



УДК 547.458.057

СИНТЕЗ КАПСУЛЯРНОГО ПОЛИСАХАРИДА *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, ТИП 14

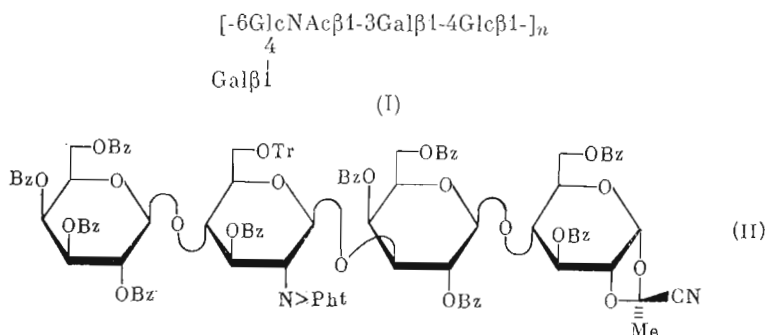
3*. СИНТЕЗ МОНОМЕРА ДЛЯ ПОЛИКОНДЕНСАЦИИ

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

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

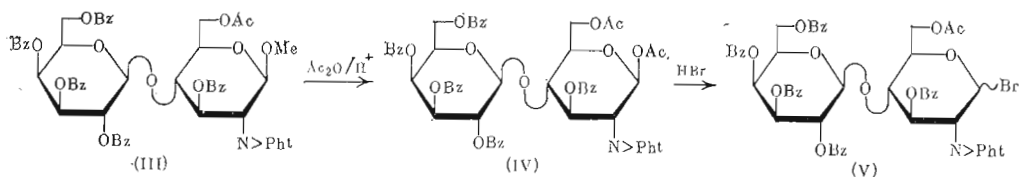
Осуществлен синтез тритилированного линейного тетрасахаридного 1,2-O-(1-циано)этилиденового производного мономера для поликонденсации, включающий гликозилирование избирательно защищенного 1,2-O-(1-циано)этилиденового производного лактозы производным β-O-ацетиллактозаминилбромида с последующими дезацетилированием и тритилированием.

Согласно рассмотренной в первом сообщении [2] общей схеме синтеза капсулярного полисахарида *Streptococcus pneumoniae*, тип 14, имеющего структуру (I) [3], нам необходимо было получить тритилированное тетрасахаридное 1,2-O-(1-циано)этилиденовое производное (II). Настоящее сообщение посвящено синтезу этого соединения, которое в дальнейшем было успешно использовано в качестве бифункционального мономера для поликонденсации [4].



В качестве исходных соединений для получения мономера (II), как это и планировалось в работе [2], использованы лактозаминилбромид (V) и моногидроксильное 1,2-O-(1-циано)этилиденовое производное лактозы (XI). Бромид (V) синтезирован в две стадии из метиллактозаминида (III) [1] (схема 1):

Схема 1



Сначала дисахарид (III) подвергали ацетолузу, а затем образующийся диацетат (IV) обрабатывали раствором бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. Бромид (V) далее без дополнительной очистки сразу использовали для получения тетрасахарида (XII) (см. схему 3).

* Сообщение 2 см. [1]. Используются сокращения: >Pht – фталоил, DMF – диметилформамид, Ts – тозил.

Данные спектров ¹H-ЯМР дисахаридов (IV), (VIII), (IX) и (XI) и тетрасахаридов (II) и (XIII) (CDCl₃)

| Соединение | Остаток * | Химические сдвиги, δ, м. д. | | | | | | | | | | C(SN)CH ₃ | COCH ₃ | Ароматич. |
|------------|-----------|-----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|----|----|------|----------------------|-------------------|-----------|
| | | H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-5 | H-6a | H-6b | | | | | | |
| (II) | A | 5,71 д | 4,20 длд | 5,85 уд | 2* | 2* | 2* | 2* | 2* | 2* | 1,84 | | | 7,00-8,15 |
| | B | 4,89 л | 5,47 дд | 4,38 дд | 5,98 уд | 2* | 2* | 2* | 2* | 2* | | | | |
| | Г | 5,49 д 4,92 л | 4,42 дд 5,39 дд | 5,88 дд 5,18 дд | 4,82 т 5,60 уд | 3,56 уд 2* | 3,25 дд 2* | 3,89 дд 2* | | | | | | |
| (IV) | B | 6,55 л | 4,58 дд | 6,25 дд | 4,17 дд | 3,96 длд | 4,22 дд | 4,39 дд | | | | 1,97; 1,99 | | 7,03-8,02 |
| | Г | 4,95 д | 5,70 дд | 5,45 дд | 5,76 уд | 3* | 3,63 дд | 3* | | | | | | |
| (VIII) ** | A | 5,79 д | 4,32 длд | 5,94 уд | 3,95 уд | 3,80 длд | 4,02 дд | 4,20 дд | | | 1,96 | | | 7,04-8,02 |
| | B | 4,86 д | 5,32 дд | 4,40 дд | 4,36 дд | 4,55 длд | 4,68 дд | 4,78 дд | | | | | | |
| (IX) | A | 5,82 л | 4,33 длд | 5,96 уд | 4,02 уд | 3,82 длд | 4,06 дд | 4,27 дд | | | 1,93 | | | 7,05-8,13 |
| | B | 4,90 л | 5,37 дд | 3,88 дд | 4,11 уд | 4,14 уд | 4,78 д | 4,78 д | | | | | | |
| (XI) | A | 5,82 л | 4,37 длд | 5,95 уд | 4,06 длд | 3,88 длд | 4,15 дд | 4,34 дд | | | 1,92 | | | 7,11-8,18 |
| | B | 5,00 л | 5,45 дд | 4,14 дд | 5,74 уд | 4,31 удд | 4,45 дд | 4,52 дд | | | | | | |
| (XIII) | A | 5,73 л | 4,22 длд | 5,83 уд | 3,89 уд | 2* | 2* | 2* | | | 1,83 | | | 7,04-8,17 |
| | B | 4,94 л | 5,51 дд | 4,14 дд | 5,77 уд | 2* | 2* | 2* | | | | | | |
| | B | 5,60 л | 4,27 дд | 5,99 дд | 4,30 т | 2* | 2* | 2* | | | | | | |
| | Г | 4,81 л | 5,66 дд | 5,43 дд | 5,74 уд | 2* | 2* | 2* | | | | | | |

| 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 _{2,4} | | |
| (II) | А | 5,0 | 3,2 | <1 | <1 | 2,3 | ~4,5 | | 4,1 | | |
| | Б | 8,2 | 10,0 | 3,5 | 8,0 | | | 10,5 | | | |
| | В | 8,2 | 10,9 | 8,9 | <1 | | | | | | |
| | Г | 8,1 | 10,4 | 3,4 | | | | | | | |
| (IV) | В | 8,7 | 10,4 | 8,6 | 9,7 | 4,0 | 2,0 | 12,0 | | | |
| | Г | 7,5 | 10,4 | 3,2 | <1 | 9,5 | | 12,7 | | | |
| (VIII) | А | 5,0 | 3,2 | <1 | 8,6 | 4,0 | 2,1 | 12,0 | 4,4 | | |
| | Б | 8,2 | 6,8 | 5,4 | 2,0 | 7,5 | 4,0 | 11,4 | | | |
| (IX) | А | 5,0 | 3,2 | <1 | 9,0 | 3,6 | 2,0 | 12,0 | 4,1 | | |
| | Б | 7,9 | 9,6 | 3,5 | <1 | 6,5 | 6,5 | <1 | | | |
| (XI) | А | 5,0 | 3,1 | 4,3 | 8,8 | 4,1 | 2,1 | 12,5 | 4,1 | | |
| | Б | 8,0 | 10,0 | 3,5 | <1 | 5,0 | 7,5 | 11,4 | | | |
| (XII) | А | 5,0 | 3,2 | <1 | 8,5 | | | | 1,1 | | |
| | Б | 7,8 | 9,6 | 3,5 | <1 | | | | | | |
| | В | 8,2 | 10,8 | 8,5 | 8,5 | | | | | | |
| | Г | 7,5 | 10,0 | 3,5 | <1 | | | | | | |

* А — Glc, Б — Gal лактозного фрагмента, В — GlcN, Г — Gal лактозаминного фрагмента.^{2*} Положение сигнала не определяли.^{3*} 3,83—3,94 м. л., м, 2Н: Н-5 Г и Н-6) Г,
4* δС (СН₂)₂ 1,38 и 1,68 м. л.

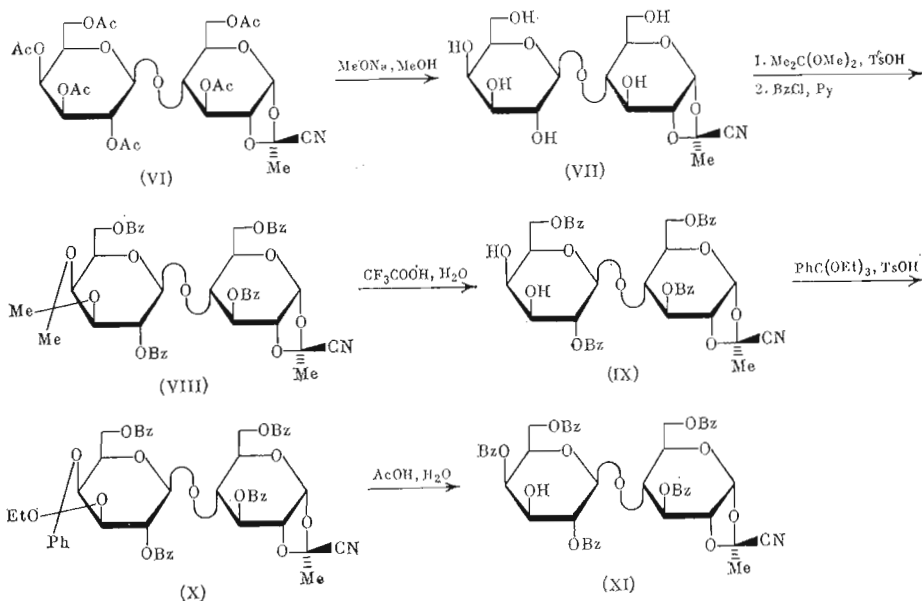
Данные спектров ^{13}C -ЯМР производных лактозы

| Соединение | Остаток * | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 |
|------------|-----------|-------|------|------|------|------|
| (VIII) ** | А | 97,4 | 73,2 | 68,5 | 76,4 | 67,6 |
| | Б | 102,1 | 73,2 | 77,1 | 73,6 | 71,4 |
| (IX) | А | 97,7 | 73,6 | 69,1 | 76,3 | 68,0 |
| | Б | 102,7 | 73,7 | 72,7 | 69,1 | 73,1 |
| (XI) | А | 97,8 | 73,8 | 69,4 | 76,5 | 68,1 |
| | Б | 102,7 | 73,5 | 71,9 | 70,8 | 72,2 |

* А — Glc, Б — Gal. ** $\delta_{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ 110,7 м. д., $\delta_{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ 26,2 и 27,6 м. д.

Синтез второго дисахаридного блока, соединения (XI), был проведен исходя из сполна ацелированного 1,2-О-(1-циано)этилиденового производного лактозы (VI) [2] (схема 2). Сначала дисахарид (VI) подвергли исчерпывающему дезацелированию действием каталитического количества метилата натрия в метаноле. Ацетилованнем образующегося гексаола (VII) при продолжительном нагревании с 2,2-диметоксипропаном в DMF в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты и последующим бензоилированием был синтезирован ацетонид (VIII).

Схема 2



Удаление изопропилиденовой группы в последнем с помощью кислотного гидролиза привело к диолу (IX). Соединение (IX) было затем превращено в спирт (XI) — использовался традиционный прием получения производных галактозы со свободной гидроксильной группой при С-3, а именно гидролиз соответствующего 3,4-ортоэфира (см., например, [5]), в нашем случае ортобензоата (X), образующегося при конденсации диола (IX) с триэтилортобензоатом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты.

Строение полученных ацеталей лактозы (VIII), (IX) и (XI) установлено с помощью спектроскопии ^1H - и ^{13}C -ЯМР (табл. 1, 2) с использованием данных спектров 3,6-ди-О-бензоил-1,2-О-[1-(экто-циано)этилиден]-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- β -D-галактопиранозил)- α -D-глюкопиранозы (XII), приведенных в работе [2]. Сигналы соответствующих атомов углерода остатков глюкопиранозы в спектрах соединений (VIII), (IX), (XI) и (XII) удовлетворительно совпадают. Положение свободных OH-групп в ацеталах (IX) и (XI) было определено с учетом того, что в спектрах

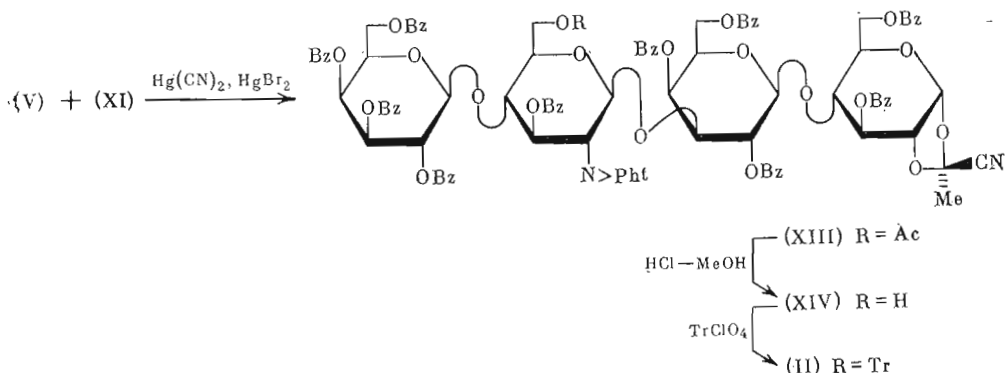
(VIII), (IX) и (XI) (δ , м. д.; $CDCl_3$)

| C-6 | CH_2 —C—CN | C=O | Ароматич. |
|--------------|-----------------------|-------------|-------------|
| 63,0 63,4 | 23,9 99,4 116,6 | 164,0–165,8 | 128,0–133,6 |
| 63,3 63,3 | 24,1 99,5 116,7 | 164,0–167,0 | 128,0–134,0 |
| 63,3 62,6 | 24,3 99,5 116,8 | 164,0–167,0 | 128,0–134,0 |

1H -ЯМР сигналы протонов, связанных с атомами углерода, несущими бензоилоксигруппу, находятся в более слабом поле, чем сигналы протонов при атомах углерода, несущих свободную OH-группу. Кроме того, в сериях спектров ^{13}C -ЯМР ацеталей (IX), (XI) и (XII) при переходе от (IX) к (XI) и от (XI) к (XII) видны характеристические отрицательные β -эффекты бензоилирования ($\Delta\delta -0,8 \div -3,7$ м.д.), что дополнительно подтверждает расположение свободных OH-групп в соединениях (IX) и (XI).

Следующим этапом в получении тритилового эфира (II) был синтез тетрасахаридного 1,2-O-(1-циано)этилиденового производного (XIII), содержащего ацетильную группу при O-6 остатка глюкозамина, его дезацетилирование и тритилирование. Конденсацию лактозаминилбромида (V) с моногидроксильным производным (XI) проводили в ацетонитриле в присутствии цианида и бромида ртути(II) [6] (схема 3). Исходные соединения (V) и (XI) и растворители высушивали с применением вакуумной техники [7]. Выход полученного тетрасахарида (XIII) составил 61%. Данные спектров 1H - и ^{13}C -ЯМР продукта (XIII) (табл. 1 и 3) однозначно указывали на то, что гликозилирование протекало с требуемой регионарностью, т. е. по O-3 галактозного остатка в соединении (XI), причем вновь образованная связь имеет β -конфигурацию. На это указывают, например, слабopольное расположение сигнала C-3 лактозного остатка галактозы (δ 78,1 м.д.), характеристические отрицательные значения β -эффектов гликозилирования ($\Delta\delta_{C-2} -2,3$ м.д. и $\Delta\delta_{C-4} -0,4$ м.д.), видные из сравнения спектров ^{13}C -ЯМР соединений (XI) и (XIII), величина константы спин-спиновой взаимодействия $J_{H-1, H-2}$ глюкозамина (8,2 Гц), а также величина химического сдвига C-1 глюкозамина (δ 98,6 м.д.).

Схема 3

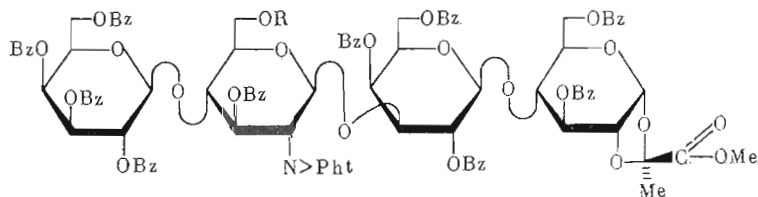


При дезацетилировании ацетата (XIII) с помощью мягкого кислотного метанолиза [8], не затрагивающего O-бензоильных групп, помимо целевого спирта (XIV) получена смесь побочных метоксикарбонильных производных (XV) и (XVI), образующихся из нитридов (XIII) и (XIV) (ср. [9]). Соединения (XV) и (XVI) были идентифицированы на осно-

| Соединение | Остаток * | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 |
|-------------------------|-----------|-------|------|--------------------|------|--------------------|
| (II) ^{2*} | A | 97,5 | 73,4 | 68,6 | 76,4 | 67,8 |
| | Б | 102,7 | 72,1 | 74,6 | 70,9 | 72,5 |
| | B | 98,3 | 55,0 | 70,8 | 73,1 | 74,6 |
| | Г | 98,6 | 69,6 | 71,6 | 67,8 | 71,2 |
| (XIII) ^{3*} | A | 97,5 | 73,4 | 68,7 | 76,3 | 67,7 |
| | Б | 102,6 | 71,2 | 78,1 | 70,4 | 70,8 |
| | B | 98,6 | 54,6 | 71,0 | 76,2 | 72,8 |
| | Г | 101,0 | 70,0 | 71,8 ^{4*} | 67,4 | 72,4 ^{4*} |
| (XVI) ^{5*, 6*} | A | 98,2 | 73,7 | | 76,6 | |
| | Б | 102,9 | | 79,6 | | 70,7 |
| | B | 99,3 | 54,8 | | 75,3 | |
| | Г | 101,1 | | | | |

* См. сноску * в табл. 1

^{2*} δ_{CPh_3} 86,8 м. д. ^{3*} $\delta_{\text{C}(\text{O})\text{CH}_3}$ 20,5 м. д. ^{4*} Отнесение может быть изменено на обрат тетрасахарида (XIII) и метил-3-О-бензоил-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-β-D-галактопиранозил)-2-имелись также сигналы при 72,0 и 71,8 м. д. (C-3 ^Г и C-5 ^Г), 71,2 и 70,9 м. д. (C-2 ^Б и C-3 ^Б), и 60,0 (C-6 ^A, C-6^B, C-6^B и C-6 ^Г). Точное отнесение перечисленных сигналов с помощью двойки ваших данных спектров ¹H-ЯМР, в которых присутствовали сигналы метильных групп фрагмента CH₃ССООСН₃ соответственно при 1,7 и 3,7 м.д. Для продукта (XVI) получен спектр ¹³C-ЯМР, который также подтверждает наличие в нем (1-метоксикарбонил)этилиденовой группировки (табл. 3).



При дезацетилировании тетрасахарида (XIII) накопление продуктов (XV) и (XVI) в реакционной смеси увеличивалось во времени. Поэтому, чтобы уменьшить образование этих соединений, оказалось рациональным останавливать реакцию через 5–6 ч, когда степень превращения исходного ацетата (XIII) составляла только ~30%. Тетрасахариды (XIII) и (XIV) имеют очень близкую хроматографическую подвижность, поэтому после дезацетилирования мы выделяли из реакционной смеси не индивидуальный спирт (XIV), а его смесь с исходным ацетатом (XIII). Эту смесь затем тритилировали с помощью перхлората трифенилметилия в присутствии 2,4,6-коллидина и получали мономер (II) (схема 3). Непрореагировавший исходный ацетат (XIII) отделили хроматографически и далее подвергали еще 3 раза указанной обработке. В результате мономер (II) был получен с суммарным выходом 49%.

Строение соединения (II) установлено нами с помощью спектроскопии ¹H- и ¹³C-ЯМР. Отнесение сигналов протонов и атомов углерода в спектрах ЯМР проводили с помощью техники двойного гомо- и гетероядерного резонанса соответственно. В спектрах соединения (II) имелись полные наборы сигналов, соответствующие его строению и имеющимся в нем функциональным группам (табл. 1 и 3). Положение тритильной группы при О-6 остатка глюкозамина установлено с использованием значений спектральных эффектов тритилирования по О-6 лактозамина, обнаруженных нами при сравнении данных спектров ЯМР лактозаминида (III) и метил-3-О-бензоил-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-β-D-галактопиранозил)-2-дезокси-6-О-тримил-2-фталимидо-β-D-глюкопиранозид [2]. Так, на положе-

(II), (XIII) и (XVI) (δ, м. д.; CDCl₃)

| C-6 | CH ₃ —C—CN | | | C=O | Ароматич. |
|------------------------------|-----------------------|-------|-------|------------------------------|-----------------------|
| 62,9 62,9 61,8 61,3 | 24,1 | 99,5 | 116,6 | 164,0–167,0 | 123,0–134,0; 143,7 |
| 63,0 62,8 61,1 60,7 | 24,1 | 99,4 | 116,6 | 164,0–166,0; 170,4 | 122,0–134,0 |
| | 21,1 | 105,8 | | 164,0–166,0; 167,0; 169,4 | 122,9; 128,0–134,0 |

ное. ^{5*} δ_{OCN₃ 52,4 м. д. ^{6*} Отнесение сигналов проведено на основании данных спектров дезокси-2-фталимидо-β-D-глюкопиранозида [1]. Помимо приведенных в таблице в спектре 70,7; 70,3 и 70,1 м. д. (C-3^A C-4^B и C-2^Γ), 67,8 и 67,7 м. д. (C-5^A и C-4^Γ) при 63,3; 62,2; 60,9 ного гетероядерного резонанса не проводили.}

ние тритильной группы при O-6 глюкозамина указывают сильнополюное расположение в спектре ¹H-ЯМР сигнала одного из протонов CH₂-группы глюкозамина (δ 3,25 м.д.), сдвиг сигнала C-5 глюкозамина на 1,8 м.д. в слабое поле, а сигналов C-4 того же остатка и C-1 остатка галактозы лактозамина на 3,1 и 2,4 м.д. в сильное поле по сравнению с положением этих сигналов в спектре ¹³C-ЯМР ацетата (XIII). При сравнении спектров ¹³C-ЯМР тетрасахаридов (II) и (XIII) обращает на себя внимание наличие больших дальних эффектов тритилирования на сигналы C-3 и C-5 галактозы лактозного фрагмента, равных соответственно -3,5 и +1,7 м.д.

Таким образом, нами синтезирован целевой бифункциональный мономер (II), являющийся производным повторяющегося звена полисахарида (I). Результаты поликонденсации соединения (II) рассмотрены нами в следующем сообщении [4].

Экспериментальная часть

Диметилформамид сушили КОН и затем перегоняли над СаН₂ при давлении 20–30 мм рт. ст. Методики очистки других растворителей и реагентов, условия съемки спектров ЯМР и определения физико-химических констант описаны в работах [1, 2]. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60 (Merck) в смеси этилацетата с толуолом в соотношении 1:4. Колоничную хроматографию выполняли на силикагеле L 40/100 мкм (ЧССР) с использованием градиентного элюирования от бензола к этилацетату.

1,6-Ди-О-ацетил-3-О-бензоил-4-О - (2,3,4,6-тетра-О-бензоил-β-D-галактопиранозил)-2-дезоксидеокси-2-фталимидо-β-D-глюкопиранозид (IV). 2,0 г (1,9 ммоль) метиллактозаминида (III) [1] растворяли в смеси 24,3 мл уксусного ангидрида, 25,2 мл уксусной кислоты и 1,98 мл конц. серной кислоты и оставляли на 17 ч при 5° С. Реакционную смесь выливали в 500 мл воды со льдом, перемешивали 1 ч и затем экстрагировали хлороформом (100 мл и далее 3×50 мл). Экстракт промывали 100 мл воды, насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×100 мл), снова водой (2×100 мл) и после этого фильтровали через слой ваты и концентрировали. Остаток кристаллизовали из хлороформа (25 мл) с гексаном и получали 1,55 г диацетата (IV). Выход 75%, т. пл. 139–141° С, [α]_D²⁰ +80,0° (с 0,5), R_f 0,34. C₅₅H₄₉O₁₉N (анализ С, Н, N).

В маточном растворе после кристаллизации диацетата (IV) содержалось, по данным спектроскопии ¹H-ЯМР, некоторое количество исходного метиллактозаминида (III). Поэтому раствор упаривали и полученный остаток подвергали ацетолиту в аналогичных условиях (12,2 мл Ac₂O, 12,6 мл AcOH и 0,99 мл H₂SO₄, 17 ч при 5° С). После обработки реакционной смеси и кристаллизации получали 0,14 г диацетата (IV) и 0,30 г продукта, содержащего, по данным спектра ¹H-ЯМР, соединение (IV) и его α-аномер.

6-О-Ацетил-3-О-бензоил-4-О - (2,3,4,6-тетра-О-бензоил-β-D-галактопиранозил)-2-дезоксидеокси-2-фталимидо-β-D-глюкопиранозилбромид (V). К раствору 1,31 г (1,22 ммоль) диацетата (IV) в 13 мл абс. бензола прибавляли 20 мл 40% раствора бромистого водоро-

да в ледяной уксусной кислоте и оставляли при 20° С. Через 1 ч реакционную смесь выливали в 300 мл воды со льдом, экстрагировали хлороформом (100 мл и 2×50 мл). Экстракт промывали 100 мл воды, насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×100 мл), снова 100 мл воды. Хлороформный раствор фильтровали через слой ваты, концентрировали, высушивали в вакууме и с выходом 97% получали 1,30 г бромид (V), представляющего собой смесь изомеров с R_f 0,53 (преобладающий изомер) и 0,41 (ср. [7]).

3,6-Ди-О-бензоил-4-О-(2,6-ди-О-бензоил-3,4-О-изопропилиден-β-D-галактопиранозил)-1,2-О-[1-(экто-циано)этилиден]-α-D-глюкопираноза (VII). 3,23 г (5,0 ммоль) ацетата (VI) [2] растворяли в 100 мл абс. метанола, прибавляли 1 мл 0,5 М раствора метилата натрия в метаноле и оставляли при 20° С на ~1 ч, контролируя протекающие дезацетилирования с помощью ТСХ (1,2-О-[1-(экто-циано)этилиден]лактоза (VII) имеет R_f 0,15 (хлороформ — метанол, 3 : 1)). По окончании дезацетилирования раствор деионизовали катионитом КУ-2 (H⁺), фильтровали, концентрировали и высушивали в вакууме. Полученный продукт (VII) (~2 г) растворяли в 5 мл абс. DMF, прибавляли 1,5 мл (11,3 ммоль) 2,2-диметоксипропана и 20 мг TsOH·H₂O и нагревали 10 ч при 70–80° С (продукт 3',4'-О-изопропилиденирования имеет R_f 0,45 (хлороформ — метанол, 4 : 1)). Реакционную смесь разбавляли при 20° С 10 мл пиридина, а затем при охлаждении проточной водой и при перемешивании прибавляли по каплям 4,6 мл (40 ммоль) бензилхлорида и оставляли при 20° С. Через 17 ч избыток бензилхлорида разложили 5 мл метанола, раствор разбавляли 100 мл хлороформа, промывали водой (2×100 мл). Органический слой отделяли, фильтровали через слой ваты, упаривали, соупаривали с толуолом и из остатка колоночной хроматографией выделяли 2,66 г ацетонида (VIII). Выход 63%, пена, $[\alpha]_D^{20} +20,6^\circ$ (с 0,78), R_f 0,72. C₃₆H₄₃O₁₅N (анализ С, Н, N).

3,6-Ди-О-бензоил-4-О-(2,6-ди-О-бензоил-β-D-галактопиранозил)-1,2-О-[1-(экто-циано)этилиден]-α-D-глюкопираноза (IX). 1,97 г (2,32 ммоль) ацетонида (VIII) растворяли в 20 мл 90% водной трифторуксусной кислоты и оставляли на 25–30 мин при 20° С (окончание дезацетилирования контролировали с помощью ТСХ). Реакционную смесь выливали в 100 мл воды, экстрагировали хлороформом (50 мл и 2×20 мл). Экстракт промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и снова водой. Органический раствор отделяли, фильтровали через слой ваты, концентрировали и из остатка колоночной хроматографией выделяли 1,51 г диола (IX). Выход 81%, пена, $[\alpha]_D^{20} -9,1^\circ$ (с 0,35), R_f 0,35 (этилацетат — толуол, 1 : 1). C₄₂H₃₉O₁₅N (анализ С, Н, N).

3,6-Ди-О-бензоил-4-О-(2,4,6-три-О-бензоил-β-D-галактопиранозил)-1,2-О-[1-(экто-циано)этилиден]-α-D-глюкопираноза (XI). Раствор 1,0 г (1,26 ммоль) диола (IX), 2,9 мл (13 ммоль) триэтиортобензоата и 20 мг TsOH·H₂O в 15 мл абс. бензола выдерживали ~2 ч при 20° С до окончания превращения исходного (IX) в ортобензоат (X) (образуются два изомера по С-2 ортоэфирного диоксоанового цикла (ср., например, [5]), R_f 0,71 и 0,63). Реакционную смесь разбавляли 30 мл 80% уксусной кислоты, выдерживали 20 мин при 20° С, выливали в 200 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Экстракт промывали водой, водным раствором NaHCO₃, снова водой, а затем фильтровали через слой ваты и концентрировали. Из остатка колоночной хроматографией выделяли 1,08 г моногидроксильного производного (XI). Выход 96%, пена, $[\alpha]_D^{20} +6,1^\circ$ (с 0,33), R_f 0,25. C₅₀H₄₃O₁₆N (анализ С, Н, N).

О-(2,3,4,6-Тетра-О-бензоил-β-D-галактопиранозил)-(1-4)-О-(6-О-ацетил-3-О-бензоил-2-дезоксид-2-фталимидо-β-D-глюкопиранозил) - (1-3)-О-(2,4,6-три-О-бензоил-β-D-галактопиранозил) - (1-4)-3,6-ди-О-бензоил-1,2-О-[1-(экто-циано)этилиден]-α-D-глюкопираноза (XIII). Выход 61%, пена, $[\alpha]_D^{20} +43,7^\circ$ (с 1,54), R_f 0,32.

О-(2,3,4,6-Тетра-О-бензоил-β-D-галактопиранозил) - (1-4)-О-(3-О-бензоил-2-дезоксид-2-фталимидо-β-D-глюкопиранозил) - (1-3)-О-(2,4,6-три-О-бензоил-β-D-галактопиранозил) - (1-4)-3,6-ди-О-бензоил-1,2-О-[1-(экто-циано)этилиден]-α-D-глюкопираноза (II). Избирательное дезацетилирование проводили как описано в работе [8], используя раствор хлористого водорода в метаноле, полученный прибавлением 0,6 мл (8 ммоль) ацetylхлорида к 15 мл абс. метанола при 0° С. К раствору 1,19 г (0,62 ммоль) ацетата (XIII) в 7 мл сухого хлороформа прибавляли 15 мл раствора хлористого водорода в метаноле и 7 мл абс. метанола и оставляли на 5–6 ч при 20° С. После этого реакционную смесь выливали в 100 мл воды со льдом, экстрагировали хлороформом (3×30 мл), экстракт промывали водным раствором NaHCO₃ и водой, затем фильтровали через слой ваты и упаривали. При ТСХ на пластинке длиной 11 см в системе этилацетат — толуол (1 : 6) при двукратном элюировании соединения (XIII) и (XIV) и смесь метоксикарбонильных производных (XV) и (XVI) имеют R_f 0,38, 0,34 и 0,25 соответственно. Колоночной хроматографией продуктов реакции выделяли 0,98 г смеси ацеталей (XIII) и (XIV) и 0,13 г смеси метоксикарбонильных

производных (XV) и (XVI). К раствору полученной смеси ацеталей (XIII) и (XIV) и 0,3 мл 2,4,6-коллиндина в 5 мл абс. дихлорметана при перемешивании небольшими порциями прибавляли перхлорат трифенилметилия [10] (всего ~60–70 мг) до возникновения устойчивой ярко-оранжевой окраски реакционной смеси (по данным ТСХ, спирт (XIV) отсутствует). Избыток перхлората трифенилметилия разлагали прибавлением 0,5 мл смеси метанола с пиридином (1:3), разбавляли 100 мл хлороформа, промывали 100 мл воды, фильтровали через слой ваты и упаривали. Из остатка колоночной хроматографией выделяли 0,32 г (выход 24%) мономера (II) и 0,48 г исходного ацетата (XIII), с которым еще 3 раза проводили указанную обработку. В результате получали 0,64 г мономера (II) и 0,21 г смеси производных (XV) и (XVI). (II): выход 49%, пена, $[\alpha]_D^{+16,7}$ (с 2,4), R_f 0,52.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нифантьев Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Биоорганич. химия. 1987. Т. 13. № 7. С. 977–991.
2. Нифантьев Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Биоорганич. химия. 1987. Т. 13. № 7. С. 967–976.
3. Lindberg B., Lönngren J., Powell D. A. // Carbohydr. Res. 1977. V. 58. № 1. P. 177–186.
4. Нифантьев Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Биоорганич. химия. 1987. Т. 13. № 8. С. 1102–1109.
5. Lemieux R. U., Driguez H. // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 14. P. 4069–4075.
6. 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.
7. Байрамова Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 5. С. 1140–1145.
8. Vyramova N. E., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1983. V. 124. № 2. P. C8–C11.
9. Байрамова Н. Э., Цветков Ю. Е., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 5. С. 1151–1156.
10. Betanelli V. I., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1979. V. 76. P. 252–256.

Поступила в редакцию
27.XI.1986

SYNTHESIS OF THE CAPSULAR POLYSACCHARIDE OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

TYPE 14. 3. SYNTHESIS OF THE MONOMER FOR POLYCONDENSATION

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

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

Synthesis of a tritylated tetrasaccharide 1,2-O-(1-cyano)ethylidene derivative is described by glycosylation of 3,6-di-O-benzoyl-4-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-1,2-O-[1-(exo-cyano)ethylidene]- α -D-glucopyranose with 6-O-acetyl-3-O-benzoyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-2-deoxy-2-phthalimido-D-glucopyranosyl bromide followed by selective deacetylation and tritylation.