



УДК 543.422.25:547.458.057:577.114.012

СИНТЕЗ АМИНОЭТИЛГЛИКОЗИДОВ ОЛИГОСАХАРИДНЫХ ЦЕПЕЙ ГЛИКОЛИПИДОВ Gb3, Gb4 И Gb5

© 2003 г. П. Е. Чешев, Е. А. Хатунцева, А. Г. Гербст, Ю. Е. Цветков,
А. С. Шашков, Н. Э. Нифантьев[#]

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Москва, В-334, Ленинский просп., 47

Поступила в редакцию 20.06.2002 г. Принята к печати 22.08.2002 г.

4-*O*-Гликозилированием (2-азидоэтил)-2,3,6-три-*O*-бензоил-4-*O*-(2,3,6-три-*O*-бензоил-β-*D*-галактопиранозил)-β-*D*-глюкопиранозида этил-2,3,4,6-тетра-*O*-бензил- и этил-3-*O*-ацетил-2,4,6-три-*O*-бензил-1-тио-α-*D*-галактопиранозидами в присутствии метилтрифторметилсульфоната были получены трисахарид (2-азидоэтил)-(2,3,4,6-тетра-*O*-бензил-α-*D*-галактопиранозил)-(1→4)-(2,3,6-три-*O*-бензоил-β-*D*-галактопиранозил)-(1→4)-2,3,6-три-*O*-бензоил-β-*D*-глюкопиранозид и его 3''-*O*-ацетилованный аналог (2-азидоэтил)-(3-*O*-ацетил-2,4,6-три-*O*-бензил-α-*D*-галактопиранозил)-(1→4)-(2,3,6-три-*O*-бензоил-β-*D*-галактопиранозил)-(1→4)-2,3,6-три-*O*-бензоил-β-*D*-глюкопиранозид с выходами 85 и 83% соответственно. После удаления ацетильной защитной группы в последнем и гликозилирования (4-трихлорацетамидофенил)-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-тио-2-трихлорацетамидо-β-*D*-галактопиранозидом и (4-трихлорацетамидофенил)-4,6-ди-*O*-ацетил-2-дезоксид-3-*O*-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-галактопиранозил)-1-тио-2-трихлорацетамидо-β-*D*-галактопиранозидом в дихлорметане в присутствии *N*-йодсукцинимиды и трифторметилсульфоокислоты были получены соответствующие избирательно защищенные производные тетрасахарида GalNAc(β1→3)Gal(α1→4)Gal(β1→4)Glcβ-OCH₂CH₂N₃ и пентасахарида Gal(β1→3)GalNAc(β1→3)Gal(α1→4)Gal(β1→4)Glcβ-OCH₂CH₂N₃ с выходами 88 и 73% соответственно. После удаления *O*-защитных групп, замены *N*-трихлорацетильной группы на ацетильную и восстановления азидогруппы в агликоне синтезированные соединения были переведены в целевые 2-аминоэтил глобо-три-, -тетра- и -пентасахарид соответственно.

Ключевые слова: аминоэтилгликозиды, гликозилирование; гликолипиды Gb3, Gb4, Gb5; глобозиды.

ВВЕДЕНИЕ

Гликолипиды глобо-серии (Gb) относятся к мембраноассоциированным антигенам и характеризуются наличием в их углеводных скелетах фрагмента галабиозы α-*D*-Gal-(1→4)-β-*D*-Gal, ответственного за их специфическую роль в процессах биологического узнавания. Глобо-олигосахаридные цепи являются, например онкомаркерами [1, 2], входят в состав Р-группоспецифических антигенов крови [3], распознаются различными бактериальными адгезинами [4].

Синтезы природных гликолипидов глобо-серии [5–8], а также других их гликозидных производных [6–12], были осуществлены в нескольких лабораториях. Также был осуществлен синтез спейсерированного производного 3-аминопропилгликозида галактозилглобозида (Gb5-цепи) [13], однако предложенная схема отличалась очень низкой стереоселективностью и, как следствие, неудовлетворительным выходом целевого продукта. В данной статье рассматривается синтез

аминоэтилгликозидов глобо-три-, -тетра- и -пентасахаридов из избирательно защищенных производных лактозы, *D*-галактозы, *D*-галактозамина и дисахарида β-*D*-Gal-(1→3)-*D*-GalNAc. Целевые олигосахаридные структуры получены в спейсерированной форме для последующей конъюгации с носителями и метками.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Целевые олигосахаридные структуры (I), (II) и (III) (схема 1) содержат общие лактозный и α-галактозный фрагменты, к которым присоединен остаток β-*D*-GalNAc [Gb4-цепь, структура (II)] или остаток β-*D*-Gal-(1→3)-β-*D*-GalNAc [Gb5-цепь, структура (III)].

Синтез целевых глобо-олигосахаридов был проведен с использованием избирательно защищенного лактозного производного (XII), содержащего азидоэтильный преспейсер и свободную OH-группу при C4' для последующего введения α-галактозилы остатка. Предшественником соединения (XII) служил блок (VIII), для получения которого нами были рассмотрены два пути, основанные на 3',4'- или 4',6'-*O*-изопропилденитровании лактозы (IV), показанные на схеме 2.

Сокращения: Ac – ацетил; Bn – бензил; Boc – трет-бутилоксикарбонил; Bz – бензоил; TsOH – толуолсульфокислота; NIS – *N*-йодсукцинимид; Tf – трифторметилсульфонил.
[#] Автор для переписки (тел./факс: (095) 135-87-84; эл. почта: pen@ioc.ac.ru).

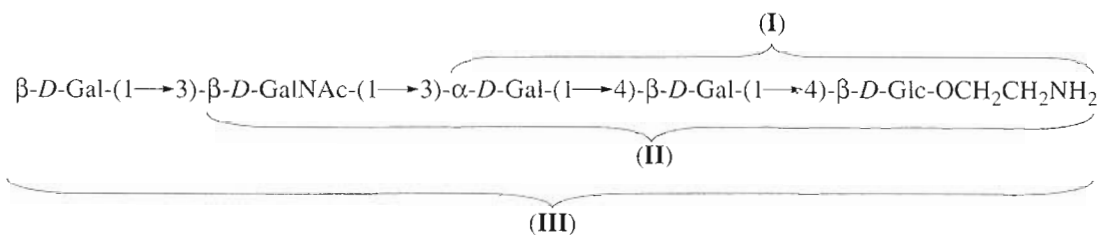


Схема 1. Целевые аминоэтилгликозиды глобо-три-, -тетра- и -пентасахарида (I)–(III), содержащие олигосахаридные цепи гликолипидов Gb3, Gb4 и Gb5, соответственно.

3',4'-Ацетонирование по использованному нами методу [14] приводило к продукту (V) с выходом только 43% и сопровождалось также образованием других изопропилиденных производных лактозы, для разделения которых требовалось применение колоночной хроматографии. Направленное 4',6'-*O*-изопропилиденирование лактозы по методу [15] по данным ТСХ протекало практически количественно с образованием ацетонида (VI) и поэтому было использовано для препаративного синтеза соединения (VIII). Получение последнего включало исчерпывающее бензоилирование гексаола (VI), удаление изопропилиденной группы и региоизбирательное 6'-*O*-бензоилирование диола (VII). Данная последовательность реакций приводила к производному (VIII) с общим выходом 70%, считая на лактозу. Наличие бензильной группы в соединении (VIII) при O_6' подтверждалось более слабопольным химическим сдвигом сигналов протонов H_{6a} (3.53–3.63 м.д.) и H_{6b} (3.96 м.д.) остатка Gal по сравнению с сигналами этих протонов в исходном диоле (VII), находящимися в области 3.02–3.19 м.д. Присутствие свободной OH-группы подтверждалось сильнопольным химическим сдвигом сигнала H_4 Gal (4.02 м.д., табл. 1).

Соединение (VIII) далее ацетилировали и переводили в лактозилбромид (IX), гликозилирование которым хлорэтанола в дихлорметане в присутствии трифлата серебра приводило к хлорэтилгликозиду (X). Атом хлора в агликоне последнего замещали на азидную группу с образованием соединения (XI), в котором далее избирательно удаляли *O*-ацетильную группу в условиях кислого метанолиза [16], что приводило к моногидроксильному производному (XII) с выходом 40%, считая на исходное (VIII).

Строение соединения (XII) подтверждалось данными спектроскопии ^1H - и ^{13}C -ЯМР. В частности, о β -конфигурации аномерного центра остатка глюкозы свидетельствовала характеристическая величина КССВ $J_{1,2}$ 7.7 Гц, а присутствие азидной группы при C2 агликона подтверждалось слабопольным положением сигнала атома углерода метиленовой группы $\text{C}=\text{N}_2$ (51.0 м.д.). Наличие свободной OH-группы при C4 остатка Gal подтверждалось сильнопольной величиной химичес-

кого сдвига сигнала H_4 Gal (4.19 м.д.) в спектре ^1H -ЯМР (табл. 1). Этот сигнал также имел дополнительное расщепление в результате спин-спинового взаимодействия с протоном OH-группы.

В синтезах углеводных цепей глобозидов для создания 1,2-*цис*-гликозидной связи ранее использовались различные типы α -галактозилдоноров с несоучаствующей группой при C2. Применение гликозилбромидов [9, 10], фторидов [5], хлоридов [7, 8] и трихлорацетимидатов [6, 12] протекало с низкой стереоселективностью и не приводило к высоким выходам целевых соединений. Наиболее эффективным оказалось использование тиогликозидов [7, 11, 13], поэтому для проведения α -галактозилирования лактозного блока (XII) нами были выбраны сполна бензилированный тиогалактозид (XIII) [17] и его 3-*O*-ацетилированный аналог (XV) (схема 3). Последний получали ацетилированием соответствующего моногидроксильного производного (XIV) [18].

Галактозилирование лактозного акцептора (XII) тиогликозидом (XIII) в присутствии метилтрифторметилсульфоната в дихлорметане протекало стереоселективно и приводило к защищенному производному (XVI) с выходом 85%. α -Конфигурация терминального остатка галактозы в соединении (XVI) следовала из характеристической величины КССВ $J_{1,2}$ (3.8 Гц, табл. 1) для H_1 остатка Gal α трисахарида (I), который получали непосредственно из трисахарида (XVI). Наличие именно (1 \rightarrow 4)-связывания подтверждалось слабопольным положением в спектре ^{13}C -ЯМР (табл. 2) сигнала C4 Gal α (76.4 м.д.).

Трисахарид (XVI) дезацелировали действием раствора метилата натрия в метаноле, затем проводили одновременный гидронолиз бензильных групп и восстановление азидогруппы водородом при катализе Pd/C в присутствии HCl. После гель-хроматографии целевой аминоэтилглоботриозид (I) был получен с общим выходом 88%. Строение трисахарида (I) установлено с помощью спектроскопии ^1H - и ^{13}C -ЯМР. В частности, величины КССВ сигналов аномерных протонов H_1 Glc (δ 4.53 м.д., $J_{1,2}$ 8.0 Гц), H_1 Gal β (δ 4.49 м.д., $J_{1,2}$ 7.8 Гц) и H_1 Gal α (δ 4.93 м.д., $J_{1,2}$ 3.8 Гц) (табл. 1) подтверждали α -конфигурацию терминального галактозного звена и β -конфигурацию остальных

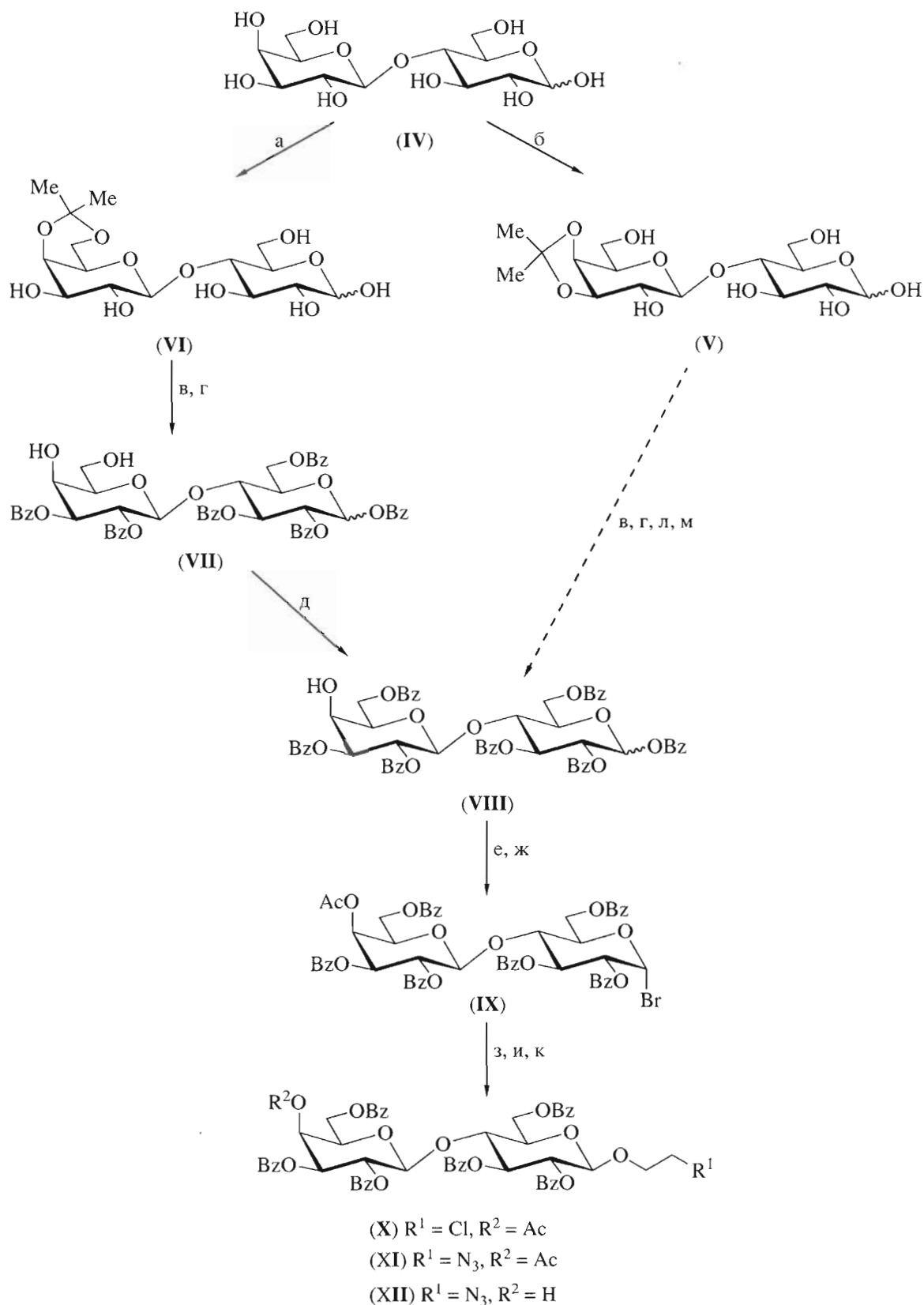


Схема 2. а – $Me_2C(OMe)_2, TsOH$; б – $Me_2C(OMe)_2, TsOH, DMF$; в – $BzCl, Py$; г – CF_3COOH, CH_2Cl_2 ; д – $BzCl, CH_2Cl_2/Py$; е – Ac_2O, Py ; ж – $HBr/AcOH$; з – $ClCH_2CH_2OH, AgOTf, CH_2Cl_2$; и – $NaN_3, DMF, 18$ -краун-6; к – $HCl/MeOH$; л – $Bu_2SnO/толуол$; м – $BzCl/Py$.

Таблица 1. Данные спектров ¹H-ЯМР соединений (I)–(III) (D₂O) и (VII), (VIII), (X)–(XII), (XV)–(XVIII), (XX), (XXII) (CDCl₃)

Соединение	Остаток	Химические сдвиги (δ), м.д.							КССВ (J), Гц						
		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}
(I)	Glcβ	4.53	3.36	3.66		3.62	3.82	3.98	8.0	н.о.*	н.о.	н.о.	6.3	<1	12.3
	Galβ	4.49	3.56	3.74	4.03	3.77	3.82	3.92	7.8	10.1	3.0	<1	н.о.	8.0	11.6
	Galα	4.93	3.83	3.88	4.01	4.33	3.69		3.8	н.о.	3.1	<1	н.о.	н.о.	н.о.
(II)	Glcβ	4.54	3.37	3.66	3.62	3.84	3.85	4.00	8.0	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	Galβ	4.51	3.58	3.75	4.92		3.70	3.91	7.8	10.2	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	Galα	4.91	3.85	3.96	4.24	4.37	3.73–3.82		3.8	н.о.	2.4	н.о.	н.о.	6.4	
	GalN	4.64	3.93	3.73	4.04	3.95	3.86	3.90	8.4	н.о.	3.0	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(III)	Glcβ	4.48	3.31	3.59		3.57	3.77	3.93	8.0	8.4	н.о.	н.о.	4.6	1.9	11.2
	Galβ	4.44	3.52	3.68	3.97	3.83	н.о.	н.о.	7.8	10.1	3.3	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	Galα	4.85	3.83	3.90	4.18	4.32	3.62		3.9	н.о.	2.6	<1	н.о.	н.о.	н.о.
	GalN	4.63	3.99	3.84	4.12	3.75	н.о.	н.о.	8.5	8.6	3.0	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	Galβ**	4.38	3.46	3.55	3.84	н.о.	н.о.	н.о.	7.7	9.9	3.4	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(VIIα)	Glcα	6.58	5.48	6.04	4.25	3.99	4.34–4.49		3.75	9.3		н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	Galβ	4.77	5.70	5.01	4.09	3.27	3.02–3.19		7.9	10.4	3.2	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(VIIβ)	Glcβ	6.07	5.62	5.78	4.24	4.22	4.34–4.49		7.8	8.8	8.8	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	Galβ	4.71	5.68	5.01	4.07	3.27	3.02–3.19		7.9	10.4	3.2	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(VIIIα)	Glcα	6.62	5.48	6.04	4.24	4.00	4.37–4.46		3.4	10.2		н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	Galβ	4.75	5.73	5.03	4.02	3.53–3.63		3.96	7.9	9.3	3.1	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(VIIIβ)	Glcα	6.03	5.65	5.81	4.22	4.40–4.45			9.2	9.2	9.2	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	Galβ	4.69	5.71	5.03	4.02	3.53–3.63		3.96	7.9	9.3	3.1	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(X)	Glcβ	4.77	5.44	5.78	4.24	3.86	4.44	4.63	7.8	9.5	9.5	9.5	4.2	<1	12.0
	Galβ	4.83	5.62	5.27	5.45	3.73–3.80			7.8	10.3	3.3	<1	н.о.	н.о.	н.о.
(XI)	Glcβ	4.77	5.47	5.80	4.26	3.85	4.45	4.63	7.7	9.4	9.4	9.4	4.3	1.1	12.3
	Galβ	4.83	5.63	5.27	5.49	3.65–3.80			7.9	10.4	3.5	<1	н.о.	н.о.	н.о.
(XII)	Glcβ	4.79	5.47	5.80	4.24	3.89	4.50	4.62	8.0	8.0	8.1	8.1	4.4	<1	11.6
	Galβ	4.82	5.79	5.19	4.19	3.67	3.36	4.15	8.0	10.5	3.0	<1	н.о.	н.о.	н.о.
(XV)	Galβ	4.60	3.84	4.97	4.05	3.63	3.73	3.74	9.3	9.3	2.4	<1	н.о.	н.о.	н.о.
(XVI)	Glcβ	4.66	5.30	5.72	4.18	3.81	4.66	4.41	7.8	9.2	9.2	н.о.	4.4	н.о.	12.0
	Galβ	4.82	5.66	4.98	4.23	3.63	4.48	4.10	7.8	10.8	2.7	<1	н.о.	н.о.	н.о.
(XVII)	Galα	4.64	3.85		3.99	4.15	3.30	2.94	н.о.	н.о.	н.о.	<1	4.9	н.о.	8.4
	Glcβ	4.75	5.41	5.83	4.26	3.93	4.48	4.70	7.5	9.0	9.0	9.0	н.о.	<1	12.3
	Galβ	4.89	5.74	5.09	4.30	3.62	4.03	4.48	7.7	10.5	2.8	<1	5.6	н.о.	11.0
(XVIII)	Galα	4.78	3.91	5.21	4.18	3.36	3.13	4.37	2.9	10.7	2.7	<1	5.2	н.о.	8.8
	Glcβ	4.76	5.44	5.81	4.29	3.88	4.48	4.68	8.0	8.0	8.0	8.0	н.о.	н.о.	н.о.
	Galβ	4.88	5.68	5.07	4.24	3.73	4.10	4.45	7.8	10.7	2.5	<1	6.5	н.о.	11.1
(XX)	Galα	4.74	3.63	3.84	3.98	3.47	3.24	4.27	3.2	7.0	2.9	<1	н.о.	н.о.	н.о.
	Glcβ	4.72	5.40	5.88	4.27	4.07	4.63	4.74	7.5	9.3	9.3	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	Galβ	5.06	5.77	5.17	4.12	3.89	4.46	4.58	7.9	10.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	11.2
(XXII)	Galα	4.61	3.95	4.33	4.20	4.26	2.94	3.35	2.9	10.4	3.4	<1	н.о.	н.о.	8.3
	GalN	5.17	4.55	5.38	5.49	4.23	4.24	4.33	8.5	8.0	2.9	<1	н.о.	н.о.	н.о.
	Glcβ	4.79	5.22	5.72	4.18	н.о.	н.о.	н.о.	7.9	9.1	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	Galβ	4.88	5.60	4.96	4.17	н.о.	н.о.	н.о.	7.8	10.6	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	Galα	4.74	3.91	4.63	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	3.3	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(XXII)	GalN	5.20	3.78	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	Galβ**	4.05	5.10	4.90	5.27	н.о.	н.о.	н.о.	8.0	10.4	3.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.

* Не определяли.

** Терминальный остаток Galβ.

Другие сигналы: CH₃COO 1.9–2.1 м.д.; C₆H₅COO 7.7–8.0 м.д.; CH₂-Ph 4.56 м.д.; C₆H₅CH₂ 6.8–7.5 м.д.; OCH₂CH₂Cl – 3.15–3.40 м.д.; OCH₂CH₂Cl – 3.50–4.00 м.д.; OCH₂CH₂N₃ – 3.13–3.52 м.д.; OCH₂CH₂N₃ – 3.50–3.82 м.д.; SCH₂CH₃ 3.67 м.д.; SCH₂CH₃ 1.28 м.д.; NH₂C(O)CCl₃ 6.8 м.д. (J_{NH,2} 10 Гц); OCH₂CH₂NH₂ – 3.26 м.д.; OCH₂CH₂NH₂ – 3.94 и 4.12 м.д.

Таблица 2. Данные спектров ^{13}C -ЯМР соединений (I)–(III) (D_2O), (XVI), (XVII), (XX), (XXII) (CDCl_3)

Соединение	Остаток	Химические сдвиги (δ), м. д.					
		C1	C2	C3	C4	C5	C6
(I)	Glc β	100.9	71.8	73.3	77.6	73.8	58.9
	Gal β	102.3	69.9	71.2	76.4	74.4	59.5
	Gal α	99.3	67.5	68.1	68.0	69.9	59.4
(II)	Glc β	103.1	74.0	75.5	79.9	76.1	61.1
	Gal β	104.5	72.1	72.0	79.9	76.6	61.6
	Gal α	101.6	67.0	79.9	70.1	71.5	62.2
	GalN	104.4	53.8	73.4	78.5	69.0	61.6
(III)	Glc β	102.2	73.2	74.6	79.0	75.1	60.2
	Gal β	103.6	71.2	72.5	77.6	75.8	60.7
	Gal α	100.7	67.9	79.0	69.3	70.6	60.7
	GalN	103.2	51.8	79.9	68.3	74.9	61.3
	Gal β **	105.1	70.9	72.8	68.9	75.3	61.3
(XVI)	Glc β	100.8	72.2	73.0	76.3	73.3	62.5
	Gal β	101.1	69.9	74.4	75.8	73.4	62.4
	Gal α	101.2		75.6	74.9	69.8	67.5
(XVII)	Glc β	100.4	н.о.*	н.о.	75.9	н.о.	62.3
	Gal β	100.8	н.о.	н.о.	75.4	н.о.	62.1
	Gal α	101.2	н.о.	н.о.	75.1	н.о.	67.2
(XX)	Glc β	100.9	н.о.	н.о.	76.1	н.о.	62.7
	Gal β	100.0	64.9	н.о.	н.о.	н.о.	62.4
	Gal α	100.4	н.о.	80.8	70.9	70.1	67.4
	GalN	103.0	52.8	71.2	66.8	77.3	61.4
(XXII)	Glc β	100.4	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	62.2
	Gal β	101.0	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	61.2
	Gal α	100.4	н.о.	79.9	н.о.	н.о.	66.7
	GalN	101.0	53.0	н.о.	н.о.	н.о.	60.7
	Gal β **	101.2	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	60.0

* Не определяли.

** Терминальный остаток Gal β .Другие сигналы: $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ – 64.8 м.д.; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ – 38.4 м.д.; CH_3CONH – 22.6 м.д.; CH_3CONH – 175.5 м.д.; CH_2N_3 – 51.0 м.д.; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ – 68.1–68.2 м.д.; COCCl_3 – 159.5–161.6 м.д.

двух моносахаридных остатков. Положение сигнала атома углерода $-\text{CH}_2\text{N}$ в агликоне (I) (38.4 м.д.) по сравнению с таковым в (XVI) (51.0 м.д., табл. 2) свидетельствовало о превращении азидогруппы в аминогруппу.

Как и в случае галактозилирования акцептора (XII) тиогликозидом (XIII), конденсация соединений (XII) и (XV) в присутствии метилтрифторметилсульфоната в дихлорметане протекала стереоселективно и приводила к избирательно 3"-*O*-ацетилованному производному (XVII) с выходом 83% (схема 3). Наличие α -(1 \rightarrow 4)-связи в этом соединении подтверждалось характерной величиной КССВ $J_{1,2}$ (2.9 Гц) (табл. 1) и слабо-

польным положением сигнала C4 (75.4 м.д.) в остатке Gal α .

В условиях кислого метанолиза [16] ацетат (XVII) переводили в моногидроксильное производное (XVIII) с выходом 81% (схема 3). Положение свободной OH-группы при C3 терминального галактозного остатка в последнем подтверждалось смещением сигнала протона H3 Gal α в более сильное поле на 1.34 м.д. (δ 5.21 \rightarrow 3.84 м.д.) в спектре ^1H -ЯМР соединения (XVIII) по сравнению с (XVII) (табл. 1).

Гликозилированием трисахарида (XVIII) тиогликозидом (XIX) [19] в дихлорметане в присутствии *N*-йодсукцинимиды и трифторметансульфокислоты получили тетрасахарид (XX) с выходом

88% (схема 3). α -Конфигурация галактозаминового остатка в последнем подтверждалась характерной величиной соответствующей КССВ $J_{1,2}$ (8.5 Гц) в спектре ^1H -ЯМР (табл. 1), а наличие связи GalN-(1 \rightarrow 3)-Gal – слабополюсным положением в спектре ^{13}C -ЯМР сигнала C3 GalN (80.8 м.д.) (табл. 2).

Для превращения соединения (XX) в целевой тетрасахарид (II) сначала проводили удаление всех ацильных групп обработкой 0.5 М раствором NaOH в водном метаноле с последующим *N*-ацелированием образующейся свободной аминогруппы в остатке галактозамина уксусным ангидридом. Гидрогенолиз бензиловых эфиров и восстановление азидогруппы проводили в 10%-ном водном этаноле при катализе Pd/C в присутствии Wos_2O для связывания образующегося в реакции амина. При проведении гидрогенолиза в присутствии HCl (без добавления Wos_2O), т.е. в условиях, примененных нами при получении трисахарида (I), полностью удалить бензильные группы не удается, что, по-видимому, связано с частичным отравлением катализатора образующимся амином. После удаления Wos -защиты с аминогруппы действием трифторуксусной кислоты в водном метаноле был получен аминоэтилглоботетраозид (II) с общим выходом 54%, считая на исходный (XX). Строение соединения (II), в частности конфигурации аномерных центров, направления межзвеньевых связей и наличие аминоэтильного агликона ($\delta_{\text{CH}_2\text{NH}_2}$ 38.4 м.д.), подтверждено данными спектров ^1H - (табл. 1) и ^{13}C -ЯМР (табл. 2).

Для получения целевого пентасахарида (III) нами проведено гликозилирование дисахаридным тиогликозидом (XXI) [19] трисахарида (XVIII) в условиях синтеза тетрасахарида (XX). В результате был получен пентасахарид (XXII) с выходом 73% (схема 3). β -Конфигурация галактозаминового остатка в последнем подтверждалась характерной величиной КССВ $J_{1,2}$ (8.5 Гц), а наличие связи GalN-(1 \rightarrow 3)-Gal – слабополюсным положением в спектре ^{13}C -ЯМР сигнала C3 Gal α при 79.9 м.д.

Отметим, что в проводившихся ранее синтезах производных пентасахарида Gb5 использовались гликозилдоны трихлорацетимидатного типа на основе *N*-фталоилированного дисахарида β -D-Gal-(1 \rightarrow 3)-D-GalN [8, 13]. Однако гликозилирование ими производных трисахарида Gb3 протекало значительно менее эффективно, чем в проведенном нами синтезе пентасахарида (XXII), что было связано с низкой стереоселективностью реакции [13] и побочной перегруппировкой гликозилимида в соответствующий гликозиламид [8]. Высокая эффективность гликозилдона (XXI) недавно продемонстрирована нами на примере успешного синтеза производного тетрасахарида асиалогМ1 [19].

Омыление сложноэфирных групп в пентасахариде (XXII) проводили в 1 М растворе NaOH в водном метаноле (10% воды), а *N*-ацелирова-

ние, гидрогенолиз и выделение с помощью гelfильтрации – в условиях, аналогичных для превращения защищенного тетрасахарида (XX) в целевой (II). В результате был получен свободный аминоэтилпентаозид (III) с общим выходом 86%, считая на (XXII). Строение (III) подтверждалось данными спектров ^1H - и ^{13}C -ЯМР (табл. 1 и 2) как описано выше для соединений (I) и (II).

Таким образом, синтезированы олигосахаридные цепи гликолипидов Gb3, Gb4 и Gb5 в виде аминоэтилгликозидов. Продемонстрирована эффективность синтетической схемы, использующей разбиение целевых структур на β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)-D-Glc, α -D-Gal, β -D-GalNAc и β -D-Gal-(1 \rightarrow 3)-D-GalNAc-блоки, а также эффективность использования тиогликозидных гликозилдонов типа (XIX) и (XXI) для получения олигосахаридных цепей глобозидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методики очистки растворителей и реагентов, условия съемки спектров ЯМР и определения физико-химических констант аналогичны описанным в работе [20]. Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР регистрировали на приборах Bruker DRX-500 и Bruker AM-300 при 25 $^\circ\text{C}$. Оптическое вращение измеряли на цифровом поляриметре Jasco DIP-360 при 18–25 $^\circ\text{C}$. Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel-60 (Merck), вещества обнаруживали обработкой 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 $^\circ\text{C}$. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Silica gel 60 (Fluka) 0.063–0.2 мм, хроматографию MPLC – на колонках с силикагелем Silasorb 600 (20 мкм, Chemapol). Гель-хроматографию проводили на колонках Sephadex LH-20 (2 \times 40 см) при элюировании метанолом со скоростью потока 1 мл/мин, Sephadex G-10 (1.5 \times 20 см) при элюировании водой со скоростью потока 2 мл/мин и TSK-NW40s (1.5 \times 90 см) при элюировании 0.1 М водной уксусной кислотой со скоростью потока 1 мл/мин. Гидрогенолиз осуществляли над 10% Pd/C (Merck) при атмосферном давлении. ТСХ свободных аминоэтилгликозидов проводили в смесях элюотропных систем БПС (бутанол–пропанол–0.1 М соляная кислота, 1 : 2 : 1) и АМВ (ацетонитрил–метанол–вода, 1 : 1 : 1).

4-О-(3,4-О-Изопропилиден- β -D-галактопиранозил)- α , β -D-глюкопираноза (V). Суспензию лактозы (18 г, 52.7 ммоль) и TsOH \cdot H $_2$ O (180 мг, 0.915 ммоль) в 2,2-диметоксипропане (10 мл) и DMF (50 мл) перемешивали 1 ч при 70 $^\circ\text{C}$. Прибавляли триэтиламин (3 мл), концентрировали на ротаторном испарителе и колоночной хроматографией при элюировании смесью метанол–хлороформ, 1 : 2,

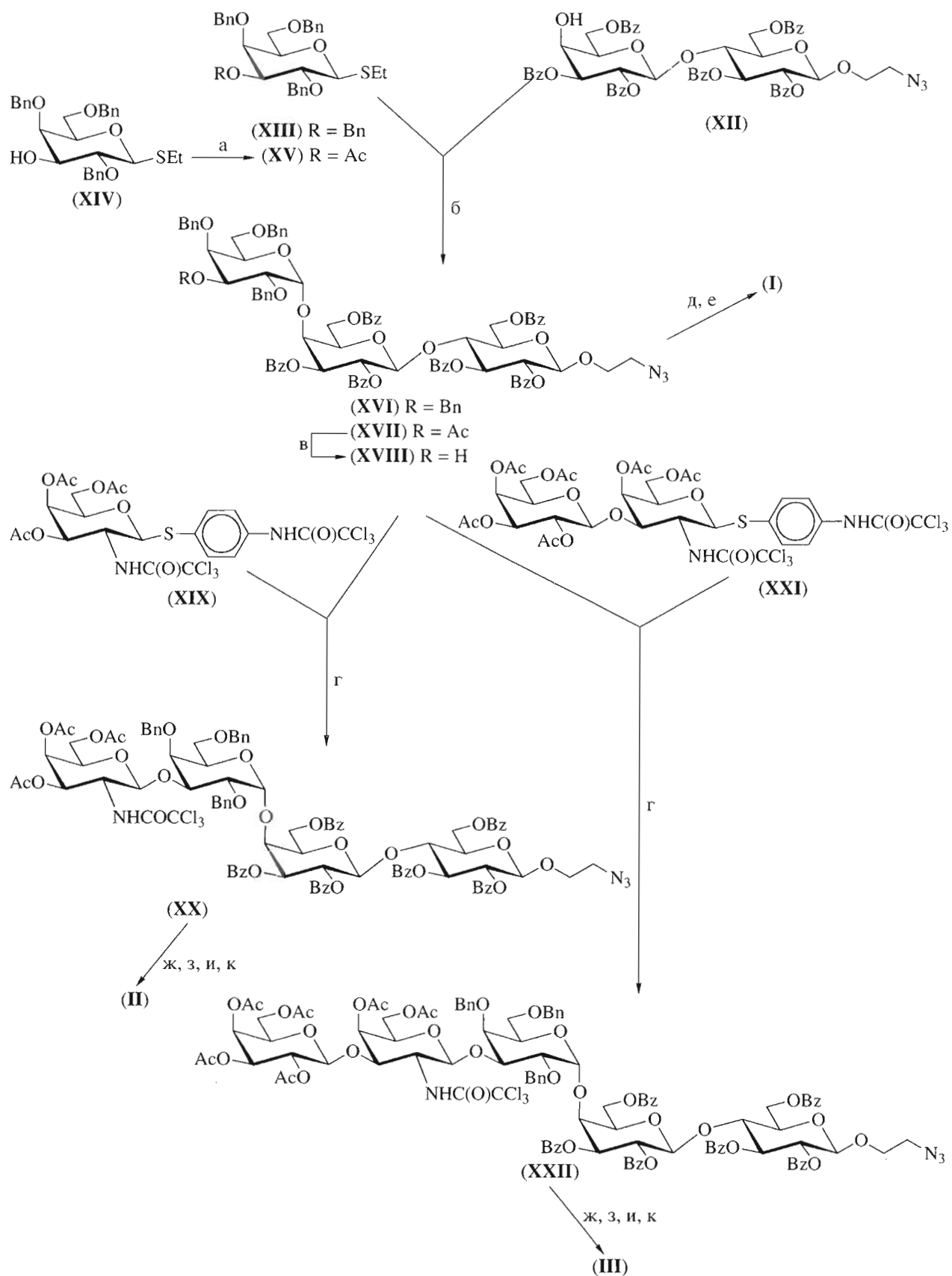


Схема 3. а – $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$; б – $\text{MeOTf}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{MS-4 } \text{\AA}$; в – HCl/MeOH ; г – $\text{NIS}/\text{TfOH}, \text{CH}_2\text{Cl}_2$; д – $\text{MeONa}, \text{MeOH}$; е – $\text{H}_2, \text{Pd/C}$, HCl ; ж – $\text{NaOH}, \text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; з – $\text{Ac}_2\text{O}, \text{NaOH}$; и – $\text{H}_2, \text{Pd/C}$, Woc_2O ; к – $\text{CF}_3\text{COOH}, \text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$.

выделяли 9.6 г 3,4-ацетонида (V), выход 43%, R_f 0.25 (метанол–хлороформ, 1 : 2).

1,2,3,6-Тетра-*O*-бензоил-4-*O*-(2,3-ди-*O*-бензоил- β -*D*-галактопиранозил)- α , β -*D*-глюкопираноза (VII). Суспензию 3.2 г (9.36 ммоль) лактозы и 210 мг (1.1 ммоль) TsOH · H₂O в 2,2-диметоксипропане (3 мл) перемешивали 2 ч при 20°C до полного растворения и образования ацетонида (VI), прибавляли триэтиламин (3 мл) и упаривали. Остаток суспендировали в 30 мл (370 ммоль) сухого пиридина и при интенсивном перемешивании и охлаждении до 0°C в течение 10 мин прибавляли 20 мл (172 ммоль) бензоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 20°C, выливали на лед и разбавляли дихлорметаном (500 мл). Органический слой отделяли, промывали 1 М H₂SO₄ (400 мл), водой (2 × 400 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (200 мл), фильтровали через слой ваты и упаривали. Сухой остаток растворяли в смеси дихлорметана (80 мл) и 90% трифторуксусной кислоты (10 мл), выдерживали 30 мин при 20°C, упаривали, соупаривали с толуолом (5 × 50 мл) и колоночной хроматографией (толуол–этилацетат, 3 : 1) выделяли 5.67 г (63%) диола (VII), R_f 0.21 (толуол–этилацетат, 3 : 1). Спектр ¹H-ЯМР см. табл. 1.

1,2,3,6-Тетра-*O*-бензоил-4-*O*-(2,3,6-три-*O*-бензоил- β -*D*-галактопиранозил)- α , β -*D*-глюкопираноза (VIII). К охлажденному до 0°C раствору 5.67 г (5.9 ммоль) диола (VII) в смеси сухого дихлорметана (66 мл) и 1.4 мл (17.3 ммоль) сухого пиридина при интенсивном перемешивании в течение 10 мин прибавляли 750 мкл (6.5 ммоль) бензоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0°C и разбавляли дихлорметаном (500 мл) и водой (10 мл). Далее обрабатывали как описано для (VII). Колоночной хроматографией (толуол–этилацетат, 10 : 1) выделяли 4.24 г (70%) продукта (VIII), R_f 0.31 (толуол–этилацетат, 10 : 1). Найдено, %: C 68.54, H 4.68. C₆₁H₅₀O₁₈. Вычислено, %: C 68.41, H 4.67. Спектр ¹H-ЯМР см. табл. 1.

4-*O*-(4-*O*-Ацетил-2,3,6-три-*O*-бензоил- β -*D*-галактопиранозил)-2,3,6-три-*O*-бензоил- α -*D*-глюкопиранозилбромид (IX). 4.24 г (4.13 ммоль) соединения (VIII) ацетилировали уксусным ангидридом (6 мл, 64 ммоль) в 9 мл (110 ммоль) сухого пиридина в течение 18 ч при 20°C, упаривали, соупаривали с толуолом (3 × 50 мл), растворяли в сухом дихлорметане (9.5 мл) и при –10°C и интенсивном перемешивании прибавляли 40% раствор HBr в AcOH (18.5 мл). Реакционную смесь выдерживали без перемешивания 40 мин при –10°C, выливали на лед и разбавляли дихлорметаном (400 мл). Органический слой отделяли, промывали ледяной водой (300 мл), холодным насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 150 мл) и ледяной водой (150 мл), фильтровали через слой ваты и упаривали. Остаток сушили в вакууме масляного насоса и получали 4.21 г (99%) бромид (IX), белая пена, R_f 0.42 (толуол–этилацетат, 10 : 1).

(2-Хлорэтил)-4-*O*-(4-*O*-ацетил-2,3,6-три-*O*-бензоил- β -*D*-галактопиранозил)-2,3,6-три-*O*-бензоил- β -*D*-глюкопиранозид (X). Раствор 6.53 г (6.1 ммоль) лактозилбромида (IX) в смеси сухого 2-хлорэтанола (6.4 мл, 95 ммоль) и сухого дихлорметана (64 мл) перемешивали в атмосфере аргона с предварительно прокаленными молекулярными ситами MS-4 Å (200 мг) 30 мин при 20°C, затем прибавляли 1.87 г (7.3 ммоль) трифлата серебра и перемешивали еще 1 ч при 20°C. К реакционной смеси прибавляли 3 мл триэтиламина, разбавляли дихлорметаном (350 мл) и органический слой промывали 1 М раствором Na₂S₂O₃ (2 × 50 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 150 мл), водой (200 мл) и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе толуол–ацетон, 30 : 1, и получали 6.35 г (91%) гликозида (X), белая пена, R_f 0.4 (толуол–этилацетат, 8 : 1), $[\alpha]_D + 36.5^\circ$ (с 1, этилацетат). Найдено, %: C 64.85, H 4.79. C₅₈H₅₀O₁₈Cl. Вычислено, %: C 65.02, H 4.77. Спектр ¹H-ЯМР см. табл. 1.

(2-Азидоэтил)-4-*O*-(4-*O*-ацетил-2,3,6-три-*O*-бензоил- β -*D*-галактопиранозил)-2,3,6-три-*O*-бензоил- β -*D*-глюкопиранозид (XI). Суспензию 297 мг (4.57 ммоль) NaN₃ в растворе 490 мг (0.457 ммоль) хлорэтилгликозида (X) и 120 мг (0.45 ммоль) 18-краун-6 в DMF (2.5 мл) перемешивали в течение 22 ч при 65°C. Смесь разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (4 × 50 мл), фильтровали через слой ваты, упаривали и из остатка колоночной хроматографией в системе толуол–этилацетат, 15 : 1, выделяли 427 мг (86%) азид (XI), белая пена, R_f 0.27 (толуол–этилацетат, 8 : 1), $[\alpha]_D + 34^\circ$ (с 1, этилацетат). Найдено, %: C 64.63, H 4.77, N 3.90. C₅₈H₅₁O₁₈N₃. Вычислено, %: C 64.62, H 4.77, N 3.90. Спектр ¹H-ЯМР см. табл. 1.

(2-Азидоэтил)-4-*O*-(2,3,6-три-*O*-бензоил- β -*D*-галактопиранозил)-2,3,6-три-*O*-бензоил- β -*D*-глюкопиранозид (XII). 165 мкл (2.3 ммоль) ацетилхлорида прибавляли к 4.14 мл абсолютного метанола при 0°C и выдерживали в течение 10 мин. К полученному раствору прибавляли раствор 402 мг (0.373 ммоль) ацетата (XI) в сухом дихлорметане (2.4 мл) и смесь выдерживали при 20°C в течение 60 ч. Выливали на лед, разбавляли дихлорметаном (150 мл), органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), водой (50 мл) и упаривали. Из остатка колоночной хроматографией в системе толуол–ацетон, 20 : 1, выделяли 197 мг (51%) спирта (XII), белая пена, R_f 0.15 (толуол–этилацетат, 8 : 1), $[\alpha]_D + 58^\circ$ (с 1, этилацетат). Найдено, %: C 64.86, H 4.68, N 4.05. C₅₆H₄₈O₁₇N₃. Вычислено, %: C 64.98, H 4.67, N 4.06. Спектр ¹H-ЯМР см. табл. 1.

Этил-3-*O*-ацетил-2,4,6-три-*O*-бензил-1-тио- β -*D*-галактопиранозид (XV). К раствору 0.5 г (1.01 ммоль) спирта (XIV) [18] в сухом пиридине (5 мл) прибавляли 3 мл (31 ммоль) уксусного ангидрида, выдерживали 12 ч при 20°C, избыток Ac₂O разлагали метанолом (10 мл), упаривали и

соупаривали с толуолом (3 × 20 мл). Сухой остаток профильтровывали через слой силикагеля в системе толуол–этилацетат, 12 : 1, упаривали и сушили в вакууме масляного насоса. Выделяли 0.5 г (92%) ацетата (XV), белая пена, R_f 0.3 (толуол–этилацетат, 12 : 1), $[\alpha]_D + 25.7^\circ$ (c 0.63, CHCl_3).

(2-Азидоэтил)-4-О-[4-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензил- α -D-галактопиранозил)-2,3,6-три-О-бензоил- β -D-галактопиранозил]-2,3,6-три-О-бензоил- β -D-глюкопиранозид (XVI). Раствор 405 мг (0.388 ммоль) гликозилакцептора (XII) и 575.7 мг (0.985 ммоль) тиогалактозида (XIII) в абсолютном дихлорметане (35 мл) перемешивали с прокаленными молекулярными ситами MS-4A (6.6 г) в атмосфере аргона в течение 30 мин при 20°C, прибавляли 540 мкл (4.78 ммоль) метилтрифлата и перемешивали еще 30 мин. К реакционной смеси прибавляли 2 мл триэтиламина, фильтровали, фильтрат разбавляли дихлорметаном (150 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2 × 50 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли, упаривали и из остатка колоночной хроматографией (толуол–этилацетат, 12 : 1) выделяли 517 мг (85%) трисахарида (XVI), белая пена, R_f 0.48 (толуол–этилацетат, 8 : 1), $[\alpha]_D + 55.5^\circ$ (c 1, этилацетат). Найдено, %: С 69.51, Н 5.36, N 2.69. $\text{C}_{90}\text{H}_{83}\text{O}_{22}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 69.35, Н 5.36, N 2.69. Спектр ^1H -ЯМР см. табл. 1.

(2-Азидоэтил)-4-О-[4-О-(4-О-ацетил-2,3,6-три-О-бензил- α -D-галактопиранозил)-2,3,6-три-О-бензоил- β -D-галактопиранозил]-2,3,6-три-О-бензоил- β -D-глюкопиранозид (XVII). Реакцию 360 мг (0.347 ммоль) гликозилакцептора (XII) и 466 мг (0.868 ммоль) тиогалактозида (XV) проводили и обрабатывали аналогично описанному для получения продукта (XVI). Колоночной хроматографией в системе петролейный эфир–этилацетат, 3 : 1, выделяли 580 мг (83%) гликозида (XVII), белая пена, R_f 0.28 (петролейный эфир–этилацетат, 2 : 1), $[\alpha]_D + 61^\circ$ (c 1, этилацетат). Найдено, %: С 67.58, Н 5.32, N 2.78. $\text{C}_{85}\text{H}_{80}\text{O}_{23}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 67.60, Н 5.33, N 2.78. Спектр ^1H -ЯМР см. табл. 1.

(2-Азидоэтил)-4-О-[4-О-(2,3,6-три-О-бензил- α -D-галактопиранозил)-2,3,6-три-О-бензоил- β -D-глюкопиранозид (XVIII). Раствор 101 мг (0.069 ммоль) ацетата (XVII) в сухом дихлорметане (0.5 мл) прибавляли к раствору HCl в метаноле, полученному при прибавлении 40 мкл (0.56 ммоль) ацетилхлорида к 1.0 мл абсолютного метанола. Далее обрабатывали как описано для соединения (XII). Колоночной хроматографией (толуол–ацетон, 20 : 1) выделяли 82 мг (81%) спирта (XVIII), белая пена, R_f 0.33 (петролейный эфир–этилацетат, 3 : 1), $[\alpha]_D + 55^\circ$ (c 1, этилацетат). Найдено, %: С 67.92, Н 5.29, N 2.86. $\text{C}_{83}\text{H}_{77}\text{O}_{22}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 67.89, Н 5.28, N 2.86. Спектр ^1H -ЯМР см. табл. 1.

(2-Азидоэтил)-(3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-2-трихлорацетамидо- β -D-галактопиранозил)-(1→

→3)-(2,4,6-три-О-бензил- α -D-галактопиранозил)-(1→4)-(2,3,6-три-О-бензоил- β -D-галактопиранозил)-(1→4)-2,3,6-три-О-бензоил- β -D-глюкопиранозид (XX). Раствор 50 мг (0.034 ммоль) трисахарида (XVIII) и 29 мг (0.041 ммоль) гликозилдонера (XIX) [19] в абсолютном дихлорметане (2.5 мл) перемешивали с предварительно прокаленными молекулярными ситами MS-4 Å (200 мг) в течение 2 ч при 20°C. Прибавляли 10 мг (0.044 ммоль) NIS и перемешивали еще 20 мин при 20°C, реакционную смесь охлаждали до -30°C и прибавляли по каплям 100 мкл 5% TfOH в CH_2Cl_2 . Перемешивали 1.5 ч при $-30\text{...}-20^\circ\text{C}$, прибавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (1 мл) и 1 М раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 мл), перемешивали 10 мин, фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли дихлорметаном (75 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл), органическую фазу отделяли, упаривали и из остатка колоночной хроматографией в градиенте дихлорметан–этилацетат (10 : 1→5 : 1) выделяли 57 мг (88%) тетрасахарида (XX), белая пена, R_f 0.5 (толуол–этилацетат, 5 : 1). Спектр ^1H -ЯМР см. табл. 1.

(2-Азидоэтил)-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-галактопиранозил)-(1→3)-(4,6-ди-О-ацетил-2-дезоксид-2-трихлорацетамидо- β -D-галактопиранозил)-(1→3)-(2,4,6-три-О-бензил- α -D-галактопиранозил)-(1→4)-(2,3,6-три-О-бензоил- β -D-глюкопиранозил)-(1→4)-2,3,6-три-О-бензоил- β -D-глюкопиранозид (XXII). Раствор 60 мг (0.041 ммоль) трисахарида (XVIII) и 44 мг (0.044 ммоль) гликозилдонера (XXI) в абсолютном дихлорметане (3 мл) перемешивали в атмосфере сухого аргона в течение 2 ч при 20°C с предварительно прокаленными молекулярными ситами MS-4 Å (200 мг). Прибавляли 13 мг (0.058 ммоль) NIS и перемешивали еще 20 мин при 20°C. Реакционную смесь охлаждали до -30°C при этой же температуре прибавляли по каплям 200 мкл 5%-ного раствора TfOH в CH_2Cl_2 и перемешивали 2 ч при $-30\text{...}-20^\circ\text{C}$. Обрабатывали и хроматографировали аналогично описанному для (XX). Выделяли 65 мг (73%) пентасахарида (XXII), белая пена, R_f 0.43 (дихлорметан–этилацетат, 5 : 1), $[\alpha]_D + 75.7^\circ$ (c 0.5, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР см. табл. 1.

(2-Аминоэтил)- α -D-галактопиранозил-(1→4)- β -D-галактопиранозил-(1→4)- α -D-глюкопиранозид (I). 180.4 мг (0.116 ммоль) трисахарида (XVI) растворяли в сухом метаноле (3 мл) и обрабатывали 0.3 мл 1 М раствора метилата натрия в метаноле. Через 20 мин раствор нейтрализовали катионитом КУ-2 (H^+), фильтровали, катионит промывали метанолом (2 × 5 мл), фильтраты объединяли, упаривали и из остатка колоночной хроматографией в этилацетате выделяли 88.5 мг гексаола, продукта *O*-дебензоилирования трисахарида (XV). Последний растворяли в 2 мл абсолютного метанола, прибавляли раствор HCl в метаноле (получен при смешении 0.12 мл (1.7 ммоль)

ацетилхлорида с 3 мл абсолютного метанола с последующим выдерживанием в течение 20 мин при 20°C), 115 мг Pd/C и перемешивали 1 ч в атмосфере водорода. К реакционной смеси прибавляли 2 мл триэтиламина, фильтровали через слой целита, упаривали, растворяли в 5 мл воды и обрабатывали анионитом А-26 (Serva) в ОН-форме. Анионит отфильтровывали, промывали 1 мл воды, объединенные фильтраты концентрировали на роторном испарителе и из остатка хроматографией на колонке с гелем TSK-HW40s выделяли 58 мг (87%) трисахарида (I), R_f 0.32 (БПС-АМВ, 3 : 2), $[\alpha]_D + 76^\circ$ (с 2, вода). Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР см. табл. 1 и 2.

(2-Аминоэтил)-(2-ацетида-2-дезоксид-β-D-галактопиранозил)-(1→3)-α-D-галактопиранозил-(1→4)-β-D-галактопиранозил-(1→4)-β-D-глюкопиранозид (II). 53 мг (0.028 ммоль) тетрасахарида (XX) растворяли в 5% водном метаноле (4 мл), добавляли NaOH (80 мг), перемешивали до полного растворения и выдерживали 17 ч при 20°C. При охлаждении до 0°C по каплям прибавляли As_2O до pH 6 (контроль по универсальному pH-индикатору, Merck), деионизовали катионитом КУ-2 (H^+), катионит отфильтровывали, промывали метанолом (2 × 3 мл), фильтраты объединяли, упаривали и остаток хроматографировали на колонке с гелем Sephadex LH-20. Углеводсодержащие фракции упаривали, высушивали в вакууме масляного насоса, сухой остаток растворяли в 10% водном этаноле (3 мл), добавляли Wos_2O (60 мг), каталитическое количество Pd/C и перемешивали 14 ч в атмосфере водорода при 20°C до полного удаления бензильных защит (контроль ТСХ). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат промывали водным метанолом в градиенте метанол/вода: 100–0% (30 мл), добавляли 90%-ную водную CF_3COOH (2 мл), выдерживали 30 мин, упаривали и соупаривали с водой до удаления кислоты. Из остатка хроматографией на колонке с гелем TSK-HW40s выделяли 13 мг (54%) аминоэтилгликозида (II) (в виде трифторацетата), R_f 0.21 (БПС-АМВ, 1 : 1). Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР см. табл. 1 и 2.

(2-Аминоэтил)-β-D-галактопиранозил-(1→3)-(2-ацетида-2-дезоксид-β-D-галактопиранозил)-(1→3)-α-D-галактопиранозил-(1→4)-β-D-галактопиранозил-(1→4)-β-D-глюкопиранозид (III). К раствору 42 мг (0.019 ммоль) пентасахарида (XXII) в 4.4 мл 10%-ного водн. метанола добавляли NaOH (170 мг), перемешивали до полного растворения и выдерживали 2 ч при 40°C, а затем 14 ч при 20°C. Далее подвергали N-ацетилированию, гидрогенолизу и восстановлению (включая промежуточную защиту аминогруппы Wos_2O), а затем очистке аналогично описанному для тетрасахарида (II). Выделяли 15 мг (86%) аминоэтил-

гликозида (III) (в виде трифторацетата), R_f 0.23 (БПС-АМВ, 1 : 1). Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР см. табл. 1 и 2.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 00-0332815а и 02-03-06588-МАС), Фонда содействия отечественной науке и Международной Соросовской программы в области точных наук.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kannagi R., Lavery S.B., Ishingami F., Hakomori S.-I., Slevinsky L.H., Knowles B.B., Solter D. // J. Biol. Chem. 1983. V. 258. P. 8934–8942.
2. Ohyama C., Orikasa S., Kawamura S., Satoh M., Saito S., Fukushi Y., Hakomori S., Lavery S.B. // Cancer. 1995. V. 76. P. 1043–1050.
3. Naiki M., Marcus D.M. // Biochemistry. 1975. V. 14. P. 4837–4841.
4. Normark S., Baga M., Goransson M., Lindberg F.P., Lund B., Norgren M., Uhlin B.-E. // Microbial Lectines and Agglutinins / Ed. Mirelman D. New York: Wiley, 1986. P. 113–143.
5. Nicolau K.C., Caulfield T., Kataoka H., Kumazawa T. // J. Am. Chem. Soc. 1988. V. 110. P. 7910–7912.
6. Qui D., Schmidt R.R. // Liebig's Ann. Chem. 1992. P. 217–224.
7. Koike K., Sugimoto M., Sato S., Ito Y., Nakahara Y., Ogawa T. // Carbohydr. Res. 1987. V. 163. P. 189–208.
8. Nunomura S., Ogawa T. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. P. 5681–5684.
9. Paulsen H., Bunsch A. // Carbohydr. Res. 1982. V. 101. P. 21–30.
10. Leontein K., Nilsson M., Norberg T. // Carbohydr. Res. 1985. V. 144. P. 231–240.
11. Ishida H., Miyawaki R., Kiso M., Hasegawa A. // J. Carbohydr. Chem. 1996. V. 15. P. 163–182.
12. Lassaletta J.M., Carlsson K., Garegg P.J., Schmidt R.R. // J. Org. Chem. 1996. V. 61. P. 6873–6880.
13. Zou W., Brisson J.-R., Laroque S., Gardner R.L., Jennings H.J. // Carbohydr. Res. 1999. V. 315. P. 251–261.
14. Baer H.H., Saeed A.A. // Carbohydr. Res. 1980. V. 84. P. 53–60.
15. Baer H.H., Saeed A.A. // Carbohydr. Res. 1979. V. 77. P. 117–129.
16. Byramova N.E., Ovchinnikov M.V., Backinowsky L.V., Kochetkov N.K. // Carbohydr. Res. 1983. V. 123. P. C8–C11.
17. Lonn H. // Carbohydr. Res. 1985. V. 139. P. 105–113.
18. Sherman A.A., Mironov Y.V., Yudina O.N., Nifantiev N.E. // Carbohydr. Res. 2003. V. 338. P. 697–703.
19. Чешев П.Е., Кононов Л.О., Цветков Ю.Е., Шаишков А.С., Нифантьев Н.Э. // Биоорган. химия. 2002. Т. 28. С. 462–473.
20. Нифантьев Н.Э., Бакиновский Л.В., Липкинд Г.М., Шаишков А.С., Кочетков Н.К. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. С. 517–530.

Synthesis of Aminoethyl Glycosides of the Carbohydrate Chains of Glycolipids Gb3, Gb4, and Gb5

P. E. Cheshev, E. A. Khatuntseva, A. G. Gerbst, Yu. E. Tsvetkov,
A. S. Shashkov, and N. E. Nifantiev[#]

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

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

4-*O*-Glycosylation of 2-azidoethyl 2,3,6-tri-*O*-benzoyl-4-*O*-(2,3,6-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-galactopyranosyl)- β -*D*-glucopyranoside with ethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- and ethyl 3-*O*-acetyl-2,4,6-tri-*O*-benzyl-1-thio- α -*D*-galactopyranoside in the presence of methyl trifluoromethanesulfonate led to trisaccharide 2-azidoethyl (2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -*D*-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)2,3,6-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranoside and its 3''-*O*-acetylated analogue, 2-azidoethyl (3-*O*-acetyl-2,4,6-tri-*O*-benzyl- α -*D*-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranoside, in yields of 85 and 83%, respectively. Deacetylation of the latter compound and subsequent glycosylation with 4-trichloroacetamidophenyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-1-thio-2-trichloroacetamido- β -*D*-galactopyranoside and 4-trichloroacetamidophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-galactopyranosyl)-1-thio-2-trichloroacetamido- β -*D*-galactopyranoside in dichloromethane in the presence of *N*-iodosuccinimide and trifluoromethanesulfonic acid resulted in the corresponding selectively protected derivatives of tetrasaccharide GalNAc(β 1 \rightarrow 3)Gal(α 1 \rightarrow 4)Gal(β 1 \rightarrow 4)Glc β -OCH₂CH₂N₃ and pentasaccharide Gal(β 1 \rightarrow 3)GalNAc(β 1 \rightarrow 3)Gal(α 1 \rightarrow 4)Gal(β 1 \rightarrow 4)Glc β -OCH₂CH₂N₃ in 88 and 73% yields, respectively. Removal of *O*-protecting groups, substitution of acetyl group for *N*-trichloroacetyl group, and reduction of the aglycone azide group resulted in the target 2-aminoethyl *globo*-tri-, -tetra-, and -pentasaccharide, respectively. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2003, vol. 29, no. 4; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: aminoethyl glycosides, glycosylation; glycosides Gb3, Gb4, and Gb5; globosides