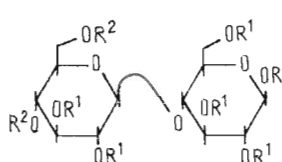
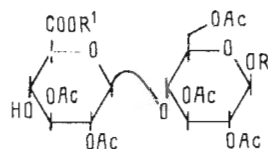


В настоящем сообщении мы описываем синтез полностью защищенного трисахарида В и тетрасахарида С в виде аллил- и 2-(бензилоксикарбониламино)этилгликозидов.

Ключевой стадией синтеза обоих фрагментов является гликозилирование избирательно защищенного производного целлобиуроной кислоты (V) со свободной OH-4'-группой, полученного по следующей схеме. Конденсация ацетобромцеллобиозы с 2-(бензилоксикарбониламино)этанолом [10, 11] в условиях реакции Гельфериха (цианид ртути в ацетонитриле) привел к защищенному β-целлобиозиду (I) с выходом 50%. Структуру димера (I) подтверждал спектр ¹H-ЯМР, в частности наличие в аномерной области спектра сигналов двух протонов в виде дублетов с $J_{1,2} = J_{1',2'} = 7,7$ Гц. Проведение этой же реакции в дихлорметане в присутствии трифторметансульфоната (трифлата) серебра не дало увеличения выхода продукта (I). При дезацетилировании защищенного дисахарида (I) по Земплону был получен [2-(бензилоксикарбониламино)этил]-β-целлобиозид (II), спектр ¹³C-ЯМР которого интерпретировали, используя данные спектра аллил-β-целлобиозида [4]. Целлобиозид (II) обрабатывали α,α-диметокситолуолом в диметилформамиде в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с отгонкой выделяющегося метанола в вакууме роторного испарителя. Продукт реакции без выделения ацетилировали уксусным ангидридом в пиридине и без дополнительной очистки гидролизовали трифторуксусной кислотой в хлороформе. С выходом 58% (считая на три стадии) выделили [2-(бензилоксикарбониламино)этил]-2,3,6,2',3'-пента-О-ацетил-β-целлобиозид (III), структура которого была подтверждена данными спектров ¹³C-ЯМР в сравнении с данными спектра аналогичного производного аллил-целлобиозида [4].



- (I) R=CH₂CH₂NH₂, R¹=R²=Ac
 (II) R=CH₂CH₂NH₂, R¹=R²=H
 (III) R=CH₂CH₂NH₂, R¹=Ac, R²=H
 (IV) R=CH₂CH=CH₂, R¹=Ac, R²=H



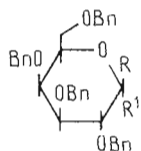
- (V) R=CH₂CH₂NH₂, R¹=Bn
 (VI) R=CH₂CH=CH₂, R¹=Bn
 (VII) R=CH₂CH=CH₂, R¹=Me

Окисление диола (III) реагентом Джонса проходило региоселективно (как и в описанном нами ранее примере [12]), а этерификация образующейся урановой кислоты фенилдиазометаном [13] позволила легко перейти к частично защищенному производному целлобиуроной кислоты — бензилуронату (V) (выход 51%), строение которого подтверждали данные спектров ¹H- и ¹³C-ЯМР.

Кроме того, исходя из ранее описанного нами пента-О-ацетильного производного аллил-β-целлобиозида (IV) [4] аналогичным образом через стадии окисления и этерификации (фенилдиазометаном или диазометаном) были получены частично защищенные бензил- и метилуронаты (VI) и (VII) (выход 47 и 64% соответственно). Наряду с бензилуронатом (V) уронаты (VI) и (VII) были использованы в качестве гликозил-акцепторов в синтезе трисахаридного фрагмента В с тем, чтобы впоследствии изучить различные варианты удаления защитных групп и превращения в неогликоконъюгаты.

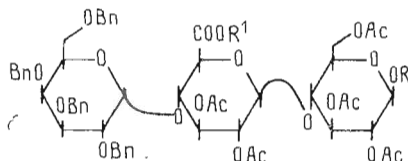
Конденсация бензилуроната (V) с 2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-галактопиранозилхлоридом (VIII) [14] в дихлорметане в присутствии трифлата серебра привела к защищенному трисахариду (X) (выход 62%) с α-конфигурацией образовавшейся галактозидной связи, что следовало из данных спектра ¹³C-ЯМР. Использование для гликозилирования бензилурона-

та (V) тиогликозида (IX) [14] (исходного для получения гликозилхлорида (VIII)) и диметил(метилтио)сульфоний-трифлата (DMTST) в качестве тиофильного промотора реакции не вызвало увеличения выхода трисахарида (X).



(VIII) $R=H, R^1=C1$

(IX) $R=SPh, R^1=H$



(X) $R=CH_2CH_2NHZ, R^1=Bn$

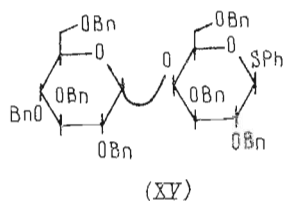
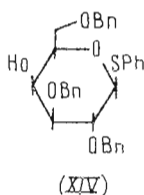
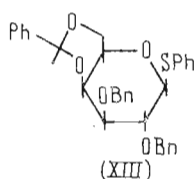
(XI) $R=CH_2CH=CH_2, R^1=Bn$

(XII) $R=CH_2CH=CH_2, R^1=Me$

Гликозилирование бензил- и метилуроната (VI и VII) гликозилхлоридом (VIII) в описанных выше условиях привело к защищенным трисахаридам (XI) и (XII) соответственно (выходы 72 и 70%); строение соединений (XI) и (XII) подтверждали данные спектров ^{13}C -ЯМР (см. «Экспериментальную часть»).

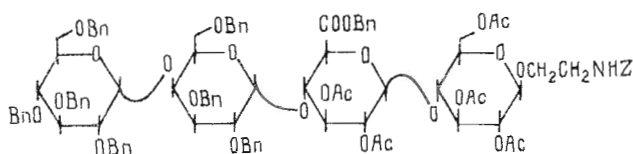
При получении тетрасахаридного повторяющегося звена С полисахаридной цепи S8 был применен блочный метод синтеза с использованием тиогликозидного блока (XV). Привлекательность использования тиогликозидов в блочном методе синтеза олигосахаридов определяется двойкой ролью тиоалкильной (тиоарильной) функции, являющейся хорошей защитной группой для гликозидного центра и легко подвергающейся активации с превращением тиогликозида в донор гликозильного остатка [15].

Синтез тиогликозидного блока (XV) был осуществлен следующим образом. Фенил-1-тио- β -D-галактопиранозид [16], полученный омылением по Земплеру соответствующего тетра-О-ацетильного производного [14], обрабатывали α, α -дизтокситолуолом в диметилсульфоксиде в присутствии *p*-толуолсульфокислоты аналогично описанному выше. Полученное бензилиденное производное без выделения бензилировали действием бромистого бензила в присутствии гидроксида калия. С выходом 58% выделили фенил-2,3-ди-О-бензил-4,6-О-бензилиден-1-тио- β -D-галактопиранозид (XIII), полученный ранее [17] с выходом 48%. При региоселективном восстановительном раскрытии бензилиденного цикла в производном (XIII) действием цианоборгидрида и хлористого водорода в абс. эфире [18] был получен фенил-2,3,6-три-О-бензил-1-тио- β -D-галактопиранозид (XIV) (выход 81%), строение которого подтверждали данные спектров ^{13}C - и 1H -ЯМР. В последнем, в частности, методом селективного двойного гомоядерного резонанса было показано, что свободная OH-группа находится в положении 4 (при подавлении взаимодействия с протоном OH-группы уширенный дублет сигнала H4 при 4,12 м. д. превратился в истинный дублет).



Гликозилирование тиогаляктозида (XIV) 2,3,4,6-тетра-О-бензил- α -D-глюкопиранозилхлоридом (получен из 2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюкопиранозы [19] действием оксалилхлорида и диметилформамида в дихлорметане [14]) в толуоле в присутствии трифлата серебра и тетраметилмочевины с высоким выходом привело к защищенному дисахариду (XV). α -Конфигурация образовавшейся гликозидной связи следовала из данных спектра ^{13}C -ЯМР.

Гликозилирование бензилуроната (V) тиогликозидом (XV) проводили в толуоле при комнатной температуре в присутствии DMTST [20], который является эффективным тиофильным промотором реакции гликозилирования тиогликозидами [21]. В результате с выходом 44% был выделен защищенный тетрасахарид (XVI); проведение реакции в дихлорметане или ацетонитриле давало худшие результаты. α -Конфигурация образовавшейся галактозидной связи следовала из положения сигнала C1'' в спектре ^{13}C -ЯМР.



(XVI)

Удаление защитных групп в полученных три- и тетрасахаридных фрагментах капсулярного полисахарида *S. pneumoniae*, тип 8, и использование последних для приготовления неоантигенов будет предметом отдельного сообщения.

Авторы благодарят А. С. Шашкова за съемку спектров ЯМР.

Экспериментальная часть

ТСХ выполнена на пластинках DC Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck, ФРГ). Для обнаружения веществ на пластинках использовали 25% водную H_2SO_4 с последующим нагреванием на электроплитке, а также освещение УФ-лампой. Preparative разделение осуществляли на колонках с силикагелем L40/100 и 100/160 мкм (ЧСФР). Спектры ^1H -ЯМР сняты на приборе Bruker WM-250 (250 МГц, ФРГ), спектры ^{13}C -ЯМР — на приборе Bruker AM-300 (75,43 МГц, ФРГ) относительно тетраметилсилана. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (δ -шкала), КССВ — в герцах. Удельное оптическое вращение измерено на спектрополяриметре DIP-360 (Jasco, Япония) при 20–25° С. Температуры плавления определены на микроблоке Кофлера.

[2-(Бензилоксикарбониламино)этил]-2,3,6,2',3',4',6'-гепта-О-ацетил- β -целлобиозид (I). К раствору 2,87 г (14,7 ммоль) 2-(бензилоксикарбонил-амино)этанола [10, 11] и 3,71 г (14,7 ммоль) цианида ртути в 20 мл абс. ацетонитрила добавляли прокаленные молекулярные сита 4 Å и после перемешивания (1 ч) по каплям в течение 0,5 ч раствор 10,3 г (14,7 ммоль) α -ацетобромцеллобиозы в 50 мл ацетонитрила. Через 12 ч реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали, остаток растворяли в хлороформе (100 мл), вновь фильтровали, фильтрат промывали 1 н. раствором иодида калия (2×50 мл), сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток хроматографировали, элюируя смесью бензол — ацетон (8:2), при этом выделили 6 г (50%) защищенного целлобиозида (I). Т. пл. 114–116° С (этанол), $[\alpha]_D -16,5^\circ$ (с 1,4, CHCl_3), R_f 0,35 (бензол — ацетон, 8:2). Найдено, %: С 53,09; Н 5,89; N 1,81. $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{NO}_{20}$. Вычислено, %: С 53,14; Н 5,82; N 1,72. Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,95–2,10 (21H, 7 AcO), 3,30–

3,80 (м, 4Н, ОСН₂СН₂Н), 3,56 (ддд, 1Н, J_{5',6a'} 2, J_{5',6b'} 5, J_{4',5'} 9,8, Н5'), 3,65 (ддд, 1Н, J_{5,6a} 2,5, J_{5,6b} 4,5, J_{4,5} 9,5, Н5), 3,74 (т, 1Н, J_{3,4}=J_{4,5}=9,5, Н4), 4,03 (дд, 1Н, J_{5,6a} 2,5, J_{6a,6b} 12,5, Н6а), 4,06 (дд, 1Н, J_{5',6b'} 5, J_{6a',6b'} 12,0, Н6б'), 4,37 (дд, 1Н, J_{5,6b} 4,5, J_{6a,6b} 12,5, Н6б), 4,43 (д, 1Н, J_{1,2} 7,7, Н1), 4,50 (д, 1Н, J_{1',2'} 7,7, Н1'), 4,52 (дд, 1Н, J_{5',6a'} 2,0, J_{6a',6b'} 12,0, Н6а'), 4,88 (дд, 1Н, J_{1,2} 7,7, J_{2,3} 9,5, Н2), 4,92 (дд, 1Н, J_{1',2'} 7,7, J_{2',3'} 9,5, Н2'), 5,06 (несимм. т, 1Н, J_{3',4'} 9,5, J_{4',5'} 9,8, Н4'), 5,09 (с, 2Н, ОСН₂Ph), 5,15 (т, 1Н, J_{2,3} 9,5, J_{3,4} 9,3, Н3), 5,16 (т, 1Н, J_{2',3'}=J_{3',4'}=9,5, Н3'), 7,30–7,40 (м, 5Н, Ph).

[2-(Бензилоксикарбониламино)этил]-β-целлобиозид (II). К раствору 450 мг (0,55 ммоль) защищенного целлобиозид (I) в 2 мл абс. метанола добавили 0,2 мл 1 М раствора метилата натрия в метаноле. Через 0,5 ч реакционную смесь деионизовали катионитом КУ-2 (Н⁺), отделяли смолу фильтрованием, промывали метанолом, объединенный фильтрат упаривали. Получили 285 мг (выход количественный) однородного, по данным ТСХ (R_f 0,15, хлороформ – этанол, 8 : 2), целлобиозид (II) в виде твердой пены, [α]_D -7,8° (с 2,2, вода). Спектр ¹³С-ЯМР (D₂O): 42,3 (СН₂Н), 62,0, 62,4 (С6, С6'), 68,4 (ОСН₂СН₂Н), 70,4, 71,3 (С4', ОСН₂Ph), 74,5, 74,9 (С2, С2'), 76,0, 76,3 (С3, С5), 77,4, 77,7 (С3', С5'), 80,7 (С4), 104,0, 104,2 (С1, С1'), 129,3–130,3 (ароматич. СН), 159,6 (NCOOСН₂Ph).

[2-(Бензилоксикарбониламино)этил]-2,3,6,2',3'-пента-О-ацетил-β-целлобиозид (III). К раствору 3,2 г (6,165 ммоль) целлобиозид (II) в 5 мл сухого DMF добавляли 1,2 мл (8 ммоль) α,α-диметокситолуола и 50 мг безводной п-толуолсульфокислоты. Колбу с реакционной смесью вращали на роторном испарителе в течение 2 ч при 55–60° С и 50–60 мм рт. ст. Затем добавляли еще 0,5 мл (3,33 ммоль) диметокситолуола и продолжали вращение еще 1 ч, после чего реакционная смесь, по данным ТСХ (хлороформ – этанол, 9 : 1), содержала следовые количества исходного (II). К смеси добавляли 15 мл пиридина и 10 мл уксусного ангидрида, через 12 ч смесь упаривали, избыток реагентов удаляли, упариванием смеси с толуолом и гептаном. Полученный в виде твердой пены остаток (5,5 г), по данным ТСХ, содержал основной компонент с R_f 0,5. Остаток растворяли в 80 мл хлороформа, добавляли порциями при охлаждении 3,3 мл трифторуксусной кислоты. Через 15 мин смесь промывали холодным насыщенным раствором бикарбоната натрия и водой, сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток хроматографировали, элюируя смесью бензол – ацетон (7 : 3), выделили 2,6 г (58%) частично защищенного целлобиозид (III) в виде бесцветной пены, [α]_D -20,8° (с 1, СНCl₃), R_f 0,5 (бензол – ацетон, 8 : 2). Спектр ¹³С-ЯМР (CDCl₃): 20,4–20,6 (СОСН₃), 40,9 (СН₂Н), 61,8, 62,15 (С6, С6'), 66,6 (ОСН₂СН₂Н), 68,75, 69,15 (С4', ОСН₂Ph), 71,7, 72,0 (С2, С2'), 72,7, 73,1 (С3, С5), 75,6, 75,9 (С3', С5'), 76,3 (С4), 100,5 (С1, С1'), 127,9–128,4 (ароматич. СН), 136,4 (ароматич. С), 156,4 (СООСН₂Ph), 169,4, 169,7, 170,2, 170,4 и 170,9 (СОСН₃).

Бензил[2-(бензилоксикарбониламино)этил]-2,3,6,2',3'-пента-О-ацетил-β-целлобиозид]уронат (V). К раствору 1,8 г (2,47 ммоль) пентаацетата (III) в 30 мл ацетона добавляли 2 мл реагента Джонса (2 г CrO₃, 5,85 мл воды и 1,7 мл конц. H₂SO₄). Смесь перемешивали 45 мин при комнатной температуре, добавляли этанол (2 мл), нейтрализовали твердым NaHCO₃, фильтровали, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в хлороформе, добавляли КУ-2 (Н⁺), вновь фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в дихлорметане (30 мл) и прибавляли раствор фенилдиазометана [13] в эфире до прекращения выделения газа и появления розовой окраски, после чего реакционную смесь упаривали. Остаток хроматографировали, элюируя смесью бензол – ацетон (8 : 2), выделили 1,05 г (51%) бензилуроната (V) в виде твердой пены, α[α]_D -20° (с 1, СНCl₃), R_f 0,2 (бензол –

ацетон, 8 : 2). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,90–2,10 (5с, 15Н, AcO), 3,05 (ушир. с, 1Н, OH), 3,30–3,80 (м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,55 (м, 1Н, $J_{5,6a}$ 5, $J_{5,6b}$ 2, $J_{4,5}$ 9,5, Н5), 3,76 (т, 1Н, $J_{3,4}=J_{4,5}=9,5$, Н4), 3,93 (д, 1Н, $J_{4',5'}$ 7, Н5'), 4,04 (дд, 1Н, $J_{5,6a}$ 5, $J_{6a,6b}$ 12,0, Н6а), 4,40 (д, 1Н, $J_{1,2}$ 8,0, Н1), 4,50 (дд, 1Н, $J_{5,6b}$ 2,0, $J_{6a,6b}$ 12,0, Н6б), 4,53 (д, 1Н, $J_{1',2'}$ 8,0, Н1'), 4,87 (дд, 2Н, $J_{1,2}=J_{1',2'}=8,0$, $J_{2,3}=J_{2',3'}=9,5$, Н2, Н2'), 5,03 (ддд, 1Н, $J_{3',4'}$ 9,5, $J_{4',5'}$ 7,0, $J_{4',\text{OH}}$ 2,0, Н4'), 5,09 (с, 2Н, NCOOCH_2Ph), 5,15 (т, 2Н, $J_{3,4}=J_{3',4'}=9,5$, $J_{2,3}=J_{2',3'}=9,5$, Н3, Н3'), 5,23 (с, 2Н, COOCH_2Ph), 7,30–7,40 (м, 10Н, ароматич. Н). Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 20,5, 20,7 (COCH_3), 41,0 (CH_2N), 61,9 (С6), 66,75 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 67,6, 69,4, 70,0 (С4', NCOOCH_2Ph , COOCH_2Ph), 71,6, 71,7 (С2, С2'), 72,3, 72,8 (С3, С5), 74,8, 75,0 (С3', С5'), 76,45 (С4'), 100,9 (С1, С1'), 128,1, 128,3, 128,5, 128,7 (ароматич. СН), 134,7, 136,6 (ароматич. С), 156,4 (NCOOCH_2Ph), 167,6 (COOCH_2Ph), 169,2, 169,6, 169,9, 170,3 и 170,8 (COCH_3).

Бензил[аллил-2,3,6,2',3'-пента-О-ацетил- β -целлобиозид]уронат (VI). 1 г (1,69 ммоль) пентаацетата (IV) [4] окисляли реагентом Джонса и затем обрабатывали фенилдиазометаном как описано выше. Из реакционной смеси хроматографией при элюировании 15% ацетона в бензоле выделили 550 мг (47%) бензилуроната (VI) в виде сиропа, $[\alpha]_D -35^\circ$ (с 1, CHCl_3), R_f 0,4 (бензол – ацетон, 8 : 2). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,87, 2,04, 2,05, 2,06 и 2,11 (5с, $5 \times 3\text{H}$, AcO), 3,07 (ушир. с, 1Н, OH), 3,55 (ддд, 1Н, $J_{4,5}$ 9,0, $J_{5,6a}$ 5,0, $J_{5,6b}$ 2,0, Н5), 3,80 (т, 1Н, $J_{3,4}=J_{4,5}=9,0$, Н4), 3,90–3,95 (м, 2Н, Н5', Н6б), 4,08 (дд, 1Н, $J_{5,6a}$ 5,0, $J_{6a,6b}$ 11,5, Н6а), 4,25–4,35 (м, 1Н, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}$), 4,48 (д, 1Н, $J_{1,2}$ 7,5, Н1), 4,52 (д, 1Н, $J_{1',2'}$ 7,5, Н1'), 4,86 (дд, 1Н, $J_{1,2}$ 7,5, $J_{2,3}$ 9,5, Н2), 4,92 (дд, 1Н, $J_{1',2'}$ 7,5, $J_{2',3'}$ 9,5, Н2'), 5,03 (ддд, 1Н, $J_{3',4'}$ 9,0, $J_{4',5'}$ 6,0, $J_{4',\text{OH}}$ 2,5, Н4'), 5,17 (т, 2Н, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 9,0$, $J_{2',3'} \approx J_{3',4'} = 9,0$, Н3, Н3') – перекрывается с группой сигналов в области 5,10–5,30 (м, 2Н, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}$), 5,24 (с, 2Н, OCH_2Ph), 5,75–5,90 (м, 1Н, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}$), 7,25–7,45 (5Н, ароматич. Н).

Метил[аллил-2,3,6,2',3'-пента-О-ацетил- β -целлобиозид]уронат (VII). Окисление пентаацетата (IV) реагентом Джонса как описано выше с последующей обработкой эфирным раствором диазотметана привело к метилуронату (VII) (выход 62%), $[\alpha]_D -42^\circ$ (с 1,6, CHCl_3), R_f 0,3 (хлороформ – ацетон, 8 : 2). Спектр ^{13}C -ЯМР (CD_2OD): 20,7, 21,0 (COCH_3), 53,0 (COOCH_3), 63,7 (С6), 71,0, 71,2 (С4', OCH_2Ph), 73,4 (С2, С2'), 74,0, 74,6 (С3, С5), 76,3, 76,6 (С3', С5'), 78,5 (С4), 100,9 (С1), 102,4 (С1'), 117,6 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 135,2 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 170,1 (COOCH_3), 171,3, 171,4, 171,9, 172,0 и 172,4 (COCH_3).

Бензил[(2-бензилоксикарбониламиноэтил)-2,3,6,2',3'-пента-О-ацетил-4'-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензил- α -D-галактопиранозил)- β -целлобиозид]уронат (X). а. Раствор 250 мг (0,3 ммоль) бензилуроната (V) и 300 мг (0,54 ммоль) свежеприготовленного галактопиранозилхлорида (VIII) [14] в 10 мл абс. дихлорметана перемешивали с молекулярными ситами 4 Å в течение 1 ч под аргоном. Аналогично готовили раствор 270 мг (1,05 ммоль) трифлата серебра в 10 мл дихлорметана, который затем прибавляли по каплям к смеси реагентов и перемешивали 1,5 ч при комнатной температуре. По данным ТСХ (бензол – ацетон, 8 : 2), в смеси появился новый продукт с R_f 0,43. Смесь фильтровали, промывали холодным насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), раствором тиосульфата натрия (20 мл), водой (20 мл), сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток хроматографировали, элюируя градиентом ацетона (5 → 20%) в бензоле, выделили 250 мг (62%) защищенного трисахарида (X) в виде твердой пены, $[\alpha]_D -4^\circ$ (с 1, CHCl_3), R_f 0,55 (бензол – ацетон, 8 : 2).

б. К раствору 110 мг (0,132 ммоль) бензилуроната (V) и 200 мг

(0,774 ммоль) DMTST в 10 мл абс. толуола (предварительно перегнанного над LiAlH_4) добавляли молекулярные сита 4 Å и перемешивали в атмосфере аргона 1 ч. Аналогичным образом готовили раствор 170 мг (0,27 ммоль) фенил-2,3,4,6-тетра-*O*-бензил-1-тио-β-*D*-галактопиранозид (IX) [14] в 3 мл толуола. Раствор тиогликозида прибавляли по каплям к смеси реагентов и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. По данным ТСХ (бензол — ацетон, 8 : 2), исходное исчезло и появился продукт реакции с R_f 0,43. К смеси добавляли 0,5 мл пиридина, фильтровали, упаривали. Остаток хроматографировали при элюировании градиентом ацетона (0 → 15%) в бензоле, выделили 75 мг (42%) трисахарида (X) $[\alpha]_D -4,6^\circ$ (с 3, CHCl_3), идентичного вышеописанному образцу по данным спектра ^{13}C -ЯМР. Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 20,7–20,9 (COCH_3), 41,0 (CH_2N), 61,6 (C6), 66,8, 66,7 (2C), 69,6, 70,1, 71,5, 71,7, 72,2, 72,8, 73,0, 73,4, 73,6, 73,7, 74,6, 74,9, 75,2 (2C), 76,0, 76,5, 78,5 (C2–C5, C2'–C5', C2''–C6'', OCH_2Ph , NCOOCH_2Ph , COOCH_2Ph , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 98,5 (C1''), 101,1 (C1, C1'), 127,5–128,7, 138,7 (ароматич. CH и C), 166,9 (COOCH_2Ph), 169,0–171,2 (COCH_3).

Бензил[аллил-2,3,6,2',3'-пента-*O*-ацетил-4'-*O*-(2,3,4,6-тетра-*O*-бензил-α-*D*-галактопиранозил)-β-целлобиозид]уронат (XI). К раствору 325 мг (0,47 ммоль) пентаацетата (VI) и 420 мг (0,75 ммоль) гликозилхлорида (VIII) в 8 мл дихлорметана (после предварительного перемешивания (1 ч) с молекулярными ситами 4 Å под аргоном) при -70°C и перемешивании добавляли по каплям раствор 250 мг (1 ммоль) трифлата серебра и 75 мкл коллидина в 8 мл дихлорметана (также после предварительного перемешивания с молекулярными ситами). Смесь перемешивали 30 мин при -70°C , 10 мин при -40°C и 30 мин при -20°C . Затем по достижении комнатной температуры смесь разбавляли хлороформом (50 мл) и промывали равными объемами водного бикарбоната натрия и водного тиосульфата натрия. Органический слой, после фильтрования через вату, упаривали, остаток (~800 мг) хроматографировали, элюируя 15% эфира в бензоле. Выделили 410 мг (72%) защищенного трисахарида (XI) в виде сиропа, $[\alpha]_D -9,2^\circ$ (с 1,3, CHCl_3), R_f 0,4 (бензол — эфир, 8 : 2). Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 20,5, 20,8 (COCH_3), 61,8 (C6), 67,7–78,5 (C2–C5, C2'–C5', C2''–C6'', OCH_2Ph , $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 98,5 (C1''), 99,5 (C1), 101,1 (C1'), 117,5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 127,5–128,7 (ароматич. CH), 133,5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 138,1–138,8 (ароматич. C), 167,0 (COOCH_2Ph), 169,2, 169,5, 170,0 (2C) и 170,3 (COCH_3).

Метил[аллил-2,3,6,2',3'-пента-*O*-ацетил-4'-*O*-(2,3,4,6-тетра-*O*-бензил-α-*D*-галактопиранозил)-β-целлобиозид]уронат (XII). 100 мг (0,16 ммоль) пентаацетата (VII) конденсировали со 150 мг (0,27 ммоль) гликозилхлорида (VIII) в дихлорметане в присутствии 100 мг (0,39 ммоль) трифлата серебра и 23 мкл коллидина как описано для получения (XI). Хроматографией при элюировании 20% эфира в бензоле с последующей рехроматографией на колонке Lobar Si60 (40–63 мкм, Merck) (гексан — этилацетат, 6 : 4) выделили 130 мг (70%) защищенного трисахарида (XII) в виде сиропа, $[\alpha]_D -4,5^\circ$ (с 1,25, CHCl_3), R_f 0,3 (гексан — этилацетат, 7 : 3). Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 20,6, 20,9 (COCH_3), 52,7 (COOCH_3), 61,9 (C6), 67,7–78,4 (C2–C5, C2'–C5', C2''–C6'', OCH_2Ph , $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 99,0, 99,5 (C1, C1''), 101,4 (C1'), 117,6 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 127,6–128,5 (ароматич. CH), 133,5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 138,5–138,8 (ароматич. C), 167,4 (COOCH_3), 169,3, 169,6, 169,8, 170,1 и 170,3 (COCH_3).

*Фенил-2,3-ди-*O*-бензил-4,6-*O*-бензилиден-1-тио-β-*D*-галактопиранозид (XIII)*. Колбу с раствором 840 мг (3,09 ммоль) фенил-1-тио-β-*D*-галактопиранозид [16] и 0,6 мл α,α-диэтокситолуола и 30 мг безводной *n*-толуолсульфокислоты в 10 мл сухого DMSO вращали на роторном испарителе при 50–60°C и 50 мм рт.ст., контролируя ход реакции методом ТСХ.

(хлороформ — этанол, 8 : 2). В процессе реакции добавляли еще 0,3 и 0,6 мл α, α -диэтокситолуола и 30 мг *n*-толуолсульфокислоты и изменили условия проведения реакции (80° С, 100 мм рт. ст.). Через 30 ч смесь охлаждали, добавляли 1,5 г порошкообразного КОН и 2 мл (17,3 ммоль) бензилхлорида. Через 1 ч добавили метанол (10 мл) и смесь перемешивали 0,5 ч. после чего смесь разбавили бензолом (100 мл) и промывали водой (4 × 50 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия и упаривали, остаток кристаллизовали из смеси бензол — эфир — гексан, выделили 600 мг тиогликозида (XIII). Из маточного раствора кристаллизацией (эфир — гексан) выделили еще 200 мг гликозида (XIII), а последующей хроматографией остатка при элюировании смесью гексан — этилацетат (8 : 2) дополнительно выделили еще 160 мг гликозида (XIII) (общий выход 58%), т. пл. 172–174° С, $[\alpha]_D -16^\circ$ (с 1,6, CHCl_3), R_f 0,55 (бензол — эфир, 9 : 1). $[\eta]$: т. пл. 178–179° С (ацетон — этанол), $[\alpha]_D -19,4^\circ$ (с 1,23, CHCl_3). Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 69,4, 69,9, 71,8, 73,7, 75,4, 75,6 (C3—C6, OCH_2Ph), 81,6 (C2), 86,7 (C1), 101,2 (C_6H_5), 126,6—128,9, 132,6, 133,1, 138,1, 138,3 и 138,7 (ароматич. С и СН).

Фенил-2,3,6-три-О-бензил-1-тио-β-D-галактопиранозид (XIV). К раствору 370 мг (0,685 ммоль) бензилиденового производного (XIII) в 15 мл свежеперегнанного (над LiAlH_4) тетрагидрофурана добавляли 0,7 г (11,1 ммоль) цианоборгидрида натрия и молекулярные сита 3 Å. Смесь перемешивали 1 ч, после чего добавляли по каплям насыщенный (при комнатной температуре) раствор хлористого водорода в абс. эфире до прекращения выделения газа. Смесь разбавляли хлороформом, фильтровали, фильтрат промывали водой (5 мл), холодным насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл), водой (5 мл), сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток (500 мг) хроматографировали, элюируя смесью бензол — эфир (95 : 5), выделили 300 мг (81%) тиогликозида (XIV), т. пл. 97–99° С (эфир — пентан), $[\alpha]_D -4,3^\circ$ (с 4, CHCl_3), R_f 0,5 (бензол — эфир, 9 : 1). Найдено, %: С 72,68; Н 6,22; S 5,80. $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 73,04; Н 6,31; S 5,91. Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3): 2,57 (ушир. с, 1H, OH-4), 3,59 (дд, 1H, $J_{2,3}$ 9,0, $J_{3,4}$ 3,0, H3) — перекрывается с сигналом в области 3,59–3,65 (м, 1H, H5), 3,77 (т, 1H, $J_{1,2} \approx J_{2,3} = 9,5$, H2), 3,79 (дд, 1H, $J_{5,6a}$ 5,5, $J_{6a,6b}$ 10,0, H6b), 3,84 (дд, 1H, $J_{5,6a}$ 5,5, $J_{6a,6b}$ 10,0, H6a), 4,12 (ушир. д, 1H, $J_{3,4}$ 3,0, H4), 5,59 (с, 2H, OCH_2Ph при C6), 4,66 (д, 1H, $J_{1,2}$ 9,5, H1), 4,71 и 4,74 (2д, 2 × 1H, $J_{\text{H, Hgem}}$ 11,5, OCH_2Ph), 4,76 и 4,85 (2д, 2 × 1H, $J_{\text{H, Hgem}}$ 10,0, OCH_2Ph), 7,20–7,70 (м, 20H, ароматич. H). Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 67,0, 69,6, 72,1, 73,7, 75,7, 77,2 (2С) (C3—C6, OCH_2Ph), 82,7 (C2), 87,8 (C1), 127,3—128,8, 131,8, 134,1, 137,8, 138,1 и 138,3 (ароматич. С и СН).

Фенил-2,3,6-три-О-бензил-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-глюкопиранозил)-1-тио-β-D-галактопиранозид (XV). К раствору 500 мг (0,93 ммоль) 2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюкопиранозы [19] и 250 мкл DMF в 10 мл абс. дихлорметана при перемешивании прибавляли по каплям раствор 500 мкл оксалилхлорида в 10 мл дихлорметана. Через 1 ч смесь упаривали, остаток растворяли в смеси этилацетат — гептан (1 : 1) и фильтровали через слой (~5 см) силикагеля. Сорбент промывали той же смесью растворителей (50 мл), объединенный элюат упаривали, остаток сушили в вакууме. Полученный гликозилхлорид растворяли в 5 мл абс. толуола, добавляли 400 мг (0,74 ммоль) тиогликозида (XIV) и молекулярные сита 4 Å, после чего смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре под аргоном. Затем к смеси реагентов прибавляли по каплям раствор 400 мг (1,56 ммоль) трифлата серебра и 300 мкл (2,5 ммоль) тетраметилмочевины в 10 мл абс. толуола. Через 1,5 ч смесь фильтровали, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), разбавленным водным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и водой (10 мл), сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток хроматографировали, элюируя смесью петролейный

эфир — этилацетат (4 : 1), выделили 680 мг (87%) защищенного дисахарида (XV) в виде густого сиропа, $[\alpha]_D +60^\circ$ (с 2, CHCl_3), R_f 0,4 (гексан — этилацетат, 7 : 3). Спектр ^{13}C -ЯМР (C_6D_6): 68,7, 69,4, 71,7, 72,8, 73,5, 73,7, 74,1, 74,7, 74,9, 75,1, 75,5, 77,2, 78,1, 79,1, 81,5, 82,5 ($\text{C3}-\text{C6}$, $\text{C2}'-\text{C6}''$, 7 сигналов OCH_2Ph), 83,5 (C2), 88,0 (C1), 99,5 ($\text{C1}'$), 127,2—129,3, 132,2, 138,1—139,5 (ароматич. CH и C).

Бензил{(2-бензилоксикарбониламиноэтил)-2,3,6,2',3'-пента-О-ацетил-4'-О-(2,3,6-три-О-бензил-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензил- α -D-глокопиранозил)- α -D-галактопиранозил)- β -целлобиозид}уронат (XVI). Раствор 200 мг (0,24 ммоль) бензилуроната (V) и 310 мг (1,2 ммоль) DMTST [20] в 5 мл абс. толуола перемешивали 1 ч с молекулярными ситами 4 Å под аргоном. Аналогично готовили раствор 410 мг (0,385 ммоль) тиогликозида (XIV) в 5 мл толуола, затем этот раствор прибавляли по каплям к смеси реагентов в два приема с интервалом в 1 ч. Через 2,5 ч к смеси добавляли 1 мл пиридина, смесь фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали при элюировании градиентом ацетона (5→15%) в бензоле. Выделили 190 мг (44%) тетрасахарида (XVI) в виде густого сиропа, $[\alpha]_D +20^\circ$ (с 3, CHCl_3), R_f 0,40 (бензол — ацетон, 8 : 2). Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 20,57—20,61 (COCH_3), 41,1 (CH_2N), 61,6 (C6), 66,7, 67,7, 69,5, 70,1, 70,7, 71,6, 72,3, 72,8, 73,0, 73,3, 73,7, 73,9, 74,5, 74,8, 75,1, 75,4, 76,5, 76,7, 77,1, 77,5, 78,0, 80,4, 82,2 ($\text{C2}-\text{C5}$, $\text{C2}'-\text{C5}'$, $\text{C2}''-\text{C6}''$, $\text{C2}'''-\text{C6}'''$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, NCOOCH_2Ph , COOCH_2Ph , OCH_2Ph), 98,5 ($\text{C1}''$), 99,9 ($\text{C1}'''$), 101,0 (C1 , $\text{C1}'$), 127,4—128,7 и 138,0—138,7 (ароматич. CH и C).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. How M. J., Brimacombe J. S., Stacey M. // *Adv. Carbohydr. Chem.* 1964. V. 19. P. 303—358.
2. Kenne L., Lindberg B. // *The Polysaccharides* / Ed. Aspinall G. O. N. Y.: Acad. Press, 1983. V. 2. P. 287—303.
3. Черняк А. Я., Антонов К. В., Дмитриев Б. А., Кочетков Н. К., Надюков Л. Н., Цветкова Н. В. // *Биоорган. химия.* 1984. Т. 10. № 10. С. 1376—1383.
4. Chernyak A. Ya., Antonov K. V., Kochetkov N. K., Padyukov L. N., Tsvetkova N. V. // *Carbohydr. Res.* 1985. V. 141. № 2. P. 199—212.
5. Aplin I. D., Wriston J. C., Jr. // *CRC Crit. Rev. Biochem.* 1981. V. 10. № 4. P. 259—306.
6. Chernyak A. Ya., Sharma G. V. M., Kononov L. O., Radha Krishna P., Rama Rao A. V., Kochetkov N. K. // *Glycoconjugate J.* 1991. V. 8. № 2. P. 82—89.
7. Roy R., Laferrière C. A. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990. № 23. P. 1709—1711.
8. Roy R., Laferrière C. A., Gamian A., Jennings H. // *J. Carbohydr. Chem.* 1987. V. 6. № 1. P. 161—165.
9. Roy R., Tropper F. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988. № 15. P. 1058—1060.
10. King R. R., Cooper F. P., Bishop C. T. // *Carbohydr. Res.* 1977. V. 55. P. 83—93.
11. Rose W. G. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1947. V. 69. № 6. P. 1384—1387.
12. Черняк А. Я., Антонов К. В., Кочетков Н. К. // *Биоорган. химия.* 1987. Т. 13. № 7. С. 958—966.
13. Overberger C. G., Anselme J.-P. // *J. Org. Chem.* 1963. V. 28. № 2. P. 592—593.
14. Garegg P. J., Hultberg H., Lindberg C. // *Carbohydr. Res.* 1980. V. 83. № 1. P. 157—162.
15. Fügedi P., Garegg P. J., Lönn H., Norberg T. // *Glycoconjugate J.* 1987. V. 4. № 2. P. 97—108.
16. Janaki N., Patil J. R., Bose J. L. // *Indian J. Chem.* 1969. V. 7. № 3. P. 227—228.
17. Lipták A., Jodál I., Harangi I., Nánási P. // *Acta chim. hung.* 1983. V. 113. № 4. P. 415—422.
18. Garegg P. J., Hultberg H., Wallin S. // *Carbohydr. Res.* 1982. V. 108. № 1. P. 97—101.
19. Austin P. W., Hardy F. E., Buchanan J. G., Baddiley J. // *J. Chem. Soc.* 1964. P. 2128—2137.
20. Ravenscroft M., Roberts R. M. G., Tillet J. G. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.* 1982. № 12. P. 1569—1572.
21. Fügedi P., Garegg P. J. // *Carbohydr. Res.* 1986. V. 149. № 1. P. c9—c12.

Поступила в редакцию
14.XI.1991

SYNTHESIS OF PROTECTED FRAGMENTS OF THE CAPSULAR
POLYSACCHARIDE FROM *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* TYPE 8

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

Oxidation of acetates of allyl and 2-(benzyloxycarbonylamino)ethyl β -cellobiosides (with OH-4' and OH-6' unprotected) with the Jones reagent followed by esterification (with diazomethane or phenyldiazomethane) gave corresponding uronates with OH-4' unsubstituted. Condensation of these glycosyl acceptors and benzylated derivatives of *D*-galactose or 4-O-(α -*D*-glucopyranosyl)-*D*-galactose led to the protected tri- and tetrasaccharide fragments of the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* type 8.