



СИНТЕЗ АМИНОПРОПИЛГЛИКОЗИДА Neu5Ac α 2-6GalNAc α , АНТИГЕНА SiaT_n

© 1997 г. Л. А. Симеони*, Н. Э. Байрамова[#], Н. В. Бовин

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117871, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 13.11.96 г. Принята к печати 25.04.97 г.

Описан синтез дисахарида SiaT_n – гаптена опухолеассоциированного антигена – в виде производного, удобного для иммобилизации на полимерном носителе. Избирательным сиалированием первичноспиртовой группы (3-трифторацетамидопропил)-2-азидо-2-дезокси- α -D-галактопиранозида действием производного этилтиогликозида N-ацетилнейраминовой кислоты в присутствии промотора (N-иодсукцинимид/трифторметансульфокислота или ее trimетилсилиловый эфир) получены α 2 → 6- и β 2 → 6-сиалилгалактозиды с выходами 41 и 23% соответственно. Катализитический гидрогенолиз азидной группы, N-ацетилирование и последующее O- и N-дезацилирование привели к целевому аминопропилгликозиду Neu5Ac α 2-6GalNAc α 1-O(CH₂)₃NH₂. Использование в качестве гликозил-акцептора 3,4-O-изопропилиденового производного с единственной свободной C6-гидроксильной группой изменило стереоселективность сиалирования в сторону образования β -дисахарида.

Ключевые слова: N-ацетилнейраминовая кислота, тиогликозиды, сиалирование, сиалозиды, антиген SiaT_n.

В гликопroteинах животного происхождения наиболее распространенными являются фрагменты Neu5Ac α 2-3Gal, Neu5Ac α 2-6Gal и Neu5Ac α 2-8Neu5Ac. Структурный фрагмент Neu5Ac α 2-6GalNAc встречается значительно реже. Он может присутствовать как дисахарид, непосредственно связанный с пептидной цепью (O-гликозидной связью с серином и треонином), как, например, в муцине MUC1 [1]. Однако чаще он встречается как фрагмент более или менее сложных O-цепей, когда остаток GalNAc дополнительно гликозилирован по O3-положению, как, например, в гликофорине A [2]. При некоторых видах онкотрансформации [3–6] наблюдается укорочение углеводных цепей гликопroteинов вплоть до дисахарида Neu5Ac α 2-6GalNAc α 1-O(Ser/Tyr), получившего название “антиген SiaT_n”. Дисахарид SiaT_n является диагностически и терапевтически значимым эпигеном одного из наиболее пер-

спективных опухолеассоциированных гликопroteинов – муцина MUC1 [7]. Трансформированная форма муцина MUC1 особенно интенсивно накапливается при раке молочной железы [8].

Первый синтез свободного дисахарида Neu5Ac α 2-6GalNAc – путем промотируемой солями ртути конденсации классического гликозилдонара – метилового эфира 5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-O-ацетил-2,3,5-тридезокси- β -D-глицеро-D-галакто-2-хлор-2-нонулопиранозоновой кислоты – с производным галактозамина, содержащим единственную свободную OH-группу при C6, описан Паульсеном [9]. Синтез привел к аномерным Neu5Ac α 2-6- и β 2-6-дисахаридам с выходами 42 и 36% соответственно. Другие подходы к синтезу дисахарида SiaT_n, преследующие цель, с одной стороны, повышения α -стереоселективности сиалирования, а с другой – получения производных, функционализированных для последующего использования в синтезе неогликоконъюгатов и гликопептидов, обсуждены в обзоре [10] и описаны в работах [11, 12].

В настоящей работе мы описываем синтез спейсерированного производного дисахарида SiaT_n – аминопропилгликозида (XII). В качестве сиагона галактозаминного звена мы использовали 3,4,6-триол (II). Выбор синтона был сделан исходя из следующих соображений. Во-первых, он уже содержал спейсерную группу на восстанавливающем конце в требуемой α -конфигурации. Во-вторых, мы предполагали, что его недостаточная растворимость в ацетонитриле при температурах

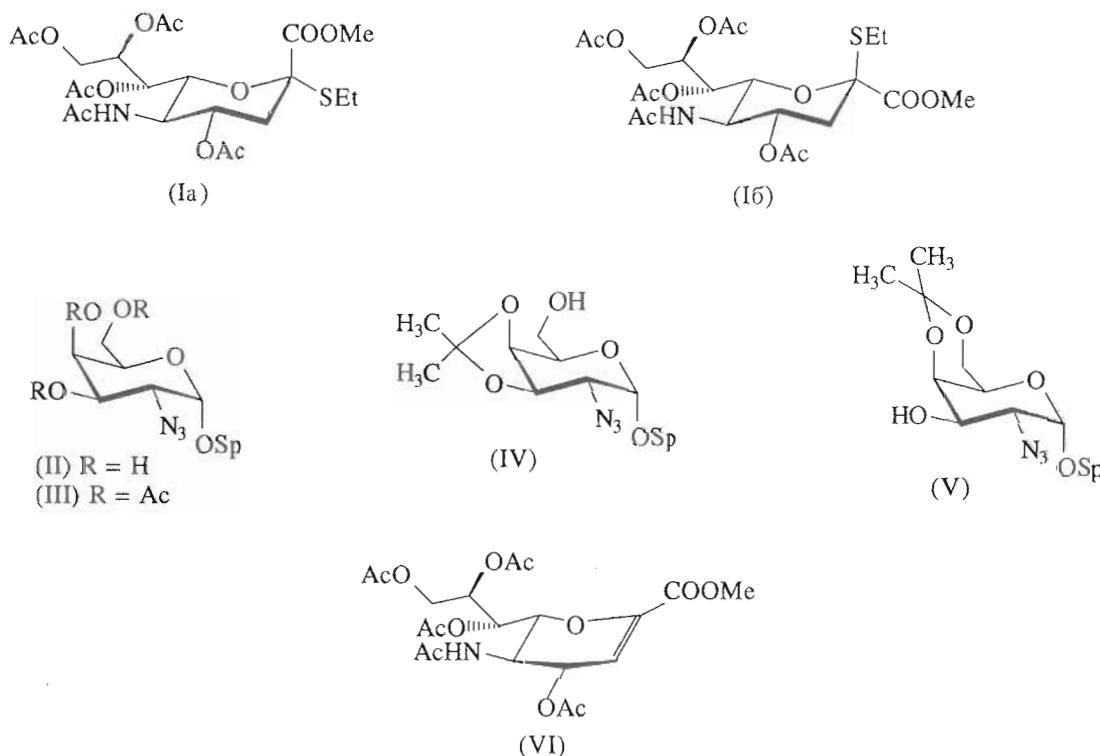
Сокращения: Neu5Ac- и Neu5Gc- – N-ацетил- и N-гликолилнейраминовая кислота; NIS – N-иодсукцинимид; TfOH – трифторметансульфокислота; TMS-OTf – trimетилсилиловый эфир трифторметансульфокислоты; FAB-MS (fast atom bombardment mass spectrometry) – масс-спектрометрия с бомбардировкой ускоренными атомами; TOF-MS (²⁵²Cf plasma desorption time-of-flight mass spectrometry) – времязадержательная масс-спектрометрия путем ионизации осколками ядер ²⁵²Cf; KX – колоночная хроматография; -Sp – -CH₂CH₂CH₂NHCOCF₃.

*Стипендиат Национального совета по развитию науки и технологий (CNPq), Бразилия, Бразилия.

[#]Автор для переписки.

сиалирования и снижение выхода целевого продукта за счет возможного образования изомерных $2 \rightarrow 3$ -дисахаридов компенсируются отсутствием необходимости проведения дополнительных стадий для защиты гидроксильных групп при C4 и C3. Аналогичный подход к синтезу производного SiAT_n -дисахарида, в котором акцептором служил *трем*-бутилдиметилсилил- β -гликозид 2-азидо-2-дезокси-D-галактопиранозы, описан в кратком сообщении [11]. В качестве гликозилдонора служил тиогликозид (Ia, Iб). В предыду-

щем сообщении [13] этот тиогликозид и его Neu5Gc-аналог [14] мы использовали для сиалирования простого гликозилакцептора, а именно спирсера спирта - 3-трифторацетамидо-пропанола, - путем промотирования парой NIS/TfOH (см. [15] и цитированные там ссылки). Настоящая работа, а также работы [13, 14] являются частью программы по синтезу Neu5Ac- и Neu5Gc-содержащих олигосахаридов и получения на их основе неогликоньюгатов для медико-биологических исследований.



Конденсация триола (II) с 2 экв. метилового эфира (этил-5-ацетамило-4,7,8,9-тетра-O-ацетил-3,5-дизокси-2-тио- β -D-глицеро-D-галакто-2-нонупиранозид)оновой кислоты (Ia, Iб) [14, 16] в ацетонитриле при -60°C в присутствии NIS/TMSOTf дала α - и β -аномеры (VIIa, VIIб) с выходами 41 и 23% соответственно, считая на прореагировавший триол (II) (схема 1). Несмотря на использование двухкратного избытка гликозилдонора, гликозилакцептор (II) не реагировал полностью (контроль ТСХ), что связано как с его низкой растворимостью в ацетонитриле при низкой температуре, так и с быстрым расходованием гликозилдонора (Ia, Iб) на реакцию внутримолекулярного элиминирования, приводящую к гликалию (VI), выходы которого варьировали в пределах 20–30%. Наряду с целевыми $2 \rightarrow 3$ -дисахаридами с низким выходом была выделена фракция с меньшей подвижностью (ТСХ), которая, соглас-

но данным FAB-MS и ^1H -ЯМР, представляла собой биозид и, по-видимому, состояла в основном из аниомеров $2 \rightarrow 3$ -дисахарида.

Полученные индивидуальные аниомеры азидодисахаридов (VIIa), (VIIб) были переведены в соответствующие полные O,N-ацетаты (IXa), (IXб) по следующей схеме: каталитический гидрогенизация азидной группы над палладием на угле с одновременным N-ацетилированием в присутствии уксусного ангидрида в смеси этилацетата с метанолом и последующее O-ацетилирование действием уксусного ангидрида в пиридине. В результате были получены аниомерные октаацетаты (IXa) и (IXб) с выходами 60 и 64% соответственно. Их строение следовало из совокупности данных спектров ^1H -ЯМР и MS и подтверждалось сравнением со спектрами их азидных предшественников (VIIa), (VIIб).

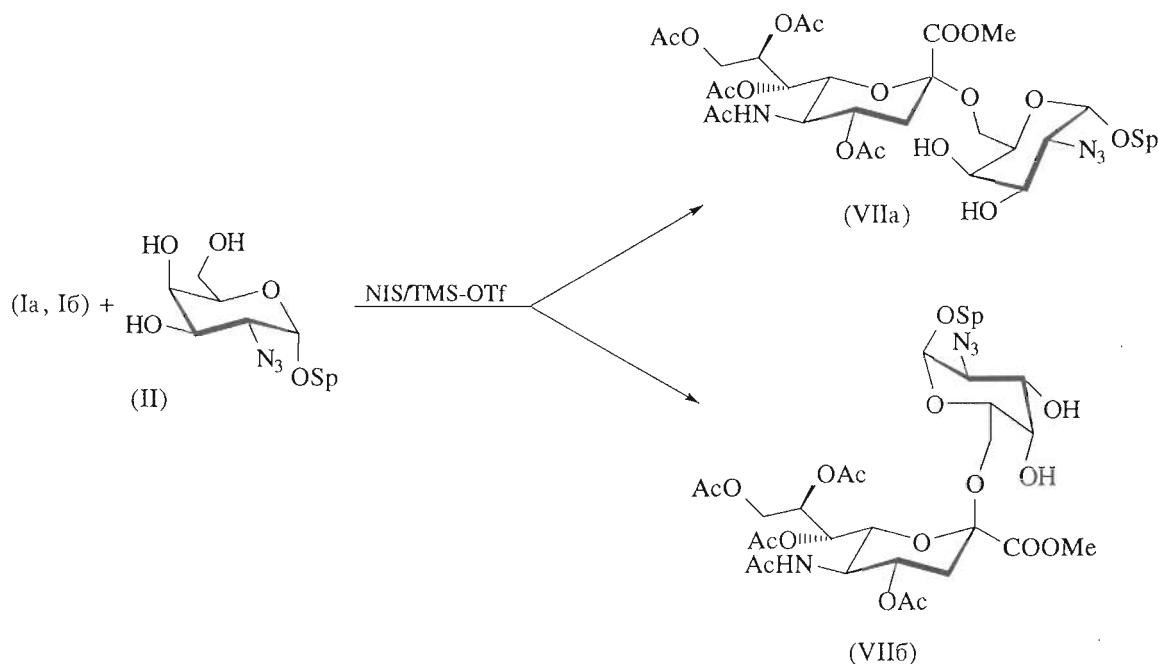


Схема 1.

Менее успешной была попытка осуществить прямое превращение азидогруппы в ацетамидную действием тиоуксусной кислоты [17]. Обработка смеси азидов (VIIa, VIIb) ($\alpha : \beta = 4 : 1$) тиоуксусной кислоты в пиридине при комнатной температуре привела к сложной смеси продуктов. Из этой смеси с помощью ВЭЖХ был выделен миорный продукт — кристаллическое моногидроксильное производное (X), выход которого составил 3%. Оставшаяся суммарная фракция ацетамидопроизводных была прямо превращена в полные ацетаты (IXa, IXb) действием уксусного ангидрида в пиридине. Фракционированием с помощью КХ с выходом 3% был выделен индивидуальный β -аномер (IXb) и смесь (IXa, IXb) с выходом 27%, считая на исходные (VIIa, VIIb). Кристаллизацией из этой смеси был выделен α -аномер (IXa) с выходом 17%, считая на исходные (VIIa, VIIb).

Строение моногидроксильного производного (X) следовало из данных ^1H -ЯМР-спектра. Положение ацетильной группы при O4 следовало из сравнения его спектра со спектром полного ацетата (IXa). В обоих спектрах сигналы (в виде дд) метинового протона при C4, несущем ацетоксигруппу, имели достаточно близкие значения хим. сдвигов (при 5.379 и 5.348 м. д. соответственно). Сигнал же (дд) метинового протона при C3, несущем ацетоксигруппу в случае соединения (IXa), проявился в виде четкого триплета при 5.094 м. д., тогда как в случае (X) (у которого вместо ацетоксильной группы присутствует гидроксильная группа) сигнал (дд) этого протона проявился в виде уширенного дублета с $J_{\text{OH}} \approx 10-12$ Гц и резко

сдвинулся в сторону сильного поля (δ 3.893 м. д.). α -Аномерная конфигурация моногидроксильного производного (X) подтверждена также ацилированием его в октаацетат (IXa), идентичный, по данным ТСХ, октаацетату, полученному, как описано выше, из α -азида (VIIa).

Мы попытались улучшить результаты сиалирования, используя в качестве акцептора 3,4-О-изопропилиденовое производное (IV), обладающее большей по сравнению с триолом (II) растворимостью в ацетонитриле. Для быстрого получения ответа на вопрос о достоинствах такой замены в реакцию сиалирования мы ввели смесь изопропилиденовых производных (IV) и (V), которая получается в результате ацетонирования триола (II) в термодинамически контролируемых условиях действием 2,2-диметоксипропана в DMF. Такое ацетонирование 3,4,6-тригидроксипроизводных галактозамина описано в работах [9, 18], где показано, что в этих условиях выход термодинамически выгодного 3,4-изомера (IV) (по сравнению с 4,6-изомером (V)) составляет более 90% (ТСХ). Вводя в конденсацию смесь изомеров, мы полагали также, что, возможно, в условиях сиалирования такой смеси произойдет 4,6 \rightarrow 3,4-перегруппировка изопропилиденовой защиты, так что оба изомера дадут один и тот же (2 \rightarrow 6)-продукт сиалирования. После дезацетонирования продукта сиалирования и сведения изопропилиденбиозидов (VIIa, b) к смеси заведомых диолов (VIIa, b) и определения соотношения аномеров в этой смеси можно было бы ответить на этот вопрос.

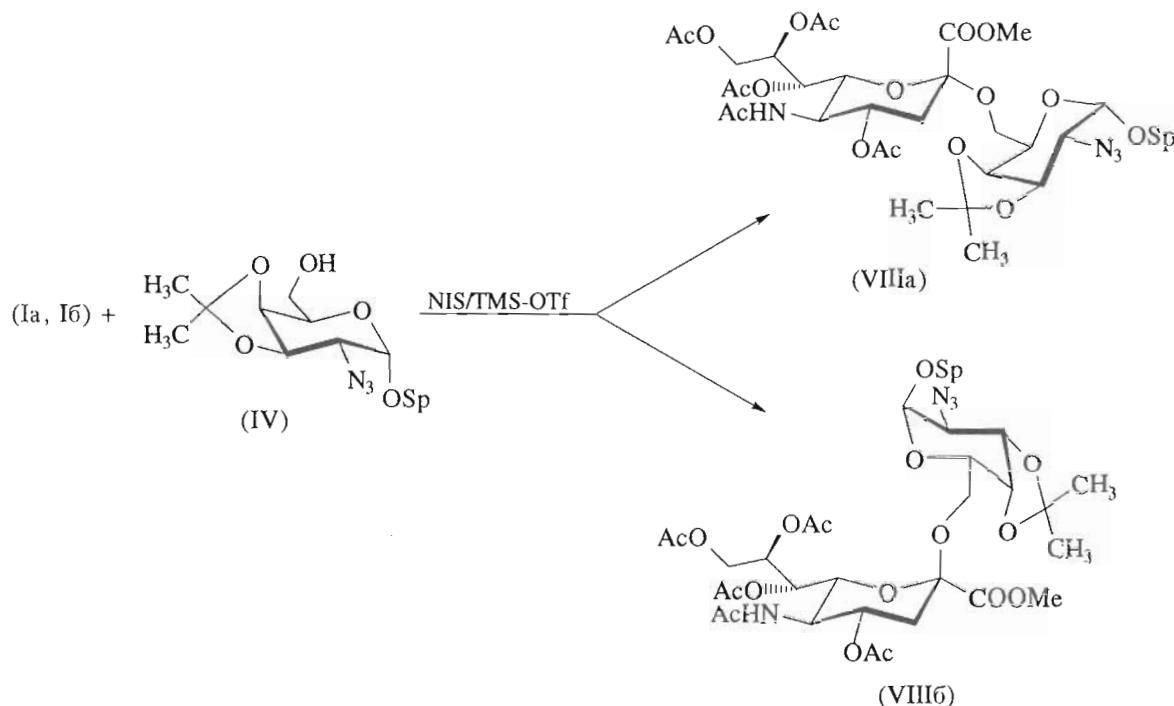


Схема 2.

Сиалирирование смеси ацетонидов (IV), (V) тиогликозидом (Ia, Ib) в присутствии NIS/TMS-OTf привело к смеси аномерных изопропилиденовых производных сиалил-(2-6)-дисахаридов (VIIa, VIIb), выделенной с помощью КХ с выходом 22% (схема 2). Соотношение α / β -аномеров в полученной смеси, определенное по интенсивностям сигналов H3e (^1H -ЯМР, δ 2.756 и 2.578 м. д. соответственно), составило 1/3. После повторной хроматографии смесь (VIIa, VIIb) была разделена на две фракции, обогащенные соответствующим аномером. Аномерные дисахариды (VIIa, VIIb) были охарактеризованы с помощью спектров ^1H -ЯМР и данных FAB-MS соответствующих фракций. Окончательное суждение об аномерной конфигурации дисахаридов (VIIa, VIIb) было сделано после снятия ацетоновой защиты действием трифторуксусной кислоты в водном хлороформе. В результате были получены соответствующие диолы (VIIa, VIIb), идентичные (ГСХ) заведомым образцам, полученным непосредственно из триола (II).

Интересно, что сиалирирование 3,4- O -изопропилиденового производного β -бензил-2-азидо-2-дезоксигалактопиранозида действием классического гликозилдюара — метилового эфира ацетоклорпропионового N-ацетилнейраминовой кислоты — в присутствии марганцовистой ртути/брония ртути в качестве промотора, описанное Папульсеном [9], также дало неудовлетворительные результаты: суммарный выход смеси дисахаридов составил менее 10%, а аномеры не удалось разделить.

Полученные таким образом защищенные трифторацетамидопропилгликозиды (IXa, IXb) Neu5Ac2-6GlcNAc-дисахаридов были далее переведены в свободные аминопропилгликозиды (XIa, XIb). Из ацетата (IXa) O -дезацетилированием действием метилата натрия в метаноле с последующим N-дезацилированием и омылением метоксикарбонильной группы с выходом 87% был получен целевой аминопропилгликозид (XIa). Аналогично из полного ацетата (IXb) с выходом 82% получен аминопропилгликозид (XIb) — спессированный аналог дисахарида SiaT_n с β -конфигурацией связи между остатком нейраминовой кислоты и галактозамина.

Строение всех полученных соединений следовало из данных их ^1H -ЯМР-спектров. Интерпретация спектров и строгое отнесение аномерных конфигураций в значительной мере облегчались благодаря наличию соответствующих аномерных пар (см. таблицу). Так, изменения хим. сдвигов метиновых протонов при C6, C4 и C3 галактозаминного звена при переходах триол (II) \rightarrow ацид (VIIa), (VIIb) \rightarrow полный ацетат (IXa), (IXb) показывали, что замещение остатком Neu5Ac прошло в положение C6. При переходе (II) \rightarrow (VIIa, VIIb) для обоих аномеров наблюдалось слабопольное смещение хим. сдвига протонов при C6, которое больше, чем таковое смещение для протонов при C4 и C3. При переходе диол (VIIa), (VIIb) \rightarrow ацетат (IXa), (IXb) хим. сдвиги протонов при C3 и C4 у ацетатов (IXa), (IXb) по сравнению с диолами (VIIa), (VIIb) претерпевали характерное слабо-

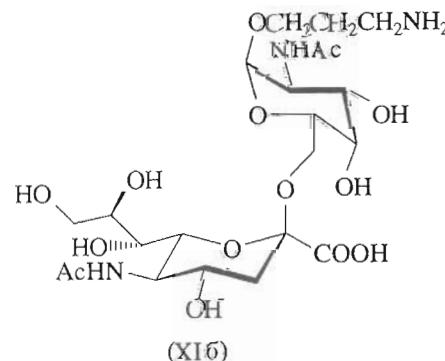
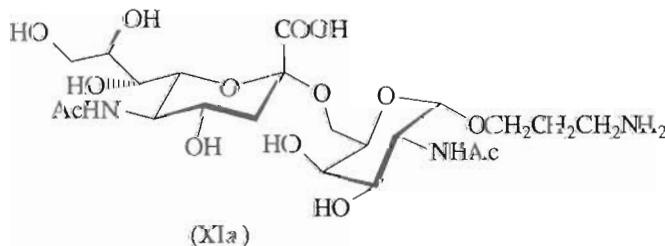
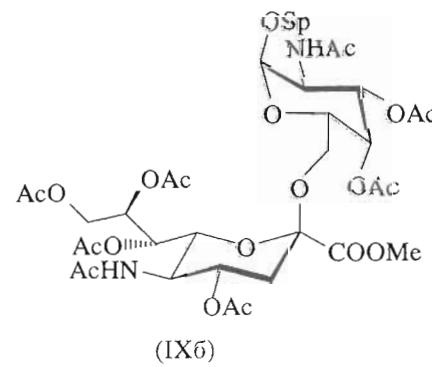
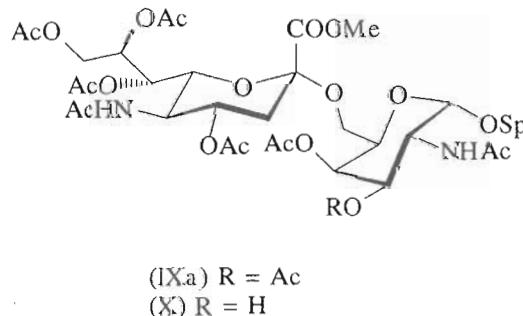
Характеристичные хим. сдвиги (δ , м. д.) в ^1H -ЯМР-спектрах аномерных пар производных дисахарида Neu5Ac2-6GalN

Соединение	$3a$ дд ≈ т	$3e$ дд	4 ддд	7 дд	8 ддд	9b дд	9a дд	NHCOCF_3	NeuNHAc
(VIIIa)	—	2.756	4.939	5.24	5.44	4.05	4.245	7.750	5.140
(VIIIб)	1.925	2.578	4.85	5.28	5.34	4.06	4.302	7.256	5.157
(VIIa)	1.950	2.538	4.861	5.26	5.34	3.95	4.379	7.362	5.251
(VIIб)	1.780	2.494	—	—	5.28	4.02	4.982	7.099	6.077
(IXa)	1.880	2.503	4.833	5.27	5.30	—	4.297	7.040	5.125
(IXб)	1.797	2.419	5.231	5.31	5.14	3.98	4.747	7.049	5.907
(Xa)	1.891	2.526	4.84	5.27	5.30	—	4.270	6.911	5.102
(XIa)	1.701	2.742	—	—	—	3.66	—	—	—
(XIб)	1.667	2.398	3.80	—	—	3.68	—	—	—

польное смещение на величину порядка 1.2–1.5 м. д., что свидетельствовало о том, что именно в эти положения прошло ацетилирование, а следовательно, положение Ob занято, т.е. содержит остаток Neu5Ac. Аномерная конфигурация в рядах (VIIa) —> (IXa) и (VIIб) —> (IXб) подтверждалась сравнением значений хим. сдвигов сигналов $\text{H}3a$, $\text{H}3e$, $\text{H}4$ и $\text{H}8$ на основании эмпирического правила о характеристичности этих сигналов для аномерных пар [19–23]. Аномерная конфигурация свободных биозидов (XIa) и (XIб), определяемая конфигурацией соответствующих предшественников – полных ацетатов (IXa) и (IXб), под-

тверждалась также значениями хим. сдвигов характеристических сигналов $\text{H}3a$ и $\text{H}3e$ (см. таблицу) самих свободных биозидов.

Для большинства полученных нами производных, содержащих остаток защищенной Neu5Ac, характеристичным пиком в масс-спектрах FAB и TOF был пик 414 (413), отвечающий остатку Neu5Ac после разрыва гликозидной связи с галактозамином (474/473) без молекулы AcOH. Интересно, что в спектрах FAB азидодисахаридов (VIIa), (VIIб) и (VIIIa), (VIIIб) наиболее интенсивными были пики, отвечающие отрыву от иона $[M + 1]^+$



частицы с молекулярной массой 26, а не 28 (что отвечало бы потере молекулы N_2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H -ЯМР (δ , м. д., относительно Me_4Si) сняты на приборах WM-500 и WM-250 Bruker (в CDCl_3 для защищенных и в D_2O для незащищенных производных). Приведены химические сдвиги в миллионных долях и КССВ (J) в герцах. Оптическое вращение при 20°C измеряли на поляризаторе DIP-360 фирмы Jasco. FAB-MS с фиксацией положительных ионов сняты на приборе Kratos MS 50 TC, FAB TC, газ-реагент – ксенон, энергия 8 кэВ, матрица – глицерин, *m*-нитробензиловый спирт. TOF- ^{252}Cf -MS (time-of-flight) с фиксацией положительных ионов сняты на времязапорном масс-спектрометре МСБХ Сумского ПО “Электрон” (источник ионизации – десорбция плазмы ^{252}Cf). КХ проводили на силикагеле 60 (Merck), ТСХ – на стеклянных или алюминиевых пластинках с силикагелем 60 (Merck, 5553) в системах: метиловый спирт–хлороформ (МХ), гексан–хлороформ–изопропиловый спирт (ГХИ), гексан–метиловый спирт–хлороформ (ГХМ), гексан–этилацетат–изопропиловый спирт (ГЭИ), изопропиловый спирт–этилацетат–вода (ИЭВ). Вещества обнаруживали нагреванием после обработки 7% фосфорной кислотой. ВЭЖХ проводили на колонке (10×250 мм) с сорбентом силасорб 600 (12 мкм; Chemapol) с рефрактометрическим детектором. Ацетонитрил для реакции гликозилирования перегоняли над перманганатом калия в присутствии карбоната калия, затем над пятиокисью фосфора и далее над гидридом кальция. Растворы веществ в хлороформе и бензоле высушивали фильтрованием через слой ваты. NIS получали по методу [24]. Тиогликозиды (Ia, Iб), полученные как описано в работах [14, 16], использовались в виде индивидуальных аномеров или их смесей в различных соотношениях. Триацетат (III) любезно предоставлен Т.В. Овчинниковой.

(3-Трифторацетамидопропил)-2-азидо-2-дезокси- α -D-галактопиранозид (II). К раствору 710 мг (1.47 ммоль) (3-трифторацетамидопропил)-2-азидо-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезокси- α -D-галактопиранозида (III) [25] в 5 мл метанола добавляли 100 мкл 2 н. MeONa в метаноле и оставляли на 1 ч при комнатной температуре, раствор деионизовали катионитом КУ-2 (H^+ -форма), фильтровали, фильтрат упаривали и получали 500 мг (колич.) триола (II). TOF-MS, m/z (I, %): 380.2 (100), [$M + \text{Na}$]; 357.3 (60), [M]; 330.4 (40), [$M - N_2$]. $[\alpha]_D + 123^\circ$ (*c* 1, MeOH).

^1H -ЯМР-спектр (500 МГц) в CD_3OD : 2.075 (симм. м, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.628 (т, 2H, NCH_2), 3.651 (dd, 2H, H2), 3.696 (м, 1H, OCH_b), 3.875 (dd, 1H, $J_{6b,6a}$

12, $J_{6b,5}$ 7, H6b), 3.918 (дд, 1H, $J_{6a,6b}$ 12, H6a), 4.003 (м, 1H, OCHa), 4.101 (дд \approx д, 1H, $J_{4,3}$ 3.5, $J_{4,5}$ < 1, H4), 4.160 (дд, 1H, $J_{3,2}$ 10.5, H3), 5.104 (д, 1H, $J_{1,2}$ 3.5, H1).

(3-Трифторацетамидопропил)-2-азидо-2-дезокси-3,4-O-изопропилиден- α -D-галактопиранозид (IV) и (3-трифторацетамидопропил)-2-азидо-2-дезокси-4,6-O-изопропилиден- α -D-галактопиранозид (V). К раствору 111 мг (310 мкмоль) триола (II) (полученного как описано выше) в 1 мл DMF добавляли 77 мкл (618 мкмоль) 2,2-диметоксипропана и 1 мг моногидрата толуолсульфокислоты и нагревали 2 ч при 80°C . При комнатной температуре раствор нейтрализовали дауэксом 2×8 (HCO_3^- -форма), смолу промывали метанолом, фильтрат упаривали, остаток высушивали в вакууме и получали 115 мг смеси ацетонидов (IV) (главный продукт, R_f 0.30) и (V) (минорный продукт, R_f 0.40), содержащей следы исходного триола (II), R_f 0.10 (TCX, МХ, 1 : 9). Полученную смесь без дополнительной очистки вводили в стадию сиалирования.

(3-Трифторацетамидопропил)-2-азидо-2-дезокси-6-O-(метил(5-ацетамило-4,7,8,9-тетра-O-ацетил-3,5-дидезокси- α - и β -D-глицеро-D-галакто-2-нонулюпиранозил)онат)- α -D-галактопиранозид (VIIa, VIIб). Смесь 356 мг (666 мкмоль) тиогликозидов (Ia, Iб) ($\alpha : \beta = 1 : 2$), 119 мг (333 мкмоль) триола (II), 300 мг (1.33 ммоль) NIS, 900 мг молекулярных сит 4 Å и 15 мл ацетонитрила перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Охлаждали до -60°C и добавляли 26 мкл TMS-OTf, перемешивали 30 мин, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Разбавляли 50 мл хлороформа, раствор промывали 1 н. Na_2CO_3 (4×25 мл), 1 н. тиосульфатом натрия (3×25 мл), водой (3×25 мл), высушивали, упаривали, остаток (430 мг) подвергали КХ в градиенте изопропилового спирта (0 → 12%) в смеси хлороформ–гексан (1 : 2). Выделяли 93 мг (30%) гликаля (VI), идентичного, по данным ^1H -ЯМР, заведомому образцу [23]; 140 мг (50%) смеси аномерных дисахаридов (VIIa, VIIб); 50 мг смеси неидентифицированных продуктов, содержащей, по данным ^1H -ЯМР и FAB-MS, по-видимому, 2 → 3-изомерные дисахариды; 35 мг (29%) исходного триола (II).

Смесь целевых дисахаридов (VIIa, VIIб) фракционировали с помощью ВЭЖХ (ГЭИ, 4 : 2 : 1) и получали 80 мг (29, или 41%, считая на прореагировавший триол (II)) α -аномера (VIIa) и 43 мг (15, или 23%, считая на прореагировавший триол (II)) β -аномера (VIIб).

α -Аномер (VIIa). R_f 0.30 (ГХИ, 4 : 2 : 1), $[\alpha]_D + 44.0^\circ$ (*c* 1, CHCl_3). FAB-MS, m/z (I, %): 832 (50), [$M + 1$]; 806 (100), [$M + 1 - 26$]; 414 (100), [473 + 1 – AcOH]. TOF-MS: 869.2 (15), [$M + \text{K}$]; 852.9 (60), [$M + \text{Na}$]; 826.1 (20), [$M + \text{Na}-N_2$]; 769.5 (60), [$M - \text{AcOH}$]; 472.6 (50); 413.5 (60), [473 – AcOH].

¹Н-ЯМР-спектр: Neu5Ac-остаток – 1.950 (дд = т, 1H, $J_{3a,3e} = J_{3a,4}$ 13, H3a), 1.850, 1.993, 2.005, 2.097, 2.115 (5c, 5 × 3H, 5Ac), 2.538 (дд, 1H, $J_{3e,3a}$ 13, $J_{3e,4}$ 5, H3e), 3.784 (с, 3H, COOMe), 3.954 (дд, 1H, $J_{9b,8}$ 6, $J_{9b,9a}$ 12.5, H9b), 4.034 (ддд = т, 1H, J_{NH} 10, $J_{5,4}$ 10, $J_{5,6}$ 10, H5), 4.379 (дд, 1H, $J_{9a,9b}$ 12.5, $J_{9a,8}$ 2.5, H9a), 4.675 (дд, 1H, $J_{6,7}$ 2, $J_{6,5}$ 10, H6), 4.861 (ддд, 1H, $J_{4,3e}$ 5, H4), 5.251 (д, 1H, J 10, NHAc), 5.267 (дд, 1H, $J_{7,6}$ 2, $J_{7,8}$ 8, H7), 5.341 (ддд, 1H, $J_{8,7}$ 8, $J_{8,9b}$ 6, $J_{8,9a}$ 2.5, H8); GalN₃-остаток – 3.648 (дд, 1H, $J_{2,1}$ 4, $J_{2,3}$ 10, H2), 3.650 (м, 1H, H6b), 3.820 (м, 2H, H5, H6a), 3.923 (дд, 1H, $J_{3,2}$ 10, $J_{3,4}$ 3, H3), 4.861 (д, 1H, $J_{1,2}$ 4, H1), 4.010 (дд = д, 1H, $J_{4,3}$ 3, $J_{4,5}$ < 1, H4); OSp-остаток – 3.334 (м, 1H, NCHb), 3.472 (м, 1H, OCHb), 3.670 (м, 1H, NCHA), 3.865 (м, 1H, OCHA), 7.362 (дд ≈ с, 1H, NHCOF₃).

β -Аномер (VIIб). R_f 0.37 (ГХИ, 4 : 2 : 1), $[\alpha]_D$ +55.0° (с 1, CHCl₃). FAB-MS, m/z (I, %): 832 (50), [M + 1]; 806 (100), [M + 1 – 26]; 414 (100), [473 + 1 – AcOH]. TOF-MS: 853.9 (30), [M + Na]; 771.6 (5), [M – AcOH]; 473.5 (50); 413.9 (100), [473 – AcOH].

¹Н-ЯМР-спектр: Neu5Ac-остаток – 1.780 (дд = т, 1H, $J_{3a,3e} = J_{3a,4}$ 12.5, H3a), 1.884, 1.971, 1.999, 2.052, 2.183 (5c, 5 × 3H, 5Ac), 2.494 (дд, 1H, $J_{3e,3a}$ 12.5, $J_{3e,4}$ 5, H3e), 3.775 (с, 3H, COOMe), 3.880 (м, 1H, H5), 4.028 (дд, 1H, $J_{9b,8}$ 8, $J_{9b,9a}$ 12.5, H9b), 4.122 (дд ≈ д, 1H, $J_{6,5}$ 10, $J_{6,7}$ 1, H6), 4.982 (дд, 1H, $J_{9a,9b}$ 12.5, $J_{9a,8}$ 2, H9a), 5.289 (ддд, 1H, $J_{8,9b}$ 8, $J_{8,9a}$ 2, $J_{8,7}$ 4, H8), 5.376 (дд + ддд, 2H, H7 + H4), 6.077 (д, 1H, J 10, NHAc); GalN₃-остаток – 3.540 (дд, 1H, $J_{2,1}$ 3.5, $J_{2,3}$ 10.5, H2), 3.880 (м, 2H, H6a, H5), 3.955 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 3.5, $J_{3,2}$ 10.5, H3), 4.080 (дд ≈ д, 1H, $J_{4,3}$ 3.5, $J_{4,5}$ < 1, H4), 4.874 (д, 1H, $J_{1,2}$ 3.5, H1); OSp-остаток – 3.370 (м, 1H, NCHb), 3.550 (м, 2H, OCHb, H6b, GalN₃), 3.720 (м, 1H, NCHA), 7.099 (дд ≈ с, 1H, NHCOF₃).

(3-Трифторацетамидопропил)-2-азидо-2-дезокси-3,4-О-изопропилиден-6-О-(метил(5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-O-ацетил-3,5-дидезокси- α - и β -D-глициро-D-галакто-2-инулопиранозил)онат)- α -D-галактопиранозиды (VIIIа), (VIIIб). 31 мг (78 мкмоль) полученной, как описано выше, смеси ацетонидов (IV) и (V), 10 мл ацетонитрила, 500 мг молекулярных сит 4 Å и 83 мг (155 мкмоль) тиогликозида (Iа, Iб) перемешивали 1 ч при комнатной температуре, добавляли 70 мг (310 мкмоль) NIS, охлаждали до –60°C, добавляли 6 мкл (31 мкмоль) TMS-OTf, перемешивали 20 мин, разбавляли хлороформом, промывали 1 н. Na₂CO₃, затем раствором 1 н. Na₂S₂O₃, водой, высушивали и упаривали. Остаток (83 мг) фракционировали с помощью КХ в системе градиента изопропилового спирта (0 → 7%) в смеси хлороформ–гексан (1 : 2), выделяли 24 мг (33%) гликаля (VI) (FAB-MS, m/z: 474 [M + 1]) и 15 мг (22%) смеси дисахаридов (VIIIа, VIIIб) в соотношении (1 : 3) (¹Н-ЯМР). Для анали-

тических целей повторным фракционированием смеси получали фракции A и B, обогащенные соответственно α - и β -аномером. FAB-MS, m/z (I, %): 872 (25), [M + 1]; 846 (100), [M + 1 – 26].

¹Н-ЯМР-спектр, α -аномер (VIIIа): Neu5Ac-остаток – 2.756 (дд, 1H, $J_{3e,3a}$ 12, $J_{3e,4}$ 4.5, H3e), 4.939 (ддд, 1H, $J_{4,3e}$ 4.5, $J_{4,3a}$ 12, H4), 3.701–3.952 (м, 2H, H5, H6), 5.249 (дд, 1H, $J_{7,8}$ 11.5, $J_{7,6}$ 2, H7), 5.446 (ддд, 1H, $J_{8,7}$ 11.5, $J_{8,9a}$ 2.5, $J_{8,9b}$ 5.5, H8), 4.055 (дд, 1H, $J_{9b,8}$ 5.5, $J_{9b,9a}$ 12.5, H9b), 4.245 (дд, 1H, $J_{9a,8}$ 2.5, $J_{9a,9b}$ 12.5, H9a), 3.794 (с, 3H, COOMe), 5.140 (д, 1H, J 10, NHAc), 1.866, 1.970, 2.000, 2.097, 2.164 (5c, 5 × 3H, 5Ac); GalN₃-остаток – 4.895 (д, 1H, $J_{1,2}$ 3.5, H1), 3.307, 3.505, 3.702 и 3.804 (4м, 4H, NCHb, OCHb, NCHA и OCHA, OSp), 3.702–4.001 (м, 4H, H4, H5, H6a, H6b), 7.750 (уш. с, 1H, NHCOF₃), 1.353 и 1.411 (2c, 2 × 3H, Me₂C-).

¹Н-ЯМР-спектр, β -аномер (VIIIб): Neu5Ac-остаток – 2.578 (дд, 1H, $J_{3e,3a}$ 13.5, $J_{3e,4}$ 5, H3e), 1.925 (дд = т, 1H, $J_{3a,4} = J_{3a,3e}$ 13.5, H3a), 4.854 (ддд, 1H, $J_{4,5}$ 10, H4), 4.220 (м, 1H, H5), 4.231 (м, 1H, H6), 5.289 (дд, 1H, $J_{7,6}$ 2, $J_{7,8}$ 8, H7), 5.343 (ддд, 1H, $J_{8,9a}$ 3, $J_{8,7}$ 8, H8), 4.302 (дд, 1H, $J_{9a,9b}$ 12.5, H9a), 4.066 (дд, 1H, $J_{9b,9a}$ 12.5, $J_{9b,8}$ 5, H9b), 3.766 (с, 3H, COOMe), 5.157 (д, 1H, J 10, NHAc), 1.847, 1.993, 1.988, 2.100 × 2 (5c, 5 × 3H, 5Ac); GalN₃-остаток – 4.805 (д, 1H, $J_{1,2}$ 4, H1), 3.488 (ддд, 1H, $J_{2,1}$ 4, $J_{2,3}$ 8.5, H2), 4.260 (дд, 1H, $J_{3,2}$ 8.5, $J_{3,4}$ 2, H3), 4.165 (дд, $J_{4,3}$ 2, $J_{4,5}$ 5, H4), 4.235 (м, 1H, H5), 3.643 (дд, 1H, $J_{6b,6a}$ 10, $J_{6b,5}$ 7, H6b), 3.845 (дд, 1H, $J_{6a,6b}$ 10, $J_{6a,5}$ 6, H6a), 3.354, 3.535, 3.606, 3.883 (4м, 4H, NCHb, OCHb, NCHA, OCHA, OSp), 7.256 (уш. с, 1H, NHCOF₃), 1.322 и 1.474 (2c, 2 × 3H, Me₂C-).

Аликовты фракций A и B обрабатывали 10 ч при комнатной температуре 112 мкл смеси хлороформ–трифтогорусская кислота–вода (100 : 10 : 2) и получали аномерные диолы (VIIIа), R_f 0.30, и (VIIIб), R_f 0.37 (R_f исходных ацетонидов (VIIIа) и (VIIIб) соответственно 0.50 и 0.58), идентичные, по данным ТСХ (ГХИ, 4 : 2 : 1), диолам (VIIIа) и (VIIIб), полученным сиалированием триола (II).

(3-Трифторацетамидопропил)-2-ацетамидо-3,4-ди-O-ацетил-2-дезокси-6-O-(метил(5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-O-ацетил-3,5-дидезокси- α -D-глициро-D-галакто-2-инулопиранозил)онат)- α -D-галактопиранозид (IXа). Раствор 23 мг (27 мкмоль) азидопроизводного (VIIIа) в смеси 1250 мкл метилового спирта, 1250 мкл этилацетата и 125 мкл уксусного ангидрида гидрировали в присутствии 5 мг 10%-ного палладия на угле при атмосферном давлении в течение 72 ч при комнатной температуре и фильтровали. Осадок на фильтре промывали метанолом, фильтрат и промывные растворы упаривали. Остаток (22 мг) обрабатывали 30 мкл Ac₂O в 60 мкл пиридина 16 ч при комнатной температуре, избыток Ac₂O разлагали метанолом и

упаривали. Остаток подвергали КХ на силикагеле в градиенте концентрации MeOH (0 → 6%) в смеси хлороформ–гексан (1 : 2) и выделяли 16 мг (64%) полного ацетата (IXa), т. пл. 124–125°C (этилацетат–гексан). ТСХ (ГХМ, 4 : 2 : 2): R_f 0.50 (R_f исходного азига (VIIa) 0.48, продукт (X) имел R_f 0.32). $[\alpha]_D +22.8^\circ$ (*c* 1, CHCl₃). TOF-MS, *m/z* (*I*, %): 970.4 (15), [M + K]; 953.2 (100), [M + Na]; 931.0 (20), [M]; 870.9 (95), [M – AcOH]; 833.0 (10), [M + Na – AcOH – AcOH]; 761.0 (25), [M – (OSp)]; 473.4 (50); 414.5 (90), [473 – AcOH].

¹H-ЯМР-спектр: 1.880 (дд = т, 1H, $J_{3a,4} = J_{3a,3e}$ 13, H3a), 1.905 (м, 2H, -CH₂-), 1.849, 1.957, 1.963, 1.985, 2.000, 2.093, 2.122 ($\times 2$) (7c, 24H, 8Ac), 2.503 (дд, 1H, $J_{3e,4}$ 5, $J_{3e,3a}$ 13, H3e), 3.308 (дд, 1H, $J_{6b,6a}$ 10, $J_{6b,5}$ 6, H6b, GalNAc), 3.363 (м, 1H, NCHb, OSp), 3.470 (м, 1H, OCHb, OSp), 3.598 (м, 1H, NCHA, OSp), 3.730 (дд, 1H, $J_{6a,6b}$ 10, $J_{6a,5}$ 6, H6a, GalNAc), 3.759 (с, 3H, COOMe), 3.778 (м, 1H, OCHA, OSp), 3.980 (ддд, 1H, J_{NH} 10, H5), 4.019 (м, 2H, H9b, H6), 4.054 (ддд, 1H, $J_{5,6a} = J_{5,6b}$ 6, $J_{5,4} < 1$, H5, GalNAc), 4.544 (ддд, 1H, $J_{2,1}$ 3.5, $J_{2,3}$ 8, H2, GalNAc), 4.297 (дд, 1H, $J_{9a,9b}$ 12, $J_{9a,8}$ 2.5, H9a), 4.833 (ддд, 1H, $J_{4,3e}$ 5, $J_{4,3a}$ 13, $J_{4,5}$ 10, H4), 5.094 (дд, 1H, $J_{3,2}$ 8, $J_{3,4}$ 3.5, H3, GalNAc), 5.125 (д, 1H, J 10, NHAc), 5.279 (дд, 1H, $J_{7,8}$ 7, $J_{7,6}$ 2, H7), 5.307 (ддд, 1H, $J_{8,7}$ 7, H8), 5.379 (д, 1H, $J_{4,3}$ 3.5, $J_{4,5} < 1$, H4, GalNAc), 5.886 (д, 1H, J 10, NHAc, GalNAc), 7.040 (м, 1H, NHCOCF₃).

(3-Трифторацетамидопропил)-2-ацетамидо-3,4-ди-О-ацетил-2-дезокси-6-O-(метил(5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-O-ацетил-3,5-дизеокси-β-D-глициро-D-галакто-2-нонулопиранозил)онат)-α-D-глактопиранозид (IXб) получали аналогично из 6.0 мг азидопроизводного (VIIб). Выход 4.0 мг (60%). ТСХ (ГХМ, 4 : 2 : 2): R_f 0.62 (R_f исходного азига 0.55, а моногидроксильное производное (X) имело R_f 0.32). $[\alpha]_D +31.0^\circ$ (*c* 0.7, CHCl₃). TOF-MS, *m/z* (*I*, %): 970.8 (20), [M + K]; 953.9 (25), [M + Na]; 931.7 (50), [M]; 870.8 (50), [M – AcOH]; 761.5 (30), [M – (OSp)]; 473.5 (80); 414.6 (100), [473 – AcOH].

¹H-ЯМР-спектр: 1.875, 1.955, 1.963, 1.978, 1.984, 2.040, 2.118, 2.196 (8c, 8 × 3H, 8Ac), 1.797 (дд = т, 1H, $J_{3a,3e} = J_{3a,4}$ 13, H3a), 2.419 (дд, 1H, $J_{3e,4}$ 5, $J_{3e,3a}$ 13, H3e), 1.922 (м, 2H, -CH₂-, OSp), 3.378 (м, 1H, NCHb, OSp), 3.460 (дд, 1H, $J_{6b,6a}$ 10, $J_{6b,5}$ 6.0, H6b, GalNAc), 3.520 (м, 1H, OCHb, OSp), 3.520 (дд, 1H, $J_{6a,6b}$ 10, $J_{6a,5}$ 6, H6a, GalNAc), 3.640 (м, 1H, NCHA, OSp), 3.763 (с, 3H, COOMe), 3.760 (м, 1H, OCHA, OSp), 3.820 (дд, 1H, $J_{6,7}$ 2, $J_{6,5}$ 10, H6), 3.980 (дд, 1H, $J_{9b,9a}$ 12.5, $J_{9b,8}$ 7, H9b), 4.022 (ддд = дд, 1H, $J_{5,4} = J_{5,6} = J_{NH}$ 10, H5), 4.090 (ддд ≈ т, 1H, $J_{5,6a} = J_{5,6b}$ 6.0, $J_{5,4} < 1$, H5, GalNAc), 4.566 (ддд, 1H, $J_{2,1}$ 4, J_{NH} 10, H2, GalNAc), 4.747 (дд, 1H, $J_{9a,9b}$ 12.5, $J_{9a,8}$ 2.5, H9a), 4.854 (д, 1H, $J_{1,2}$ 4, H1, GalNAc), 5.146 (дд, 1H, $J_{3,2}$ 8, $J_{3,4}$ 3.5, H3, GalNAc), 5.148 (ддд, 1H, $J_{8,7}$ 4.5, H8), 5.231 (ддд, 1H, $J_{4,3e}$ 5, $J_{4,5}$ 10, H4), 5.313 (дд, 1H,

$J_{7,8}$ 4.5, $J_{7,6}$ 2, H7), 5.448 (дд = уш. д, 1H, $J_{4,5} < 1$, $J_{4,3}$ 3.5, H4, GalNAc), 5.864 (д, 1H, J 10, NHAc, GalN), 5.907 (д, 1H, J 10, NHAc), 7.049 (дд ≈ т, 1H, NHCOCF₃, OSp).

(3-Трифторацетамидопропил)-2-ацетамидо-4-O-ацетил-2-дезокси-6-O-(метил(5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-O-ацетил-3,5-дизеокси-α-D-глициро-D-галакто-2-нонулопиранозил)онат)-α-D-глактопиранозид (X). Раствор 85 мг (102 мкмоль) азидов (VIIa, б) ($\alpha : \beta = 4 : 1$) в 3 мл смеси пиридина–AcSH (1 : 1) оставляли на 72 ч при комнатной температуре, раствор упаривали в вакууме, остаток растворяли в 2 мл дихлорметана и очищали на колонке (1 × 15 см) с силикагелем в градиенте концентрации изопропилового спирта (0 → 12%) в смеси хлороформ–гексан, 1 : 2. Получили 61 мг продукта, содержащего, по данным ТСХ, по крайней мере 5 веществ. Продукт подвергали фракционированию с помощью ВЭЖХ в системе ГЭИ (4 : 2 : 1). Из одной из фракций выделили кристаллический продукт (X). Выход 2.7 мг (3%). Т. пл. 155–156°C (этилацетат–гексан).

¹H-ЯМР-спектр: Neu5Ac-остаток – 1.850, 1.991, 2.002, 2.057, 2.099, 2.124, 2.143 (7c, 7 × 3H, 7Ac), 1.891 (дд = т, 1H, $J_{3a,4}$ 12.5, $J_{3a,3e}$ 12.5, H3a), 2.526 (дд, 1H, $J_{3e,3a}$ 12.5, $J_{3e,4}$ 5, H3e), 3.763 (с, 3H, COOMe), 4.000 (м, 2H, H6, H9b), 4.270 (дд, 1H, $J_{9a,9b}$ 12.5, $J_{9a,8}$ 2.5, H9a), 4.848 (ддд, 1H, $J_{4,3a}$ 12.5, $J_{4,3e}$ 5, H4), 5.102 (д, 1H, J 10, NHAc), 5.270 (дд, 1H, $J_{7,6}$ 2, $J_{7,8}$ 9, H7), 5.308 (ддд, 1H, $J_{8,7}$ 9, $J_{8,9a}$ 2.5, $J_{8,9b}$ 5, H8); GalNAc-остаток – 3.345 (дд, 1H, $J_{6b,6a}$ 10, $J_{6b,5}$ 6, H6b), 3.560 (уш. с, 1H, C3-OH), 3.720 (дд, 1H, $J_{6a,6b}$ 10, $J_{6a,5}$ 6.5, H6a), 3.893 (ддд, 1H, $J_{3,OH}$ 10, $J_{3,2}$ 8, $J_{3,4}$ 3.5, H3), 3.970 (ддд = т, 1H, $J_{5,6a}$ 6.5, $J_{5,6b}$ 6, $J_{5,4} < 1$, H5), 4.248 (ддд, 1H, $J_{2,3}$ 8, $J_{2,1}$ 3.8, H2), 4.803 (д, 1H, $J_{1,2}$ 3.8, H1), 5.348 (дд, 1H, $J_{4,3}$ 3.5, $J_{4,5} < 1$, H4), 6.517 (д, 1H, J 8, NHAc); OSp-остаток – 1.650 (с, 2H, -CH₂-), 3.305 (м, 1H, NCHb), 3.370 (м, 1H, OCHb), 3.720 (м, 1H, NCHA), 3.800 (м, 1H, OCHA), 6.911 (дд ≈ т, 1H, NHCOCF₃).

Остальные фракции объединяли, упаривали, остаток (49 мг) ацетилировали 400 мкл Ac₂O в 800 мкл пиридина, смесь обрабатывали как описано выше, получали смесь (XIa, IXб). Фракционированием с помощью КХ (градиент MeOH (0 → 4%) в смеси хлороформ – гексан, 1 : 2) выделяли 3 мг (3%) β-аномера (IXб) и 25 мг (27%, считая на исходные (VIIa, VIIб)) смеси аномеров (IXa, IXб). Фракционной кристаллизацией (этилацетат–гексан) из полученной смеси выделяли 16 мг (17%) α-аномера (IXa). α-Аномер (IXa): R_f 0.52 (ХМ, 7 : 1), т. пл. 122–125°C, $[\alpha]_D +21.2^\circ$ (*c* 1, CHCl₃). β-Аномер (IXб): R_f 0.55. Продукт (X) в этой системе имел R_f 0.37.

(3-Аминопропил)-2-ацетамидо-2-дезокси-6-O-(5-ацетамидо-3,5-дизеокси-α-D-глициро-D-галак-

то-2-инулопиранозил)оновая кислота)- α -D-глактопиранозид (XIa). Раствор 32 мг (34 мкмоль) полного ацетата (IXa) в 1 мл сухого метанола обрабатывали 170 мкл 2 н. MeONa в метаноле при комнатной температуре в течение 2 ч. К полученному раствору метилового эфира дисахарида (ИЭВ, 4 : 3 : 1, R_f 0.42) добавляли 300 мкл воды и оставляли на 16 ч при комнатной температуре. Раствор нейтрализовали уксусной кислотой и упаривали. Раствор остатка в 3 мл воды наносили на колонку с дауэксом 50W × 4 (H⁺-форма), колонку промывали водой, далее 1 н. NH₄OH, элюят упаривали, остаток высушивали в вакууме и получали гликозид (XIa) с выходом 17.0 мг (87%). R_f 0.30 (TCX, ИЭВ, 4 : 3 : 3), $[\alpha]_D^{25} +51.7^\circ$ (с 1, вода). TOF-MS, m/z (I, %): 628.8 (50), [M + Na + K]; 613.4 (100), [M + Na + Na]; 591.4 (60), [M + Na].

Спектр ¹H-ЯМР: Neu5Ac-остаток – 1.701 (т, 1H, $J_{3a,4}$ 13.5, $J_{3a,3e}$ 13, H3a), 2.005 (с, 3H, Ac), 2.742 (дд, 1H, $J_{3e,4}$ 4.5, $J_{3e,3a}$ 13, H3e), 3.665 (дд, 1H, $J_{9b,9a}$ 12.5, $J_{9b,8}$ 6.5, H9b), 3.960 (дд, 1H, $J_{8,7}$ 2, $J_{6,7}$ 3.5 или $J_{6,7}$ 2, $J_{8,7}$ 3.5, H7), 3.500–3.904 (м, 6H, H4, H5, H6, H8, H9a (H6a, GalNAc)); GalNAc-остаток – 2.004 (с, 3H, Ac), 3.850 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 3.5, $J_{3,2}$ 11, H3), 3.980 (дд, 1H, $J_{4,3}$ 3.5, $J_{4,5}$ 3, H4), 4.105 (д, 1H, $J_{2,1}$ 3.5, $J_{2,3}$ 11, H2), 4.850 (д, 1H, $J_{1,2}$ 3.5, H1); OSp-остаток – 1.950 (м, 2H, -CH₂-), 3.082 (т, 2H, J 7.5, CH₂N), 3.530 и 3.765 (2м, 2H, OCH_b, OCHA).

(3-Аминопропил)-2-ацетамидо-2-дезокси-6-O-(5-ацетамило-3,5-дидезокси- β -D-глицеро-D-глакто-2-инулопиранозил)оновая кислота)- α -D-глактопиранозид (XIb) получали аналогично из β -аномера (IXb). Выход 82%. R_f 0.13 (TCX, ИЭВ, 4 : 3 : 3), $[\alpha]_D^{25} +35.8^\circ$ (с 0.8, вода). TOF-MS, m/z (I, %): 655.9 (80), [M + Na + Na + K]; 628.9 (70), [M + Na + + K]; 412.5 (100).

Спектр ¹H-ЯМР: Neu5Ac-остаток – 1.667 (т, 1H, $J_{3a,4} = J_{3a,3e}$ 12.5, H3a), 2.061 и 2.068 (2с, 2 × 3H, 2Ac), 2.398 (дд, 1H, $J_{3e,4}$ 5, $J_{3e,3a}$ 12.5, H3e), 3.808 (ддд, 1H, $J_{4,5}$ 10, $J_{4,3a}$ 12.5, $J_{4,3e}$ 5, H4), 3.885 (м, 2H, H5, H6), 4.080 (м, 2H, H7, H8), 3.680 (дд, 1H, $J_{9b,9a}$ 12, $J_{9b,8}$ 6, H9b); GalNAc-остаток – 3.422 (дд, 1H, $J_{6b,6a}$ 10, $J_{6b,5}$ 5, H6b), 3.560 (дд = д, 1H, $J_{6a,6b}$ 10, $J_{6a,5} < 1$, H6a), 3.885 (м, 2H, H3, H5), 4.080 (м, 1H, H4), 4.186 (д, 1H, $J_{2,1}$ 4, $J_{2,3}$ 11.5, H2), 4.918 (д, 1H, $J_{1,2}$ 4, H1); OSp-остаток – 2.019 (м, 2H, -CH₂-), 3.140 (т, 2H, J 7.5, CH₂N), 3.605 (м, 1H, OCH_b), 3.780 (м, 1H, OCHA).

Авторы выражают благодарность А.С. Шашкову (ИОХ РАН), а также сотрудникам ИБХ РАН И.В. Масленникову и А.Б. Тузикову за съемку спектров ЯМР, Ю.П. Козьмину за съемку спектров TOF-MS, А.В. Сулиме за съемку спект-

ров FAB-MS и Т.В. Овчинниковой за предоставленный триацетат (III).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fournet B., Fiat A.M., Alais C., Jolles P. // Biochim. Biophys. Acta. 1980. V. 576. P. 339–346.
2. Tomita M., Furthmayr H., Marchesi V.T. // Biochemistry. 1978. V. 17. P. 4756–4770.
3. Hakomori S.-i. // Adv. Cancer Res. 1989. V. 52. P. 257–331.
4. Varki A. // Glycobiology. 1993. V. 2. P. 97–130.
5. Muramatsu T. // Glycobiology. 1993. V. 3. P. 294–296.
6. Oerntoft T.F., Harving N., Lagkilde N.C. // Int. J. Cancer. 1990. V. 54. P. 666–672.
7. Koganty R.R., Reddish M.A., Longenecker B.M. // DDT. 1996. V. 1. P. 190–198.
8. Zottler S., Hageman P.C., Lossnitzer A., Mooi W.J., Hilgers J. // Cancer Rev. 1988. V. 12. P. 55–101.
9. Paulsen H., Dressen U. von, Tietz H. // Carbohydr. Res. 1985. V. 137. P. 63–77.
10. Nakahara Y., Iijima H., Ogawa T. // Synthetic Oligosaccharides / Ed. P. Kovac. ACS Sympos. Ser. 560. Am. Chem. Soc. Washington DC, 1994. P. 2833–2840.
11. Liebe B., Kunz H. // Tetrahedron Lett. 1992. V. 35. P. 39–40.
12. Elofsson M., Kihlberg J. // Tetrahedron Lett. 1995. V. 41. P. 7499–7502.
13. Симеони Л.А., Тузиков А.Б., Байрамова Н.Э., Бовин Н.В. // Биоорган. химия. 1997. Т. 23. С. 139–146.
14. Симеони Л.А., Байрамова Н.Э., Бовин Н.В. // Биоорган. химия. 1996. Т. 22. С. 599–605.
15. Hasegawa A. // Synthetic Oligosaccharides, Indispensable Probes for the Life Sciences // Ed. P. Kovac. ACS Sympos. Ser. 560. Am. Chem. Soc. Washington, DC, 1994. P. 184–197.
16. Marra A., Sinay P. // Carbohydr. Res. 1989. V. 187. P. 35–42.
17. Nakahara Y., Iijima H., Shibayama S., Ogawa T. // Carbohydr. Res. 1991. V. 216. P. 211–225.
18. Hasegawa A., Ogawa M., Kojima Y., Kiso M. // J. Carbohydr. Chem. 1992. V. 11. P. 333–341.
19. Haverkamp J., van Halbeek H., Dorland L., Vliegenthart J.F.G., Pfeil R., Schauer R. // Eur. J. Biochem. 1982. V. 122. P. 305–311.
20. Paulsen H., Tietz H. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1982. V. 99. P. 927–928.
21. Murase T., Ishida H., Kiso M., Hasegawa A. // Carbohydr. Res. 1988. V. 184. P. C1–C4.
22. Hasegawa A., Nagahama T., Ohki H., Hotta K., Ishida H., Kiso M. // J. Carbohydr. Chem. 1991. V. 10. P. 493–498.
23. Byramova N.E., Tuzikov A.B., Bovin N.V. // Carbohydr. Res. 1992. V. 237. P. 161–175.
24. Gottardi W. // Monatsh. Chem. 1975. B. 109. S. 1019–1025.
25. Бовин Н.В., Землянухина Т.В., Хорлин А.Я. // Биоорган. химия. 1985. Т. 11. С. 1256–1264.

Synthesis of Aminopropylglycoside Neu5Ac α 2-6GalNAc α , the SiaT_n Antigen

L. A. Simeoni, N. E. Byramova, and N. V. Bovin

*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, GSP-7 Moscow, 117871 Russia*

Abstract—The synthesis of the SiaT_n disaccharide, hapten of a tumor-associated antigen, as a derivative convenient for condensation with a polymer carrier was described. Selective sialylation of the primary hydroxyl group in (3-trifluoroacetamidopropyl)-2-azido-2-deoxy- α -D-galactopyranoside with a derivative of ethyl-thioglycoside of N-acetylneuraminic acid promoted with N-iodosuccinimide–trifluoromethanesulfonic acid (or its trimethylsilyl ester) pair provided α 2 → 6- and β 2 → 6-sialylgalactosides with 41 and 23% yields, respectively. Catalytic hydrogenolysis of the azido group, N-acetylation, and subsequent O- and N-deacetylation provided the target aminopropylglycoside Neu5Ac α 2-6GalNAc α 1-O(CH₂)₃NH₂. The use of 3,4-isopropylidene derivative with the only free C6 hydroxyl group as a glycosyl acceptor shifted stereoselectivity of the sialylation towards the formation of the β -disaccharide.

Key words: *N-acetylneuraminic acid, thioglycosides, SiaT_n antigen; sialylation; sialosides.*