



УДК 547.458.057:577.114.012:543.422.25

ТИОГЛИКОЗИДНЫЕ α - И β -ГЛИКОЗИЛДОНОРЫ НА ОСНОВЕ ДИСАХАРИДА β -D-Gal-(1 \rightarrow 3)-D-GalNAc

© 2002 г. П. Е. Чешев, Л. О. Кононов, Ю. Е. Цветков, А. С. Шашков, Н. Э. Нифантьев[#]*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119991, Москва ГСП-1, В-334, Ленинский просп., 47*

Поступила в редакцию 17.08.2001 г. Принята к печати 06.09.2001 г.

Для получения гликозилдоноров на основе тиогликозидов дисахарида β -D-Gal-(1 \rightarrow 3)-D-GalNAc исследовано гликозилирование серии избирательно защищенных 3-моно- и 3,4-дигидроксипроизводных фенил-2-азидо-2-дезоксид-1-тио- α - и β -D-галактопиранозидов сполна ацетилированными галактозилбромидом, -фторидом и -трихлорацетимидатом. В случае моногидроксильного гликозиллаццептора доминировал процесс межмолекулярного переноса тиофенильной группы с молекулы гликозиллаццептора на катион, образующийся из молекулы гликозилдонора. При гликозилировании 3,4-диола наблюдалось образование продукта переноса тиофенильной группы или образование (1-4)-связанного дисахаридного продукта, но не требуемого его (1-3)-изомера. Процесс переноса агликона был устранен при замене фенилтиогруппы в молекуле галактозиллаццептора на 4-нитрофенилтиогруппу, что позволило получить целевой дисахарид (4-нитрофенил)-2-азидо-4,6-*O*-бензиден-2-дезоксид-3-*O*-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-галактопиранозил)-1-тио- β -D-галактопиранозид с выходом 57%. Данный дисахаридный продукт несет несоучаствующую азидогруппу при C2 остатка галактозамина и поэтому может быть использован в качестве донора при создании α -гликозидной связи. В полученном продукте азидогруппа при C2 и нитрогруппа агликона были одновременно восстановлены и трихлорацетилированы, что привело к β -гликозилдону (4-трихлорацетиламинофенил)-4,6-ди-*O*-ацетил-2-дезоксид-3-*O*-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-галактопиранозил)-1-тио-2-трихлорацетиламино- β -D-галактопиранозиду с выходом 62%. Полученный гликозилдонор был использован в синтезе тетрасахарида асиало-GM₁.

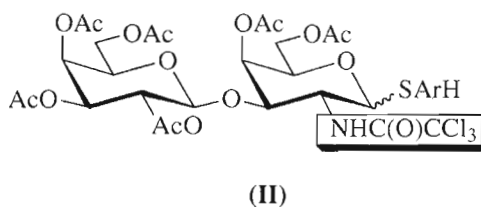
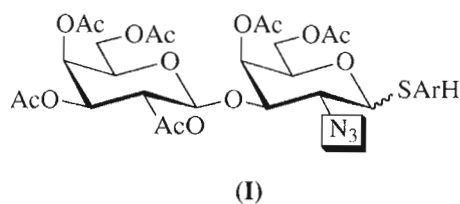
Ключевые слова: фенилтиогалактозиды, 4-нитрофенилтиогалактозиды; перенос агликона; галактозилгалактозамин; асиало-GM₁.

ВВЕДЕНИЕ

Дисахарид β -D-Gal-(1 \rightarrow 3)-D-GalNAc – структурный элемент многих природных гликоконъюгатов. В частности, присоединенный α -гликозидной связью, этот блок является фрагментом структур группоспецифических А-олигосахаридов, а присоединенный β -связью – фрагментом гликолипидов глобо- и ганглио-серий. В большинстве ранее проводившихся работ, посвященных получению различных олигосахаридных цепей указанных типов [1–3], синтетический блок на основе дисахарида β -D-Gal-(1 \rightarrow 3)-D-GalNAc не использовался, а применялось галактозаминирование с последующим гликозилированием различными олигосахаридными остатками, несущими галактозу на восстанавливаемом конце.

В нашей работе рассмотрена возможность препаративного синтеза избирательно защищен-

ных тиогликозидных α - и β -гликозилдоноров (I) и (II) на основе дисахарида β -D-Gal-(1 \rightarrow 3)-D-GalNAc для их последующего использования при получении олигосахаридных цепей природных гликоконъюгатов. Дисахарид типа (I) имеет несоучаствующую азидогруппу при C2 остатка галактозамина, что позволяет использовать его в



Сокращения: All – аллил; Bn – бензил; CSA – (\pm)-камфор-10-сульфоновая кислота; DMAP – 4-диметиламинопиридин; NIS – *N*-йодсукцинимид; Np – *n*-нитрофенил; Tf – трифторметилсульфонил.

[#] Автор для переписки (тел./факс: (095) 135-8784; эл. почта: pen@ioc.ac.ru).

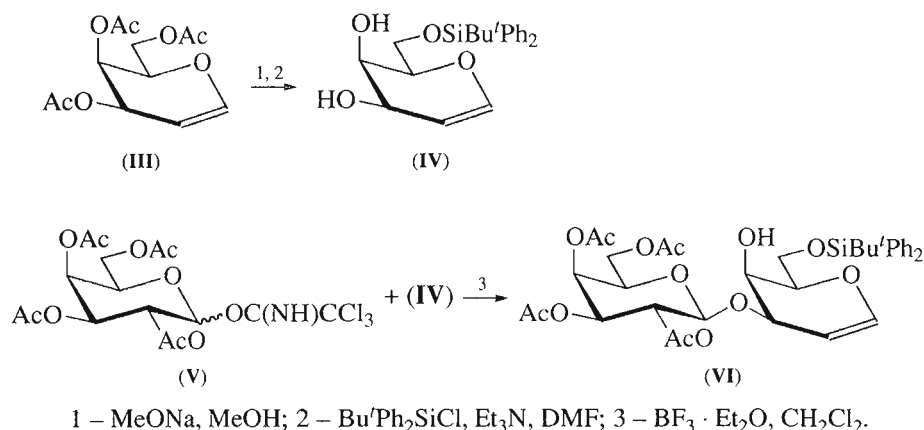


Схема 1.

качестве α -гликозилдонера. Гликозилдонер типа (II), несущий требуемую для эффективного β -гликозилирования соучаствующую группу при C2, может быть получен из (I) путем восстановления азидогруппы и последующего ацилирования образующегося амина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее удобный и часто используемый в настоящее время препаративный метод получения производных *D*-галактозамина основан на реакции азидонитрования галакталя или его производных [4]. Возможны два варианта использования данного метода при получении (1–3)-связанного галактозилгалактозамина. Первый основан на азидонитровании галакталя и последующем галактозилировании азидопроизводного, а во втором проводится азидонитрование галактозилгалакталя [5]. Эффективность использования по-

следнего подхода, в частности, зависит от того, с каким выходом протекает стадия получения целевого производного галактозилгалакталя.

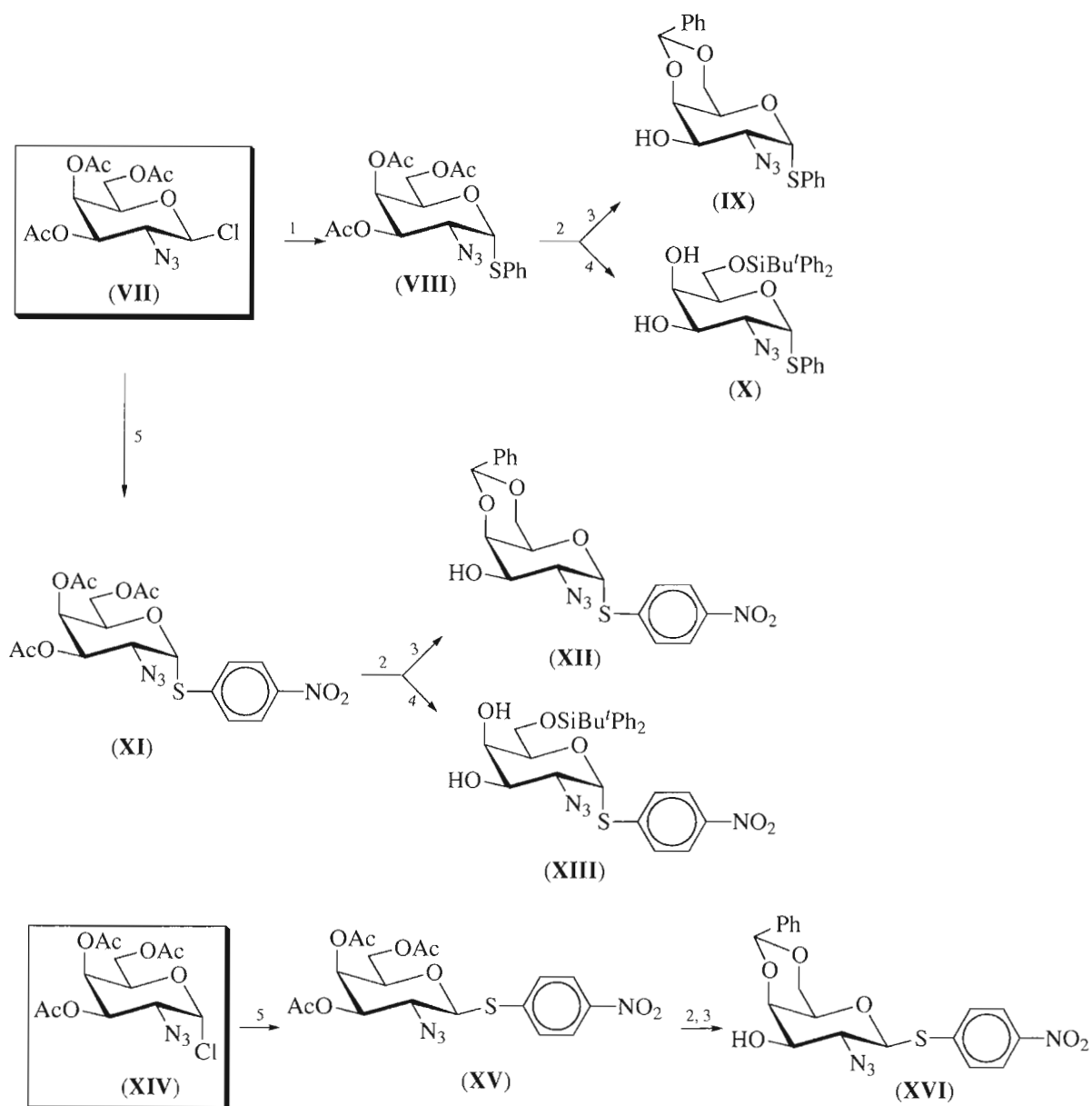
В синтезе галактозилгалакталя в качестве исходного нами был взят 3,4,5-три-*O*-ацетил-*D*-галакталь (III), из которого после дезацетилирования метилатом натрия в метаноле и избирательного силилирования по Об *тrem*-бутилдифенилсиллхлоридом был получен известный 3,4-диол (IV) [6] (выход 80%, схема 1). Известно, что аллильная гидроксильная группа при C3 в галактале особенно активна, и реакции гликозилирования 3,4-диолюв проходят по O3 с высокой региоселективностью. Известно также, что из-за наличия двойной связи гликозилирование гликалей очень чувствительно к типу используемого донера и условиям промотирования и зачастую протекает с невысокими выходами [7]. В нашем случае при гликозилировании акцептора (IV) смесью α - и β -2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-*D*-галактопиранозилтрих-

Таблица 1. Результаты реакций галактозилирования

Опыт	Реактанты	Промотор	Растворитель	Температура, °С	Продукт	Выход, %
1	(IX) + (XVII)	Hg(CN) ₂ /HgBr ₂	CH ₃ CN	20	–	–
2	(IX) + (XVII)	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	–40...–30	(XIX)	24
3	(IX) + (V)	BF ₃ · Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	–30...–20	(XIX)	40*
4	(IX) + (XVIII)	AgOTf/SnCl ₂	Толуол	10...15	(XIX)	30*
5	(X) + (XVII)	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	–40...–30	(XXIII)	48**
6	(X) + (XVII)	AgOTf	Толуол	–40...–30	(XXIII)	56
7	(X) + (V)	BF ₃ · Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	–30...–20	(XIX)	30*
8	(X) + (XVIII)	AgOTf/SnCl ₂	Толуол	0...10	(XIX)	20*
9	(XVI) + (XVII)	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	–30...–20	(XX)	57
10	(XII) + (XVII)	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	–30...–20	(XXI)	48
11	(XIII) + (XVII)	AgOTf	Толуол	–30...–20	(XXIV)	37

* Приблизительная оценка выхода по данным ТСХ.

** Неполная конверсия акцептора, выход рассчитан на прореагировавший акцептор.



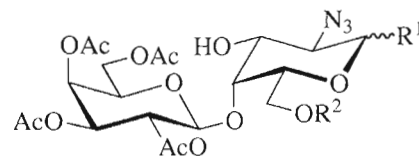
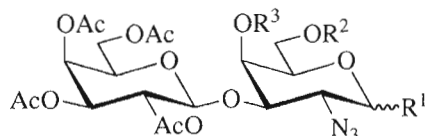
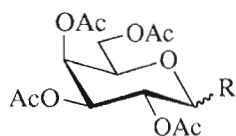
1 – PhSH/NaH, THF; 2 – MeONa, MeOH; 3 – PhCH(OMe)₂, CSA, CH₃CN; 4 – Bu^tPh₂SiCl, DMAP, Py;
 5 – Np-SH, Bu₄NHSO₄, NaHCO₃, EtOAc/H₂O.

Схема 2.

лорацетимидатов (V) [8] в дихлорметане в присутствии BF₃ · Et₂O (схема 1) искомый дисахарид (VI) был получен с выходом 35%, что не позволяет рассматривать подход с использованием данного дисахаридов как препаративный. Наличие двойной связи в молекуле акцептора существенно ограничивает возможности для дальнейшей оптимизации синтеза дисахаридов (VI). Наличие именно (1–3)-связи в молекуле дисахаридов (VI) однозначно следовало из сравнения спектров ¹H-ЯМР (VI) и его *O*-ацетилированного производного, в которых наблю-

далось смещение сигнала протона H4 в более слабое поле на 1.35 м.д. (δ 4.15 → 5.50 м.д.), тогда как величина химического сдвига сигнала протона H3 практически не изменялась. β-Конфигурация гликозидной связи в (VI) подтверждалась характерной величиной КССВ *J*_{1,2} 8.3 Гц.

Далее нами был рассмотрен подход, основанный на галактозилировании производных 2-азидо-2-дезоксид-*D*-галактозы. В качестве первой группы акцепторов нами использовались фенилтиоглико-



	R
(V)	α/β -OC(NH)CCl ₃
(XVII)	α -Br
(XVIII)	α -F
(XIX)	β -SPh

	R ¹	R ²	R ³
(XX)	β -SC ₆ H ₄ NO ₂	-PhCH-	
(XXI)	α -SC ₆ H ₄ NO ₂	-PhCH-	
(XXII)	β -SC ₆ H ₄ NO ₂	Ac	Ac

	R ¹	R ²
(XXIII)	α -SPh	TBDPS
(XXIV)	α -SC ₆ H ₄ NO ₂	TBDPS

зиды (IX) и (X), получаемые при взаимодействии азидохлорида (VII) с тиофенолом (схема 2).

β -Азидохлорид (VII) [4] действием тиофенолята натрия в абсолютном тетрагидрофуране переводили в соответствующий α -фенилтиогликозид (VIII) с выходом 62%; реакция замещения проходит стереоселективно с обращением конфигурации, что подтверждается характерной величиной КССВ $J_{1,2}$ 5.2 Гц в спектре ¹H-ЯМР соединения (VIII). Относительно невысокий выход объясняется протеканием под действием тиофенола побочной реакции восстановления азидной группы в аминогруппу. Полученный тиогликозид (VIII) дезацетилировали и переводили в бензилиденное производное (IX) с количественным выходом и в 6-*O*-силилированный диол (X) с выходом 91%.

При гликозилровании моногидроксильного производного (IX) ацетобромгалактозой (XVII) в условиях реакции Гельфериха (активирование солями HgBr₂/Hg(CN)₂) в абсолютном ацетонитриле происходило полное разложение реагентов без образования продукта гликозилрования (табл. 1, опыт 1). При проведении реакции в дихлорметане в присутствии трифлата серебра (опыт 2) образовывалась сложная смесь продуктов, в которой отсутствовал требуемый продукт гликозилрования, а основным компонентом являлся фенил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-тио- β -D-галактопиранозид (XIX) (выход 24%), представляющий собой продукт переноса тиофенильного агликона с молекулы гликозилакцептора на молекулу гликозилдониора. Строение соединения (XIX) установлено с помощью спектроскопии ЯМР. В частности, β -конфигурация подтверждалась характерной величиной КССВ $J_{1,2}$ 10.5 Гц в спектре ¹H-ЯМР.

Можно было предположить, что протекание процесса переноса агликона вызвано преимущественной атакой гликозил-катионом, образующимся из бромида (XVII), по атому серы в агликоне, а не по гидроксильной группе при С3 [9]. Вероятно, из-за наличия азидогруппы при С2 реакционная способность гидроксильной группы

при С3 оказывается ниже, чем у атома серы в агликоне.

При гликозилровании акцептора (IX) в других растворителях, температурных условиях или с помощью других гликозилирующих агентов, включая трихлорацетимидат (V) в дихлорметане при промотировании BF₃ · Et₂O (табл. 1, опыт 3) и фторид (XVIII) в толуоле при промотировании AgOTf/SnCl₂ (опыт 4), во всех случаях наблюдали сходную картину с преобладанием в смеси продукта переноса агликона (XIX), но не продуктов гликозилрования.

Результат гликозилрования галактозилфторидом (XVIII), проведенного нами, отличался от данных работы [10], в которой специально отмечалось, что при гликозилровании тиогликозидов гликозилфторидами образования продуктов переноса агликона не происходит. Перенос тиофенильного агликона ранее наблюдали при применении в качестве гликозилакцепторов 4,6-*O*-изопропилиден-*N*-трихлорацетилованных производных галактозамина, причем было показано [11], что процесс переноса характерен именно для гликозилакцепторов с галакто-, но не глюко-конфигурацией.

Можно было надеяться, что реакционная способность гидроксильной группы при С3 в случае диола (X) окажется выше, чем в моногидроксильном производном (IX), например, из-за отсутствия конформационной жесткости, вызванной наличием в бензилиденном производном (IX) сочлененного диоксанового кольца. В этом случае применение более реакционноспособного акцептора (X) позволило бы снизить выход продукта переноса и провести эффективное гликозилрование.

Однако при гликозилровании диола (X) ацетобромгалактозой (XVII) (табл. 1, опыты 5 и 6) единственным дисахаридным продуктом реакции был β -(1-4)-связанный дисахарид (XXIII), являющийся структурным блоком изоганглио-олигосахаридных цепей. Наличие именно (1-4)-связи в продукте (XXIII) однозначно следовало из сравнения спектров ¹H-ЯМР дисахариды (XXIII) (табл. 2) и его *O*-ацетилованного производного (спектр

Таблица 2. Данные спектров ¹H-ЯМР соединений (IV), (VI), (IX), (X), (XII), (XIII), (XVI), (XX)–(XXVI), (XXVIII) (CDCl₃; δ, м.д.; J, Гц)

Соединение	Остаток	H1	H2	H3	H4	H5	H6 _a	H6 _b	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a,6b}
(IV)	*	6.37	4.73	4.39	4.15	3.94	3.90–4.08		6.2		4.6		7.7	7.8	11.7
(VI)	*	6.38	4.58	4.46	4.17	4.00	3.90–4.05		6.3		3.6				
	Gal	4.65	5.22	5.05	5.42	3.95	4.10–4.20		8.7	10.8	3.4				
(IX)	GalN	5.78			3.90–4.30				5.5						
(X)	GalN	5.72	4.28	3.92	4.27	4.43	4.02		5.4	10.4	2.9	0.9	4.5	4.7	11.0
(XII)**	GalN	5.87	4.30	4.11	4.28	3.92	3.98–4.11		5.2		2.4		9.3	10.0	
(XIII)	GalN	5.90	4.31	3.87	4.23	4.20	3.95		5.5	10.3	3.2		3.2	4.3	
(XVI)***	GalN	4.74	3.95	3.92	4.51	3.93	4.38		8.9		4.2				12.4
(XX)	GalN	4.58	3.85	3.57	4.34	4.37	3.55	4.05	9.9	10.0	2.9				
	Gal	4.78	5.24	5.02	5.38	3.92	4.15		7.9	10.3	3.4		6.6	6.7	11.4
(XXI)	GalN	6.06	4.68	3.95	4.49		4.05–4.32		5.4	10.7	3.1				
	Gal	4.88	5.36	5.10	5.47	4.02	4.05–4.32		7.9	10.4	3.5		6.4	6.5	
(XXII)	GalN	4.58	3.70	3.67	5.42	3.87	4.09	4.11	9.2	11.0	3.6		7.4	8.1	
	Gal	4.70	5.15	4.97	5.34	3.90	3.98–4.22		7.8	10.8	3.1		6.6	7.3	
(XXIII)	GalN	5.67	4.03	3.94	4.09	4.53	3.98		5.3	10.6	2.6		5.7	5.9	
	Gal	4.78	5.19	5.04	5.34	3.78	3.71	3.96	7.9	10.4	3.4		6.5	6.9	10.9
(XXIV)	GalN	5.86	4.05	3.88	3.99	4.31	3.84–3.96		5.4	10.4	2.3	1.5	6.5	6.7	
	Gal	4.68	5.15	3.98	5.28	3.64	3.64	3.81	7.8	10.3	3.4		6.1	6.7	10.4
(XXV)	GalN	4.94	4.20	5.30	5.40	3.96	4.10–4.24		10.3	10.8	2.8		6.4	6.6	11.7
(XXVI)	GalN	5.26	3.83	4.42	5.48	3.88	4.05–4.20		10.1	11.7	1.6				
	Gal	4.65	5.07	4.89	5.23	3.85	4.05–4.20		7.5	10.5	3.0				
(XXVIII)	Glc	4.46	3.45	3.60	4.03	3.42	3.45	3.67	7.4	9.6	10.2	3.3			
	Gal	4.48	3.62	3.45	4.08	3.40	3.70–3.86		7.8	8.8	2.6				
	GalN	5.10	3.86	4.27	5.45	3.82	4.18–4.29		8.3		3.1				
	Gal	4.55	5.08	4.90	5.37	3.87	4.05	4.25	7.8	10.6	3.4				

Другие сигналы: *CH*-Ph 5.58–5.78; *SPh* 7.20–7.60; *SPh*-NO₂ 7.50–8.15; *CH*=CH₂ 5.9–6.1; *CH*=CH₂ 5.3–5.5; *SPhNHCOCl*₃ 8.4; *NHCOCl*₃ 6.8 (*J*_{NH,2} 10 Гц).

* Остаток галактала; ** спектр получен в ацетоне-*d*₆; *** спектр получен с добавлением ацетона-*d*₆, ~10 об. %

не приведен). Так, при переходе от моногидроксильного производного (XXIII) к продукту его ацетилирования наблюдается смещение сигнала протона H3 в более слабое поле на 1.1 м.д. (δ 3.94 → 4.04 м.д.), тогда как величина химического сдвига сигнала протона H4 практически не изменяется. Наличие (1–4)-связывания подтверждалось также слабополюсным положением сигнала C4 (77.5 м.д.) остатка галактозамина в спектре ¹³C-ЯМР дисахарида (XXIII) (табл. 3).

Варьирование температурных условий реакции (от –30 до –10°C) и использование в качестве растворителя толуола приводило лишь к изменению степени конверсии исходного акцептора (X) и возрастанию выхода изомерного продукта (XXIII), но не к образованию целевого продукта с β-(1–3)-связью. В то же время при использовании смеси галактозилтрихлорацетимидатов (V) и галакто-

зилфторида (XVIII) в качестве гликозилирующих агентов (табл. 1, опыты 7, 8) образовывался только продукт переноса агликона (XIX). Эти результаты трудно было предсказать заранее, так как обычно экваториальная гидроксильная группа при C3 в производных галактозамина является более реакционноспособной, чем аксиальная при C4.

Для устранения нежелательного процесса переноса агликона в качестве гликозилацетпоров вместо фенилтиогликозидов нами были использованы их 4-нитрофенильные аналоги (XII), (XIII) и (XVI). Можно было ожидать, что введение электроноакцепторной нитрогруппы в агликон существенно снизит нуклеофильность его атома серы и тем самым воспрепятствует процессу переноса агликона [12].

4-Нитрофенилтиогликозидные акцепторы получали из хлоридов (VII) и (XIV) [4] (схема 1) по

Таблица 3. Данные спектров ^{13}C -ЯМР соединений (IV), (VI), (IX), (X), (XII), (XIII), (XVI), (XX)–(XXVI), (XXVIII) (CDCl_3 ; δ , м.д.)

Соединение	Остаток	C1	C2	C3	C4	C5	C6
(IV)	*	144.4	103.3	64.5	65.6	76.4	63.6
(VI)	*	145.5	100.3	68.8	63.8	76.6	62.4
	Gal	98.1	71.0	70.7	66.9	73.3	61.1
(IX)	GalN	87.1	61.0	68.9	74.9	69.2	63.5
(X)	GalN	87.5	61.2	70.3	69.9	70.4	64.2
(XII)**	GalN	85.5	60.5	68.8	75.2	69.4	64.4
(XIII)	GalN	85.5	60.8	70.7	69.8	70.8	64.4
(XVI)***	GalN	84.6	61.9	70.2	74.4	70.2	69.1
(XX)	GalN	85.1	60.1	80.3	74.7	70.2	69.0
	Gal	102.3	68.8	71.0	67.1	71.0	61.5
(XXI)	GalN	85.8	58.6	77.2	75.4	69.1	68.7
	Gal	102.3	67.1	71.2	64.7	71.2	61.5
(XXII)	GalN	85.6	61.6	79.3	68.1	75.6	62.7
	Gal	101.4	68.1	70.6	66.7	70.9	61.0
(XXIII)	GalN	87.6	61.9	70.6	77.5	72.1	63.6
	Gal	102.0	69.6	70.8	66.6	70.4	60.7
(XXIV)	GalN	85.9	61.8	71.0	77.8	73.2	64.1
	Gal	102.5	69.8	71.0	66.8	70.7	61.0
(XXV)	GalN	86.5	51.3	70.6	66.9	74.8	61.7
(XXVI)	GalN	85.0	53.6	74.8	68.9	75.5	62.6
	Gal	100.6	68.9	70.8	66.8	71.0	61.1
(XXVIII)	Glc	102.7	81.7	82.9	76.1	75.0	68.9
	Gal	102.3	80.5	81.5	72.5	73.2	68.3
	GalN	99.3	55.4	73.5	69.0	71.2	61.0
	Gal	100.5	68.6	70.5	66.8	70.8	62.0

Другие сигналы: CH-Ph 100.4–101.2; SPH 127.2–132.3; SPH-NO_2 123.8–141.5; COCCl_3 159.5–161.6.

*, **, *** см. табл. 2.

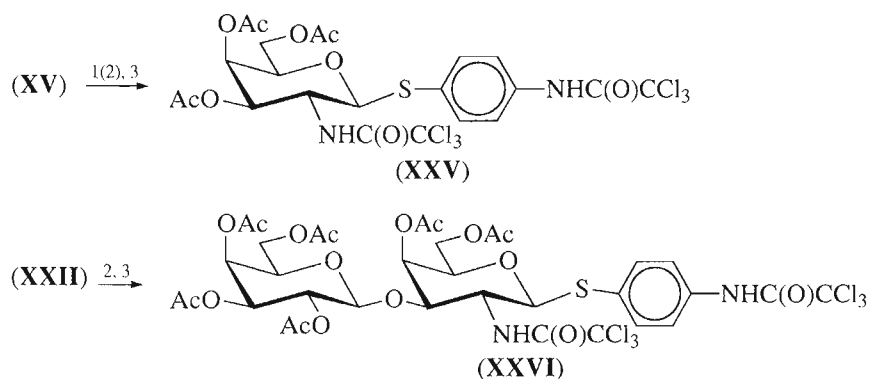
методике [13]. В условиях межфазного катализа в двухфазной системе этилацетат–1 М Na_2CO_3 хлориды (VII) и (XIV) реагировали с *n*-нитрофенолом с образованием соответствующих гликозидов (XI) и (XV) с полным обращением конфигурации при аномерном центре, что подтверждалось характерными величинами КССВ $J_{1,2}$ 5.4 Гц и $J_{1,2}$ 10 Гц в спектрах ^1H -ЯМР соединений (XI) и (XV) соответственно (табл. 2).

4-Нитрофенилтиогликозиды (XI) и (XV) дезацетилировали и переводили в бензидиеновые производные (XII) и (XVI) с общими выходами 72 и 66%. Кроме того, из α -тиогликозида (XI) было получено 6-*O*-силильное производное (XIII) с общим выходом 90% (схема 2).

При гликозилировании β -нитрофенилтиогликозида (XVI) ацетобромгалактозой (XVII) в дихлорметане в присутствии трифлата серебра был получен целевой β -(1–3)-связанный дисахарид

(XX) с выходом 57% (табл. 1, опыт 9). β -Конфигурация остатка галактозы подтверждалась характерной величиной КССВ $J_{1,2}$ 7.9 Гц в спектре ^1H -ЯМР (XX) (табл. 2). Наличие (1–3)-гликозидной связи подтверждалось слабополюсным положением сигнала C3 остатка галактозамина (80.3 м.д.) в спектре ^{13}C -ЯМР дисахарида (XX) (табл. 3). Проведение реакции в толуоле привело к заметному снижению выхода продукта гликозилирования.

При галактозилировании α -нитрофенилтиогалактозида (XII) бромидом (XVII) (опыт 10) соответствующий дисахарид (XXI) был получен с выходом 48%. О β -конфигурации остатка галактозы свидетельствовала характерная величина КССВ $J_{1,2}$ 7.9 Гц в спектре ^1H -ЯМР дисахарида (XXI) (табл. 2). Наличие (1–3)-гликозидной связи подтверждалось слабополюсным положением сигнала C3 остатка галактозамина (77.2 м.д.) в спектре ^{13}C -ЯМР дисахарида (XXI) (табл. 3).



1 – SnCl_2 , EtOH; 2 – Zn, HOAc; 3 – CCl_3COCl , Et_3N , CH_2Cl_2 .

Схема 3.

Для изучения региоселективности гликозилирования по O3 и O4 в случае нитрофенилтиогликозидов 2-дезоксид-2-азидагалактозы и сравнения с таковой для фенолтиогликозида (X) нами было проведено галактозилирование диола (XIII) – аналога (X), бромидом (XVII) в толуоле в условиях, аналогичных условиям для (X); при этом был получен с выходом 37% только изомерный продукт β -(1–4)-связывания (XXIV) (табл. 1, опыт 11). β -Конфигурация остатка галактозы в продукте (XXIV) подтверждалась характерной величиной КССВ $J_{1,2}$ 7.8 Гц в спектре ^1H -ЯМР (табл. 2). О наличии (1–4)-связи в дисахариде (XXIV) свидетельствовало слабополюное положение сигнала С4 остатка галактозамина (77.7 м.д.) в спектре ^{13}C -ЯМР (табл. 3).

Таким образом, из рассмотренных нами путей синтеза дисахарида типа (I) схема, основанная на реакции (XVI) + (XVII) (табл. 1, опыт 9), представляется оптимальной. После дебензилидирования дисахарида (XX) и последующего ацетилирования с количественным выходом был получен полный ацетат (XXII), который может быть использован в качестве α -гликозилдона, например для получения структур, родственных группоспецифическим А-олигосахаридам.

Далее для получения β -гликозилдона типа (II) было необходимо перевести азидогруппу в дисахариде (XXII) в соучаствующую амидную группу. Также требовалось восстановить нитрогруппу агликона с тем, чтобы увеличить нуклеофильность атома серы и таким образом повысить активность гликозилдона типа (II). С этой целью нами были изучены различные способы одновременного восстановления ароматической нитрогруппы в агликоне и азидогруппы при С2 с последующим трихлорацетилированием обеих получающихся аминогрупп. Условия этих реакций отрабатывались при использовании в качестве субстрата моносахарида (XV) (схема 3). Наличие атома серы в производных (XV) и (XXII) не позволяет исполь-

зовать каталитическое гидрирование для восстановления ароматической нитро- и алифатической азидогрупп. Из остальных существующих способов восстановления этих групп нами были отобраны и исследованы следующие системы: насыщенный раствор сероводорода в водном пиридине [14], раствор Na_2S в метаноле [15], суспензия бориды никеля в боратном буфере [16], хлорид олова(II) [12, 17], хлорид олова(II)/борогидрид натрия [18], цинк в уксусной кислоте [19].

Восстановление сероводородом или сульфидом натрия, равно как и суспензией бориды никеля, приводило, по данным ТСХ, к сложным смесям, которые в дальнейшем не анализировались. Использование хлорида олова(II) привело после трихлорацетилирования диамина к требуемому продукту (XXV) с выходом 44%. Восстановление азидной и нитрогрупп до аминов подтверждалось наличием в спектре ^1H -ЯМР амида (XXV) сигналов NH алифатической (6.8 м.д., д, $J_{\text{NH},2}$ 10 Гц) и ароматической (8.4 м.д., с) амидогрупп (табл. 2). Применение системы хлорид олова(II)/борогидрид натрия не привело к существенным изменениям картины протекания реакции (по данным ТСХ). Наиболее успешно восстановление протекало при использовании цинка в уксусной кислоте. В этом случае выход целевого продукта (XXV) составил 62%.

При восстановлении дисахарида (XXII) цинком в уксусной кислоте и последующем *N*-ацилировании требуемый β -гликозилдона (XXVI) был получен с общим выходом 61% (схема 3). Восстановление азидной и нитрогрупп до аминов подтверждалось наличием сигналов алифатической (6.8 м.д., д, $J_{\text{NH},2}$ 10 Гц) и ароматической (8.4 м.д., с) амидогрупп в спектре ^1H -ЯМР дисахарида (XXVI) (табл. 2).

Эффективность использования дисахаридного донора (XXVI) была продемонстрирована на примере гликозилирования известного [20] акцептора (XXVII); в результате производное тетрасахарида

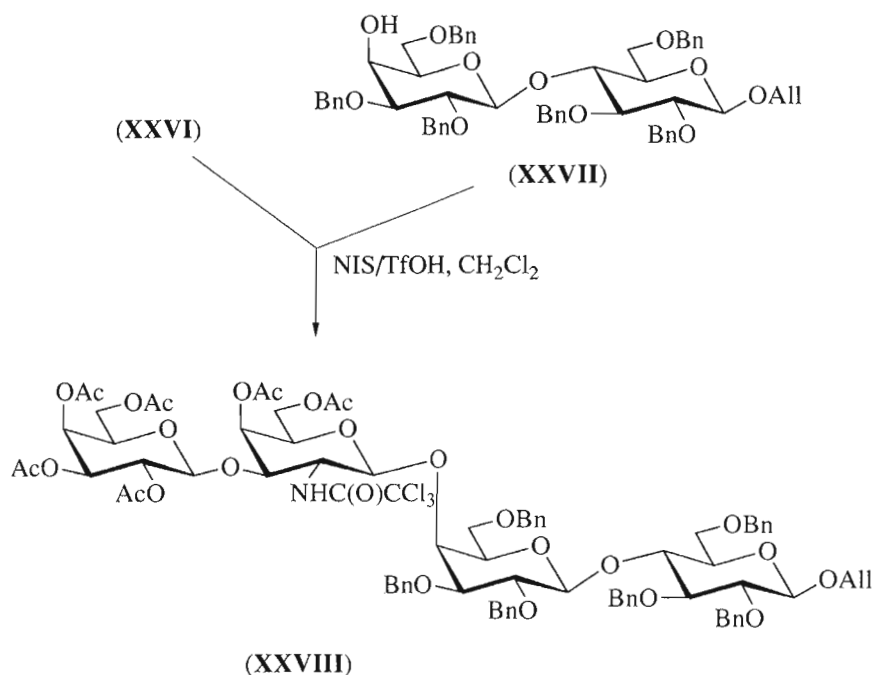


Схема 4.

асиало-GM₁ (XXVIII) было получено с выходом 67% (схема 4). β -Конфигурация галактозаминового остатка в продукте (XXVIII) подтверждалась характерной величиной КССВ $J_{1,2}$ 8.3 Гц для H1 остатка GalN в его спектре ¹H-ЯМР (табл. 2). О наличии (1–3)-гликозидной связи между остатком галактозамина и остатком галактозы акцепторного лактозного блока свидетельствовало слабополюное положение сигнала C3 (81.5 м.д.) галактозного остатка в спектре ¹³C-ЯМР тетрасахарида (XXVIII) (табл. 3).

Таким образом, разработан препаративный метод получения α - и β -гликозилдоноров на основе дисахарида β -D-Gal-(1 \rightarrow 3)-D-GalNAc. Эффективность применения последнего при получении олигосахаридных цепей природных гликоконъюгатов продемонстрирована на примере синтеза углеводной цепи производного ганглиозида асиало-GM₁.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методики очистки растворителей и реагентов, условия съемки спектров ЯМР и определения физико-химических констант приведены в работе [21]. Спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР регистрировали на приборах Bruker DRX-500 и Bruker AM-300 при 25°C. Оптическое вращение измеряли на цифровом поляриметре Jasco DIP-360 при 18–25°C. Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel-60 (Merck), вещества обнаруживали опрыскиванием 10 об.%

раствором ортофосфорной кислоты в этиловом спирте или (для аминов) раствором нингидрина (3 г/л в смеси бутанол/уксусная кислота, 30 : 1) с последующим нагреванием при ~150°C. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Silica gel 60 (Fluka) 0.063–0.2 мм и на колонках с силикагелем Silasorb 600 (20 мкм, Chemapol).

1,5-Ангидро-6-О-(трет-бутил)дифенилсилил-2-дезоксид-Д-ликсо-гекс-1-енил (IV). К раствору 420 мг (2.9 ммоль) галакталя (III) [4], 736 мкл (2.9 ммоль) Bu^tPh₂SiCl (Fluka) и 808 мкл (5.8 ммоль) триэтиламина в сухом DMF, охлажденному до 0°C, при перемешивании прибавляли 5 мг DMAP. Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 20°C, разбавляли 150 мл этилацетата, промывали водой (200 мл) и упаривали. Флэш-хроматография остатка (дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1) дала 883 мг (80%) диола (IV), белая пена, R_f 0.52 (дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1), $[\alpha]_D^{20} +50.9^\circ$ (с 2.2, CHCl₃).

1,5-Ангидро-6-О-(трет-бутил)дифенилсилил-2-дезоксид-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-Д-ликсо-гекс-1-енил (VI). Раствор 150 мг (0.39 ммоль) гликозилакцептора (IV) и 202 мг (0.41 ммоль) трихлорацетимидата (V) [8] в абсолютном дихлорметане (3 мл) в атмосфере аргона перемешивали с предварительно прокаленными молекулярными ситами MS-4 Å (200 мг) 1 ч при 20°C. Затем реакционную смесь охлаждали до –80°C и прибавляли 3 мкл BF₃ · Et₂O, перемешивали 1 ч в интервале температур –80...–70°C, прибавляли еще 3 мкл BF₃ · Et₂O и через 30 мин при-

бавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (2 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали раствором NaHCO_3 (100 мл). Органическую фазу упаривали, хроматографировали в градиенте дихлорметан–диэтиловый эфир от 20 : 1 до 10 : 1 и выделяли 97 мг (35%) дисахарида (VI), белая пена, R_f 0.31 (дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1), $[\alpha]_D +57.5^\circ$ (с 2, CHCl_3).

Фенил-2-азидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-тио- α -*D*-галактопиранозид (VIII). К охлажденной до -10°C суспензии 343 мг (8.58 ммоль, 60% суспензия в масле) гидрида натрия в 15 мл абсолютного THF при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона медленно прибавляли по каплям 968 мкл (23.74 ммоль) тиофенола. После прекращения выделения газа реакционная смесь представляла собой белую суспензию, которую нагревали до $+5^\circ\text{C}$ и прибавляли к ней 1 г (2.86 ммоль) азидохлорида (VII) [4]. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре 16 ч, после чего разбавляли 200 мл дихлорметана и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2 × 250 мл). Органическую фазу упаривали и фильтровали через слой силикагеля, элюируя непрореагировавший тиофенол чистым дихлорметаном, а продукты смесью дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1. Получили 750 мг (62%) тиогликозида (VIII), белая пена, R_f 0.62 (дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1), который использовали далее без дополнительной очистки.

Фенил-2-азидо-4,6-*O*-бензилиден-2-дезоксид-1-тио- α -*D*-галактопиранозид (IX). Раствор 180 мг (0.46 ммоль) соединения (VIII) в сухом метаноле (4 мл) дезацетилировали 0.1 мл 1 М раствора метилата натрия в метаноле. Через 20 мин раствор нейтрализовали катионитом КУ-2 (H^+), катионит отфильтровывали, промывали метанолом, и фильтрат упаривали. Полученную кристаллическую массу соупаривали с толуолом (для удаления метанола) и сушили в вакууме масляного насоса. Полученный дезацетилированный продукт без дополнительной очистки вводили в реакцию бензилиденирования со 105 мкл α, α -диметокситолуола и 5 мг CSA в 5 мл сухого ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживали 16 ч при 20°C , нейтрализовали триэтиламином и упаривали. После хроматографии (толуол–этилацетат, 3 : 1) получили 170 мг (100%) производного (IX), белая пена, R_f 0.54 (толуол–этилацетат, 3 : 1), $[\alpha]_D +134.9^\circ$ (с 0.5, CHCl_3).

Фенил-2-азидо-6-*O*-(трет-бутил)дифенилсил-2-дезоксид-1-тио- α -*D*-галактопиранозид (X). Раствор 750 мг (1.92 ммоль) соединения (VIII) в сухом метаноле (10 мл) дезацетилировали 0.2 мл 1 М раствора метилата натрия в метаноле, а затем обрабатывали как описано выше. Полученный дезацетилированный продукт без дополнительной очистки растворяли в 10 мл сухого пиридина,

прибавляли по каплям 748 мкл (2.9 ммоль) $\text{Bu}^t\text{Ph}_2\text{SiCl}$ (Fluka) и затем 5 мг DMAP. Реакционную смесь выдерживали 18 ч при 20°C , после чего упаривали и многократно соупаривали с толуолом до отсутствия запаха пиридина. После флэш-хроматографии (дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1) получили 867 мг диола (X) (91%), белая пена, R_f 0.50 (толуол–этилацетат, 3 : 1), $[\alpha]_D +127.8^\circ$ (с 2, CHCl_3).

(4-Нитрофенил)-2-азидо-4,6-*O*-бензилиден-2-дезоксид-1-тио- α -*D*-галактопиранозид (XII). К раствору 100 мг (0.29 ммоль) азидохлорида (VII), 133 мг (0.86 ммоль) *n*-нитротииофенола и 97 мг (0.29 ммоль) Bu_4NHSO_4 в 2 мл этилацетата прибавляли 2 мл 1 М Na_2CO_3 . Реакционную смесь перемешивали 5 ч при 40°C до отсутствия исходного хлорида (контроль ТСХ, дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2 × 100 мл), фильтровали через слой ваты и упаривали. Остаток профильтровывали через слой силикагеля, элюируя непрореагировавший *n*-нитротииофенол смесью толуол–этилацетат, 10 : 1, а продукт – смесью толуол–этилацетат, 3 : 1. Выделили 123 мг неочищенного гликозида (XI), который дезацетилировали и обрабатывали как описано выше для получения продукта (IX). Полученный триол без дополнительной очистки бензилиденировали действием 60 мкл α, α -диметокситолуола и 5 мг CSA в 3 мл сухого ацетонитрила и обрабатывали как описано выше для получения продукта (IX). После хроматографии (толуол–этилацетат, 3 : 1) получили 88 мг (72%) производного (XII). Белая пена, R_f 0.44 (дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1), $[\alpha]_D +134.9^\circ$ (с 2, CHCl_3).

(4-Нитрофенил)-2-азидо-6-*O*-(трет-бутил)дифенилсил-2-дезоксид-1-тио- α -*D*-галактопиранозид (XIII). 50 мг (0.15 ммоль) тиогликозида (XI) в сухом метаноле (2 мл) дезацетилировали 0.05 мл 1 М раствора метилата натрия в метаноле, а затем без дополнительной очистки силилировали в 2 мл сухого пиридина при действии 62 мкл (0.22 ммоль) $\text{Bu}^t\text{Ph}_2\text{SiCl}$ и 1 мг DMAP (16 ч при 20°C) как описано выше. Флэш-хроматографией (дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1) выделили 76 мг (90%) диола (XIII), белая пена, R_f 0.37 (толуол–этилацетат, 3 : 1), $[\alpha]_D +149.8^\circ$ (с 2, CHCl_3).

(4-Нитрофенил)-2-азидо-4,6-*O*-бензилиден-2-дезоксид-1-тио- β -*D*-галактопиранозид (XVI). В условиях синтеза тиогликозида (XII) взаимодействием 86 мг (0.25 ммоль) азидохлорида (XIV) [4], 114 мг (0.74 ммоль) *n*-нитротииофенола и 70 мг (0.25 ммоль) Bu_4NHSO_4 в 2 мл этилацетата и 2 мл 1 М Na_2CO_3 получали 105 мг неочищенного продукта (XV), который затем дезацетилировали и бензилиденировали как описано выше и получили 70 мг (66%) производного (XVI), белая пена, R_f

0.37 (дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1), $[\alpha]_D -24.2^\circ$ (*c* 2, CHCl_3).

Методика гликозирования при получении дисахаридов (XX), (XXI), (XXIII), (XXIV). Смесь ацетобромгалактозы и гликозилакцептора трижды соупаривали с толуолом для удаления следов воды, растворяли (в атмосфере аргона) в свежеперегнанном абсолютном дихлорметане или толуоле (см. табл. 1) и передавливали в токе аргона в реакционную колбу, содержащую предварительно прокаленные молекулярные сита MS-4 Å. Реакционную смесь перемешивали при 20°C 2–14 ч, охлаждали до -40°C и прибавляли трифлат серебра. Реакцию гликозирования проводили в интервале температур от -40 до -20°C в зависимости от типа использовавшегося гликозилдонора и гликозилакцептора (см. табл. 1), контролируя ход реакции с помощью ТСХ. После полной выработки гликозилакцептора прибавляли 1–2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 1–2 мл 2 М раствора тиосульфата натрия. Реакционную смесь нагревали до 20°C , разбавляли дихлорметаном, фильтровали через слой целита, фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водную фазу экстрагировали дихлорметаном, органические экстракты объединяли и упаривали. Продукты реакций выделяли колоночной хроматографией.

(4-Нитрофенил)-2-азидо-4,6-*O*-бензилиден-2-дезоксигалактопиранозил-1-тио- β -*D*-галактопиранозид (XX). Реакцию 200 мг (0.47 ммоль) гликозилакцептора (XVI) и 230 мг (0.56 ммоль) ацетобромгалактозы (XVII) промотировали 173 мг (0.67 ммоль) трифлата серебра. После окончания реакции (2.5 ч) смесь подвергли стандартной обработке и хроматографией в градиенте дихлорметан–диэтиловый эфир от 20 : 1 до 10 : 1 выделили 201 мг (57%) дисахарид (XX), белая пена, R_f 0.33 (дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1), $[\alpha]_D -48.0^\circ$ (*c* 2, CHCl_3).

(4-Нитрофенил)-2-азидо-4,6-*O*-бензилиден-2-дезоксигалактопиранозил-1-тио- α -*D*-галактопиранозид (XXI). Реакцию 100 мг (0.23 ммоль) гликозилакцептора (XII) и 115 мг (0.28 ммоль) ацетобромгалактозы (XVII) промотировали 86 мг (0.34 ммоль) трифлата серебра. После окончания реакции (2 ч) смесь подвергли стандартной обработке и хроматографией в градиенте дихлорметан–диэтиловый эфир от 20 : 1 до 10 : 1 выделили 85 мг (48%) дисахарид (XXI), белая пена, R_f 0.57 (дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1), $[\alpha]_D +57.9^\circ$ (*c* 0.5, CHCl_3).

Фенил-2-азидо-6-*O*-(трет-бутил)дифенилсиллил-2-дезоксигалактопиранозил-1-тио- α -*D*-галактопиранозид (XXIII). Реакцию 150 мг (0.3 ммоль) гликозилакцептора (X) и 140 мг (0.34 ммоль) ацетобромгалактозы (XVII) промотировали 105 мг (0.4 ммоль)

трифлата серебра. После окончания реакции (1.5 ч) смесь подвергли стандартной обработке и хроматографией в системе толуол–этилацетат, 3 : 1, выделили 138 мг (56%) дисахарид (XXIII), белая пена, R_f 0.40 (толуол–этилацетат, 3 : 1), $[\alpha]_D +99.8^\circ$ (*c* 2, CHCl_3).

(4-Нитрофенил)-2-азидо-6-*O*-(трет-бутил)дифенилсиллил-2-дезоксигалактопиранозил-1-тио- α -*D*-галактопиранозид (XXIV). Реакцию 76 мг (0.13 ммоль) гликозилакцептора (XIII) и 65 мг (0.16 ммоль) ацетобромгалактозы (XVII) промотировали 49 мг (0.19 ммоль) трифлата серебра. После окончания реакции (2 ч) смесь подвергли стандартной обработке и хроматографией в градиенте толуол–этилацетат от 7 : 1 до 5 : 1 выделили 44 мг (37%) дисахарид (XXIV), белая пена, R_f 0.40 (толуол–этилацетат, 9 : 4), $[\alpha]_D +108.4^\circ$ (*c* 2, CHCl_3).

(4-Нитрофенил)-2-азидо-4,6-ди-*O*-ацетил-2-дезоксигалактопиранозил-1-тио- β -*D*-галактопиранозид (XXII). Раствор 100 мг (0.13 ммоль) бензилиденового производного (XX) в 90% уксусной кислоте (3 мл) выдерживали 3 ч при 80°C . Реакционную смесь охлаждали до 20°C , упаривали и соупаривали с толуолом до удаления запаха кислоты. Полученный остаток растворяли в сухом пиридине (2 мл) и прибавляли по каплям уксусный ангидрид (1 мл). Реакционную смесь выдерживали 18 ч при 20°C , обрабатывали метанолом, упаривали и многократно соупаривали с толуолом до удаления запаха пиридина. После флэш-хроматографии (дихлорметан–диэтиловый эфир, 5 : 1) получили 99 мг (100%) пер-*O*-ацетилированного производного (XXII), белая пена, R_f 0.38 (дихлорметан–диэтиловый эфир, 5 : 1), $[\alpha]_D +10.9^\circ$ (*c* 2, CHCl_3).

(4-Трихлорацетиламинофенил)-2-дезоксигалактопиранозид (XXV). Метод а. К раствору 160 мг (0.34 ммоль) нитрофенилтиогликозида (XV) в этиловом спирте (предварительно осушенным азетропной отгонкой с бензолом) при интенсивном перемешивании постепенно прибавляли $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (463 мг, 2.05 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали при этой температуре 2 ч, после чего ее разбавляли 100 мл дихлорметана и промывали насыщенным раствором соды (100 мл). Отделяли органическую фазу, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 \times 30 мл), экстракты объединяли и упаривали, трижды соупаривали с толуолом и сушили в вакууме масляного насоса. Остаток растворяли в сухом дихлорметане (3 мл) и при перемешивании на ледяной бане прибавляли по каплям трихлоруксусный ангидрид (380 мкл, 2.07 ммоль). Через 20 мин к реакционной смеси прибавляли метанол (1 мл), разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали насыщенным раствором соды (100 мл),

водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл), экстракты объединяли и упаривали. Из остатка колоночной хроматографией в системе толуол–этилацетат, 3 : 1, выделили 106 мг (44%) соединения (XXV), белая пена, R_f 0.40 (толуол–этилацетат, 2 : 1).

Метод б. К 190 мг (0.41 ммоль) раствора нитрофенилтиогликозида (XV) в THF (4 мл) при интенсивном перемешивании прибавляли по каплям уксусную кислоту (1.2 мл) и постепенно прибавляли цинковую пудру (2.6 г). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 20°C, затем фильтровали через целит, фильтрат разбавляли дихлорметаном (75 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл) до прекращения выделения газа. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), экстракты объединяли и упаривали. Полученный остаток дважды соупаривали с толуолом и сушили в вакууме масляного насоса. К его раствору в сухом дихлорметане (3 мл) прибавляли триэтиламин (290 мкл) и при перемешивании на ледяной бане – по каплям трихлорацетилхлорид (115 мкл). Через 20 мин к реакционной смеси прибавляли метанол (1 мл), разбавляли дихлорметаном (70 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл) и упаривали. Из остатка колоночной хроматографией в системе дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1, выделили 177 мг (62%) соединения (XXV), белая пена, R_f 0.54 (дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 1), $[\alpha]_D -15.5^\circ$ (с 1, CHCl_3).

(4-Трихлорацетамидофенил)-2-дезоксид-4,6-ди-O-ацетил-3-O-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-галактопиранозил)-1-тио-2-трихлорацетамидо-β-D-галактопиранозид (XXVI). К 198 мг (0.26 ммоль) раствора нитрофенилтиогликозида (XXII) в THF (4 мл) при интенсивном перемешивании прибавляли по каплям уксусную кислоту (0.75 мл) и постепенно цинковую пудру (1.7 г). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 20°C, затем фильтровали через слой целита, фильтрат разбавляли дихлорметаном (150 мл) и промывали насыщенным раствором соды (200 мл) до прекращения выделения газа. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл), экстракты объединяли и упаривали. Полученный остаток дважды соупаривали с толуолом и сушили в вакууме масляного насоса. К его раствору в сухом дихлорметане (4 мл) прибавляли триэтиламин (220 мкл) и при перемешивании на ледяной бане – по каплям трихлорацетилхлорид (88 мкл). Через 20 мин к реакционной смеси прибавляли метанол (1 мл), разбавляли дихлорметаном (150 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (200 мл), водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл), экстракты объединяли и упаривали. Из остатка колоночной хроматографией в системе дихлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 3, выделили 160 мг (62%) соединения (XXVI), белая пена, R_f 0.37 (ди-

хлорметан–диэтиловый эфир, 10 : 3), $[\alpha]_D +11.3^\circ$ (с 2, CHCl_3).

Аллил-O-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-галактопиранозил)-(1-3)-O-(4,6-ди-O-ацетил-2-дезоксид-2-трихлорацетамидо-β-D-галактопиранозил)-(1-4)-O-(2,3,6-три-O-бензил-β-D-галактопиранозил)-(1-4)-2,3,6-три-O-бензил-β-D-глюкопиранозид (XXVIII). Раствор 100 мг (0.108 ммоль) гликозиллактоптора (XXVII) [17] и 79 мг (0.08 ммоль) гликозилдонора (XXVI) в абсолютном дихлорметане (3 мл) в атмосфере аргона перемешивали с предварительно прокаленными молекулярными ситами MS-4 Å (200 мг) 2 ч при 20°C. Затем прибавляли 27 мг *N*-йодсукцинимид и перемешивали еще 15 мин при 20°C. Реакционную смесь охладили до –30°C и прибавляли по каплям 50 мкл раствора TfOH (5% раствор в CH_2Cl_2), а через 30 мин еще 150 мкл. Перемешивали 1.5 ч в интервале температур –30...–20°C, затем прибавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (1 мл), фильтровали через целит, фильтрат разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали раствором NaHCO_3 (100 мл). Органическую фазу упаривали и из остатка колоночной хроматографией в градиенте дихлорметан–диэтиловый эфир от 10 : 1 до 5 : 1 выделили 90 мг (67%) дисахарида (XXVIII), белая пена, R_f 0.34 (дихлорметан–диэтиловый эфир, 5 : 1), $[\alpha]_D +10.6^\circ$ (с 2, CHCl_3).

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (№ 99-03-33047а и 00-0332815а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ito H., Ishida H., Waki H., Ando S., Kiso M. // *Glycoconjugate J.* 1999. V. 16. P. 585–596.
2. Ishida H.-K., Ishida H., Kiso M., Hasegawa A. // *Tetrahedron Assymetry.* 1994. V. 5. P. 2493–2512.
3. Lassaletta J.M., Carlsson K., Garegg P.J., Schmidt R.R. // *J. Org. Chem.* 1996. V. 61. P. 6873–6880.
4. Lemieux R.U., Ratcliffe R.M. // *Can. J. Chem.* 1979. V. 57. P. 1244–1251.
5. Look G.C., Ichijawa Y., Shen G.-J., Cheng P.-W., Wong C.-H. // *J. Org. Chem.* 1993. V. 58. P. 4326–4330.
6. Koseki K., Griffith D.A., Danishefsky S.J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1992. V. 114. P. 8331–8333.
7. Danishefsky S.J., Gervay J., Peterson J.M., McDonald F.E., Koseki K., Griffith D.A., Oriyama T., Marsden S.P. // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. V. 117. P. 1940–1953.
8. Schmidt R.R., Stumpp M. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1983. P. 1249–1256.
9. Nilsson S., Lohn H., Norberg T. // *Glycoconjugate J.* 1991. V. 8. P. 9.
10. Nicolaou K.C., Ueno H. // *Preparative Carbohydrate Chemistry* / Ed. S. Hanessian. New York; Basel; Hong Kong: Marcel Dekker Inc., 1997. P. 313–338.
11. Belot F., Jaquinet J.-C. // *Carbohydr. Res.* 1996. V. 290. P. 79–86.

12. Cao S., Hernandez-Mateo F., Roy R. // Carbohydr. Chem. 1998. V. 17. P. 609–631.
13. Kim J.M., Roy R. // Carbohydr. Chem. 1997. V. 16. P. 1281–1292.
14. Adachi T., Yoshihisa Y., Ichizo I. // Synthesis. 1977. P. 45–46.
15. Belinka B.A., Hassner A. // J. Org. Chem. 1979. V. 44. P. 4712–4713.
16. Nilsson U., Ray A.K., Magnusson G. // J. Am. Chem. Soc. 1992. V. 114. P. 2256–2257.
17. Bellamy F.D., Ou K. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. P. 839–842.
18. Satoh T., Mitsuo N., Nishiki M., Inoue Y., Ooi Y. // Chem. Pharm. Bull. 1981. V. 29. P. 1443–1445.
19. Weygan D.F., Ziemann H., Bestmann H.J. // Chem. Ber. 1958. V. 91. P. 2524.
20. Youssef R.H., Silwanis B.A., El-Sokkary R.I., Nematala A.S., Nashed M.A. // Carbohydr. Res. 1993. V. 240. P. 287–293.
21. Нифантьев Н.Э., Бакиновский Л.В., Липкинд Г.М., Шаииков А.С., Кочетков Н.К. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. С. 517–530.

Syntheses of α - and β -Glycosyl Donors with a Disaccharide β -D-Gal-(1 \rightarrow 3)-D-GalNAc Backbone

P. E. Cheshev, L. O. Kononov, Yu. E. Tsvetkov, A. S. Shashkov, and N. E. Nifantiev[#]

[#] Phone/fax: +7 (095) 135-8784; e-mail: nen@ioc.ac.ru

Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninskii prosp. 47, Moscow, 119991 Russia

The synthesis of thioglycosyl donors with a disaccharide β -D-Gal-(1 \rightarrow 3)-D-GalNAc backbone was studied using the glycosylation of a series of suitably protected 3-monohydroxy- and 3,4-dihydroxyderivatives of phenyl 2-azido-2-deoxy-1-thio- α - and 1-thio- β -D-galactopyranosides by galactosyl bromide, fluoride, and trichloroacetimidate. In the reaction with the monohydroxylated glycosyl acceptor, the process of intermolecular transfer of thiophenyl group from the glycosyl acceptor onto the cation formed from the molecule of glycosyl donor dominated. When glycosylating 3,4-diol under the same conditions, the product of the thiophenyl group transfer dominated or the undesired (1 \rightarrow 4), rather than (1 \rightarrow 3)-linked, disaccharide product formed. The aglycone transfer was excluded when 4-nitrophenylthio group was substituted for phenylthio group in the galactosyl acceptor molecule. This led to the target disaccharide, 4-nitrophenyl 2-azido-4,5-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside, in 57% yield. This disaccharide product bears nonparticipating azide group in position 2 of galactosamine and can hence be used to form α -glycoside bond. 2-Azide group and the aglycone nitro group were simultaneously reduced in this product and then trichloroacetylated, which led to the β -glycosyl donor, 4-trichloroacetamidophenyl 4,6-O-diacyl-2-deoxy-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1-thio-2-trichloroacetamido- β -D-galactopyranoside, in 62% yield. The resulting glycosyl donor was used in the synthesis of tetrasaccharide asialo-GM₁. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2002, vol. 28, no. 5; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: aglycone transfer, asialo-GM₁, galactosamine, 4-nitrophenyl thiogalactosides, phenyl thiogalactosides