



УДК 547.458.057

СИНТЕЗ КАПСУЛЯРНОГО ПОЛИСАХАРИДА *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, ТИП 14

1. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНОГО ТЕТРАСАХАРИДНОГО ПОВТОРЯЮЩЕГОСЯ ЗВЕНА

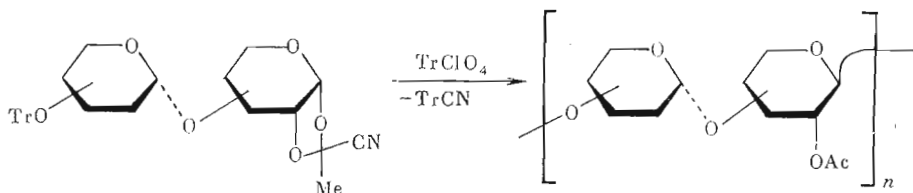
Нифантьев Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К.

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва*

Осуществлен синтез разветвленного тетрасахарида, производного повторяющегося звена капсулярного полисахарида *Streptococcus pneumoniae*, тип 14, путем конденсации 1,2-O-(1-циано)этилиденового производного лактозы и 6-O-третилированного метиллактозаминида.

Бактериальные полисахариды (капсулярные полисахариды, O-антигенные полисахариды липополисахаридов, тейхоевые кислоты) представляют собой важный класс биополимеров, обладающих широким спектром специфической биологической активности. Исследования бактериальных полисахаридов помимо традиционных путей, а именно установления их структуры и синтеза фрагментов, в последнее время ведутся еще в двух направлениях — в области химико-ферментативного и химического синтеза [1]. Последний основан на регио- и стереоспецифической поликонденсации бифункциональных мономеров — третилированных 1,2-O-(1-циано)этилиденовых (CNEd) производных моно- или олигосахаридов, являющихся производными повторяющегося звена полисахаридов (схема 1). С помощью этого метода был успешно осуществлен синтез линейных O-антигенных гетерополисахаридов *Salmonella newington* (и его аналога) [2] и *Shigella flexneri* [3].

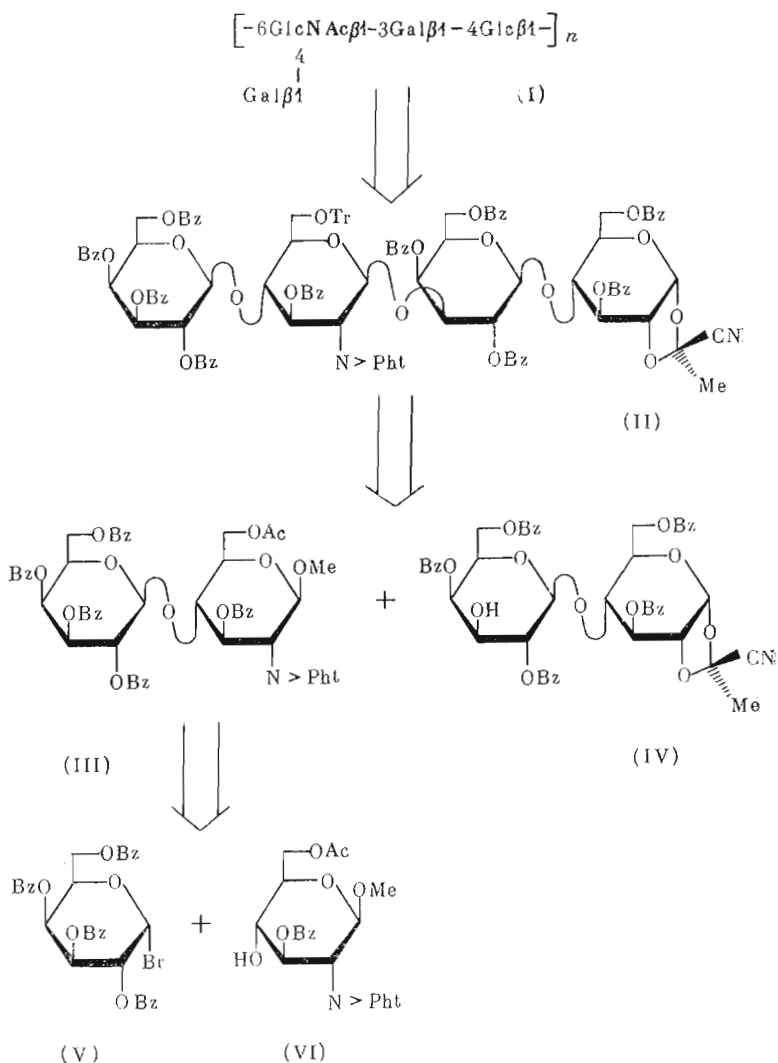
Схема 1



В развитие указанного метода синтеза полисахаридов мы осуществили первый синтез регулярного разветвленного полисахарида, отвечающего по структуре капсулярному полисахариду *Streptococcus pneumoniae*, тип 14. Согласно данным [4], этот полисахарид построен из тетрасахаридных повторяющихся звеньев (I). Ретросинтетический анализ показал возможность синтеза полимера (I) поликонденсацией мономера (II). Последний мог быть получен из двух дисахаридных блоков: O-бензоилированного производного лактозаминида (III), имеющего в качестве «временной» защиты ацетильную группу при O-6, и бензоилированного 1,2-O-(1-циано)этилиденового производного лактозы (IV) со свободной гидроксильной группой при C-3' (схема 2). Наиболее удобным путем получения лактозаминида (III) представлялась конденсация бензобромгалактозы (V) с метил-6-O-ацетил-3-O-бензоил-2-дезоксид-2-фталимидо-β-D-глюкопиранозидом (VI). При анализе, приведенном на схеме 2, учитывалось, что CNEd-производные сахаров со свободной гидроксильной группой

можно с успехом гликозилировать [5], что оптимальной защитой аминогруппы при гликозилировании CNEd-производными сахаров является фталоильная [6] и что О-ацетильная группа может быть легко избирательно удалена в присутствии О-бензоильной [7]. Кроме этого учитывалось также, что применение О-ацетильных и О-бензоильных защит при гликозилировании CNEd-производными сахаров предпочтительнее применения бензильных [8] и что удаление О-ацетильных, О-бензоильных и N-фталоильных групп при получении свободного полисахарида может быть проведено в одну стадию с помощью гидразинолиза.

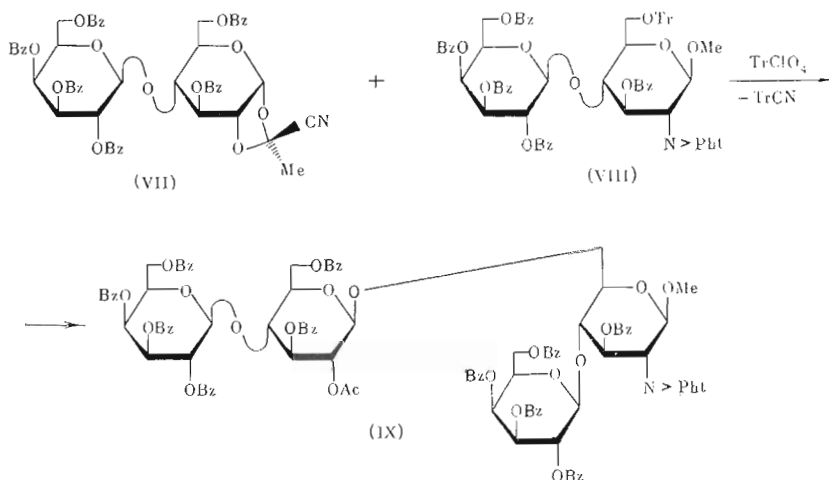
Схема 2



При поликонденсации мономера (II) должна образовываться (1→6)-гликозидная связь между остатками глюкозы и глюкозамина, которая в природном полисахариде имеет β-конфигурацию. До наших исследований в литературе не было описано примеров гликозилирования и тем более лактозилирования глюкозамина или лактозамина по О-6 с помощью CNEd-производных. Поэтому, чтобы оценить, будет ли поликонденсация мономера (II) проходить достаточно эффективно и 1,2-транс-стереоспецифично, необходимо было провести реакцию гликозилирования, которая моделировала бы элементарный акт построения гликозидной связи в процессе поликонденсации мономера (II). С этой целью мы осуществили синтез производного повторяющегося звена полисахарида (I), разветвлен-

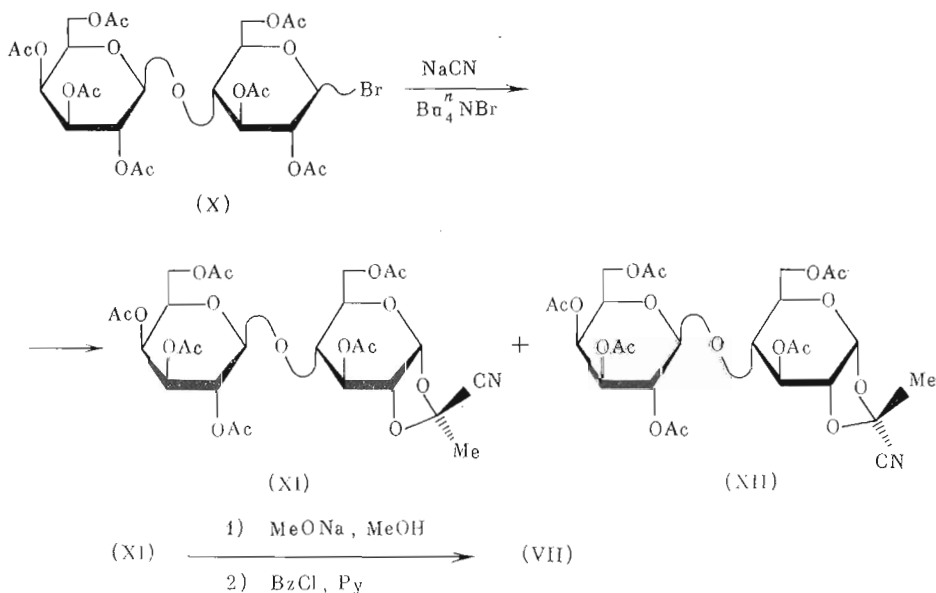
ного тетрасахарида (IX), используя в качестве гликозилирующего агента бензилированную CNEd-лактозу (VII), а в качестве гликозил-акцептора — тритилированное производное лактозаминида (VIII), которые моделируют соответствующие участки мономера (II) (схема 3).

Схема 3



Гексабензоат (VII) был получен в три стадии из ацетобромлактозы (X) (схема 4). Сначала бромид (X) действием цианида натрия в условиях общего метода синтеза CNEd-производных нейтральных сахаров [9] превращали с выходом 74% в смесь диастереомерных ацеталей (XI) и (XII). Производное (XI) далее подвергали дезацетилированию действием каталитического количества метилата натрия в метаноле, а затем исчерпывающему бензилированию с помощью бензоилхлорида в пиридине и получали соединение (VII).

Схема 4



Строение CNEd-производных (VII), (XI) и (XII) установлено с помощью спектроскопии ^1H - и ^{13}C -ЯМР (табл. 1, 2). В спектрах этих соединений имелись полные наборы сигналов, отвечающие их структурам. В частности, в спектрах ^1H -ЯМР имелись сигналы этилиденной CH_2 -группы, а в спектрах ^{13}C -ЯМР — сигналы атомов углерода $\text{CH}_3 - \text{C} - \text{CN}$,

Данные спектров ¹H-ЯМР СНЕд-производных (VII), (XI) и (XII)

Соединение	Остаток *	Химические сдвиги (δ, м. д.)										C(CN)/CH ₂	СОСН ₂
		H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b					
(VII) **	A	5,85 д	4,42 ддд	6,10 уд	4,40 удт	3,91 ддд	4,10 дд	4,33 дд			1,99		
	B	5,17 д	5,84 дд	5,64 дд	5,95 дд	4,54 удт	4,48 дд	4,65 дд					
(XI) ^v	A	5,76 д	4,39 ддд	5,61 дд	3,64 дт	3,78 ддд	4,08 дд	4,21 дд			1,93	1,98-	
	B	4,50 д	5,17 дд	5,01 дд	5,38 дд	3,96 уд	4,14 д	4,44 д				2,17	
(XII)	A	5,66 д	4,37 дд	5,57 удт	3,77 дд	***	***	4,42 уд			1,73	4,97-	
	B	4,65 д	5,17 дд	5,02 дд	5,37 дд	3,96 удт	***	***				2,18	

Константы спин-спинового взаимодействия (J, Гц)

Соединение	Остаток *	Константы спин-спинового взаимодействия (J, Гц)									
		J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a, 6b}	J _{3,4}		
(VII)	A	4,9	3,0		8,9	4,0	1,9	12,0	11		
	B	7,8	10,1	<1	<1	5,0	5,0	8,4			
(XI)	A	5,0	2,7	4,1	9,2	5,7	2,5	12,0	<1		
	B	7,6	10,4	3,1	1,2	6,6	6,6	<1			
(XII)	A	4,5	3,2	3,5	8,9			9,9			
	B	7,9	10,0	3,5	1,3						

* A — Glc, B — Gal.

** δ_{C,H₂}, 7,12—8,16 м. д.*** 4,06—4,23, м. 4H: H-5^A, H-6^{Aa}, H-6^{Ba} и H-6^{Bb}.

Данные спектров ^{13}C -ЯМР CNEd-производных лактозы (VII), (XI) и (XII) (δ, м. д.)

Соединение	Остаток*	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	$\text{CH}_3-\text{C}-\text{CN}$	COCH_3	$\text{C}=\text{O}$	C_6H_5
(VII)	А	97,5	73,5	69,0	76,6	67,8	62,9	24,0	99,3	116,6	164,5-
	Б	102,8	69,8	71,6	68,3	71,8	62,1				165,6
(XI)	А	97,2	73,9	69,1	77,1	67,4	63,1	24,0	99,1	116,5	20,4-
	Б	102,5	68,4	70,8	66,9	70,9	61,0				20,6
(XII)	А	97,4	75,0	70,0	75,7	69,5	62,7	26,8	100,5	116,7	20,3-
	Б	101,2	68,7	70,7	66,7	70,7	60,8				20,5

* А — Glc, Б — Gal.

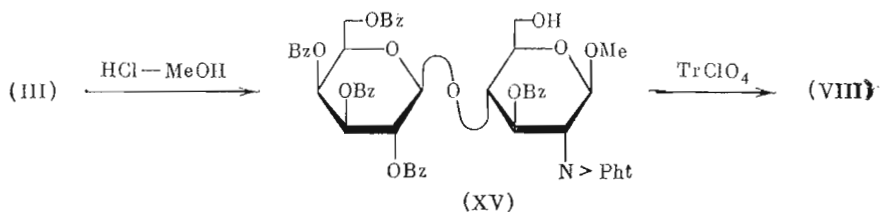
что подтверждает наличие в производных (VII), (XI) и (XII) (1-циано)-этилиденной группировки. *цис*-Сочленение диоксоланового и пирапозного циклов в ацетатах (VII), (XI) и (XII) следовало из невысоких значений констант $J_{1,2}$ (4,5–5,0 Гц). На 1,2-расположение (1-циано)этилиденной группы указывает, например, более слабopольное положение сигналов C-2 (73,5–75,0 м. д.), чем сигналов C-3 (69,0–70,0 м. д.), в спектрах ^{13}C -ЯМР производных (VII), (XI) и (XII). Различие величины химических сдвигов сигналов этилиденной CH_3 -группы в спектрах ^1H -ЯМР и сигналов атомов углерода $\text{CH}_3-\text{C}-\text{CN}$ в спектрах ^{13}C -ЯМР дисахаридов (XI) и (XII) свидетельствует о том, что они являются диастереомерами по C-2-атому диоксоланового цикла. Учитывая, что сигнал этилиденной CH_3 -группы в спектре ^1H -ЯМР соединения (XII) находится в более сильном поле, чем соответствующий сигнал в спектре изомера (XI), по аналогии с закономерностями, установленными для CNEd-производных *D*-глюкопиранозы [9, 10], ацетатам (XI) и (XII) приписано *эндо*- и *экзо*-расположение CH_3 -группы соответственно.

При сравнении величин вицинальных констант спин-спинового взаимодействия кольцевых протонов глюкопирапозных остатков в спектрах ^1H -ЯМР ацетатов (XI) и (XII) с соответствующими данными спектров ^1H -ЯМР 3,4,6-три-*O*-ацетил-1,2-*O*-[1-(*экзо*- и *эндо*-циано)этилиден]- α -*D*-глюкопирапоз (XIII) и (XIV), приведенных в работе [11], видно, что величины $J_{2,3}$ и $J_{3,4}$ в спектрах соединений (XI) и (XII) имеют меньшие значения, чем в спектрах производных (XIII) (2,9 и 2,5 Гц) и (XIV) (4,5 и 6,1 Гц). Это, видимо, является следствием уплощения конформации глюкопиранозного кольца в CNEd-производных (XI) и (XII) под влиянием галактопиранозного остатка при *O*-4.

В качестве исходного соединения для получения тритилового эфира (VIII) был использован лактозаминид (III), синтез которого подробно описан в следующем сообщении [12]. Избирательным дезацетилированием с помощью кислотного метанолиза [7] ацетат (III) был превращен в моногидроксильное производное (XV) (схема 5). Тритилирование последнего действием перхлората трифенилметилия в присутствии 2,4,6-коллина привело к агликоновому компоненту (VIII).

Строение моногидроксильного производного (XV) установлено с помощью спектроскопии ^1H - и ^{13}C -ЯМР с использованием данных спектров ацетата (III). На наличие свободной *OH*-группы при C-6 в дисахариде (XV) указывает более сильнопольное положение сигналов протонов H-6a и H-6b в спектре ^1H -ЯМР лактозаминида (XV), чем в спектре ацетата (III), а также и то, что в спектре ^{13}C -ЯМР спирта (XV) сигнал C-6 находится в более сильном поле, а сигнал C-5 — в более слабом поле, чем соответствующие сигналы в спектре ацетата (III) (табл. 3, 4).

Из спектров ЯМР тритилового эфира (VIII) (табл. 3, 4) нельзя было сделать однозначного вывода о том, что тритильная группа находится именно при *O*-6, так как в литературе отсутствуют систематизированные данные о влиянии тритилирования на величины химических сдвигов сигналов в спектрах ЯМР. Поэтому для подтверждения расположения тритильной группы было проведено детритилирование соединения (VIII) с



помощью 90% водной трифторуксусной кислоты. Указанная обработка привела к исходному моногидроксильному производному (XV), идентифицированному с помощью спектроскопии ^1H -ЯМР.

Из сравнения спектров ^{13}C -ЯМР ацетата (III) и тритилового эфира (VIII) видно, что замена ацетильной группы на тритильную сильно повлияла на величины химических сдвигов С-4 ($\Delta\delta$ $-3,6$ м. д.), С-5 ($\Delta\delta$ $+1,2$ м. д.) и С-1' ($\Delta\delta$ $-2,2$ м. д.). В дальнейшем эта спектральная закономерность была нами использована при подтверждении строения мономера (II) с помощью спектроскопии ^{13}C -ЯМР.

В результате гликозилирования ацеталем (VII) тритилового эфира (VIII), проведенного в присутствии 0,2 эквивалента перхлората трифенилметилия с использованием вакуумной техники [13], с выходом 84% был получен разветвленный тетрасахарид (IX), являющийся производным повторяющегося звена полисахарида (I). Строение этого соединения установлено с помощью спектроскопии ^1H и ^{13}C -ЯМР (табл. 3, 4) с использованием данных спектров дисахарида (XV). В спектре ^{13}C -ЯМР тетрасахарида (IX) сигнал С-6 остатка глюкозамина находится на 7,7 м. д. в более слабом поле, а сигнал С-5 того же остатка — на 0,9 м. д. в более сильном поле, чем сигналы С-6 и С-5 глюкозамина в спектре дисахарида (XV). Это подтверждает то, что лактозилирование произошло, как и ожидалось, по О-6. Все величины констант $J_{\text{C-1, H-1}}$ в спектре ^{13}C -ЯМР соединения (IX) составляют 163,6 Гц, что свидетельствует о β -конфигурации как образовавшейся лактозил-лактозаминной связи, так и остальных трех гликозидных связей в тетрасахариде (IX). На это также указывает и величина химического сдвига сигнала С-1 остатка глюкозы (δ 101,2 м. д.).

Продукты реакции соединений (VII) и (VIII), оставшиеся после выделения тетрасахарида (IX) и имеющие близкие хроматографические подвижности, были специально исследованы с помощью спектроскопии ^{13}C -ЯМР. Было найдено, что в этих продуктах не содержится соединений с α -гликозидной связью (в работе [13] было показано, что чувствительность спектроскопии ^{13}C -ЯМР достаточно высока и позволяет, например, анализировать соотношение аномерных дисахаридов в смеси при содержании минорного до 2%). Последнее свидетельствует о том, что конденсация соединений (VII) и (VIII) протекала не только эффективно, но и стереоспецифично. Это создавало реальные предпосылки успешного проведения синтеза полисахарида (I) путем поликонденсации тетрасахаридного бифункционального мономера (II).

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на столбке Кюфлера. Оптическое вращение измеряли в хлороформе на поляриметре А1-ЕПН (СССР) при $20 \pm 2^\circ \text{C}$. Спектры ЯМР снимали на приборе Bruker WM-250 (ФРГ) (рабочие частоты 250 и 62,89 МГц по ^1H и ^{13}C соответственно) в дейтерохлороформе с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. При съемке спектров ^1H -ЯМР частично защищенных производных углеводов для исключения дополнительного увеличения мультиплетности сигналов атомов водорода за счет спин-спинового взаимодействия с протонами гидроксильных групп растворы образцов в дейтерохлороформе встряхивали в ампулах для съемки спектров ^1H -ЯМР с $\sim 0,1$ мл D_2O ; спектр записывался после полного расслоения получившейся смеси.

Нитрометан перегоняли над мочевиной (100 мм рт. ст.), дважды над P_2O_5 и затем над CaH_2 . Дихлорметан промывали конц. H_2SO_4 , водой, сушили CaCl_2 и перегоняли над CaH_2 . Эфир сушили CaCl_2 и перегоняли над LiAlH_4 . Бензол сушили CaCl_2

Данные спектров ¹H-ЯМР олигосахаридов (III), (VIII), (IX) и (XV)

Таблица 3

Соединение	Остаток *	Химические сдвиги (δ, м. д.)									
		H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	ОСН ₃	СОСН ₃	Ароматич.
(III)	A	5,34 д	4,42 дд	6,16 дд	4,13 дд	2*	4,21 дд	4,46 дд	3,41	1,96	7,10-
	B	4,87 д	5,71 дд	5,46 дд	5,76 уд	2*	3,68 дд	**	3,41	1,96	8,03
(VIII)	A	5,43 д	4,73 дд	6,15 дд	4,98 т	3,68 уд	3,33 уд	3,93 уд	3,53	-	7,11-
	B	5,08 д	5,56 дд	5,32 дд	5,83 уд	3,98 уд	3,33 уд	4,24 д	3,53	-	8,25
(IX)	A	5,31 д	4,46 дд	6,15 дд	4,08 т	3,85 уд	3*	3*	3,37	2,05	7,10-
	B	4,96 д	5,73 дд	5,53 дд	5,82 уд	3*	3*	3*	3,37	2,05	8,15
(XV)	B	4,45 д	5,26 дд	5,54 т	4,22 т	3,44 ддд	3*	4,52-4,58 м	3,42	-	7,12-
	Г	4,92 д	5,80 дд	5,46 дд	5,81 уд	3*	4*	3*	3,42	-	8,06
	A	5,35 д	4,43 дд	6,15 дд	4,28 уд	3,63 дт	4*	4*			
	B	5,05 д	5,72 дд	5,52 дд	5,78 уд	4,05 удд	3,67 дд	4*			

Константы спин-спинового взаимодействия (J, Гц)

Соединение	Остаток *	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a, 6b}
(III)	A	8,4	11,0	8,6	9,8	4,2	2,0	12,0
	B	7,8	10,2	3,3	<1	6,7	5,6	10,1
(VIII)	A	8,3	10,6	8,8	8,8	<1	<1	9,8
	B	7,8	10,2	3,1	<1	6,7	6,7	<1
(IX)	A	8,0	10,5	8,5	8,5	3,7	2,4	10,5
	B	7,7	10,1	2,9	<1	3,7	2,4	10,5
(XV)	Г	8,5	9,2	9,2	9,2	2,2	2,2	10,5
	А	7,1	10,1	3,2	<1	2,2	2,2	10,5
	А	8,3	10,8	8,8	9,5	7,5	6,7	10,5
	В	7,7	10,1	3,2	<1	7,5	6,7	10,5

* А — GlcN, В — Gal лактозамина, Г — Gal лактозы.

** 3,77—3,94 м, 3H: H-5A, H-5B, H-6Bb.

*** 3,58—3,82 м и 3,92—4,05 м, 8H: H-6Aa, H-6Ab, H-5B, H-6Ba, H-6Bb, H-5Г, H-6Ga, H-6Гa, H-6Гb.

*** 3,78—3,87 м, 3H: H-6Aa, H-6Ab, H-6Bb.

Данные спектров ^{13}C -ЯМР олигосахаридов (III), (VIII), (IX) и (XV) (δ, м. д.)

Соединение	Остаток *	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	OCH ₃	COCH ₃	Ароматич.	C=O	J _{C-1, H-1}
(III)	А	99,2	54,9	71,4	76,9	72,9	62,0	57,0	20,7	123,0–	164,9– ^б	158,7
	Б	101,2	70,2	71,9	67,6	71,4	60,9			133,5	170,4	158,7
(VIII) ^{2*}	А	98,9	55,2	71,4	73,3	74,1	61,6	56,4		123,5–	164,5–	
	Б	99,0	69,4	71,7	67,9	71,4	61,6			143,7	168,5	
(IX) ^{3*}	А	98,9	54,8	71,4	75,7	74,2	68,3	56,8		123,5–	164,7	163,6
	Б	101,1	70,3	71,8	67,6					134,0	169,4	163,6
	В	101,2	71,4	73,2 ^{4*}	77,7	73,0 ^{4*}	60,7		20,8			163,6
	Г	101,1	70,0	71,8	67,6							163,6
(XV)	А	99,4	55,1	71,4	75,9	75,1	60,6	57,0		123,5–	165,4–	
	Б	101,0	70,4	72,0	67,9	71,4	61,1			134,1	168,0	

* А — GlcN, Б — Gal лактозамин, В — Glc, Г — Gal лактозы.

^{2*} δ_{OCH_3} 86,6 м. д.

^{3*} Кроме приведенных в таблице в спектре имелись также сигналы при 61,4; 62,4; 71,1; 71,4 м. д., отвечающие, вероятно, соответственно C-6Г, C-6В, C-5Б и C-5Г, точное отнесение указанных сигналов провести не удалось.

^{4*} Отнесение сигналов может быть обратным.

и перегоняли над натрием. Хлороформ сушили CaCl_2 и перегоняли над P_2O_5 . Для всех опытов использовали свежеперегнанные растворители.

2,4,6-Коллидин перегоняли над КОН и затем над CaH_2 . Перхлорат трифенилметилля получали как указано в работе [14], для использования в качестве катализатора дополнительно очищали пересаживанием из абс. литромегана абс. эфиром в соответствии с работой [2]. Цианид натрия, препарат марки ч.д.а. (ЧССР), измельчали, сушили 10 ч над P_2O_5 в вакууме при 100°C . Бромид тетра-*n*-бутиламмония марки х.ч. (СССР) перекристаллизовывали из этилацетата.

Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках с сплугагелем Kieselgel-60 (Merck), вещества обнаруживали опрыскиванием 50–70%-ной H_2SO_4 с последующим нагреванием при 150°C . Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле L 40/100 мкм (ЧССР), используя градиентное элюирование от бензола к этилацетату.

3,6-Ди-*O*-ацетил-1,2-*O*-[1-(экто-циано)этилиден]- и 3,6-ди-*O*-ацетил-1,2-*O*-[1-(эндо-циано)этилиден]-4-*O*-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-галактопиранозил)-α-*D*-глокопираноза (XI) и (XII). К раствору 27,1 г (40 ммоль) смеси α- и β-изомеров октаацетата лактозы (получена ацетилированием лактозы с помощью ацетангидрида в пиридине, R_f 0,45 и 0,49 (бензол — этилацетат, 1 : 1)) в 50 мл сухого бензола прибавляли 80 мл 40% NH_4Br в ледяной уксусной кислоте и выдерживали 20 мин до полного исчезновения исходного (контроль с помощью ТСХ). Реакционную смесь выливали в 500 мл воды со льдом и затем экстрагировали 500 и 100 мл хлороформа. Экстракт промывали 300 мл ледяной воды, 300 мл холодного (5°C) насыщенного водного раствора NaHCO_3 и снова 300 мл ледяной воды. Органический раствор фильтровали через слой ваты и концентрировали. Остаток высушивали в вакууме и получили 27,5 г ацетобромлактозы (X), выход 98%, R_f 0,51 (бензол — этилацетат, 1 : 1) и 0,30 (бензол — этилацетат, 2 : 1). К раствору полученного бромида (X) в 50 мл абс. ацетонитрила прибавляли 10 г (204 ммоль) цианида натрия и 6,44 г (20 ммоль) бромида тетра-*n*-бутиламмония и затем перемешивали в темноте при 20°C в течение 50 ч. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли 1 л смеси хлороформ — гексан, 1 : 2, промывали водой (8×700 мл) и упаривали. Остаток наносили на слой Al_2O_3 (2×4 см) и смывали 300 мл смеси хлороформ — гексан, 1 : 2. Элюат концентрировали и из остатка колоночной хроматографией выделяли 12,4 г производного (XI), 3,6 г производного (XII) и 3,2 г смеси этих соединений, общий выход которых составлял 74,4%. (XI): т. пл. $185\text{--}187^\circ\text{C}$ (эфир — гексан), $[\alpha]_D -1,2^\circ$ (*c* 2,5), R_f 0,29 (бензол — этилацетат, 2 : 1). (XII): пена, $[\alpha]_D +24,2^\circ$ (*c* 1,13), R_f 0,18 (бензол — этилацетат, 2 : 1). Найдено, %: для (XI) — C 50,28; H 5,20; N 2,41; для (XII) — C 50,59; H 5,58; N 2,21. $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_{17}\text{N}$. Вычислено, %: C 50,23; H 5,46; N 2,17.

1,2-*O*-[1-(экто-Циано)этилиден]-3,6-ди-*O*-бензоил-4-*O*-(2,3,4,6 - тетра - *O*-бензоил-β-*D*-галактопиранозил)-α-*D*-глюкопираноза (VII). К раствору 650 мг (1 ммоль) гексаацетата (XI) в 20 мл абс. метанола прибавляли 0,2 мл 0,5 М раствора метилата натрия в метаноле. Через 1 ч (контроль окончания дезацетилирования с помощью ТСХ; образующийся гексанол имеет R_f 0,15 в системе хлороформ — метанол, 3 : 1) деионизовали катионом КУ-2 (H⁺), фильтровали, концентрировали, высушивали в вакууме и остаток бензоилировали 1 мл бензоилхлорида в 2 мл пиридина. Реакционную смесь обрабатывали обычным образом и колоночной хроматографией выделяли 830 мг гексабензоата (VII). Выход 82%, пена, $[\alpha]_D^{25} +89,1^\circ$ (*c* 0,55), R_f 0,67 (бензол — этилацетат, 8 : 1). Найдено, %: С 67,37; Н 4,61; N 1,38. C₅₇H₄₇O₁₇N. Вычислено, %: С 67,25; Н 4,65; N 1,38.

Метил-3-*O*-бензоил - 4 - *O* - (2,3,4,6-тетра-*O*-бензоил-β-*D*-галактопиранозил)-2-дезоксид-2-фталимидо-β-*D*-глюкопиранозид (XV). Дезацетилирование лактозаминида (III) проводили по методу [7]. Раствор 0,50 г (0,48 ммоль) ацетата (III) в 10 мл сухого хлороформа при 20° С смешали с 9 мл раствора HCl в метаноле, образующегося при прибавлении при 0° С 0,4 мл ацетилхлорида к 10 мл метанола. Через 17 ч разбавили 70 мл хлороформа, промыли водным раствором NaHCO₃ и водой, концентрировали и из остатка колоночной хроматографией выделили 0,48 г производного (XV). Выход 98%, пена, $[\alpha]_D^{25} +44,5^\circ$ (*c* 0,75), R_f 0,20 (толуол — этилацетат, 4 : 1). Найдено, %: С 66,74; Н 4,30; N 1,37. C₅₆H₄₇O₁₇N. Вычислено, %: С 66,86; Н 4,71; N 1,39.

Метил-3-*O*-бензоил-4-*O*-(2,3,4,6 - тетра - *O* - бензоил-β-*D*-галактопиранозил)-2-дезоксид-6-*O*-трипил-2-фталимидо-β-*D*-глюкопиранозид (VIII). К раствору 0,35 г (0,35 ммоль) спирта (XV) и 0,1 мл (0,75 ммоль) 2,4,6-коллидина в 10 мл абс. дихлорметана порциями и при перемешивании прибавляли 0,14 г (0,40 ммоль) перхлората трифенилметилия [14]. Перемешивали 10 мин, избыток перхлората трифенилметилия разлагали 1 мл смеси пиридин — метанол, 3 : 1, разбавляли 60 мл хлороформа, промывали водой (2×50 мл), фильтровали через слой ваты и затем концентрировали. Из остатка колоночной хроматографией выделили 0,41 г тритилового эфира (VIII). Выход 94%, т. пл. 176—179° С (хлороформ — гексан), $[\alpha]_D^{25} -7,9^\circ$ (*c* 0,38), R_f 0,53 (толуол — этилацетат, 4 : 1). Найдено, %: С 72,50; Н 5,29; N 0,96. C₇₅H₆₁O₁₇N. Вычислено, %: С 72,16; Н 4,93; N 1,12.

Метил-*O*-(2,3,4,6 - тетра - *O*-бензоил-β-*D*-галактопиранозил)-(1→4)-*O*-(2-*O*-ацетил-3,6-ди-*O*-бензоил-β-*D*-глюкопиранозил) - (1→6)-3-*O*-бензоил-4-*O*-(2,3,4,6 - тетра - *O* - бензоил-β-*D*-галактопиранозил)-2-дезоксид-2-фталимидо-β-*D*-глюкопиранозид (IX). Гликозилирование 312 мг (0,25 ммоль) тритилового эфира (VIII) действием 254,5 мг (0,25 ммоль) CNEd-производного лактозы (VII) в присутствии 17,2 мг (0,05 ммоль) перхлората трифенилметилия в 2,5 мл абс. дихлорметана при 20° С в течение 17 ч проводили с помощью вакуумной техники, описанной в работе [13]. Колоночной хроматографией выделяли 420 мг тетрасахарида (IX). Выход 84%, пена, $[\alpha]_D^{25} +51,7^\circ$ (*c* 1,3), R_f 0,27 (толуол — этилацетат, 4 : 1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочетков Н. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. № 7. С. 1543—1572.
2. Kochetkov N. K., Betanelli V. I., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V. // Tetrahedron. 1981. V. 37. Suppl. 9. P. 149—156.
3. Kochetkov N. K., Vyramova N. E., Tsvetkov Yu. E., Backinowsky L. V. // Tetrahedron. 1985. V. 41. № 16. P. 3363—3375.
4. Lindberg B., Lönngren J., Powell D. A. // Carbohydr. Res. 1977. V. 58. № 1. P. 177—186.
5. Betanelli V. I., Backinowsky L. V., Vyramova N. E., Ovchinnikov M. V., Litvak M. M., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1983. V. 113. № 1. P. C1—C5.
6. Овчинников М. В., Байрамова Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Биоорганич. химия. 1983. Т. 9. № 3. С. 401—406.
7. Vyramova N. E., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1983. V. 124. № 2. P. C8—C11.
8. Овчинников М. В., Байрамова Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Биоорганич. химия. 1983. Т. 9. № 3. С. 391—400.

9. Беганели В. И., Овчинников М. В., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1979. № 12. С. 2751-2758.
10. Воронцова Л. Г., Декаприлевич М. О., Чижов О. С., Бакиновский Л. В., Беганели В. И., Овчинников М. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1980. № 10. С. 2312-2319.
11. Cano F. H., Foces-Foces C., Bernabe M., Jimenez-Barbero J., Martin-Lomas M., Penades-Ullate S. // Tetrahedron. 1985. V. 41. № 18. P. 3875-3886.
12. Нифантьев Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. № 7. С. 977-991.
13. Бакиновский Л. В., Нифантьев Н. Э., Беганели В. И., Стручкова М. И., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1983. Т. 9. № 1. С. 74-86.
14. Dauben H. J., Jr. Hoppen L. R., Harmon K. M. // J. Org. Chem. 1960. V. 25. № 8. P. 1442-1445.

Поступила в редакцию
27.XI.1986

**SYNTHESIS OF THE CAPSULAR POLYSACCHARIDE
OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* TYPE 14. 1. SYNTHESIS
OF A TETRASACCHARIDE REPEATING UNIT**

NIFANT'EV N. E., BACKINOWSKY L. V., KOCHETKOV N. K.

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

A branched tetrasaccharide derivative of the repeating unit of the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* type 14 has been synthesised by condensation of per-O-benzoylated 1,2-O-(1-cyano)ethylidene derivative of lactose with 6-O-tritylated methyl lactosaminide.