

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО**

На правах рукописи

АБРОНИНА ПОЛИНА ИГОРЕВНА

РГБ ОД

17 АПР 2000

**СИНТЕЗ ВЫСОКОРАЗВЕТВЛЕННЫХ РЕГУЛЯРНЫХ
ОЛИГОСАХАРИДОВ**

02.00.03 - органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Москва 2000

Работа выполнена в Лаборатории химии углеводов Института органической химии им. Н. Д. Зелинского.

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор Л. В. Бакиновский

Официальные оппоненты:

д.х.н. Я. В. Возный (ИОХ им. Н. Д. Зелинского РАН);

к.х.н. Н. Э. Байрамова (ИБХ им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН)

Ведущая организация:

Химический факультет Московского педагогического государственного университета.

Защита диссертации состоится 21 апреля 2000 г. в 10⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета К002.62.02 по присуждению ученой степени кандидата химических наук в Институте органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 117913, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан

21 марта 2000 г.

Ученый секретарь Диссертационного
совета, доктор химических наук

Л. А. Родиновская



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Синтез высокоразветвленных (дендритных) структур — одно из новых и интенсивно развивающихся направлений современной органической химии. К соединениям этого класса относятся и так называемые гликодендримеры. Известны гликодендримеры, в которых углеводы составляют периферию и присоединены к неуглеводной “сердцевине”. Показано, что они обладают большей биологической активностью по сравнению с линейными структурами, в частности, служат антигенами и ингибиторами взаимодействия лектинов с леводами. Другой пример — это молекулы, в которых углеводы образуют периферию и “сердцевину”; их природными представителями являются высокоразветвленные олиго- и полисахариды. Следует отметить, что число работ, посвященных синтезу структур второго типа, содержащих высокоразветвленные олигосахаридные фрагменты, весьма невелико. Вместе с тем, разработка подходов к получению таких гликодендримеров является актуальной для дальнейшего изучения углевод-белкового взаимодействия.

Цель работы

Целью исследования являлся блочный синтез высокоразветвленных регулярных олигосахаридов с замещениями в положениях 3 и 6. В качестве носителя олигосахарида, составляющего скелет будущих олигосахаридов, выбрана Д-маннопираноза, и манноолигосахариды можно, таким образом, рассматривать как модели углеводных цепей N-гликопротеинов. Для синтеза подобных олигосахаридов методом тритил-цианоэтилиденной конденсации необходимо было получить, во-первых, разветвленный трисахаридный гликозил-донор, во-вторых, олигосахаридные тритиловые эфиры сахаров как гликозил-акцепторы, и, в-третьих, осуществить их конденсацию. Кроме того, для перехода к структурам с большей степенью разветвления необходимо было синтезировать разветвленные олигосахариды с избирательно удаляемыми защитными группами.

Научная новизна и практическая ценность работы

Методом тритил-цианоэтилиденной конденсации синтезированы высокоразветвленные регулярные олигоманнозиды, содержащие остатки 3 и 6-замещенной маннозы.

Показана эффективность разветвленного трисахарида цианоэтилиденного производного как гликозил-донора.

Осуществлен направленный синтез моно- и дитритиловых эфиров манди- и триманнозидов, служащих гликозил-акцепторами.

На основе конденсации разветвленного трисахаридного гликозил-донора тритиловыми эфирами синтезированы защищенные изомерные тетра-, пента-гексаманнозиды, а также гепта- и нонасахариды. Все олигосахариды получены также в свободном виде и подробно охарактеризованы методами 1D и 2D-ЯМ спектроскопии, что может быть использовано для установления структуры такого типа соединений.

Синтезированы избирательно защищенные трисахаридные гликозил-доноры на основе цианоэтилиденового производного с хлорацетиловой силильной защитными группами. Установлено, что силильная защитная группа устойчива в условиях тритил-цианоэтилиденовой конденсации. Осуществлен первый синтез разветвленных олигосахаридов с избирательно удаляемыми защитными группами, что открывает путь к созданию дендритных олигосахаридов с большей степенью разветвления.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы ("Синтез дендримеров"), обсуждения полученных результатов ("Синтез высокоразветвленных регулярных олигосахаридов"), экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (130 ссылок). Общий объем диссертации 126 страниц. В работе содержится 12 таблиц и 7 рисунков.

Апробация работы

Отдельные части работы докладывались на конкурсе молодых ученых ИС им. Н.Д. Зелинского РАН (1997), на 8 Симпозиуме по химии углеводов (Смоленцы, Словакия, 1997), на конференции по химии углеводов Королевского общества (Бирмингем, Англия, 1998), а также на X Менделеевском съезде по общей и прикладной химии химии (Санкт-Петербург 1998).

Содержание работы

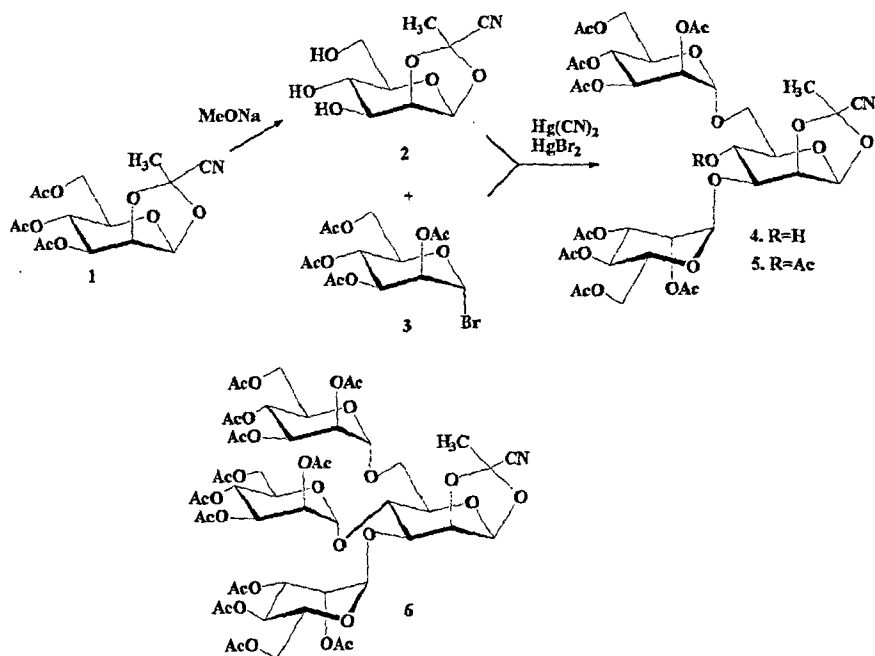
Синтез трисахаридного гликозил-донора-4-О-ацетил-3,6-ди-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозил)-1,2-О-[1-(эзо-циано)этилиден]- β -D-

маннопиранозы

Синтез трисахаридного цианоэтилиденового производного (см. схему 1) предусматривал превращение известного триацетата цианоэтилиденового производного D-маннозы (1) в триол (2) и его избирательное гликозилирование

Реакция триола **2** с 3.5 экв. ацетобромманнозы (**3**) привела к исахаридному цианоэтилиденному производному **4**, выделенному после тоночной хроматографии с выходом 62%. Для того, чтобы превратить этот исахарид в потенциальный гликозил-донор, необходимо защитить свободную гидроксильную группу. При ацетилировании соединения **4** действием Ac_2O в пиридине в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) получен истабильческий нонаацетат **5**.

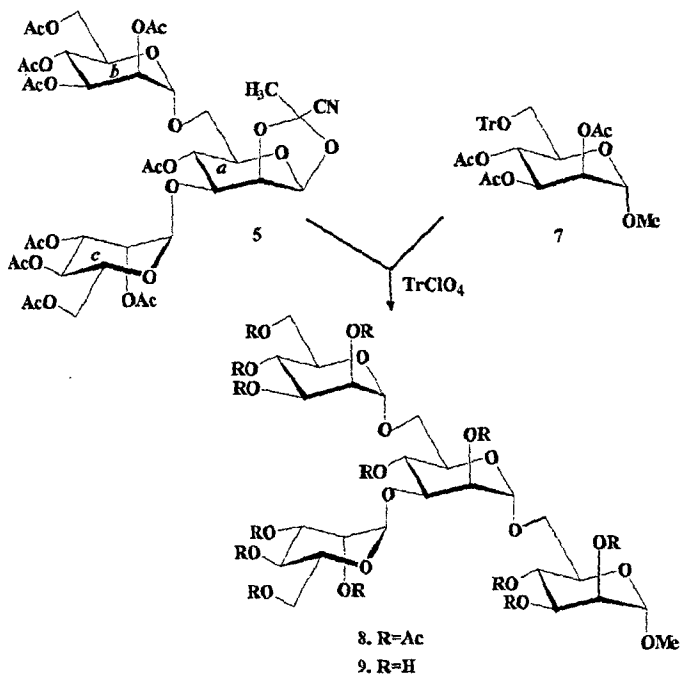
Схема 1



Следует отметить, что при большем избытке ацетобромманнозы икозилированию подвергалась и OH -группа в положении 4. Так, при взаимодействии триола **2** с 4 экв. ацетобромманнозы (**3**) в тех же условиях после хроматографии был выделен хроматографически однородный продукт, который оказался, судя по данным ЯМР, смесью три- (**4**) и тетра- (**6**) сахаридов. После ацетилирования Ac_2O в пиридине в присутствии DMAP полученный трисахарид можно было легко выделить кристаллизацией с 42% выходом. Хроматография точного раствора дала 16% тетрасахаридного цианоэтилиденного

производного. Строение соединений 4-6 однозначно следовало из данных 1D-2D-спектроскопии ^1H и ^{13}C ЯМР.

Для оценки гликозилирующей способности трисахаридного цианоэтилиденового производного 5 была проведена его конденсация с метил 2,3,4-три-*O*-ацетил-6-*O*-тримил- α -D-маннопиранозидом 7 в дихлорметане присутствии перхлората трифенилметилия как катализатора с применением вакуумной техники.

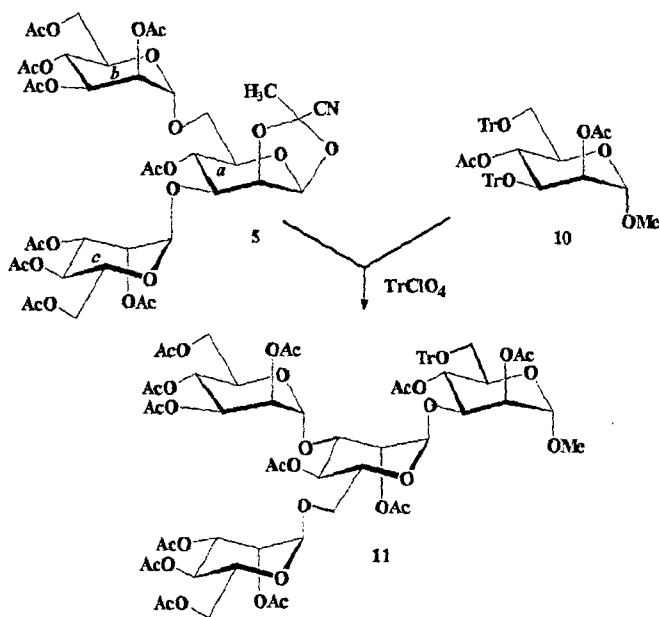


Строение выделенного с выходом 56% сполна защищенного тетрасахарид 8 подтверждено данными 1D- и 2D-спектроскопии ЯМР.

Таким образом, тримил-цианоэтилиденовая конденсация с использованием трисахаридного цианоэтилиденового производного 5 в качестве гликозил-донор представляется перспективной для направленного синтеза высокоразветвленны манноолигосахаридов.

Гликозилирование тритиловых эфиров моносахаридов разветвленным
трисахаридным цианоэтилиденным производным

На примере синтеза производных тетрасахарида **11** и гептасахарарида **13**, полученных путем избирательного введения одного или одновременно двух исахаридных фрагментов в молекулу моносахаридного акцептора, показаны возможности применения тритил-цианоэтилиденной конденсации для получения высокоразветвленных олигосахаридов.

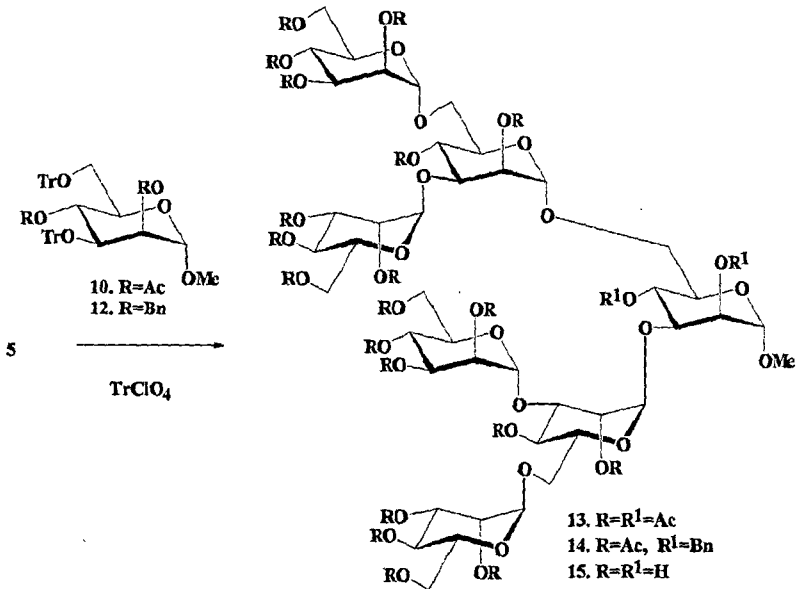


Ранее в нашей лаборатории при исследовании относительной реакционной способности тритиловых эфиров сахаров в тритил-цианоэтилиденной конденсации было установлено, что вторичные тритиловые эфиры обладают большей реакционной способностью по сравнению с первичными. Таким образом, мы ожидали, что взаимодействие трисахаридов с гликозил-акцептором приведет к 1-3-связанному тетрасахариду.

Действительно, гликозилирование дитритилового эфира **10** эквимольным количеством цианоэтилиденного производного **5** в стандартных условиях тритил-цианоэтилиденной конденсации, т.е. в дихлорметане в присутствии 0.1 экв. перхлората трифенилметилля в качестве катализатора с применением

вакуумной техники, привело с выходом 55% к производному разветвленно тетрасахарида **11**, изомерному соединению **8**.

При использовании двукратного количества гликозил-донора **5** в реакции гликозил-акцепторами **10** и **12** с примерно одинаковыми выходами (~ 60%) был получен производные разветвленных гептасахаридов **13** и **14**.



Строение полученных защищенных олигосахаридов **11,13,14** следовало из аналитических и спектральных данных.

Таким образом, избирательность гликозилирования первично-вторично дитритиловых эфиров сахаров в пользу вторичного акцепторного участка наш убедительное подтверждение еще на одном примере, при использовании разветвленного гликозил-донора. Отметим, что в соединении **11** сохраняется тритильная группа, что позволило нам в дальнейшем использовать его как гликозил-акцептор для наращивания углеводной цепи по O-6 остатка **a**.

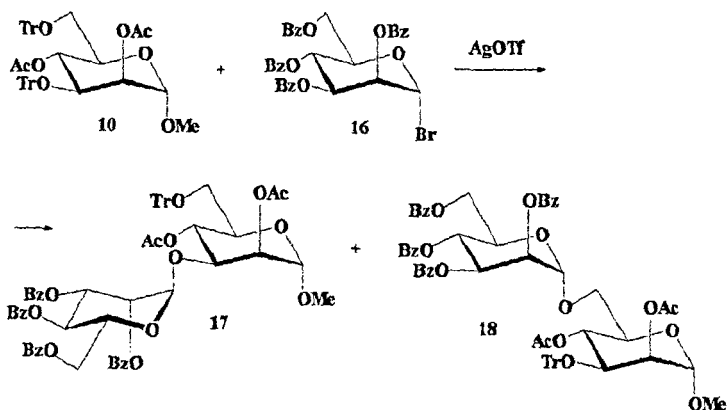
Синтез тритиловых эфиров маннобиозидов и маннотриозидов, предшественников

ВЫСШИХ МАННООЛИГОСАХАРИДОВ

Разнообразие структур, которые можно синтезировать с применением указанного выше гликозил-донора, будет определяться строением гликозил

цепторов. Для синтеза олигосахаридов с разной степенью разветвления необходимо было синтезировать не только моносахаридные гликозил-цепторы, но и олигосахаридные аналоги.

В качестве исходного соединения мы использовали метил-2,4-ди-*O*-ацетил-6-ди-*O*-тритил- α -D-маннопиранозид **10**. Было изучено его моно- и бис-гикозилирование такими гликозил-донорами, как 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-маннопиранозилбромид **3** (ацетобромманноза) и 2,3,4,6-тетра-*O*-бензоил- α -D-маннопиранозилбромид **16** (бензобромманноза). Реакция дитритилового эфира **10** с 1 экв. ацетобромманнозы **3** в условиях реакции Бредерера (CH_2Cl_2 , дифторметансульфонат (трифлат) серебра) дала хроматографически однородный продукт, который оказался, судя по данным спектроскопии ЯМР, смесью (1 \rightarrow 3)- и (1 \rightarrow 6)-связанных дисахаридов.



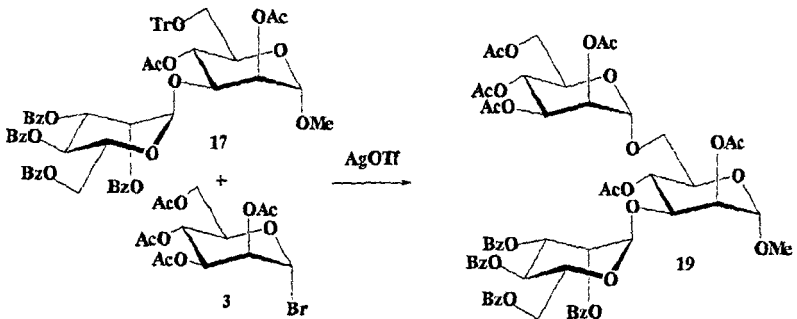
Смесь (1 \rightarrow 3)- и (1 \rightarrow 6)-связанных дисахаридов образуется и при гикозилировании дитритилового эфира **10** эквимольным количеством энзобромманнозы **16** в присутствии трифлата серебра, однако продукты реакции **17** и **18** можно было легко разделить хроматографией, их выходы составили 33 и 5% соответственно.

Можно отметить, что и в этих случаях сохраняется преимущественное гикозилирование первично-вторичного дитритилового эфира по вторичной нитилоксигруппе. Строение полученных дисахаридов доказано с помощью МР-спектроскопии.

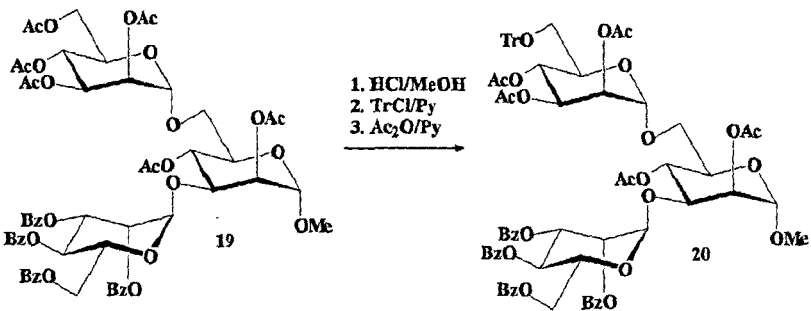
Полученные дисахаридные производные **17** и **18** содержат *O*-тритильную группу, а следовательно могут быть использованы как новые гликозил-акцепторы

в гликозилровании упомянутым выше трисахаридным гликозил-донором 5. Тогда 1-3-связанный дисахарид 17 был превращен в дальнейшем в пентасахарид. Кроме того, соединение 17 использовалось для синтеза трисахаридного гликозил-акцептора. Введение остатка D-маннопиранозы с *O*-ацетильными защитными группами делало возможным избирательно удалить эти группы полученных трисахаридах и затем провести тритилирование единственной первичноспиртовой группы.

Реакция тритилового эфира 17 с гликозилбромидом 3 в присутствии трифлата серебра привела к трисахариду 19 с выходом 56%.

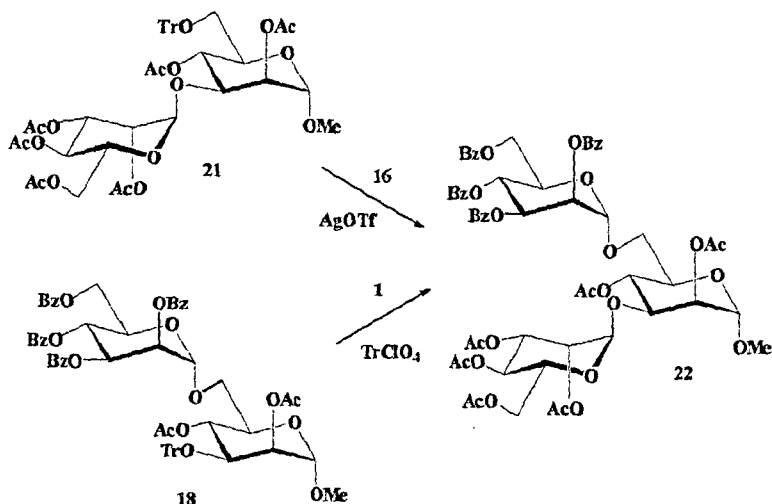


Его строение следовало из способа синтеза и подтверждено данными спектроскопии ЯМР.

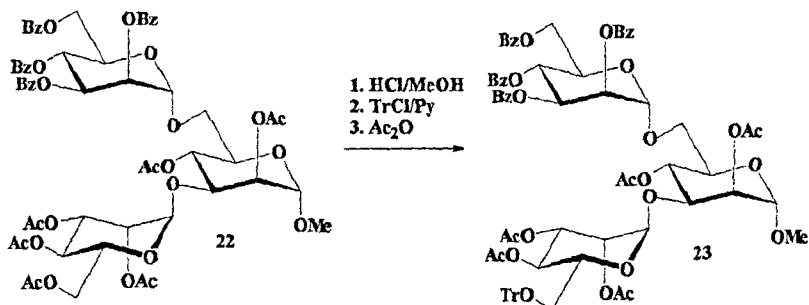


Трисахарид 19 был превращен в монотритиловый эфир 20. Для этого действием HCl/MeOH в соединении 19 избирательно удалили ацетильные защитные группы, не затрагивая бензоильные. Продукт *O*-деацетилировали тритилировали действием избытка TrCl в пиридине и без выделения

работывали избытком Ac_2O . Выход целевого тритилового эфира **20**, разделенного хроматографией, составил 75%, на три стадии.



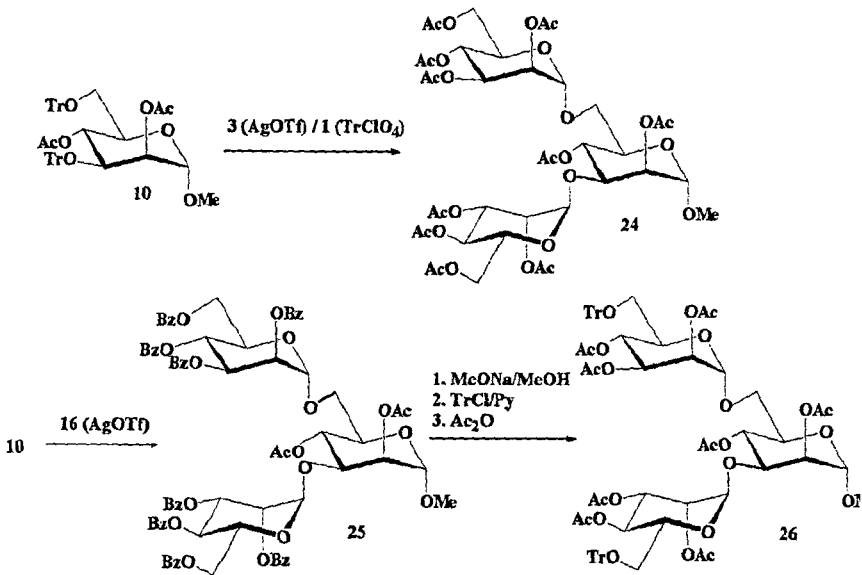
Преобразование тритилового эфира **18** в трисахарид **22**, изомерный трисахариду **19** было осуществлено гликозилированием этого тритилового эфира действием 1,2-цианоэтилиденевого производного маннозы **1** в стандартных условиях тритилцианоэтилиденевого конденсации. Выход трисахарида **22** составил 56%. То же соединение получено с близким выходом и при гликозилировании 6-тритилового эфира дисахарида **21** гликозилбромидом **16** в условиях реакции Бредерка.



Переход от сполна ацилированного трисахарида **22** к тритилому эфиру **23** осуществлен по той же схеме, которая была использована при синтезе тритилового эфира **20** (мягкий кислотный метанолиз, тритилирование и дегидрирование). Выход целевого продукта составил 56%.

Полученные эфиры метилманнобиозидов (**17** и **18**) и метилманнотриозид (**20** и **23**) содержат уходящую тритильную группу только на одном из концов остатков, что позволяет наращивать цепь по 3 либо 6 положени "восстанавливающего" маннозного остатка. Таким образом, эти гликози акцепторы являются предшественниками высших разветвленн олигоманнозидов, так сказать, "несимметричной" структуры. Для получен предшественников "симметричных" олигоманнозидов, в которых центральный остаток маннозы замещен одинаковым образом по О-3 и О-6, мы осуществи синтез 6',6"-дитритиловых эфиров метилманнотриозида **26** и этил-тиоманнотриозида **30**. Выбор последнего обусловлен принципиальн возможностью использовать тригликозид как гликозил-донор ли непосредственно, либо после превращения в другой гликозилирующий агент.

Схема 2

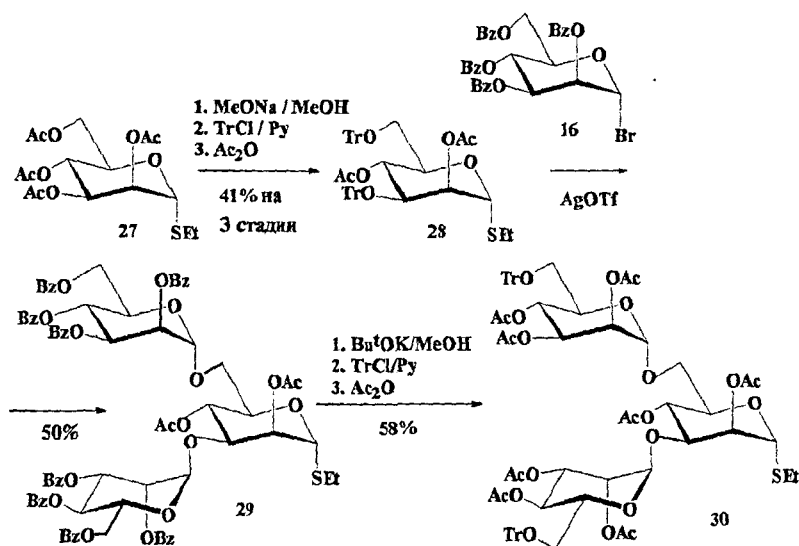


Предшественником "симметричных" олигосахаридов является дитритилов эфир **10** (Схема 2). Его бисгликозилирование такими гликозил-донорами к ацетобромманноза **3**, 1,2-*O*-(1-циано)этилиденное производное **1** и бензобромманноза **17** во всех случаях привело к трисахаридам, содержащи одинаковым образом защищенные концевые невосстанавливающие остат маннозы. Выходы метилтриозида **24** составили ~50% (из **3**) и 80% (из **1**).

Трисахарид **25** получен с выходом ~70% (Схема 2). Именно последний и был использован для синтеза дитритилового эфира **26**. Дезацелирование сполна защищенного трисахарида по Земплену, тритилирование свободного этилтриозида действием 3.5 экв. TrCl и ацетилирование привели к целевому родукту с выходом 50%.

Анализ спектров ЯМР ^1H метилтриозидов **19,20,22** и **23–26** показал, что сигналы аномерных протонов маннозных остатков с 1→3-связью находятся в более слабом поле, чем сигналы H-1 остатков 1→6-связью с теми же защитными группами. Та же тенденция наблюдается и в отношении сигналов аномерных томов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C . Ранее подобная закономерность аблюдалась для свободных манноолигосахаридов.

Синтез тиогликозидного аналога соединения **26**, дитритилового эфира **30**, ровели аналогичным образом.



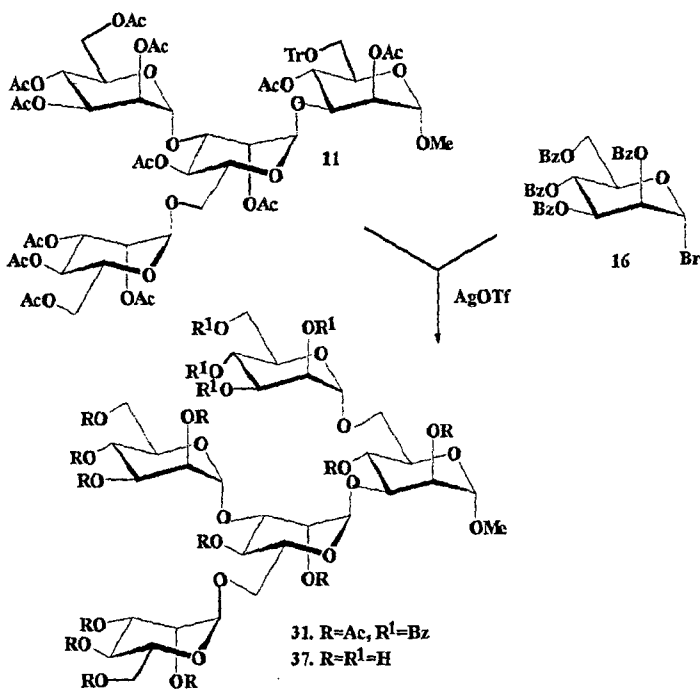
Вначале этил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-тио- α -D-маннопиранозид **27** :зацетилировали и свободный тиогликозид превратили в 3,6-дитритиловый эфир в условиях, предложенных для тритилирования метил- α -D-маннопиранозид, е. реакцией с 3 экв. TrCl в пиридине при 60°C в течение 18 часов. Из полученной деси продуктов дитритиловый эфир выделен колоночной хроматографией на

силикагеле и превращен в целевой диацетат **28** ацетилированием Ac_2O в присутствии DMAP. Его строение установлено с помощью ЯМР-спектроскопии.

Бисгликозилирование полученного дитритилового эфира **28** гликозилбромидом **16** в присутствии AgOTf как промотора привело к трисахариду **29**.

Дезацелирование сполна защищенного этилтиотриозида **29**, тритилирование ацетилирование привели к целевому дитритиловому эфиру **30**. Данные масс-спектрометрии подтверждают его молекулярную массу, а сходство (почти идентичность) спектра ЯМР ^1H со спектром дитритилового эфира **26** — его строение.

Блочный синтез разветвленных маннопента-, -гекса- и -нопаозидов



Синтез пентасахарида **31** был осуществлен по схеме (1+4), исходя из монохитилового эфира тетрасахарида **11**, который использовали в качестве гликозил-акцептора при конденсации с 2,3,4,6-тетра-*O*-бензоил- α -

ннопиранилбромидом **16** в присутствии трифлата серебра и 2,4,6-коллидина, выход продукта составил 47%.

Блочный синтез сполна защищенных олигозидов методом тритил-аноэтилиденной конденсации был осуществлен с использованием тритиловых иров **17,20,23,26,30** как гликозил-акцепторов и цианоэтилиденного оизводного **5** как гликозил-донора.

Гибкость стратегии синтеза несимметричных олигосахаридов, зличающихся характером замещения, иллюстрируется получением птасахарида **32**, и двух изомерных гексасахаридов (**33-34**).

При конденсации гликозил-донора **5** с дисахаридным акцептором **17** (3+2) в андартных условиях тритил-цианоэтилиденной конденсации был получен олна защищенный пентаозид **32**, изомерный пентасахариду **31**, с выходом 66% сле хроматографии.

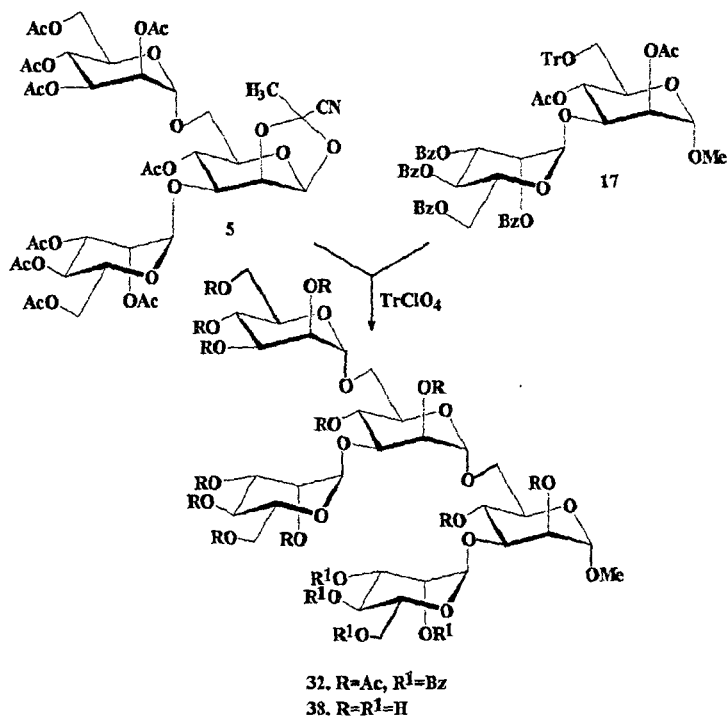


Схема 3

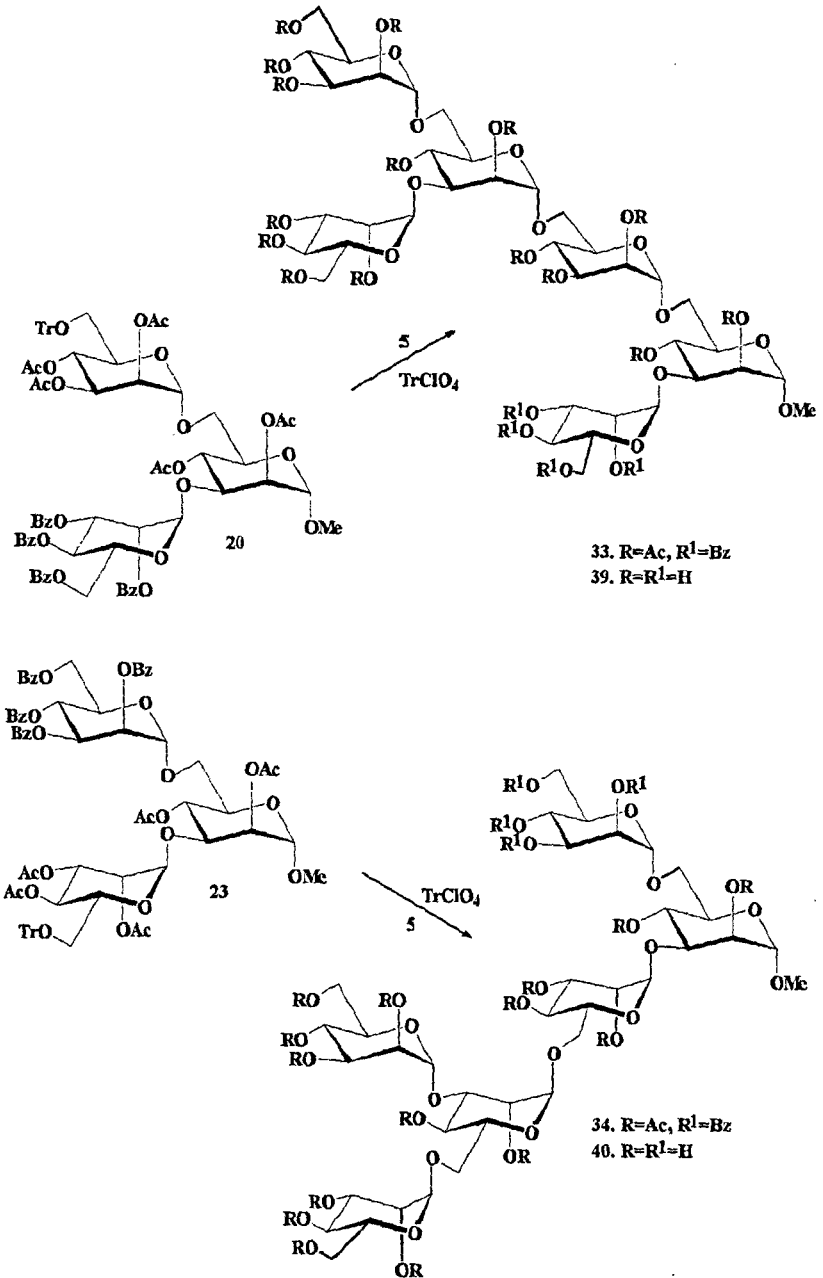
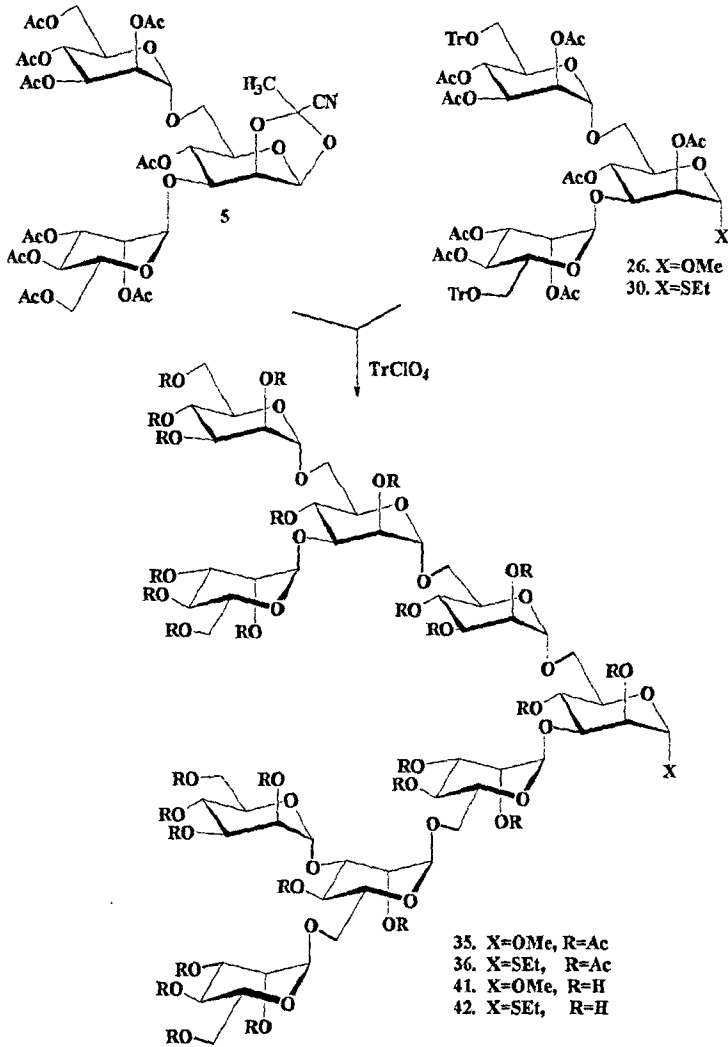


Схема 4



В аналогичных условиях тритил-цианоэтилиденовой конденсации икозилирование двух изомерных трисахаридных монотритиловых эфиров **20** и эквивалентным количеством цианоэтилиденового производного **5** привело к полна защищенным изомерным гексаозидам (**33**, 58%) и **34** (60%) (3+3)

(Схема 3). Полученные пента- и гексаозиды представляют собой несимметрично построенные олигосахариды, в которых моно- и три-(тетра-) сахаридные "концевые" остатки замещают 3 или 6 положение невосстанавливающего остатка маннозы.

Самые крупные олигосахариды, синтезированные в данной работе — энонасахариды **35** и **41**. При взаимодействии трисахаридного гликозил-донора **5** дитритиловыми эфирами метилманнозида **26** и этилтиоманнозида **30** (мольное соотношение 2:1) получены нонаозиды **35** (50%) и **36** (54%) (3x2+3 соответственно (Схема 4). Образование нонаозида **36** доказывает устойчивость алкилтиогликозидов в условиях тритил-цианозелиденовой конденсации является еще одним примером ортогонального гликозилирования. Эти соединения, также как и гептасахарид **13**, можно отнести к симметрично построенным олигосахаридам, в которых центральный остаток маннозы замещен одинаковым образом по положению 3 и 6 "центрального" остатка маннозы.

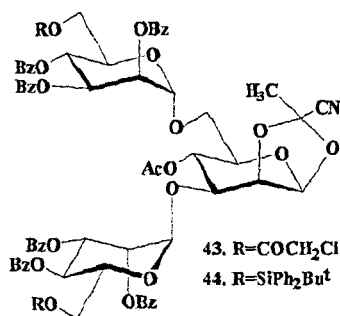
Удаление *O*-ацильных защитных групп в полученных олигосахаридов и Земплону привело к свободным гликозидам **9,15,37—42** с выходами, близкими количественным.

Строение всех полученных защищенных и свободных олигозидов следовало из метода их синтеза и было подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H ^{13}C , а также данными масс-спектрометрии.

В целом, спектры ЯМР могут служить надежной характеристикой синтезированных олигосахаридов, содержащих однотипные элементы структур. Удастся выявить не только общее количество аномерных атомов Н и С, но соотношение слабопольных (1-3-связь) и высокопольных (1-6-связь) сигналов. области резонанса аномерных атомов С отчетливо видны две группы сигналов: $\sim 103-104$ м.д. для 1-3-связанных и $\delta \sim 100-101$ м.д. для 1-6-связанных звеньев. Положение сигнала концевой невосстанавливающей звена достаточно консервативно: $\delta \sim 102$ м.д.

Таким образом, был осуществлен синтез изомерных тетра-, пента-гексасахаридов, а также гептасахаридов и нонасахаридов.

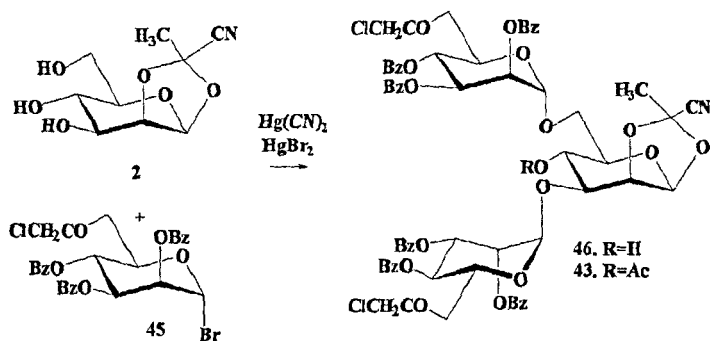
**Синтез избирательно защищенных цианоэтилиденных производных
разветвленного трисахарида**



Для перехода к структурам с большей степенью разветвления была начата разработка подходов к синтезу избирательно защищенных трисахаридных икозил-доноров. Мы осуществили синтез аналогов цианоэтилиденного оизводного 5, в положениях 6' и 6'' которого присутствуют хлорацетильные (3) и силильные (44) группы.

Синтез 4-O-ацетил-3,6-ди-O-(2,3,4-три-O-бензоил-6-O-хлорацетил-α-D-маннопиранозил)-1,2-O-[1-(экзо-циано)этилиден]-β-D-маннопиранозы

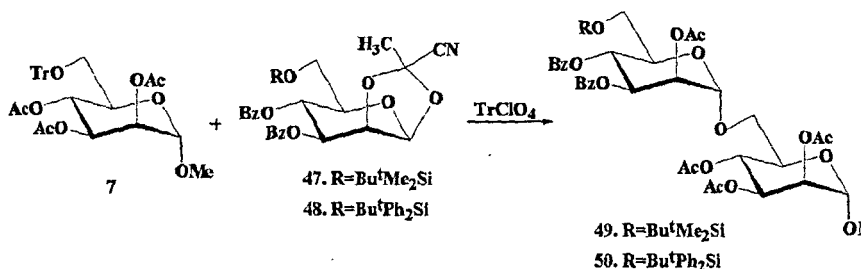
В синтезе соединения 43 использовали тот же подход, что и при получении производного 5. Бисгликозилирование триола 2 6-O-хлорацетил-2,3,4-и-O-бензоил-α,β-D-маннопиранозилбромидом 45 в присутствии солей ртути до трисахарид 46 с выходом 48%.



Для превращения полученного соединения в потенциаль-
трисахаридный гликозил-донор необходимо было провести ацелирова-
гидроксильной группы. Однако в условиях ацелирования действием Ac_2O в
и последующей обработки хлорацетильная группа оказалась лабильной, и вы-
продукта **43** не превышал 30%, поэтому мы решили отказаться от дальнейш
использования полученного соединения в пользу трисахарида **44**, содержащ
сильную защитную группу.

Синтез *трет*-бутилдифенил(диметил)силиловых эфиров цианоэтилиденов производных

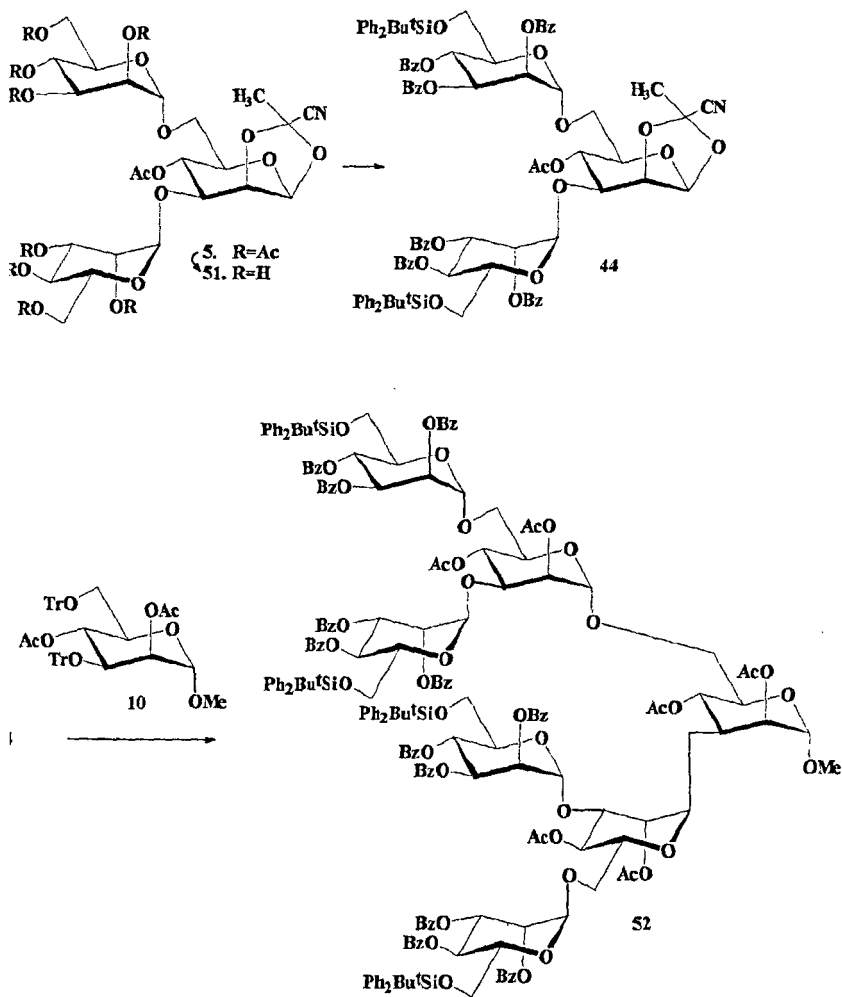
До сих пор соединения с силильными защитными группами
применялись в тритил-цианоэтилиденовой конденсации и устойчивость э
защитных групп в условиях реакции не была изучена. Поэтому
синтезировали модельные моносахаридные цианоэтилиденовые производные
и **48**, содержащие *трет*-бутилдиметилсилильную и *тр*.
бутилдифенилсилильную защитные группы, соответственно. Для этого свобод
цианоэтилиденовое производное **2** ввели в реакцию избирательн
силипирования действием ~1 экв. $\text{Bu}^t\text{Me}_2\text{SiCl}$ или $\text{Bu}^t\text{Ph}_2\text{SiCl}$ в ДМФА
присутствии триэтиламина и каталитических количеств ДМАР с последую
бензоилированием. Продукты реакции представляли собой 6-*O*-замещен
моносилильные производные **47** и **48**, выделенные с выходами 65 и 6
соответственно. Полученные соединения ввели во взаимодействие с тритило
эфиром **7** в стандартных условиях тритил-цианоэтилиденовой конденсации
результате реакции были выделены дисахарид **49** с выходом 36% и дисахарид
с выходом ~56%.



Наличие силильной группы в структурах соединений **47-50** хорошо согласуется
данными ЯМР спектроскопии.

з результатов гликозилирования следует, что *трет*-бутилдифенилсилильная защитная группа более устойчива по сравнению с *трет*-бутилдиметилсилильной условиях тритил-цианоэтилиденной конденсации. Таким образом, мы решили тановиться на синтезе трисахаридного гликозил-донора **44** с *трет*-тилдифенилсилильной защитой.

кема 5



Синтез цианоэтилиденного производного **44** предусматривал зацетилирование трисахарида **5**, избирательное силилирование двух первичных

спиртовых групп и бензоилирование (Схема 5). Удаление ацетильных защитных групп трисахаридного цианоэтиленового производного **5** проводили по методу Земплена (0.5M метилат натрия в смеси метанол-пиридин) в течение 15 мин. Продукт **51** был выделен с выходом 49%. Судя по данным ЯМР спектроскопии 4-О-ацетильная группа не удалялась в этих условиях. Избирательное силилирование трисахарида **51** проводили 2 экв. $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$ в ДМФА в присутствии триэтиламина и каталитических количеств DMAP. В результате последующего бензоилирования свободных гидроксильных групп бензоилхлоридом в пиридине был получен целевой продукт **44**. Его выход составил ~45%.

Мы исследовали гликозилирующую способность полученного трисахаридного цианоэтиленового производного **44** как гликозил-донора в стандартных условиях тритил-цианоэтиленовой конденсации. Гликозилирование дитритилового эфира **10** двукратным мольным количеством цианоэтиленового производного **44** привело с выходом 40% к производному разветвленного гептасахарида **52** (Схема 5), содержащему избирательно удаляемые *трет*-бутилдифенилсилильные защитные группы.

Строение полученного соединения доказано на основе данных ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Таким образом, силильная защитная группа устойчива в условиях тритил-цианоэтиленовой конденсации, следовательно, избирательно защищенный гликозил-донор **44** может быть использован для создания олигосахаридных последующих поколений.

В результате проведенной работы разработан новый подход к синтезу регулярных разветвленных олигосахаридов, содержащих повторяющийся трисахаридный фрагмент.

ВЫВОДЫ

1. Методом тритил-цианоэтиленовой конденсации синтезированы высокоразветвленные регулярные олигоманнозиды, содержащие остатки 3,6-замещенной маннозы.
2. Показана эффективность разветвленного трисахарида цианоэтиленового производного как гликозил-донора.
3. Осуществлен направленный синтез моно- и дитритиловых эфиров моно-, ди- и триманнозидов, служащих гликозил-акцепторами.

Путем конденсации разветвленного гликозил-донора с гликозил-акцепторами были получены защищенные изомерные тетра-, пента- и гексаманнозиды, а также гепта- и нонасахариды.

Синтезированы трисахаридные цианоэтилиденные производные с ацетильной и силильной защитными группами, осуществлен синтез пптасахаридов с избирательно удаляемыми защитными группами.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

1. L.V. Backinowsky, S.A. Nepogodiev, P.I. Abronina, Efficient synthesis of branched trimannosides, *Abstracts of the 8th Bratislava Symposium on Saccharides, Smolenice, Slovakia, 1998*, p 75.

2. Л.В. Бакиновский, П.И. Абронина, С.А. Непогодьев, **Направленный химический синтез манноолигосахаридов с (1-3),(1-6)-гликозидными связями**, *Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Санкт-Петербург 1998 (Тезисы докладов, т. 4, с. 7)*, изд. ПИК ВИНТИ, Москва, 1998.

3. P.I. Abronina, L.V. Backinowsky, S.A. Nepogodiev, A.S. Shashkov, J.F. Stoddart, **A highly efficient construction of nonasaccharide dendrons from branched trimannosides**, *Abstracts, Royal Society of Chemistry, Carbohydrate Group, Spring meeting, Birmingham, 1998*, p.

4. Л.В. Бакиновский, П.И. Абронина, С.А. Непогодьев, А.А.Грачев, Л.Кочетков, **Синтез высокоразветвленных олигоманнозидов. Сообщение 1. Синтез ацетата 3,6-ди-О-(α -D-маннопираозил)-1,2-О-[(1-циано)этилиден]- β -D-пиранозы, трисахаридного гликозил-донора**, *Изв. АН. Сер.хим.*, 8 (1998) 1631.

5. Л.В. Бакиновский, П.И. Абронина, Н.К.Кочетков, А.А.Грачев, **Тритил-ноэтилиденная конденсация как путь синтеза высокоразветвленных олигоолигосахаридов**, *Биорг. Химия*, 24 (1998) 715.

6. А.А. Kulminskaya, E.V. Eneyskaya, L.S. Isaeva-Ivanova, K.A.Shabalin, A.N. Mel'ev, L.V. Backinowsky, P.I. Abronina, K.N.Neustroev, **Enzymatic properties of α -mannosidase from *Trichoderma reesei***, *Protein and Peptide Letters*, 5 (1998) 163.

7. L.V. Backinowsky, P.I. Abronina, S.A. Nepogodiev, A.A.Grachev, N.K. Kochetkov, **thesis of Highly Branched Oligomannosides. 3. Synthesis of Trityl Ethers of Mannobiosides Mannotriosides as Precursors for Higher Mannooligosaccharides**, *Polish J. Chem.*, 73 (1999) 955.

Работа поддержана проектами Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 96-03-34354 и 99-03-32907) и Грантом поддержки ведущих научных школ (грант № 96-15-97380).