



УДК 547.455.9.057

СИНТЕЗ ДИСАХАРИДА Neu5Gc α (2-6)GalNAc α В ВИДЕ СПЕЙСЕР-ГЛИКОЗИДА

© 2000 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 07.06.99 г. Принята к печати 30.09.99 г.

Описан первый синтез Neu5Gc-аналога Sia-T_n-дисахарида, иммунохимически обнаруживаемого в опухолях молочной железы. Региоселективным сиалилированием (3-трифторацетамидопропил)-2-азидо-2-дезоксид- α -D-галактопиранозидом полным ацетатом метилового эфира β -этилтиогликозида N-ацетоксиацетилнейраминового кислоты в присутствии N-йодсукцинимид и трифторметансульфонокислоты (или ее триметилсилилового эфира) получены производные α - и β -сиалил-(2 \rightarrow 6)-галактозаминида с выходами соответственно 39 и 32%. Каталитическим гидрогенолизом азидной группы с последующим N- и O-ацетилированием из α -аномера получен трифторацетамидопропилгликозид в виде полного ацетата. После снятия защитных групп получен гликозид Neu5Gc α (2 \rightarrow 6)GalNAc α -O(CH₂)₃NH₂. Использование в качестве донора Neu5Gc-производного, содержащего ацетоксиацетильные группы в положениях O9 и O4, в описанных условиях повышает α -селективность сиалилирования, приводя к α - и β -аномерам с выходами 69 и 8% соответственно.

Ключевые слова: N-ацетилнейраминовая кислота; N-гликолилнейраминовая кислота, тиогликозиды; сиалилирование; сиалозиды; антиген Sia(Gc)T_n.

N-Гликолилнейраминовая кислота (Neu5Gc) широко распространена во всех видах позвоночных, отсутствует в норме лишь у человека и птиц [1]. У человека выявлены опухолеассоциированные антигены, содержащие остаток Neu5Gc в составе олигосахаридных цепей, экспрессированных раковыми клетками [1, 2]. Известны лишь две работы [3, 4], в которых сиалозиды – производные Neu5Gc были определены в опухолях химически; в работе [4] Neu5Gc была обнаружена в составе ганглиозидов карциномы молочной железы человека методом хроматомасс-спектрометрии. Поскольку содержание N-гликолилнейраминовой кислоты в раковых тканях обычно очень мало и колеблется в пределах 0.1–3.0% от общего содержания сиаловых кислот, она обнаруживается только с помощью моноклональных антител [2].

В работе [3] было показано, что моноклональное антитело 3E1.2, полученное против клеток карциномы молочной железы человека, связывается с дисахаридом – Neu5Gc α 2 \rightarrow 6GalNAc α . Встречаемость N-ацетильного производного, Neu5Ac α 2 \rightarrow 6GalNAc α , значительно выше; в составе гликопротеинов муцинового типа этот гликопротеин известен как SiaT_n – антиген [5–7]. Хотя SiaT_n обнаруживается и в нормальных тканях, в опухолевых тканях (особенно молочной железы и прямой кишки) его содержание значительно выше [8–12], что позволяет отнести SiaT_n к опухолевым маркерам, а также разрабатывать на его основе онковакцины. Возвращаясь к N-гликолильному производному, Neu5Gc α 2 \rightarrow 6GalNAc α , следует подчеркнуть его особую перспективность в качестве опухолевого маркера – “двойного” опухолевого антигена, являющегося одновременно представителем семейства SiaT_n и в то же время необычным для нормы Neu5Gc-производным.

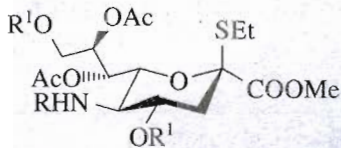
Данная работа – продолжение серии работ [13–16] по синтезу неогликоконъюгатов [17] для медико-биологических исследований, в частности для исследования специфичности моноклональных антител против опухолеассоциированных антигенов, изучения возможностей создания диагностических средств и противоопухолевых вакцин.

Несмотря на очевидный прогресс в области синтеза сиалилолигосахаридов [15, 18, 19], работы по химическому синтезу производных, содер-

Сокращения: Neu5Ac – N-ацетилнейраминовая кислота; Neu5Gc – N-гликолилнейраминовая кислота; NIS – N-йодсукцинимид; TfOH – трифторметансульфонокислота; TMS-OTf – триметилсилиловый эфир трифторметансульфонокислоты; SpOH – HO(CH₂)₃NHCOCF₃; FAB-MS (fast atom bombardment mass spectrometry) – масс-спектрометрия с бомбардировкой ускоренными атомами; TOF-MS (²⁵²Cf Plasma Desorption Time-of-Flight mass spectrometry) – времяпролетная масс-спектрометрия путем ионизации осколками ядер ²⁵²Cf.

* Стипендиат Национального совета по развитию науки и технологии (CNPq), Бразилия, Бразилия. В настоящее время: University of California, San Francisco Division of Gastroenterology, 513 Parnassus Avenue, S-357, San Francisco, California 94143-0538 (chico@itsa.ucsf.edu).

Автор для переписки (e-mail: byramova@carb.siobc.ras.ru).



- (I) $R = R^1 = \text{Ac}$
- (II) $R = \text{COCH}_2\text{OAc}$, $R^1 = \text{Ac}$
- (III) $R = R^1 = \text{COCH}_2\text{OAc}$

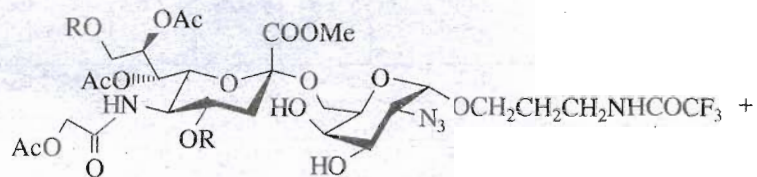
пользованы этилтиогликозиды *N*-гликолилнейраминовой кислоты (II) и (III), синтез которых из соответствующего *N*-ацетильного аналога (I) описан в работе [13].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

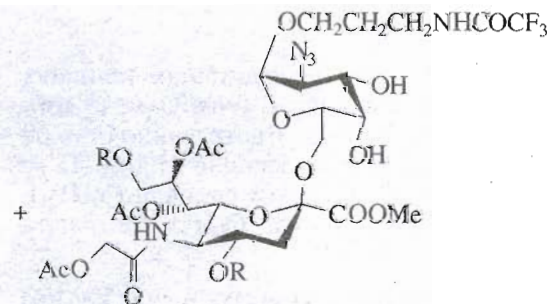
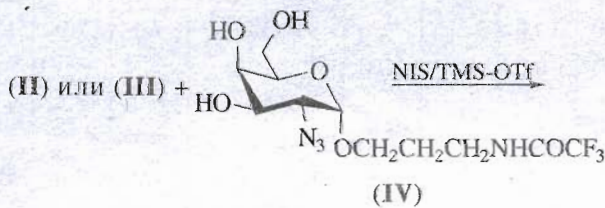
Конденсация акцептора – триола (IV) [15] с 2 экв. донора – тиогликозида (II) [13] в ацетонитриле при -60°C в присутствии NIS/TMS-OTf с последующим фракционированием с помощью ВЭЖХ дала α - и β -дисахариды (Va) и (Vб) с выходами 33 и 27% (или 39 и 32%, считая на прореагировавший триол). Непрореагировавшего триола (IV) и гликаля (VI) выделено соответственно 15 и 23%.

Конденсация акцептора (IV) с донором (III), содержащим ацетоксиацетильные заместители в

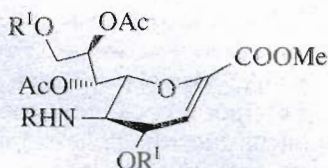
жащих остаток Neu5Gc, насколько нам известно, отсутствуют. Настоящее исследование посвящено синтезу спейсерированного Neu5Gc-аналога дисахарида SiaT_n. Синтез проведен с помощью методологии, описанной в работе [15], по получению SiaT_n в виде аминопропилгликозида (XVIa) (см. ниже). В качестве доноров остатка Neu5Gc ис-



- (Va) $R = \text{Ac}$
- или
- (VIIa) $R = \text{COCH}_2\text{OAc}$



- (Vб) $R = \text{Ac}$
- или
- (VIIб) $R = \text{COCH}_2\text{OAc}$



- (VI) $R = \text{COCH}_2\text{OAc}$, $R^1 = \text{Ac}$
- (VIII) $R = R^1 = \text{COCH}_2\text{OAc}$
- (IX) $R = R^1 = \text{Ac}$

Таблица 1. Данные спектров ¹H-ЯМР защищенных производных азидодисахаридов Neu5Ac (XIVa, б) [15] и Neu5Gc (Va, б) и (VIIa, б)

Соединение	Остаток	Химические сдвиги, м. д.															
		H1	H2	H3a	H3e	H4	H5	H6b	H6a	H7	H8	H9b	H9a	C5-NHAcyl	NH-COCF ₃		
(XIVa)	Neu	4.861	3.648	1.950	2.538	4.861	4.034	4.675		5.267	5.341	3.954	4.379	5.251	7.362		
	GalN ₃			3.923		4.010	3.820*	3.650	3.820*								
(XIVб)	Neu			1.780	2.494	5.376*	3.880*	4.122		5.376*	5.289	4.028	4.982	6.077	7.099		
	GalN ₃	4.874	3.540	3.955		4.080	3.880*	3.550*	3.880*								
(Va)	Neu			1.953	2.559	4.943	4.018	4.138		5.214	5.350	3.962	4.390	5.844	7.283		
	GalN ₃	4.864	3.619			4.010											
(Vб)	Neu			1.769	2.506	5.514	3.724	4.209		5.298	5.286	4.038	4.929	6.545	7.155		
	GalN ₃	4.860	3.548	3.935		4.091	3.825	3.520	3.878								
(VIIa)	Neu			1.884	2.579	4.919	4.986	4.090		5.172	5.283	4.022	4.480				
	GalN ₃	4.813	3.540														
(VIIб)	Neu			1.809	2.534	5.620	4.028	4.278		5.285	5.320	4.108	5.018	6.56	7.22		
	GalN ₃	4.861															
Соединение	Остаток	КССВ, Гц															
		J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3a,3e}	J _{3a,4}	J _{3e,4}	J _{4,5}	J _{5,NH}	J _{5,6b}	J _{5,6a}	J _{6b,6a}	J _{6,7}	J _{7,8}	J _{8,9b}	J _{8,9a}	J _{9b,9a}	
(XIVa)	Neu			13.0	13.0	5.0	10.0	10.0	10.0				2.0	8.0	6.0	2.5	12.5
	GalN ₃	4.0	10.0		3.0		<1.0										
(XIVб)	Neu			12.5	12.5	5.0		10.0	10.0				1.0	4.0	8.0	2.0	12.5
	GalN ₃	3.5	10.5		3.5		<1.0										
(Va)	Neu			12.5	12.0	4.5	10.0	10.0	10.0				2.0	8.0	7.0	3.0	12.5
	GalN ₃	3.5	10.0		4.0		<1.0										
(Vб)	Neu			12.0	12.0	4.5	10.0	10.0	10.0				1.0		7.0	2.0	12.5
	GalN ₃	3.5	10.5		3.5		3.5		6.0	5.0	10.0						
(VIIa)	Neu			13.0	12.0	5.0	11.0						2.0	8.0	6.0	2.5	13.0
	GalN ₃	4.0															
(VIIб)	Neu			12.5	12.5	5.0	10.0	10.0					1.0		7.0	2.0	12.0
	GalN ₃																

* Внутри мультиплета.

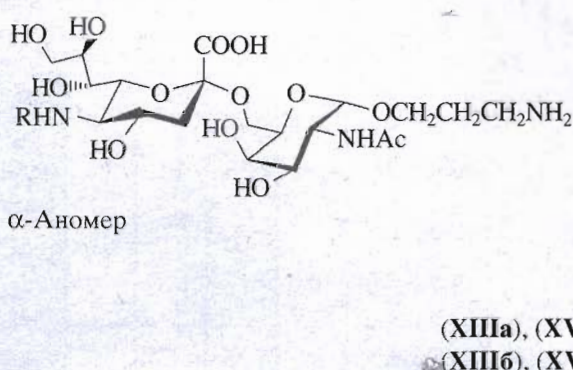
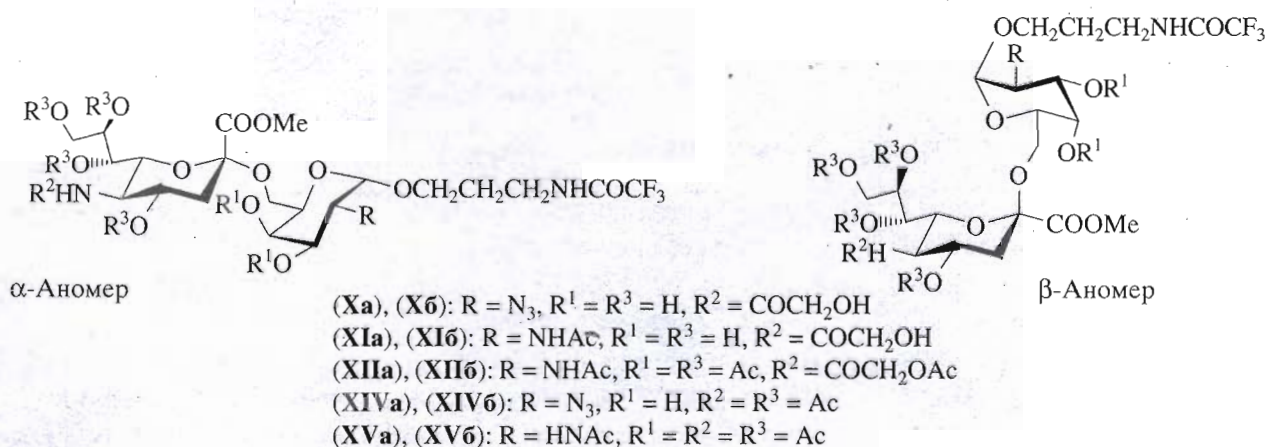
положениях O4 и O9, в аналогичных условиях привела к соответствующим биозидам (VIIa), (VIIб) с выходами 60 и 7% соответственно (или 69 и 8%, считая на прореагировавший триол (IV)). Выходы выделенных при этом гликала (VIII) и непрореагировавшего триола (VIII) составили соответственно 13 и 18%.

Аномерные пары Neu5Gc-дисахаридов (Va, Vб) и (VIIa, VIIб), как и в случае своих Neu5Ac-аналогов [15], хорошо различались по подвижности в ТСХ-анализе, причем, α-аномер во всех случаях был менее подвижен, чем соответствующий β-аномер.

Строение азидопроизводных (Va) и (Vб) и (VIIa) и (VIIб) подтверждалось данными масс-спектрометрии и сопоставлением их спектров

¹H-ЯМР (см. табл. 1) со спектрами соответствующих Neu5Ac-аналогов (XIVa), (XIVб) [15] (см. "Эксперимент. часть").

Предварительное отнесение аномерных конфигураций было сделано на основании сравнения значений хим. сдвигов характеристичных сигналов H3a и H3e, H4 и H8. Для обеих аномерных пар значения $\Delta\delta_{H3a}$, $\Delta\delta_{H3e}$, $\Delta\delta_{H4}$ и $\Delta\delta_{H8}$, как видно из табл. 1, вполне согласуются с соответствующими значениями для Neu5Ac-пары [15]. Как и в случае описанных нами [14] простых сиалозидов, замена ацетильной группы на ацетоксиацетильную при C5-N вызывает характеристичное резкое смещение (0.4–0.7 м.д.) дублета протона при атоме азота C5-NHCOCH₂OAc по сравнению с C5-NHAc в стору слабого поля при сравнении азидопроизвод-



ных (XIVa) и (XIVб) [15] NeuAc-ряда с азидопроизводными (Va), (Vб) и (VIIa), (VIIб) Neu5Gc-ряда. Внутри аномерной пары этот сигнал у β -аномера по сравнению с α -аномером смещен в сторону слабого поля на 0.4–0.5 м. д. В спектрах ¹H-ЯМР наблюдались пики АВ-системы COCH₂OAc, отвечающие наличию одного остатка Gc в случае дисахаридов (Va), (Vб) и трех остатков Gc в случае дисахаридов (VIIa), (VIIб).

Выделенный из реакционной смеси после сиа-лирования тиогликозидом (III) гликаль (VIII) был охарактеризован спектром ¹H-ЯМР, который полностью подтверждал строение. В спектре содержались сигналы, характеризующие отличие структуры этого соединения от структуры NGc-гликаля (VI) и его NAc-аналога (IX). Здесь также наблюдался слабый сдвиг на величину (0.591–0.790 м. д.) при переходе C5-NHAc → C5-NHGc.

Сопоставление спектров гликаля (VI) и его 4,9-бисацетоксиацетильного аналога (VIII) позволило получить подтверждение локализации ацетоксиацетильных групп. В работе [13], в которой описан синтез тиогликозидов (II) и (III), локализация двух O-ацетоксиацетильных групп была осуществлена на основании данных об относительно более высокой реакционной способности 4,9-гидроксильных групп в реакциях ацилирова-

ния производных Neu5Ac. Косвенное подтверждение 4,9-положения ацетоксиацетильных групп в тиогликозиде (III) было получено путем сопоставления попарно величин $\Delta\delta_{H4}$, $\Delta\delta_{H9b}$ и $\Delta\delta_{H9a}$ всех трех тиогликозидов [13]. В случае гликалей (IX), (VI), (VIII) по сравнению с соответствующими тиогликозидами (I), (II), (III) абсолютные значения этих величин были гораздо выше. Так, значения $\Delta\delta_{H4}$, $\Delta\delta_{H9b}$ и $\Delta\delta_{H9a}$ для пары (IX) и (VI) значительно меньше (0.009, +0.038 и –0.032 м. д. соответственно), чем для пары (VI) и (VIII) (–0.200, –0.096 и –0.183 м. д.). Эти данные позволяют с большей уверенностью говорить, что отнесение положения ацетоксиацетильных групп в тиогликозиде (IX) сделано [13] правильно.

Дисахариды (Va) и (Vб), полученные на основе тиогликозида (II), без какой-либо очистки промежуточных соединений были переведены в полные ацетаты (XIIa) и (XIIб) по схеме: дез-O-ацетилирование по Земплону в гептолы (Xa), (Xб); переход от азидов (Xa), (Xб) к ацетамидопроизводным (XIa), (XIб) путем каталитического гидрогенолиза азидной группы над палладием на угле с одновременным N-ацетилированием; O-ацетилирование гептолов (XIa), (XIб) в целевые полные ацетаты (XIIa), (XIIб) действием уксусного ангидрида в пиридине. Из дисахаридов (Va) полный ацетат (XIIa) был получен с выходом 58%.

Таблица 2. Данные спектров ¹H-ЯМР защищенных производных ацетамидодисахаридов Neu5Ac (**XVa**, **б**) [17] и Neu5Gc (**XIIIa**, **б**)

Соединение	Остаток	Химические сдвиги, м. д.															
		H1	H2	H3a	H3e	H4	H5	H6b	H6a	H7	H8	H9b	H9a	C5-NH Acyl	NH-COOCF ₃		
(XVa)	Neu			1.880	2.503	4.833	3.980	4.019*		5.279	5.307	4.019*	4.297	5.125	7.040		
	GalNAc		4.544	5.094		5.379	4.054	3.308	3.730					5.886			
(XVб)	Neu			1.797	2.419	5.231	4.022	3.820		5.313	5.148	3.980	4.747	5.907	7.049		
	GalNAc	4.854	4.566	5.146		5.448	4.090	3.460	3.520					5.864			
(XIIIa)	Neu			1.891	2.552	4.943	3.995	4.130		5.245	5.334	4.060	4.325	5.970	7.152		
	GalNAc	4.865	4.547	5.119		5.408	4.055	3.328	3.765					5.885			
(XIIIб)	Neu			1.787	2.429	5.274*	4.067	3.751		5.274*	5.144	3.976	4.691	6.442	6.946		
	GalNAc	4.833	4.566	5.151		5.496	4.111	3.450*	3.450*					5.926			
Соединение	Остаток	КССВ, Гц															
		J _{1,2}	J _{2,3}	J _{2,NH}	J _{3a,3e}	J _{3a,4}	J _{3e,4}	J _{4,5}	J _{5,NH}	J _{5,6b}	J _{5,6a}	J _{6b,6a}	J _{6,7}	J _{7,8}	J _{8,9b}	J _{8,9a}	J _{9b,9a}
(XVa)	Neu				13.0	13.0	5.0	10.0	10.0				2.0	7.0		2.5	12.0
	GalNAc	3.5	8.0	10.0		3.5		<1.0		6.0	6.0	10.0					
(XVб)	Neu				13.0	12.0	5.0	10.0	10.0	10.0			2.0	4.5	7.0	2.5	12.5
	GalNAc	4.0	8.0	10.0		3.5		<1.0		6.0	6.0	10.0					
(XIIIa)	Neu				13.0	13.0	5.0	10.0	10.0	10.0			2.0	8.0	6.0	3.0	12.5
	GalNAc	3.5	11.0	10.0		3.5		3.5		7.0	7.0	10.0					
(XIIIб)	Neu				12.5	12.0	5.0	10.0	10.0	10.0					7.0	3.0	12.5
	GalNAc	4.0	10.0	10.0		3.0		<1.0		6.5	6.5						

* Внутри мультиплета.

Соответственно из β-аномера (**Vб**) полный ацетат (**XIIб**) был получен с выходом 53% (считая на исходные азидопроизводные).

Следует отметить, что если при переходе от азидопроизводного (**Va**) к ацетамидопроизводному (**XIIa**) миновать стадию предварительного дез-*O*-ацетилирования, как это было сделано в работе [15] для соответствующих Neu5Ac-производных, выход полного ацетата (**XIIIa**) несколько повышается (до 60–70%). Это связано с тем, что не происходит потери продукта из-за частичного дез-*N*-трифторацетилирования аминогруппы спейсерного участка в условиях дез-*O*-ацетилирования и последующего *N*-ацетилирования при гидрогенолизе.

Полученные таким образом защищенные трифторацетамидопропилгликозиды (**XIIa**) и (**XIIб**) Neu5Gc2→6GalNAc-дисахаридов были переведены в свободные аминопропилгликозиды (**XIIIa**) и (**XIIIб**). Из ацетата (**XIIa**) *O*-дезацетилированием с последующим *N*-детрифторацетилированием и омылением метоксикарбонильной группы с выходом 84% был получен целевой дисахарид (**XIIIa**). Аналогично из полного ацетата (**XIIб**) с выходом 79% был получен аминопропилгликозид (**XIIIб**) – аномер с β-конфигурацией связи между остатка-

ми нейраминовой кислоты и *N*-ацетилгалактозамина.

Строение всех полученных соединений установлено на основании совокупности данных их масс- и ¹H-ЯМР-спектров (см. табл. 1). Так, молекулярная масса и общая структура всех соединений подтверждалась данными как FAB-MS, так и TOF-MS, в которых присутствовали молекулярные пики (см. “Эксперимент. часть”). Как и в случае азидопроизводных (**XIVa**), (**XIVб**) Neu5Ac-ряда [15], в спектрах FAB азидопроизводных (**Va**), (**Vб**) и (**VIIa**), (**VIIб**) Neu5Gc-ряда наблюдался пик [*M* + 3 – 28].

Система доказательств, примененная нами в работе [15] при определении строения продуктов Neu5Ac-серии, приложенная к соответствующим продуктам Neu5Gc-серии, позволяет сделать однозначный вывод о строении пар в рядах (**Va**, **Vб**) → (**XIIa**, **XIIб**) → (**XIIIa**, **XIIIб**) и (**VIIa**) → (**XIIa**). При переходе диол (**Va**, **Vб**) → полный ацетат (**XIIa**, **XIIб**) хим. сдвиги протонов при C4 и C3 галактозаминного звена претерпевали характерное слабopольное смещение на величину порядка 1.2–1.5 м. д. Это свидетельствовало о том, что именно в эти положения прошло ацети-

лирование, а следовательно, положение O6 – занято, т.е. замещено остатком Neu5Gc.

(2→6)-Региоспецифичность сиалилирования тиогликозидом (III) подтверждалась тем, что полученный при этом диол (VIIa) был сведен к ацетату (XIIa), идентичному ацетату, полученному из диола (Va).

Аномерная конфигурация пар подтверждалась характеристичной разницей $\Delta\delta_{H3a}$, $\Delta\delta_{H3e}$, $\Delta\delta_{H4}$ и $\Delta\delta_{H8}$ значений хим. сдвигов H3a и H3e, H4 и H8 (см. табл. 1 и 2).

Рассматривая результаты нашей предыдущей работы [14], в которой изучалось сиалилирование первичного спирта SpOH тиогликозидами (II) и (III), совместно с результатами данной работы, можно констатировать резкое повышение α -селективности сиалилирования первичноспиртовой группы при использовании донора (III), отличающегося от донора (II) наличием в положениях O4 и O9 ацетоксиацетильных групп вместо ацетильных. Таким образом, варьируя природу заместителя при O4 и O9 сиалилдонора, можно увеличивать α -стереоселективность сиалилирования. Какой именно из заместителей, O4, O9 или оба сразу, оказывают такое влияние на гликозилирование, равно как и механизм этого влияния, предстоит выяснить в дальнейшем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H-ЯМР (1D, δ , м. д. относительно Me₄Si) сняты на приборах Bruker WM-500 и WM-250 (в CDCl₃ для защищенных и в D₂O для незащищенных производных). Приведены химические сдвиги в миллионных долях, КССВ (*J*) в герцах. Оптическое вращение при 20°C измеряли на поляриметре DIP-360 фирмы "Jasco". FAB-MS-спектры с фиксацией положительных ионов сняты на приборе Kratos MS 50 TC, FAB TC, газ-реагент – ксенон, энергия 8 кэВ, матрица – глицерин или *m*-нитробензиловый спирт. TOF-MS-спектры с фиксацией положительных ионов сняты на времяпролетном масс-спектрометре МСБХ Сумского ПО "Электрон" (источник ионизации – десорбция плазмы ²⁵²Cf). КХ проводили на силикагеле 60 (Merck), ТСХ – на стеклянных или алюминиевых пластинках с силикагелем 60 (Merck, 5553) в системах: хлороформ–метиловый спирт (ХМ), гексан–хлороформ–изопропиловый спирт (ГХИ), гексан–хлороформ–метиловый спирт (ГХМ), гексан–этилацетат–изопропиловый спирт (ГЭИ), изопропиловый спирт–этилацетат–вода (ИЭВ). Описание очистки растворителей и других общих методов см. в работе [15].

(3-Трифторацетамидопропил)-2-азидо-2-дезокси-6-О-[метил(5-ацетоксиацетамидо-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-3,5-дидезокси- α - и - β -D-глицеро-D-

галакто-2-нонупилопиранозил)онат]- α -D-галактопиранозиды (Va) и (Vb). Смесь 574 мг (968 мкмоль) тиогликозида (II), 173 мг (483 мкмоль) триола (IV), 435 мг (1933 мкмоль) NIS, 10 г молекулярных сит 4 Å и 30 мл ацетонитрила перемешивали 30 мин при комнатной температуре. При -60°C прибавляли 37 мкл TMS-OTf, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании (30 мин). Разбавляли 100 мл хлороформа, раствор промывали 1 M Na₂CO₃ (4 × 30 мл), 1 M тиосульфатом натрия (4 × 25 мл), водой (4 × 20 мл), высушивали фильтрованием через вату, упаривали, остаток подвергали КХ в градиенте концентрации изопропилового спирта (0→7%) в смеси хлороформ – гексан 1 : 2. Выделяли: гликаль (VI), выход 118 мг (23%). $[\alpha]_D + 30.7^\circ$ (с 0.5, CHCl₃). *R*_f 0.78 (ТСХ, ГХМ, 4 : 2 : 2), FAB-MS: *m/z* (*I*, %): 532 (30) [*M* + 1]; 472 (100) [*M* + 1 – AcOH]; α -аномер (Va), выход 142 мг (33%, 39%, считая на прореагировавший триол (IV)). *R*_f 0.53 (ГХМ, 4 : 2 : 2), $[\alpha]_D + 24.0^\circ$ (с 0.9, CHCl₃). FAB-MS, *m/z* (*I*, %): 890 (40) [*M* + 1]; 864 (55) [*M* + 3 – 28]; 830 (100) [*M* + 1 – AcOH]; 693 (30) [864 – SpOH]; 532 (50); 472 (50) [532 – AcOH]; TOF-MS: 926.2 (25) [*M* + K]; 909.6 (80) [*M* + Na]; 885.4 (30) [*M* + Na + 2 – 28]; 826.6 (100) [*M* – AcOH]; 529.8 (60); 471.0 (90); β -аномер (Vb), выход 116 мг (27%, 32%, считая на прореагировавший триол (IV)); $[\alpha]_D + 41.8^\circ$ (с 0.6, CHCl₃). *R*_f 0.60 (ГХМ, 4 : 2 : 2), исходный тиогликозид (II) в этой системе имел *R*_f 0.83. FAB-MS: *m/z* (*I*, %): 890 (30) [*M* + 1]; 864 (100): [*M* + 3 – 28]; 830 (50) [*M* + 1 – AcOH]; 719 (25) [*M* + 1 – SpOH]; 693 (30): [864 – SpOH]; 532 (50); 472 (50). ¹H-ЯМР-спектр гликаля (VI): 2.022; 2.040 (×2); 2.091; 2.146 (15H, 5Ac), 3.775 (с, 3H, COOMe), 4.162 (дд, 1H, *J*_{9b,9a} 12.5, *J*_{9b,8} 6.5, H9b), 4.308 (ддд, 1H, H5), 4.345 и 4.538 (2д по 1H, каждый с *J* 15, АВ-система C(O)CH₂OAc), 4.418 (дд, 1H, *J*_{6,5} 10, *J*_{6,7} 2.5, H6), 4.568 (дд, 1H, *J*_{9a,9b} 12.5, *J*_{9a,8} 3, H9a), 5.316 (ддд, 1H, H8), 5.403 (дд, 1H, *J*_{7,6} 2.5, *J*_{7,8} 6, H7), 5.620 (дд, 1H, *J*_{4,3} 2.5, *J*_{4,5} 8, H4), 5.960 (д, 1H, H3), 6.121 (д, 1H, *J* 10, NH). ¹H-ЯМР-спектр β -аномера (Vb): 1.769 (дд ≈ т, 1H, *J*_{3a,3e} 12, *J*_{3a,4} 12, H3a), 1.927 (м, 2H, OCH₂-CH₂-N), 1.980, 2.003, 2.053, 2.110, 2.137 (5с, 15H, 5Ac), 2.506 (дд, 1H, *J*_{3e,3a} 12, *J*_{3e,4} 4.5, H3e), 3.520 (дд, 1H, *J*_{6b,6a} 10, *J*_{6b,5} 6, H6b, GalN₃), 3.548 (дд, 1H, *J*_{2,1} 3.5, *J*_{2,3} 10.5, H2, GalN₃), 3.724 (ддд ≈ к, 1H, *J*_{5,NH} = *J*_{5,4} = *J*_{5,6} 10, H5), 3.768 (с, 3H, COOMe), 3.825 (ддд, 1H, *J*_{5,6a} 5, *J*_{5,6b} 6, *J*_{5,4} 3.5, H5, GalN₃), 3.878 (дд, 1H, *J*_{6a,6b} 10, *J*_{6a,5} 5, H6a, GalN₃), 3.935 (дд, 1H, *J*_{3,2} 10.5, *J*_{3,4} 3.5, H3, GalN₃), 4.038 (дд, 1H, *J*_{9b,8} 7, *J*_{9b,9a} 12.5, H9b), 4.091 (дд ≈ т, 1H, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} 3.5, H4, GalN₃), 4.209 (дд ≈ д, 1H, *J*_{6,7} 1, *J*_{6,5} 10, H6), 4.299 и 4.580 (2д по 1H, каждый с *J* 15.5, АВ-система C(O)CH₂OAc), 4.860 (д, 1H, *J*_{1,2} 3.5, H1, GalN₃), 4.929 (дд, 1H, *J*_{9a,9b} 12.5, *J*_{9a,8} 1.8, H9a), 5.286 (ддд, 1H, H8), 5.298 (дд ≈ уш.с, 1H, H7), 5.514 (ддд, 1H, *J*_{4,3a} 12, *J*_{4,3e} 4.5, *J*_{4,5} 10, H4), 6.545 (д, 1H, *J* 10,

$\text{NHCOCH}_2\text{OAc}$), 7.155 (дд \approx с, 1H, NHCOCF_3). ^1H -ЯМР-спектр α -аномера (**Va**): 1.873 (м, 2H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$), 1.953 (дд \approx т, 1H, $J_{3a,4}$ 12, H3a), 1.983, 2.008, 2.110, 2.114, 2.150 (5с, 15H, 5Ac), 2.559 (дд, 1H, $J_{3e,3a}$ 12.5, $J_{3e,4}$ 4.5, H3e), 2.786 (д \approx уш. с, 1H, 3-OH, GalN_3), 3.213 (д \approx уш. с, 1H, 4-OH, GalN_3), 3.352 (м, 1H, NCHb), 3.484 (м, 1H, OCHb), 3.619 (дд, 1H, $J_{2,1}$ 3.5, $J_{2,3}$ 10, H2, GalN_3), 3.680 (м, 1H, NCHa), 3.806 (с, 3H, COOMe), 3.801 (м, 1H, OCHa), 3.962 (дд, 1H, $J_{9b,8}$ 7, $J_{9b,9a}$ 12.5, H9b), 4.010 (дд \approx д, 1H, $J_{4,3}$ 4, $J_{4,5} < 1$, H4, GalN_3), 4.018 (ддд \approx к, 1H, $J_{5,\text{NH}} = J_{5,4} = J_{5,6}$ 10, H5), 4.138 (дд, 1H, $J_{6,7}$ 2, $J_{6,5}$ 10, H6), 4.264 и 4.575 (2д по 1H, каждый с J 15, АВ-система $\text{C(O)CH}_2\text{OAc}$), 4.390 (дд, 1H, $J_{9a,9b}$ 12.5, $J_{9a,8}$ 3, H9a), 4.864 (д, 1H, $J_{1,2}$ 3.5, H1, GalN_3), 4.943 (ддд, 1H, $J_{4,3a}$ 12, $J_{4,3e}$ 4.5, $J_{4,5}$ 10, H4), 5.214 (дд, 1H, $J_{7,8}$ 8, $J_{7,6}$ 2, H7), 5.350 (ддд, 1H, $J_{8,7}$ 8, $J_{8,9a}$ 3, $J_{8,9b}$ 7, H8), 5.844 (д, 1H, J 10, $\text{NHCOCH}_2\text{OAc}$), 7.283 (дд \approx т, 1H, NHCOCF_3); триол (**IV**), выход 26 мг (15%).

(3-Трифторацетамидопропил)-2-азидо-2-дезоксигалакто-6-О-[метил(5-ацетоксиацетиламино-4,9-ди-О-ацетоксиацетил-7,8-ди-О-ацетил-3,5-дидезокси- α -и- β -D-глицеро-D-галакто-2-нонулопиранозил)онат]- α -D-галактопиранозид (**VIIa**) и (**VIIb**). Смесь 62 мг (87.5 мкмоль) тиогликозида (**III**), 15.5 мг (43 мкмоль) триола (**IV**), 39 мг (173 мкмоль) NIS, 100 мг молекулярных сит 4 Å и 5 мл ацетонитрила перемешивали 30 мин при комнатной температуре. При -60°C прибавляли 4 мкл TMS-OTf, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании (30 мин). Разбавляли 25 мл хлороформа, раствор промывали 1 н. Na_2CO_3 (1 \times 15 мл), 1 н. тиосульфатом натрия (2 \times 10 мл), водой (2 \times 10 мл), упаривали, остаток (92 мг) подвергали фракционированию с помощью ВЭЖХ в системе ГЭИ (4 : 2 : 1). Выделяли: гликаль (**VIII**), выход 10 мг (18%), R_f 0.76 (ГХМ, 4 : 2 : 2), $[\alpha]_D +20.8^\circ$ (с 0.4, CHCl_3). FAB-MS, m/z : 648 [$M + 1$]; 588 [$M - \text{AcOH}$]; 528 [$M - \text{AcOH} - \text{AcOH}$]; исходный триол (**IV**), выход 2 мг (13%), R_f 0.33 (ГХМ, 4 : 2 : 2); α -аномер (**VIIa**), выход 26 мг (60%, 69%, считая на прореагировавший триол (**IV**)), R_f 0.50 (ГХМ, 4 : 2 : 2), исходный тиогликозид (**III**) в этой системе имел R_f 0.81; $[\alpha]_D +35.5^\circ$ (с 0.6, CHCl_3). FAB-MS, m/z : 1006 [$M + 1$]; 980 [$M + 3 - 28$]; 946 [$M + 1 - \text{AcOH}$]; 809 [980 - SpOH]; β -аномер (**VIIb**), выход 3 мг (7%, 8%, считая на прореагировавший триол (**IV**)). R_f 0.59 (ГХМ, 4 : 2 : 2); $[\alpha]_D +14.6^\circ$ (с 0.3, CHCl_3). FAB-MS, m/z : 1006 [$M + 1$]; 980 [$M + 3 - 28$]; 809 [980 - SpOH]. ^1H -ЯМР-спектр гликаля (**VIII**): 2.100 и 2.223–2.154 (15H, 5Ac), 3.850 (с, 3H, COOMe), 4.258 (дд, 1H, $J_{9b,9a}$ 12.5, $J_{9b,8}$ 6.5, H9b), 4.300 (ддд \approx дд, 1H, H5), 4.328 и 4.610 (2д по 1H, каждый с J 15, АВ-система NGc(Ac)), 4.500 (дд, 1H, $J_{6,5}$ 10, $J_{6,7}$ 2.5, H6), 4.578 и 4.638 (2с, \approx 4H, АВ-система двух $\text{O-COCH}_2\text{OAc}$ -групп), 4.751 (дд, 1H, $J_{9a,9b}$ 12.5, $J_{9a,8}$ 2.5, H9a), 5.351 (ддд, 1H, H8),

5.410 (дд, 1H, $J_{7,6}$ 2.5, $J_{7,8}$ 5, H7), 5.820 (дд, 1H, $J_{4,3}$ 2.5, $J_{4,5}$ 8, H4), 5.954 (д, 1H, $J_{3,4}$ 2.5, H3), 6.220 (д, 1H, J 10, NH). ^1H -ЯМР-спектр α -аномера (**VIIa**): 1.884 (дд \approx т, 1H, $J_{3a,4}$ 12, H3a), 2.053, 2.063 ($\times 2$), 2.080, 2.087 (15H, 5Ac), 2.579 (дд, 1H, $J_{3e,4}$ 5, $J_{3e,3a}$ 13, H3e), 3.540 (дд, 1H, H2, GalN_3), 3.757 (с, 3H, COOMe), 4.022 (дд, 1H, $J_{9b,9a}$ 13, $J_{9b,8}$ 6, H9b), 4.090 (дд, 1H, $J_{6,5}$ 11, $J_{6,7}$ 2, H6), 4.272, 4.450 (2д, каждый с J 16, 2H, $\text{NHCOCH}_2\text{OAc}$), 4.480 (дд, 1H, $J_{9a,9b}$ 13, $J_{9a,8}$ 2.5, H9a), 4.53–4.535 (\approx 4H, АВ-системы с J 30–32 двух OSOCH_2OAc -групп), 4.813 (д, 1H, $J_{1,2}$ 4, H1, GalN_3), 4.919 (ддд, 1H, $J_{4,3a}$ 12, $J_{4,3e}$ 5, $J_{4,5}$ 11, H4), 4.986 (дд \approx т, 1H, $J_{5,4}$ 11, $J_{5,6}$ 11, H5), 5.172 (дд, 1H, $J_{7,6}$ 2, $J_{7,8}$ 8, H7), 5.283 (ддд, 1H, $J_{8,7}$ 8, $J_{8,9a}$ 2.5, $J_{8,9b}$ 6, H8). ^1H -ЯМР-спектр β -аномера (**VIIb**), 1.809 (дд \approx т, 1H, $J_{3a,3e}$ 12.5, $J_{3a,4}$ 12.5, H3a), 2.062, 2.083, 2.104, 2.111, 2.139 (15H, 5Ac), 2.534 (дд, 1H, $J_{3e,4}$ 5, $J_{3e,3a}$ 12.5, H3e), 3.778 (с, 3H, COOMe), 4.028 (ддд \approx к, 1H, $J_{5,4}$ 11, $J_{5,6}$ 11, $J_{5,\text{NH}}$ 10, H5), 4.108 (дд, 1H, $J_{9b,9a}$ 12, $J_{9b,8}$ 7, H9b), 4.278 (дд, 1H, H6), 4.861 (д, 1H, $J_{1,2}$ 3.5, H1, GalN_3), 5.018 (дд, 1H, $J_{9a,9b}$ 12, $J_{9a,8}$ 2, H9a), 5.285 (дд, 1H, H7), 5.320 (ддд, 1H, H8), 5.620 (ддд, 1H, H4), 6.56 (д, 1H, J 10, $\text{NHCOCH}_2\text{OAc}$), 7.22 (ддд \approx т, 1H, NHCOCF_3).

(3-Трифторацетамидопропил)-2-ацетиламино-3,4-ди-О-ацетил-2-дезоксигалакто-6-О-[метил(5-ацетоксиацетиламино-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-3,5-дидезокси- α -D-глицеро-D-галакто-2-нонулопиранозил)онат]- α -D-галактопиранозид (**XIIa**). А) 95 мг (107 мкмоль) азидопроизводного (**Va**) обрабатывали 0.53 мл 0.04 М MeONa в метаноле при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор нейтрализовали уксусной кислотой, упаривали. К полученному раствору метилового эфира азидодисахарид (**Xa**) (ТСХ, ИЭВ, 8 : 6 : 1, R_f 0.63) добавляли 4.5 мл метилового спирта и 0.45 мл уксусного ангидрида, подвергали гидрогенолизу действием H_2 в присутствии 20 мг 10% палладия на угле при атмосферном давлении в течение 72 ч при комнатной температуре, фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом, фильтрат и промывные растворы упаривали. Остаток полученного метилового эфира ацетиламинодисахарид (**XIa**) (ИЭВ, 8 : 6 : 1, R_f 0.23) обрабатывали 0.42 мл As_2O в 0.84 мл пиридина 16 ч при комнатной температуре, избыток As_2O разлагали метанолом, упаривали. Остаток подвергали КХ в градиенте MeOH (0 \rightarrow 6%) в смеси хлороформ–гексан (1 : 2) и выделяли 61 мг (58%) полного ацетата (**XIIa**), $T_{\text{пл}}$ 139–140 $^\circ\text{C}$ (этилацетат–гексан). ТСХ (ГХМ, 4 : 2 : 2): R_f 0.55 (R_f исходного азид (**Va**) – 0.53). $[\alpha]_D +16.0^\circ$ (с 1, CHCl_3). FAB-MS, m/z (I, %): 990 (50) [$M + 1$]; 930 (100) [$M + 1 - \text{AcOH}$]; 819 (50) [$M + 1 - \text{SpOH}$]; 699 (30) [819 - AcOH - AcOH]; 532 (25); 472 (30). ^1H -ЯМР-спектр: 1.891 (дд \approx т, 1H, $J_{3a,3e} = J_{3a,4}$ 13, H3a), 1.905 (м, 2H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$), 1.983 ($\times 2$), 2.005, 2.043,

2.140, 2.155 ($\times 2$), 2.207 (24H, 8Ac), 2.552 (дд, 1H, $J_{3e, 3a}$ 13, $J_{3e, 4}$ 5, H3e), 3.328 (дд, 1H, $J_{6b, 6a}$ 10, $J_{6b, 5}$ 7, H6b, GalNAc), 3.433 (м, 1H, NCHb), 3.508 (м, 1H, OCHb), 3.634 (м, 1H, NCHa), 3.765 (дд, 1H, $J_{6a, 5}$ 7, $J_{6a, 6b}$ 10, H6a, GalNAc), 3.806 (с, 3H, COOMe), 3.837 (м, 1H, OCHa), 3.995 (ддд \approx к, 1H, $J_{5, 4} = J_{5, 6} = J_{5, NH}$ 10, H5), 4.055 (ддд, 1H, H5, GalNAc), 4.060 (дд, 1H, $J_{9b, 8}$ 6, $J_{9b, 9a}$ 12.5, H9b), 4.130 (дд, 1H, $J_{6, 5}$ 10, $J_{6, 7}$ 2, H6), 4.280 (д, 1H, J 15.5, C(O)CHb), 4.325 (дд, 1H, $J_{9a, 8}$ 3, $J_{9a, 9b}$ 12.5, H9a), 4.547 (ддд, 1H, $J_{2, 1}$ 3.5, $J_{2, 3}$ 11, $J_{2, NH}$ 10, H2, GalNAc), 4.582 (д, 1H, J 15.5, C(O)CHa), 4.856 (д, 1H, $J_{1, 2}$ 3.5, H1, GalNAc), 4.943 (ддд, 1H, H4), 5.119 (дд, 1H, $J_{3, 2}$ 11, $J_{3, 4}$ 3.5, H3, GalNAc), 5.245 (дд, 1H, $J_{7, 6}$ 2, $J_{7, 8}$ 8, H7), 5.334 (ддд, 1H, $J_{8, 7}$ 8, $J_{8, 9b}$ 6, $J_{8, 9a}$ 3, H8), 5.408 (дд \approx т, 1H, $J_{4, 5} = J_{4, 3}$ 3.5, H4, GalNAc), 5.885 (д, 1H, $J_{NH, 2}$ 10, NHAc, GalNAc), 5.970 (д, 1H, $J_{NH, 5}$ 10, NHGc), 7.152 (дд \approx уш. с, 1H, NHCOCF₃). Б) 10 мг (9.9 мкмоль) 4,9-бисацетоксиацетильного производного (VHa) обрабатывали 200 мкл 0.04 н. метилата натрия в метаноле в течение 3 ч, получали гептол (Xa), (ИЭВ, 8 : 6 : 1, R_f 0.63) и далее омыляли, проводили каталитический гидрогенолиз азидной группы, N- и O-ацетилировали как описано выше для производного (Va). После КХ получали 5.9 мг (59%) дисахарида (XIIa), идентичного, по данным ТСХ и ¹H-ЯМР, полученному из производного (Va).

(3-Трифторацетиламинопропил)-2-ацетиламино-3,4-ди-О-ацетил-2-дезоксигалакто-2-нонупиранозид (XIIb). Аналогично из 92 мг (103 мкмоль) азидопроизводного (Vb) получили 54 мг (53%) полного ацетата (XIIb). ТСХ (ГХМ, 4 : 2 : 2): R_f 0.65, R_f -исходного азиды (Vb) – 0.60. $[\alpha]_D^{+18.0}$ (с 1, CHCl₃). FAB-MS, m/z (I, %): 990 (50) [M + 1]; 819 (50) [M + 1 – SpOH]; 532 (100); 472 (50). ¹H-ЯМР-спектр: 1.787 (дд \approx т, 1H, $J_{3a, 3e}$ 12.5, $J_{3a, 4}$ 12, H3a), 1.943 (м, 2H, OCH₂-CH₂-CH₂N), 1.957, 1.960, 1.968, 1.994, 2.053, 2.118, 2.127, 2.241 (24H, 8Ac), 2.429 (дд, 1H, $J_{3e, 3a}$ 12.5, $J_{3e, 4}$ 5, H3e), 3.369 (м, 1H, NCHb), 3.450 (м, 2H, H6b, H6a, GalNAc), 3.507 (м, 1H, OCHb), 3.678 (м, 1H, NCHa), 3.751 (м, 1H, H6), 3.760 (м, 1H, OCHa), 3.769 (с, 3H, COOMe), 3.976 (дд, 1H, $J_{9b, 8}$ 7, $J_{9b, 9a}$ 12.5, H9b), 4.067 (ддд \approx к, 1H, $J_{5, 4} = J_{5, 6} = J_{5, NH}$ 10, H5), 4.111 (ддд \approx т, 1H, $J_{5, 4} < 1$, $J_{5, 6b} = J_{5, 6a}$ 6.5, H5, GalNAc), 4.303 (д, 1H, J 15.5, C(O)CHb), 4.566 (ддд, 1H, $J_{2, 1}$ 4, $J_{2, 3}$ 10, $J_{2, NH}$ 10, H2, GalNAc), 4.566 (д, 1H, J 15.5, C(O)CHa), 4.691 (дд, 1H, $J_{9a, 8}$ 3, $J_{9a, 9b}$ 12.5, H9a), 4.833 (д, 1H, $J_{1, 2}$ 4, H1, GalNAc), 5.144 (ддд, 1H, H8), 5.151 (дд, 1H, H3, GalNAc), 5.274 (м, 2H, H4, H7), 5.442 (д, 1H, $J_{NH, 5}$ 10, NHGc), 5.496 (дд \approx уш. д, 1H, $J_{4, 5} < 1$, $J_{4, 3}$ 3, H4, GalNAc), 5.926 (д, 1H, $J_{NH, 2}$ 10, NHAc, GalNAc), 6.946 (дд \approx с, 1H, NHCOCF₃).

(3-Аминопропил)-2-ацетиламино-2-дезоксигалакто-2-нонупиранозид (XIIIa). Раствор 34 мг (34.5 мкмоль) полного ацетата (XIIa) в 1 мл сухого метанола обрабатывали 171 мкл 2 М MeONa в метаноле при комнатной температуре в течение 5 ч. К полученному раствору метилового эфира (XIIa) (ИЭВ, 8 : 6 : 1, R_f 0.23) прибавляли 300 мкл воды и оставляли на 16 ч при комнатной температуре. Раствор нейтрализовали уксусной кислотой, упаривали. Раствор остатка в 4 мл воды наносили на колонку с дауэксом 50Wx4 (H⁺-форма), колонку промывали водой, далее 1 М NH₄OH, элюат упаривали, остаток высушивали в вакууме и получали гликозид (XIIIa), выход 17 мг (84%), R_f 0.37 (ТСХ, ИЭВ, 4 : 3 : 5), $[\alpha]_D^{+60.0}$ (с 1, вода). TOF-MS, m/z (I, %): 645.8 (50) [M + Na + K]; 629.3 (85) [M + Na + Na]; 607.5 (100) [M + Na]; 584.8 (40) [M]. ¹H-ЯМР-спектр: 1.684 (дд \approx т, 1H, $J_{3a, 4} = J_{3a, 3e}$ 12.5, H3a), 1.990 (м, 2H, OCH-CH₂-CHN), 2.025 (с, 3H, NHAc), 2.723 (дд, 1H, $J_{3e, 4}$ 5, $J_{3e, 3a}$ 12.5, H3e), 3.111 (дд \approx т, 2H, J 7, CH₂N), 3.560 и 3.795 (два м, OCHb, OCHa), 3.630 (дд, 1H, $J_{6b, 5}$ 6.5, $J_{6b, 6a}$ 12.5, H6b, GalNAc), 3.681 (дд, 1H, $J_{9b, 9a}$ 11, $J_{9b, 8}$ 4, H9b), 3.777 (ддд, 1H, H4), 3.901 (м, 4H, H5, H6, H7, H9a), 3.920 (дд, 1H, H3, GalNAc), 3.990 (дд \approx д, 1H, $J_{4, 3}$ 4, $J_{4, 5} < 1$, H4, GalNAc), 4.000 (ддд, 1H, $J_{8, 9b}$ 4, H8), 4.111 (с, 2H, OC(O)CH₂OH), 4.140 (дд, 1H, $J_{2, 1}$ 4, $J_{2, 3}$ 12, H2, GalNAc), 4.885 (д, 1H, $J_{1, 2}$ 4, H1, GalNAc).

3-Аминопропил)-2-ацетиламино-2-дезоксигалакто-2-нонупиранозид (XIIIb). Аналогично из β -аномера (XIIb) получали гликозид (XIIIb). Выход 79%. R_f 0.22 (ТСХ, ИЭВ, 4 : 3 : 5). $[\alpha]_D^{+45.0}$ (с 0.9, вода). TOF-MS, m/z (I, %): 644.5 (50) [M + Na + K]; 627.8 (100) [M + Na + Na]; 605.2 (50) [M + Na]; 585.7 (30) [M]; 565.7 (30) [M – 18]. ¹H-ЯМР-спектр: 1.681 (дд \approx т, 1H, $J_{3a, 4} = J_{3a, 3e}$ 12.5, H3a), 2.022 (м, 2H, OCH₂-CH₂-CH₂N), 2.074 (с, 3H, NHAc), 2.428 (дд, 1H, $J_{3e, 4}$ 5, $J_{3e, 3a}$ 12.5, H3e), 3.152 (дд \approx т, 2H, J 7.5, CH₂N), 3.428 (дд, 1H, $J_{6b, 5}$ 5, $J_{6b, 6a}$ 10, H6b, GalNAc), 3.605 (ддд, 1H, OCHb), 3.685 (дд, 1H, $J_{9b, 9a}$ 12, $J_{9b, 8}$ 5.5, H9b), 3.780 (дд, 1H, $J_{6a, 5}$ 6, H6a, GalNAc), 3.805 (м, 1H, OCHa), 3.875 (дд, 1H, $J_{9a, 9b}$ 12, $J_{9a, 8}$ 2.5, H9a), 3.885 (м, 1H, H8), 3.927 (дд, 1H, $J_{3, 4}$ 3, $J_{3, 2}$ 11, H3, GalNAc), 3.945 (дд \approx т, 1H, $J_{5, 4} = J_{5, 6}$ 10, H5), 4.010 (дд \approx д, $J_{7, 6} < 1$, $J_{7, 8}$ 11, 1H, H7), 4.072 (ддд \approx т, 1H, $J_{5, 4} < 1$, $J_{5, 6b}$ 5, $J_{5, 6a}$ 6, H5, GalNAc), 4.110 (дд \approx д, 1H, $J_{4, 3}$ 3, $J_{4, 5} < 1$, H4, GalNAc), 4.145 (с, 2H, OC(O)CH₂OH), 4.190 (дд, 1H, $J_{2, 1}$ 4, $J_{2, 3}$ 11, H2, GalNAc), 4.210 (ддд, 1H, $J_{4, 3e}$ 5, $J_{4, 5}$ 10, H4), 4.934 (д, 1H, $J_{1, 2}$ 4, H1, GalNAc).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность А.С. Шашкову и Г.В. Затонскому (ИОХ РАН), И.В. Масленникову и А.Б. Тузику за съемку спектров ЯМР, Ю.П. Козьмину за съемку спектров TOF-MS, А.В. Сулиме за съемку спектров FAB-MS, Т.В. Овчинниковой за предоставленный триацетат триола (IV).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schauer R., Kelm S., Reuter G., Roggentin P., Shaw L. // *Biology of Sialic Acids* / Ed. A. Rosenberg. N.-Y.: Plenum Press, 1995.
2. Kawai T., Kato A., Higashi H., Kato S., Naiki M. // *Cancer Res.* 1991. V. 51. P. 1242–1246.
3. Devine P.L., Clark B.A., Birrel G.W., Layton G.T., Ward B.G., Alewood P.F., McKenzie Ian F.C. // *Cancer Res.* 1991. V. 51. P. 5826–5836.
4. Hanish F.-G., Witter B., Crombach G.A., Schanzer W., Uhlenbruck G. // *Tumor Associated Antigens. Oncogens. Receptors. Cytokines in Tumor Diagnosis and Therapy at the Beginning of the Nineties. Cancer of the Breast – State and Trends in Diagnosis and Therapy* // Ed. R. Klapdor. Munchen–Bern–New York: W. Zuckschwerdt Verlag, 1992. P. 367–370.
5. Hanish F.-G., Stadie T.R.E., Deutzmann F., Peter-Kataling J. // *Eur. J. Biochem.* 1996. V. 236. P. 318–327.
6. Devine P.L., Juanita A., Warren J.A., Clark B.A., Layton Guy T., Ward G., Macdonald B., Xing Pei-Xiang, McKenzie I.F.C. // *J. of Tumour Marker Oncology.* 1991. V. 5. P. 321–339.
7. Kjeldsen T., Clausen H., Hirohashi S., Ogawa T., Iijima H., Hakomori S-i. // *Cancer Res.* 1988. V. 48. P. 2214–2220.
8. Orntoft T.F., Harving N., Langkilde N.C. // *Int. J. Cancer.* 1990. V. 45. P. 666–672.
9. Kurasaka A., Kitagawa H., Fukui S., Numata Y., Nakada H., Funakoshi I., Kawasaki T., Ogawa T., Iijima H., Yamashina I. // *J. Biol. Chem.* 1988. V. 263. P. 8724–8726.
10. Itzkowitz S.H., Bloom E.J., Kokal W.A., Modin G., Hakomori S-i, Kim Y.S. // *Cancer.* 1990. V. 66. P. 1960–1966.
11. Muramatsu T. // *Glycobiology.* 1993. V. 3. P. 294–296.
12. Zotter S., Hageman P.C., Lossnitzer A., Mooi W.J., Hilgers J. // *Cancer Rev.* 1988. V. 12. P. 55–101.
13. Симеони Л.А., Байрамова Н.Э., Бовин Н.В. // *Биоорганическая химия.* 1996. Т. 22. С. 599–605.
14. Симеони Л.А., Тузигов А.Б., Байрамова Н.Э., Бовин Н.В. // *Биоорганическая химия.* 1997. Т. 23. С. 139–146.
15. Симеони Л.А., Байрамова Н.Э., Бовин Н.В. // *Биоорганическая химия.* 1997. Т. 23. С. 753–762.
16. Симеони Л.А., Байрамова Н.Э., Бовин Н.В. // *Биоорганическая химия.* 1999. Т. 25. С. 62–69.
17. Bovin N.V., Korchagina E.Yu., Zemlyanukhina T.V., Byramova N.E., Galanina O.E., Zemlyakov A.E., Ivanov A.E., Zubov V.P., Mochalova L.V. // *Glycoconjugate J.* 1993. V. 10. P. 142–151.
18. Hasegawa A. // *Synthetic Oligosaccharides, Indispensable Probes for the Life Sciences* / Ed. P. Kovac. ACS Sympos. Ser. 560. Amer. Chem. Soc. Washington, 1994. P. 184–197.
19. Nakahara Y., Iijima H., Ogawa T. // *Synthetic Oligosaccharides* / Ed. P. Kovac. ACS Sympos. Ser. 560. Amer. Chem. Soc. Washington, 1994. P. 241–266.

Synthesis of Disaccharide Neu5Gc α (2-6)GalNAc α as A Spacer GlycosideL. 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*

The first synthesis of the Neu5Gc analogue of SiaT_n disaccharide, which can be detected in breast tumors by immunochemical methods, is reported. The regioselective sialylation of (3-trifluoroacetamidopropyl)-2-azido-2-deoxy- α -D-galactopyranoside with peracetate of the methyl ester of N-acetoxyacetylneuraminic acid β -ethylthioglycoside in the presence of N-iodosuccinimide and trifluoromethanesulfonic acid (or its trimethylsilyl ester) resulted in the derivatives of α - and β -sialyl(2 \rightarrow 6)galactosaminide in 39 and 32% yields, respectively. The catalytic hydrogenolysis of the azido group and subsequent N- and O-acetylation of the α -anomer gave the trifluoroacetamidopropyl glycoside peracetate. Removal of the protective groups led to glycoside Neu5Gc α (2 \rightarrow 6)GalNAc α -O(CH₂)₃NH₂. Using the Neu5Gc derivative with acetoxyacetyl groups at positions O9 and O4 as a donor increases the α -selectivity of sialylation to afford the α - and β -anomers in 69 and 8% yields, respectively.

Key words: N-acetylneuraminic acid; N-glycolylneuraminic acid; Sia(Gc)T_n antigen; sialosides; sialylation; thioglycosides

[#] To whom correspondence should be addressed; e-mail: byramova@carb.siobc.ras.ru.

For the full text of English translation of this article, see *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2000, vol. 26, no. 3. It is also available (free) in PDF format through the Web Site <http://www.maik.rssi.ru/>.