



УДК 547.458.2 : 542.95

СИНТЕЗ 3-О-(β-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИЛ)-,  
6-О-(α-L-ФУКОПИРАНОЗИЛ)- И 4-О-(α-L-ФУКОПИРАНОЗИЛ)-  
N-АЦЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА  
ДИФЕНИЛЦИКЛОПРОПЕНИЛОВЫМ МЕТОДОМ

*Зурабян С. Э., Коложеер Г. Г., Хорлин А. Я.*

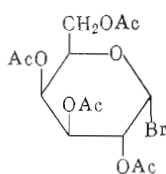
*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва*

Дифенилциклопропениловым методом гликозилирования получены производные дисахарида 3-О-(β-D-галактопиранозил)-N-ацетил-D-глюкозамина и трисахарид 4-О-(β-D-галактопиранозил)-(1 → 4)-О-(β-D-глюкопиранозил)-(1 → 4)-N-ацетил-D-глюкозамин. Этот метод применим также для стереонаправленного синтеза α-L-фукозидов, что позволило получить дисахариды 6-О-(α-L-фукопиранозил)-N-ацетил-D-глюкозамин и 4-О-(α-L-фукопиранозил)-N-ацетил-D-глюкозамин.

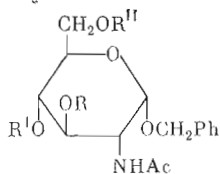
Дисахаридные последовательности 3-О-(β-D-галактопиранозил)-N-ацетил-D-глюкозамина и 4-О-(α-L-фукопиранозил)-N-ацетил-D-глюкозамина широко представлены в углеводных цепях гликопротеинов, в олигосахаридах молока и других биополимерах, причем вместе эти две последовательности присутствуют в трисахариде 3-О-(β-D-галактопиранозил)-4-О-(α-L-фукопиранозил)-N-ацетил-D-глюкозамине, являющемся антигенным детерминантом группового вещества крови Le<sup>a</sup>. Синтезу этих дисахаридов посвящен ряд исследований [1—6]. В настоящем сообщении приведены данные по синтезу производных 3-О-(β-D-галактопиранозил)-N-ацетил-D-глюкозамина дифенилциклопропениловым (ДЦП) методом, с помощью которого был ранее получен ряд труднодоступных в синтетическом отношении олигосахаридов [7,8]. Представляло несомненный интерес получение α-L-фукозилсодержащих олигосахаридов в условиях ДЦП-метода гликозилирования.

При гликозилировании гидроксила при C<sub>(3)</sub> в гексозаминах в качестве гликозилируемых компонентов применяют обычно 4,6-О-бензилиденовые производные гликозидов N-ацетил-D-глюкозамина [1—4]. Однако использование 2-ацетамидо-4,6-О-бензилиден-2-дезоксид-α-бензил-D-глюкопиранозидов (II) в условиях ДЦП-метода гликозилирования оказалось малоэффективным ввиду чрезвычайно низкой растворимости в бензоле как самого гликозида (II), так и его ДЦП-эфира (III). При гликозилировании эфира (III), не выделяемого из реакционной смеси, α-ацетобромгалактозой (I) в присутствии эквивалента AgClO<sub>4</sub> выход целевого продукта (XII) не превышал 8%. В связи с этим в качестве гликозилируемого компонента был выбран 2-ацетамидо-2-дезоксид-4,6-О-этилиден-α-бензил-D-глюкопиранозид (IV), образующийся с высоким выходом при действии паральдегида на 2-ацетамидо-2-дезоксид-α-бензил-D-глюкопиранозид (VI) в кислой среде [9]. При обработке перхлоратом 2,3-дифенил-2-циклопропен-1-ила (ПХ ДЦП) в присутствии симм-коллидина [7] этилиденное производное (IV) гладко превращается в кристаллический ДЦП-эфир (V). Гли-

козилирование его бромидом (I) приводит к защищенному дисахариду (XIII) с выходом 45%. При проведении аналогичного синтеза, но без выделения ДЦП-эфира (V) выход продукта гликозилирования (XIII) составил 30%. После удаления защитных группировок сначала кислотным гидролизом в водной уксусной кислоте (сопровождающимся частичным ацелированием), а затем каталитическим O-деацелированием соединенные (XIII) превращено в известный гликозид дисахарида (XV) [1].



(I)



(II)  $R = H, R' + R'' = >CHPh$

(III)  $R = Dpc, R' + R'' = >CHPh$

(IV)  $R = H, R' + R'' = >CHMe$

(V)  $R = Dpc, R' + R'' = >CHMe$

(VI)  $R = R' = R'' = H$

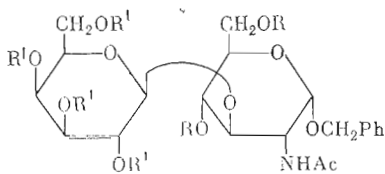
(VII)  $R = H, R' = R'' = Ac$

(VIII)  $R = R'' = Ac, R' = H$

(IX)  $R = R' = R'' = Ac$

(X)  $R = R' = H, R'' = Ac$

(XI)  $R = R' = Ac, R'' = H$

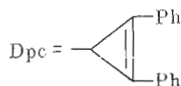


(XII)  $R + R' = >CHPh, R'' = Ac$

(XIII)  $R + R' = >CHMe, R'' = Ac$

(XIV)  $R = R' = Ac$

(XV)  $R = R' = H$

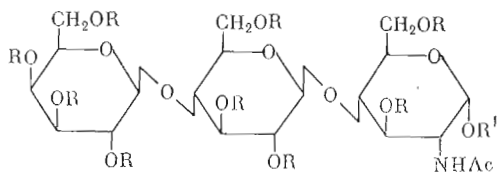


Другим удобным агликоновым компонентом в синтезе дисахаридов этого типа оказался 2-ацетида-4,6-ди-O-ацетил-2-дезоксид- $\alpha$ -бензил-D-глюкопиранозид (VII). Ранее нами было показано [10], что ацелирование гликозида (VI) 2,2—2,4 эквивалентами хлористого ацетила в пиридине на холоде приводит преимущественно (до 45—55%) к 3,6-ди-O-ацетату (VIII). Дальнейший анализ этой реакции показал, что наряду с 3,4, 6-три-O-ацетатом (IX) и 6-O-ацетатом (X) образуется также 4,6-ди-O-ацетат (VII) с выходом до 15%. При ацелировании гликозида (VI) 2,0—2,5 эквивалентами уксусного ангидрида в пиридине селективность ацелирования утрачивается, что приводит к указанным ацетатам в примерно равных количествах (визуальная оценка по ТСХ). Все продукты ацелирования гликозида (VI), в том числе и изомерные ди- и моноацетаты, хорошо разделяются при хроматографии на силикагеле, что дает основание считать их удобными агликоновыми компонентами в синтезе олигосахаридов.

Частичные ацетаты сахаров со свободными гидроксильными группами редко используются в олигосахаридном синтезе из-за возможности миграции ацильных групп в условиях гликозилирования по Кенигсу—Кнорру или ортоэфирным методом. При гликозилировании ДЦП-эфира, полученного из ацетата (VII) без выделения его из реакционной смеси, бромидом (I) в присутствии  $AgClO_4$  в бензоле при 50°, как и в описанных ранее случаях [7,8], не наблюдалось миграции защитных групп и был выделен единственный дисахаридный продукт реакции — гликозид (XIV), выход которого составил 35%. ТСХ реакционной смеси после деацелирования показала отсутствие изомерных дисахаридов (XV) бензилгликозидов N-ацетил-лактозамина и N-ацетил-аллолактозамина.

Возможность введения дисахаридного остатка — лактозы в наименее реакционноспособный гидроксил при  $C_{(4)}$  остатка N-ацетил-D-глюкозамина показана синтезом трисахаридов (XVIII). Из окта-O-ацетил- $\alpha$ -лактозилбромида и ди-O-ацетата (VIII) в присутствии  $AgClO_4$  в стандартных ус-

ловиях ДЦП-метода гликозилирования получен защищенный трисахарид (XVI) с выходом 42%. Деацетилированием по Земплеру последний превращен в гликозид трисахарида (XVII), каталитическое гидрирование которого дает трисахарид (XVIII):



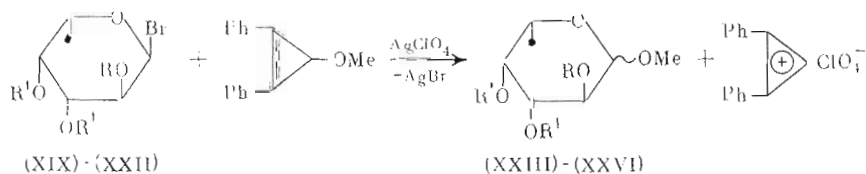
(XVI)  $R = \text{Ac}$ ,  $R' = \text{CH}_2\text{Ph}$

(XVII)  $R = \text{H}$ ,  $R' = \text{CH}_2\text{Ph}$

(XVIII)  $R = R' = \text{H}$

Один из перспективных методов построения  $\alpha$ -*L*-фукозильной связи основан на использовании в гликозилировании по Хельфериху  $\alpha$ -*L*-фукозилбромидов с несоучаствующим заместителем при  $C_{(2)}$  и с соучаствующими группировками при  $C_{(3)}$  и  $C_{(4)}$  [11—14], например бромида (XIX). Сочетание направляющего эффекта защитных групп с условиями ДЦП-метода гликозилирования представлялось нам благоприятным для синтеза  $\alpha$ -*L*-фукозидов. Действительно, стереонаправленность гликозилирования бромидом (XIX) в присутствии  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  объясняют превращением бромида в 1,4-ацилосониевый ион, атака которого спиртом приводит к 1,2-*цис*-гликозиду [11]. Но процесс генерирования ацилосониевого иона подразумевает предварительное образование гликозилкатиона, и значительную роль в этом процессе играет акцептор, катализирующий полное разделение электронной пары в связи  $C_{(1)} - \text{Br}$ . Известно, что в солях с сильно связанными анионами (к ним относится  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ ) замещение анионов и наведение координационных связей происходит медленно, и, следовательно, медленно будет происходить превращение бромида в гликозилкатион. Это, вероятно, определяет нестереоспецифичность гликозилирования по Хельфериху, так как атаке спиртом могут подвергаться исходный бромид, гликозилкатион, ацилосониевый ион и  $\beta$ -бромид, получающийся в результате аномеризации исходного  $\alpha$ -бромида высвобождающимися в реакции ионами брома. Напротив, использование гликозилбромидов в сочетании с  $\text{AgClO}_4$  дает возможность быстро и легко получать гликозилперхлораты, имеющие ионный характер, генерируя таким образом ацилосониевый ион, необходимый для стереонаправленного гликозилирования.

Стереонаправленность синтеза *L*-фукозидов исследована нами в реакции бромидов (XIX)—(XXII) с метанолом, активированным ДЦП-группой.



(XIX), (XXIII)  $R = \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $R' = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}$

(XX), (XXIV)  $R = R' = \text{CH}_2\text{Ph}$

(XXI), (XXV)  $R = R' = \text{Ac}$

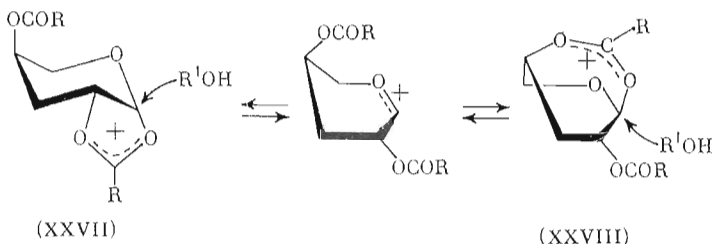
(XXII), (XXVI)  $R = \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $R' = \text{Ac}$

Бромиды (XIX)—(XXI) были получены известными способами [11, 15, 16] с незначительными модификациями. Бромид (XXII) был синтезирован из 2-*O*-бензил-*L*-фукозы [11] ацетилированием уксусным ангид-

ридом в пиридине с последующей обработкой три-*O*-ацетата НВг в уксусной кислоте. Ввиду неустойчивости бромид (XXII) охарактеризован лишь хроматографической подвижностью и величиной удельного вращения ( $[\alpha]_D^{20} - 112^\circ$ ), которая хорошо согласуется с предполагаемой  $\alpha$ -*L*-конфигурацией.

Метанолиз (здесь и далее — в присутствии  $\text{AgClO}_4$ ) бромидов (XIX) — (XXII) активированным спиртом, полученным при взаимодействии метанола с ПХ ДЦП в присутствии *симм*-коллина, проводили при  $50^\circ$  в сухом бензоле, вводя в реакцию эквимолярные количества реагентов. Анализ методом ТСХ показал, что реакция завершается за 10—15 мин, причем выход фукозидов (XXIII), (XXV) и (XXVI) составляет 80—90% (по визуальной оценке интенсивности пятен на ТСХ). Бромид (XX), будучи весьма лабильным соединением [17], давал лишь следы фукозида (XXIV). Анализ аномерного состава продуктов метанолиза проводили методом ГЖХ, отбирая пробы непосредственно из реакционных смесей. Нелетучее 3,4-ди-*O*-*n*-нитробензоильное производное (XXIII) переводили в 3,4-ди-*O*-ацетильное, действуя последовательно метилатом натрия в метаноле и уксусным ангидридом в пиридине. Продукты метанолиза бромидов (XIX) и (XXII) содержали только  $\alpha$ -*L*-фукозиды (XXIII) и (XXVI), демонстрируя таким образом высокую стереоспецифичность реакции.

При метанолизе  $\alpha$ -ацетобромфукозы (XXI) образуются оба аномерных фукозида (XXV) в соотношении  $\alpha : \beta$ , равном 3 : 7. Этот результат не согласуется с полученными ранее данными по гликозилированию ацилгалогенозами ( $\alpha$ -ацетобромглюкозой и  $\alpha$ -ацетобромгалактозой) в условиях ДЦП-метода, когда были синтезированы олигосахариды исключительно с 1,2-*транс*-гликозидной связью [7]. Попытки объяснения нестереоспецифичности гликозилирования бромидом (XXI) привели нас на основании полученных результатов и имеющихся в литературе данных к следующим выводам. Говоря о стереохимии гликозилирования ацилгалогенозами, следует различать агенты с *глюко*- и *галакто*-конфигурацией пиранозного цикла. В галогенозах с *глюко*-конфигурацией экваториальная ацетоксигруппа при  $\text{C}_{(4)}$  в силу пространственных соображений не способна к соучастию, тогда как в бромиде с *галакто*-конфигурацией соучастие ацетоксигруппы при  $\text{C}_{(4)}$  может оказаться едва ли не более сильным [12], чем влияние ацетоксила при  $\text{C}_{(2)}$ , причем направляющие воздействия этих групп конкурентны: ацилоксониевый ион (XXVII), образующийся при соучастии группы у  $\text{C}_{(2)}$ , определяет формирование 1,2-*транс*-гликозидной связи, а группы у  $\text{C}_{(4)}$  (XXVIII) — 1,2-*цис*-гликозидной связи.

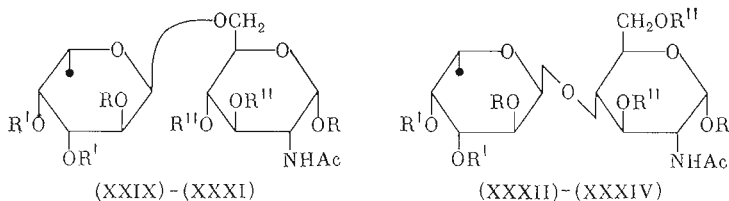


Различными авторами при гликозилировании бромидом (XXI) гидроксильных групп сахаров были получены дисахариды либо с  $\alpha$ -*L*-, либо с  $\beta$ -*L*-фукозильной связью. Отсутствие детального анализа смеси продуктов гликозилирования не позволяет сделать вывода о стереонаправленности синтеза в том или ином случае. По-видимому, возможность атаки спиртовым реагентом каждого из изомерных ацилоксониевых ионов мало зависит от реакционной способности гидроксильной группы, но в значительной степени определяется объемом, относительным пространственным расположением и эффективным зарядом заместителей, окружающих эту группу. Независимость стереохимии гликозилирования от положения

гидроксильных групп в пиранозном цикле подтверждается тем, что при гликозилировании по Хельфериху  $\alpha$ -ацетобромгалактозой пространственно незагруженных гидроксильных групп при C<sub>(3)</sub> и C<sub>(4)</sub> в производных 1,6-ангидро-*D*-галактозы становится возможной атака нуклеофилом обоих ацилоксониевых ионов (XXVII и XXVIII), что приводит к дисахаридам с 1,2-*цис*- и 1,2-*транс*-гликозидной связью в сопоставимых количествах [18]. Эти рассуждения объясняют различия в стереохимии гликозилирования бромидом галакто-ряда простых спиртов и объемных углеводных агликоновых компонентов в условиях ДЦП-метода. Эти же соображения объясняют тот факт, что алкоголиз гликозилгалогенидов и других гликозильных производных не может служить надежной модельной реакцией синтеза олигосахаридов. Так, кроме гликозилбромидов в реакциях метанолиза успешно использовались гликозилиодиды [19], гликозилперхлораты [20], 1-О-гексафторфосфат [21], 1-О-тетрафторборат [21], 1-О-тозилаты [22, 23], 1-О-трифторметилаты [24, 23] и ониевые соли гликозильных производных [24, 25], однако лишь немногие из них (главным образом 1-О-тозилаты [26, 27], гликозилперхлораты [7, 28—31] и в последнее время 1-О-трифторметилаты [32]) нашли применение в олигосахаридном синтезе.

В качестве гликозилирующего агента в синтезе дисахаридов, содержащих  $\alpha$ -*L*-фукозильный остаток, нами был выбран бромид (XIX), показавший высокую стереоспецифичность при метанолизе. При действии на ДЦП-эфир, образующийся из 2-ацетиамидо-3,4-ди-*O*-ацетил-2-дезоксид- $\alpha$ -бензил-*D*-глюкопиранозид (XI) [33], эквимолярных количеств бромида (XIX) и AgClO<sub>4</sub> был получен защищенный дисахарид (XXIX) с выходом 30%. Деацетилирование последнего по Земплеру привело к известному [11] производному дисахарида (XXX), кислотный гидролиз которого дает 2-*O*-бензил-*L*-фукозу и гликозид (VI). В результате каталитического гидрирования (XXX) был получен дисахарид (XXXI). ГЖХ полиола, полученного боргидридным восстановлением (XXXI), показала, что продукт гликозилирования содержит  $\geq 99\%$   $\alpha$ -связанного дисахарида.

Невысокий выход продукта (XXIX) может быть лишь частично объяснен неустойчивостью бромида (XIX) в процессе его получения и выделения (действительно, примеси во вводимом в реакцию бромиде (XIX) по ТСХ составляли не более 20%). Основную причину следует, очевидно, искать в побочных превращениях гликозилперхлората во время гликозилирования. Поэтому в синтезе защищенного дисахарида (XXXII) с (1 → 4)-связью мы применяли двукратный избыток гликозилирующего агента — бромида (XIX) с AgClO<sub>4</sub>, по отношению к гликозилируемому компоненту (VIII). Целевой продукт конденсации (XXXII), полученный в таких условиях с выходом 67%, далее деацетилювали по Земплеру и после каталитического гидрирования был получен известный [6] дисахарид (XXXIV), гомогенный по данным бумажной хроматографии. Для определения аномерного состава продуктов гликозилирования реакционную массу восстанавливали NaBH<sub>4</sub> и в виде ТМС-эфиров анализировали методом ГЖХ, показавшим соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -связанных дисахаридов 92 : 8.



(XXIX), (XXXII) R = CH<sub>2</sub>Ph, R' = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, R'' = Ac  
 (XXX), (XXXIII) R = CH<sub>2</sub>Ph, R' = R'' = H  
 (XXXI), (XXXIV) R = R' = R'' = H

Таким образом, использование бромидов (XIX) в условиях синтеза олигосахаридов ДЦП-методом приводит с высокой стереоселективностью к образованию  $\alpha$ -L-фукозильных связей независимо от реакционной способности и пространственного положения гидроксильных групп спиртового компонента.

### Экспериментальная часть

Температуры плавления (исправленные) определяли на приборе «Boetius» (ГДР). Оптические вращения измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 141» (США) при 20–22°. Спектры ПМР снимали на приборе «Varian XL-100» (США) при 100 МГц в ДМСО- $d_6$  с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. ТСХ проводили на пластинках «Силуфол UV-254» (Chemapol, ЧССР) или (для ДЦП-эфиров) на нейтральной  $Al_2O_3$  (Woelm, ФРГ) в системах хлороформ — ацетон, 3 : 1 (А), хлороформ — ацетон, 1 : 1 (Б), эфир — метанол, 30 : 1 (В), хлороформ — метанол, 4 : 1 (Г). Пятна обнаруживали нагреванием при 180–200° (на силуфол) или 20%-ной  $H_2SO_4$  в метаноле с последующим нагреванием при 100–120° (на  $Al_2O_3$ ). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле L 100–160 мкм (Chemapol, ЧССР); БХ — на бумаге FN-1 (ГДР) в системе изоамиловый спирт — пиридин — вода, 5 : 5 : 4, ГЖХ выполнена на хроматографе «Hewlett Packard 5710А» (США) с пламенно-ионизационным детектором; колонки 200 × 0,4 см с 3% OV-17 на хромосорбе G или 300 × 0,3 см с 3% SE-30 на хромосорбе W. Растворители упаривали в вакууме при температуре 30–35°.

*2-Ацетамидо-2-дезоксид-4,6-О-этилиден- $\alpha$ -бензил-D-глюкопиранозид (IV).* К суспензии 10,0 г 2-ацетамидо-2-дезоксид- $\alpha$ -бензил-D-глюкопиранозид (VI) [33] в смеси 50 мл ацетонитрила и 30 мл паральдегида прибавляли 1,5 мл конц. HCl и перемешивали до полного растворения и начала кристаллизации продукта. Смесь выдерживали 24 ч, разбавляли 150 мл эфира, осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Получено 7,1 г (66%) хроматографически чистого производного (IV). Маточный раствор упаривали до 50 мл, разбавляли 150 мл хлороформа, нейтрализовали насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , промывали водой и высушивали. Остаток после упаривания перекристаллизовали из смеси бензол — этанол и получили дополнительно 1,25 г соединения (IV), суммарный выход 76%, т. пл. 227,5–228° (ацетон),  $[\alpha]_D^{+113}$  (с 0,77; хлороформ), ТСХ:  $R_{(IX)}$  0,25 (А). Найдено, %: С 60,74; Н 6,77; N 4,17.  $C_{17}H_{23}NO_6$ . Вычислено, %: С 60,52; Н 6,87; N 4,15.

*2-Ацетамидо-2-дезоксид-3-О-(2,3-дифенил-2-циклопропен-1-ил)-4,6-О-этилиден- $\alpha$ -бензил-D-глюкопиранозид (V).* К смеси 0,67 г соединения (IV) и 0,30 мл симм-коллидина в 15 мл абс. ацетонитрила при 40° и перемешивании добавляли 0,62 г ПХ ДЦП [34] и перемешивание продолжали 16 ч. Смесь выдерживали 2 сут при 0–5°, осадок отфильтровывали, промывали 2 мл ацетонитрила и абс. эфиром. Получено 0,80 г (76%) кристаллического производного (V),  $R_f$  0,60 ( $Al_2O_3$ , хлороформ — ацетон, 12 : 1), содержащего следы исходного соединения (IV). Перекристаллизация ДЦП-эфира (V) из абс. ацетонитрила не приводит к более чистому (по ТСХ) продукту.

*Ацетилирование 2-ацетамидо-2-дезоксид- $\alpha$ -бензил-D-глюкопиранозид (VI).* 24,9 г гликозида (VI) ацетилировали хлористым ацетилом, как описано ранее [10]. Реакционную смесь хроматографировали на силикагеле, вымывая продукты смесью хлороформ — ацетон с повышением содержания ацетона до 50%. Выделено 8,6 г (24%) три-О-ацетата (XI), т. пл. 109–110° (водн. этанол),  $[\alpha]_D^{+109}$  (с 0,7; хлороформ) (ср. [10, 35]); 15,6 г (49%) 3,6-ди-О-ацетата (VIII), т. пл. 103,5–105° (хлороформ — эфир),  $[\alpha]_D^{+85}$  (с 1, хлороформ) (ср. [10]), ТСХ:  $R_{(IX)}$  0,79 (Б); 4,3 г (14%) 4,6-ди-О-ацетата (VII), т. пл. 108–110° (хлороформ — эфир),  $[\alpha]_D^{+86}$  (с 1,23; хлороформ), ТСХ:  $R_{(IX)}$  0,54 (Б), ПМР ( $\delta$ , м. д.): 7,90 д

(4 Н,  $J_{\text{NH},2}$  8 Гц, NH), 7,28—7,44 м (5Н, Ph), 5,18 д (1Н,  $J_{1,2}$  4 Гц,  $H_{(1)}$ ), 1,85 с, 2,01 с, 2,04 с (9Н, 2 ОАс + NАс) и 1,1 г (4%) 6-О-ацетата (X), т. пл. 135—136° (этилацетат — эфир),  $[\alpha]_D +177^\circ$  (с 1,25; вода), ТСХ:  $R_{(IX)}$  0,24 (Б), ПМР: 7,79 д (1Н,  $J_{\text{NH},2}$  8 Гц, NH), 7,26—7,40 м (5Н, Ph), 5,24 д (1Н,  $J_{1,2}$  5 Гц,  $H_{(1)}$ ), 1,84 с, 2,04 с (6Н, ОАс + NАс). Для ацетата (VII) найдено, %: С 57,78; Н 6,34; N 3,60.  $C_{19}H_{25}NO_3$ . Вычислено, %: С 57,71; Н 6,36; N 3,64. Для моноацетата (X) найдено, %: С 57,83; Н 6,62; N 3,96.  $C_{17}H_{23}NO_7$ . Вычислено, %: С 57,78; Н 6,56; N 3,96.

2-Ацетамидо-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-2-дезоксид-4,6-О-этилиден-α-бензил-D-глюкопиранозид (XIII). а) К суспензии 0,75 г ДЦП-эфира (V) в 20 мл абс. бензола при 50° и перемешивании прибавляли 0,58 г α-ацетобромгалактозы (I) и раствор 0,29 г  $AgClO_4$  в 3 мл бензола. Перемешивание продолжали 30 мин при 50°, массу обрабатывали 0,2 мл пиридина, осадок отфильтровывали, промывали бензолом и хлороформом и объединенный фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (2,5 × 22 см) и смесью хлороформ — этилацетат (до 40% этилацетата), вымывали 0,43 г (45%) защищенного дисахарида (XIII), т. пл. 174,5—175,5° (эфир),  $[\alpha]_D +68^\circ$  (с 0,6; хлороформ), ТСХ:  $R_{(IX)}$  0,78 (А), 0,72 (В). Найдено, %: С 56,11; Н 6,19; N 2,42.  $C_{31}H_{41}NO_{15}$ . Вычислено, %: С 55,77; Н 6,19; N 2,10.

б) Суспензию 1,01 г этилиденового производного (IV) в 20 мл абс. бензола обрабатывали последовательно 0,44 мл симм-коллидина и 0,96 г ПХ ДЦП при 50° и перемешивании. К смеси через 30 мин прибавили 1,36 г бромида (I) и раствор 0,68 г  $AgClO_4$  в 15 мл бензола. После 30 мин перемешивания при 50° смесь обрабатывали, как указано выше, и хроматографированием в аналогичных условиях выделили 0,60 г (30%) продукта (XIII), т. пл. 174—175°, идентичного описанному выше.

2-Ацетамидо-3-О-(β-D-галактопиранозил)-2-дезоксид-α-бензил-D-глюкопиранозид (XV). Раствор 0,30 г защищенного дисахарида (XIII) в 3 мл 60%-ной уксусной кислоты нагревали при 100° до полного исчезновения исходного соединения (XIII) по ТСХ (~2 ч). Раствор упаривали досуха, отгоняли с водой и обрабатывали 5 мл метанола, содержащего 0,5 мл триэтиламина. Через сутки смесь упаривали досуха, отгоняли с толуолом и остаток кристаллизовали из смеси метанол — эфир. Получено 0,15 г (71%) гликозида (XV), т. пл. 252—253,5° (метанол),  $[\alpha]_D +91^\circ$  (с 0,4; метанол), ТСХ:  $R_{(VI)}$  0,54 (хлороформ — метанол, 2 : 1). По данным [1]: т. пл. 243—245°,  $[\alpha]_D^{22} +101^\circ$  (с 1,03; этанол).

2-Ацетамидо-4,6-О-бензилиден-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-2-дезоксид-α-бензил-D-глюкопиранозид (XII). К суспензии 0,80 г бензилиденового производного (II) [35] и 0,29 мл симм-коллидина в 20 мл абс. бензола постепенно при перемешивании прибавляли 0,64 г ПХ ДЦП. Загустевшую массу перемешивали 30 мин при 50°, образование ДЦП-эфира (III) контролировали ТСХ ( $Al_2O_3$ , хлороформ). К смеси затем прибавляли растворы 0,90 г бромида (I) и 0,64 г  $AgClO_4$  в бензоле. Через 30 мин смесь обрабатывали, как описано в синтезе этилиденового производного (XIII), и хроматографировали на  $Al_2O_3$  (акт. IV ст.). Смесью эфир — ацетон (до 10% ацетона) вымыто 0,12 г (8%) защищенного дисахарида (XII), т. пл. 171—173° (эфир),  $[\alpha]_D +35^\circ$  (с 0,57; хлороформ), ТСХ:  $R_{(IX)}$  0,91 (А), 0,72 (В). По данным [1]: т. пл. 175—177°,  $[\alpha]_D^{20} +40^\circ$  (с 1,43; хлороформ).

2-Ацетамидо-4,6-ди-О-ацетил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-2-дезоксид-α-бензил-D-глюкопиранозид (XIV). Синтез ацетата (XIV) осуществляли аналогично предыдущим опытам, исходя из 0,90 г бромида (I), 0,45 г  $AgClO_4$ , 0,79 г ди-О-ацетата (VII), 0,64 г ПХ ДЦП и 0,29 мл симм-коллидина в 50 мл абс. бензола. Реакционную смесь после упаривания ацетиловали 4 мл уксусного ангидрида в 6 мл пиридина. Хроматографированием остатка на силикагеле (колонка 2,5 × 35 см) в системе эфир — метанол (до 5% метанола) выделено 0,51 г (35%) за-

щещенного дисахарида (XIV), т. пл. 172—173° (хлороформ — эфир),  $[\alpha]_D^{25} +49^\circ$  (с 0,51; хлороформ), ТСХ:  $R_{(IX)}$  0,74 (A), 0,41 (B). По данным [1]: т. пл. 175—176°,  $[\alpha]_D^{25} +45^\circ$  (с 1,22; хлороформ).

Деацетилирование производного (XIV) в водном метаноле с триэтил-амином дает гликозид (XV), идентичный описанному выше.

*O*-( $\beta$ -D-Галактопиранозил)-(1  $\rightarrow$  4)-*O*-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)-(1  $\rightarrow$  4)-2-ацетамидо-2-дезоксид- $\alpha$ -бензил-D-глюкопиранозид (XVII). К раствору ДЦП-эфира, полученного, как указано выше, из 0,79 г ди-*O*-ацетата (VIII), 0,64 г ПХ ДЦП и 0,29 мл *симм*-коллидина в 20 мл абс. бензола, при 50° и перемешивании прибавляли 1,54 г  $\alpha$ -ацетобромлактозы [36] и раствор 0,45 г  $\text{AgClO}_4$  в 5 мл бензола. Смесь обрабатывали, как описано в предыдущих опытах, высушивали и ацетилировали 5 мл уксусного ангидрида в 10 мл пиридина. После стандартной обработки смесь хроматографировали на силикагеле (колонка 2,5  $\times$  40 см), элюируя системой бензол — ацетон (до 25% ацетона). Выделено 0,55 г (27%) ацетилированного производного (XVI),  $[\alpha]_D +41^\circ$  (с 0,77; хлороформ), ТСХ:  $R_{(IX)}$  0,50 (A), 0,13 (B). Рехроматографированием смешанных фракций, содержащих соединение (XVI), получено дополнительно 0,30 г ацетата (XVI), суммарный выход 42%.

Раствор 0,44 г ацетата (XVI) в 5 мл абс. метанола обрабатывали 0,3 мл 1 М  $\text{MeONa}$ , осадок через 4 ч отфильтровывали и промывали смесью метанол — эфир. Выход хроматографически однородного гликозида трисахарида (XVII) 0,24 г (87%), т. пл. 310—311° (разл., из водного ацетонитрила),  $[\alpha]_D +76^\circ$  (с 0,44; вода), ТСХ:  $R_{\text{ГЛЮНАС}}$  0,83 (хлороформ — этанол — вода, 5 : 5 : 1). Найдено, %: С, 49,38; Н 6,50; N 2,26.  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_{16} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 49,61; Н 6,63; N 2,14. При окислении гликозида (XVII) 0,01 М  $\text{KIO}_4$  при 20—25° за 4 сут поглощается 2,9 экв.  $\text{IO}_4^-$  (расход  $\text{KIO}_4$  определяли спектрофотометрически при 310 нм).

*O*-( $\beta$ -D-Галактопиранозил)-(1  $\rightarrow$  4)-*O*-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)-(1  $\rightarrow$  4)-2-ацетамидо-2-дезоксид-D-глюкоза (XVIII). 50 мг гликозида (XVII) гидрировали 20 ч в 2 мл 60%-ного метанола над 10%-ным Pd/C при 20—25°. Катализатор отфильтровывали, фильтрат выпаривали досуха, высушивали отгонкой со смесью метанол — бензол и получали в остатке 37 мг хроматографически однородного трисахарида (XVIII), т. пл. 200—203° (метанол),  $[\alpha]_D +24 \rightarrow +15^\circ$  (с 0,35; вода), БХ:  $R_{\text{Gal}}$  0,50,  $R_{\text{Лактоза}}$  0,85.

3,4-Ди-*O*-ацетил-2-*O*-бензил- $\alpha$ -L-фукопиранозилбромид (XXII). 50 мг 2-*O*-бензил-L-фукозы [11] ацетилировали смесью 0,5 мл уксусного ангидрида и 0,5 мл пиридина при 20—25°. Смесь упаривали досуха и полученный в виде сиропа хроматографически однородный ацетат,  $[\alpha]_D -42^\circ$  (с 0,52; хлороформ), обрабатывали 2 мл уксусной кислоты, насыщенной HBr. Через 1 ч смесь выпаривали, остатки HBr удаляли отгонкой с толуолом. Получено 80 мг (100%) бромида (XXII), сироп,  $[\alpha]_D -112^\circ$  (с 0,85; хлороформ), ТСХ:  $R_f$  0,7 (бензол — эфир, 1 : 1) со следами более полярной примеси. Неочищенный бромид (XXII) использовали в мета-нолизе.

Метанолиз бромидов (XIX)—(XXII). К смеси 10 мкл метанола, 33 мкл *симм*-коллидина и 80 мг ПХ ДЦП в 0,5 мл абс. бензола через 15 мин после ее приготовления прибавляли при 50° бензолные растворы бромидов (XIX) [11], (XX) [16], (XXI) [15] или (XXII) (125, 150, 85 или 100 мг соответственно) и раствор 50 мг  $\text{AgClO}_4$  в 2 мл абс. бензола. Через 20 мин реакция полностью завершается (контроль ТСХ в системах с различным соотношением бензол — эфир). Осадок отфильтровывали, промывали хлороформом и фильтрат анализировали ГЖХ, сравнивая с известными образцами. Продукты метанолиза бромида (XIX) деацетилировали  $\text{MeONa}$  в метаноле, обрабатывали обычным образом и ацетилировали уксусным ангидридом в пиридине. Анализ аномерного состава продуктов метанолиза осуществляли на колонке с OV-17 при 230° для фукозидов (XXIII), (XXIV) и (XXVI) и при 210° для фукозида (XXV).



2-Ацетамидо-6-О-(2-О-бензил- $\alpha$ -L-фукопиранозил)-2-дезоксид- $\alpha$ -бензил-D-глюкопиранозид (XXX). К раствору ДЦП-эфира, полученному из 0,24 г ди-О-ацетата (XI) [33], 0,19 г ПХ ДЦП и 0,09 мл *симм*-коллидина в 5 мл абс. бензола, при 50° и перемешивании прибавляли бензольный раствор неочищенного бромида (XIX), полученный из 0,38 г 2-О-бензил-1,3,4-три-О-(*n*-нитробензоил)-L-фукопиранозы [11], и раствор 0,12 г AgClO<sub>4</sub> в 2 мл бензола. После 40 мин перемешивания смесь обрабатывали, как описано выше, и остаток хроматографировали на силикагеле. Системой бензол — эфир (1 : 1) с повышением содержания метанола до 2% вымыто 0,17 г (30%) защищенного дисахарида (XXIX), ТСХ: R<sub>(XI)</sub> 2,3 (B). После дезацетилирования соединения (XXIX) по Земплону раствор нейтрализовали уксусной кислотой, разбавляли водой и промывали эфиром. Водный слой упаривали. В остатке получили 0,06 г хроматографически однородного продукта (XXX), т. пл. 195—198° (этанол — эфир), [α]<sub>D</sub> +27° (с 0,4; этанол), ТСХ: R<sub>(VI)</sub> 1,37 (Г). По данным [11]: т. пл. 198—202°, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +28,6° (с 0,5; этанол).

При гидролизе гликозида (XXX) 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 90° в течение 1 ч идентифицированы 2-О-бензил-L-фукоза и гликозид (VI) со следами N-ацетил-D-глюкозамина (ТСХ: система Г). Гидрирование гликозида (XXX) над 10%-ным Pd/C в водном метаноле в течение 2 сут приводит к 2-ацетамидо-2-дезоксид-6-О-( $\alpha$ -L-фукопиранозил)-D-глюкозе (XXXI), БХ: R<sub>Глс</sub> 0,65, R<sub>ГлсNAc</sub> 0,70. Дисахарид (XXXI) восстанавливали NaBH<sub>4</sub> в воде и после стандартной обработки полученный полиол анализировали в виде ТМС-производного (ГЖХ: SE-30, 270°). Пик с временем удерживания относительно сахарозы T<sub>сукр</sub> 1,77 соответствует  $\alpha$ -L-аномеру, тогда как  $\beta$ -L-аномер (T<sub>сукр</sub> 2,09) присутствует в количестве <1%.

2-Ацетамидо-2-дезоксид-4-О-( $\alpha$ -L-фукопиранозил)-D-глюкоза (XXXIV). Аналогично предыдущему опыту из 0,40 г ди-О-ацетата (VIII), 0,29 г ПХ ДЦП, 0,145 мл *симм*-коллидина, 1,10 г неочищенного бромида (XIX) и 0,42 г AgClO<sub>4</sub> получили после хроматографии на силикагеле в системе хлороформ — ацетон (8 : 1) 0,62 г (67%) защищенного дисахарида (XXXII), ТСХ: R<sub>(VIII)</sub> 1,8 (B). Дезацетилированием 0,50 г соединения (XXXII) по Земплону получили 0,29 г хроматографически однородного гликозида (XXXIII), ТСХ: R<sub>(VI)</sub> 1,71 (Г). Кислотный гидролиз гликозида (XXXIII) в описанных выше условиях дает 2-О-бензил-L-фукозу и гликозид (VI), идентифицированные ТСХ (система Г). 0,12 г гликозида (XXXIII) гидрировали в метаноле над Pd/C и выделили 0,09 г аморфного дисахарида (XXXIV), [α]<sub>D</sub> -93° (с 0,38; 50%-ный метанол); БХ: R<sub>Глс</sub> 0,71, R<sub>ГлсNAc</sub> 0,76. По данным [6]: т. пл. 194—196°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -79 → -99° (с 0,8; 50%-ный метанол).

Реакционную смесь, полученную на стадии гликозилирования, дезацетилировали по Земплону, гидрировали над Pd/C и восстанавливали NaBH<sub>4</sub>, как описано выше. Полученные полиолы анализировали ГЖХ (SE-30, 270°). Пики с T<sub>сукр</sub> 1,47 и 1,80 соответствуют  $\alpha$ -L- и  $\beta$ -L-аномерам дисахаридов (92 : 8).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Flowers H. M., Jeanloz R. W. (1963) J. Org. Chem., 28, 1377—1379.
2. Lemieux R. U., Driguez H. (1975) J. Amer. Chem. Soc., 97, 4063—4069.
3. Lemieux R. U., Bundle D. R., Baker D. A. (1975) J. Amer. Chem. Soc., 97, 4076—4083.
4. Augé C., Veyrières A. (1976) Carbohydr. Res., 46, 293—298.
5. Shaban M. E., Jeanloz R. W. (1971) Carbohydr. Res., 20, 399—405.
6. Jacquinet J.-C., Sinaÿ P. (1975) Carbohydr. Res., 42, 251—258.
7. Khorlin A. Ya., Nesmeyanov V. A., Zurabyan S. E. (1975) Carbohydr. Res., 43, 69—77.
8. Зурабян С. Э., Несмеянов В. А., Хорлин А. Я. (1975) Изв. АН СССР. Сер. хим., 1421—1423.

9. Holmquist L. (1970) *Acta chem. scand.*, **24**, 173—178.
10. Зурабян С. Э., Лопанцева Е. Н., Хорлин А. Я. (1973) *Докл. АН СССР*, **210**, 1216—1219.
11. Dejter-Juszynski M., Flowers H. M. (1972) *Carbohydr. Res.*, **23**, 41—45.
12. Dejter-Juszynski M., Flowers H. M. (1973) *Carbohydr. Res.*, **28**, 61—74.
13. Dejter-Juszynski M., Flowers H. M. (1973) *Carbohydr. Res.*, **30**, 287—292; (1974) *Carbohydr. Res.*, **37**, 75—79; (1975) *Carbohydr. Res.*, **41**, 308—312.
14. Matta K. L., Johnson E. A. Z., Barlow J. J. (1974) *Carbohydr. Res.*, **32**, 396—399, 418—422.
15. Flowers H. M., Levy A., Sharon N. (1967) *Carbohydr. Res.*, **4**, 189—195.
16. Dejter-Juszynski M., Flowers H. M. (1971) *Carbohydr. Res.*, **18**, 219—226.
17. Lemieux R. U., Hendriks K. B., Stick R. V., James K. (1975) *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 4056—4062.
18. Casón - Fuertes M. E., Martín-Lomas M. (1975) *Carbohydr. Res.*, **43**, 51—56.
19. Kronzer F. J., Schuerch C. (1974) *Carbohydr. Res.*, **34**, 71—78.
20. Igarashi K., Irisawa J., Honma T. (1975) *Carbohydr. Res.*, **39**, 213—225.
21. Kronzer F. J., Schuerch C. (1973) *Carbohydr. Res.*, **27**, 379—390.
22. Eby R., Schuerch C. (1974) *Carbohydr. Res.*, **34**, 79—90.
23. Lucas T. J., Schuerch C. (1975) *Carbohydr. Res.*, **39**, 39—45.
24. Kronzer F. J., Schuerch C. (1974) *Carbohydr. Res.*, **33**, 273—280.
25. Eby R., Schuerch C. (1975) *Carbohydr. Res.*, **39**, 33—38.
26. Eby R., Schuerch C. (1974) *Macromolecules*, **7**, 397—398.
27. Eby R., Schuerch C. (1976) *Carbohydr. Res.*, **50**, 203—214.
28. Brederick H., Wagner A., Faber G., Ott H., Rauther J. (1959) *Chem. Ber.*, **92**, 1135—1139.
29. Igarashi K., Irisawa J., Honma T. (1975) *Carbohydr. Res.*, **39**, 341—343.
30. Дмитриев Б. А., Черняк А. Я., Байрамова Н. Э. (1975) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 142—148.
31. Kováč P., Palovčik R. (1977) *Carbohydr. Res.*, **54**, C11—C13.
32. Hanessian S., Vanoub J. (1977) *Carbohydr. Res.*, **53**, C13—C16.
33. Шульман М. Л., Абрамова Г. В., Пискаева В. Н., Хорлин А. Я. (1971) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 630—632.
34. Farnum D. G., Burr M. (1962) *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 2651.
35. Gross P. H., Jeanloz R. W. (1967) *J. Org. Chem.*, **32**, 2759—2763.
36. Fischer E., Fischer H. (1910) *Ber.*, **43**, 2521—2536.

Поступила в редакцию  
6.IX.1977

После доработки  
13.X.1977

**SYNTHESIS OF 3-O-( $\beta$ -D-GALACTOPYRANOSYL)-, 6-O-( $\alpha$ -L-FUCOPYRANOSYL)-,  
AND 4-O-( $\alpha$ -L-FUCOPYRANOSYL)-N-ACETYL-D-GLUCOSAMINE  
BY DIPHENYLCYCLOPROPENYL METHOD**

ZURABYAN S. E., KOLOMEER G. G., KHORLIN A. Ya.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,  
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The derivatives of disaccharide 3-O-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-N-acetyl-D-glucosamine and trisaccharide 4-O-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-(1  $\rightarrow$  4)-O-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1  $\rightarrow$  4)-N-acetyl-D-glucosamine were synthesized using diphenylcyclopropenyl method of glycosylation. This method is also applicable for stereospecific synthesis of  $\alpha$ -L-fucosides, which was demonstrated by preparing the disaccharides 6-O-( $\alpha$ -L-fucopyranosyl)-N-acetyl-D-glucosamine and 4-O-( $\alpha$ -L-fucopyranosyl)-N-acetyl-D-glucosamine.