



УДК 547.455.623'233.1-312'29

1,6-АНГИДРО-*N*-АЦЕТИЛ- β -*D*-ГЛЮКОЗАМИН В СИНТЕЗЕ ОЛИГОСАХАРИДОВ. I. СИНТЕЗ 3-АЦЕТАТА И 3-БЕНЗОАТА 1,6-АНГИДРО-*N*-АЦЕТИЛ- β -*D*-ГЛЮКОЗАМИНА ЧЕРЕЗ 4-*O*-ТРИТИЛЬНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ*

© 2000 г. Т. В. Тыртыш, Н. Э. Байрамова[#], Н. В. БовинИнститут биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117871, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 17.11.99 г. Принята к печати 08.12.99 г.

3-*O*-Ацетил- и 3-*O*-бензоилпроизводные 1,6-ангидро-*N*-ацетил- β -*D*-глюкозамина синтезированы по схеме, включающей его избирательное 4-*O*-тритилирование с последующим 3-*O*-ацилированием и удалением тритильной защиты. В качестве реагента для эффективного тритилирования вторичной гидроксильной группы предложен трифторметансульфонат тритилия, который легко получается путем смешения растворов трифенилкарбинола и триметилсилилового эфира трифторметансульфокислоты в эквимольных соотношениях.

Ключевые слова: сахара, *O*-тритилирование; 1,6-ангидро-*N*-ацетил- β -*D*-глюкозамин; ацилирование.

В рамках исследования по синтезу [1, 2] и применению [3] опухолеассоциированных углеводных антигенов мы разработали¹ конвергентный синтез трех спейсерированных олигосахаридов – фрагментов антигенов с цепями типа 2 (H, Le^x и Le^y), общий участок структуры которых лактозамин – Gal β 1-4GlcNAc. Критическим пунктом при синтезе 4-*O*-гликозилзамещенных производных *N*-ацетилглюкозамина является выбор акцептора – производного глюкозамина для введения гликозильного остатка в положение *O*4. Это связано с пониженной нуклеофильностью *C*4-гидроксильной группы производных глюкозамина, находящихся в наиболее выгодной ⁴*C*₁-*D*-конформации [4].

В разработанной нами стратегии в качестве синтона звена *N*-ацетилглюкозамина было выбрано его бициклическое производное (I), имеющее закрепленную ⁴*C*₁-конформацию, в которой реакционная способность *C*4-ОН-группы по сравнению с группой *C*3-ОН повышена [4]. В ряде работ это обстоятельство было использовано как для попытки избирательного 4-*O*-гликозилирования

3,4-диола (I) [5], так и для гликозилирования его 3-*O*-ацетильного производного (VIII) [5, 6]². В работе [6] 3-ацетат (VIII) был признан эффективным акцептором в реакциях 4-*O*-гликозилирования по Кенигсу–Кнорру. Однако многостадийность путей [5–8] к производным 1,6-AnGlcNAc со свободной *C*4-гидроксильной группой и, кроме того, необходимость раскрытия ангидроцикла заставили авторов работы [9] отказаться от схем с использованием диола (I) и вернуться к более традиционным производным глюкозамина с ⁴*C*₁-*D*-конформацией.

В работах [1, 2] мы использовали диол (I) и его производные в качестве гликозилакцепторов и промежуточных соединений в синтезах биологически важных олигосахаридов, содержащих звено *N*-ацетилглюкозамина. Возврат к диолу (I) был обусловлен публикацией о его двухстадийном синтезе из GlcNAc [10], а также нашей разработкой простого синтеза 4-тритилового эфира (II) исходя из (I) и получением на его основе 3-*O*-защитенных производных 1,6-AnGlcNAc со свободной гидроксильной группой при *C*4.

Известный способ тритилирования вторичной гидроксильной группы в моносахаридах, разработанный Кочетковым и сотр., предполагает обработку гидроксилсодержащего соединения избытком перхлората тритилия в присутствии основа-

* Статья посвящается профессору А. Я. Хорлину в связи с его 70-летием.

Сокращения: КХ – колоночная хроматография; ТСХ – тонкослойная хроматография; TMS-OTf – триметилсилиловый эфир трифторметансульфокислоты; TlClO₄ – перхлорат тритилия; TlOTf – трифторметансульфонат тритилия; TlOH – трифенилкарбинол; TlCl – тритилхлорид; 1,6-AnGlcNAc – 1,6-ангидро-*N*-ацетил- β -*D*-глюкозамин.

[#] Автор для переписки (e-mail: byramova@carb.siohc.ras.ru).

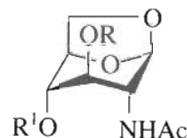
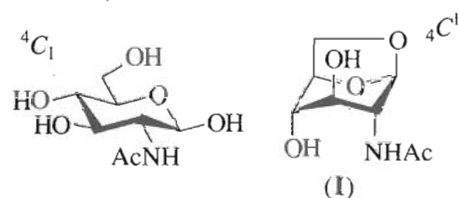
¹ См. также следующие работы этой серии.

² О гликозилировании глюкозного аналога 3-ацетата (VIII) см. работу [7].

ний [11–13] в CH_2Cl_2 в качестве растворителя. Этим способом были синтезированы различные производные со вторичными тритилокси-группами и затем использованы в качестве гликозил-ацепторов в синтезах олигосахаридов методом так называемой тритилцианоалкилиденовой конденсации [14], в которой тритилзамещенная гидроксильная группа непосредственно участвует в образовании гликозидной связи. Однако трудоемкость получения TrClO_4 (осторожная обработка раствора TrOH в уксусном ангидриде 60% хлорной кислотой с последующим тщательным отмыванием полученного продукта от уксусной кислоты и ее ангидрида большим количеством сухого диэтилового эфира), а также его взрывоопасность, особенно при работе с большими количествами [15], снижают доступность получаемых тритиловых эфиров.

Предлагаемая нами модификация заключается в замене TrClO_4 на трифторметансульфонат тритилия, который получается путем добавления раствора триметилсилилового эфира трифторметансульфоновой кислоты к раствору TrOH в эквимолярном соотношении и далее немедленно используется в реакции тритилирования, проводимой в том же растворителе³. Эта замена практически не влияет на эффективность самого тритилирования, но устраняет неудобства, связанные с получением и работой с препаратами TrClO_4 .

Обработка диола (I) действием 3 экв. TrOTf в присутствии коллидина и последующая очистка с помощью КХ дали 4-тритиловый эфир (II) практически с количественным выходом. Для сравнения было проведено тритилирование действием TrClO_4 в присутствии коллидина. Выход эфира (II) после очистки с помощью КХ составил 68%. В работе [17] описано получение эфира (II) с выходом 67% наряду с 3-тритиловым эфиром (III) (8,3%) и небольшим количеством бистритилового эфира (IV) при многочасовом нагревании (85–90°C, 62 ч) с избытком TrCl в пиридине. Мы также выделили бистритиловый эфир (IV) с низким выходом (2–3%) из содержащей его суммарной фракции, полученной из нескольких экспериментов. Однако при тритилировании в наших условиях с использованием как TrClO_4 , так и TrOTf в отличие от авторов работы [17] мы не наблюдали образования 3-тритилового эфира (III). Отсутствие 3-тритилового эфира (III) в нашем случае можно объяснить тем, что, по-видимому, по мере образования он под действием более сильного по сравнению с TrCl тритилирующего агента достаточно легко переходит в 3,4-бистритильное производное (IV).



- | | |
|---------------------------------------|--|
| (I) $R = R^1 = \text{H}$ | (VI) $R = \text{Bz}, R^1 = \text{H}$ |
| (II) $R = \text{H}, R^1 = \text{Tr}$ | (VII) $R = \text{Ac}, R^1 = \text{Tr}$ |
| (III) $R = \text{Tr}, R^1 = \text{H}$ | (VIII) $R = \text{Ac}, R^1 = \text{H}$ |
| (IV) $R = R^1 = \text{Tr}$ | (IX) $R = R^1 = \text{Ac}$ |
| (V) $R = \text{Bz}, R^1 = \text{Tr}$ | (X) $R = \text{H}, R^1 = \text{Ac}$ |

Тритиловый эфир (II) далее вводился нами в реакции бензоилирования и ацетилирования. Бензоилирование 4-тритилового эфира (II) действием бензоилхлорида в пиридине, разбавленном CH_2Cl_2 или бензолом, дало бензоат (V) с количественным выходом. Следует отметить, что при использовании большого избытка бензоилхлорида (13–14 экв.) реакция бензоилирования в смеси пиридина и CH_2Cl_2 протекает при комнатной температуре в течение 1 ч, но приводит к продукту, для очистки которого требуется КХ. При проведении реакции с 2,5 экв. бензоилхлорида в смеси пиридина и бензола реакция протекает за 16–20 ч и дает практически чистый продукт (V), детритилирование которого действием эфирата трехфтористого бора в присутствии MeOH [18] или дерхлоратом пиридиния в смеси MeOH и MeNO_2 по методу [19] с выходом 92–95% (считая на II) приводит к 3-бензоату (VI) со свободной гидроксильной группой при C4.

Один из возможных кратчайших путей к 3-ацетату (VIII) описал Синаи с сотр. [5]: с выходом 2,7% это производное образуется как побочный продукт избирательного ацетилирования диола (I) уксусным ангидридом в пиридине при комнатной температуре. Выход главного продукта, 4-ацетата (X), составил, по данным этих авторов, 62%. Использование хлористого ацетила в пиридине, разбавленном CH_2Cl_2 , позволило нам при охлаждении повысить выход 3-ацетата (VIII) до 16% (при этом выход 4-ацетата (X) составил 49%).

Основываясь на более высокой реакционной способности O4 аксиального заместителя, мы попытались найти более эффективный выход к 3-ацетату (VIII) с помощью реакции избирательного деацетилирования диацетата (IX) в условиях кислотного метанолиза [20, 21]. Обработка диа-

³ Получение TrOTf смешением раствора AgOTf с раствором TrOH описано в работе [16].

цетата (IX) хлористым водородом в смеси MeOH и CHCl_3 по методу [20] дала 3- и 4-ацетаты (VIII) и (X) с одинаковыми выходами (18%), а выход непрореагировавшего диацетата составил 60% (при таком соотношении продуктов в реакционной смеси начал появляться диол (I)).

По предложенной нами схеме для получения 3-ацетата (VIII) тритиловый эфир (II), очищенный с помощью КХ, подвергали ацетилированию уксусным ангидридом в пиридине, получая с выходом 85% ацетат (VII), детритилирование которого дало с выходом 92% ацетат (VIII), идентичный описанному в литературе [5, 6].

Таким образом, как избирательное ацетилирование диола в варианте, предложенном нами (хотя и несколько улучшенном по сравнению с описанным в работе [5]), так и избирательное дезацетилирование диацетата, малоэффективны при получении целевого 3-ацетата (VIII). Избирательное тритилирование диола (I) с последующим ацилированием и детритилированием остается наилучшим вариантом выхода к целевым соединениям (VI) и (VIII) со свободной гидроксильной группой при C4.

Следует отметить некоторые особенности спектров ПМР полученных производных 1,6-Ап- β -D-GlcNAc (II)–(X). Оказалось, что введение двух объемных заместителей (Tr, Tr или Vz, Tr) в соединениях (IV) и (V) существенно изменяло константы спин-спинового взаимодействия $J_{6a,5}$, $J_{6b,5}$ и $J_{6b,6a}$ даже при столь конформационно жесткой структуре молекулы, в то время как эти константы при одном или двух малообъемных Ac-заместителях или одном объемном (Vz или Tr) в соединениях (II), (III), (VI)–(X), как и все остальные константы в соединениях (II)–(X), практически не изменялись.

Метод тритилирования Кочеткова и сотр. [12–14] был предложен в связи с синтезом гликозилакцепторов для цианоалкилиденовой конденсации [14]; в этих синтезах, как правило, тритилирование было конечной стадией получения гликозилакцептора – реакции подвергалась единственная свободная гидроксильная группа (об избирательном тритилировании диолов см., например, работы [22, 23]). Очевидно, что предлагаемое нами упрощение процедуры тритилирования позволяет применять эту реакцию как одну из стадий манипулирования защитными группами для получения промежуточных соединений в олигосахаридном синтезе. Полученные в данной работе производные 1,6-Ап- β -D-GlcNAc (VI) и (VIII), как и сам 4-тритиловый эфир (II), были использованы в качестве гликозилакцепторов, что будет описано в следующих сообщениях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H -ЯМР (1D, δ , м. д. относительно Me_4Si , КССВ (J) в герцах) сняты на приборах WM-500 и WM-250 Bruker (в CDCl_3). Оптическое вращение при 20°C измеряли на поляриметре DIP-360 фирмы "Jasco". КХ проводили на силикагеле 60 (Merck), ТСХ – на стеклянных или алюминиевых пластинках с силикагелем 60 (Merck, 5553) в системах: хлороформ–метиловый спирт–гексан (ХМГ), толуол–ацетон (ТА), хлороформ–гексан (ХГ), этилацетат–толуол (ЭТ). Вещества обнаруживали нагреванием после обработки 7% фосфорной кислотой. Растворы веществ в CHCl_3 и бензоле высушивали фильтрованием через слой ваты.

TMS-OTf фирмы "Sigma", а также синтезированный из TfOH и триметилхлорсилана по методу для получения бистриметилсилилового эфира серной кислоты [24]. Диол (I) получали по методу [10]. TrClO_4 – подарок от Н. Н. Мальшевой (ИОХ РАН им. Н. Д. Зелинского). TrOTf получали непосредственно перед использованием, добавляя раствор TMS-OTf к раствору эквимольного количества TrOH в CH_2Cl_2 . Диацетат (IX) получали ацетилированием диола (I) уксусным ангидридом в пиридине, т. пл. 138–139°C (этилацетат), $[\alpha]_D^{20}$ –94.7° (с 1; CHCl_3); лит. [6]: т. пл. 139°C, $[\alpha]_D^{20}$ –97° (CHCl_3).

1,6-Ангидро-2-ацетиамидо-2-дезоксид-4-О-тритил- β -D-глюкопираноза (II). А) К суспензии 203 мг (1 ммоль) ангидрида (I) [10] и 264 мкл (2 ммоль) 2,4,6-коллидина в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли по каплям в течение 5 мин раствор TrOTf (1.5 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 и перемешивали при комнатной температуре, следя за реакцией с помощью ТСХ (ХМГ, 9 : 1 : 1, R_f исходного диола 0.12, 4-тритилового эфира (II) – 0.58), в течение 2 ч. За это время к реакционной смеси добавляли несколько раз TrOTf (всего 1.5 ммоль) и коллидин (всего 2 ммоль) до полного исчезновения исходного диола. Смесь разлагали 300 мкл пиридина и 500 мкл MeOH, разбавляли CHCl_3 , промывали водой. Органический слой промывали 1 н. HCl, водой, насыщ. раствором NaHCO_3 , водой и высушивали фильтрованием через вату. Фильтрат уваривали и остаток очищали с помощью КХ. Неуглеводные тритилсодержащие примеси отделяли, элюируя смесью ХГ (9 : 1), и далее в градиенте MeOH (0 → 5%) в смеси ХГ (9 : 1). Получали 480 мг (теория – 446 мг, продукт содержал высококишущую тритилположительную примесь) 4-тритилового эфира (II) в виде белой пены. R_f 0.42 (ТА, 1 : 1), R_f исходного диола (I) и бистритилового эфира (IV) – 0.05 и 0.78 соответственно. Аналитический образец (II), $[\alpha]_D^{20}$ –32.2° (с 1; CHCl_3).

Лит. [17]: $[\alpha]_D^{21} -33.4^\circ$ (CHCl₃). ¹H-ЯМР-спектр: 2.198 (с, 3H, Ac), 3.080 (дд (уш. с), $J_{3,4} \leq 1$, H3), 3.538 (дд, 1H, $J_{6b,6a} 7.5$, $J_{6b,5} 5.6$, H6b), 3.705 (дд (уш. с), 1H, $J_{4,5} \leq 1$, H4), 3.910 (ддд (д), 1H, $J_{5,6a} \leq 1$, H5), 3.973 (ддд(д), 1H, $J_{NH} 10$, $J_{2,1} \leq 1$, H2), 4.350 (дд, 1H, H6a), 5.40 (д (уш. с), 1H, H1), 6.350 (д, 1H, NHAc), 7.28–7.55 (м, 15H, Ar).

Б) К суспензии 500 мг (2.46 ммоль) диола (I) в 20 мл CH₂Cl₂ при перемешивании порциями в течение 2 ч при комнатной температуре добавляли 680 мкл (5.1 ммоль) коллидина и 1.371 мг (4.0 ммоль) TrClO₄. Реакционную смесь обрабатывали и продукт очищали с помощью КХ как описано в методике А. Получали 740 мг (68%) тритилового эфира (II), идентичного описанному выше.

1,6-Ангидро-2-ацетидамо-2-дезоксид-3,4-ди-*O*-тримил- β -*D*-глюкопираноза (IV). Из объединенных фракций КХ от нескольких экспериментов, содержащих тримилположительный продукт (желтое окрашивание при опрыскивании пластинки разбавленным раствором фосфорной кислоты, R_f 0.88 (ХМГ, 9 : 1 : 1) и 0.78 (ТА, 1 : 1)), повторной КХ выделяли бистримилловый эфир (IV), бесцветные призмы после перекристаллизации из этилацетата, т. пл. 238–240°C, $[\alpha]_D^{20} -61^\circ$ (с 1; CHCl₃). ¹H-ЯМР-спектр: 1.950 (с, 3H, Ac), 3.540 (ддд (д), 1H, $J_{5,6b} \approx 5.8$, $J_{5,6a} \leq 1$, $J_{5,4} \leq 1$, H5), 3.570 (дд, 1H, $J_{6b,6a} \approx 5.8$, H6b), 3.893 (дд (уш. с), 1H, $J_{4,3} \leq 1$, H4), 4.185 (дд (уш. с), $J_{3,2} \leq 1$, H3), 4.355 (ддд (д), 1H, $J_{2,NH} 10$, $J_{2,1} \leq 1$, H2), 4.480 (дд (д), 1H, H6a), 5.708 (д (уш. с), 1H, H1), 6.912 (д, 1H, NHAc), 7.20–7.70 (м, 30H, Ar).

1,6-Ангидро-2-ацетидамо-3-*O*-бензоил-2-дезоксид-4-*O*-тримил- β -*D*-глюкопираноза (V). А) 280 мг (0.63 ммоль) 4-тримильного производного (II) в смеси 5 мл пиридина, 2 мл CH₂Cl₂ и 1 мл (8.6 ммоль) бензоилхлорида оставляли при комнатной температуре на 1 ч (R_f -исходного (II) 0.58; продукта бензоилирования – 0.83 (ХМГ, 9 : 1 : 1)). К смеси добавляли 100 мкл воды, оставляли на 1 ч. Часть растворителей упаривали, остаток обрабатывали насыщ. раствором NaHCO₃ до прекращения выделения углекислого газа, смесь экстрагировали CHCl₃, экстракт промывали 3 раза насыщ. раствором NaHCO₃, водой, 1 н. HCl, снова водой, NaHCO₃, водой, фильтровали через вату, упаривали. Остаток подвергали КХ в градиенте этилацетата в толуоле (0 → 20%) и получали бензоат (V) в виде бело-снежной пены, кристаллизующейся при стоянии. Выход 309 мг (89%). Т. пл. 205–206°C, $[\alpha]_D^{20} +32.8^\circ$ (с 1; CHCl₃). ¹H-ЯМР-спектр: 2.09 (с, 3H, Ac), 3.520 (ддд (д), 1H, $J_{5,6b} 6.4$, $J_{5,6a} \leq 1$, H5), 3.550 (дд, 1H, $J_{6b,6a} 6.4$, H6b), 3.740 (дд (уш. с), 1H, $J_{4,5} \leq 1$, $J_{4,3} \leq 1$, H4), 3.980 (дд (д), 1H, H6a), 4.170 (ддд (д), 1H, $J_{2,NH} 9.8$, $J_{2,1} \leq 1$, H2), 4.880 (дд

(уш. с), H3), 5.380 (д (уш. с), 1H, H1), 6.440 (д, 1H, NHAc), 7.25–7.95 (м, 20H, Ar).

Б) Хроматографически очищенное 4-тримильное производное (II) 446 мг (1 ммоль) в смеси 2 мл бензола и 2 мл пиридина обрабатывали 287 мкл бензоилхлорида (2.47 ммоль) и оставляли на 16 ч при комнатной температуре. Смесь разлагали 150 мкл воды, оставляли на 1 ч. Бензол упаривали, остаток выливали в воду с твердым NaHCO₃, растирали, водный слой сливали, остаток снова обрабатывали насыщ. раствором NaHCO₃ несколько раз, затем водой. Маслянистый осадок растворяли в CHCl₃ (20 мл) и раствор промывали 1 н. HCl, водой, насыщ. раствором NaHCO₃, водой, фильтровали через слой ваты и упаривали. Остаток высушивали в вакууме масляного насоса и получали 540 мг (98%) хроматографически однородного продукта (V) в виде желтой пены, R_f 0.69 (ТА, 1 : 1); R_f -исходного эфира (II) – 0.42. Продукт без дальнейшей очистки подвергали детритилированию.

1,6-Ангидро-2-ацетидамо-3-*O*-бензоил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопираноза (VI). А) 540 мг сырого бензоата (V) из предыдущего опыта растворяли в 10 мл CH₂Cl₂, добавляли 0.2 мл MeOH и далее раствор эфирата трехфтористого бора (130 мкл в 1 мл CH₂Cl₂) порциями по 200 мкл. Возникшая при добавлении желтая окраска при встряхивании полностью исчезала. Через 20 мин раствор разбавляли CHCl₃, промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (3 раза), водой, фильтровали через слой ваты, упаривали и получали 560 мг кристаллического остатка, R_f 0.41 (ХМГ, 9 : 1 : 1); 0.36 (ЭА, 1 : 1); исходный тримильный эфир (V) в этой системе имел R_f 0.69. Продукт обрабатывали этилацетатом, выделяли 215 мг (70%) кристаллического бензоата (VI), из остатка маточного раствора с помощью КХ выделяли еще 77 мг бензоата (VI) (общий выход 95%, считая на (II)).

Б) К раствору 280 мг (0.51 ммоль) тритилового эфира (V) в смеси 3 мл MeOH и 3 мл MeNO₂ добавляли 275 мг (1.53 ммоль) перхлората пиридиния [19] и нагревали в течение 2 ч при 50°C. По окончании реакции (контроль ТСХ) смесь разбавляли 50 мл CHCl₃, промывали насыщ. раствором NaHCO₃, водой, фильтровали через слой ваты, упаривали. Остаток обрабатывали 10 мл этилацетата и выделяли 118 мг (75%) бензоата (VI). Из маточного раствора с помощью КХ в градиенте MeOH (0 → 5%) в CHCl₃ выделяли еще 31 мг (20%) продукта. Т. пл. 187–188°C (этилацетат), $[\alpha]_D^{20} -46.2^\circ$ (с 1; CHCl₃). ¹H-ЯМР-спектр: 2.050 (с, 3H, Ac), 3.820 (дд (уш. с), 1H, $J_{4,5} \leq 1$, $J_{4,3} \leq 1$, H4), 3.850 (дд, 1H, $J_{6b,5} 5.7$, $J_{6b,6a} 7.5$, H6b), 4.150 (дд (д), 1H, $J_{6a,5} \leq 1$, H6a), 4.240 (ддд (д), 1H, $J_{2,NH} 9.7$, $J_{2,1} \leq 1$, $J_{2,3} \leq 1$, H2), 4.590 (ддд (д), 1H, H5), 4.950 (дд (уш. с), H3), 5.450 (д (уш. с), 1H, H1), 6.510

(д, 1H, NHAc), 7.450 (т, 2H, $J_{m,o}$ 7.4, *m*-H(Ar)), 7.600 (т, 1H, $J_{n,m}$ 7.4, *n*-H(Ar)), 8.050 (д, 2H, *o*-H(Ar)).

1,6-Ангидро-2-ацетиамидо-3-О-ацетил-2-дезоксид-4-О-третил-β-D-глюкопираноза (VII). К раствору 1.96 г (4.4 ммоль) третилового эфира (II) в 7.5 мл пиридина добавляли 2.3 мл As_2O и оставляли на 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь при охлаждении льдом осторожно разлагали 0.5 мл воды. Через 40 мин смесь разбавляли 200 мл $CHCl_3$, промывали водой, насыщ. раствором $NaHCO_3$, водой, 1 н. HCl , фильтровали через слой ваты, упаривали и остаток кристаллизовали из этилацетата с эфиром. Получали 1.83 г (85%) ацетата (VII) в виде бесцветных призм. Т. пл. 254–255°C (разл.), R_f 0.71 (ХМГ, 9 : 1 : 1), 0.57 (ТА, 1 : 1), $[\alpha]_D^{20}$ -5.4° (с 1; MeOH). 1H -ЯМР-спектр: 1.850, 2.15 (два с, 3 × 2H, NAc, OAc), 3.46 (дд, 1H, $J_{6b,6a}$ 7.5, $J_{6b,5}$ 5.8, H6b), 3.80 (ддд (д), 1H, $J_{5,6a} \leq 1$, $J_{5,4} \leq 1$, H5), 3.87 (дд (д), 1H, H6a), 3.880 (дд (уш. с), 1H, $J_{4,3} \leq 1$, H4), 4.420 (ддд (д), 1H, $J_{2,NH}$ 9, $J_{1,2} \leq 1$, H2), 5.200 (ддд (уш. с), H3), 5.680 (д (уш. с), 1H, H1), 7.20–7.70 (м, 15H, Ar), 8.150 (д, 1H, NHAc).

1,6-Ангидро-2-ацетиамидо-3-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопираноза (VIII). К раствору 1.83 г (3.77 ммоль) третилового эфира (VII) в смеси 20 мл сухого $CHCl_3$, 0.7 мл MeOH и 3 мл пиридина добавляли 0.5 мл эфирата трехфтористого бора в 1 мл CH_2Cl_2 . По окончании реакции (15 мин, контроль ТСХ) реакционную смесь нейтрализовали 10 мл пиридина и упаривали досуха. Остаток подвергали КХ в градиенте MeOH (0 → 5%) в $CHCl_3$ и выделяли 850 мг (92%) ацетата (VIII). Т. пл. 143–144°C (этилацетат), $[\alpha]_D^{20}$ -82° (с 1; MeOH).

Лит.: т. пл. 143–144°C [5], 147–148°C [6], $[\alpha]_D^{20}$ -82° (с 1; MeOH) [5], -71° (с 1; $CHCl_3$) [6], -79.6° (с 1; MeOH) [25]. 1H -ЯМР-спектр: 2.032, 2.113 (два с, 2 × 3H, NAc, OAc), 3.669 (дд (уш. с), 1H, $J_{4,5} \leq 1$, $J_{4,3} \leq 1$, H4), 3.817 (дд, 1H, $J_{6b,6a}$ 7.5, $J_{6b,5}$ 5.5, H6b), 4.050 (ддд (д), 1H, $J_{2,NH}$ 9.3, $J_{2,1} \leq 1$, $J_{2,3} \leq 1$, H2), 4.070 (дд (д), 1H, $J_{6a,5} \leq 1$, H6a), 4.551 (ддд (д), 1H, H5), 4.651 (ддд (уш. с), H3), 5.403 (д (уш. с), 1H, H1), 6.435 (д, 1H, NHAc).

Избирательное дезацетилирование диацетата (IX). К раствору 580 мг (2.02 ммоль) диацетата (IX) в 1 мл сухого $CHCl_3$ и 2 мл MeOH при охлаждении льдом добавляли раствор HCl в MeOH (полученный добавлением 200 мкл хлористого ацетила в 2 мл MeOH), оставляли на 3.5 ч при 0°C и на 3 ч при 5°C. Реакционную смесь, содержащую (ТСХ, ХМГ, 9 : 1 : 1) исходный диацетат (IX), моноацетаты (X) и (VIII) и следы диола (I) (R_f 0.20), нейтрализовали 2 мл пиридина, растворители упаривали, остаток соупаривали с толуолом (4 × 2 мл) и подвергали КХ в градиенте MeOH (0 → 2%) в $CHCl_3$ и выделяли в порядке элюции:

исходный диацетат (IX), R_f 0.58, выход 350 мг (60%). 1H -ЯМР-спектр: 2.048, 2.137, 2.200 (три с, 3 × 3H, NAc, 2 × OAc), 3.840 (дд, 1H, $J_{6b,6a}$ 7.5, $J_{6b,5}$ 5.5, H6b), 4.118 (ддд (д), 1H, $J_{2,NH}$ 9, $J_{2,1} \leq 1$, $J_{2,3} \leq 1$, H2), 4.160 (дд (д), 1H, $J_{6a,5} \leq 1$, H6a), 4.610 (ддд (д), 1H, $J_{5,4} \leq 1$, H5), 4.680 (дд (уш. с), $J_{3,4} \leq 1$, H3), 4.740 (дд (уш. с), 1H, H4), 5.384 (д (уш. с), 1H, H1), 5.888 (д, 1H, NHAc).

4-Ацетат (X), R_f 0.35, выход 90 мг (0.37 ммоль, 18.5%). 1H -ЯМР-спектр: 2.005, 2.161 (два с, 2 × 3H, NAc, OAc), 3.684 (дд (уш. с), $J_{3,4} \leq 1$, $J_{3,2} \leq 1$, H3), 3.812 (дд, 1H, $J_{6b,6a}$ 7.5, $J_{6b,5}$ 5.5, H6b), 4.110 (ддд (д), 1H, $J_{2,NH}$ 9.5, $J_{2,1} \leq 1$, H2), 4.342 (дд (д), 1H, $J_{6a,5} \leq 1$, H6a), 4.616 (ддд (д), 1H, $J_{5,4} \leq 1$, H5), 4.780 (дд (уш. с), 1H, H4), 5.430 (д (уш. с), 1H, H1), 5.934 (д, 1H, NHAc).

3-Ацетат (VIII), R_f 0.32, выход 90 мг (0.37 ммоль, 18.2%), идентичный полученному выше.

Избирательное ацетилирование диола (I). К раствору 203 мг (1 ммоль) диола (I) в 1 мл пиридина при 0°C добавляли 95 мкл (1.3 ммоль) раствора хлористого ацетила в 200 мкл CH_2Cl_2 . Полученную смесь оставляли на 5 ч при комнатной температуре и контролируя реакцию с помощью ТСХ (ХМГ, 9 : 1 : 1), добавляли в несколько приемов раствор 200 мкл (2.7 ммоль) хлористого ацетила в 600 мкл CH_2Cl_2 . К реакционной смеси добавляли 200 мкл пиридина, растворители удаляли соупариванием с толуолом и гептаном и остаток подвергали КХ как описано выше при избирательном дезацетилировании диацетата. В порядке элюции выделили: 80 мг (28%) диацетата (IX), 120 мг (49%) 4-ацетата (X), 40 мг (16%) 3-ацетата (VIII) и, элюируя 10% MeOH в $CHCl_3$, 16 мг (8%) исходного диола (I).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Byramova N.E., Tuzikov A.B., Tyrtyshev T.V., Bovin N.V. Synthesis of Le^y, Le^x and H (type 2) Oligosaccharides Using 1,6-Anhydro-N-Acetylglucosamine. VIIth European Carbohydrate Symposium. Cracow, Poland, 1993. A-121.
2. Bovin N.V. Convergent Synthesis of Le^x, Le^y and H (type 2) Oligosaccharide Family in Scientific Report of Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry. Moscow, 1994–1995. P. 76–78.
3. Vlasova E.V., Byramova N.E., Tuzikov A.B., Zhigis L.S., Rapoport E.M., Khaidukov S.V., Bovin N.V. // Hybridoma. 1994. V. 13. P. 295–301.
4. Haines A.H. // Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 1976. V. 33. P. 11–109.
5. Schmitt F., Sinay P. // Carbohydr. Res. 1973. V. 29. P. 99–111.
6. Robinson Y., Acher A.J., Shapiro D. // J. Org. Chem. 1973. V. 38. P. 202–204.
7. Shapiro D., Robinson Y., Acher A.J., Diver-Haber A. // J. Org. Chem. 1970. V. 35. P. 1464–1467.

8. Oguri S., Tejima S. // Chem. Pharm. Bull. Japan. 1980. V. 28. P. 3184–3188.
9. Jacquinet J.C., Sinay P. // Carbohydr. Res. 1976. V. 46. P. 138–142.
10. Lafont D., Boullanger P., Cadas O., Descotes G. // Synthesis. 1989. V. 3. P. 191–194.
11. Wozney Ya., Kochetkov N.K. // Carbohydr. Res. 1977. V. 54. P. 300–303.
12. Wozney Ya., Backinowsky L.V., Kochetkov N.K. // Carbohydr. Res. 1979. V. 73. P. 282–286.
13. Betaneli V.I., Ovchinnikov M.V., Backinowsky L.V., Kochetkov N.K. // Carbohydr. Res. 1979. V. 76. P. 252–256.
14. Kochetkov N.K. // Tetrahedron. 1987. V. 43. P. 2389–2436.
15. Dauben H.J., Honnen L.R., Harmon K.M. // J. Org. Chem. 1960. V. 25. P. 1442–1445.
16. Kochetkov N.K., Betaneli V.I., Kryazhevskikh I.A. // Carbohydr. Res. 1993. V. 244. P. 85–97.
17. Itoh Y., Tejima S. // Chem. Pharm. Bull. 1982. V. 30. P. 3383–3385.
18. Dax K., Welfleher W. // Carbohydr. Res. 1978. V. 65. P. 132–138.
19. Кочетков Н.К., Дмитриев Б.А., Байрамова Н.Э., Николаев А.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1978. № 3. С. 652–656.
20. Byramova N.E., Ovchinnikov M.V., Backinowsky L.V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1983. V. 124. P. C8–C11.
21. Kochetkov N.K., Byramova N.E., Tsvetkov Yu.E., Backinowsky L.V. // Tetrahedron. 1985. V. 16. P. 3363–3375.
22. Backinowsky L.V., Tsvetkov Yu.E., Balan N., Byramova N.E., Kochetkov N.K. // Carbohydr. Res. 1980. V. 85. P. 209–221.
23. Овчинников М.В., Байрамова Н.Э., Бакиновский Л.В., Кочетков Н.К. // Биоорганич. химия. 1983. Т. 9. С. 401–406.
24. Duffaut N., Calas R., Dunogues J. // Bull. Soc. Chim. France. 1963. P. 512–517.
25. Oguri S., Ishihara H., Tejima S. // Chem. Farm. Bull. Japan. 1980. V. 28. P. 3196–3202.

1,6-Anhydro-*N*-acetyl- β -*D*-glucosamine in the Oligosaccharide Syntheses. I. Synthesis of 3-Acetate and 3-Benzoate of 1,6-Anhydro-*N*-acetyl- β -*D*-glucosamine via the 4-*O*-Trityl Derivative

T. V. Tyrtysheva, 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*

3-*O*-Acetyl and 3-*O*-benzoyl derivatives of 1,6-anhydro-*N*-acetyl- β -*D*-glucosamine were synthesized via its selective tritylation followed by the 3-*O*-acylation and removal of the trityl protective group. Tritylium trifluoromethanesulfonate, which can easily be prepared by mixing solutions of triphenylcarbinol and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate in an equimolar ratio, was suggested as a reagent for the effective tritylation of a secondary hydroxyl group.

Key words: carbohydrates, tritylation; 1,6-anhydro-*N*-acetyl- β -*D*-glucosamine; acylation

[#] 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. 6. It is also available (free) in PDF format through the Web Site <http://www.maik.rssi.ru/>.