



УДК 543.422.25:547.458.057:577.114.012

© 1992 г. *Н. Э. Нифантьев, В. Ю. Амочаева, А. С. Шапков, Н. К. Кочетков*

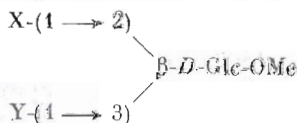
## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРОВ ЯМР И КОНФОРМАЦИЙ РАЗВЕТВЛЕННЫХ ОЛИГОСАХАРИДОВ

### 6\*. СИНТЕЗ 2,3-ДИ-О-ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТИЛ-β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗИДА

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва*

Для исследования спектральных (ЯМР) и конформационных особенностей 2,3-ди-О-гликозилированных производных β-D-гликопиранозы синтезирована серия разветвленных трисахаридов общей формулы X1-2(Y1-3)Glcβ1-OMe, содержащих при O2 и O3 моносахаридные заместители с α-D, β-D, α-L и β-L-конфигурацией. В проведенных синтезах в качестве гликозилакцептора в реакциях бисгликозилирования использован метил-4,6-О-бензилиден-β-D-гликопиранозид, а для получения трисахаридов с неодинаковыми заместителями при O2 и O3 – избирательно защищенные (1→2)-связанные дисахаридные предшественники.

В рамках программы по синтезу и исследованию особенностей спектров ЯМР и конформаций разветвленных олигосахаридов, осуществляемой с целью дальнейшего развития компьютерного метода установления строения полисахаридов [2], нами была синтезирована серия 2,3-ди-О-гликозилированных производных α-L-рамнопиранозы [3–6] и изучены их спектральные и конформационные особенности [1, 7]. В продолжение этих работ нами начато исследование 2,3-ди-О-гликозилированных производных β-D-гликопиранозы, представляющих собой структуры с диэкваториальным разветвлением. Для проведения такого исследования, как нами отмечалось ранее [1, 3], необходимо располагать серией из соответствующих 16 разветвленных трисахаридов, содержащих моносахаридные заместители с α-D, β-D, α-L и β-L-конфигурацией и различающихся между собой комбинацией абсолютных и аномерных конфигураций заместителей. С этой целью нами были получены 2,3-ди-О-гликозилированные метил-β-D-гликопиранозиды (I) – (XVI), содержащие моносахаридные фрагменты с необходимыми стереохимическими параметрами. В данной статье мы приводим результаты синтеза трисахаридов (I) – (V) и (VII) – (XIV).



	X	Y		X	Y
(I)	α-D-Man	α-D-Man	(IX)	α-D-Man	α-L-Fuc
(II)	β-D-Gal	α-D-Man	(X)	β-D-Gal	α-L-Fuc
(III)	α-L-Rha	α-D-Man	(XI)	α-L-Rha	α-L-Rha
(IV)	β-L-Fuc	α-D-Man	(XII)	β-L-Fuc	α-L-Rha
(V)	α-D-Man	β-D-Gal	(XIII)	α-D-Man	β-L-Fuc
(VI)	β-D-Gal	β-D-Gal	(XIV)	β-D-Gal	β-L-Fuc
(VII)	α-L-Rha	β-D-Gal	(XV)	α-L-Fuc	β-L-Fuc
(VIII)	β-L-Fuc	β-D-Gal	(XVI)	β-L-Fuc	β-L-Fuc

\* Сообщение 5 см. [1].

Синтез дигалактозилглюкозида (VI) рассмотрен в работе [8], а получение соединений (XV) и (XVI) будет описано в отдельном сообщении данной серии.

Синтез трисахаридов (I) и (XI), содержащих одинаковые моносахаридные заместители при O2 и O3, удобнее всего было провести бисгликозилированием подходящих производных метил- $\beta$ -D-глюкопиранозида со свободной 2,3-диольной группировкой, из которых наиболее доступны изопропилиденный и бензилиденный ацетали (XVII) и (XIX). При гликозилировании диола (XVII) с помощью бензобромманнозы (XX) в условиях реакции Гельфериха, т.е. в ацетонитриле в присутствии цианида ртути и каталитического количества бромида ртути, было выяснено, что изопропилиденная защита недостаточно устойчива в условиях реакции, которая поэтому сопровождается нежелательными побочными процессами. Выход продукта бисгликозилирования, выделенного после гидролиза \* реакционной смеси в виде диола (XXI), составлял лишь 46% \*\*. Маннозилирование бензилиденного акцептора (XIX) протекало значительно более эффективно, а выход трисахаридного продукта (XXI) в этом случае составлял 84%. Учитывая эти результаты, в дальнейшей работе в качестве гликозилакцепторов мы использовали 4,6-O-бензилиденные производные метил- $\beta$ -D-глюкопиранозида. Подобно синтезу трисахаридов (XXI) в результате взаимодействия диола (XIX) с бензобромманнозой (XX) и последующего кислотного гидролиза был получен дирамнозилглюкозид (XXIV) в выходе 92%.

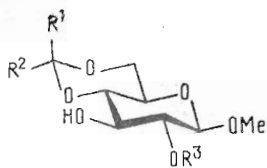
Защищенные производные (XXI) и (XXIV) дебензоилированием с помощью метилата натрия в абс. метаноле были переведены в свободные олигосахариды (I) и (XI) соответственно.

Как и в случае синтезированных нами ранее соединений [3-6], строение трисахаридных продуктов устанавливалось с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР после удаления защитных групп. Подробно спектры всех описанных в этой работе олигосахаридов будут рассмотрены в отдельном сообщении данной серии. В этой работе мы приводим только характеристические параметры спектров ЯМР, необходимые для подтверждения строения синтезированных соединений. Так, при анализе спектров ЯМР  $\alpha$ -конфигурация D-манно- и L-рамнопиранозильных остатков подтверждалась характеристической величиной химических сдвигов сигналов соответствующих C5-атомов в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, имеющих в случае диманнозида (I) величины 74,6 и 74,5 м.д., а в случае дирамнозида (XI) — 70,3 и 70,1 м.д.

При планировании синтезов трисахаридов с неодинаковыми заместителями при O2 и O3 необходимо было выбрать рациональную последовательность варьирования олигосахаридных цепей, начинающуюся с первоначального получения (1 $\rightarrow$ 2)- или же (1 $\rightarrow$ 3)-связанных гликозилглюкозидов. Можно было ожидать, что гликозилирование по гидроксилу при C3 будет протекать легче, чем по гидроксилу при C2, который расположен рядом с электроноакцепторной ацетальной группировкой аномерного центра, снижающей нуклеофильность O2. Поэтому синтезы трисахаридов (II) — (V), (VII) — (X) и (XII) — (XIV) были проведены с использованием (1 $\rightarrow$ 2)-связанных дисахаридных блоков (XXIX), (XLI), (XXXII) и

\* В данной работе в большинстве случаев для упрощения хроматографического выделения продуктов гликозилирования реакционные смеси перед разделением подвергали кислотному гидролизу, удаляющему 4,6-O-изопропилиденную и бензилиденную защиты (см. «Экспериментальную часть»). Указанная обработка протекает практически количественно.

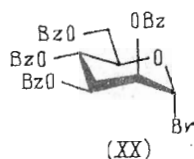
\*\* Недостаточная устойчивость изопропилиденной защиты наблюдалась и при маннозилировании метил-2-O-бензил-4,6-O-изопропилиден- $\beta$ -D-глюкопиранозида (XVIII). Выход дисахаридного продукта, выделенного в виде диола (XXII), составлял лишь 50%.



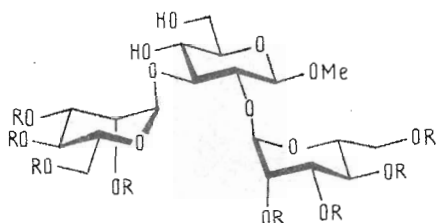
(XVII)  $R^1=R^2=Me, R^3=H$

(XVIII)  $R^1=R^2=Me, R^3=Bz$

(XIX)  $R^1+R^2=Ph, H, R^3=H$

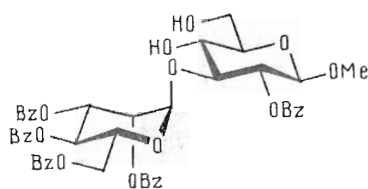


(XX)

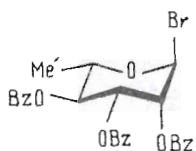


(XXI)  $R=Bz$

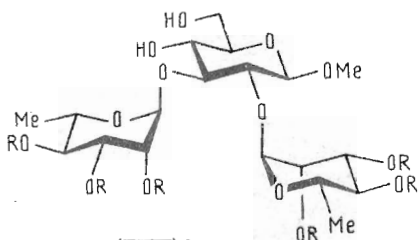
(I)  $R=H$



(XXII)



(XXIII)

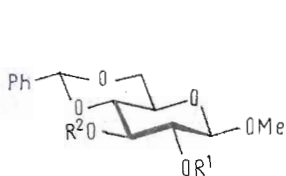


(XXIV)  $R=Bz$

(XI)  $R=H$

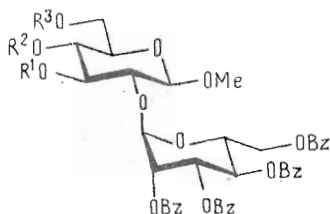
(XXXVI), содержащих свободную OH-группу при C3, а при O2 — защищенные моносахаридные остатки с  $\alpha$ -D-манно-,  $\beta$ -D-галакто-,  $\alpha$ -L-рамно- и  $\beta$ -L-фуко-конфигурацией.

Для получения соединений (XXIX), (XXXII), (XXXVI) и (XLI) в качестве гликозилакцептора использовался хлорбензиловый эфир (XXV). При выборе 4-хлорбензиловой группы в качестве временной защиты O3 в производном (XXV) принималось во внимание, что данная группа легко и избирательно удаляется при гидрогенолизе в присутствии ацильных заместителей, а также что производные с 4-хлорбензиловой группой часто оказываются кристаллическими [9, 10], что может быть использовано при выделении и очистке продуктов реакций.



(XXV)  $R^1=H, R^2=Bn(Cl)$

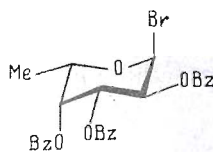
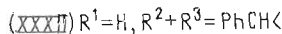
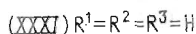
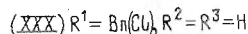
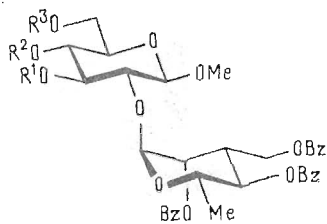
(XXVI)  $R^1=Bn(Cl), R^2=H$



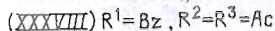
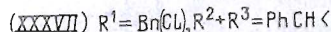
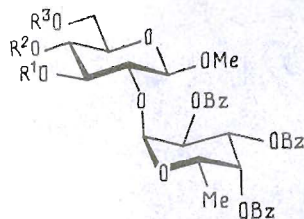
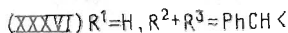
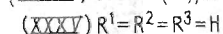
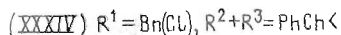
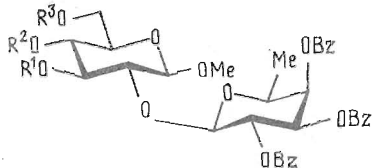
(XXVII)  $R^1=Bn(Cl), R^2=R^3=H$

(XXVIII)  $R^1=R^2=R^3=H$

(XXIX)  $R^1=H, R^2+R^3=PhCH<$



(XXXIII)



$\text{Bn(Cl)}$  - *n*-хлорбензил

Соединение (XXV) получали с выходом 72% региоизбирательным бензилированием станилиденового интермедиата, образующегося при взаимодействии диола (XIX) с дибутиловооксидом. При 4-хлорбензилировании кроме целевого 3-О-замещенного продукта (XXV) образуется 22% его 2-О-(4-хлорбензилированного) изомера (XXVI). На расположение свободной ОН-группы при С3 в глюкозиде (XXVI) указывало наличие у сигнала Н3 в его спектре <sup>1</sup>Н-ЯМР (табл. 1) увеличенной мультиплетности за счет спин-спинового взаимодействия с протоном 3-ОН-группы, легко снимаемого с помощью дейтерообмена. Эти данные подтвердили характер замещения в изомерном глюкозиде (XXV), чего нельзя было сделать на основании его спектра <sup>1</sup>Н-ЯМР из-за перекрывания сигналов Н2, Н3, Н5 и Н6.

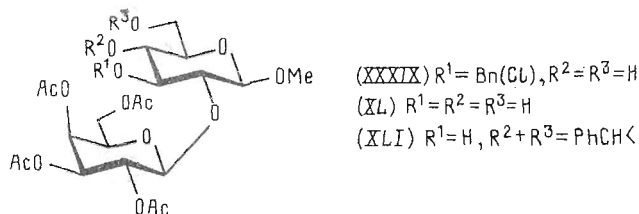
С целью получения дисахаридов (XXIX), (XXXII) и (XXXVI) было проведено гликозилирование акцептора (XXV) с помощью бензобромсахаров (XX), (XXIII) и (XXXIII) в условиях реакции Гельфериха. Маннозилирование и рамнозилирование протекало эффективно и стереоспецифично, продукты обеих реакций были выделены после дебензилидирования в виде диолов (XXVII) и (XXX) (выходы 84 и 90% соответственно). При гликозилировании акцептора (XXV) бензобромфукозой (XXXIII) кроме требуемого 1,2-*транс*-связанного дисахарида (XXXIV) (выход 66%) был получен и его 1,2-*цис*-связанный изомер (XXXVII) (выход 30%). Продукты (XXVII), (XXX) и (XXXIV) далее каталитическим гидролизом переводили в триолы (XXVIII), (XXXI), (XXXV), из которых обработкой диметилацеталем бензальдегида были получены дисахаридные гликозилакцепторы (XXIX), (XXXII) и (XXXVI) с общими выходами 91, 86 и 81% соответственно.

Синтез четвертого дисахаридного предшественника, галактозилглюкозида (XLI), был проведен в аналогичных условиях, исходя из метил-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил - β - D - галактопиранозил)-3-О-(4-хлорбензил)-β-D-глюкопиранозида (XXXIX), который был получен нами ранее [8] гли-

Данные спектров 1H-ЯМР защищенных производных (XXII), (XXV)-(XXVII), (XXIX), (XXX), (XXXII), (XXXIV), (XXXVI), (XXXVII), (XLI), (XLV), (XLVI), (XLIX) и (LVI) — (LIX) (CDCl<sub>3</sub>; 6, м. д.; J, Гц)

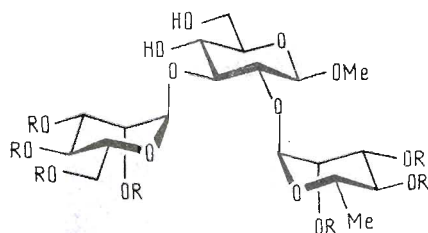
Соединение	Остаток	H1	H2	H3	H4	H5	H6a	H6b	J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3</sub>	J <sub>3,4</sub>	J <sub>4,5</sub>	J <sub>5,6a</sub>	J <sub>5,6b</sub>	J <sub>6a, 6b</sub>
(XXII)	Glc	4,60	5,38	4,15	4,06	3,48	4,10	4,06	8,0	9,1	9,1	9,1			
(XXV)	Man	5,60	5,87	5,76	6,10	4,23	3,80	4,09	2,2	3,2	10,3	10,3	2,6	4,3	10,1
(XXVI)		4,33	*	*	3,81	*	*	4,37	7,3	10,1	10,1	10,1			4,3
(XXVII)	Glc	4,42	3,34	3,85	3,79	3,43	3,54	4,36	7,8	9,0	9,4	9,4	9,9	4,8	9,9
(XXIX)	Man	4,46	3,76	3,64	3,70	3,40	3,82	3,88	7,6	9,3	9,3	9,3	7,7	3,5	7,7
(XXX)	Glc	5,66	5,77	5,88	6,09	4,62	4,20	4,58	2,0	3,2	10,1	10,1	12,2	2,2	12,2
(XXXI)	Man	4,53	3,74	3,97	3,40-3,54	3,80	3,80	4,41	7,5	8,8	8,8	8,8	4,3	4,2	10,1
(XXXII)	Glc	5,55	5,81	5,97	6,18	5,03	4,46	4,78	2,0	3,4	10,0	10,0	4,3	2,5	12,0
(XXXIII)	Glc	4,41		3,55-3,66		3,34	3,76-3,92		7,6						
(XXXIV)	Rha	5,34	5,71	5,78	5,62	4,47	1,30	4,37	2,1	3,6	10,1	10,0	6,5	4,5	9,7
(XXXV)	Glc	4,48	3,68	3,95	3,52	3,45	3,79	4,37	7,3	7,8	7,8	9,2	9,7	4,5	9,7
(XXXVI)	Rha	5,52	5,78	5,82	5,66	4,48	1,36	4,37	1,9	9,9	9,9	9,9	3,9	5,0	10,0
(XXXVII)	Glc	4,19	3,83	3,72	3,64	3,35	3,72	4,30	7,8	7,8	9,3	9,3	10,0	5,0	10,0
(XXXVIII)	Fuc	5,21	5,77	5,62	5,73	4,07	1,33	4,30	8,0	10,4	10,4	10,4	6,5	4,7	10,3
(XXXIX)	Glc	4,21	3,39	3,88	3,55	3,37	3,72	4,27	7,9	8,7	8,7	9,6	10,3	4,7	10,3
(XL)	Fuc	4,90	5,72	5,57	5,69	4,17	1,32	4,27	7,9	10,8	10,8	10,8	6,5	5,0	10,5
(XLI)	Glc	4,55	3,84	3,79	3,74	3,51	3,81	4,25	7,3	8,3	8,3	8,3	10,5	5,0	10,5
(XLII)	Fuc	4,41	2*	5,96	4,81	4,81	1,29	4,32	7,6	9,1	9,1	1,2	6,5	4,5	10,1
(XLIII)	Glc	4,41	3,41	3,79	3,49	3,37	3,74	4,32	7,6	9,1	9,1	9,1	10,1	4,5	10,1
(XLIV)	Glc	4,77	5,19	5,01	5,38	3,93	4,13-4,17	4,32	8,1	9,9	9,9	1,3	6,7	6,7	0
(XLV)	Gal	4,60	5,19	4,05	3,68	3,53	3,85	4,41	7,8	9,2	9,2	9,2	10,2	4,5	10,2
(XLVI)		4,48	3,74	5,47	3,83	3,62	3,85	4,42	7,8	9,7	9,7	9,7	10,2	4,9	10,2
(XLVII)	Glc	4,46	5,19	3,80	3,68	3,62	3,85	3*	7,5	8,8	8,8	8,8	4,9	4,9	10,2
(XLVIII)	Gal	4,55	5,18	4,83	3,80	3,35-3,50	3,85	3*	7,5	8,8	8,8	8,8	4,9	4,9	10,2
(XLIX)	Glc	4,46	5,19	3,80	3,68	3,62	3,85	3*	7,5	8,8	8,8	8,8	4,9	4,9	10,2
(L)	Gal	4,55	5,18	4,83	3,80	3,35-3,50	3,85	3*	7,5	8,8	8,8	8,8	4,9	4,9	10,2
(LVI)	Glc	4,52	5,30	4,23	5,31	3*	4,08-4,20	4,20	7,9	10,4	10,4	10,4	4,8	4,8	12,4
(LVII)	Fuc	5,64	5,58	5,82	5,78	3,76	4,23	4,30	7,5	7,5	8,7	9,2	6,5	5,0	12,4
(LVIII)	Glc	4,23	5,62	3,85	5,19	4,47	1,28	4,25	3,5	10,6	10,6	10,6	3,6	5,0	12,4
(LIX)	Fuc	5,41	5,38	5,43	5,43	3,98	1,00	4,15	3,6	9,5	9,5	9,5	4,5	3,3	12,5
(LX)	Glc	4,63	5,27	4,25	5,15	3,66	4,10	4,15	3,6	9,2	9,2	9,2	4,5	3,3	12,5
(LXI)	Fuc	4,92	5,56	5,45	5,51	3,81	0,90	3,85	7,8	10,3	10,3	10,3	4,5	3,3	12,5
(LXII)	Glc	4,40	5,06	3,82	3,64	3,31	3,74	3,85	8,3	9,5	9,5	9,5	4,5	3,3	12,5
(LXIII)	Fuc	4,65	5,01	4,84	4,93	3,26	0,59	0,59	7,9	10,4	10,4	10,4	7,0	3,3	12,5

\*3,40-3,74 (м. д.); H1, H2, H3, H5, H6a, OMe (3,58), \* 5,80-5,88 (м. д.); H1, H2, H4), \* 3,98-4,04 (м. д.); H6 - Glc, H5 - Gal), \*\* Спектр снят в CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>.  
 Другие сигналы: ароматические 6,90-8,15, OMe 3,40-3,64, 3,29 для (XXXIV), 2,90 для (XXXVII), Aco 1,50-2,30; PhCH 5,51-5,62; PhCH<sub>2</sub> 4,50-5,42; OH 2,52 для (XXV), 3,02 для (XXIX), 2,79 для (XLV).

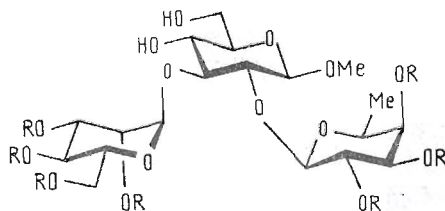


козелированием глюкозида (XXV) с помощью 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-β-D-галактопиранозы в присутствии триметилсилилтрифлата и последующим гидролизом.

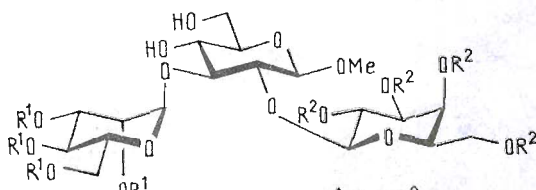
Для получения трисахаридов (II) – (IV), содержащих при О3 α-D-маннопиранозильный остаток, было проведено гликозилирование дисахаридов (XXXII), (XXXVI) и (XLI) с помощью бензобромманнозы (2 экв.). В результате образовывались соответствующие защищенные трисахаридные производные, выделенные в виде диолов (XLII) – (XLIV) (выходы 94, 91 и 62%). Соединения (XXXII) и (XXXVI) проявляли большую маннозил-акцепторную активность, чем галактозил-глюкозид (XLI), который, по данным ТСХ, оставался в значительном количестве (до ~30%) в реакционной смеси после окончания маннозилирования. Синтезированные продукты (XLII) – (XLIV) были далее переведены в целевые свободные трисахариды (III), (IV) и (II), спектры ЯМР которых подтверждали их структуры.



(XLII)  $R = \text{Bz}$   
 (III)  $R = \text{H}$



(XLIII)  $R = \text{Bz}$   
 (IV)  $R = \text{H}$



(XLIV)  $R^1 = \text{Bz}, R^2 = \text{Ac}$   
 (II)  $R^1 = R^2 = \text{H}$

Перед синтезом 3-О-β-*D*-галактопиранозильных производных (V), (VII) и (VIII) с целью поиска эффективного 3-О-галактозилирующего агента нами были проведены модельные реакции галактозилирования метил-4,6-О-бензилиден-2-О-бензоил-β-*D*-глюкопиранозиды (XLV) с использованием в качестве гликозилдодоров тиогалактозида (XLVII) и галактозилтрихлор-ацетимидата (XLVIII). Ацетобромгалактоза, являющаяся менее эффективным гликозилирующим агентом, чем трихлорацетимидат (XLVIII) [11], не рассматривалась в качестве возможного гликозилдодора в синтезах трисахаридов (V), (VII) и (VIII).

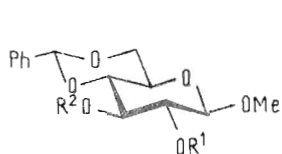
Наличие в дисахаридных акцепторах (XXIX), (XXXII) и (XXXVI) защищенного гликозильного заместителя при О2 затрудняет реакционную способность гидроксила при С3. Поэтому в качестве модели соединений (XXIX), (XXXII) и (XXXVI) нами был выбран именно 2-бензоат (XLV) (а не соответствующие 2-бензиловый эфир или 2-ацетат), содержащий при О2 объемную электроакцепторную бензоильную группу, которая, как и гликозильный заместитель, снижает реакционную способность гидроксила при С3.

Соединение (XLV) не удалось получить с удовлетворительным выходом избирательным 2-О-бензоилированием диола (XIX) в условиях межфазного катализа [12–14], так как в процессе реакции в образующемся 2-бензоате (XLV) происходит миграция бензоильной группы, приводящая к образованию изомерного 3-бензоата (XLVI). Поэтому производное (XLV) было получено по альтернативной схеме, включающей в себя региоизбирательное 3-О-бензилирование диола (XVII) и последующие бензоилирование, гидролиз, гидрогенолиз и бензилиденирование. Несмотря на внешнюю громоздкость этого пути, 2-бензоат (XLV) был синтезирован с высоким общим выходом (80%). Одновременно с соединением (XLV) был получен и его 3-О-бензоилированный изомер (XLVI) с выходом 14%.

Гликозилирование акцептора (XLV) с помощью тиогалактозида (XLVII) в присутствии нитрозилтетрафторбората [15] приводит к образованию соответствующего дисахаридного производного, выделенного после гидролиза реакционной смеси в виде диола (XLIX) с общим выходом 57%. Отметим, что взаимодействие соединений (XLV) и (XLVII) протекало значительно менее эффективно, чем проводившиеся нами ранее реакции с участием тиогалактозида (XLVII) — галактозилирование метил-4,6-О-бензилиден-2-дезоксид-2-фталимидо-β-*D*-глюкопиранозиды (выход 76%) [16], а также бисгалактозилирование диола (XIX) (выход 79%) [8]. Сравнительно невысокий выход дисахариды (XLIX), так же как и некоторые потери в выходах в проведенных нами ранее реакциях гликозилирования тиогликозидами в присутствии нитрозилтетрафторбората [4, 5, 8, 16], связаны с побочными процессами деструкции, протекающими одновременно с гликозилированием. Как оказалось, критическим в этих случаях является время реакции: при выдерживании смесей дольше 40 мин побочные процессы деструкции начинают резко прогрессировать, что может вносить осложнения особенно при гликозилировании недостаточно реакционноспособных гликозиллакцепторов.

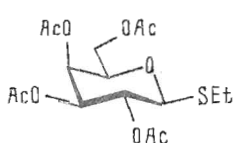
Гликозилирование 2-бензоата (XLV) с помощью трихлорацетимидата (XLVIII) в присутствии каталитического количества триметилсилилтрифлата [11, 17, 18] протекало значительно эффективнее, чем в случае тиогалактозида (XLVII), а выход продукта реакции, выделенного также в виде диола (XLIX), составлял 94%.

Основываясь на результатах модельных реакций с участием соединений (XLV), (XLVII) и (XLVIII), для получения трисахаридов (V), (VII) и (VIII) проводили гликозилирование дисахаридных акцепторов (XXIX), (XXXII) и (XXXVI) с помощью галактозилмидата (XLVIII) (2 экв.). Наиболее эффективно протекало галактозилирование фукозилглюкозида

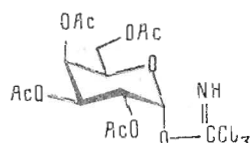


(XLV)  $R^1 = \text{Bz}, R^2 = \text{H}$

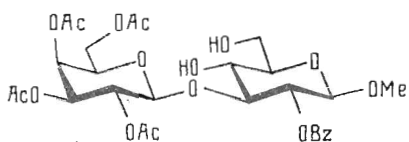
(XLVI)  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Bz}$



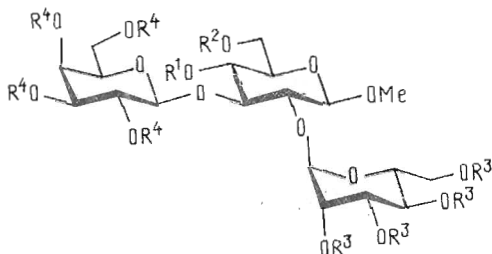
(XLVII)



(XLVIII)



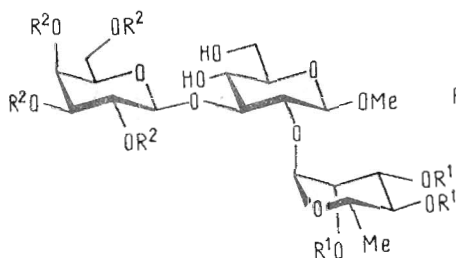
(XLIX)



(L)  $R^1 + R^2 = \text{PhCH}, R^3 = \text{Bz}, R^4 = \text{Ac}$

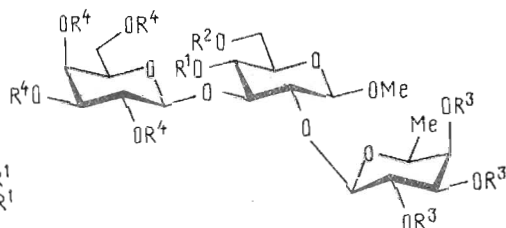
(LI)  $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Bz}, R^4 = \text{Ac}$

(V)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$



(LII)  $R^1 = \text{Bz}, R^2 = \text{Ac}$

(VII)  $R^1 = R^2 = \text{H}$



(LIII)  $R^1 + R^2 = \text{PhCH}, R^3 = \text{Bz}, R^4 = \text{Ac}$

(LIV)  $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Bz}, R^4 = \text{Ac}$

(VIII)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$

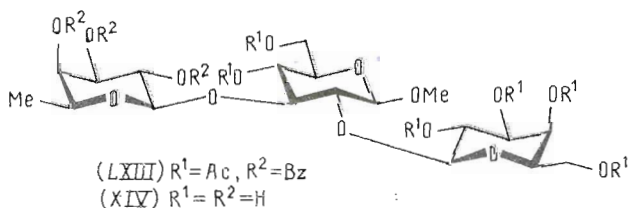
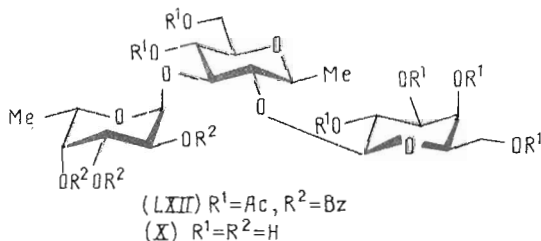
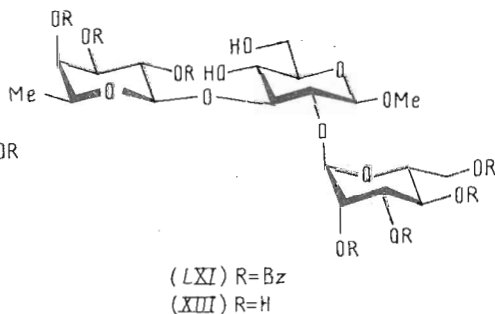
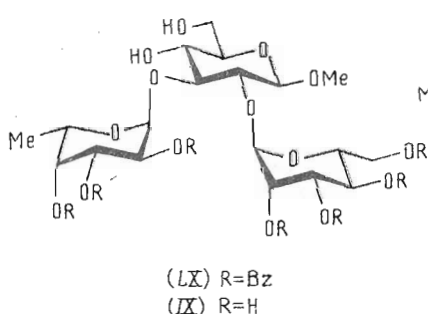
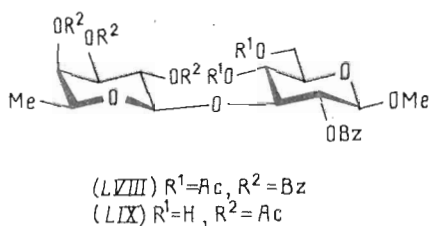
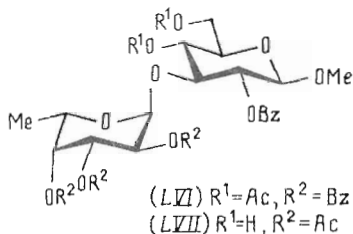
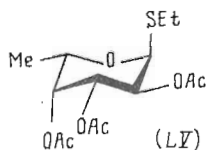
(XXXVI), из которого соответствующий трисахарид (LIII) образовывался с выходом 75%. Галактозилирование маннозилглюкозида (XXIX) приводило к трисахариду (L) с выходом 58%, причем кроме этого соединения из реакционной смеси было выделено также 27% исходного акцептора (XXIX). Наименее эффективно трисахаридный синтез проходил из рамнозилглюкозида (XXXII), который вступал в реакцию лишь наполовину. После гидролиза реакционной смеси и колоночной хроматографии с выходами 46 и 45% были выделены трисахаридный диол (LII) и триол (XXXI), продукт гидролиза исходного (XXXII).

После удаления защитных групп в соединениях (L), (LII) и (LIII) были получены соответствующие свободные трисахариды (V), (VII) и (VIII). Их строение однозначно следовало из данных спектров ЯМР. В частности,  $\beta$ -конфигурация галактозного остатка подтверждалась величиной соответствующей КССВ  $J_{1,2}$  (7,5–7,8 Гц) в спектрах  $^1\text{H}$ -ЯМР.

Как и в случае предыдущей группы трисахаридов, перед 3-O- $\beta$ -L-фукозилированием акцепторов (XXIX) и (XLI) с целью поиска оптимального фукозилирующего агента были проведены модельные реакции гликозилирования 2-бензоата (XLV) с помощью бензобромфукозы (XXXIII) в условиях реакции Гельфериха и ацелированного тиофукозида (LV) в присутствии нитрозилтетрафторбората. В результате первой реакции нами



были получены изомерные  $\alpha$ - и  $\beta$ -фукозилгликозиды, разделенные в виде диацетатов (LVI) и (LVIII) (выходы 32 и 61%). Гликозилирование тиофукозидом (LV) протекало значительно более стереоизбирательно. После гидролиза с выходом 82% была получена смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -фукозилгликозидов (LVII) и (LIX) в соотношении  $\sim 1:8$  (по данным спектра  $^1\text{H-NMR}$ ). Дисахарид (LIX) был выделен в индивидуальном состоянии, а его 1,2-*цис*-связанный изомер (LVII) был идентифицирован с помощью спектроскопии  $^1\text{H-NMR}$  при исследовании смеси соединений (LVII) и (LIX). В дейтерохлороформе многие характеристические сигналы дисахаридов (LVII) перекрываются с сигналами дисахаридов (LIX). Однако при съемке спектра в дейтеробензоле удалось выявить все сигналы минорного продукта (LVII) (см. таблицу) и подтвердить  $\alpha$ -конфигурацию его фукозильного остатка ( $J_{1,2}$  3,6 Гц).

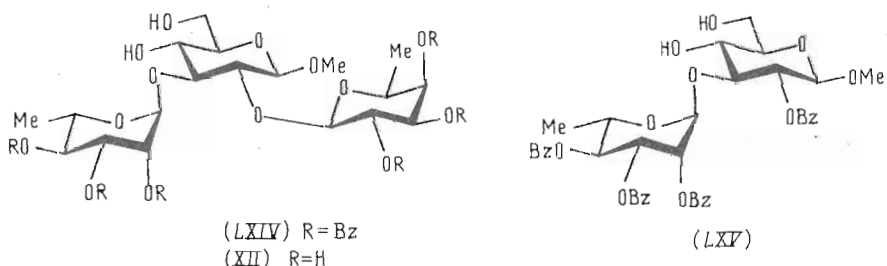


При сравнении результатов гликозилирования 2-бензоата (XLV) тио-галактозидом (XLVII) и тиофукозидом (LV), имеющими одинаковую ( $\beta$ -галакто) стереохимическую конфигурацию, но различающимися наличием электроноакцепторного заместителя при C6, нами отмечена большая реакционная способность 6-дезоксипроизводного (LV), что подтверждается и величинами выходов дисахаридов в обеих реакциях. Однако галактозилирование акцептора (XLV) протекало стереоспецифично, а при фукозилировании образовывалась смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров, хотя и с достаточно высокой стереоизбирательностью ( $\alpha : \beta \sim 1 : 8$ ). При взаимодействии соединений (LV) и (XLV) было значительно меньше потерь из-за побочных процессов деструкции, наблюдавшихся при гликозилировании тиогалактозидом (XLVII). Это связано с тем, что фукозилирование протекает быстрее и не требует 30–40-минутного перемешивания реакционной смеси.

Учитывая, что при взаимодействии бензобромфукозы (XXXIII) с акцептором (XLV) эффективность гликозилирования была высокой, а изомерные дисахаридные продукты образовывались в сопоставимых количествах, фукозилирование дисахаридов (XXIX) и (XLI) было проведено нами именно с помощью бромиды (XXXIII), с тем чтобы в этих реакциях получить сразу пары необходимых нам изомерных трисахаридов с требуемыми комбинациями стереохимических конфигураций заместителей при O2 и O3. В результате были получены две пары изомерных трисахаридов, выделенных в виде диолов (LX) и (LXI) (выход 22 и 28%) и диацетатов (LXII) и (LXIII) (выход 38 и 32%).

Защищенные производные (LX)–(LXIII) дезацилированием были далее переведены в свободные трисахариды (IX), (XIII), (X) и (XIV) соответственно.  $\alpha$ -Конфигурацию фукозильного заместителя в (IX) и (X) и  $\beta$ -конфигурацию в (XIII) и (XIV) подтверждали величинами соответствующих КССВ  $J_{1,2}$  в спектрах  $^1\text{H-NMR}$ , составляющих соответственно 3,6; 3,5; 7,5 и 7,6 Гц.

Синтез последнего из рассматриваемых в этой работе трисахаридов, соединения (XII), проведен с использованием гликозилирования дисахарида (XXXVI) с помощью бензобромрамнозы (XXIII) в условиях реакции Гельфериха. Выход трисахаридного продукта, выделенного в виде диола (LXIV), составлял 81%. Дебензоилирование соединения (LXIV) привело к целевому трисахариду (XII),  $\alpha$ -конфигурация рамнозильного остатка в котором подтверждена с помощью спектроскопии  $^{13}\text{C-NMR}$ , как описано выше.



Для выяснения конформационных и спектральных (ЯМР) особенностей разветвленных трисахаридов (I)–(XVI) нам необходимо было располагать данными для соответствующих им (1→2)- и (1→3)-связанных фрагментов. Поэтому дезацилированием производных (XXVIII), (XXII), (XL), (XLIX), (XXXI), (LXV), (XXXVIII), (LVI), (XXXV) и (LVIII) были получены соответствующие свободные дисахариды, содержащие при O2 или O3 остатки  $\alpha$ -D-маннопиранозы ((LXVI) и (LXXI)),  $\beta$ -D-галактопиранозы ((LXVII) и (LXXII)),  $\alpha$ -L-рамнопиранозы ((LXVIII) и

(LXXIII),  $\alpha$ -L-фукопиранозы ((LXIX) и (LXXIV)) и  $\beta$ -L-фукопиранозы ((LXX) и (LXXV)). Рамнозилглюкозид (LXV), предшественник дисахарида (LXXIII), был получен гликозилированием 2-бензоата (XLV) с помощью бензобромманнозы (XXIV) и последующим гидролизом.

G-(1 → 2)- $\beta$ -D-Glc-OMe		G-(1 → 3)- $\beta$ -D-Glc-OMe
(LXVI)	G= $\alpha$ -D-Man	(LXXI)
(LXVII)	G= $\beta$ -D-Gal	(LXXII)
(LXVIII)	G= $\alpha$ -L-Rha	(LXXIII)
(LXIX)	G= $\alpha$ -L-Fuc	(LXXIV)
(LXX)	G= $\beta$ -L-Fuc	(LXXV)

Подробное экспериментальное и теоретическое исследование конформаций синтезированных трисахаридов, а также эффектов гликозилирования в их спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР является предметом следующего сообщения данной серии.

### Экспериментальная часть

Методики очистки растворителей и реагентов, условия съемки спектров ЯМР и определения физико-химических констант приведены в работе [3]. Оптическое вращение защищенных производных измеряли в хлороформе, а свободных олигосахаридов (I)–(V), (VII)–(XIV) и (LXVI)–(LXXV) – в воде.

Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel-60 (Merck), вещества обнаруживали опрыскиванием 50–70%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  с последующим нагреванием при  $\sim 150^\circ\text{C}$ . Системы растворителей для ТСХ: этилацетат – толуол, 1:1 (А), 1:2 (Б), 1:6 (В), этилацетат (Г). Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле L 40/100 мкм (ЧСФР), используя градиентное элюирование от бензола к этилацетату.

*Метил-2,3-ди-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- $\alpha$ -D-маннопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XXI). Опыт 1.* Смесь 120 мг (0,5 ммоль) диола (XVII) [19], 504 мг (2 ммоль) цианида ртути, 100 мг бромида ртути, молекулярных сит 4 Å и 10 мл абс. ацетонитрила перемешивали 45 мин в атмосфере сухого аргона и далее при перемешивании в течение 1 ч прибавляли раствор бензобромманнозы (XX) (приготовлена [3] из 1,4 г (2 ммоль) пента-О-бензоил-D-маннопиранозы) в 10 мл абс. ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали 16 ч, концентрировали, затем разбавляли 50 мл хлороформа и 50 мл насыщенного водного раствора бромида калия, фильтровали через слой целита, который после этого промывали 20 мл хлороформа. Хлороформный раствор отделяли, промывали раствором бромида калия и водой, фильтровали через слой ваты и концентрировали. Остаток растворяли в 15 мл хлороформа, прибавляли 3 мл 90% трифторуксусной кислоты, перемешивали 20 мин, разбавляли 25 мл хлороформа, промывали водой, насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и снова водой, фильтровали через слой ваты и концентрировали. Из остатка колоночной хроматографией выделяли трисахарид (XXI). Выход 310 мг (46%), сироп,  $[\alpha]_D^{28} -35^\circ$  (с 0,9),  $R_f$  0,47 (А).

*Опыт 2.* В условиях опыта 1 из 85 мг (0,3 ммоль) диола (XIX) [20] и бензобромманнозы (XX), приготовленной из 840 мг (1,2 ммоль) пента-О-бензоил-D-маннопиранозы, получали 360 мг (84%) трисахарида (XXI), идентичного полученному в опыте 1.

*Метил-2-О-бензоил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- $\alpha$ -D-маннопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XXII)* получали в условиях синтеза трисахарида (XXI) из 170 мг (0,5 ммоль) глюкозида (XVIII) [21] и бензобромманнозы (XX), приготовленной из 700 мг (1 ммоль) пента-О-бензоил-D-маннопиранозы. Выход 230 мг (50%), сироп,  $[\alpha]_D^{29} +25^\circ$  (с 1,2),  $R_f$  0,31 (А).

Метил-2,3-ди-О-(2,3,4-три-О-бензоил- $\alpha$ -L-рамнопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XXIV) получали в условиях синтеза трисахарида (XXI) из 140 мг (0,5 ммоль) диола (XIX) [20] и бензобромманнозы (XXIII), приготовленной [3] из 1,16 г (2 ммоль) тетра-О-бензоил-L-рамнопиранозы. Выход 512 мг (92%), сироп,  $[\alpha]_D^{27} +161^\circ$  (с 1,4),  $R_f$  0,48 (А).

Метил-4,6-О-бензилиден-3-О-(4-хлорбензил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XXVI). Смесь 3,1 г (11 ммоль) диола (XIX), 3,0 г (12 ммоль) дибутиловогоксида и 190 мл абс. бензола кипятили 2 ч в колбе, снабженной насадкой Дина — Старка с обратным холодильником; температуру понижали до 40–50°С, прибавляли 3,9 г (12,1 ммоль) бромид тетра-*n*-бутиламмония и 5,7 г (27,5 ммоль) 4-хлорбензилбромида и кипятили 20 ч до окончания бензилирования (контроль с помощью ТСХ). Раствор упаривали досуха, соупаривали с водой (2×5 мл), остаток растворяли в 100 мл хлороформа, промывали водой (5×70 мл), фильтровали через слой ваты и концентрировали. Из остатка кристаллизацией из этилацетата с гексаном и колоночной хроматографией выделяли 3,22 г (72%) 3-О-(4-хлорбензилового) эфира (XXV) и 0,98 г (22%) его изомера (XXVI). (XXV): т. пл. 192–193°С (этилацетат — гексан),  $[\alpha]_D^{26} -47^\circ$  (с 1,9),  $R_f$  0,45 (Б). (XXVI): т. пл. 167–168°С (этилацетат — гексан),  $[\alpha]_D^{27} -27^\circ$  (с 0,8),  $R_f$  0,64 (Б). Найдено, %: для (XXV) С 62,83; Н 5,77; Cl 8,83; для (XXVI) С 62,05; Н 6,07; Cl 8,80.  $C_{21}H_{23}O_6Cl$ . Вычислено, %: С 61,99; Н 5,70; Cl 8,71.

Метил-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- $\alpha$ -D-маннопиранозил)-3-О-(4-хлорбензил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XXVII) получали в условиях синтеза трисахарида (XXI) из 1,0 г (2,46 ммоль) глюкозида (XXV) и бензобромманнозы (XX), приготовленной из 4,2 г (6,0 ммоль) пента-О-бензоил-D-маннопиранозы. Выход 1,86 г (84%), сироп  $[\alpha]_D^{27} -14^\circ$  (с 0,8),  $R_f$  0,34 (А).

Метил-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- $\alpha$ -D-маннопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XXVIII). 1,86 г (2,1 ммоль) дисахарида (XXVII) подвергали каталитическому гидрогенолизу над 100 мг 10% Pd/C в 30 мл этанола при 41°С и атмосферном давлении в течение 20 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат концентрировали и получали 1,55 г (97%) триола (XXVIII),  $R_f$  0,48 (Г).

Метил-4,6-О-бензилиден-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- $\alpha$ -D-маннопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XXIX). 1,1 г (1,4 ммоль) триола (XXVIII) растворили в 10 мл абс. ацетонитрила, прибавляли 0,63 мл (4,2 ммоль) диметилацетата бензальдегида и ~10 мг TsOH·H<sub>2</sub>O, перемешивали 30 мин до окончания бензилиденирования, разбавляли 70 мл хлороформа, промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой, фильтровали через слой ваты, концентрировали и из остатка колоночной хроматографией выделяли дисахарид (XXIX). Выход 1,14 г (94%), сироп,  $[\alpha]_D^{28} -55^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,38 (В).

Метил-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил- $\alpha$ -L-рамнопиранозил)-3-О-(4-хлорбензил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XXX) получали в условиях синтеза трисахарида (XXI) из 1,0 г (2,46 ммоль) глюкозида (XXV) и бензобромманнозы (XXIII), приготовленной из 2,9 г (5 ммоль) тетра-О-бензоил-L-рамнопиранозы. Выход 1,72 г (90%), сироп,  $[\alpha]_D^{27} +105^\circ$  (с 1,7),  $R_f$  0,23 (А).

Метил-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил- $\alpha$ -L-рамнопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XXXI) получали в условиях синтеза триола (XXVIII) из 1,6 г (2,1 ммоль) диола (XXX). Выход 1,42 г (93%),  $R_f$  0,48 (Г).

Метил-4,6-О-бензилиден-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил- $\alpha$ -L-рамнопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XXXII) получали в условиях синтеза дисахарида (XXIX) из 1,1 г (1,7 ммоль) триола (XXXI). Выход 1,15 г (92%), сироп,  $[\alpha]_D^{28} +62,5^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,40 (В).

Метил-4,6-О-бензилиден-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил- $\alpha$ - (XXXVII) и - $\beta$ -L-фукопиранозил)-3-О-(4-хлорбензил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XXXIV). В условиях синтеза трисахарида (XXI), но исключая стадию гидролиза, с помощью реакции 179 мг (0,44 ммоль) глюкозида (XXV) с бензобромфукозой (XXXIII), приготовленной [3] из 580 мг (1,0 ммоль) тетра-О-бензил-L-фукопиранозы, получали 250 мг (66%)  $\beta$ -фукозилглюкозида (XXXIV) и 115 мг (30%)  $\alpha$ -фукозилглюкозида (XXXVII). (XXXIV): т. пл. 189–190° С (этилацетат – гексан),  $[\alpha]_D^{26}$  –65° (с 1,0),  $R_f$  0,42 (В). Найдено, %: С 66,95; Н 5,47; Cl 3,64.  $C_{18}H_{15}ClO_{13}$ . Вычислено, %: С 66,63; Н 5,24; Cl 4,10. (XXXVII): сироп,  $[\alpha]_D^{26}$  –170° (с 1,0),  $R_f$  0,54 (В).

Метил-4,6-О-бензилиден-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил- $\beta$ -L-фукопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XXXVI). В условиях синтеза соединений (XXVIII) и (XXIX) из 1,32 г (1,52 ммоль) производного (XXXIV) сначала получали триол (XXXV), а затем моногидроксильное производное (XXXVI). Выход 851 мг (81%), сироп,  $[\alpha]_D^{30}$  –109° (с 1,0),  $R_f$  0,20 (В).

Метил-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-галактопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XL) получали в условиях синтеза триола (XXVIII) из 486 мг (0,75 ммоль) дисахарида (XXXIX). Выход 350 мг (89%), сироп,  $R_f$  0,50 (Г).

Метил-4,6-О-бензилиден-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-галактопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XLI) получали в условиях синтеза дисахарида (XXIX) из 350 мг (0,67 ммоль) триола (XL). Выход 292 мг (83%), сироп,  $[\alpha]_D^{26}$  –27° (с 1,0),  $R_f$  0,52 (А).

Метил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- $\alpha$ -D-маннопиранозил)-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил- $\alpha$ -L-рамнопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XLII) получали из 222 мг (0,3 ммоль) дисахарида (XXXII) и бензобромманнозы (XX), приготовленной из 420 мг (0,6 ммоль) пента-О-бензоил-D-маннопиранозы, в условиях синтеза трисахарида (XXI). Выход 347 мг (94%), сироп,  $[\alpha]_D^{26}$  +27° (с 1,0),  $R_f$  0,18 (Б).

Метил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- $\alpha$ -D-маннопиранозил)-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил- $\beta$ -L-фукопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XLIII) получали в условиях синтеза трисахарида (XXI) из 222 мг (0,3 ммоль) дисахарида (XXXVI) и бензобромманнозы (XX), приготовленной из 280 мг (0,4 ммоль) пента-О-бензоил-D-маннопиранозы. Выход 334 мг (91%), сироп,  $[\alpha]_D^{31}$  –29° (с 1,4),  $R_f$  0,28 (А).

Метил-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-галактопиранозил)-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- $\alpha$ -D-маннопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XLIV) получали в условиях синтеза трисахарида (XXI) из 184 мг (0,3 ммоль) дисахарида (XLI) и бензобромманнозы (XX), приготовленной из 560 мг (0,8 ммоль) пента-О-бензоил-D-маннопиранозы. Выход 204 мг (62%), сироп,  $[\alpha]_D^{30}$  –24° (с 1,0),  $R_f$  0,60 (Г).

Метил-4,6-О-бензилиден-2-О-бензоил- (XLV) и метил-4,6-О-бензилиден-3-О-бензоил- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XLVI). Смесь 515 мг (2,2 ммоль) диола (XVII) [19], 600 мг (2,4 ммоль) дибутилоловооксида и 30 мл абс. бензола кипятят 2 ч в колбе, снабженной насадкой Дина – Старка с обратным холодильником, температуру понижали до 40–50° С, прибавляли 780 мг (2,42 ммоль) бромида тетра-*n*-бутиламмония и 0,66 мл (5,5 ммоль) бромистого бензида и кипятят 20 ч. Смесь упаривали досуха, соупаривали с водой (2×5 мл), растворяли в 50 мл хлороформа, промывали водой (5×40 мл), фильтровали через слой ваты и концентрировали. Остаток растворяли в 15 мл пиридина, прибавляли 0,77 мл (6,6 ммоль) хлористого бензоила, выдерживали ~20 мин до окончания бензоилирования (контроль с помощью ТСХ), прибавляли 5 мл воды, перемешивали 10 мин, разбавляли 60 мл хлороформа, промывали водой, 1 М HCl, водой, насыщенным

водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и снова водой, фильтровали через слой ваты, упаривали и соупаривали с толуолом ( $2 \times 5$  мл). Остаток растворяли в 10 мл хлороформа, прибавляли 1,5 мл 90% трифторуксусной кислоты, выдерживали 20 мин до окончания дезацетонирования и соупаривали с толуолом ( $3 \times 5$  мл). Остаток подвергали колоночной хроматографии и получали ~850 мг смеси метил-2-О-бензил-3-О-бензоил- и метил-3-О-бензил-2-О-бензоил- $\beta$ -D-глюкопиранозидов, которые далее подвергали каталитическому гидронолизу и бензилденированию как описано для получения соединений (XXVIII) и (XXIX). В результате получали 676 мг (80%) 2-бензоата (XLV) и 120 мг (14%) 3-бензоата (XLVI), которые разделяли кристаллизацией и колоночной хроматографией. (XLV): т. пл. 200–201° С (этилацетат – гексан),  $[\alpha]_D^{26} -36^\circ$  (с 1,6),  $R_f$  0,60 (Б). [22]: т. пл. 202–203° С,  $[\alpha]_D -38^\circ$ . (XLVI): т. пл. 184–185° С (этилацетат – гексан),  $[\alpha]_D^{29} -108^\circ$  (с 1,6),  $R_f$  0,40 (Б). [22]: т. пл. 183–184° С,  $[\alpha]_D -110^\circ$ .

Этил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-тио- $\beta$ -D-галактопиранозид (XLVII) получали в условиях общего метода синтеза алкил-1-тиогликозидов [23] в результате взаимодействия 6,0 г (15,4 ммоль) 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил- $\beta$ -D-галактопиранозидов с 1,3 мл (11 ммоль) этилалкоголята в присутствии 0,4 мл (3,4 ммоль)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в 30 мл абс. хлористого метилена при 20° С в течение 16 ч. Выход 5,1 г (50%), т. пл. 74–75° С (этилацетат – гексан),  $[\alpha]_D^{28} -7^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,4 (Б). [24]: т. пл. 73° С,  $[\alpha]_D -8^\circ$ .

2-О-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-галактопиранозил)трихлорацетимидат (XLVIII) получали по методу [25] взаимодействием 800 мг (2,3 ммоль) 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-галактопиранозидов с 1,1 мл (11 ммоль) трихлорацетонитрила в присутствии 65 мг (2,7 ммоль) гидроксида натрия в 12 мл хлористого метилена при 20° С, но при более продолжительном, чем в работе [25], перемешивании (3 ч), в процессе которого большая часть преобладающего в начале  $\beta$ -имидата превращается в  $\alpha$ -имидат (XLVIII). Реакционную смесь обрабатывали как в [25] и колоночной хроматографией выделяли 572 мг (51%)  $\alpha$ -имидата (XLVIII) и 110 мг (10%)  $\beta$ -изомера,  $R_f$  0,50 и 0,45 (Б) соответственно.

Метил-2-О-бензоил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-галактопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (XLIX). Опыт 1. Смесь 193 мг (0,5 ммоль) глюкозида (XLV), 294 мг (0,75 ммоль) тиогалактозида (XLVII), молекулярных сит 4 Å и 7 мл абс. хлористого метилена перемешивали 30 мин в атмосфере сухого аргона, прибавляли 88 мг (0,75 ммоль) нитрозилтетрафторбората, перемешивали 20 мин, прибавляли 98 мг (0,25 ммоль) тиогалактозида (XLVII) и 29 мг (0,25 ммоль) промотора и перемешивали 20 мин. К смеси прибавляли 0,2 мл пиридина, разбавляли 30 мл хлороформа, фильтровали через слой целита, промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и водой, фильтровали через слой ваты и соупаривали с 5 мл толуола. Остаток гидролизovali как описано выше и колоночной хроматографией выделяли дисахарид (XLIX). Выход 180 мг (57%), сироп,  $[\alpha]_D^{29} -4^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,48 (Г).

Опыт 2. Смесь 148 мг (0,3 ммоль) трихлорацетимидата (XLVIII), 96,5 мг (0,25 ммоль) глюкозида (XLV), молекулярных сит 4 Å и 2 мл абс. хлористого метилена перемешивали 30 мин в атмосфере сухого аргона, прибавляли 20 мкл (~0,1 ммоль) триметилсилилтрифлата и перемешивали 30 мин. Далее смесь обрабатывали и гидролизovali как в опыте 1 и колоночной хроматографией выделяли 148 мг (94%) дисахарид (XLIX).

Метил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-галактопиранозил)-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- $\alpha$ -D-маннопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (LI). Смесь 148 мг (0,3 ммоль) трихлорацетимидата (XLVIII), 215 мг (0,25 ммоль) дисахарид (XXIX), молекулярных сит 4 Å и 3 мл абс. хлористого метилена перемешивали 30 мин в атмосфере сухого аргона, при-

бавляли 20 мкл (~0,1 ммоль) триметилсилилтрифлата, перемешивали 30 мин и далее в течение 2 ч при перемешивании порциями прибавляли еще 100 мг (0,2 ммоль) гликозилдодона (XLVIII). Смесь перемешивали 1 ч, обрабатывали как в синтезах дисахарида (XLIX), но исключая стадию гидролиза, и колоночной хроматографией выделяли 171 мг (58%) трисахарида (L) ( $R_f$  0,55 (A)) и 58 мг (27%) исходного гликозиллактопироза (XXIX). Продукт (L) гидролизуют как описано выше и получают 143 мг (91% или, считая на исходный дисахарид (XXIX), 53%) диола (LI). Сироп,  $[\alpha]_D^{22}$   $-26^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,48 (Г).

*Метил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил-α-D-рамнопиранозил)-β-D-глюкопиранозид (LII)*. В условиях синтеза трисахарида (LI), включая стадию гидролиза, из 148 мг (0,2 ммоль) дисахарида (XXXII) и 197 мг (0,4 ммоль) трихлорацетимидата (XLVIII) получают 58 мг (45%) дисахарида (XXXI) и 90 мг (46%) трисахарида (LII). Сироп,  $[\alpha]_D^{26}$   $+60^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,55 (Г).

*Метил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил-β-L-фукопиранозил)-β-D-глюкопиранозид (LIV)*. В условиях синтеза трисахарида (LI) из 148 мг (0,2 ммоль) дисахарида (XXXVI) и 197 мг (0,4 ммоль) трихлорацетимидата (XLVIII) сначала получают 100 мг (75%) трисахарида (LIII); который затем переводят в диол (LIV). Выход 135 мг (91%), сироп,  $[\alpha]_D^{25}$   $-79^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,50 (Г).

*Метил-4,6-ди-О-ацетил-2-О-бензоил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил-α-(LVI) и β-L-фукопиранозил-β-D-глюкопиранозид (LVIII))*. В условиях синтеза трисахарида (XXI) проводят реакцию 160 мг (0,4 ммоль) глюкозида (XLV) с бензобромфукозой (XXXIII), приготовленной [3] из 580 мг (1,0 ммоль) тетра-О-бензоил-L-фукопиранозы. Реакционную смесь подвергают кислотному гидролизу как описано выше, затем исчерпывающе ацетируют уксусным ангидридом в пиридине в присутствии 4-диметиламинопиридина и после обычной обработки колоночной хроматографией выделяют 110 мг (32%) α-фукозилглюкозида (LVI) и 210 мг (61%) β-фукозилглюкозида (LVIII). (LVI): сироп,  $[\alpha]_D^{28}$   $-114^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,30 (B). (LVIII): сироп,  $[\alpha]_D^{27}$   $-39^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,18 (B).

*Гликозилирование моногидроксильного производного (XLV) тиофукозидом (LV)*. В условиях синтеза дисахарида (XLIX) (опыт 1) проводят реакцию 193 мг (0,5 ммоль) глюкозида (XLV) с 250 мг (0,75 ммоль) тиофукозида (LV) [26] в присутствии 88 мг (0,75 ммоль) нитрозилтетрафторбората. Реакционную смесь обрабатывают обычным образом, гидролизуют трифторуксусной кислотой как описано выше, после чего исчерпывающе ацетируют и колоночной хроматографией выделяют 181 мг (63,5%) β-фукозилглюкозида (LIX) и 52 мг (18%) смеси (~1:1) дисахаридов (LVIII) и (LIX). (LIX): сироп:  $[\alpha]_D^{28}$   $-8^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,60 (Г).

*Метил-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-α-D-маннопиранозил)-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил-α-(LX) и β-L-фукопиранозил)-β-D-глюкопиранозид (LXI)*. В условиях синтеза трисахарида (XXI) из 258 мг (0,3 ммоль) дисахарида (XXIX) и бензобромфукозы (XXXIII), приготовленной из 435 мг (0,75 ммоль) тетра-О-бензоил-L-фукопиранозы, получают 82 мг (22%) α-фукозилизомера (LX) и 103 мг (28%) β-фукозилизомера (LXI). (LX): сироп,  $[\alpha]_D^{28}$   $-114^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,38 (A). (LXI): сироп,  $[\alpha]_D^{28}$   $-45^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,20 (A).

*Метил-4,6-ди-О-ацетил-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил-α-(LXII) и β-L-фукопиранозил)-β-D-глюкопиранозид (LXIII)*. В условиях синтеза трисахарида (XXI) проводят реакцию 245 мг (0,4 ммоль) дисахарида (XLI) с бензобромфукозой (XXXIII), приготовленной из 580 мг (1,0 ммоль) тетра-О-бензоил-L-фуко-

## Получение свободных олигосахаридов (I)–(V), (VII)–(XIV) и (LXVI)–(LXXV)

Исходное соединение, мг	Продукт дезацелирования	Выход, мг (%)	$[\alpha]_D$ , град. (вода) *
(XXI) 306	(I)	106 (90)	+51 (с 2,1)
(XLIV) 190	(II)	72 (82)	+25 (с 1,5)
(XLII) 347	(III)	134 (95)	-6 (с 1,7)
(XLIII) 280	(IV)	91 (80)	+26 (с 1,5)
(LI) 120	(V)	54 (95)	+22 (с 1,0)
(LII) 83	(VII)	38 (89)	-37 (с 1,0)
(LIV) 123	(VIII)	61 (93)	-15 (с 1,0)
(LX) 81	(IX)	29 (88)	-45 (с 0,6)
(LXII) 142	(X)	63 (97)	-82 (с 0,9)
(XXIV) 203	(XI)	95 (94)	-75 (с 1,9)
(LXIV) 180	(XII)	71 (91)	-55 (с 1,0)
(LXI) 99	(XIII)	36 (89)	+17 (с 0,7)
(LXIII) 130	(XIV)	52 (86)	-12 (с 0,8)
(XXVIII) 199	(LXVI)	77 (84)	+35 (с 1,5)
(XL) 199	(LXVII)	134 (97)	-2 (с 2,2)
(XXXI) 188	(LXVIII)	90 (92)	-54 (с 1,8)
(XXXVIII) 156	(LXIX)	57 (90)	-128 (с 0,9)
(XXXV) 180	(LXX)	77 (90)	-13 (с 1,5)
(XXII) 185	(LXXI)	47 (63)	+48 (с 1,0)
(XLIX) 160	(LXXII)	74 (82)	-6 (с 1,5)
(LXV) 172	(LXXIII)	69 (97)	-62 (с 1,4) **
(LV) 104	(LXXIV)	39 (93)	-127 (с 1,0)
(LVIII) 198	(LXXV)	76 (94)	-13 (с 0,7)

\* Оптические вращения измерены при 26–29° С.

\*\* [27]:  $[\alpha]_D^{23}$  -61° (с 1,0; вода).

пиранозы. Реакционную смесь далее подвергали кислотному гидролизу и исчерпывающему ацелированию и колоночной хроматографией выделяли 163 мг (38%)  $\alpha$ -фукозилизомера (LXII) и 137 мг (32%)  $\beta$ -фукозилизомера (LXIII). (LXII): сироп,  $[\alpha]_D^{26}$  -129° (с 1,0),  $R_f$  0,53 (A). (LXIII): сироп,  $[\alpha]_D^{28}$  -76° (с 1,0),  $R_f$  0,42 (A).

Метил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил- $\alpha$ -L-рамнопиранозил) - 2 - О - (2,3,4-три-О-бензоил- $\beta$ -L-фукопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (LXIV) получали в условиях синтеза трисахарида (XXI) из 148 мг (0,2 ммоль) дисахарида (XXXVI) и бензобромрамнозы (XXXII), приготовленной из 230 мг (0,4 ммоль) тетра-О-бензоил-L-рамнопиранозы. Выход 180 мг (81%), сироп,  $[\alpha]_D^{26}$  +43° (с 1,0),  $R_f$  0,38 (A).

Метил-2-О-бензоил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил- $\alpha$ -L-рамнопиранозил) -  $\beta$ -D-глюкопиранозид (LXV) получали в условиях синтеза трисахарида (XXI) из 116 мг (0,30 ммоль) глюкозида (XLV) и бензобромрамнозы (XXXII), приготовленной из 350 мг (0,6 ммоль) тетра-О-бензоил-L-рамнопиранозы. Выход 200 мг (88%), сироп,  $[\alpha]_D^{26}$  +150° (с 1,4),  $R_f$  0,30 (A).

Получение свободных олигосахаридов (табл. 2). Ацилированный продукт растворяли в 10 мл 0,1 М раствора метилата натрия в абс. метаноле и выдерживали 16–20 ч при 20° С. Раствор деионизовали катионитом КУ-2 (H<sup>+</sup>), фильтровали и концентрировали. Остаток распределяли между 10 мл воды и 10 мл хлороформа, водный слой отделяли, промывали хлороформом (4×15 мл) и концентрировали. Из остатка гель-фильтрацией на колонке с фрактогелем TSK HW-40 (S) (25–40 мкм, V<sub>0</sub> 50 мл) при элюции деионизованной водой выделяли метилгликозиды свободных олигосахаридов, представляющие собой сиропобразные вещества.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kochetkov N. K., Lipkind G. M., Shashkov A. S., Nifant'ev N. E. // Carbohydr. Res. 1991. V. 221. P. 145-168.
2. Lipkind G. M., Shashkov A. S., Knirel Y. A., Vinogradov E. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1988. V. 175. № 1. P. 59-75.
3. Нифантьев Н. Э., Бакиновский Л. В., Липкинд Г. М., Шашков А. С., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. № 4. С. 517-530.
4. Нифантьев Н. Э., Липкинд Г. М., Шашков А. С., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. № 9. С. 1229-1250.
5. Nifant'ev N. E., Lipkind G. M., Shashkov A. S., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1992. V. 223. P. 109-128.
6. Нифантьев Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 10. С. 1402-1406.
7. Lipkind G. M., Nifant'ev N. E., Shashkov A. S., Kochetkov N. K. // Can. J. Chem. 1990. V. 68. № 7. P. 1238-1250.
8. Нифантьев Н. Э., Амочаева В. Ю., Шашков А. С., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1992. Т. 18. № 4. С. 562-569.
9. Nilsson S., Lonn H., Norberg T. // Glycoconjugate J. 1989. V. 6. № 1. P. 21-34.
10. Koto S., Inada S., Morishima N., Zen S. // Carbohydr. Res. 1980. V. 87. № 2.
11. Wong T. C., Haque W., Abbas S. Z., Noujaim A. // J. Carbohydr. Chem. 1990. V. 9. № 5. P. 745-753.
12. Szeja W. // Carbohydr. Res. 1983. V. 115. P. 240-242.
13. Box V. G. S., Box L. L., Roberts E. V. E. // Carbohydr. Res. 1983. V. 119. P. 273-278.
14. Fugedi P., Birberg W., Garegg P. J., Pilotti A. // Carbohydr. Res. 1987. V. 164.
15. Pozsgay C., Jennings H. J. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. № 20. P. 4635-4637.
16. Nifant'ev N. E., Shashkov A. S., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1992. In Press.
17. Schmidt R. R., Grundler G. // Angew. Chem. 1982. V. 94. № 10. P. 790-791.
18. Wegmann B., Schmidt R. R. // J. Carbohydr. Chem. 1987. V. 6. № 3. P. 357-375.
19. Debost J.-L., Horton J. G., Mols O. // Carbohydr. Res. 1984. V. 125. № 2. P. 329-335.
20. Рожанович А. Ю., Свиридов А. Ф., Яроцкий С. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1977. № 9. С. 2160-2169.
21. Collins P. M., Gardiner D., Kumar S., Overend W. G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1972. № 20. P. 2596-2610.
22. Takeo K., Shibata K. // Carbohydr. Res. 1984. V. 133. № 1. P. 147-151.
23. Ferrier R. J., Furneaux R. H. // Carbohydr. Res. 1976. V. 52. P. 63-68.
24. Бочков А. Ф., Кочетков Н. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1975. № 3. С. 632-636.
25. Schmidt R. R., Stumpp M. // Liebig's. Ann. Chem. 1983. № 7. S. 1249-1256.
26. Lonn H. // Carbohydr. Res. 1985. V. 139. P. 105-113.
27. Bock K., Guzman J. F.-B., Norrestam R. // Carbohydr. Res. 1988. V. 179. P. 97-124.

Поступила в редакцию 24.X.1991

N. E. NIFANT'EV, V. Yu. AMOCHAEVA, A. S. SHASHKOV, N. K. KOCHETKOV

SYNTHESIS, NMR AND CONFORMATIONAL STUDIES OF BRANCHED OLIGOSACCHARIDES. 6. SYNTHESIS OF 2,3-DI-O-GLYCOSYLATED METHYL  $\beta$ -D-GLUCOPYRANOSIDE DERIVATIVES

N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow

Within a programme of spectral (NMR) and conformational studies of 2,3-di-O-glycosylated derivatives of  $\beta$ -D-glucopyranose, a series of branched oligosaccharides (I)-(V) and (VII)-(XIV) were synthesized.

X-(1-2)	} $\beta$ -D-Glc-OMe	(I)	$\alpha$ -D-Man	$\alpha$ -D-Man
Y-(1-3)		(II)	$\beta$ -D-Gal	$\alpha$ -D-Man
(I)-(V), (VII)-(XIV)		(III)	$\alpha$ -L-Rha	$\alpha$ -D-Man
		(IV)	$\beta$ -L-Fuc	$\alpha$ -D-Man
		(V)	$\alpha$ -D-Man	$\beta$ -D-Gal
		(VII)	$\alpha$ -L-Rha	$\beta$ -D-Gal
		(VIII)	$\beta$ -L-Fuc	$\beta$ -D-Gal
		(IX)	$\alpha$ -D-Man	$\alpha$ -L-Fuc
		(X)	$\beta$ -D-Gal	$\alpha$ -L-Fuc
		(XI)	$\alpha$ -L-Rha	$\alpha$ -L-Rha
		(XII)	$\beta$ -L-Fuc	$\alpha$ -L-Rha
		(XIII)	$\alpha$ -D-Man	$\beta$ -L-Fuc
		(XIV)	$\beta$ -D-Gal	$\beta$ -L-Fuc

The preparation was carried out using stereoselective glycosylation of methyl 4,6-O-benzylidene- $\beta$ -D-glucopyranoside and appropriately substituted (1 $\rightarrow$ 2)-linked disaccharidic glycosyl-acceptors.