5, H-3'), 5,48дд (1H, $J_{3,4}$ 3,5, $J_{4,5}$ 1, H-4'), 5,59с
(1H, CPh), 7,3—7,6м (5H, Ph). Трисахарид с R_f 0,51 (толуол — ацетон,
11 : 4), ПМР (250 МГц, CDCl_3): 1,84м (2H, CCH_2C), 1,94с, 2,04с, 2,08с,
2,09с, 2,1с, 2,15с (18H, 6Ac), 3,43дд (1H, $J_{2,1}$ 3,5, $J_{2,3}$ 10,5, H-2'), 3,64дд
(1H, $J_{2,1}$ 8,2, $J_{2,3}$ 11, H-2''), 3,93м (1H, H-5''), 4,24дд (1H, $J_{2,1}$ 7,5, $J_{2,3}$ 10,
H-2), 4,5д (1H, $J_{1,2}$ 7,5, H-1), 4,6м (1H, H-5'), 4,84д (1H, $J_{1,2}$ 8,2, H-1'),
5,09дд (1H, $J_{3,2}$ 11, $J_{3,4}$ 3,5, H-3''), 5,42д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1'), 5,42дд (1H, $J_{3,4}$
3,5, $J_{4,5} < 1$, H-4''), 5,48дд (1H, $J_{3,4}$ 3,5, $J_{4,5}$ 1, H-4'), 5,69дд (1H, $J_{3,2}$ 11,
 $J_{3,4}$ 3, H-3'), 5,6с (1H, CPh), 7,32—7,58м (5H, Ph). В приведенных выше
данных ПМР соединений (XXX) и (XXXI) обозначения со штрихом от-
носятся к α -, а с двумя штрихами — к β -2-азидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезок-
си-D-галактопиранозному звену.

(3-Трифторацетамидопропил)-2,3-ди-О-(2-ацетамидо-2-дезоксид- α -D-
галактопиранозил)- β -D-галактопиранозид (XXXIII). Раствор 150 мг три-
сахарида (XXIX) в 1 мл ацетонитрила и 4 мл 60% уксусной кислоты вы-
держивали 3 ч при 70° С. По ТСХ видно, что частично снимаются ацетиль-
ные группы, поэтому реакционную смесь соупарили с толуолом и ацети-
лировали. Хроматографией на силикагеле (30 г, элюция толуол — ацетон,
3 : 1) выделили 130 мг (85%) трисахарида (XXXII), который растворили
в 5 мл абс. метанола и 0,2 мл уксусного ангидрида и подвергли гидроге-
нолизу над 100 мг 5% Pd/C. Через 10 ч катализатор отфильтровали, реак-
ционную смесь упарили, остаток растворили в абсолютном метаноле и
дезацетилировали по Земплону. Хроматографией на TSK-геле (50 мл, элю-
ция водой, контроль рефрактометрический) выделили 70 мг (78%) триса-
харида (XXXIII), R_f 0,6 (этанол — хлороформ — вода, 4 : 2 : 1), $[\alpha]_D^{24}$
 $+165^\circ$ (с 0,5, H_2O). ПМР (250 МГц, CD_3OD): 1,85м (2H, CCH_2C), 1,97с,
2,00с (6H, 2Ac), 4,38д (1H, $J_{1,2}$ 7,5, H-1), 5,14д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1' или H-1''),
5,55д (1H, $J_{1,2}$ 3,5, H-1' или H-1'').

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lemieux R. U., Driguez H. // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 14. P. 4069—4075.
2. Lemieux R. U., Baker D. A., Bundle D. R. // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 14. P. 4076—4083.

3. Lemieux R. U., Bundle D. R., Baker D. A. // Can. J. Biochem. 1977. V. 55. P. 507-512.
4. Lemieux R. U. // Chem. Soc. Rev. 1978. № 7. P. 423-452.
5. Paulsen H., Kolar C., Stenzel W. // Chem. Ber. 1978. B. 111. № 6. S. 2370-2375.
6. Paulsen H., Kolar C. // Angew. Chem. 1978. B. 90. № 8. S. 823-824.
7. Jacquinet J. C., Sinay P. // Tetrahedron. 1979. V. 35. № 3. P. 365-371.
8. Paulsen H., Kolar C. // Chem. Ber. 1979. B. 112. № 97. S. 3190-3202.
9. Auge C., Veyrieres A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1979. № 7. 1825-1832.
10. Milat M., Sinay P. // Angew. Chem. 1979. B. 91. № 6. S. 501-502.
11. Lemieux R. U., Bundle D. R., Baker D. A. // US Patent. № 4, 137, 401. 1979.
12. Lemieux R. U., Bundle D. R., Baker D. A. // US Patent. № 4, 238, 473, 1980.
13. Paulsen H., Kolar C. // Chem. Ber. 1981. B. 114. № 1. S. 306-321.
14. Milat M., Sinay P. // Carbohydr. Res. 1981. V. 92. № 1. P. 183-189.
15. Lemieux R. U., Ratcliffe R. M. // US Patent № 4, 362, 720. 1982.
16. Bovin N. V., Zurabyan S. E., Khorlin A. Ya. // Carbohydr. Res. 1983. V. 112. № 1. P. 23-35.
17. Nashed M. A., Anderson L. // Carbohydr. Res. 1983. V. 114. № 1. P. 43-52.
18. Suleiro C., Jimeno M. L., Alemany A., Martin-Lomas M. // Carbohydr. Res. 1984. V. 126. № 2. P. 326-330.
19. Бовин Н. В., Хорлин А. Я. // Биоорганич. химия. 1985. Т. 11. № 6. С. 826-830.
20. Kallin E., Lonn H., Norberg T., Elofsson M. // J. Carbohydr. Chem. 1989. V. 8. № 4. P. 597-611.
21. Bovin N. V., Byramova N. E., Zemlyanukhina T. V., Korchagina E. Yu. // Abstracts. XVIII International Carbohydrate Symposium. 1990. Yokohama. Japan. B. 110. P. 287.
22. Землянухина Т. В., Бовин Н. В. // Биоорганич. химия. 1990. Т. 16. № 8. С. 1096-1104.
23. Clausen H., Levery S. V., Nudelman E. D., Stroud M., Salyan M. E. K., Hakomori S. // J. Biol. Chem. 1987. V. 262. № 39. P. 14228-14234.
24. Clausen H., Stroud M., Parker J., Springer G. F., Hakomori S. // Molec. Immun. 1988. V. 25. № 2. P. 199-204.
25. Hindsgaul O., Norberg T., Pendu J. L., Lemieux R. U. // Carbohydr. Res. 1982. V. 109. № 1. P. 109-142.
26. Roberts D. D., Goldstein I. J. // Arch. Biochem. and Biophys. 1984. V. 230. № 1. P. 316-320.
27. Lemieux R. U., Venot A. P., Spohr U., Bird P., Mandal G., Morishima N., Hindsgaul O., Bundle D. R. // Can. J. Chem. 1985. V. 63. № 10. P. 2664-2668.
28. Hindsgaul O., Khare D. P., Bach M., Lemieux R. U. // Can. J. Chem. 1985. V. 63. № 10. P. 2653-2658.
29. Lemieux R. U., Spohr U. // Carbohydr. Res. 1988. V. 174. P. 211-237.
30. Галанина О. Е., Дерюгина Е. И., Лапенков М. И., Носырев А. Е., Корчагина Е. Ю., Землянухина Т. В., Бовин Н. В. // Биоорганич. химия, 1991. Т. 17. № 3. С. 343-352.
31. Галанина О. Е., Дерюгина Е. И., Оловникова Н. И., Носырев А. Е., Лапенков М. И., Чекнева Н. Б., Землянухина Т. В., Корчагина Е. Ю., Бовин Н. В. // Биоорганич. химия. 1991. Т. 17. № 9. С. 1177-1187.
32. Cramford G., Adatia A., Naylor D. H., Moore B. P. // Rev. Fr. Transfus. Immunohematol. 1981. V. 24. № 3. P. 281-288.
33. Bernoco M., Bernoco P., Danilovs J., Terasaki P. J., Mollicone R., Oriol R. // Tissue Antigens. 1985. V. 26. № 2. P. 147-152.
34. Gee S. W., Lubenko A. // Transfusion. 1988. V. 28. P. 556-558.
35. Чагаишвили Ц. Н., Зориков Е. А., Бовин Н. В., Корчагина Е. Ю. // Гематология и трансфузиология 1989. № 8. С. 56-58.
36. Bensinger W. J., Buckner C. D., Clift R. A. // Vox Sang. 1985. V. 48. P. 357-361.
37. Osterwalder B., Gratwohl A., Nissen C., Speck B. // Blut. 1986. V. 53. P. 379-390.
38. Aeschbacher B., Wiedmer W., Stuck A., Gaenger K. H., Frey F. J., Nydegger U. E. // Schweiz. med. Wschr. 1987. V. 117. P. 716-722.
39. Bannett A. D., Bensinger W. I., Baquero A., McAlack R. F. // Transplantation. 1986. V. 46. № 6. P. 909-911.
40. Kallin E., Lonn H., Norberg T. // Glycoconjugate J. 1988. V. 5. № 1. P. 3-8.
41. Aberg P. M., Blomberg L., Lonn H., Norberg T. // Glycoconjugate J. 1990. V. 7. № 3. P. 201-205.
42. Dahmen J., Frejd T., Magnusson G., Noori G. // Carbohydr. Res. 1983. V. 114. № 2. P. 328-330.
43. Lemieux R. U., Hendriks K. V., Stick R. V., James K. // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 14. P. 4056-4063.
44. Корчагина Е. Ю., Бовин Н. В. 3-Аминопропилгликозиды дисахаридов в качестве лигандов иммуносорбентов для связывания группоспецифических антител анти-А и анти-В: А. с. № 1616924 СССР. // В. И. 1990. № 48.

45. Ivanov A. E., Kozlov L. V., Shojbanov B. B., Zubov V. P., Antonov V. K. // Biomedical Chromatography. 1991. V. 5. P. 90-93.
 46. Чагашвили Ц. Н., Зотиков Е. А., Бовин Н. В., Корчагина Е. Ю. // Гематология и трансфузиология. 1991. В печати.
 47. Lonn H. // Carbohydr. Res. 1985. V. 139. № 1. P. 105-113.
 48. Lemieux R. U., Ratcliff R. M. // Can. J. Chem. 1979. V. 57. P. 1244-1251.

Поступила в редакцию
30.V.1991

E. Yu. KORCHAGINA, N. V. BOVIN

SYNTHESIS OF SPACERED TRISACCHARIDES WITH BLOOD GROUP SPECIFICITIES A AND B, THEIR FRAGMENTS AND STRUCTURAL ANALOGUES

M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow

Trisaccharides GalNAc α 1 \rightarrow 3(Fuc α 1 \rightarrow 2)Gal and Gal α 1 \rightarrow 3(Fuc α 1 \rightarrow 2)Gal, which are the determinant fragments of the human blood group specific antigens A and B, respectively, were synthesized as R-glycosides (R= β -OCH₂CH₂CH₂NHCOCF₃). 4,6-BdGal-R was acetylated selectively at 3-OH, the 3-O-acetate was α -fucosylated and then deacetylated to give a protected H-disaccharide bearing a free 3-OH. The disaccharide was α -glycosylated with 2-azido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- β -D-galactopyranosyl chloride (GCl) or 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl bromide (GBr) to give protected spacered trisaccharides A and B, respectively.

Disaccharides GalNAc α 1 \rightarrow 3Gal-R and Gal α 1 \rightarrow 3Gal-R were synthesized in two ways. 1. Hydrogenolysis followed by benzylidenation of Bzl₃-2-O-Ac-Gal-R gave 4,6-Bd-2-O-Ac-Gal-R, which was α -glycosylated with GCl and GBr. 2. The required disaccharides were isolated from the mixture of di- and trisaccharides which was obtained by selective glycosylation of 4,6-Bd-Gal-R with GCl and GBr.

Synthesis of GalNAc α 1 \rightarrow 3(GalNAc α 1 \rightarrow 2)Gal and Gal α 1 \rightarrow 3(Gal α 1 \rightarrow 2)Gal, non-natural analogues of A and B trisaccharides, is also described.

Deprotected R-glycosides were converted to OCH₂CH₂CH₂NH₂ (R¹) derivatives, N-biotinyl derivatives were synthesized from GalNAc α 1 \rightarrow 3(Fuc α 1 \rightarrow 2)Gal-R¹ and Gal α 1 \rightarrow 3(Fuc α 1 \rightarrow 2)Gal-R¹ glycosides. The oligosaccharides, their macromolecular forms, and affinity sorbents obtained from them were used in the epitope specificity studies of the monoclonal antibodies and blood group typing.