



УДК 547.458.38.07

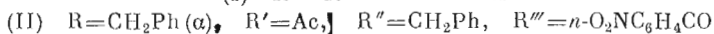
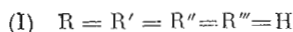
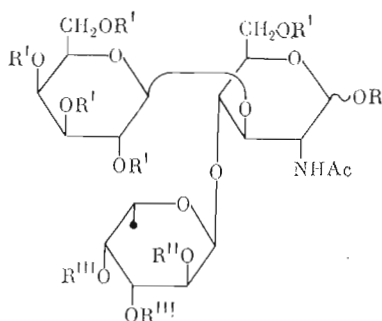
ХЛОРАЦЕТИЛЬНАЯ И 2-ТЕТРАГИДРОФУРАНИЛЬНАЯ ГРУППЫ  
КАК ВРЕМЕННЫЕ ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ В СИНТЕЗЕ  
ОЛИГОСАХАРИДОВ*Бовин Н. В., Зурабян С. Э., Хорлин А. Я.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва*

В качестве временных защитных групп в синтезе олигосахаридов использованы хлорацетильная и новая в химии углеводов 2-тетрагидрофуранильная группы. Последняя стабильна в щелочных условиях и легко удаляется в кислых. Хлорацетильная группа устойчива в условиях гликозилирования дифенилциклопропениловым методом, что позволило синтезировать производные дисахаридов со свободной гидроксильной группой в восстанавливающем моносахариде, последующее гликозилирование которых открывает путь к разветвленным гетероолигосахаридам. С использованием указанного подхода синтезирован трисахарид — 3-О-(β-D-галактопиранозил)-4-О-(α-L-фукопиранозил)-N-ацетил-D-глюкозамин, являющийся антигенным детерминантом группового вещества крови Le<sup>a</sup>.

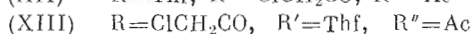
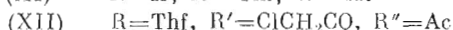
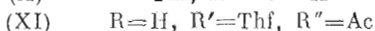
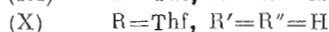
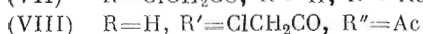
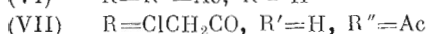
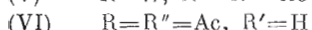
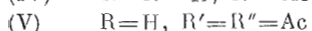
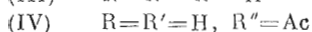
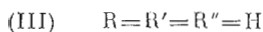
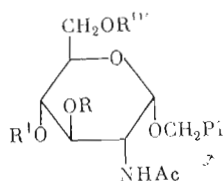
Синтез разветвленных трисахаридов путем последовательного введения двух моносахаридных остатков в моносахаридное звено предполагает использование для гидроксильных групп таких защитных группировок, которые могли бы избирательно вводиться, а главное, столь же избирательно удаляться для стадийного гликозилирования. При получении трисахаридов, разветвленных на остатке аминсахара, идеальным исходным мономером было бы производное N-ацетилгексозаминида, имеющее два различных заместителя у гидроксиллов при C<sub>(3)</sub>, C<sub>(4)</sub> или C<sub>(6)</sub>, с тем чтобы после проведения первого гликозилирования один из заместителей можно было бы избирательно удалить, подготовив тем самым моногидроксилсодержащее производное дисахаридов для введения еще одного остатка сахара. Такой подход в принципе может быть применен и в случае нейтральных сахаров.

Кроме традиционной ацетильной защитной группы, которая легко вводится селективным ацелированием первичного гидроксила, мы выбрали еще две защитные группировки: хлорацетильную [1] и не применявшуюся ранее в химии углеводов 2-тетрагидрофуранильную. Хлорацетильная защитная группа легко и количественно может быть удалена в присутствии многих других, в том числе и ацильных, групп действием тиомочевины [1]. Однако необходимо было проверить ее устойчивость в условиях синтеза олигосахаридов. Предлагаемые защитные группы применены в синтезе разветвленного трисахаридов (I), являющегося антиген-

ным детерминантом группового вещества крови Le<sup>a</sup>.

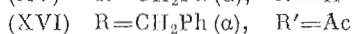
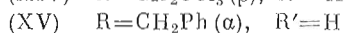
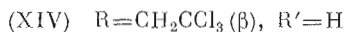
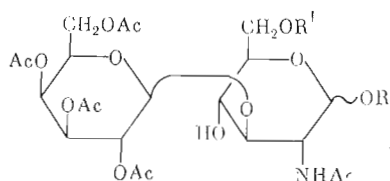


Выбранный подход включает в себя синтез хлорацетильных производных (VII) и (VIII), исходя из бензил-2-ацетида-2-дезоксиглюкопиранозиды (III), их гликозилирование, количественное удаление хлорацетильных групп и, наконец, второе гликозилирование.



Thf = 2-тетрагидрофуранил

Такая последовательность позволяет избежать потерь дисахарида при подготовке его ко второму гликозилированию, чем выгодно отличается от схемы, использованной ранее [2] в синтезе трисахарида (I). В работе [2] проводилось селективное ацетилирование производного дисахарида (XIV) при помощи N-ацетилимидазола до соответствующего 6-O-ацетильного производного



В нашем случае при попытке частичного ацетилирования близкого по структуре производного дисахарида (XV) [3] действием эквивалента хло-

ристого ацетила или уксусного ангидрида в присутствии пиридина при температурах  $-30$  и  $-10^{\circ}\text{C}$  или *N*-ацетилимидазолом селективности не наблюдалось, что и заставило нас искать более эффективные подходы к избирательной защите агликонового компонента.

Достаточно высокая селективность при частичном ацелировании глюкозаминида (III) [3, 4] позволяла надеяться на аналогичные результаты при хлорацелировании. Действительно, обработка глюкозаминида (III) сначала эквивалентом хлористого ацетила при  $-10^{\circ}\text{C}$  в присутствии пиридина, а затем, без выделения 6-*O*-ацетата (IV), эквивалентом ангидрида или хлорангидрида хлоруксусной кислоты при  $0^{\circ}\text{C}$  приводит к хлорацетату (VII) с выходом 17%, считая на две стадии. Вероятно, в процессе выделения хлорацетата (VII) происходит его разложение пиридином [4]; замена пиридина на *симм*-коллидин увеличивает выход 3-*O*-хлорацетата (VII) до 35% с одновременным образованием изомерного 4-*O*-хлорацетата (VIII), выход которого составил 14%.

Относительно низкие выходы на стадии хлорацелирования, т. е. на начальных этапах синтеза олигосахаридов, компенсируются доступностью исходного глюкозаминида (III) [6], а также тем, что в дальнейшем удаленные хлорацетильные группы протекают количественно.

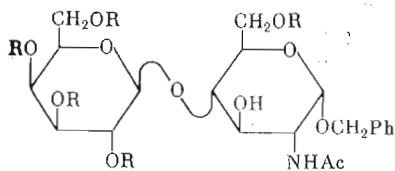
В качестве единственного продукта реакции соединение (VIII) было получено нами исходя из 4,6-ди-*O*-ацетата (V). В этом синтезе была использована 2-тетрагидрофуранильная (Thf) защитная группа, введение которой в соединение (V) осуществляли действием 2-хлортетрагидрофурана в присутствии триэтиламина (ср. [7]). Подобно тетрагидропиранильной, тетрагидрофуранильная группа устойчива к действию оснований, но легко удаляется при кислотной обработке в более мягких условиях [7, 8]. Кроме того, в отличие от тетрагидропиранильной защиты, применяющейся в химии углеводов, постановка Thf-заместителя не требует кислотного катализа. Перечисленные особенности Thf-группы позволяют надеяться на широкое использование ее в химии углеводов.

В нашем случае 4,6-ди-*O*-ацетат (V) превращали в Thf-производное (IX) и дезацелировали его по Земплену до диола (X), который далее последовательно обрабатывали эквивалентом хлористого ацетила и избытком хлорацетилхлорида. Образующаяся смесь диастереомеров за счет асимметрии Thf-группы производных (XII) может быть разделена хроматографически. После удаления Thf-группы смесь диастереомеров (XII) с высоким выходом превращалась в 3-*O*-хлорацетат (VIII), идентичный полученному первым способом.

Строение синтезированных соединений подтверждается их спектрами ПМР, а положение хлорацетильной группы в хлорацетатах (VII) и (VIII) следует из того, что после ацелирования и последующего удаления хлорацетильных групп действием тиомочевины образуются известные [3, 4] диацетаты (V) и (VI) соответственно.

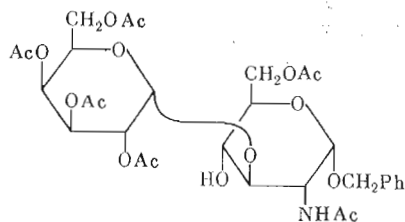
Хлорацетаты (VII) и (VIII) использованы в качестве агликоновых компонентов в олигосахаридном синтезе в условиях дифенилциклопропенилового (ДЦП) метода [3, 9]. При действии на ДЦП-эфир соединения (VII) ацетобромгалактозы в присутствии перхлората серебра получено производное дисахарида, которое не выделялось в индивидуальном состоянии, а подвергалось действию тиомочевины для удаления хлорацетильной группы. Выход полученного таким образом кристаллического производного дисахарида (XVII) составил 42%, считая на обе стадии. Для доказательства структуры соединения (XVII) оно было превращено в кристаллический бензил- $\alpha$ -*N*-ацетиллактозаминид (XVIII), идентичный продукту *O*-дезацелирования перацетата бензил- $\alpha$ -*N*-лактозаминида [4, 9]. Полученный из ацетата (XVII) гликозид (XVIII) превращали в *N*-ацетиллактозамин, который восстанавливали с помощью  $\text{NaBH}_4$  до полиола. Полиол метилировали по Хакомори [10] и анализировали методом масс-спектрометрии. Наличие в спектре пиков ионов с *m/e* 381 и 422 подтверждает

структуру (1→4)-связанного дисахарида [11].



(XVII) R = Ac

(XVIII) R = H



(XIX)

При гликозилировании ацетобромгалактозой ДЦП-эфира соединения (VIII) и последующем удалении хлорацетильной группы, как описано выше, были выделены два производных дисахарида с выходами 50 и 22%. По результатам анализа продуктов метанолиза методом ГЖХ оба дисахарида содержат галактозу и N-ацетилглюкозамин в соотношении 1 : 1. Метилловые эфиры полиолов, полученные из этих продуктов путем каталитического гидрирования и восстановления боргидридом натрия, имеют идентичные масс-спектры, характерные для (1→3)-связанных дисахаридов [11]. Преобладающий продукт реакции после O-деацетилирования идентичен, по данным тонкослойной хроматографии, известному бензилгликозиду N-ацетил-3-O-(β-D-галактопиранозил)-D-глюкозамина [3, 12] и, следовательно, является целевым продуктом реакции (XVI). Второму продукту, имеющему величину  $[\alpha]_D^{20} +128^\circ$ , на основании аналитических данных и рассчитанной по правилу Кляйна [13] величины оптического удельного вращения ( $+113^\circ$ ) \* приписана структура производного дисахарида (XIX) с α-(1→3)-связью. Следует отметить, что ранее не наблюдалось образования D-галактозил- или D-глюкозилсодержащих олигосахаридов с 1,2-цис-гликозидными связями в условиях ДЦП-метода гликозилирования. Лишь при метанолизе 2,3,4-три-O-ацетил-α-L-фукозилбромида в этих условиях образовывались метил-β- и -α-L-фукозиды в соотношении 7 : 3 [3].

Ключевой стадией синтеза трисахарида (I) явилось гликозилирование ДЦП-эфира производного (XVI) 2-O-бензил-3,4-ди-O-(*n*-нитробензоил)-L-фукопиранозилбромидом (XX) [15], в результате чего защищенный трисахарид (II) был получен с выходом 34%. В отличие от примеров фукозилирования, описанных в работе [3], обработка фукозилбромидом (XX) проводилась не при 50°С (стандартные условия ДЦП-метода, исключая образование ортоэфиров), а при комнатной температуре.

Снятие защитных группировок в производном (II) известными методами приводит к трисахариду (I), содержащему, по данным метанолиза, галактозу, фукозу и N-ацетилглюкозамин в соотношении 1 : 1 : 1 и имеющему величину удельного вращения, совпадающую с описанной [2].

Попытки гликозилировать производное дисахарида (XVII) фукозилбромидом (XX) с целью выхода к изомерному (I) разветвленному трисахариду 4-O-(β-D-галактопиранозил)-3-O-(α-L-фукопиранозил)-N-ацетил-D-глюкозамину, как в условиях ДЦП-метода, так и по методу Хельфериха, не привели к желаемому фукозиду, причем в первом случае не образовывался даже ДЦП-эфир соединения (XVII).

Такой факт можно, по-видимому, объяснить тем, что относительная реакционная способность гидроксильных групп при C<sub>(3)</sub> и C<sub>(4)</sub> N-ацетил-D-глюкозамина может в значительной степени меняться в зависимости от остальных заместителей. С одной стороны, соединение (IV) ацилируется хлористым ацетиллом и хлорацетилхлоридом, как и следовало ожидать, явно предпочтительнее в положении 3. С другой стороны, дисахарид

\* Получена исходя из величин вращения метил-2,3,4,6-тетра-O-ацетил-α-D-галактопиранозида [14] и агликонового компонента (V) [3].

(XVII) не гликозилируется, не образует ДЦП-эфира и значительно медленнее, чем дисахарид (XVI), ацетируется. Кроме того, Thf-производное из 4,6-ди-О-ацетата (V) образуется значительно труднее, чем из хлорацетата (VII), имеющего свободный гидроксил при C<sub>(4)</sub> (см. «Экспериментальную часть»). Следовательно, если производное N-ацетил-D-глюкозамина имеет две свободные гидроксильные группы при C<sub>(3)</sub> и C<sub>(4)</sub>, замещение идет предпочтительно по гидроксилу у C<sub>(3)</sub>. Напротив, в соединениях, содержащих лишь одну незащищенную вторичную гидроксильную группу, гидроксил при C<sub>(4)</sub> оказывается более реакционноспособным, чем при C<sub>(3)</sub>.

Таким образом, на примере синтеза разветвленного трисахарид (I) показан путь получения разветвленных гетероолигосахаридов с использованием временных 2-тетрагидрофуранильной и хлорацетильной защитных групп. Последняя устойчива и не мигрирует в условиях гликозилирования ДЦП-методом.

### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе Boetius (ГДР). Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 141 (США) при 20—25° С. Спектры ПМР сняты на приборе Varian XL-100 (США) в CdCl<sub>2</sub> при 100 МГц с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 или (для ДЦП-эфиров) на нейтральной окиси алюминия. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле L 100—160 мкм (все сорбенты фирмы Chemapol, ЧССР). Для определения моносахаридного состава олигосахариды подвергали метанолизу и анализировали в виде ТМС-производных [16]. Метилированные полиолы олигосахаридов получали как описано в работе [11]. Масс-спектрометрический анализ проводили на приборе LKB-9000 (Швеция). Растворители упаривали в вакууме при 30—35° С.

*Ацилирование бензил-2-ацетамидо-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозида (III).* а) К раствору 40 ммоль гликозида (III) [6] в 100 мл сухого пиридина при -10° С за 1 ч прибавляли раствор 50 ммоль хлористого ацетила в 25 мл сухого CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Смесь выдерживали 1 ч при 20° С, затем охлаждали до 0° С и прибавляли за 1,5 ч 60 ммоль хлорацетилхлорида в 25 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Смесь выдерживали 2 ч при 0° С, упаривали, затем упаривали несколько раз с толуолом и хроматографировали, вымывая смесью хлороформ — этилацетат (3:1) продукт с R<sub>f</sub> 0,65 (этилацетат). Получали 3,0 г (17,5%) бензил-2-ацетамидо-6-О-ацетил-2-дезоксид-3-О-хлорацетил-α-D-глюкопиранозида (VII), который кристаллизовали из смеси хлороформ — эфир — гексан, т. пл. 145—148° С, [α]<sub>D</sub> +69° (с 1, хлороформ), ПМР, δ, м.д.: 1,88с (3H, NAc), 2,11с (3H, OAc), 3,42д (1H, J<sub>4,OH</sub> 4 Гц, OH), 4,09с (2H, SiCH<sub>2</sub>CO), 4,92д (1H, J<sub>1,2</sub> 3,5 Гц, H<sub>(1)</sub>), 5,86д (1H, J<sub>NH,2</sub> 9 Гц, NH). Найдено, %: С 53,27; Н 5,80; Cl 8,35; N 3,27. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 53,10; Н 5,62; Cl 8,25; N 3,26.

б) К раствору 40 ммоль гликозида (III) в 100 мл пиридина прибавляли при -30° С за 30 мин 50 ммоль уксусного ангидрида. Охлаждение прекратили и через 1 ч смесь упаривали, затем отгоняли дважды с толуолом. Остаток растворяли в смеси 35 мл симм-коллидина и 70 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и прибавляли к нему при 0° С за 15 мин раствор 60 ммоль хлорацетилхлорида в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Через 2 ч добавляли 500 мл хлороформа, промывали водой, 1 н. HCl (2×300 мл), снова водой и высушивали CaCl<sub>2</sub>. Остаток после упаривания хроматографировали в системе хлороформ — этилацетат (от 30 до 100% этилацетата) и получали 6,0 г (35%) соединения (VII) и 2,4 г (14%) бензил-2-ацетамидо-6-О-ацетил-2-дезоксид-4-О-хлорацетил-α-D-глюкопиранозида (VIII), который кристаллизовали из смеси ацетон — эфир — гексан, т. пл. 128° С, [α]<sub>D</sub> +81° (с 1, хлороформ), R<sub>f</sub> 0,42 (этилацетат), ПМР, δ, м.д.: 1,94с (3H, NAc), 2,07с (3H, OAc), 4,10с (2H, SiCH<sub>2</sub>CO), 4,96д

(1H,  $J_{1,2}$  3,5 Гц,  $H_{(1)}$ ), 6,02д (1H,  $J_{NH,2}$  9 Гц, NH). Найдено, %: С 52,91; Н 5,62; Cl 8,40; N 3,22,  $C_{19}H_{24}ClNO_8$ . Вычислено, %: С 53,10; Н 5,62; Cl 8,25; N 3,26.

*Бензил-2-ацетамидо-6-О-ацетил-2-дезоксиг-3-О-(2-тетрагидрофуранил)-4-О-хлорацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозиды (XIIa и б)*. К раствору 20 ммоль бензил-2-ацетамидо-4,6-ди-О-ацетил-2-дезоксиг- $\alpha$ -D-глюкопиранозид (V) [3] в 150 мл абс. тетрагидрофурана добавляли 400 ммоль триэтиламина и раствор, полученный из 20 мл тетрагидрофурана и 20 ммоль хлористого сульфурила [7]. С промежутками в 30 мин добавляли еще 9 таких порций. Смесь охлаждали до 0°С, осадок отделяли, промывали тетрагидрофураном и фильтрат после упаривания хроматографировали в системе эфир — ацетон — триэтиламин (85 : 15 : 0,5), отделяя от небольшого количества исходного (V). Полученное Thf-производное дезацетилировали по Земплеру, смесь обрабатывали обычным образом и получали 5,6 г (75%, 15 ммоль) диола, который растворяли в 50 мл пиридина и к охлажденному до -30°С раствору добавляли за 15 мин раствор 19 ммоль хлористого ацетила в 10 мл толуола. Температуру поднимали до 20°С, выдерживали 6 ч, после чего при -30°С прибавляли раствор 50 ммоль хлорацетилхлорида в 10 мл толуола. Смесь выдерживали 16 ч при 0°С, разбавляли 500 мл хлороформа, промывали водой, 1 н. HCl (3×500 мл), вновь водой и высушивали CaCl<sub>2</sub>. Хроматографией в системе эфир — метанол (49 : 1) выделяли 4,3 г (43%, считая на (V)) диастереомеров (XII), из них 2,0 г соединения (XIIa) [т. пл. 148—150°С (хлороформ — эфир),  $[\alpha]_D^{+155}$  (с 1, хлороформ),  $R_f$  0,50 (эфир — метанол, 97 : 3), ПМР,  $\delta$ , м.д.: 1,90м (4H,  $C_{(3')},H_2C_{(4')},CH_2$ ), 1,96с (3H, NAc), 2,07с (3H, OAc), 4,03с (2H, ClCH<sub>2</sub>CO)] и 2,3 г соединения (XIIб) [т. пл. 136—137°С (хлороформ — эфир),  $[\alpha]_D^{+44}$  (с 1, хлороформ),  $R_f$  0,37 (эфир — метанол, 97 : 3), ПМР,  $\delta$ , м.д.: 1,85м (4H,  $C_{(3')},H_2C_{(4')},H_2$ ), 1,94с (3H, NAc), 2,08с (3H, OAc), 4,12с (2H, ClCH<sub>2</sub>CO)]. Найдено (для (XIIa) и (XIIб) соответственно), %: С 55,40; 55,43; Н 6,12; 5,92; N 2,86; 2,82.  $C_{23}H_{30}ClNO_9$ . Вычислено, %: С 55,26; Н 6,05; N 2,80.

*Бензил-2-ацетамидо-6-О-ацетил-2-дезоксиг-4-О-хлорацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозид (VIII)*. 4 г смеси Thf-производных (XIIa, б) растворяли в 300 мл смеси уксусная кислота — тетрагидрофуран — вода (3 : 1 : 1) и выдерживали 5 ч при 75°С, контролируя реакцию по ТСХ в системе эфир — метанол — триэтиламин (95 : 5 : 0,5). Смесь упаривали и получали после кристаллизации 2,75 г (80%) хлорацетата (VIII).

*Сравнительное изучение взаимодействия 2-хлортетрагидрофурана с ацетатом (V) и хлорацетатом (VII)*. В параллельных опытах к ацетату (V) и хлорацетату (VII) прибавляли в присутствии триэтиламина двукратное количество 2-хлортетрагидрофурана, полученного по методу [7]. Через 1 ч смеси анализировали методом ТСХ в системе эфир — метанол — триэтиламин (95 : 4 : 1). Хлорацетат (VII) полностью превратился в продукты с большей хроматографической подвижностью, чем исходный (VII). Очевидно, это диастереомеры соединения (XIII). Ацетат (V) за это время лишь частично превратился в Thf-производные (XIIa, б).

*Бензил-2-ацетамидо-6-О-ацетил-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-галактопиранозил)-2-дезоксиг- $\alpha$ -D-глюкопиранозид (XVII)*. Смесь 2,8 ммоль хлорацетата (VII), 2,8 ммоль перхлората 2,3-дифенил-2-циклопропенилия [17] и 2,8 ммоль симм-коллидина в 20 мл сухого ацетонитрила выдерживали 24 ч при 20°С и 24 ч при 0°С. Осадок отделяли, промывали холодным ацетонитрилом, маточный раствор концентрировали и выделяли при охлаждении дополнительную порцию ДЦП-эфира. Суммарный выход ДЦП-эфира, содержащего незначительную примесь исходного (VII), — 1,4 г (81%). К суспензии 3,0 ммоль этого эфира в 20 мл сухого бензола при 50°С и перемешивании прибавляли 4,5 ммоль 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-галактопиранозилбромид, а затем раствор 4,5 ммоль AgClO<sub>4</sub> в 20 мл бензола. Через 20 мин осадок отфильтровывали и промывали хлороформом. Фильтраты упаривали и хроматографией остатка в системе хлоро-

форм — эфир (1 : 1) выделяли продукты с  $R_f$  0,3—0,7 (эфир — ацетон, 9 : 1). Полученную смесь кипятили 2 ч с 3,0 ммоль тиомочевины в 12 мл пиридина и 4 мл этанола. Остаток после упаривания хроматографировали в системе хлороформ — этилацетат (2 : 3), выделяя продукт с  $R_f$  0,32 (этилацетат). Получено 0,85 г (42%) производного дисахарида (XVII), т. пл. 173—174° С (эфир — гексан)  $[\alpha]_D +78^\circ$  (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 54,39; Н 6,11; N 2,21.  $C_{31}H_{41}NO_{16}$ . Вычислено, %: С 54,46; Н 6,05; N 2,05.

*Бензил-2-ацетамидо-6-О-ацетил-3-О-(2, 3, 4, 6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид (XVI) и его α-(1→3)-анэмер (XIX)*. Смесь 5,0 ммоль хлорацетата (VIII), 5,2 ммоль перхлората ДЦП и 5,2 ммоль симм-коллидина перемешивали в 50 мл бензола 24 ч, добавляли 9 ммоль ацетобромгалактозы, а затем за 15 мин при 50° С раствор 9 ммоль  $AgClO_4$  в 15 мл бензола. Через 30 мин соли отфильтровывали, маточный раствор упаривали, остаток экстрагировали хлороформом и экстракт грубо разделяли хроматографически (система хлороформ → этилацетат). Продукты с  $R_f$  0,3—0,7 (хлороформ — ацетон, 4 : 1) кипятили с 8 ммоль тиомочевины в 15 мл пиридина и 5 мл этанола, смесь упаривали, остаток хроматографировали в системе эфир — метанол (от 2 до 10% метанола) и получали 1,7 г (50%) защищенного дисахарида (XVI), т. пл. 168° С (эфир),  $[\alpha]_D +67^\circ$  (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 54,61; Н 6,08; N 2,17.  $C_{31}H_{41}NO_{16}$ . Вычислено, %: С 54,46; Н 6,05; N 2,05. Выделено также 0,75 г (22%) производного α-связанного дисахарида (XIX), сироп,  $[\alpha]_D +128^\circ$  (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 54,22; Н 6,20; N 1,99.  $C_{31}H_{41}NO_{16}$ . Вычислено, %: С 54,46; Н 6,05; N 2,05.

*Бензил-2-ацетамидо-6-О-ацетил-3-О-(2, 3, 4, 6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-4-О-(2-О-бензил-3,4 - ди-О-п-нитробензоил-α-L-фукопиранозил)-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид (II)*. Раствор 0,6 ммоль производного дисахарида (XVI) и 1 ммоль перхлората ДЦП упаривали в вакууме с сухим бензолом для удаления следов воды, прибавляли 1,0 ммоль симм-коллидина, 20 мл бензола и перемешивали 24 ч, контролируя реакцию хроматографически. К полученной суспензии прибавляли ~1 ммоль фукозилбромид (XX) (получен предварительно из 2-О-бензил-1,3,4-три-О-п-нитробензоил-L-фукопиранозы [15] по несколько измененной методике, заключающейся промывку водой), затем 2 ммоль  $AgClO_4$  в 5 мл бензола. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали, остаток экстрагировали хлороформом, экстракт промывали водой, 1 н. HCl, раствором  $NaHCO_3$ , водой и высушивали  $CaCl_2$ . Остаток после упаривания хроматографировали в системе эфир — метанол (39 : 1) и получали 250 мг (34%) защищенного трисахарида (II), т. пл. 227° С ( $CH_2Cl_2$  — эфир),  $[\alpha]_D -100^\circ$  (с 1, хлороформ), ПМР, δ, м.д.,  $CD_2Cl_2$ : 1,35д (3H,  $J_{5,6}$  6,5 Гц,  $CH_3$  фукозы), 1,94; 1,98; 2,04; 2,08; 2,14; 2,19с (18H, 50Ac+NaAc), 7,22с (5H, Ph), 7,38с (5H, Ph), 8,05дд (4H,  $n-O_2NC_6H_4$ ), 8,28дд (4H,  $n-O_2NC_6H_4$ ). Найдено, %: С 57,31; Н 5,24; N 3,26.  $C_{58}H_{63}N_3O_{26}$ . Вычислено, %: С 57,19; Н 5,21; N 3,45.

*2-Ацетамидо-3-О-(β-D-галактопиранозил)-2-дезоксид-4-О-(α-L-фукопиранозил)-D-глюкоза (I)*. Защищенный трисахарид (II) деацетилировали смесью триэтиламин — метанол — вода (2 : 3 : 1), раствор упаривали и гидрировали в метаноле при атмосферном давлении в присутствии 5% Pd/C. После стандартной обработки получали аморфный трисахарид (I),  $[\alpha]_D -43^\circ$  (с 1, вода). Лит. [2]  $[\alpha]_D -45,1^\circ$  (вода).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bertoni M., Glaudemans C. P. J. (1970) Carbohydr. Res., 15, 263—270.
2. Lemieux R. U., Driguez H. (1975) J. Amer. Chem. Soc., 97, 4063—4069.
3. Зурабян С. Э., Коломеев Г. Г., Хорлин А. Я. (1978) Биоорган. химия, 4, 645—663.
4. Зурабян С. Э., Лопанцева Е. Н., Хорлин А. Я. (1973) Докл. АН СССР, 210, 1216—1219.
5. Cook A. F., Maichuk D. T. (1970) J. Org. Chem., 35, 1940—1943.

6. Шульман М. Л., Абрамова Г. В., Пискаева В. Н., Хорлин А. Я. (1971) Изв. АН СССР. Сер. хим., 630-632.
7. Kruse C. G., Brorkhof N. L., van der Gen A. (1976) Tetrahedron Lett., 1725-1728.
8. De Belder A. N., Garegg P. J., Lindberg B., Petropavlovskii G., Theander O. (1962) Acta chem. scand., 16, 623-628.
9. Khorlin A. Ya., Nesmeyanov V. A., Zurabyan S. E. (1975) Carbohydr. Res., 43, 69-77.
10. Nakomori S. (1964) J. Biochem., 55, 205-208.
11. Зурабян С. Э., Мирзаянова М. Н., Розынов Б. В., Садовская В. Л., Хорлин А. Я. (1978) Биоорган. химия, 4, 1402-1409.
12. Flowers H. M., Jeanloz R. W. (1963) J. Org. Chem., 28, 1377-1379.
13. Klyne W. (1950) Biochem. J., 47, xli-xlii.
14. Michael F., Littman O. (1928) Annalen Chem., 466, 115-130.
15. Dejter-Juszynski M., Flowers H. M. (1972) Carbohydr. Res., 23, 41-45.
16. Свилей Ч. К., Тао Р. В. П. (1975) в сб.: Методы исследования углеводов, с. 13-17, «Мир», М.
17. Farnum D. G., Burr M. (1960) J. Amer. Chem. Soc., 82, 2651.

Поступила в редакцию  
2.VII.1979

## CHLOROACETYL AND 2-TETRAHYDROFURANYL GROUPS AS TEMPORARY PROTECTION IN OLIGOSACCHARIDE SYNTHESIS

BOVIN N. V., ZURABYAN S. E., KHORLIN A. YA.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Chloroacetyl and new for carbohydrate chemistry 2-tetrahydrofuranly groups have been used in oligosaccharide synthesis as temporary protections. Tetrahydrofuranly group is stable in alkaline medium and can be easily removed under acidic conditions. Chloroacetyl group is stable under conditions of diphenylcyclopropenyl method of glycosylation, thus permitting preparation of disaccharide derivatives having one hydroxyl group in reducing moiety. Glycosylation of these disaccharide derivatives leads to branched heterooligosaccharides. Using this approach, Lewis a blood-group antigenic determinant, 4-O-( $\alpha$ -L-fucopyranosyl)-3-O-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-N-acetyl-D-glucosamine, has been synthesized.