



УДК 547.458.22:541.12.031:542.953.951.52

© 1992 г. В. И. Бетанели, О. В. Брюханова,  
А. Я. Отт, З. Г. Макарова, Н. К. Кочетков

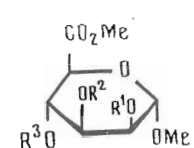
### ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ 1,2-О-(1-ЦИАНО)ЭТИЛИДЕНОВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ D-МАННУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ МАННОПИРАНУРОЗИЛ- МАННОПИРАНУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

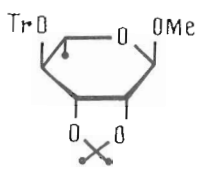
Гликозилирование 2-, 3- и 4-третиловых эфиров производных метил-(метил- $\alpha$ -D-маннопиранозид)уроната и метил-2,3-О-изопропилиден-4-О-третил- $\alpha$ -L-рамнопиранозид производными сложных эфиров 1,2-О-[1-(экзо-циано)этилиден]- $\beta$ -D-маннопиранурановой кислоты в условиях третил-цианоэтилиденной конденсации проходит эффективно с выходами соответствующих дисахаридов 73–94%. Однако стереоселективность реакции невысока, соотношение количества  $\alpha$ : $\beta$ -связанных дисахаридов составляет от 0,62:1 до 2,3:1. При гликозилировании метил-(метил-2,4-ди-О-ацетил-3-О-третил- $\alpha$ -D-маннопиранозид)уроната под давлением 14 кбар стереоселективность реакции увеличивается, соотношение  $\alpha$ : $\beta$  смещается в сторону 1,2-*транс*-связанных дисахаридов в 3–4 раза. Удаление защитных групп в ацетилированных производных (1–2)- и (1–3)-связанных дисахаридов приводит к метилгликозидам свободных диманнурановых кислот. Гидрогенолизом дисахаридов, содержащих в качестве защиты одной из карбоксильных групп бензильную, получены дисахариды с одной свободной карбоксильной группой.

Производные урановых кислот входят в состав различных природных гомо- и гетерополисахаридов, поэтому направленный синтез полиуронидов, а также их фрагментов представляет собой актуальную задачу синтетической химии углеводов. 1,2-О-(1-Циано)этилиденные производные (ЦЭП) гексурановых кислот с *D*-глюко- и *D*-галакто-конфигурацией были успешно использованы в стереоспецифическом синтезе ряда олиго- и полисахаридов [1].

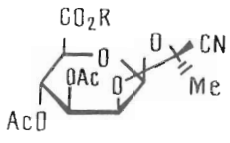
В данной работе исследовался синтез диманнурановых кислот путем гликозилирования ЦЭП *D*-маннурановой кислоты различных третиловых эфиров *D*-маннурановой кислоты в условиях третил-цианоэтилиденной конденсации, а также обрабатывались условия удаления защитных групп в полученных ацетилированных производных (1–2)- и (1–3)-связанных дисахаридов. Гликозиллактопторами при конденсации служили метилгликозиды метиловых эфиров *D*-маннурановой кислоты, содержащие О-третильные группы в положении 2-, 3- и 4- (1)–(4), описанные ранее [2], а также 4-третильный эфир метилрамнопиранозид (5) [3]. В качестве гликозилдоноров использовали ЦЭП метилового и бензильного эфиров *D*-маннурановой кислоты (6) и (7), синтез которых был описан ранее [4].



- (1)  $R^1 = \text{Tr}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{Ac}$   
 (2)  $R^2 = \text{Tr}$ ,  $R^1 = R^3 = \text{Ac}$   
 (3)  $R^3 = \text{Tr}$ ,  $R^1 = R^2 = \text{Ac}$   
 (4)  $R^3 = \text{Tr}$ ,  $R^1 \text{ и } R^2 = \text{CMe}_2$



(5)



- (6)  $R = \text{Bn}$  (бензил)  
 (7)  $R = \text{Me}$

Реакцию гликозилирования проводили 17 ч в стандартных условиях трифил-цианоэтилиденовой конденсации [1] в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с использованием 0,1 экв. перхлората трифенилметилия при  $\sim 20^\circ \text{C}$ , затем ее останавливали избытком пиридина, содержащего 2% воды [3]. Продукты реакции гли-

Таблица 1

Выходы и соотношения продуктов гликозилирования трифилловых эфиров (1)–(5) кеталами (6) и (7) \*

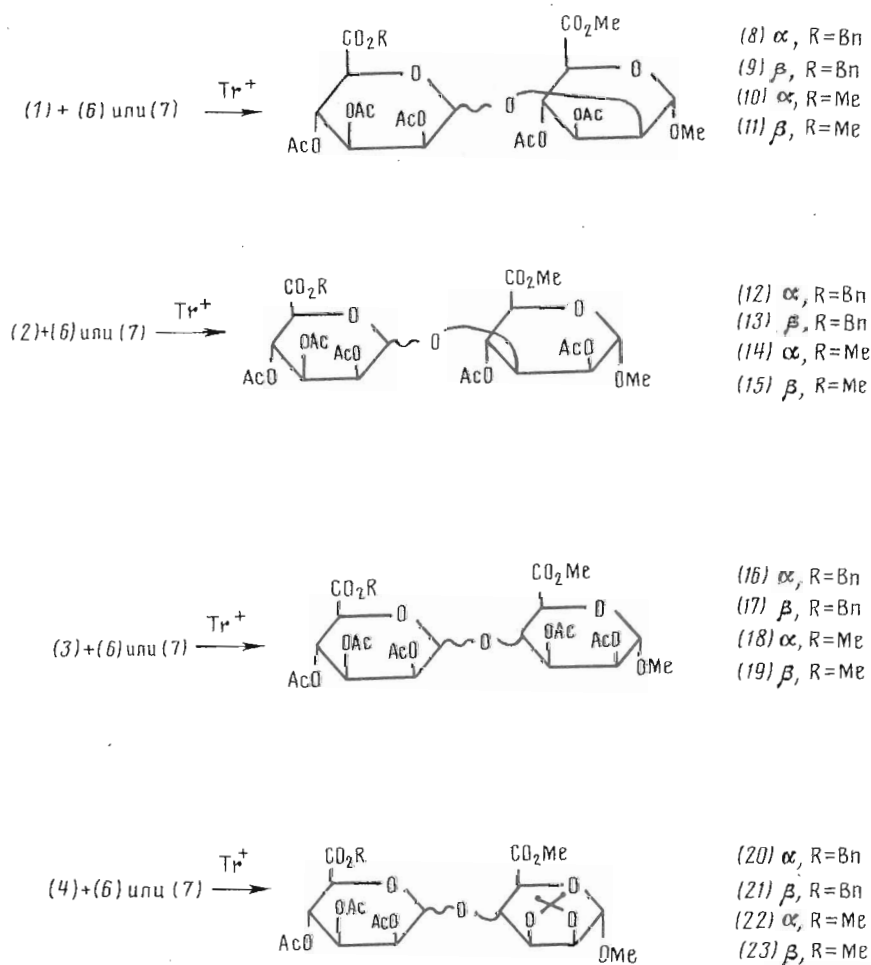
Опыт	Трифилловый эфир	Кеталь	Дисахариды			T.C.X., $R_f$ (толуол-этилацетат, 1:1)	$[\alpha]_D^{26 \pm 2}$ (с 2, $\text{CHCl}_3$ )	Выход побочных продуктов, % (шифр)
			шифр	выход, $\alpha + \beta$	соотношение $\alpha : \beta$			
1	(1)	(6)	(8)	74	2,3 : 1	0,49	+33,9	19 (1), 18 (28), 55 (29), 10 (35), 2 (36)
2	(1)	(7)	(10)	94	1,8 : 1	0,35	+41,3	11 (1), 2 (28), 2 (29), 8 (31)
3	(2)	(6)	(12)	73	1,1 : 1	0,49	+26,7	7 (2), 4 (28), 40 (29), 7 (31), 4 (35), 6 (36), 8 (38), 6 (40)
4	(2)	(7)	(14)	81	0,62 : 1	0,36	+38,9	18 (29), 5 (31), 7 (37)
5	(3)	(6)	(16)	82	1,2 : 1	0,51	-4,0	14 (3), 45 (30), 2 (35)
6	(3)	(7)	(17)	77	1,1 : 1	0,54	+35,0	20 (3), 30 (30), 2 (31), 5 (37), 2 (39)
7	(4)	(6)	(18)	82	2,1 : 1	0,40	-6,4	1 (4), 16 (32), 7 (36), следы (39)
8	(4)	(7)	(20)	77	1,5 : 1	0,64	+49,6	1 (4), 26 (32), 4 (36), 2 (39)
9	(5)	(6)	(21)	89	1,8 : 1	0,56	-18,0	6 (5), 8 (33), 8 (34)
10	(5)	(7)	(22)	94	1,6 : 1	0,54		1 (5), 7 (33), 3 (31)
11	(2)	(7)	(23)	86	1,1 : 1	0,60		6 (2), 6 (28), 12 (29)
12	(2)	(6)	(14)	-	-			92 (2), 76 (4), 8 (28), 19 (29), 7 (40)
13	(2)	(6)	(12)	71	3,6 : 1			4 (2), 10 (28), 17 (29), 9 (31), 11 (40)
14	(2)	(6)	(13)	78	3,7 : 1			Следы (2), 4 (29), 3 (31), 1 (35), 2 (40)
15	(2)	(7)	(14)	65	1,8 : 1			10 (2), 5 (28), 27 (29)
16	(2)	(7)	(15)	71	2,1 : 1			9 (2), 5 (28), 15 (29)

\* Реакцию гликозилирования в опытах 1–11 проводили при атмосферном давлении в присутствии 10%  $\text{TrClO}_4$  (опыты 1–10) и 4%  $\text{TrClO}_4$  (опыт 11); опыты 12–16 — под давлением 14 кбар в присутствии 4%  $\text{TrClO}_4$  (опыты 12, 16), 6%  $\text{TrClO}_4$  (опыт 13), 10%  $\text{TrClO}_4$  (опыты 14, 15).

козилирования выделяли колоночной хроматографией на силикагеле и исследовали методами ТСХ (табл. 1) и  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии (табл. 2 и 3).

Как видно из табл. 1, реакция гликозилирования протекает эффективно, выходы дисахаридов составляют 73–94%. В то же время в отличие от аналогичных реакций производных *D*-глюко- и *D*-галактурановой кислот в данном случае гликозилирование лишено стереоселективности — образуются смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -связанных производных диманнурановых кислот с (1–2)-гликозидной связью (8)–(11), (1–3)-связью (12)–(15) и (1–4)-связью (16)–(23). Нарушение стереоспецифичности конденсации могло быть в принципе отнесено за счет особенностей строения как гликозил-донора, так и гликозилакцептора (схема 1).

Схема 1

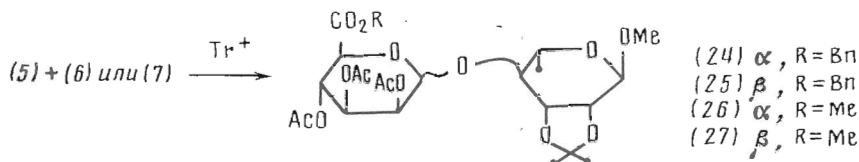


Гликозилирование 3-третилового эфира (2) кеталем (7) было проведено также в присутствии меньшего, чем обычно, количества катализатора — 4%  $\text{TrClO}_4$  при сохранении прочих равных условий (табл. 1, опыт 11). При незначительном увеличении выхода суммы дисахаридов (14) и (15) заметно изменилась стереоселективность реакции — количество  $\alpha$ -связан-

ного дисахарида (14) увеличилось почти в 2 раза по сравнению с полученным при обычных условиях реакции тритил-цианоэтиленовой конденсации (ср. опыт 4).

Известно, что гликозилирование тритилового эфира метилрамнопиранозиды (5) проходит с высокой стереоселективностью при использовании производных как нейтральных гексоз, так и *D*-глюкуроновой кислоты (см., например, [3, 5, 6]). Однако при конденсации эфира (5) с ЦЭП *D*-маннурановой кислоты (6) и (7) были получены смеси аномерных дисахаридов (24)–(27) с преобладанием 1,2-*транс*-связанных дисахаридов (24) и (26) (табл. 1, опыты 9, 10) (схема 2).

Схема 2



Эти результаты дают основания полагать, что низкая стереоселективность гликозилирования при получении производных диманнурановых кислот (8)–(23) связана, по-видимому, с природой гликозилдонаора, а не гликозилакцептора. Причина этого явления еще недостаточно ясна. Она, скорее всего, связана со стереоэлектронным влиянием карбоксильной группы при атоме С5 на стерически однозначную атаку промежуточного ацилоксиониевого катиона.

Соотношение количества 1,2-*транс*- и 1,2-*цис*-связанных дисахаридов ( $\alpha$ : $\beta$ ), колеблющееся от 0,62:1 до 2,3:1, определяли по значениям интегральных интенсивностей соответствующих сигналов в спектрах ЯМР или по выходам, в случае полного разделения дисахаридов хроматографией. Отметим, что в случаях гликозилирования кеталем (6) это соотношение всегда выше, чем при использовании его метильного аналога (7). Строение полученных дисахаридов доказано на основании данных ЯМР (табл. 2, 3). В  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектрах содержатся сигналы, отвечающие по химическим сдвигам и интегральным интенсивностям протонам всех функциональных групп полученных дисахаридов (8)–(27) (Me-, Ac-, Bn-, =CMe<sub>2</sub>), в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР также присутствуют сигналы этих групп. Конфигурацию аномерного центра в дисахаридах подтверждает характеристический сигнал атома С5, химический сдвиг которого в  $\alpha$ -связанных звеньях ацетилированных производных составляет 69,4–71,1 м. д., для  $\beta$ -связанных – 72,9–73,4 м. д. В производных дисахаридов (20)–(27), содержащих в восстанавливающем звене защитную изопропилиденную группировку, химические сдвиги С5 для  $\alpha$ -связанных дисахаридов составили 67,8–71,1 (*D*-Manp) и 64,1–64,7 м. д. (*L*-Rhap), в  $\beta$ -дисахаридах – 73,0–75,1 и 78,1–78,3 м. д. соответственно. Для дополнительного подтверждения конфигурации аномерного центра измерены константы спин-спинового взаимодействия (KCCB)  $^1J_{\text{C}_1, \text{H}_1}$  и  $^1J_{\text{C}_1', \text{H}_1'}$  в полученных дисахаридных производных (8)–(27). Наблюдались некоторые различия в значениях  $^1J_{\text{C}_1, \text{H}_1}$  для производных дисахаридов, содержащих ацетильные и изопропилиденные защитные группы. Так, для ацетатов  $\alpha$ -связанных дисахаридов значение  $^1J_{\text{C}_1, \text{H}_1}$  равнялось 170,1–178,2 Гц, для  $\beta$ -связанных – 161,1–166 Гц. В случае производных дисахаридов, содержащих в восстанавливающем звене изопропилиденную защитную группу, эти значения соответственно равнялись 170,9–178 и 159–161 Гц; для содержащих в качестве восстанавливающего звена изопропилиденное производное *L*-рамнопиранозы – 166–173 и 161–163 Гц (табл. 3).



Таблица 2 (продолжение)

Шифр соединения	Остаток	Химические сдвиги, м. д.								КССВ, Гц			
		H1	H2	H3	H4	H5	J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3</sub>	J <sub>3,4</sub>	J <sub>4,5</sub>			
21	$\beta$ -ManUA- -4)- $\alpha$ -ManUA	4,89д 4,93д 5,24д 4,95д 4,85д 4,88д 5,03д 4,81с	5,39д 4,06д 4,27д 5,25д 4,08д 5,33д 4,03д 5,18м	5,04д 4,37д 4,22д 4,24д 5,04д 4,30д 5,30-5,42м	5,41д 3,95д 5,34д 4,02д 5,33д 3,90д	4,05д 4,10д 4,20д 4,15д 3,97д 4,05д 4,77м 3,67д 5,08д 3,27-3,39м б	1,0 1,0 1,7 1,0 1,2 1,0 1,7	3,2 5,6 3,3 5,7 3,3 5,6	10,0 6,7 9,6 7,0 10,0 10,0 6,8	9,8 9,5 9,8 10,0 9,7 9,3			
(24 <sup>a</sup> )	$\alpha$ -ManUA- -4)-Rha	5,48д 4,75с б	4,06-4,12м	5,78д 3,82д б	3,40м 5,84д 3,45д б	1,7	3,3 5,4	10,0 7,5	9,5 9,3				
(25)	$\beta$ -ManUA- -4)- $\alpha$ -Rha	4,81д 5,19с 4,86с 5,11д 4,79д 5,26с 4,90с	4,05-4,12м	5,22д 3,98д 5,85д 3,87д 5,29д 4,00-4,09м 5,19-5,26м 4,20-4,26м 5,12д 4,14д	3,35-3,44м 5,92г 3,95г 5,95д 3,53д 5,84д 3,96д 5,37д 4,45м 4,23д 3,99м 5,33г 5,24д	1,5	3,3 6,5 3,0 5,3 3,2 5,3 2,8	9,7 8,6 9,8 7,4 9,8 9,9	10,0 9,7				
(26 <sup>a</sup> )	$\beta$ -ManUA- -4)- $\alpha$ -Rha	5,14д 4,72с	5,22-5,26м 5,22-5,24м	5,12д	4,23д	2,8	3,1	9,7	8,9				
(49)	$\alpha$ -ManUA- -3)- $\alpha$ -ManUA	4,79д 5,08д	5,21д	5,34-5,42м	4,20д	1,8	3,5	9,2	8,6				
(50)	$\beta$ -ManUA- -3)- $\alpha$ -ManUA	4,99д	4,09	5,28д	4,54д	3,1	2,7	8,2	7,5				
(51)	$\alpha$ -ManUA- -2)- $\alpha$ -ManUA	5,15д	5,05д	5,28д	4,17д	3,8	2,5	8,2	7,5				
(52)	$\alpha$ -ManUA- -4)- $\alpha$ -ManUA	4,70д 4,85с	5,22д	5,07м	4,24-4,33м	2,0	3,5	8,7	8,7				
(53)	$\beta$ -ManUA- -4)- $\alpha$ -ManUA	4,70д 4,85с	5,28м	5,31м	3,95д 4,21д	1,7	3,0	10,0 8,6	10,0 9,6				

\* Мультиплетность сигналов: с — синглет, д — дублет, дд — дублет дублетов, т — триплет, м — мультиплет. КССВ — константы спин-спинового взаимодействия  $J_i, i+1$ .

<sup>a</sup> Спектр снят в  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

<sup>b</sup> Сигналы не идентифицированы из-за перекрытия с другими сигналами кольцевых протонов.

В спектрах являются все сигналы зачатых групп соединений (8) — (27) и (31) — (35). Химические сдвиги сигналов OMe лежат в области 3,34—3,59 м. д. (в  $\text{C}_6\text{D}_6$ : 1,58—1,72), сигналов  $\text{CO}_2\text{Me}$  — 3,67—3,82 (в  $\text{C}_6\text{D}_6$ : 3,25—3,42), сигналов OAc — 1,73—2,18 (в  $\text{C}_6\text{D}_6$ : 1,58—1,72) м. д., сигналов  $\text{CH}_2\text{Ph}$  — 4,90—5,16, сигналов  $\text{C}_6\text{H}_5$  — 7,01—7,38, сигналов  $\text{CMe}_2$  — 1,42—1,55, сигналов H5 (Rha) — 1,02—1,40 м. д.,  $J_{6,5} = 5,9$  Гц.

Данные спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.) производных дисахаридов (8)–(27)

Шифр	C1' ( $^{13}\text{C}$ , H1')	C2'	C3'	C4'	C5'	OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CO	CO
(8)	97,6(173) 98,65(173)	68,5 74,7	68,0 68,6	66,8* 67,5*	70,0 70,2	55,8	52,4	20,4; 20,5; 20,3; 20,35	167,4; 168,0; 169,1; 169,2; 169,5
(9)	98,5(173) 97,0(161,2)	68,2 71,5	70,3 69,3	66,7 67,7	73,0 71,1	56,2	52,5	20,3; 20,5; 20,9	166,3; 168,3; 169,4; 169,6; 169,9; 170,2
(10)	97,6(173) 98,9(173)	68,6 74,7	68,1 68,8	67,1 67,7	70,2 70,45	56,0	52,5	20,5; 20,55	168,0; 169,2; 169,3; 169,6
(11)	98,6(171) 97,0(163)	68,2 71,6	70,2 69,4	66,75 67,7	73,0 71,0	56,15	52,6	20,5; 20,6	166,9; 168,2; 169,3; 169,7; 169,8; 170,1
(12)	98,7(173) 98,2(173)	69,25 67,8	70,1 73,9	70,1 68,7	70,4 69,8	55,9	52,9	20,6; 20,8	168,3; 169,5; 169,8; 170,1
(13)	95,8(173) 99,3(161)	66,6 67,4	70,0 73,6	67,1 68,0	73,0 69,5	55,8	52,8	20,6; 20,7	166,7; 168,3; 169,7; 169,9; 170,1; 170,8
(14)	98,2(173,3) 98,6(170,1)	69,2 70,0	67,5 73,85	66,8 69,65	70,2 69,7	55,9	52,87 52,94	20,6; 20,64; 20,7; 20,9	168,1; 168,3; 169,5; 169,9; 170,4
(15)	95,8(173,3) 99,2(161,1)	68,0 66,9	69,9 73,6	67,1 67,4	72,9 69,4	55,8	52,7 52,8	20,6; 20,7	167,3; 168,3; 169,8; 170,0; 170,8
(16)	98,8(173) 99,0(166)	69,3 69,2	67,8 66,8	74,4 70,7	70,2 71,05	55,8	52,8	20,4; 20,6; 20,9	166,6; 169,9; 170,0
(17)	98,7(173) 99,0(166)	67,8* 70,8	70,5 68,3	66,8 74,4	73,4 71,2	55,7	53,0	20,45; 20,6; 20,7; 20,8; 21	166,6; 169,6; 170,1; 170,6
(18)	98,6(173,9) 99,1(175,8)	69,2 69,3	67,8 70,7	68,9 74,3	70,2 71,1	55,8	52,9	20,6; 20,8	168,1; 168,7; 168,9
(19)	98,8(178,2) 99,0(161,1)	68,1 69,8	70,3 68,2	68,8 74,7	73,3 70,2	55,9	52,9; 53,0	20,65; 20,9	167,2; 169,2; 170,6
(20)	96,4(171) 98,9(178)	69,0 75,4	68,3 77,4	68,7 74,2	68,1 69,8	55,6	52,6	20,4; 20,6	167,6; 169,5; 169,6; 169,7; 170,0
(21)	98,9(171) 98,4(159)	68,1 75,0	70,5 75,9	66,4 78,2	68,0 73,0	55,4	52,6	20,4; 20,8	166,35; 169,4 170,4
(22)	98,7(170,9) 96,0(175,8)	75,25 68,8*	77,2 68,8*	73,8 66,5	67,8 69,6	55,4	52,5	20,5; 20,6; 20,7	167,8; 169,3; 169,5; 169,55; 169,8
(23)	98,9(170,9) 98,45(161)	69,2* 68,1	70,5 76,0	66,6* 78,1	73,1 75,1	55,7	52,7	20,5; 20,6; 20,8	169,8; 169,9; 170,0
(24)**	98,1(166) 98,1(168,5)	69,7 76,7	69,0 76,8	67,6 81,0	70,4 64,7	54,2	—	20,0; 20,2	166,8; 169,5; 169,7
(25)**	96,8(166) 98,3(161)	69,2 76,6	69,4 73,8*	67,45 78,3*	78,1* 64,1	54,3	—	20,1	166,7; 169,2; 169,5; 169,7
(26)**	98,1(166) 98,4(173)	69,7 76,7	69,0 76,8	67,5 81,0	70,4 64,7	54,2	51,8	20,0; 20,2	168,8; 169,6; 170,0
(27)**	96,75(166) 98,3(163)	69,2 76,7	71,3 73,6*	67,6 78,2	78,3 64,1	54,3	52,1	20,1; 20,2; 20,4	167,45; 168,6; 169,3

\* Отнесение сигналов для данного производного может быть обратным.

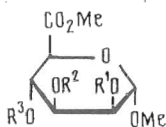
\*\* Спектр снят в  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

Помимо сигналов, перечисленных в таблице, спектры соединений (8)–(27) содержат сигналы всех других функциональных групп:  $\text{SE}_2\text{Ph}$  (з области 67,4–67,85 м. д.),  $\text{C}_6\text{H}_5$  (128,4–135,1 м. д.),  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$  (20,0–27,7 м. д.),  $\text{CMe}_2$  (109,4–110,4 м. д.),  $\text{C}_6(\text{R})\text{ar}$  — 17,2 м. д. (для (24) и (26)) и 17,7 м. д. (для (25) и (27)).

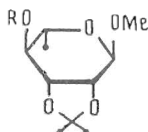
Кроме основных продуктов — производных дисахаридов (8)–(27) — из реакционных смесей выделены в небольших количествах продукты побочных реакций, обычно сопровождающих реакцию тритил-цианоэтилиденовой конденсации. Они образуются из гликозилируемых тритиловых эфиров и гликозилирующих ЦЭП. Так, были выделены моногидроксильные



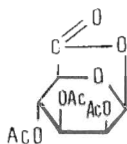
производные (28)–(30), (32) и (33), а также ацетаты (31) и (34), образующиеся, по-видимому, в результате детритилирования гликозилакцепторов и последующего ацетилирования. Из гликозилдоноров образуется незначительное количество 1,6-лактона *D*-маннурановой кислоты (35), тритилгликозидов (36) и (37), гликозилцианидов (38) и (39), а также бензилманнопирануроната (40).



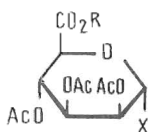
- (28)  $R^1 = H, R^2 = R^3 = Ac$   
 (29)  $R^2 = H, R^1 = R^3 = Ac$   
 (30)  $R^3 = H, R^1 = R^2 = Ac$   
 (31)  $R^1 = R^2 = R^3 = Ac$   
 (32)  $R^3 = H, R^1 \text{ и } R^2 = CMe_2$



- (33)  $R = H$   
 (34)  $R = Ac$



(35)



- (36)  $R = Bn, X = OTr$   
 (37)  $R = Me, X = OTr$   
 (38)  $R = Bn, X = CN$   
 (39)  $R = Me, X = CN$   
 (40)  $R = Bn, X = OH$

Строение этих соединений следовало из данных  $^1H$ - и  $^{13}C$ -ЯМР-спектров (см. «Экспериментальную часть», [2]). В связи с идентификацией побочных соединений, предполагаемых продуктов детритилирования гликозилакцепторов (1)–(3), было изучено детритилирование эфиров (1)–(3) под действием кислот. Детритилирование соединений (1)–(3) водным раствором 80% уксусной кислоты аналогично [7] в течение 2 ч приводило к диацетатам (28)–(30) наряду со значительным количеством (до 40%) изомерных диацетатов, образующихся в результате миграции ацетильной группы. При добавлении 5% трифторуксусной кислоты реакция детритилирования протекает быстрее (вместо 2–3 ч за 10–30 мин), и из реакционных смесей были выделены моногидроксильные производные (28)–(30) с выходами 68–75%, а также небольшое количество продуктов миграции ацетильной группы. Диацетаты (28)–(30), полученные при детритилировании гликозилакцепторов (1)–(3), были идентичны соединениям, полученным в качестве побочных продуктов при гликозилровании (1)–(3) кеталами (6) и (7).

Недавно было установлено, что применение высокого давления (до 14 кбар) позволяет значительно повышать стереоселективность реакции тритил-дианоэтилиденовой конденсации [8–12]. В связи с этим значительный интерес представляло изучение влияния давления 14 кбар в нашем случае. При атмосферном давлении гликозилрование 3-третилового эфира (2) кеталем (7) в присутствии 10%  $TlClO_4$  прошло с наихудшим, по сравнению с другими тритиловыми эфирами, результатом: преобладал 1,2-*цис*-связанный дисахарид. Реакция гликозилрования эфира (2) кета-



Данные спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.) частично защищенных производных дисахаридов (41), (42), (45) и (46)

Шифр соединений	C1' C1	C2' C2	C3' C3	C4' C4	C5' C5	OMe	CO <sub>2</sub> Me
(41)	102,9	70,4	78,6	69,0	73,4	—	172,4
	102,0	69,7	70,8	68,2	73,2	54,0	172,5
(42)	98,2	71,2	73,3	68,9	77,8	—	172,0
	102,2	67,4 *	75,9	67,4 *	72,6	54,1	172,7
(45)	103,1	71,2	71,5	70,0	74,7	—	176,4
	102,0	70,4	79,2	69,2	74,6	56,7	176,8
(46)	97,9	71,9	74,1	69,8	77,3	—	176,8
	102,0	67,9	77,8	68,3	74,1	56,3	177,2

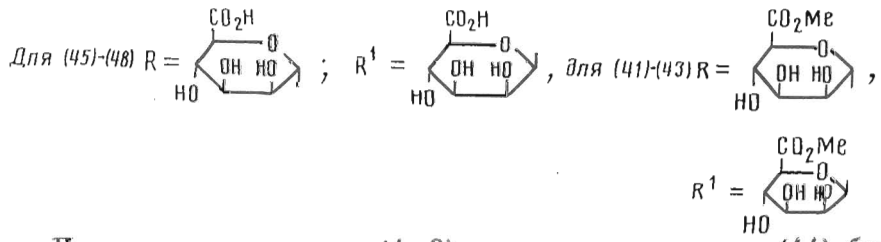
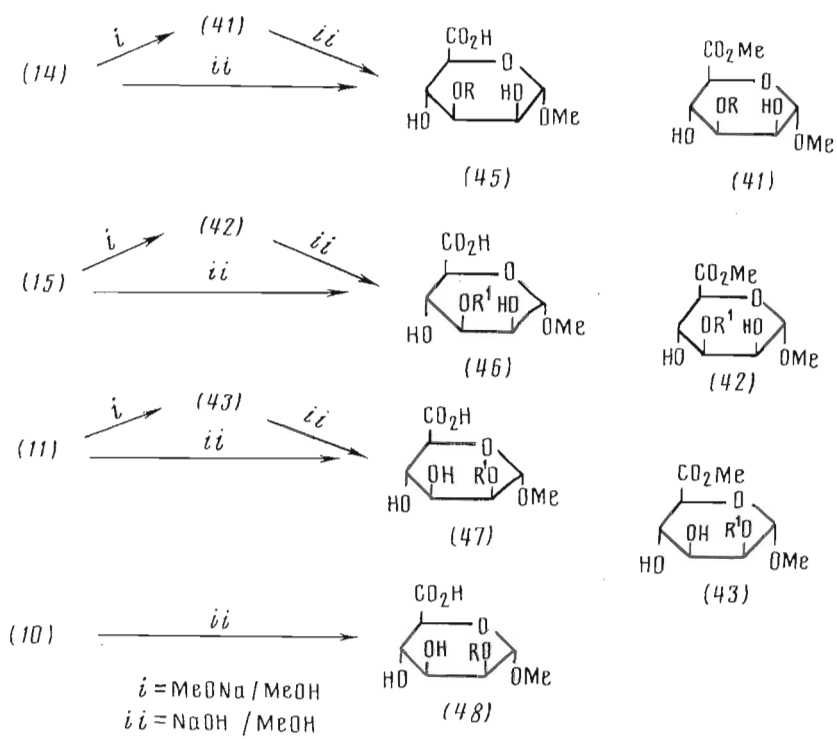
\* Отнесение сигналов может быть обратным.

лями (6) и (7) под давлением 14 кбар в течение 19–70 ч была проведена в условиях, аналогичных описанным в работе [11] (табл. 1, опыты 12–16). Оказалось, что стереоселективность гликозилирования ЦЭП *D*-маннуроной кислоты (6) под давлением повышается и соотношения изомеров  $\alpha$  :  $\beta$  увеличивается примерно в 3 раза (табл. 1, опыты 13, 14). Ранее было установлено [11], что оптимальным количеством катализатора в реакции под давлением является 4%, поэтому мы провели гликозилирование и в этих условиях (табл. 1, опыт 12).

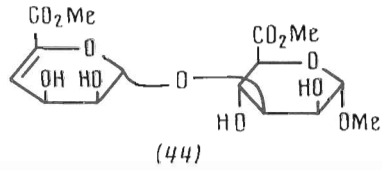
При проведении реакции гликозилирования в течение 17 ч дисахаридные производные не обнаружены. Продуктами реакции были диацетаты (28) и (29) и бензилманнопирануронат (40). Основная часть исходных соединений в реакцию не вступила. С увеличением количества катализатора до 6% (опыт 13) и 10% (опыт 14) суммарный выход дисахаридов (12) и (13) и их соотношение возрастают. Однако полной стереоспецифичности в нашем случае (при различных количествах катализатора) достичь не удается, что подтверждено и при гликозилировании тритилового эфира (2) ЦЭП (7) (табл. 1, опыты 15, 16). Обращает на себя внимание тот факт, что среди побочных продуктов реакции гликозилирования кеталем (7) были выделены только соединения, образующиеся из гликозилакцептора (2) — диацетаты (28) и (29), в то время как при реакции с кеталем (6) образуются и продукты побочных реакций из гликозил-донора.

Для получения свободных диманнуроновых кислот были исследованы способы удаления защитных групп (OAc, CO<sub>2</sub>Me), что, как известно, в ряду уроновых кислот представляет определенные трудности. Производные (1–4)-связанных дисахаридов не исследовались ввиду легкости образования непередельной  $\Delta_{4,5}$ -связи при обработках подобных соединений в щелочной среде. Метилгликозиды диманнуроновых кислот были получены из (1–2)- и (1–3)-связанных ацетилированных производных дисахаридов (10), (11), (14) и (15) двумя способами.

Сначала мы провели ступенчатое удаление защитных групп: в первую очередь удалили ацетильные группы действием метилата натрия в метаноле (см. «Экспериментальную часть»). При этом из пентаацетатов (11), (14) и (15) получили метоксикарбонильные производные пентаолов (41)–(43) с высокими выходами (больше 80%) (схема 3).



При дезацетилировании (1-3)-связанного дисахарида (14) было выделено также незначительное количество дисахарида (44), образовавшегося в результате *транс*-элиминирования по 4,5-связи аналогично [13].



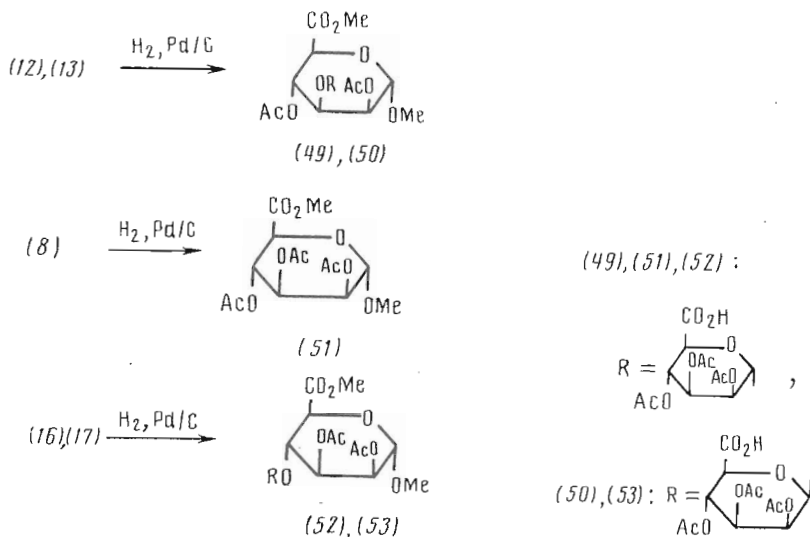
Затем действием водно-метанольного раствора NaOH (~2%) на производные (41)-(43) были получены метилгликозиды диманнуроновых кислот (45)-(47) с выходами около 90%, охарактеризованные в виде солей калия (табл. 4, 5).

Целевые метилгликозиды диманнуроновых кислот (45)-(48) удалось получить и действием водно-метанольного 2% NaOH на защищенные дисахариды (10), (11), (14) и (15). Эта реакция проходит быстро (5-10 мин) и эффективно (выходы 92-95%) приводит к целевым дисахари-

дам (45)–(48). Судя по полученным результатам, второй вариант удаления защитных групп более удобен.

В связи с дальнейшими синтетическими исследованиями интересным представлялось получить дисахариды, содержащие только одну незащищенную карбоксильную группу. Для этого мы использовали дисахариды (8), (12), (13), (16) и (17), в которых один из карбоксилов защищен бензильной группой. Гидрогенолиз над Pd/C этих соединений в подкисленном растворе этилацетата быстро (за 15–30 мин) и эффективно (выходы 92–96%) приводит к дисахаридам (49)–(53), охарактеризованным спектрами <sup>1</sup>H-ЯМР в виде калиевых солей (табл. 4) (схема 4).

Схема 4



Подводя итоги этого исследования, необходимо отметить, что для получения различных производных труднодоступных диманнуроновых кислот описанных в работе путь представляется достаточно удобным в препаративном отношении, несмотря на низкую стереоселективность реакции гликозилирования. При этом нужно учесть, что получающиеся изомеры могут быть разделены без особенных затруднений.

### Экспериментальная часть

Оптическое вращение измеряли на поляриметре DIP-360 (Jasco, Япония) в хлороформе, если специально не оговорено. Спектры ЯМР сняты при ~25° С в CDCl<sub>3</sub> и D<sub>2</sub>O на приборах Bruker WM-250 и AM-300 с рабочей частотой 250 и 300 МГц по <sup>1</sup>H и 62,89 и 75 МГц по <sup>13</sup>C соответственно (внутренний стандарт — тетраметилсилан, для растворов в D<sub>2</sub>O — метанол, δ-шкала). Отнесение ключевых сигналов в спектрах <sup>1</sup>H-ЯМР выполнено при помощи селективного гомоядерного резонанса, в спектрах <sup>13</sup>C-ЯМР — методом селективного гетероядерного резонанса, для подтверждения конфигураций аномерного центра в производных дисахаридов измеряли <sup>1</sup>J<sub>C1,H1</sub>.

Хроматографию в тонком слое (ТСХ) осуществляли на пластинках с закрепленным слоем силикагеля Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck, ФРГ). Зоны обнаруживали опрыскиванием ~10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в этаноле с последующим нагреванием при ~150° С, в случае соединений с двойными связями зоны

Данные <sup>1</sup>H-ЯМР-спектров (D<sub>2</sub>O) производных дисахаридов (41)–(48) \*

Шифр соединений	Остаток	Химические сдвиги, м.д.					КССВ, Гц				ОМе
		H1	H2	H3	H4	H5	J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3</sub>	J <sub>3,4</sub>	J <sub>4,5</sub>	
(41)	α-ManUA	5,17д	4,01дд	3,86–3,96м		4,35дд	2,0	2,8		9,0	
	3)-α-ManUA	4,84д	4,04т	3,94дд	4,10т	4,29д	2,7	3,2	8,3	8,3	3,47с
(42)	β-ManUA	4,87д	4,13т	3,99–4,06м		4,22м	2,0	2,6		9,1	
	3)-α-ManUA	4,89дд	4,07т	3,71д	3,83т	3,99д	0,9	3,1	9,5	9,4	3,43с
(43)	β-ManUA	4,88д	4,10дд	3,71дд	3,97т	4,24д	0,8	3,2	9,4	8,5	
	2)-α-ManUA	4,97д	4,12т	3,88дд	3,85т	4,00д	2,5	3,1	9,0	9,6	3,47с
(44)	α-ManUA (Δ4,5)	5,12д	4,10дт	4,57дд	6,23дд	—	3,5	4,4	2,7		
	3)-α-ManUA	5,19д	4,02т	3,89–4,06м		4,73м	2,3	2,6			3,54с
(45)	α-ManUA	5,16д	4,06м	3,94дд	3,87дд	4,15д	1,7	3,0	9,0	9,0	
	3)-α-ManUA	4,86д	4,05т	3,98–4,08м		3,88д	2,7	2,7		9,2	3,46с
(46)	β-ManUA	4,89с	4,07д	3,69–4,08м				2,2			
	3)-α-ManUA	4,88дд	4,16дд	4,11м	3,97–4,04м						3,47с
(47)	β-ManUA	4,84д	4,07дд	3,71дд	3,78–3,81м		0,7	2,8	9,5		
	2)-α-ManUA	4,92д	4,13дд	3,82–3,88м / 4,19м			2,0	2,7			3,44с
(48)	α-ManUA	5,13д	4,08дд	3,69дд	3,78–3,84м		2,2	3,0	9,7		
	2)-α-ManUA	4,97д	4,00дд	3,86–3,93м		4,02–4,06 м	1,8	2,8			3,43с

\* Мультиплетность сигналов: с — синглет, д — дублет, дд — дублет дублетов, т — триплет, дт — дублет триплетов, м — мультиплет. КССВ — константа спин-спинового взаимодействия J<sub>i, i+1</sub>. Помимо сигналов перечисленных в таблице, в спектрах имеются сигналы группы СО\_Ме: для соединений (41) 3,83с и 3,85с; (42) — 3,83с и 3,84с; (43) — 3,85с, сигнал удвоенной интенсивности, (44) — 3,84с и 3,85 с.

предварительно фиксировали в УФ-свете. Колоночную хроматографию (КХ) проводили на силикагелях L 40×100, 100×250 (Chemapol, Чехо-Словакия) и Kieselgel 60 (Merck, ФРГ) с градиентным вымыванием. Препаративную ВЭЖХ проводили на колонке (250×24 мм) с сорбентом Silasorb 600 (10 мкм, Чехо-Словакия); аналитическую ВЭЖХ — на колонке (250×4 мм) с сорбентом Silasorb 600 (5 мкм) при использовании насоса Gilson, модель 303 (Франция) и УФ-детектора ISCO, модель VA-5 (254 нм). Для работы использовали перегнанные растворители.

Дихлорметан промывали конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> водой, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой, сушили и перегоняли над K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем над CaH<sub>2</sub>. Эфир, пиридин, 2,4,6-коллидин сушили КОН, перегоняли над КОН, затем над CaH<sub>2</sub>. Нитрометан перегоняли над мочевиной. Бензол и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> для реакции гликозилирования дважды перегоняли над CaH<sub>2</sub> при 10<sup>-3</sup> торр. Перхлорат трифенилметилия TlClO<sub>4</sub> синтезировали как описано в работе [2], дополнительно очищали как описано в [14]. Органические растворы перед упариванием в вакууме при 40±5° С сушили фильтрованием через вату.

Синтез производных дисахаридов (8)–(27), опыты 1–11 (общая методика). Реакцию проводили в Δ-образных ампулах, снабженных вакуумным краном и шлифом, позволяющим присоединять их к вакуумной установке (вакуум 10<sup>-3</sup> торр), как описано в работе [3]. В один отросток ампулы помещали раствор 0,1 ммоль TlClO<sub>4</sub> в 0,2 мл CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (опыты 1–10) или 0,04 ммоль TlClO<sub>4</sub> (опыт 11), а в другой — раствор 1,1 ммоль трифилового эфира (1)–(5) и 1 ммоль кетала (6), (7) в 2–3 мл подходящего растворителя (бензол, дихлорметан, нитрометан). Ампулы присоединяли к вакуумной установке и растворы лиофилизировали дважды, затем в отвод с реагентами перегоняли по 3 мл бензола и, после полного растворения веществ, лиофилизировали, остаток сушили при ~50° С около 1 ч.

В ампулы перегоняли по 2 мл дихлорметана, заполняли сухим аргоном и смешивали реагенты с катализатором. Полученный ярко-желтый или оранжевый раствор оставляли при  $\sim 20^\circ\text{C}$  на 17 ч в темноте. По данным ТСХ, в растворах, приобретающих более темную окраску, исходные кетали (6) и (7) отсутствовали, реакцию останавливали добавлением 0,05 мл пиридина, содержащего 2% воды. Через 1 ч обесцветившиеся реакционные смеси разбавляли 60 мл хлороформа, промыли водой ( $3 \times 30$  мл), сушили, упаривали досуха, остаток подвергали КХ (бензол  $\rightarrow$  80% этилацетата в бензоле). Выделенные вещества (см. табл. 1) (индивидуальные или в смеси) исследовали с помощью ЯМР-спектроскопии. Спектральные данные производных дисахаридов (8)–(27), выделенных при помощи КХ и ВЭЖХ, объединены в табл. 2 и 3.

*Побочные продукты.* Днацетат (28) обнаружен в опытах 1–3, 11–13, 15 и 16; диацетат (29) – в опытах 1–4, 11–16; триацетат (31) – в опытах 2–4, 6, 13, 14; ацетонид (32) – в опытах 7, 8; лактон (35) – в опытах 1, 3, 5; тритилгликозид (36) – в опытах 1, 3, 7, 8; тритилгликозид (37) – в опытах 4, 6; гликозилцианид (38) – в опытах 3, 7; гликозилцианид (39) – в опыте 6; гидроксилсодержащее производное (40) – в опытах 3, 12–14.

*1,6-Лактон D-маннуриновой кислоты (35).*  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 2,07; 2,12 и 2,17 (3с, 3Н каждый, Ас), 4,58т (1Н,  $J_{5,4}$  1,7 Гц, Н5), 4,92т (1Н,  $J_{4,3}$  1,9 Гц, Н4), 5,25дд (1Н,  $J_{2,3}$  5,0 Гц, Н2), 5,41м (1Н, Н3), 5,86т (1Н,  $J_{1,2}$  1,8 Гц, Н1).

*Бензил (тритил-2,3,4-три-О-ацетил- $\alpha$ -D-маннопиранозид) уронат (36).*  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 2,03; 2,06 и 2,11 (3с, 3Н каждый, Ас), 4,12д (1Н, Н5), 4,98дд (2Н,  $-\text{CH}_2-$ ), 5,28т (1Н,  $J_{4,5}$  10 Гц, Н4), 5,31д (1Н,  $J_{1,2}$  1,8 Гц, Н1), 5,38дд (1Н,  $J_{2,3}$  3,2 Гц, Н2), 5,65дд (1Н,  $J_{3,4}$  10,0 Гц, Н3), 7,21–7,47м (20Н аром.).

*Метил (тритил-2,3,4-три-О-ацетил- $\alpha$ -D-маннопиранозид) уронат (37).*  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 2,06; 2,07 и 2,10 (3с, 3Н каждый, Ас), 3,57с (ОМе), 4,13д (1Н, Н5), 5,30д (1Н, Н1), 5,31т (1Н,  $J_{4,5}$  10,0 Гц, Н4), 5,41дд (1Н,  $J_{2,1}$  2,0 Гц,  $J_{2,3}$  3,0 Гц, Н2), 5,66дд (1Н,  $J_{3,4}$  10,0 Гц, Н3), 7,19–7,54м (15Н, аром.).

*Бензил (2,3,4-три-О-ацетил-1-дезоксидезокси-1-циано- $\alpha$ -D-маннопиран) уронат (38).*  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 2,08–2,12м (9Н, Ас), 3,78д (2Н,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,95д (1Н, Н5), 4,16–4,22м (1Н, Н3), 4,52д (1Н,  $J_{1,2}$  2,5 Гц, Н1), 4,72дд (1Н,  $J_{2,3}$  3,4 Гц, Н2), 4,89т (1Н,  $J_{4,5}=J_{4,6}$  9,0 Гц, Н4), 7,10–7,31м (5Н, аром.).

*Метил (2,3,4-три-О-ацетил-1-дезоксидезокси-1-циано- $\alpha$ -D-маннопиран) уронат (39).*  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 2,10; 2,17 и 2,22 (3с, 3Н каждый, Ас), 3,80с (3Н, ОМе), 4,10д (1Н,  $J_{5,4}$  8,2 Гц, Н5), 4,73д (1Н,  $J_{1,2}$  2,2 Гц, Н1), 5,38дд (1Н, Н3), 5,44т (1Н,  $J_{4,3}$  9,0 Гц, Н4), 5,58т (1Н,  $J_{2,3}$  3,1 Гц, Н2).

В спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения (39) присутствует сигнал CN-группы (113,55 м.д.).

*Бензил (2,3,4-три-О-ацетил- $\alpha$ -D-маннопиран) уронат (40).*  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 1,80; 1,97 и 2,16 (3с, 3Н каждый, Ас), 3,67–3,82м (1Н, ОН), 4,60м (1Н,  $J_{5,4}$  9,1 Гц, Н5), 5,16дд (2Н,  $-\text{CH}_2-$ ), 5,24т (1Н, Н2), 5,30–5,40м (1Н, Н1), 5,40–5,47м (2Н, Н3, Н4), 7,37м (5Н, аром.).  $[\alpha]_D^{27} +13,7^\circ$  (с 1).

*Гликозирование под давлением 14 кбар (опыты 12–16; общая методика).* Гликозирование проводили согласно [8, 9] в тефлоновой ампуле объемом 3,6 мл при  $\sim 20^\circ\text{C}$ . В ампуле смешивали 0,33 ммоль тритилового эфира (2) и 0,3 ммоль ЦЭП (6) или (7) и 0,012 ммоль (опыты 12, 16), или 0,018 ммоль (опыт 13), или 0,03 ммоль (опыты 14, 15)  $\text{TgClO}_4$ . Ампулу герметизировали, замораживали в жидком азоте ( $-196^\circ\text{C}$ ) и помещали в реактор высокого давления, охлажденный до  $0-10^\circ\text{C}$ . В течение 8 мин генерировали в нем давление 14 кбар, после чего температуру реактора доводили до  $\sim 20^\circ\text{C}$ . Через 19 ч (опыты 12, 13, 15), 40 ч (опыт 16),

70 ч (опыт 14) давление сбрасывали, ампулу вскрывали и после обработки реакционной смеси, аналогичной описанной выше, выделяли продукты реакции (табл. 1). ЯМР-спектральные характеристики полученных производных дисахаридов (12)–(15) идентичны полученным в опытах 3 и 4 (см. в табл. 2, 3).

*Детритилирование монотретиловых эфиров (1)–(3) (общая методика)*. Растворили 0,3 ммоль третилового эфира в 1 мл детритилирующей смеси (к 8 мл AcOH добавили 2 мл H<sub>2</sub>O, 0,5 мл CF<sub>3</sub>COOH) при нагревании до ~55°С и оставили на 10–30 мин (ТСХ-контроль: толуол–этилацетат, 4:1). Затем соупарили со смесью толуол–этанол–гептан, 5:1:1 (3×10 мл) и остаток (бесцветный кристаллизующийся сироп) подвергли КХ (бензол→60% этилацетата в бензоле).

При детритилировании 2-третилового эфира (1) получили смесь диацетатов (28) и (29) в соотношении 3,2:1 (выход 89%); *R<sub>f</sub>* 0,27–0,36 (толуол–этилацетат, 1:1). Рехроматографией выделены индивидуальные диацетат (28), *R<sub>f</sub>* 0,42 (толуол–этилацетат, 1:2),  $[\alpha]_D^{25} + 70^\circ$  (с 1) и диацетат (29), *R<sub>f</sub>* 0,47,  $[\alpha]_D^{25} + 20,5^\circ$  (с 0,9). Данные [15]: для (28)  $[\alpha]_D^{25} + 175^\circ$  (с 0,26), для (29)  $[\alpha]_D^{25} + 29^\circ$  (с 1,2). Данные <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии совпали с данными [15], данные <sup>13</sup>C-ЯМР-спектроскопии см. ниже.

Аналогично при детритилировании 3-третилового эфира (2) получили 75% диацетата (29) и 14% диацетата (28), при детритилировании 4-третилового эфира (3) получили 6% диацетата (29) и 76% диацетата (30), *R<sub>f</sub>* 0,53,  $[\alpha]_D^{25} + 28^\circ$  (с 1,0).

*Метил (метил-2,4-ди-О-ацетил-α-D-маннопиранозид) уронат (28)*. <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 20,8 и 21,0 (COCH<sub>3</sub>), 52,8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55,9 (OCH<sub>3</sub>), 67,8 (C3), 69,2 (C5), 70,1 (C4), 71,7 (C2), 98,7 (C1), 168,5 и 170,6 (CO).

*Метил (метил-2,3-ди-О-ацетил-α-D-маннопиранозид) уронат (29)*. <sup>1</sup>H-ЯМР (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1,64 и 1,74 (2с, 3Н каждый, Ac), 2,94с (3Н, OMe), 3,26с (3Н, CO<sub>2</sub>Me), 4,21д (1Н, H5), 4,47т (1Н, J<sub>4,5</sub> 9,9 Гц, H4), 4,52д (1Н, J<sub>1,2</sub> 3,4 Гц, H1), 5,57дд (1Н, J<sub>3,4</sub> 9,9 Гц, H3), 5,50дд (1Н, J<sub>2,3</sub> 3,4 Гц, H2).

*Метил {метил-3-О-[метил(α- и β-D-маннопиранозил) уронат]-α-D-маннопиранозид} уронаты (41) и (42)*. Растворили 104 мг (0,17 ммоль) смеси пентаацетатов 1→3 дисахаридов (14) и (15) в 2,5 мл абс. CH<sub>3</sub>OH, добавили 0,5 мл (0,05 ммоль) 0,1 н. CH<sub>3</sub>ONa и CH<sub>3</sub>OH (ТСХ-контроль: толуол–этилацетат, 1:1,5; хлороформ–метанол, 3:1). Через 1 ч к реакционной смеси прилили 0,3 мл 1 н. AcOH в толуоле, через 30 мин раствор упарили до сиропа и высушили в вакууме. Остаток (93 мг) подвергли КХ (бензол→хлороформ→метанол) и выделили 55 мг (80%) смеси пентаолов (41) и (42) в виде бесцветного сиропа. Кроме того, выделили 3 мг соединения (44) (выход 3%), *R<sub>f</sub>* 0,38 (CHCl<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>OH, 8:1).

С помощью ВЭЖХ выделили индивидуальные α-изомер (41), *R<sub>f</sub>* 0,40 (CHCl<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>OH, 3:1),  $[\alpha]_D^{25} + 65,7^\circ$  (с 2, CH<sub>3</sub>OH) и β-изомер (42), *R<sub>f</sub>* 0,51,  $[\alpha]_D^{25} - 4,1^\circ$  (с 1, CH<sub>3</sub>OH).

Аналогично из пентаацетата 1→2 дисахарид (11) получен метил {метил-2-О-[метил(β-D-маннопиранозил) уронат]-α-D-маннопиранозид} уронат (43), выход 82%, *R<sub>f</sub>* 0,57.

*[Метил-3-О-(α-D-маннопиранозил) уроновая кислота]-α-D-маннопиранозид} уроновая кислота (45)*. Растворили 24 мг (0,06 ммоль) дисахарид (41) в 1 мл CH<sub>3</sub>OH и добавили 0,3 мл водного 10% NaOH (ТСХ-контроль: AcOEt–AcOH–H<sub>2</sub>O–HCO<sub>2</sub>H, 18:4:3:1). Через 15 мин добавили КУ-2-8 (H<sup>+</sup>-форма) и перемешивали 20 мин, затем смолу отделили фильтрованием, промыли ее водной 20% AcOH (2×15 мл). Раствор упарили, соупарили со смесью толуол–гептан–этанол, 5:1:1 (2×10 мл) и получили дисахарид (45) в виде пленки белого цвета. Выход 20 мг (93%), *R<sub>f</sub>* 0,16–0,26.

Аналогично, исходя из дисахарида (42), получили [метил-3-О-(β-D-маннопиранозилуруновая кислота)-α-D-маннопиранозид]уроновою кислоту (46) с выходом 92%,  $R_f$  0,07–0,18, из дисахарида (43) [метил-2-О-(β-D-маннопиранозилуруновая кислота)-α-D-маннопиранозид]уроновою кислоту (47) с выходом 93%,  $R_f$  0,12–0,26. Данные ЯМР-спектроскопии соединений (45)–(47) представлены в табл. 4, 5.

[Метил-2-О-(α-D-маннопиранозилуруновая кислота)-α-D-маннопиранозид]уроновая кислота (48). Растворили 68 мг (0,1 ммоль) дисахарида (10) в 2 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  и добавили 0,5 мл водного 10%  $\text{NaOH}$  (ТСХ-контроль: толуол – этилацетат, 1 : 1,5;  $\text{AcOEt} - \text{AcOH} - \text{H}_2\text{O} + \text{HCO}_2\text{H}$ , 18 : 4 : 3 : 1). Через 30 мин добавили КУ-2-8 ( $\text{H}^+$ -форма), перемешивали 30 мин, смолу отделяли фильтрованием, промывали ее водной 20%  $\text{AcOH}$  (2×20 мл). Раствор упарили, соупарили со смесью толуол – гептан – этанол, 5 : 1 : 1 (2×10 мл), и получили дисахарид (48) в виде пленки белого цвета. Выход 24 мг (95%).  $R_f$  0,11–0,26.

Аналогично из пентаацетата (14) был получен дисахарид (45), выход 91%; из пентаацетата (15) – дисахарид (46), выход 93%; из пентаацетата (11) – дисахарид (47), выход 92%.

Метил[метил-2,4-ди-О-ацетил-3-О-(2,3,4-три-О-ацетил-α-D-маннопирануруновая кислота)-α-D-маннопиранозид]уронат (49). Растворили 230 мг (0,33 ммоль) пентаацетата дисахарида (12) в 11 мл  $\text{AcOEt}$ , содержащего 10%  $\text{AcOH}$ , и гидрировали над 10%  $\text{Pd/C}$  в течение 30 мин (ТСХ-контроль: толуол – этилацетат, 1 : 1). Катализатор отделили фильтрованием, промыли 20%  $\text{AcOH}$  в  $\text{AcOEt}$  (20 мл), метанолом (50 мл), органический раствор упарили и соупарили со смесью толуол – гептан – этанол, 5 : 1 : 1 (2×20 мл). Получили дисахарид (49) в виде пены белого цвета, выход 190 мг (95%),  $R_f$  0,77 ( $\text{AcOEt} - \text{AcOH} - \text{H}_2\text{O} - \text{HCO}_2\text{H}$ , 18 : 4 : 3 : 1).

Аналогично из бензилового эфира (13) получили метил[метил-2,4-ди-О-ацетил-3-О-(2,3,4-три-О-ацетил-β-D-маннопирануруновая кислота)-α-D-маннопиранозид]уронат (50), выход 97%,  $R_f$  0,71; из бензилового эфира (8) – метил[метил-3,4-ди-О-ацетил-2-О-(2,3,4-три-О-ацетил-α-D-маннопирануруновая кислота)-α-D-маннопиранозид]уронат (51), выход 95%,  $R_f$  0,72; из бензилового эфира (16) – метил[метил-2,3-ди-О-ацетил-4-О-(2,3,4-три-О-ацетил-α-D-маннопирануруновая кислота)-α-D-маннопиранозид]уронат (52), выход 92%,  $R_f$  0,70, а из эфира (17) – его β-изомер (53), выход 92%,  $R_f$  0,71. Данные  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии см. в табл. 2.

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , δ, м.д.): для (50) – 20,6 и 20,8 (Ac), 52,9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 55,9 (ОСН<sub>3</sub>), 67,1; 67,6; 68,0; 69,5; 69,8; 73,9 (кольцевые), 96,1 (C1'), 99,1 (C1), 169,7; 170,0 и 170,8 (СО); для (51) – 20,7 и 20,8 (Ac), 52,8 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 56,2 ОСН<sub>3</sub>, 67,9; 68,4; 68,8; 69,1; 70,4; 74,9 (кольцевые), 97,8 (C1'), 99,0 (C1), 168,5; 169,6; 169,9 и 170,1 (СО).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kochetkov N. K. // Tetrahedron. 1987. V. 43. № 11. P. 2389–2436.
2. Бетанели В. И., Брюханова О. В., Отт А. Я., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 3. С. 390–401.
3. Betanelli V. I., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1979. V. 76. P. 252–256.
4. Betanelli V. I., Ott A. Ya., Brukhanova O. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1988. V. 179. P. 37–50.
5. Бетанели В. И., Литвак М. М., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 5. С. 1172–1177.
6. Бакиновский Л. В., Нифантьев П. Э., Бетанели В. И., Стручкова М. И., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1983. Т. 9. № 1. С. 74–86.
7. Helferich V. // Adv. Carb. Chem. 1948. V. 3. P. 79–111.
8. Жулин В. М., Климов Е. М., Макарова Э. Г., Малышева Н. Н., Кочетков Н. К. // Докл. АН СССР. 1986. Т. 289. № 1. С. 105–108.



9. Kochetkov N. K., Zhulin V. M., Klimov E. M., Malysheva N. N., Makarova Z. G., Ott A. Ya. // Carbohydr. Res. 1987. V. 164. P. 241–254.
10. Жулин В. М., Макарова З. Г., Малышева Н. Н., Климов Е. М., Кочетков Н. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 9. С. 1951–1956.
11. Жулин В. М., Климов Е. М., Малышева Н. Н., Макарова З. Г., Кочетков Н. К. // Докл. АН СССР. 1987. Т. 295. № 4. С. 873–877.
12. Жулин В. М., Макарова З. Г., Климов Е. М., Малышева Н. Н., Кочетков Н. К. // Докл. АН СССР. 1989. Т. 309. № 3. С. 641–645.
13. Gree G. M., Mackie D. W., Perlin A. S. // Can. J. Chem. 1969. V. 47. № 3. P. 511–512.
14. Kochetkov N. K., Betaneli V. I., Ovchinnikov M. V., Baskinowsky L. V. // Tetrahedron. 1981. V. 37. Suppl. 9. P. 149–156.
15. Черняк А. Я., Кононов Л. О., Антонов К. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1988. № 7. С. 1660–1667.

Поступила в редакцию  
27.VIII.1991  
После доработки  
29.I.1992

V. I. BETANELI, O. V. BRUKHANOVA, A. YA. OTT, Z. G. MAKAROVA,  
N. K. KOCHETKOV

**GLYCOSYLATION BY 1,2-O-[1-(EXO-CYANO)ETHYLIDENE]  
DERIVATIVES OF D-MANNURONIC ACID. SYNTHESIS OF  
MANNOPYRANURONOSYL-MANNOPYRANURONOSIDE DERIVATIVES**

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

Glycosylation of 2-, 3-, and 4-trityl ethers of methyl(methyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside)uronate by 1,2-O-[1-(exo-cyano)ethylidene]- $\beta$ -D-mannopyranuronic acid esters has been investigated, including the effect of high pressure (1.4 GPa) on the stereoselectivity of the reaction. The disaccharides obtained have been deblocked by means of various reaction sequences.