



УДК 543.422.25 : 547.458.057 : 577.114.012

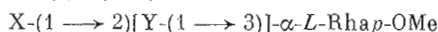
© 1991 г.

*Н. Э. Ницайтеев, Г. М. Липкинд, А. С. Шапков,
Н. К. Кочетков*

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРОВ ЯМР И КОНФОРМАЦИЙ
РАЗВЕТВЛЕННЫХ ОЛИГОСАХАРИДОВ
3*. СИНТЕЗ 2,3-ДИ-О-ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
МЕТИЛ- α -L-РАМНОПИРАНОЗИДА**

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва

Для исследования спектральных (ЯМР) и конформационных особенностей 2,3-ди-О-гликозилированных производных α -L-рамнопиранозы синтезирована серия разветвленных трисахаридов (I)–(XII):



	X	Y		X	Y
(I)	α -D-Manp	α -L-Rhap	(VII)	α -L-Fucp	β -L-Fucp
(II)	α -D-Manp	β -D-Glcp	(VIII)	α -L-Fucp	α -D-Manp
(III)	α -D-Manp	β -L-Fucp	(IX)	α -L-Fucp	β -D-Glcp
(IV)	β -D-Glcp	α -D-Manp	(X)	β -L-Fucp	α -L-Rhap
(V)	β -D-Glcp	α -L-Rhap	(XI)	β -L-Fucp	α -D-Manp
(VI)	β -D-Glcp	β -L-Fucp	(XII)	β -L-Fucp	β -D-Glcp

в которых моносахаридные заместители при O2 и O3 различаются по абсолютной конфигурации и/или конфигурации аномерных центров. В проведенных синтезах в качестве дисахаридных предшественников использовались (1 → 3)-связанные гликозилрамнозидные производные в случае трисахаридов (I)–(IX), а также избирательно защищенный метил-2-О-(β -L-фукопиранозил)- α -L-рамнопиранозид — в случае соединений (X)–(XII). При получении трисахаридов (VII)–(IX) в качестве α -L-фукозиллирующих агентов успешно использованы бензобромфукоза и сполна ацетилированный 1-тиофукопиранозид.

В рамках программы по синтезу и исследованию особенностей спектров 1H - и ^{13}C -ЯМР и конформаций разветвленных олигосахаридов, осуществляемой с целью дальнейшего развития компьютерного метода установления строения полисахаридов [3], было начато изучение соединений, содержащих остаток 2,3-ди-О-гликозилированной α -L-рамнопиранозы. В этой связи необходимо было провести исследование 16 модельных олигосахаридов, в которых заместители при O2 и O3 α -L-рамнопиранозы образованы из остатков моносахаридов с α -D-, β -D-, α -L- и β -L-конфигурацией. Четыре трисахариды этой серии — производные метил- α -L-рамнопиранозиды с двумя α -D-манно-, β -D-глюко-, α -L-рамно- и β -L-фукопиранозными заместителями при O2 и O3 — были недавно получены [1] и исследованы [2]. В настоящей статье мы сообщаем о синтезе остальных 12 трисахаридов этой серии ((I)–(XII)), в которых моносахаридные заместители при O2 и O3 различаются по абсолютной конфигурации и/или конфигурации аномерных центров.



	X	Y		X	Y
(I)	α -D-Manp	α -L-Rhap	(VII)	α -L-Fucp	β -L-Fucp
(II)	α -D-Manp	β -D-Glcp	(VIII)	α -L-Fucp	α -D-Manp
(III)	α -D-Manp	β -L-Fucp	(IX)	α -L-Fucp	β -D-Glcp
(IV)	β -D-Glcp	α -D-Manp	(X)	β -L-Fucp	α -L-Rhap
(V)	β -D-Glcp	α -L-Rhap	(XI)	β -L-Fucp	α -D-Manp
(VI)	β -D-Glcp	β -L-Fucp	(XII)	β -L-Fucp	β -D-Glcp

* Сообщения 1 и 2 см. [1] и [2].

В олигосахаридах (I)—(XII) заместители при O2 и O3 не одинаковы, и поэтому при планировании их синтезов необходимо было выбрать наиболее целесообразную последовательность наращивания олигосахаридных цепей, начинающаяся с получения (1—2)- или же (1—3)-гликозилрамнозидов. Учитывая, что мы планируем в дальнейшем исследование также и 3,4-ди-О-гликозиллированных производных α -L-рамнопиранозы, представлялось рациональным осуществить синтез обеих групп олигосахаридов (2,3- и 3,4-разветвленных) из общих четырех (1—3)-связанных дисахаридных предшественников, содержащих в качестве невосстанавливающего остаток моносахарида с α -D-, β -D-, α -L- и β -L-конфигурацией и имеющих в положениях 2 и 4 временные защитные группы. Каждую из таких защитных групп следовало бы удалять в нужный момент в зависимости от того, в какое положение (2 или 4) надо было вводить следующий, третий моносахаридный остаток. С учетом перечисленных требований, а также принимая во внимание доступность исходных моносахаридов и то, что построение 1,2-*транс*-гликозидной связи осуществить, как правило, значительно легче, чем 1,2-*цис*-связи, мы решили использовать в качестве предшественников для синтеза целевых трисахаридов (I)—(XII) метил-3-О-(α -L-рамнопиранозил)- α -L-рамнопиранозид (XVIII), метил-3-О-(α -D-маннопиранозил)- α -L-рамнопиранозид (XXII), метил-3-О-(β -D-глюкопиранозил)- α -L-рамнопиранозид (XXVI) и метил-3-О-(β -L-фукопиранозил)- α -L-рамнопиранозид (XXXII), построенные из моносахаридов с нужными конфигурациями и содержащие в невосстанавливаемом остатке бензоильные защитные группы, а в метилрамнозидной части ацетильную и бензильную группы соответственно при O2 и O4. При выборе типов защитных групп мы принимали во внимание следующее: 1) в соединениях (XVIII), (XXII), (XXVI) и (XXXII) моносахаридные фрагменты соединены 1,2-*транс*-гликозидной связью и поэтому их проще всего получить стереоизбирательным 1,2-*транс*-гликозиллированием с использованием гликозилдоноров с соучаствующей защитной группой при O2, например бензоильной; 2) бензильная защита может быть избирательно удалена с помощью каталитического гидрогенолиза, а ацетильная — с помощью мягкого метанолиза [4], не затрагивающего бензоатов. Расположение ацетильной группы при O2, а бензильной при O4 определялось тем, что необходимый для их получения гликозилакцептор, метил-2-О-ацетил-4-О-бензил- α -L-рамнопиранозид (XIII), значительно более доступен, чем его 4-О-ацетил-2-О-бензил-изомер.

Дисахариды (XVIII), (XXII), (XXVI) и (XXXII) были получены нами гликозиллированием моногидроксильного производного (XIII) с помощью бензобромсахаров (XIV)—(XVII) в условиях реакции Гельфериха, т. е. в ацетонитриле в присутствии цианида ртути и каталитического количества бромида ртути. При использовании гликозилбромидов (XIV), (XV) и (XVII) реакция протекала при комнатной температуре, и только в случае бензобромглюкозы (XVI) требовалось нагревание до 60—70° С (ср. [1]). Маннозиллирование и рамнозиллирование производного (XIII) протекало эффективно и стереоспецифично, и продукты этих реакций, дисахариды (XXII) и (XVIII), были получены с выходами 96,6 и 91,1%. В случае гликозиллирования бензобромглюкозой (XVI) и бензобромфукозой (XVII) кроме главных продуктов реакций, дисахаридов (XXVI) и (XXXII) с 1,2-*транс*-межзвеньевой гликозидной связью, наблюдалось образование и небольших количеств 1,2-*цис*-связанных продуктов (XXX) и (XX XVI). Изомерные фукозилрамнозиды (XXXII) и (XX XVI) были выделены из реакционной смеси в индивидуальном состоянии с выходами 81,4 и 14,7%. Глюкозилрамнозиды (XXVI) и (XXX) обладают близкой хроматографической подвижностью, и поэтому смесь этих продуктов была разделена после дебензильлирования. В результате были получены изомерные дисахариды (XXVII) и (XXXI), выходы которых составляли 67,4 и 5,0%, считая на исходный рамнозид (XIII). β -Конфигурация глюкозного и фукозного звеньев в продуктах (XXVI) и (XXXII) подтверждалась величинами констант спин-спинового взаимодействия (KССВ) $J_{1',2'}$ (7,5 и 7,8 Гц) в их спектрах ^1H -ЯМР (см. табл. 1). Величины KССВ $J_{1',2'}$ в спектрах ^1H -ЯМР

Данные спектров 1D-ЯМР защищенных дисахаридов (XVIII)–(XXV), (XXVII)–(XXIX), (XXXI)–(XXXVI), (LV) и (LIX) в CDCl₃ и метилраманозидов (XLVIII) и (XLIX) в CD₃CN

Соединение	Оста- тон *	δ, м.д.										KCCl ₃ , Гц					
		H1	H2	H3	H4	H5	H6	H6'	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{6,6'}			
(XVIII)	B	4,57	5,24	4,46	3,53	3,68	1,30		1,7	3,5	9,3	9,3	6,0				
	H	5,26	5,69	5,72	5,58	4,19	1,28		1,5	3,1	9,4	9,4	6,2				
(XIX)	B	4,67	5,28	4,07	3,76	3,73	1,39		1,7	3,5	9,2	9,2	5,7				
	H	5,36	5,71	5,74	5,66	4,23	1,34		1,1	3,2	9,7	9,7	6,0				
(XX)	B	4,74	5,38	4,42	5,48	3,97	1,34		1,8	3,6	9,8	9,8	6,2				
	H	5,16	5,32	5,67	5,56	4,26	1,32		1,8	3,1	9,5	9,5	6,2				
(XXI)	B	4,82	4,46	4,29	5,48	4,31	1,36		1,6	3,0	9,5	9,5	6,1				
	H	5,22	5,40	5,77	5,59	3,96	1,32		1,6	3,2	9,8	9,8	6,2				
(XXII)	B	4,67	5,38	4,37	3,59	3,83	1,44		1,5	3,0	9,6	9,6	6,1				
	H	5,31	5,66	5,92	6,11	4,60	4,22	4,58	1,6	3,2	10,0	10,0	9,0	2,2	12,1		
(XXIII)	B	4,66	5,33	4,41	3,69	3,66	1,38		1,5	3,4	9,0	9,0	5,8				
	H	5,28	5,60	5,93	6,04	4,80	4,48	4,74	1,6	3,0	9,7	9,7	8,7	2,3	12,6		
(XXIV)	B	4,76	5,47	4,50	5,51	4,04	1,36		1,6	3,3	9,7	9,7	6,1				
	H	5,27	5,57–5,62	5,97	5,97	4,18	3,92	4,42	1,6	3,3	10,0	10,0	4,0	2,3	12,2		
(XXV)	B	4,84	4,24	4,38	5,56	4,00	1,33		1,6	3,0	9,6	9,6	6,0				
	H	5,28	5,71	5,66	6,00	4,23	3,97	4,42	1,6	3,1	9,8	9,8	3,9	2,4	12,2		
(XXVII)	B	4,58	5,25	3,93	3,55–3,66	1,27	1,27		1,5	3,3	9,4	9,4	7,2				
	H	5,04	5,52	5,92	5,69	4,15	4,44	4,62	7,5	9,6	9,6	9,6	4,5	3,0	12,3		
(XXVIII)	B	4,61	5,37	4,27	5,28	3,82	1,13		1,7	3,5	9,4	9,4	6,4				
	H	4,95	5,43	5,73	5,56	4,10	4,44	4,57	7,5	9,5	9,5	9,5	5,2	3,2	12,1		

Таблица 1 (продолжение)

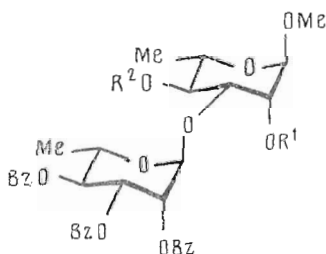
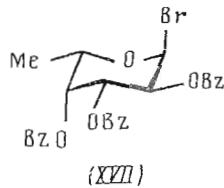
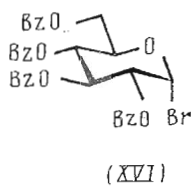
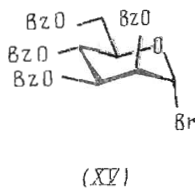
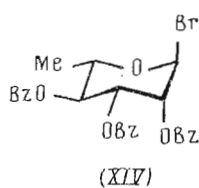
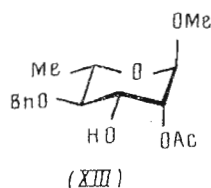
Соединение	Оста-ток *	б, м.д.										КССВ, Гц					
		H1	H2	H3	H4	H5	H6	H6'	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{5,6'}	J _{6,6'}		
(XXIX)	В Н	4,60 5,00	4,17 5,52	4,12 5,84	5,36 5,57	3,85 4,20	1,15 4,47	4,72	1,6 8,0	3,1 9,8	9,1 9,8	9,1 9,8	6,0 6,6	2,6	12,1		
(XXXI)	В Н	4,55 5,54	5,16 5,38	4,05 6,23	3,70 5,61	3,55 4,87	1,32 4,46	4,65	1,6 3,5	3,3 10,0	9,2 10,0	9,2 10,0	6,0 6,0	2,5	11,9		
(XXXII)	В Н	4,58 4,95	5,17 5,81	4,46 5,57	3,47 5,74	3,75 4,12	1,35 1,36		1,6 7,8	3,4 10,3	9,0 3,3	9,0 3,3	6,3 6,3				
(XXXIII)	В Н	4,54 4,82	4,97 5,75	3,93 5,56	3,62 5,74	3,69 4,48	1,38 1,37		1,6 7,9	3,5 10,5	8,8 3,2	8,8 3,2	5,6 6,2				
(XXXIV)	В Н	4,64 4,84	5,14 5,56	4,41 5,40	5,28 5,58	3,96 3,94	1,50 1,03		1,7 7,8	3,5 10,5	9,6 3,1	9,6 3,1	6,3 6,5				
(XXXV)	В Н	4,68 4,86	3,86 5,62	4,20 5,46	5,38 5,44	3,91 3,78	1,28 0,80		1,7 7,6	3,5 10,3	9,5 3,2	9,5 3,2	6,2 6,2				
(XXXVI)	В Н	4,71 5,68	5,84 5,82	4,27 6,09	3,56 5,34	3,77 4,60	1,28 1,32		1,6 3,5	3,3 11,0	9,2 3,1	9,2 3,1	6,0 6,3				
(XLVIII)		4,70	4,17	5,38	5,47	4,07	1,25		1,8 1,7	2,8 3,0	10,0 9,2	10,0 9,2	6,1 6,0				
(XLIX)		4,58	3,96	3,62	3,38	3,57	1,24		1,0		9,0	9,0	6,0				
(LV)	В Н	4,69 5,58	3,81— 5,65	3,89— 5,96	3,27 5,75	3,60 4,52	1,31 1,24		3,2	10,5	3,2	3,2	6,5				
(LIX)	В Н	4,46 4,84	3,99 5,75	3,89 5,57	3,22 5,72	3,49 4,14	1,03 1,35		1,7 7,8	3,2 10,3	9,0 3,1	9,0 3,1	6,1 6,5				

* В — «восстанавливающий» остаток, Н — «восстанавливающий» остаток.

дисахаридов (XXXI) и (XXXVI) (3,5 Гц) свидетельствовали об α -конфигурации их невосстанавливающих остатков.

Дисахариды (XVIII), (XXII) и (XXXII) каталитическим гидронолизом были далее переведены в моногидроксильные производные (XIX), (XXIII) и (XXXIII), которые, как и глюкозилрамнозид (XXVII), могут быть использованы далее и в синтезе 3,4-ди-*O*-гликозильрованных производных метил- α -*L*-рамнопиранозида. Для получения 2,3-разветвленных трисахаридов (I)–(II) соединения (XIX), (XXIII), (XXVII) и (XXXIII) бензоилированием и последующим дезацетилизацией превращались через сполна ацилированные производные (XX), (XXIV), (XXVIII) и (XXXIV) в соответствующие дисахаридные продукты со свободной гидроксильной группой при C2. Выходы полученных таким образом гликозил-акцепторов (XXI), (XXV), (XXIX) и (XXXV) составляли 82–91%. Эти соединения имели спектры $^1\text{H-NMR}$, целиком соответствующие приписываемым им структурам. Наличие свободных OH-групп при C4 в дисахариде (XIX), (XXIII), (XXVII) и (XXXI) и (XXXIII), а в производных (XXI), (XXV), (XXIX) и (XXXV) при C2 подтверждалось сильно-полюсным расположением сигналов соответственно H4 и H2 в спектрах $^1\text{H-NMR}$ (табл. 1) и наличием у этих сигналов увеличенной мультиплетности за счет спин-спиновой взаимодействия с протоном гидроксила, легко удаляющегося с помощью дейтерообмена.

Для синтеза целевых трисахаридов (I)–(III), содержащих 2-*O*- α -*D*-маннопиранозильный остаток, было использовано гликозильрование моногидроксильных производных (XXI), (XXIX) и (XXXV) с помощью бензобромманнозы (XV) (2 экв.) в условиях реакции Гельфериха. Образование трисахаридных продуктов протекало достаточно эффективно и стереоспецифично, хотя активность маннозил-акцепторов (XXI), (XXIX) и (XXXV) была разной: маннозилрование глюкозилрамнозида (XXIX)

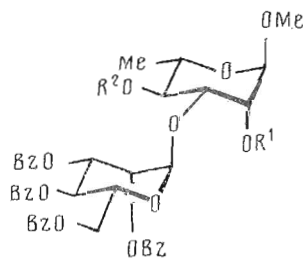


(XVIII) $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{Bn}$

(XIX) $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{H}$

(XX) $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{Bz}$

(XXI) $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Bz}$

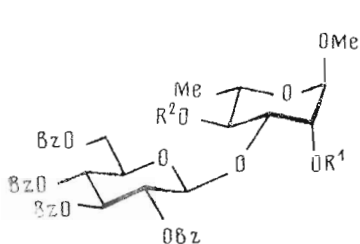


(XXII) $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{Bn}$

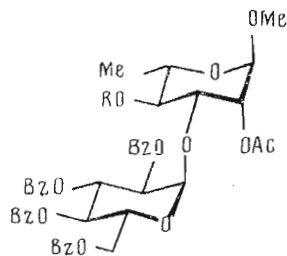
(XXIII) $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{H}$

(XXIV) $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{Bz}$

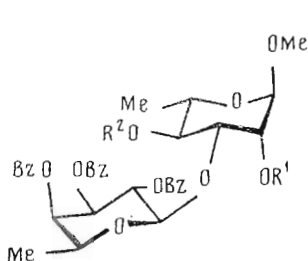
(XXV) $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Bz}$



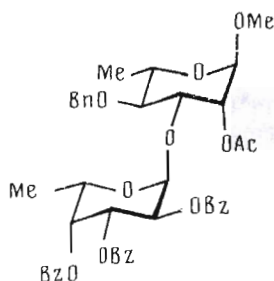
- (XXVI) $R^1 = \text{Ac}, R^2 = \text{Bn}$
 (XXVII) $R^1 = \text{Ac}, R^2 = \text{H}$
 (XXVIII) $R^1 = \text{Ac}, R^2 = \text{Bz}$
 (XXIX) $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Bz}$



- (XXX) $R = \text{Bn}$
 (XXXI) $R = \text{H}$



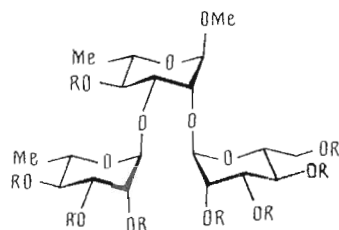
- (XXXII) $R^1 = \text{Ac}, R^2 = \text{Bn}$
 (XXXIII) $R^1 = \text{Ac}, R^2 = \text{H}$
 (XXXIV) $R^1 = \text{Ac}, R^2 = \text{Bz}$
 (XXXV) $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Bz}$



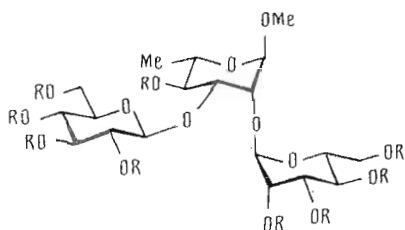
(XXXVI)

завершилось практически сразу, а в случае фукозилрамнозида (XXXV) и рамнобиозида (XXI) — лишь через 1,5 и 3 ч после окончания прибавления бензобромманнозы. Можно также отметить, что выходы трисахаридных производных (XXXVIII), (XXXIX) и (XXXVII) (83,4, 77,1 и 70,8%) уменьшаются, а количества не вступивших в реакцию гликозил-акцепторов увеличиваются (по данным ТСХ, в случае рамнобиозида (XXI) до 15—20%) в порядке снижения реакционной способности в ряду соединений (XXIX), (XXXV) и (XXI).

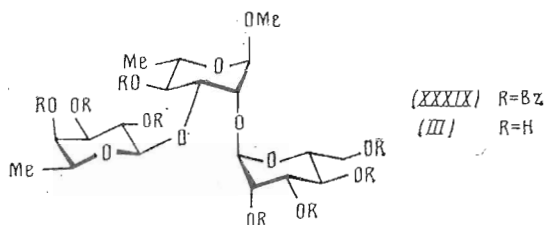
Защищенные производные (XXXVII)—(XXXIX) дебензоилированием



- (XXXVII) $R = \text{Bz}$
 (I) $R = \text{H}$



- (XXXVIII) $B = \text{Bz}$
 (II) $R = \text{H}$



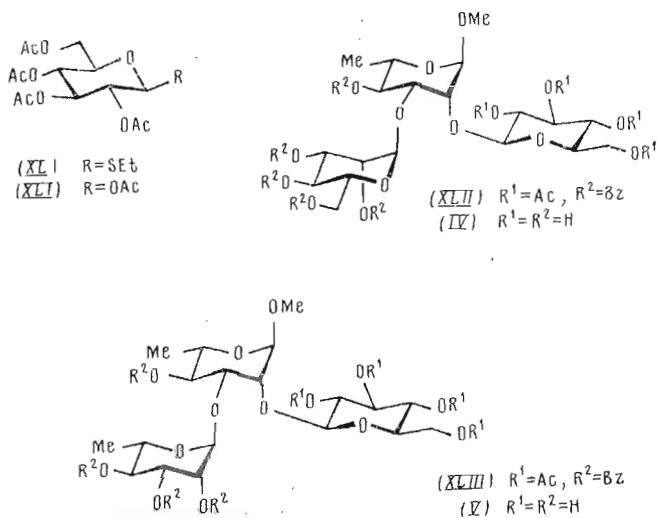
с помощью метилата натрия в абс. метаноле были переведены в свободные олигосахариды (I)—(III).

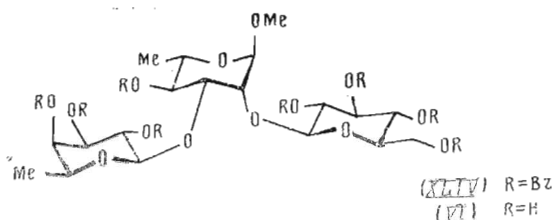
Как и в случае синтезированных ранее продуктов [1], трисахариды анализировались нами с помощью спектроскопии ^1H - и ^{13}C -ЯМР (табл. 2 и 3) после удаления защитных групп. Отнесение сигналов в спектрах ^1H -ЯМР проводилось с помощью двумерной одноступенчатой корреляционной спектроскопии ^1H - ^1H , а в спектрах ^{13}C -ЯМР — с помощью двумерной корреляционной спектроскопии ^1H - ^{13}C . Условия съемки спектров одно- и двумерной спектроскопии ЯМР подробно описаны в первом сообщении данной серии [1].

При анализе спектров ЯМР аномерная конфигурация *L*-фуко- и *D*-глюкопиранозильных остатков определялась на основании величины КССВ $J_{1,2}$ в спектрах ^1H -ЯМР и по характерному расположению в спектрах ^{13}C -ЯМР сигналов, соответствующих С1. α -Конфигурация *D*-манно- и *L*-рамнопиранозильных звеньев подтверждалась характеристической величиной сигнала С5 химического сдвига в спектрах ^{13}C -ЯМР.

Для получения трисахаридов (IV)—(VI), содержащих 2-О- β -*D*-глюкопиранозильный остаток, первоначально предполагалось провести глюкозилирование дисахаридных моногидроксильных производных (XXI), (XXV) и (XXXV) с помощью этил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-тио- β -*D*-глюкопиранозида (XL) [5] в присутствии нигрозилтетрафторбората, недавно предложенного в качестве эффективного промотора гликозилирования тиогликозидами сахаров [6]. Взаимодействие маннозилрамнозида (XXV) с гликозилдонором (XL) (1,5 экв.) привело к образованию трисахарида (XLII) с выходом 55,9%. В качестве побочного продукта был получен 2-О-ацетилированный дисахарид (XXIV) с выходом 28,8%. Глюкозилирование рамнобиозида (XXI), как и маннозилирование (см. выше), протекало менее эффективно, чем в случае маннозилрамнозида (XXV), и требовало большего избытка тиогликозида (XL) (2,8 экв.). В результате, как и при глюкозилировании дисахарида (XXV), кроме соответствующего трисахаридного продукта (XLIII) образовывался и 2-ацетат (XX), выходы которых составляли соответственно 48,3 и 31,8%.

Учитывая недостаточно высокую эффективность гликозилирования



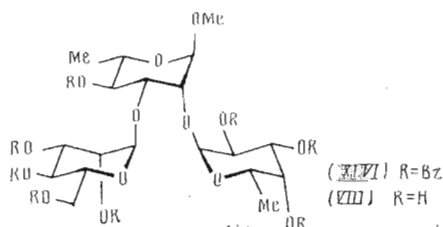
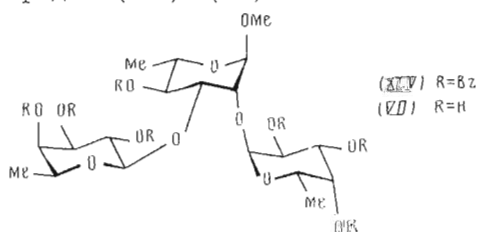


в проведенных реакциях с участием тиоглюкозида (XL), для получения трисахарида (VI) гликозилирование фукозилрамнозида (XXXV) проводили с помощью бензобромглюкозы в присутствии трифлата серебра в нитрометане [7, 8]. Гликозилирование в этом случае протекало гораздо эффективнее, чем при использовании тиоглюкозида (XL). Выход трисахаридного производного (XLIV) составлял 83,3%.

Для получения трисахаридов (IV)—(VI) нами также проверялась возможность 2-О-гликозилирования и с помощью 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил- β -D-глюкопиранозы (XLI) в присутствии триметилсилилтрифлата [8—13]. Оказалось, что эффективность этого гликозилирующего агента существенно ниже, чем даже у тиоглюкозида (XL): при взаимодействии маннозилрамнозида (XXV) с 2 экв. пентаацетата (XLI) образовывался преимущественно 2-ацетат (XXIV) и лишь в незначительной степени трисахарид (XLII). Их выходы составляли 61,0 и 18,9% соответственно. Ацетилирование гликозил-акцептора как побочный процесс при гликозилировании гликозилацетатами наблюдалось и раньше [11—13].

Продукты (XLII)—(XLIV) были переведены в свободные трисахариды (IV)—(VI), строение которых следовало из данных спектров ЯМР. β -Конфигурация глюкозного остатка в полученных соединениях подтверждалась слабополюсным положением сигнала C1 (δ 105—105,5 м. д.) в спектре ^{13}C -ЯМР и величиной КССВ $J_{1,2}$ (7,5 Гц) (см. табл. 2 и 3), соответствующих этому остатку.

Переходя к рассмотрению синтезов трисахаридов, содержащих при O2 метил- α -L-рамнозидного фрагмента моносахаридный заместитель с α -L-конфигурацией, нужно отметить следующее. Первоначально для получения этих соединений мы планировали провести 2-О- α -L-рамнозилирование дисахаридов (XXV), (XXIX) и (XXXV). Однако в результате исследования олигосахаридов, содержащих 2,3-бис-О-(α -L-рамнопиранозил)- α -L-рамнопиранозидный фрагмент [2], выяснилось, что для упрощения анализа спектров ^1H -ЯМР и экспериментов по ядерным эффектам Оверхаузера представляется технически более удобным, если α -L-заместитель при O2 будет иметь не *рамно*-конфигурацию. Поэтому, а также принимая во внимание, что из L-гексоз кроме L-рамнозы практически доступна еще только L-фукоза, мы провели синтезы 2-О- α -L-фукозилированных трисахаридов (VII)—(IX).



Данные спектров ¹H-ЯМР свободных олигосахаридов (I)–(XII) и (LIII) (D₂O)

Соедине- ние	Слабок	КССВ, Гц														
		H1	H2	H3	H4	H5	H6	H6'	OMe	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{6,6'}	
(I)	α DMan(1 → 2)	4,98	3,92	3,87	3,66	3,86	3,81	3,92	3,40	1,6	3,1	9,0	9,0	3,6	2,0	
	α LRha(1 → 3)	5,13	4,04	3,73	3,43	3,78	1,28			1,5	3,1	9,5	9,5	6,0		
	α LRha-OMe	4,85	4,02	3,91	3,62	3,72	1,29	3,40		1,6	3,1	9,1	9,1	6,0	0	
(II)	α DMan-(1 → 2)	4,94	3,94	3,87	3,74	4,10	3,83	3,83		1,6	3,1	9,5	9,5	5,0	12,1	
	β DGlc-(1 → 3)	4,62	3,23	3,47	3,28-3,42	3,42	3,69	3,91		7,6	8,0	8,0	8,0	5,7		
	α LRha-OMe	4,79	4,15	3,91	3,61	3,71	1,30	3,88		1,5	3,2	9,6	9,6	5,7		
(III)	α DMan-(1 → 2)	4,98	3,94	3,87	3,63	3,99	3,75	3,88		1,6	3,2	9,6	9,6	6,2		
	β DFuc-(1 → 3)	4,45	3,53	3,94	3,74	3,79	1,24	3,91		7,5	9,7	3,3	<1	6,0		
	α LRha-OMe	4,86	4,15	3,95	3,58	3,70	1,32	3,90		1,7	3,1	9,5	9,5	6,0		
(IV)	β DGlc-(1 → 2)	4,53	3,33	3,45	3,38-3,47	3,47	3,72	3,90		7,5	8,7	9,2	9,2	5,0	12,0	
	α DMan-(1 → 3)	5,02	3,97	3,88	3,71	3,71	3,77-3,87			1,7	3,2	9,0	9,0	5,8		
	α LRha-OMe	4,97	4,23	3,90	3,57	3,70	1,32	3,88		1,6	3,1	9,0	9,0	3,6	12,4	
(V)	β DGlc-(1 → 2)	4,58	3,32	3,46	3,38-3,48	3,48	3,71	3,88		7,5	9,0	9,0	9,0	6,0		
	α LRha-(1 → 3)	5,05	4,04	3,77	3,46	3,75	1,30	3,89		1,5	3,0	9,7	9,7	6,0		
	α LRha-OMe	4,96	4,07	3,90	3,61	3,72	1,30	3,89		1,5	3,0	9,4	9,4	6,0		
(VI)	β DGlc-(1 → 2)	4,67	3,33	3,47	3,36-3,47	3,47	3,71	3,89		7,5	8,6	8,6	8,6	5,4	12,0	
	β DFuc-(1 → 3)	4,48	3,54	3,66	3,75	3,78	1,25	3,88		7,5	9,7	3,4	<1	6,3		
	α LRha-OMe	4,96	4,23	4,00	3,61	3,71	1,32	3,90		1,6	3,0	9,0	9,0	5,8		
(VII)	α LFuc-(1 → 2)	5,13	3,76	3,91	3,82	4,13	1,21	3,91		3,8	10,6	3,4	<1	6,8		
	β LFuc-(1 → 3)	4,47	3,53	3,67	3,76	3,79	1,26	3,89		7,8	10,8	3,2	<1	6,5		
	α LRha-OMe	4,84	4,07	4,01	3,65	3,73	1,34	3,91		1,8	3,3	9,5	9,5	5,8		
(VIII)	α LFuc-(1 → 2)	5,03	3,75	3,89	3,80	4,09	1,21	3,90		3,8	10,0	3,0	1,0	6,6		
	α DMan-(1 → 3)	4,99	3,96	3,87	3,70	3,86	3,75-3,82	3,91		1,7	3,0	9,1	9,1	6,0		
	α LRha-OMe	4,82	4,11	3,92	3,61	3,73	1,33	3,92		1,8	3,0	9,4	9,4	6,5	11,5	
(IX)	α LFuc-(1 → 2)	5,20	3,73	3,89	3,80	4,09	1,19	3,90		3,8	10,1	3,1	<1	3,6		
	β DGlc-(1 → 3)	4,65	3,32	3,50	3,40-3,47	3,47	3,73	3,90		7,6	8,5	8,5	8,5	3,6		
	α LRha-OMe	4,77	4,18	3,95	3,68	3,75	1,32	3,91		1,6	3,0	9,2	9,2	5,6		
(X)	β DFuc-(1 → 2)	4,39	3,47	3,62	3,72	3,72	1,27	3,91		7,5	8,6	3,5	<1	6,5		
	α LRha-(1 → 3)	5,08	4,04	3,86	3,45	3,88	1,28	3,91		1,5	3,2	9,3	9,3	6,0		
	α LRha-OMe	4,81	4,08	3,87	3,56	3,72	1,30	3,91		1,5	3,3	9,3	9,3	6,0		
(XI)	β LFuc-(1 → 2)	4,34	3,48	3,61	3,70	3,70	1,25	3,91		7,5	8,6	3,3	<1	6,3		
	α DMan-(1 → 3)	5,11	3,98	3,86	3,69	3,70	3,70-3,84	3,91		1,5	3,1	9,6	9,6	6,4	12,0	
	α LRha-OMe	4,81	4,25	3,88	3,47	3,73	1,32	3,91		1,5	3,1	9,6	9,6	3,5		
(XII)	β LFuc-(1 → 2)	4,47	3,51	3,61	3,72	3,74	1,25	3,91		7,4	9,7	3,5	<1	6,4		
	β DGlc-(1 → 3)	4,69	3,34	3,49	3,35	3,41	3,70	3,91		7,5	9,0	9,0	9,0	3,5		
	α LRha-OMe	4,82	4,27	3,93	3,72	3,72	1,31	3,91		1,2	3,0	9,1	9,1	6,1		
(LIII)	α LFuc-(1 → 2)	5,05	3,78	3,90	3,82	4,14	1,18	3,91		3,7	8,0	10,4	<1	6,5		
	α LRha-OMe	4,83	3,90	3,81	3,51	3,68	1,16	3,91		1,6	3,4	9,5	9,5	6,0		

Данные спектров ^{13}C -ЯМР свободных олигосахаридов (I)—(XII) и (LIII) (D_2O)

Соединение	Остаток	C1	C2	C3	C4	C5	C6	ОМг
(I)	$\alpha\text{DMan-(1} \rightarrow 2)$	103,0	71,6	71,5	68,0	74,5	62,4	
	$\alpha\text{LRha-(1} \rightarrow 3)$	99,0	71,2	71,5	73,4	70,2	17,8*	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	98,7	75,5	76,0	73,7	70,2	17,9*	56,2
(II)	$\alpha\text{DMan-(1} \rightarrow 2)$	99,4	71,5	71,7	67,6	73,6	61,8	
	$\beta\text{DGlc-(1} \rightarrow 3)$	105,5	75,0	77,0	71,1	77,2	62,2	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	99,2	76,1	79,2	72,8	70,1	17,9	56,1
(III)	$\alpha\text{DMan-(1} \rightarrow 2)$	99,9	71,7	71,6	68,1	74,2	62,4	
	$\beta\text{LFuc-(1} \rightarrow 3)$	103,5	71,7	74,2	72,6	72,5	16,7	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	99,2	75,1	79,4	72,3	70,0	18,1	56,2
(IV)	$\beta\text{DGlc-(1} \rightarrow 2)$	105,45	74,5	77,0	70,8	77,2	62,0	
	$\alpha\text{DMan-(1} \rightarrow 3)$	97,9	71,5	71,8	67,9	74,1	62,15	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	101,1	76,6	75,4	71,8	69,7	18,0	56,2
(V)	$\beta\text{DGlc-(1} \rightarrow 2)$	105,5	74,7	77,0	70,9	77,2	62,0	
	$\alpha\text{LRha-(1} \rightarrow 3)$	103,7	71,5	71,5	73,4	70,75	17,9*	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	101,3	80,4	78,1	73,4	70,05	18,05*	56,3
(VI)	$\beta\text{DGlc-(1} \rightarrow 2)$	105,0	74,6	76,9	70,85	77,15	62,0	
	$\beta\text{LFuc-(1} \rightarrow 3)$	101,8	71,9	74,2	72,6	72,2	16,6	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	101,1	77,8	78,5	71,9	69,6	18,0	56,15
(VII)	$\alpha\text{LFuc-(1} \rightarrow 2)$	102,0	69,9	70,9	73,2	68,6	16,8	
	$\beta\text{LFuc-(1} \rightarrow 3)$	102,2	72,0	74,2	72,7	72,4	16,7	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	101,1	77,7	79,1	72,0	69,9	18,2	56,3
(VIII)	$\alpha\text{LFuc-(1} \rightarrow 2)$	102,5	69,8	70,8	73,1	68,6	16,7	
	$\alpha\text{DMan-(1} \rightarrow 3)$	97,9	71,5	71,8	67,9	74,1	62,1	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	101,1	76,2	75,7	71,8	69,9	18,1	56,4
(IX)	$\alpha\text{LFuc-(1} \rightarrow 2)$	101,7	69,8	70,8	73,1	68,5	16,6	
	$\beta\text{DGlc-(1} \rightarrow 3)$	105,2	74,8	76,9	70,7	77,0	61,9	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	101,1	79,1	81,2	72,4	69,9	18,0	56,2
(X)	$\beta\text{LFuc-(1} \rightarrow 2)$	103,8	71,8	74,2	72,8	72,2	17,2	
	$\alpha\text{LRha-(1} \rightarrow 3)$	103,5	71,4	71,4	73,3	70,4	17,4*	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	100,0	78,8	77,0	73,3	70,1	18,0*	56,2
(XI)	$\beta\text{LFuc-(1} \rightarrow 2)$	104,5	71,7	74,2	72,8	72,0	17,0	
	$\alpha\text{DMan-(1} \rightarrow 3)$	96,9	71,4	72,0	68,0	73,9	62,2	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	100,55	74,8	73,7	71,7	69,85	18,0	56,3
(XII)	$\beta\text{LFuc-(1} \rightarrow 2)$	103,9	71,7	74,1	72,7	72,3	16,8	
	$\beta\text{DGlc-(1} \rightarrow 3)$	105,2	74,8	76,9	71,1	77,3	62,3	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	100,35	78,8	79,4	72,7	69,9	17,9	56,1
(LIII)	$\alpha\text{LFuc-(1} \rightarrow 2)$	102,7	69,9	70,8	73,2	68,6	16,7	
	$\alpha\text{LRha-OMe}$	101,1	81,2	71,7	73,7	69,9	18,0	56,3

* Отнесение может быть изменено на обратное.

Предшественник олигосахарида (VII), гептабензоат (XLV), был получен нами ранее [1] в качестве единственного трисахаридного продукта при бисфукозилровании метил-4-О-бензоил- α -L-рамнопиранозида с помощью бензобромфукозы (XVII) в условиях реакции Гельфериха. Соединение (XLV) также предпочтительно образовывалось и при фукозилровании дисахарида (XXXV) бензобромфукозой в присутствии трифлата серебра [1].

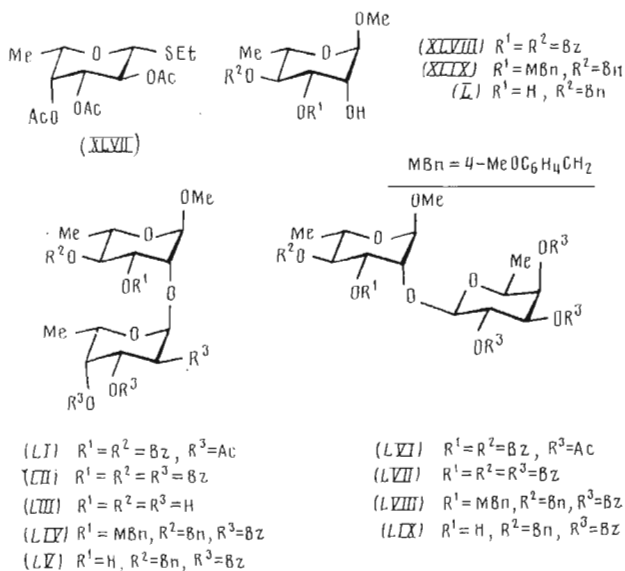
Учитывая высокую стереоселективность α -L-фукозилрования, наблюдавшуюся в синтезах трисахарида (XLV), с целью получения трисахарида (VIII) мы провели гликозилрование маннозилрамнозида (XXV) также с помощью бензобромфукозы (XVII), а не с использованием одного из возможных трибензильных фукозил-доноров, обычно применяемых в реакциях α -L-фукозилрования. Взаимодействие соединений (XXV) и (XVII) (2,4 экв.) привело к нужному нам 2-О- α -L-фукозилрованному продукту (XLVI) с выходом 80,6%.

Для получения третьего необходимого нам 2-О- α -L-фукозилрованного трисахарида (IX) в качестве гликозил-донора был использован тиофукозид (XLVII) [14]. Этому синтезу предшествовал модельный опыт — гликозилрование метил-3,4-ди-О-бензоил- α -L-рамнопиранозида (XLVIII) [15] тиофукозидом (XLVII) в присутствии нитрозилтетрафторбората, — проведенный с целью поиска эффективных методов 2-О- β -L-фукозилрования производных метил- α -L-рамнопиранозида (табл. 4, опыт 1). В ре-

Данные спектров 1Н-ЯМР свободных олигосахаридов (I)–(XII) и (LIII) (D₂O)

Соединение	Остаток	δ, м.л.											КССВ, Гц				
		H1	H2	H3	H4	H5	H6	H6'	OMe	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{6,6'}		
(I)	αDMan(1→2)	4,98	3,92	3,87	3,66	3,86	3,81	3,92				1,6	3,1	9,0	3,6	2,0	
	αLRha-(1→3)	5,13	4,04	3,73	3,43	3,78	1,28					1,5	3,1	9,5	6,0		
	αLRha-OMe	4,85	4,02	3,91	3,62	3,72	1,29		3,40			1,6	2,8	9,1	6,0	0	
(II)	αDMan-(1→2)	4,94	3,94	3,87	3,74	4,10	3,83	3,83				1,6	3,1	9,5	3,0	3,0	
	βDGlC-(1→3)	4,62	3,23	3,47	3,28	3,42	3,69	3,91				7,6	8,0	8,0	5,0	12,1	
	αLRha-OMe	4,79	4,15	3,91	3,61	3,71	1,30		3,40			1,5	3,2	9,5	5,7	12,5	
(III)	αDMan-(1→2)	4,98	3,94	3,87	3,63	3,99	3,75	3,88				1,6	3,2	9,6	6,2		
	βLFuc-(1→3)	4,45	3,53	3,64	3,74	3,79	1,24		3,40			7,5	9,7	3,3	6,0		
	αLRha-OMe	4,86	4,15	3,95	3,58	3,70	1,32	3,90				1,7	3,1	9,5	6,0	12,0	
(IV)	βDGlC-(1→2)	4,53	3,33	3,45	3,38	3,47	3,72					7,5	8,7	9,2	5,0		
	αDMan-(1→3)	5,02	3,97	3,88	3,71	3,70	3,77	3,87				1,7	3,2	9,2	9,0		
	αLRha-OMe	4,97	4,23	3,90	3,57	3,70	1,32		3,40			1,6	3,1	9,0	5,8	12,4	
(V)	βDGlC-(1→2)	4,58	3,32	3,46	3,38	3,48	3,71	3,88				7,5	9,0	9,0	6,0		
	αLRha-(1→3)	5,05	4,04	3,77	3,46	3,75	1,30		3,39			1,5	3,2	9,7	6,0		
	αLRha-OMe	4,96	4,07	3,90	3,61	3,72	1,30	3,89				1,5	3,0	9,4	6,0	12,0	
(VI)	αLRha-OMe	4,67	3,33	3,47	3,36	3,47	3,71					7,5	8,6	8,6	5,4		
	βDGlC-(1→2)	4,48	3,54	3,66	3,75	3,78	1,25		3,40			7,5	9,7	3,4	6,3		
	βLFuc-(1→3)	4,96	4,23	4,00	3,61	3,71	1,32		3,40			1,6	3,0	9,0	5,8		
(VII)	αLRha-OMe	5,13	3,76	3,91	3,82	4,13	1,21					3,8	10,6	3,4	6,8		
	αLFuc-(1→2)	4,47	3,53	3,67	3,76	3,79	1,26		3,41			7,8	10,8	3,2	6,5		
	αLRha-(1→3)	4,84	4,07	4,01	3,65	3,73	1,34					3,8	3,3	9,5	5,8		
(VIII)	αLRha-OMe	4,84	4,05	3,89	3,80	4,09	1,21					3,8	10,0	3,0	6,6		
	αLFuc-(1→2)	5,03	3,75	3,87	3,70	3,86	3,75	3,82				1,7	3,0	9,1	6,0		
	αDMan-(1→3)	4,99	3,96	3,92	3,61	3,73	1,33		3,42			1,8	3,0	9,4	6,5	11,5	
(IX)	αLRha-OMe	4,82	4,11	3,89	3,80	4,09	1,19					3,8	10,1	3,1	3,6		
	αLFuc-(1→2)	5,20	3,73	3,89	3,40	3,47	3,73	3,90				7,6	8,5	8,5	3,6		
	βDGlC-(1→3)	4,65	3,32	3,50	3,68	3,75	1,32		3,41			1,6	3,0	9,2	5,6		
(X)	αLRha-OMe	4,77	4,18	3,95	3,72	3,72	1,27					7,5	8,6	3,5	6,5		
	βLFuc-(1→2)	4,39	3,47	3,62	3,45	3,88	1,28		3,41			1,5	3,2	9,3	6,0		
	αLRha-(1→3)	5,08	4,04	3,86	3,56	3,72	1,30					1,5	3,2	9,3	6,0		
(XI)	αLRha-OMe	4,81	4,08	3,87	3,70	3,70	1,25					7,5	8,6	3,3	6,3		
	βLFuc-(1→2)	4,34	3,48	3,61	3,70	3,70	1,32	3,84				1,5	3,1	8,8	8,8		
	αDMan-(1→3)	5,11	3,98	3,86	3,69	3,73	1,32		3,40			1,5	3,1	9,6	3,6		
(XII)	αLRha-OMe	4,81	4,25	3,88	3,47	3,73	1,25					7,4	9,7	3,5	6,4		
	βLFuc-(1→2)	4,47	3,51	3,61	3,72	3,74	1,25		3,91			7,5	9,0	9,0	3,5	12,0	
	βDGlC-(1→3)	4,69	3,34	3,49	3,35	3,41	3,70					1,2	3,0	9,1	6,1		
(LIII)	αLRha-OMe	4,82	4,27	3,93	3,72	3,72	1,31					3,7	8,0	10,4	6,5		
	αLFuc-(1→2)	5,05	3,78	3,90	3,82	4,14	1,18					3,2	8,0	10,4	6,5		
	αLRha-OMe	4,83	3,90	3,81	3,51	3,68	1,18		3,40			1,6	3,4	9,5	9,5		

зультате взаимодействия соединений (XLVII) и (XLVIII) образовывалась смесь 1,2-*цис*- и 1,2-*транс*-связанных продуктов (LI) и (LVI) в соотношении 1 : 1,2, которые были разделены после превращения в известные [1] сполна бензоилированные дисахариды (LII) и (LVII). Учитывая стереохимический результат рассмотренного модельного опыта, мы провели гликозилирование глюкозилрамнозида (XXIX) тиофукозидом (XLVII), рассчитывая получить сразу два необходимых нам трисахарид: соединение (LX), содержащее 2-O- α -L-фукозильный фрагмент, и его 2-O- β -L-фукозилированный изомер. Однако фукозилирование дисахарида (XXIX) протекало значительно более стереоизбирательно, чем рамнозида (XLVIII) — в качестве единственного продукта фукозилирования был получен трисахарид (LX) с выходом 64%. Кроме соединения (LX) из реакционной смеси была также выделена смешанная фракция побочных продуктов, по данным спектра $^1\text{H-NMR}$ содержащая в качестве главного компонента 2-O-ацетилированный дисахарид (XXVIII) (выход ~ 25 —30%). Отметим, что гликозилирование как тиоглюкозидом (XL) (см. выше), так и тиофукозидом (XLVII) сопровождалось ацетилированием гликозил-акцептора. По нашим данным, ранее при гликозилировании тиогликозидами сахаров подобного побочного процесса не наблюдалось. Возможность протекания ацетилирования гликозил-акцептора может вносить ограничения для использования этого метода гликозилирования, например, в случае малореакционноспособных гликозил-акцепторов (ср. [16]).



Синтезированные продукты (XLV), (XLVI) и (LX) дезацелированием были далее переведены в свободные трисахариды (VII)—(IX). На α -конфигурацию 2-O-L-фукозильных заместителей в этих соединениях указывает величина соответствующей КССВ $J_{2,3}$ (3,8 Гц) в спектрах $^1\text{H-NMR}$ (см. табл. 2).

Результаты фукозилирования моногидроксильных производных (XLVIII) и (XLIX) бензобромфукозой (XVII) и тиофукозидами (XLVII)

Опыт	Гликозил-донор	Гликозил-акцептор	Промотор	1,2-цис-Связанный продукт	Выход, %	1,2-транс-Связанный продукт	Выход, %
1	(XLVII)	(XLVIII)	NOBF_4	(LII) *	30,8	(LVII) *	37,9
2[1]	(XVII)	(XLVIII)	$\text{Hg}(\text{CN})_2 - \text{HgBr}_2$	(LII)	58	(LVII)	Следы
3	(XVII)	(XLIX)	$\text{Hg}(\text{CN})_2 - \text{HgBr}_2$	(LV) 2*	49,6	(LIX) 2*	38,6
4 3*	(XVII)	(XLIX)	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$	(LV) 2*	32,6	(LIX) 2*	38,6
5 4*	(XVII)	(XLIX)	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$	(LV) 2*	28,1	(LIX) 2*	59,0

* Вещество выделено после дезацелирования и исчерпывающего бензоилирования реакционной смеси.

2* Вещество выделено после удаления анизильных групп в продуктах гликозирования.

3* Бензобромфукоза (XVII) прибавлялась к смеси трифлата серебра и рамнозида (XLIX).

4* Трифлат серебра прибавлялся к смеси бензобромфукозы (XVII) и рамнозида (XLIX).

Для исследования особенностей спектров ЯМР и конформаций соединений (VII)—(IX) из пентабензоата (LII) был получен 2-О- α -L-фукозилрамнозид (LIII). Напомним, что другие (1—2)- и (1—3)-связанные гликозилрамнозиды, являющиеся фрагментами исследуемых нами трисахаридов, были синтезированы ранее [1, 17, 18].

Заключительной частью работы был синтез трисахаридов (X)—(XII), содержащих при О2 β -L-фукоспиранозильную группу. Как отмечалось выше, первоначально мы планировали получение этих соединений путем β -L-фукозилирования моногидроксильных производных (XXI), (XXV) и (XXIX) действием фукозилбромиды (XVII) или тиофукозида (XLVII). Однако этот путь оказался малоэффективным, так как при исследовании фукозилирования дисахаридов (XXXV), (XXIX) и (XXXV) выяснилось, что реакции протекают с предпочтительным образованием (1—2)- α -L-фукозилрамнозидной связи. Поэтому синтез трисахаридов (X)—(XII) был проведен по альтернативной схеме, предусматривающей первоначальное получение метил-2-О-(β -L-фукоспиранозил)- α -L-рамнопиранозидного предшественника с его последующим 3-О-гликозелированием.

Для этого необходимо было провести β -L-фукозилирование подходящим образом защищенного производного метил- α -L-рамнопиранозиды со свободной ОН-группой при С2 и «временной» защитой при О3. Принимая во внимание стереохимические результаты проведенных нами реакций фукозилирования 3-О-бензоилрамнозида (XLVIII) (см. табл. 4), мы считали, что временная защитная группа при О3 не должна быть ацильной. В результате в качестве β -L-фукозил-акцептора мы использовали метил-3-О-анизил-4-О-бензил- α -L-рамнопиранозид (XLIX). Выбор анизильной группы для защиты О3 обусловлен возможностью ее избирательного удаления в присутствии бензильных и ацильных защит при обработке церийаммонийнитратом. Производное (XLIX) было получено региоизбирательным анизилированием диола (L) [19] через промежуточное генерирование 2,3-О-дибутилстаннилиденового интермедиата, как было предложено в работе [12].

Фукозилированием анизильного эфира (XLIX) бензобромфукозой (XVII) (2 экв.) в условиях реакции Гельфериха была получена смесь 1,2-цис- и 1,2-транс-связанных дисахаридов (LIV) и (LVIII) (общий выход 94%), которые были разделены после удаления анизильных групп (см. опыт 3 в табл. 4). Конфигурация аномерных центров фукозных остатков в дисахаридах (LV) и (LIX) и положение в них свободных ОН-групп установлены с помощью спектроскопии ^1H -ЯМР (см. табл. 4) как описано выше.

Как видно из табл. 4, фукозилирование анизильного эфира (XLIX) протекало значительно эффективнее и с большей β -стереоизбирательностью, чем в случае 3-бензоата (XLVIII). Различие реакционной способности акцепторов (XLVIII) и (XLIX), вероятнее всего, определяется тем, что содержащаяся при С3 в соединении (XLVIII) электроноакцепторная бен-

зонлоксигруппировка снижает нуклеофильность O2 в большей степени, чем анилоксигруппа в производном (XLIX). Именно поэтому, как отмечалось выше, для проведения 2-O-β-L-фукозилрования производных метил-α-L-рамнопиранозидов желательнее использовать гликозил-акцептор, не содержащий электроноакцепторную ацильную защиту при O3.

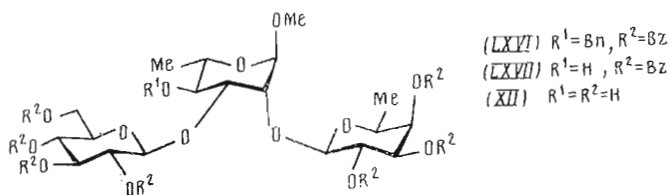
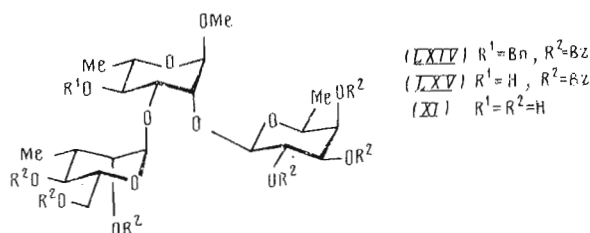
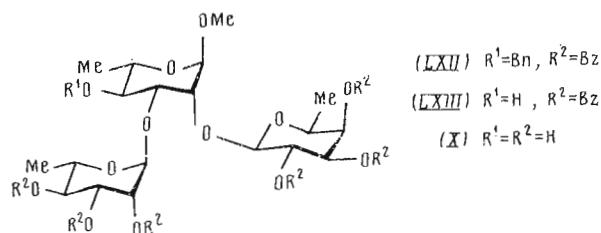
Можно было также предположить, что несовпадение реакционной способности производных (XLVIII) и (XLIX) определяется и их вероятными конформационными различиями. Для проверки этого предположения мы сравнили спектры ¹H-ЯМР рамнозидов (XLVIII) и (XLIX), полученные в дейтероацетонитриле (растворитель выбран по типу использованного при гликозилровании). Из данных табл. 1, однако, видно, что в обоих спектрах величины KССВ, прежде всего $J_{1,2}$ и $J_{2,3}$, имеют очень близкие значения, что свидетельствует о конформационном подобии соединений (XLVIII) и (XLIX), несмотря на различие природы защитных групп в них.

Представляло также интерес сравнить и результаты фукозилрования соединений (XIII) и (XLIX) в связи со следующим. Ранее [1], при обсуждении реакций 2-O-фукозилрования дисахарида (XXXV) и рамнозидов (XLVIII) бромидом (XVII), мы предположили, что низкая эффективность β-фукозилрования, наблюдаемая в этих случаях, определяется, вероятнее всего, недостаточной реакционной способностью соединений (XXXV) и (XLVIII) как фукозил-акцепторов. Сопоставление результатов фукозилрования (XIII) и/или (XLIX) с полученными при фукозилровании 3-бензоата (XLVIII) позволяет сделать аналогичный вывод. В то же время сравнение результатов реакций с участием рамнозидов (XIII) и (XLIX) не подтверждает высказанное в работе [1] предположение, так как при фукозилровании соединений (XIII) и (XLIX) общие выходы дисахаридных продуктов были примерно одинаковы (соответственно 96,1 и 94%), но соотношения 1,2-*цис*- и 1,2-*транс*-связанных изомеров (1 : 5,5 и 1,3 : 1) существенно различались. Однако для гликозилрования рамнозидов (XIII) и (XLIX) использовалось избыточное количество фукозилбромида (XVII), и поэтому совпадение суммарных выходов дисахаридных продуктов в обеих реакциях не исключает различия реакционной способности фукозил-акцепторов (XIII) и (XLIX). Для более корректного сравнения этих соединений мы провели гликозилрование их смеси бензобромфукозой (XVII) при соотношении (XVII) : (XIII) : (XLIX) 1 : 1 : 1. В результате происходило фукозилрование практически только рамнозидов (XIII) (см. «Экспериментальную часть»), что еще раз свидетельствует о взаимосвязи реакционной способности гликозил-акцептора и эффективности его β-L-фукозилрования. Из этого следует, что, вводя электроноакцепторные заместители в положения, соседние со свободной OH-группой в гликозил-акцепторе, можно способствовать протеканию α-L-фукозилрования даже с помощью гликозил-доноров, содержащих при O2 способные к соучастию ацильные защиты, которые обычно используют для обеспечения β-стереоизбирательности при фукозилровании. Это наблюдение, важное для практики олигосахаридного синтеза, можно проиллюстрировать примерами достаточно эффективных синтезов трисахаридов (XLI), (XLVI) и (LX), в которых α-фукозилрование проводилось с помощью бензобромфукозы (XVII) и сполна ацелированного тиофукозида (XLVII).

Рассмотрим еще две реакции фукозилрования рамнозидов (XLIX), проведенные с целью получения дисахарида (LIX). Ранее [1] нами было показано, что при гликозилровании бензобромфукозой (XVII) в нитрометане в присутствии трифлата серебра достигается большая эффективность β-L-фукозилрования, чем в условиях реакции Гельфериха. Поэтому мы изучили взаимодействие соединений (XVII) и (XLIX) и в присутствии трифлата серебра. Были проведены два эксперимента, которые различались порядком смешения реагентов (см. опыты 4 и 5 в табл. 4). Из табл. 4 видно, что при гликозилровании в присутствии трифлата серебра, особенно в опыте 5, соотношение образующихся изомерных дисахаридов было больше в пользу 1,2-*транс*-связанного продукта, чем в условиях

реакции Гельфериха, как это и ожидалось. Необходимо отметить, что при проведении опыта 5 гликозилирование протекало быстрее, чем в опыте 4, когда для завершения фукозилирования потребовалось более долгое перемешивание реакционной смеси после окончания прибавления бромиды (XVII). В процессе перемешивания, по данным ТСХ, происходили побочные процессы деструкции, снизившие выходы дисахаридных продуктов (LIV) и (LVIII), причем выход 1,2-*транс*-связанного дисахарида (LVIII) в большей степени.

Интересной особенностью проведенных реакций фукозилирования в присутствии трифлата серебра является образование в них в качестве побочного продукта 1,3,4-три-*O*-бензоил- α -*L*-фукопиранозы (LXI). Структура трибензоата (LXI) установлено с помощью спектроскопии $^1\text{H-NMR}$ (см. табл. 1). Препаративно продукт (LXI) выделялся нами только из реакционной смеси опыта 4 (табл. 4). Выход его составлял 21,7%, считая на использованный бромид (XVII). По нашим данным, при гликозилировании ацилгликозилбромиды в присутствии трифлата серебра ранее не отмечалось образование соединений типа трибензоата (LXI). Из-за совпадения хроматографической подвижности соединений (LIV) и (LXI) не представлялось возможным проконтролировать, на каком этапе проведенных реакций происходило предпочтительное образование моногидроксильного производного (LXI).



В завершение данной работы в соответствии с принятой стратегией синтеза трисахаридов (X)—(XII) было осуществлено гликозилирование дисахарида (LIX) с помощью бензобромманнозы (XV), -рамнозы (XIV) и -глюкозы (XVI). Первые два синтеза проводились в условиях реакции Гельфериха, а последний — при использовании трифлата серебра в качестве промотора. Полученные в результате продукты (LXII), (LXIV) и (LXVI) (выходы 83,4, 96,2 и 81,8%) далее с помощью каталитического гидрогенолиза и последующего дебензоилирования были сначала переведены в моногидроксильные производные (LXIII), (LXV) и (LXVII), а затем в свободные трисахариды (X)—(XII). Их строение подтверждено

данными спектров ^1H - и ^{13}C -ЯМР (табл. 2 и 3) подобно тому, как это было сделано в случае трисахаридов (I)–(IX).

Подробное экспериментальное и теоретическое исследование конформаций синтезированных трисахаридов, а также эффектов гликозипирования в их спектрах ^{13}C -ЯМР является предметом следующего сообщения данной серии.

Экспериментальная часть

Методики очистки растворителей и реагентов, условия съемки спектров ЯМР и определения физико-химических констант приведены в работе [1]. Оптическое вращение защищенных производных измеряли в хлороформе, а свободных олигосахаридов (I)–(XII) и (LIII) в воде. Бензобромсахара (XIV)–(XVII) получали из соответствующих полных бензоатов как описано в работе [1].

Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel-60 (Merck), вещества обнаруживали опрыскиванием 50–70% H_2SO_4 с последующим нагреванием при $\sim 150^\circ\text{C}$. Системы растворителей для ТСХ: этилацетат — толуол, 1 : 7 (А), 1 : 4 (Б), 1 : 2 (В), 1 : 1 (Г); этилацетат — гептан, 1 : 1 (Д). Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле L 40/100 мкм (ЧСФР), используя градиентное элюирование от бензола к этилацетату.

Метил-2-О-ацетил-4-О-бензил- α -L-рамнопиранозид (XIII). Смесь 5,36 г (20 ммоль) диола (L) (R_f 0,19 (Г)), 7 мл (56 ммоль) триметилортоацетата, 10 мл абс. ацетонитрила и 20 мг $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ перемешивали 20 мин до окончания образования продукта ортоацетилирования (R_f 0,80 (Г)), прибавляли 10 мл 80% уксусной кислоты и выдерживали 30 мин. Реакционную смесь разбавляли 100 мл хлороформа, промывали 100 мл воды, 100 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , снова 100 мл воды, органический слой отделяли, фильтровали через слой ваты, концентрировали и высушивали в вакууме. Получали 5,95 г (96%) моноацетата (XIII). Сироп, $[\alpha]_D^{27} -38,6^\circ$ (c 1,0), R_f 0,39 (Г). Лит. данные [20]: $[\alpha]_D -35,3^\circ$ (c 2,2, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР рамнозида (XIII) совпал с приведенным в работе [20].

Метил-2-О-ацетил-4-О-бензил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил- α -L-рамнопиранозил)- α -L-рамнопиранозид (XVIII). К раствору 1,24 г (4,0 ммоль) рамнозида (XIII), 2,02 г (8,0 ммоль) цианида ртути и 100 мг бромида ртути в 13 мл абс. ацетонитрила при перемешивании по каплям в течение 1 ч прибавляли раствор бензобромрамнозы (XIV) (получен из 4,64 г (8 ммоль) тетра-О-бензоил- L -рамнопиранозы) в 80 мл абс. ацетонитрила и 20 мл абс. бензола. Реакционную смесь перемешивали 20 мин, концентрировали и распределяли между 150 мл хлороформа и 150 мл водного раствора бромида калия. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором KBr и водой, фильтровали через слой ваты, концентрировали и из остатка колоночной хроматографией выделяли 2,80 г (91,1%) дисахарида (XVIII). Сироп, $[\alpha]_D^{30} +114,5^\circ$ (c 1,0), R_f 0,42 (А).

Метил-2-О-ацетил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил- α -L-рамнопиранозил)- α -L-рамнопиранозид (XIX). 2,5 г (3,7 ммоль) дисахарида (XVIII) подвергли каталитическому гидронолизу над 100 мг 10% Pd/C в 20 мл метанола и 20 мл этилацетата при 37°C и атмосферном давлении в течение 5 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат концентрировали и из остатка колоночной хроматографией выделяли 1,94 г (87,8%) производного (XIX). Сироп, $[\alpha]_D^{28} +112,7^\circ$ (c 1,0), R_f 0,15 (А).

Метил-4-О-бензоил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил- α -L-рамнопиранозил)- α -L-рамнопиранозид (XXI). 1,4 г (2,1 ммоль) рамнобиозида (XIX) бензоилировали 0,5 мл хлористого бензоила в 10 мл сухого хлористого метилена в присутствии 0,5 мл пиридина и каталитического количества 4-диметиламинопиридина при 40°C в течение 16 ч. К реакционной смеси прибавляли 5 мл воды, перемешивали 10 мин, разбавляли 60 мл хлороформа и промывали 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и водой. Органический слой отделяли, концентрировали, остаток наносили на слой силикагеля (2×10 см), смывали 100 мл смеси бензол — этилацетат (9 : 1), концентри-

ровали и получали 1,6 г соединения (XX), R_f 0,49 (Г). Полученный продукт растворяли в 4 мл сухого хлороформа, при 20° С смешивали с раствором HCl в метаноле, образующемся при прибавлении при 0° С 0,4 мл ацетилхлорида к 10 мл метанола, и выдерживали 17 ч при 20° С. Реакционную смесь разбавляли 70 мл хлороформа, промывали водным раствором NaHCO₃ и водой, концентрировали и колоночной хроматографией в системе этилацетат — гептан (1 : 2) выделяли 1,35 г (89%) моногидроксильного производного (XXI). Сироп, $[\alpha]_D^{28} +124,5^\circ$ (с 1,0), R_f 0,46 (Г).

Метил-2-О-ацетил-4-О-бензил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-α-D-маннопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XXII) получали в условиях синтеза дисахарида (XVIII) из 1,24 г (4,0 ммоль) рамнозида (XIII) и бензобромманнозы (XV), приготовленной из 5,60 г (8,0 ммоль) пента-О-бензоил-D-маннопиранозы. Выход 3,4 г (96,6%), сироп, $[\alpha]_D^{29} -10,8^\circ$ (с 1,0), R_f 0,35 (А).

Метил-2-О-ацетил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-α-D-маннопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XXIII) получали в условиях синтеза дисахарида (XIX) из 2,5 г бензилового эфира (XXII). Выход 2,10 г (93,3%), сироп, $[\alpha]_D^{29} -58,6^\circ$ (с 1,0), R_f 0,12(А), 0,31 (Г).

Метил-4-О-бензоил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-α-D-маннопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XXV) получали в условиях синтеза рамнобиозида (XXI) из 1,25 г (1,57 ммоль) дисахарида (XXIII). Выход 1,13 г (83,7%), сироп, $[\alpha]_D^{29} +24,0^\circ$ (с 1,0), R_f 0,35 (Г).

Метил-2-О-ацетил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-β- (XXVII) и метил-2-О-ацетил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-α-D-глокопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XXXI). В условиях синтеза дисахарида (XVIII), но при нагревании при 60—70° С из 1,24 г (4,0 ммоль) рамнозида (XIII) и бензобромглюкозы (XVI), приготовленной из 5,60 г (8,0 ммоль) пента-О-бензоил-D-глокопиранозы, получали 2,5 г смеси изомерных дисахаридов (XXI) и (XXX) и неизвестного побочного продукта, R_f (смеси) 0,36—0,40 (А). Смесь подвергали каталитическому гидрогенолизу как описано выше и получали продукты (XXVII) и (XXXI), которые разделяли колоночной хроматографией. (XXVII): выход 2,15 г (67,4%), сироп, $[\alpha]_D^{28} +32,4^\circ$ (с 1,0), R_f 0,24 (Б), 0,33 (Г). (XXXI): выход 0,16 г (5,0%), сироп, $[\alpha]_D^{29} +57,1^\circ$ (с 2,0), R_f 0,26 (Б).

Метил-4-О-бензоил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-β-D-глокопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XXIX) получали в условиях синтеза рамнобиозида (XXI) из 1,0 г ацетата (XXVII). Выход 0,98 г (90,7%), сироп, $[\alpha]_D^{31} -4,8^\circ$ (с 0,5), R_f 0,35 (З).

Метил-2-О-ацетил-4-О-бензил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил-β- (XXXII) и метил-2-О-ацетил-4-О-бензил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил-α-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XXXVI) получали в условиях синтеза рамнобиозида (XVIII) из 1,24 г (4,0 ммоль) рамнозида (XIII) и бензобромфукозы (XVII), приготовленной из 4,64 г (8,0 ммоль) тетра-О-бензоил-L-фукопиранозы. (XXXII): выход 2,50 г (81,4%), сироп, $[\alpha]_D^{29} -74,7^\circ$, (с 1,0), R_f 0,22 (А), 0,50 (Г). (XXXVI): выход 0,45 г (14,7%), сироп, $[\alpha]_D^{21} -201,6^\circ$ (с 1,1), 0,35 (А).

Метил-2-О-ацетил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил-β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XXXIII) получен в условиях синтеза дисахарида (XIX) каталитическим гидрогенолизом 3,5 г (4,56 ммоль) бензилового эфира (XXXII). Выход 2,90 г (93,9%), сироп, $[\alpha]_D^{28} -173,3^\circ$ (с 1,0), R_f 0,33 (Г).

Метил-4-О-бензоил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил-β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XXXV) получали в условиях синтеза рамнобиозида (XXI) из 1,74 г (2,57 ммоль) дисахарида (XXIII). Выход 1,56 г (82,1%), сироп, $[\alpha]_D^{25} -127,8^\circ$ (с 0,7), R_f 0,20 (А), 0,36 (Г).

Метил-4-О-бензоил-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-α-D-маннопиранозил)-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XXXVII) получали в условиях синтеза рамнобиозида (XVIII) гликозилрованием 222 мг (0,3 ммоль) моногидроксильного производного (XXI) с помощью бензобромманнозы (XV), приготовленной из 420 мг (0,6 ммоль)

пента-О-бензоил-*D*-маннопиранозы. Выход 280 мг (70,8%), сироп, $[\alpha]_D^{28} +67,0^\circ$ (*c* 2,0), R_f 0,53 (A).

Метил-4-О-бензоил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-β-D-глюкопиранозил)-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-α-D-маннопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XXVIII) получали в условиях синтеза рамнобиозида (XVIII) гликозилированием 258 мг (0,3 ммоль) моногидроксильного производного (XXIX) с помощью бензобромманнозы, приготовленной из 420 мг (0,6 ммоль) пента-О-бензоил-*D*-маннопиранозы. Выход 360 мг (83,4%), сироп, $[\alpha]_D^{28} -50,7^\circ$ (*c* 2,0), R_f 0,45 (A).

Метил-4-О-бензоил-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-α-D-маннопиранозил)-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил-β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XXIX) получали в условиях синтеза рамнобиозида (XVIII) гликозилированием 222 мг (0,3 ммоль) моногидроксильного производного (XXXV) с помощью бензобромманнозы (XV), приготовленной из 420 мг (0,6 ммоль) пента-О-бензоил-*D*-маннопиранозы. Выход 305 мг (77,1%), сироп, $[\alpha]_D^{28} -46,2^\circ$ (*c* 2,0), R_f 0,42 (A).

Гликозилирование маннозилрамнозида (XXV) тиоглюкозидом (XL). Смесь 172 мг (0,2 ммоль) дисахарида (XXV), 118 мг (0,3 ммоль) тиоглюкозида (XL), молекулярных сит 4 А и 7 мл хлористого метилена перемешивали 45 мин при 20° С в атмосфере сухого аргона, прибавляли 35 мг (0,3 ммоль) нитрозилтетрафторбората и перемешивали ~1 ч до окончания гликозилирования (контроль с помощью ТСХ). Реакционную смесь разбавляли 30 мл хлороформа, фильтровали через слой целита, промывали концентрированным водным раствором NaHCO₃ и водой, концентрировали и колоночной хроматографией выделяли 133 мг трисахарида (XLII) и 52 мг дисахарида (XXIV). (XXIV): выход 28,8%, сироп, $[\alpha]_D^{31} +42,0^\circ$ (*c* 0,4), R_f 0,80 (B). (XLII): выход 55,9%, сироп, $[\alpha]_D^{28} +28,1^\circ$ (*c* 1,0), R_f 0,56 (B).

Гликозилирование маннозилрамнозида (XXV) пентаацетатом (XLI). Смесь 172 мг (0,2 ммоль) дисахарида (XXV), 156 мг (0,4 ммоль) пентаацетата (XLI), молекулярных сит 4 А и 10 мл хлористого метилена перемешивали 45 мин при 20° С в атмосфере сухого аргона, прибавляли 80 мкл (0,4 ммоль) триметилсилилтрифлата и перемешивали 17 ч. Реакционную смесь обрабатывали как при взаимодействии соединений (XXV) и (XL) и получали 110 мг (61,0%) дисахарида (XXIV) и 45 мг (18,9%) трисахарида (XLII), спектры ¹H-ЯМР которых были идентичны спектрам полученных ранее соединений.

Гликозилирование рамнобиозида (XXI) тиоглюкозидом (XL). В условиях синтеза трисахарида (XLII) из соединений (XXV) и (XL) проводили взаимодействие 444 мг (0,6 ммоль) дисахарида (XXI) с 353 мг (0,9 ммоль) тиоглюкозида (XL) в присутствии 111 мг (0,95 ммоль) нитрозилтетрафторбората. Через 1 ч, по данным ТСХ, в реакционной смеси содержались трисахарид (XLIII), 2-ацетат (XX), большое количество непрореагировавшего исходного (XXI), а тиоглюкозид (XL) отсутствовал. К реакционной смеси прибавляли 196 мг (0,5 ммоль) глюкозил-донора (XL) и 58 мг (0,5 ммоль) промотора, перемешивали 1 ч, снова прибавляли 100 мг (0,26 ммоль) тиоглюкозида (XL) и 30 мг (0,26 ммоль) промотора и продолжали перемешивание 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали как описано выше и получали 141 мг (31,8%) 2-ацетата (XX) и 310 мг (48,3%) трисахарида (XLIII). (XX): т. пл. 174—176° С (этилацетат — гексан), $[\alpha]_D^{28} +149,2^\circ$, (*c* 0,5), R_f 0,52 (B). Найдено, %: С 65,60; Н 5,61. C₄₃H₄₂O₁₄. Вычислено, %: С 65,70; Н 5,81. (XLIII): сироп, $[\alpha]_D^{26} +130,6^\circ$ (*c* 1,0), R_f 0,42 (B).

Метил-4-О-бензоил-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-β-D-глюкопиранозил)-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил-β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XLIV). Смесь 148 мг (0,2 ммоль) моногидроксильного производного (XXXV), бензобромглюкозы (XVI), приготовленной из 280 мг (0,4 ммоль) пента-О-бензоил-*D*-глюкопиранозы, 6 мл абс. нитрометана и молекулярных сит 4 А перемешивали 1 ч при 20° С в атмосфере сухого аргона, охлаждажали

до $-20 \div -30^\circ \text{C}$, шприцем через силиконовую пробку за 30 мин прибавляли раствор 103 мг (0,4 ммоль) трифлата серебра в 3 мл абс. нитрометана и перемешивали 1 ч при прежнем охлаждении. По данным ТСХ, в реакционной смеси содержалось еще некоторое количество непрореагировавшего гликозил-акцептора (XXXV), поэтому прибавляли еще раствор бензобромглюкозы (в 2 мл нитрометана), приготовленной из 70 мг (0,1 ммоль) пента-*O*-бензоил-*D*-глюкопиранозы, перемешивали 1 ч при прежнем охлаждении, а далее в течение 30 мин порциями прибавляли раствор 26 мг (0,1 ммоль) трифлата серебра в 1 мл нитрометана и продолжали перемешивание 1 ч. Охлаждение снимали, прибавляли 5 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и 10 мл хлороформа, фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли 30 мл хлороформа, промывали водным раствором тиосульфата натрия и водой, концентрировали в вакууме и остаток ацетилировали действием 3 мл ацетангидрида и 5 мл пиридина в течение 16 ч при 20°C . К реакционной смеси прибавляли 5 мл этанола, через 20 мин упаривали, дважды соупаривали с 5 мл толуола и из остатка колоночной хроматографией выделяли 220 мг (83,3%) трисахарида (XLIV). Сироп, $[\alpha]_D^{25} -22,4^\circ$ (*c* 2,0), R_f 0,46 (A).

Метил-4-O-бензоил-3-O-(2,3,4,6-тетра-O-бензоил- α -D-маннопиранозил)-2-O-(2,3,4-три-O-бензоил- α -L-фукопиранозил)- α -L-рамнопиранозид (XLVI) получали в условиях синтеза дисахарида (XVIII) из 218 мг (0,25 ммоль) маннозилрамнозида (XXV) и бензобромфукозы (XVII), приготовленной из 348 мг (0,6 ммоль) тетра-*O*-бензоил-*L*-фукопиранозы. Выход 264 мг (80,6%), сироп, $[\alpha]_D^{23} -41,5^\circ$ (*c* 1,5), R_f 0,34 (A).

Гликозирование дибензоата (XLVIII) тиофукозидом (XLVII). В условиях гликозирования рамнобиозида (XXI) тиоглюкозидом (XL) провели взаимодействие 193 мг (0,5 ммоль) дибензоата (XLVIII) и 300 мг (0,9 ммоль) тиофукозида (XLVII) [14] в присутствии 105 мг (0,9 ммоль) нитрозилтетрафторбората. Реакционную смесь обрабатывали и концентрировали как описано выше, подвергали дезацелированию при действии 10 мл 0,1 М метилата натрия в абс. метаноле при 20°C в течение 17 ч. Прибавляли 2 мл 1 М раствора уксусной кислоты в метаноле, упаривали, а остаток бензоилировали действием 3 мл бензоилхлорида в 6 мл пиридина. Реакционную смесь обрабатывали обычным образом и колоночной хроматографией выделяли 130 мг (30,8%) 1,2-*цис*-связанного дисахарида (LII) и 160 мг (37,9%) 1,2-*транс*-связанного изомера (LVII), спектры $^1\text{H-NMR}$ которых совпадали с описанными ранее [1].

Гликозирование глюкозилрамнозида (XXIX) тиофукозидом (XLVII). В условиях гликозирования рамнобиозида (XXI) тиоглюкозидом (XL) осуществляли взаимодействием 430 мг (0,5 ммоль) моногидроксильного производного (XXIX) с 500 мг (1,5 ммоль) тиофукозида (XLVII) [14] в присутствии 176 мг (1,5 ммоль) нитрозилтетрафторбората. Получили 360 мг (63,6%) трисахарида (LX), сироп, $[\alpha]_D^{26} -51,9^\circ$ (*c* 2,0), R_f 0,28 (B). Кроме трисахарида (LX) выделено 130 мг фракции с $R_f \sim 0,5$ (B), содержащей, по данным спектра $^1\text{H-NMR}$, в качестве главного компонента 2-*O*-ацетилированный дисахарид (XXVIII).

Метил-3-O-анизил-4-O-бензил- α -L-рамнопиранозид (XLIX). Смесь 5,0 г (18,65 ммоль) диола (I) [19], 4,75 г (19,1 ммоль) дибутиловогоксида и 80 мл сухого бензола кипятили 7 ч в колбе, снабженной насадкой Дина-Старка с обратным холодильником, температуру понижали до $50-60^\circ \text{C}$, прибавляли 6,0 г (18,6 ммоль) бромид тетра-*n*-бутиламмония и 2,9 мл (21,4 ммоль) *n*-анизилхлорида и продолжали нагревание при $50-60^\circ \text{C}$ в течение 1,5 ч до окончания анизирования (контроль с помощью ТСХ). Реакционную смесь концентрировали, растворяли в 60 мл хлороформа и 120 мл гексана, промывали водой (5×200 мл), концентрировали, растворяли в 5 мл хлороформа, наносили на слой окиси алюминия (2×10 см) и смывали 150 мл смеси хлороформ — гексан, 1 : 2. Элюент концентрировали и из остатка колоночной хроматографией выделяли 5,0 г (81,5%) продукта (XLIX) (сироп, $[\alpha]_D^{27} -40,3^\circ$ (*c* 2,0), R_f 0,48 (B)) и 1,0 г смешанной фракции, содержащей, по данным ТСХ, рамнозид (XLIX) и неболь-

шее количество соединения с R_f 0,51 (В), предположительно продукта 2-О-анизилирования. Лит. данные для (XLIX) [12]: $[\alpha]_D -42,1^\circ$ (c 1,6).

Гликозилирование рамнозида (XLIX) бензобромфукозой (XVII) в условиях реакции Гельфериха (табл. 4, опыт 3). В условиях синтеза дисахарида (XVIII) взаимодействием 291 мг (0,75 ммоль) рамнозида (XLIX) с бензобромфукозой (XVII), приготовленной из 870 мг (1,5 ммоль) тетра-О-бензоил-*L*-фукопиранозы, получали 600 мг (94,6%) смеси дисахаридов (LIV) и (LVIII), R_f 0,45 и 0,40 (А). Дисахаридные продукты растворяли в 9 мл ацетонитрила, прибавляли 1 мл воды и 770 мг (1,4 ммоль) церий-аммонийнитрата и перемешивали 20 мин. Реакционную смесь разбавляли 50 мл хлороформа, промывали водой, водным раствором NaHCO_3 и снова водой. Хлороформный раствор отделяли, концентрировали и из остатка колоночной хроматографией выделяли 270 мг (49,6%) α -фукозилрамнозида и 210 мг (38,6%) β -фукозилрамнозида (LIX). (LV): сироп, $[\alpha]_D^{31} -219,0^\circ$ (c 1,0), R_f 0,25 (А). (LIX): сироп, $[\alpha]_D^{30} -130,4^\circ$ (c 0,5), R_f 0,11 (А).

Конкурентное фукозилирование моногидроксильных производных (XIII) и (XLIX) бензобромфукозой (XVII). 193 мг (0,5 ммоль) 2-ацетата (XIII) и 194 мг (0,5 ммоль) анизилового эфира (XLIX) подвергали гликозилированию бензобромфукозой, приготовленной из 290 мг (0,5 ммоль) тетра-О-бензоил-*L*-фукопиранозы. Реакцию проводили в ацетонитриле в присутствии 142 мг (0,5 ммоль) цианида ртути, 50 мг бромида ртути и молекулярных сит 4 Å. После окончания гликозилирования, по данным ТСХ, в реакционной смеси содержались дисахариды (XXXII) и (XXXVI), непрореагировавшие исходные (XIII) и (XLIX), а также следовые количества дисахаридов (LIV) и (LVIII). Реакционную смесь обрабатывали как при получении дисахарида (XVIII), ацетиловали (3 мл Ac_2O , 5 мл P_2O_5 , 20°C , 16 ч) и колоночной хроматографией выделяли 240 мг (62,5%) дисахарида (XXXII), идентифицированного с помощью спектроскопии $^1\text{H-NMR}$. Дисахарид (XXXVI) не выделялся, так как при колоночной хроматографии он элюируется в одной зоне с продуктами ацетилирования рамнозидов (XIII) и (XLIX).

Гликозилирование рамнозида (XLIX) бензобромфукозой (XVII) в присутствии трифлата серебра. Опыт 4 из табл. 4. Смесь 582 мг (1,5 ммоль) анизилового эфира (XLIX), 0,27 мл (3,0 ммоль) тетраметилмочевины, 370 мг (1,5 ммоль) трифлата серебра, молекулярных сит 4 Å и 10 мл абс. нитрометана перемешивали 45 мин в атмосфере аргона, охлаждали до $-20 \div -30^\circ\text{C}$ и при перемешивании в течение 1 ч прибавляли по каплям раствор бензобромфукозы (XVII), приготовленной из 1,74 г (3,0 ммоль) тетра-О-бензоил-*L*-фукопиранозы, в 10 мл нитрометана. Реакционную смесь перемешивали 2,5 ч при прежнем охлаждении до окончания гликозилирования (контроль с помощью ТСХ), далее обрабатывали как в случае синтеза трисахарида (XLIV) и колоночной хроматографией выделяли 1,2 г смеси дисахаридов (LIV) и (LVIII) и трибензоата (LXI). Полученную смесь обрабатывали 1,41 г (2,57 ммоль) церийаммонийнитрата в водном ацетонитриле как описано выше и колоночной хроматографией выделяли 300 мг (21,7%) трибензоата (LXI), 355 мг (32,6%) α -фукозилрамнозида (LV) и 420 мг (38,6%) β -фукозилрамнозида (LIX). (LXI): т. пл. $145-147^\circ\text{C}$ (этилацетат — гексан), $[\alpha]_D^{30} -216,1^\circ$ (c 0,4), R_f 0,45 (А). Найдено, %: С 68,24; Н 5,13. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_8$. Вычислено, %: С 68,06; Н 5,08.

Опыт 5 из табл. 4. Смесь 194 мг (0,5 ммоль) анизилового эфира (XLIX), бензобромфукозы (XVII), приготовленной из 580 мг (1,0 ммоль) тетра-О-бензоил-*L*-фукопиранозы, 90 мкл (1 ммоль) тетраметилмочевины, молекулярных сит 4 Å и 5 мл абс. нитрометана перемешивали 45 мин в атмосфере сухого аргона, охлаждали до $-20 \div -30^\circ\text{C}$ и при перемешивании в течение 30 мин по каплям прибавляли раствор 257 мг (1,0 ммоль) трифлата серебра в 6 мл абс. нитрометана. Реакционную смесь перемешивали 20 мин, обрабатывали как при получении трисахарида (XLIV), включая ацетилирование, дезанизилировали действием 275 мг (0,5 ммоль) церийаммонийнитрата в водном ацетонитриле и колоночной хроматографией выделяли 102 мг (28,1%) дисахарида (LV) и 214 мг (59%) дисахарида (LIX).

Метил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил-β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (LXIII). В условиях синтеза дисахарида (XVIII) в результате взаимодействия 180 мг (0,25 ммоль) моногидроксильного производного (LIX) с бензобромманнозой (XIV), приготовленной из 290 мг (0,5 ммоль) тетра-О-бензоил-L-рамнопиранозы, получали 245 мг (83,4%) трисахарида (LXII), R_f 0,40 (А). Продукт (LXII) растворяли в 4 мл этилацетата и 13 мл этанола, подвергали каталитическому гидрогенолизу над 10%-ным Pd/C при 40° С и получали 206 мг (91,0%) соединения (LXIII). Сироп, $[\alpha]_D^{26} +13,4^\circ$ (с 2,0), R_f 0,22 (А).

Метил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-α-D-маннопиранозил)-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил-β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (LXV). В условиях синтеза дисахарида (XVIII) в результате взаимодействия 180 мг (0,25 ммоль) моногидроксильного производного (LIX) с бензобромманнозой (XV), приготовленной из 350 мг пента-О-бензоил-D-маннопиранозы, получали 311 мг (96,2%) трисахарида (LXIV), R_f 0,40 (А). Продукт (LXIV), как и трисахарид (LXII), подвергали каталитическому гидрогенолизу и получали 280 мг (96,7%) соединения (LXV). Сироп, $[\alpha]_D^{23} -82,0^\circ$ (с 2,0), R_f 0,21 (А).

Метил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил-β-D-глюкопиранозил)-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил-β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (LXVII). В условиях синтеза трисахарида (XLIV) в результате взаимодействия 220 мг (0,30 ммоль) моногидроксильного производного (LIX) с бензобромглюкозой (XVI), приготовленной из 420 мг (0,6 ммоль) пента-О-бензоил-D-глюкопиранозы, получали 320 мг (81,8%) трисахарида (LXVI), R_f 0,48 (А). Продукт (LXVI), как и трисахариды (LIV) и (LXII), подвергали каталитическому гидрогенолизу и получали 275 мг (92,3%) производного (LXVII). Сироп, $[\alpha]_D^{26} -76,8^\circ$ (с 2,0), R_f 0,20 (А).

Получение свободных олигосахаридов. Ацилированный продукт растворяли в 10 мл 0,1 М раствора метилата натрия в абс. метаноле и выдерживали 16—20 ч при 20° С. Раствор деионизовали катионитом КУ-2 (H⁺), фильтровали и концентрировали. Остаток распределяли между 10 мл воды и 10 мл хлороформа, водный слой отделяли, промывали хлороформом (3 × 10 мл) и концентрировали. Полученные метилгликозиды свободных олигосахаридов представляют собой сиропообразные вещества.

Метил-2-О-(α-D-маннопиранозил)-3-О-(α-L-рамнопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (I) получали из 210 мг октабензоата (XXXVII). Выход 66 мг (84,8%), $[\alpha]_D^{30} -2,3^\circ$ (с 1,0).

Метил-3-О-(β-D-глюкопиранозил)-2-О-(α-D-маннопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (II) получали из 290 мг нонабензоата (XXXVIII). Выход 90 мг (85,3%), $[\alpha]_D^{50} +27,8^\circ$ (с 1,0).

Метил-2-О-(α-D-маннопиранозил)-3-О-(β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (III) получали из 220 мг октабензоата (XXXIX). Выход 76 мг (9,20%), $[\alpha]_D^{50} +42,4^\circ$ (с 1,0).

Метил-2-О-(β-D-глюкопиранозил)-3-О-(α-D-маннопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (IV) получали из 125 мг соединения (XLII). Выход 46 мг (87,2%), $[\alpha]_D^{25} +38,5^\circ$ (с 1,0).

Метил-2-О-(β-D-глюкопиранозил)-3-О-(α-L-рамнопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (V) получали из 300 мг соединения (XLIII). Выход 112 мг (82,2%), $[\alpha]_D^{24} -41,8^\circ$ (с 1,3).

Метил-2-О-(β-D-глюкопиранозил)-3-О-(β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (VI) получали из 205 мг октабензоата (XLIV). Выход 69 мг (91,3%), $[\alpha]_D^{26} +7,0^\circ$ (с 1,5).

Метил-2-О-(α-L-фукопиранозил)-3-О-(β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (VII) получали из 250 мг гептабензоата (XLV) [1]. Выход 90 мг (91,8%), $[\alpha]_D^{28} -40,0^\circ$ (с 0,7).

Метил-3-О-(α-D-маннопиранозил)-2-О-(α-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (VIII) получали из 264 мг октабензоата (XLVI). Выход 81 мг (82,7%), $[\alpha]_D^{28} -26,0^\circ$ (с 2,0).

Метил-3-О-(β-D-глюкопиранозил)-2-О-(α-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (IX) получали из 280 мг соединения (LX). Выход 105 мг (87,3%), $[\alpha]_D^{30} -83,0^\circ$ (с 1,0).

Метил-3-О-(α-L-рамнопиранозил)-2-О-(β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (X) получали из 200 мг соединения (LXIII). Выход 80 мг (94,6%), $[\alpha]_D^{27} -30,5^\circ$ (с 1,6).

Метил-3-О-(α-D-маннопиранозил)-2-О-(β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XI) получали из 280 мг соединения (LXV). Выход 102 мг (91,1%), $[\alpha]_D^{28} +47,9^\circ$ (с 2,0).

Метил-3-О-(β-D-глюкопиранозил)-2-О-(β-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (XII) получали из 240 мг соединения (LXVII). Выход 87 мг (90,6%), $[\alpha]_D^{28} -8,8^\circ$ (с 2,0).

Метил-2-О-(α-L-фукопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (LIII) получали из 330 мг пентабензоата (LII). Выход 113 мг (89,2%), $[\alpha]_D^{29} -120,9^\circ$ (с 2,0).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нифантьев Н. Э., Бакиновский Л. В., Липкинд Г. М., Шашков А. С., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1991. Т. 16. № 4. С. 517—530.
2. Lipkind G. M., Nifant'ev N. E., Shashkov A. S., Kochetkov N. K. // Can. J. Chem. 1990. V. 68. № 7. P. 1238—1250.
3. Lipkind G. M., Shashkov A. S., Knirel Y. A., Vinogradov E. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1988. V. 175. № 1. P. 59—75.
4. Byramova N. E., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1983. V. 124. № 2. P. C8 — C11.
5. Ferrier R. J., Furneaux R. H. // Carbohydr. Res. 1976. V. 52. № 1. P. 63—68.
6. Pozsgay V., Jennings H. J. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. № 20. P. 4635—4637.
7. Hanessian S., Banoub J. // Carbohydr. Res. 1977. V. 53. № 1. P. C13 — C16.
8. Nifant'ev N. E., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1988. V. 174. № 1. P. 61—72.
9. Ogawa T., Verpu K., Nakabayashi S. // Carbohydr. Res. 1981. V. 93. № 1. P. C6 — C9.
10. Paulsen H., Paal M. // Carbohydr. Res. 1984. V. 135. № 1. P. 53—69.
11. Kovac P. // Carbohydr. Res. 1986. V. 153. № 2. P. 237—251.
12. Pozsgay V., Brisson J.-R., Jennings H. J. // Can. J. Chem. 1987. V. 65. № 12. P. 2764—2769.
13. Pozsgay V., Brisson J.-R., Jennings H. J. // Carbohydr. Res. 1990. V. 205. № 1. P. 133—146.
14. Lonn H. // Carbohydr. Res. 1985. V. 139. № 1. P. 105—113.
15. Байрамова Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 5. С. 1122—1128.
16. Dasgupta F., Garegg P. J. // Carbohydr. Res. 1988. V. 177. № 1. P. C13 — C17.
17. Мамян С. С., Липкинд Г. М., Шашков А. С., Байрамова Н. Э., Николаев А. В., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. № 2. С. 205—215.
18. Липкинд Г. М., Шашков А. С., Клирель Ю. А., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 6. С. 771—779.
19. Haines A. H. // Carbohydr. Res. 1969. V. 10. № 3. P. 466—467.
20. Бакиновский Л. В., Гомцян А. Р., Байрамова Н. Э., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1984. Т. 10. № 1. С. 79—87.

Поступила в редакцию
18.XII.1990

N. E. NIFANT'EV, G. M. LIPKIND, A. S. SHASHKOV, N. K. KOCHETKOV
 SYNTHESIS, NMR AND CONFORMATIONAL STUDIES OF BRANCHED
 OLIGOSACCHARIDES

3. SYNTHESIS OF 2,3-DI-O-GLYCOSYLATED METHYL
 α -L-RHAMNOPYRANOSIDE DERIVATIVES

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

Within a programme of spectral (NMR) and conformational studies of 2,3-di-O-glycosylated derivatives of α -L-rhamnopyranose, a series of branched oligosaccharides (I)–(XII) was synthesized.

		X	Y
$\begin{array}{l} \text{X-(1-2)} \\ \quad \diagdown \\ \quad \alpha\text{-L-Rhap-OMe} \\ \quad \diagup \\ \text{Y-(1-3)} \\ \quad \quad \quad \text{(I)–(XII)} \end{array}$	(I)	α -D-Manp	α -L-Rhap
	(II)	α -D-Manp	β -D-Glcp
	(III)	α -D-Manp	β -L-Fucp
	(IV)	β -D-Glcp	α -D-Manp
	(V)	β -D-Glcp	α -L-Rhap
	(VI)	β -D-Glcp	β -L-Fucp
	(VII)	α -L-Fucp	β -L-Fucp
	(VIII)	α -L-Fucp	α -D-Manp
	(IX)	α -L-Fucp	β -D-Glcp
	(X)	β -L-Fucp	α -L-Rhap
	(XI)	β -L-Fucp	α -D-Manp
	(XII)	β -L-Fucp	β -D-Glcp

The preparation was carried out using stereoselective glycosylation of (1 \rightarrow 3)-linked disaccharidic glycosyl-acceptors and appropriately substituted methyl 2-O-(β -L-fucopyranosyl)- α -L-rhamnopyranoside. In the synthesis of compounds (VII)–(IX) the α -L-fucopyranosyl residue was stereoselectively introduced using benzobromofucose and per-O-acetylated 1-thiofucoside.