

УДК 547,455; 547.233

УСПЕХИ СИНТЕТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ГЛИКОЗАМИНИДОВ

С. Э. Зурабян и А. Я. Хорлин

Обобщен и систематизирован материал по методам построения гликозаминидной связи в синтезе алкил-, арилгликозаминидов и олигосахаридов, содержащих 2-амино-2-дезоксигликозильные остатки.

Библиография — 229 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1865
II. Синтез алкил- и арилгликозаминидов	1866
III. Реакция Кенигса — Кнорра и ее модификации в синтезе гликозаминидов	1867
IV. 2-Замещенные глико [2',1':4,5]-2-оксазолины	1884
V. Оксазолиновый синтез 1,2- <i>транс</i> -2-ацетамидо-2-дезоксигликозидов	1889
VI. Стереоспецифический синтез 1,2- <i>цик</i> -гликозаминидов	1894
VII. Ферментативный синтез олигосахаридов аминосахаров	1897
VIII. Синтез S- и N-гликозаминидов	1898

I. ВВЕДЕНИЕ

Аминосахара, и в первую очередь 2-амино-2-дезоксигексозы, играют существенную роль в процессах жизнедеятельности, являясь важными структурными компонентами полисахаридов и смешанных биополимеров. Центральным вопросом химии биополимеров, содержащих остатки аминосахаров, является вопрос о природе химической связи, соединяющей мономерные звенья макромолекул. Поскольку в полисахаридах и других углеводсодержащих полимерах остатки аминосахаров связаны, как правило, гликозаминидной связью, разработка методов ее построения и исследование свойств этой связи являются важнейшей задачей химии аминосахаров.

В обзоре рассматриваются методы синтеза гликозаминидов, включающие образование новой гликозаминидной связи, но не химические превращения гликозидов и олигосахаридов, проходящие без образования гликозидных связей. Методы построения гликозаминидной связи рассматриваются в обзоре с позиции основных требований, предъявляемых к гликозидному синтезу вообще, а именно: 1) реакция должна характеризоваться структурной и стерической направленностью; 2) ввиду лабильности применяемых защит «агликоновой» компоненты реакция должна протекать в достаточно мягких условиях; 3) защитные группировки гликозилирующего агента должны быть достаточно стабильными в условиях реакции гликозилирования и вместе с тем легко и избирательно удаляться в конечных продуктах без изменения их структуры.

С химической точки зрения синтез гликозидов 2-амино-2-дезоксисахаров представляет особый интерес, так как он имеет ряд существенных отличий от гликозидного синтеза с нейтральными сахарами и другими аминосахарами. Эти различия обусловлены расположением аминогруппы в непосредственной близости к гликозидному центру.

В обзоре мы обобщили те работы, в которых закладывались основы метода синтеза гликозаминидов, исследованы закономерности реакций

или внесены существенные усовершенствования в уже известные методы. При этом главное внимание уделено синтезу N-ацетилгликозаминидов, в том числе олигосахаридов, содержащих N-ацетилгликозаминидные остатки, поскольку в большинстве случаев аминосахара встречаются в природе в виде N-ацетильных производных.

Вопросам гликозаминидного синтеза уделялось внимание в обзорах¹⁻³, однако интенсивное развитие этой области химии углеводов, особенно синтетической химии олигосахаридов аминосахаров, побудило нас к написанию настоящего обзора, который охватывает литературу до середины 1973 г.

II. СИНТЕЗ АЛКИЛ- И АРИЛГЛИКОЗАМИНИДОВ

1. Алкоголиз моносахаридов

Метод Фишера, широко применяющийся в синтезе алкилгликозидов нейтральных сахаров, используется иногда для получения смеси аномерных гликозидов N-защищенных 2-амино-2-дезоксисахаров. Так, обработка N-ацетил-D-глюкозамина спиртами в присутствии хлористого водорода, *p*-толуолсульфокислоты, ионообменных смол (в H⁺-форме) или кислот Льюиса⁴⁻¹³ приводит к смеси алкил-2-ацетамидо-2-дезокси- α - и β -D-глюкопиранозидов, в которой преобладают α -аномеры. Гликозилирование N-ацетил-D-глюкозамином бензилового спирта также приводит к смеси аномерных гликозидов, из которой выделяют бензил-2-ацетамидо-2-дезокси- α -D-глюкопиранозид¹⁴⁻¹⁶, используемый в синтезе многочисленных производных 2-амино-2-дезоксисахаров. Обработка N-ацетил-D-галактозамина (или его ацетата) низшими спиртами дает аналогичные результаты^{11, 17-19}. Поскольку галактозаминиды, независимо от природы агликона, образуются в тех же условиях, что и глюкозаминиды, их синтез в дальнейшем мы не будем уделять специального внимания.

2-Амино-2-дезоксисахара со свободной аминогруппой не образуют гликозидов в условиях синтеза по Фишеру вследствие электростатического отталкивания группой NH₃⁺ катионных групп от гликозидного центра⁴.

2. Синтез арилгликозаминидов по Хельфериху

В синтезе арилгликозаминидов использовался метод Хельфериха (см. обзор²⁰), заключающийся в сплавлении перацетилированных аминосахаров с фенолами в присутствии катализитических количеств *p*-толуолсульфокислоты или хлористого цинка²⁰⁻²⁵. *p*-Толуолсульфокислота катализирует образование преимущественно 1,2-транс-гликозаминидов, тогда как в присутствии хлористого цинка образуется смесь аномерных арилгликозаминидов. Этот метод мало пригоден для синтеза гликозаминидов со сложным по структуре агликоном и в особенности для гликозилирования лабильных соединений.

3. Действие алкилирующих агентов

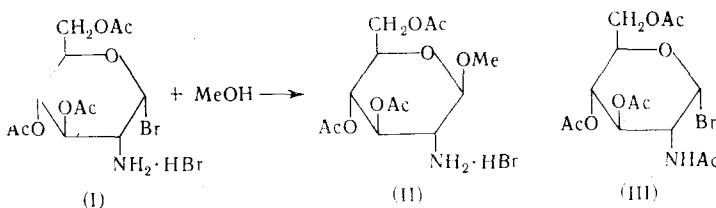
N-Ацетил-D-глюкозамин (или его ацетат) реагирует с иодистым метилом в диметилформамиде (ДМФ) в присутствии окиси и гидроокиси бария, превращаясь в метил-2-ацетамидо-3,4,6-три-O-метил-2-дезокси- β -D-глюкопиранозид²⁶. При алкилировании производных N-ацетил-D-глюкозамина диметилсульфатом, в зависимости от условий реакции, образуются производные, как α -, так и β -D-гликозидов^{27, 28}. Очень мягкий

способ алкилирования предложили Кун и Баер²⁹ — обработка N-ацетил-D-глюкозамина, а также его N-формильного и N-бензилоксикарбонильного аналогов, диазометаном в водном метаноле приводит к метил- β -D-гликозидам. Приведенные здесь способы носят частный характер и их препаративная ценность, по-видимому, невелика.

III. РЕАКЦИЯ КЕНИГСА — КНОРРА И ЕЕ МОДИФИКАЦИИ В СИНТЕЗЕ ГЛИКОЗАМИНИДОВ

1. Ацилгалогенозы аминосахаров в реакции Кенигса — Кноррса

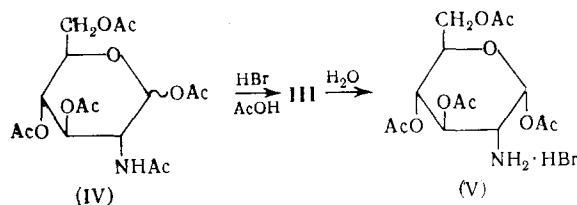
Реакция Кенигса—Кнорра (см. обзоры^{20, 30, 31}), основанная на взаимодействии ацилгалогеноз со спиртами и фенолами в присутствии акцепторов галоидводорода, нашла широкое применение и в синтезе гликозаминидов. (Сведения об ацилгалогенозах ряда 2-амино-2-дезоксисахаров, накопленные к настоящему времени, суммированы в табл. 1.) Еще в 1911 г. было показано³², что бромгидрат 2-амино-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезокси- α -D-глюкопиранозилбромида (I) в реакции с метанолом превращается в бромгидрат гликозида (II).



Однако бромиды полностью ацетилированных 2-амино-2-дезоксисахаров существенно отличаются от бромидов соответствующих нейтральных аналогов³¹, поэтому на структуре и свойствах ацилированных бромидов и хлоридов 2-амино-2-дезоксисахаров следует остановиться особо.

Бромид (I) и соответствующий ему хлорид являются вполне устойчивыми соединениями и напоминают ацилгалогенозы нейтральных гексапираноз. По сравнению с тетра-*O*-ацетил- α -*D*-глюкопиранозилбромидом бромид ацетилированного *D*-глюказамина (III) обладает существенно большей реакционной способностью. Это объясняется тем, что при гетеролизе связи С—Br ацетамидная группа при С-2 принимает большее соучастие в образовании с атомом С-1 устойчивого внутримолекулярного циклического производного, чем ацетоксильная группа при С-2 в производном *D*-глюкозы. Реакционная способность может быть понижена (и, следовательно, повышена стабильность ацилгалогеноз) путем увеличения электроотрицательности заместителей в ациламидной группе.

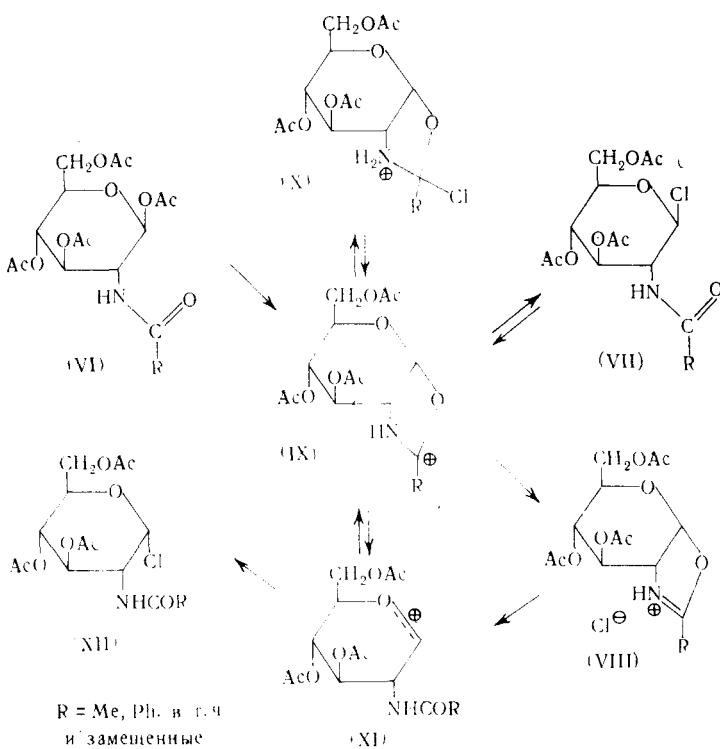
Чрезвычайная чувствительность к влаге бромида (III) долгое время служила препятствием для его выделения в индивидуальном состоянии. При действии бромистого водорода в уксусной кислоте на ацетат (IV) вместо ожидаемого бромида (III) был выделен⁴, как было показано позже³³⁻³⁵, бромгидрат (V).



Однако бромид (III), образующийся в этой реакции, а также получающийся в аналогичных условиях бромид *D*-галакто-ряда¹⁹, были без очистки использованы в гликозаминидном синтезе, о чем будет сказано ниже. Лишь много позже удалось получить бромид (III) в индивидуальном состоянии действием лимитированного количества бромистого водорода в уксусной кислоте на ацетат (IV) при соблюдении мер предосторожности в отношении контакта продукта с влагой³⁶ (ср. ³⁷).

Осава³⁸ дает подробную характеристику процессов, происходящих при действии хлористого водорода, четыреххлористого титана или хлористого алюминия на 1,2-*транс*-ацетилированные производные 2-амино-2-дезоксисахаров (VI). Вначале происходит быстрое элиминирование ацетоксигруппы при C-1 с соучастием соседней ациламидной группы, что

Схема 1



приводит к нестабильному β -*D*-гликозилгалогениду (VII). На этой стадии N-ароильное производное быстро стабилизируется за счет образования соли оксазолинового производного (VIII), в котором связь $C=N$ сопряжена с ароматическим ядром. Если R представляет собой алкильную группу, то образовавшийся промежуточный катион (IX) может реагировать с галоидводородом, давая оксазолидиниевый катион (X). Сильные электроотрицательные ацильные остатки, такие как *p*-нитробензоил или хлорацетил, благоприятствуют быстрому образованию оксониевого иона (XI) — прямого предшественника α -*D*-гликозилгалогенида (XII) (см. схему 1). Смесь аномерных ацетатов реагирует с бромистым водородом в уксусной кислоте более сложным образом³⁶.

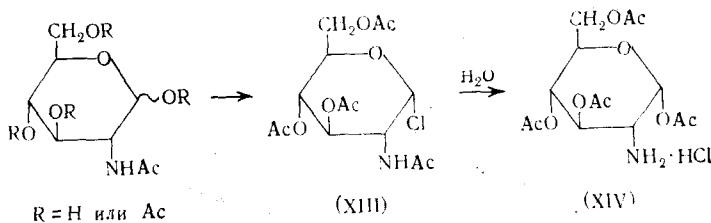
Устойчивость ацилированных бромидов 2-амино-2-дезоксисахаров может быть повышена не только введением электроотрицательных заместителей в ациламидную группу, но и путем введения арильных или арил-

алкилиденовых заместителей в аминогруппу 2-амино-2-дезоксисахаров, поскольку такие группировки при С-2 не способны к образованию промежуточного циклического катиона. Так были получены О-ацилированные α -D-гликозилбромиды со следующими N-защитными группами: бензоильной^{39, 40}, *p*-толуолсульфонильной^{41, 42}, бензилсульфонильной⁴³, 2,4-динитрофенильной⁴⁴⁻⁴⁶, дифенилfosфорильной⁴⁷, аниилиденовой⁴⁷, бензилоксикарбонильной⁴⁷, трифторацетильной^{48, 49}, дихлорацетильной⁵⁰⁻⁵² и некоторыми другими^{47, 49, 53-58}. Эти соединения далее были использованы в синтезе гликозаминидов.

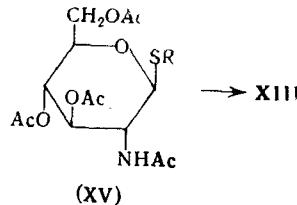
Стабильность ацилгалогеноз ряда 2-амино-2-дезоксисахаров зависит также от природы атома галоида и увеличивается в ряду $\text{Br} < \text{Cl} < \text{F}$. Иодиды до сих пор неизвестны, а фториды настолько мало активны, что могут быть дезацетилированы в присутствии метилата натрия с сохранением связи C—F⁴².

Среди хлоридов аминосахаров наибольший интерес представляют перацетилированные 2-амино-2-дезокси- α -D-гликозилхлориды, образующиеся при действии на 2-ацетамило-2-дезоксисахара (или их ацетаты) хлористого водорода^{34, 54, 59-62}, хлористого ацетила^{63, 64} или обоих реагентов⁶⁵, а также четыреххлористого титана^{19, 33, 54}. Этими способами были получены и хлориды ди- и трисахаридов N-ацетилированных аминосахаров^{62, 65, 66}.

Хлорид (XIII) является достаточно устойчивым соединением и лишь медленно превращается в хлоргидрат (XIV), что позволяет выделять его даже при использовании влажных растворителей^{33, 34, 38}.



Другой способ получения ацетилированных гликозаминалхлоридов⁶⁷, включая и фуранозилхлориды⁶⁸, заключается в хлорировании S-замещенных 1-тиоаналогов (XV, R=Et, CSOEt, COMe) (ср.⁶⁹), например:



Однако с препаративной точки зрения этот способ вряд ли может конкурировать с рассмотренным выше.

Использование стабильного бромида (I) в синтезе гликозаминидов ограничено лишь получением гликозидов низших спиртов³² и некоторых фенолов⁷⁰ из-за низкой растворимости I в растворителях, применяемых в реакции Кенигса—Кнорра. При использовании неустойчивых бромидов ацетилированных аминосахаров (которые, как правило, не выделялись в индивидуальном состоянии) или стабильных, но недостаточно реакционноспособных хлоридов были получены 2-ацетамило-2-дезокси- β -D-глюкопиранозиды и β -D-галактопиранозиды низших спиртов^{19, 34, 60, 63, 71, 72}.

ТАБЛИЦА 1
Ацилгалогенозы ряда 2-амино-2-дезоксисахаров

Структуры	Выход ^a , %	Т. пл., °C	$[\alpha]_D^0$ и б растворитель	Ссылки на литературу
1	2	3	4	5
<i>Гликозилхлориды</i>				
3,4-Ди-О-ацетил-2-дезокси-2-нитрозо- α-D-ксилофуранозилхлорид, димер	90	102—106	+164 X	171
2-Амино-2-дезокси-α-D-глюкопирано- зилхлорид				
3,4,6-три-О-ацетил- хлоргидрат	—	161—163 р. ^b	+146 X	67
N-ацетил-	86	125—126 р.		54
		133—134 р.	+120 X	59
	69	133—134 р.	+118 X	34
β-аномер	60	сиrop	+20 X	38
N-бензоил-	53	124—127	+36 II—B	135
N-бис-(4-нитробензил)-фосфорил-	80	148—149	+39 X	47
N-(3,5-динитробензойл)-	70	144	+133 X	220
N-дифенилфосфорил-	90	125—126	+97 X	47
N-(4-метоксибензойл)-	11	137 р.	+153 X	38
N-(4-нитробензойл)-	86	105—107	+152 X	38
2-нитрозоаналог, димер	80	129—130	+149 X	171, 172
N-пропионил-	64	122—124	+132 A	75
N,N-сукцинил-, β-аномер	61	132—134	+21 X	38, 84
N-(p-толуолсульфонил)-	67	139—141	+107 X	221
	80	138	+107 X	57
		139—140	+103 X	221
N-метил-	66	149	+62 X	38, 57
N,N-фталоил-, β-аномер	86	154	+28 Б	58
N-хлорацетил-	61	143 р.	+116 X	38
3,4,6-три-О-бензоил-N-ацетил-	45	128—130		206
2-Амино-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезокси- α-D-галактопиранозилхлорид				
N-ацетил-	43	131—136 р.	+134 X	19
		130	+138 X	73
2-нитрозоаналог, димер	84	128—131	+128 X	171
2-Ацетамидо-3,4-ди-О-ацетил-2,6- дизокси-α-D-глюкопиранозилхлорид	71	145 р.	+153 X	222
2-Ацетамидо-4-O-(2-ацетамидо-3,4,6- три-О-ацетил-2-дезокси-β-D-глюкопи- ранозил)-3,6-ди-О-ацетил-2-дезокси-α- D-глюкопиранозилхлорид	66	208—209 р.	+41 X	93
	60	202—204 р.	+34 X	65
O-(2-Ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2- дезокси-β-D-глюкопиранозил)-(1 → 4)- O-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2- дезокси-β-D-глюкопиранозил)-(1 → 4)- 2-ацетамино-3,6-ди-О-ацетил-2-дезокси- β-D-глюкопиранозилхлорид	34	169 р.	+33 X	66
<i>Гликозилбромиды</i>				
2-Амино-2-дезокси-α-D-глюкопирано- зилбромид				
3,4,6-три-О-ацетил- бромгидрат	—	82—83	+75 X	37
	85	149—150 р.	+148 A	32
		149—150	+151 A	47, 223
N-ацетил-	10	116—118	+86 X	37
	30	90 р.	+148 X	36
N-бензилоксикарбонил-	33	97—98	+146 X	47
N-бензилсульфонил-	72	65—75	+89 X	43

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

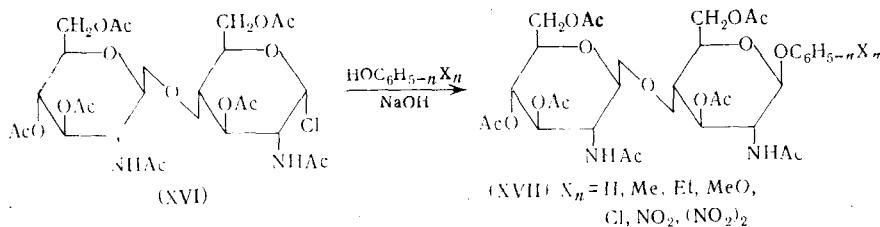
1	2	3	4	5
<i>Гликозилбромиды</i>				
N-дифенилфосфорил-	91	126—127	+125 X	47
N-(4-метоксибензилиден)-	64	112—114	+217 X	47
N-(p-толуолсульфонил)-	83	148	+64 X	41
	83	148 р.	+134 X	42
N-трифторацетил-	74	95—97		48
	92	96	+126 X	49
N-фенилкарбамоил-	70	105 р.	+137 X	56
N,N-фталоил-, β-аномер	48	136—137	+51 X	55,57
	50	130	+18 Б	58
N-(2,4-динитрофенил)-				
3,4-ди-O-ацетил-6-O-метил-	78	135	+28 X	92
3,6-ди-O-ацетил-4-O-метил-	70	150—152	+68 X	92
4,6-ди-O-ацетил-3-O-метил-	—	аморфн.	-5 X	92
3,4,6-три-O-ацетил-	97	162—164 р.	+46 X	44—46
3,4,6-три-O-бензоил-	70	150 р.	+68 X	84
	94	143 р.	+119 X	85
бромгидрат	81	163 р.	+71 Т	85
N-бензилоксикарбонил-	47	102—104	+105 X	85
N-бензоил-	86	126 р.	+127 X	40
	88	128	+125 X	39,85
N-дихлорацетил-	85	125—127	+89 X	51
<i>2-Амино-2-дезокси-α-D-галактопирано-зилбромид</i>				
3,4,6-три-O-ацетил-, бромгидрат	76	144—148 р.	+160 X	224
3,4,6-три-O-бензоил-N-дихлор-ацетил-	—	аморфн.		52

^a Выходы приведены только на стадию введения атома галоида, не считая стадию введения N-заместителя.

6 В этой и последующих таблицах приняты следующие сокращения: А—ацетон, Б—бензол, В—вода, Д—диметилформамид, М—метанол, Н—нитрометан, П—пиридин, Т—тетрагидрофуран, Х—хлороформ.

фенолов^{34, 60, 65, 73-77}, монотерпеновых^{78, 79}, стероидных⁸⁰ и некоторых других спиртов^{59, 81, 82}. Различные монофункциональные гидроксилсодержащие соединения подвергались гликозилированию бромидами с иными N-защитными группами^{38-48, 55-57, 83-92}. И хотя выходы целевых продуктов в этих случаях повышались, использование бромидов с несочетающимися заместителями при C-2 приводило в ряде случаев^{45, 89, 92} к смеси аномерных гликозидов.

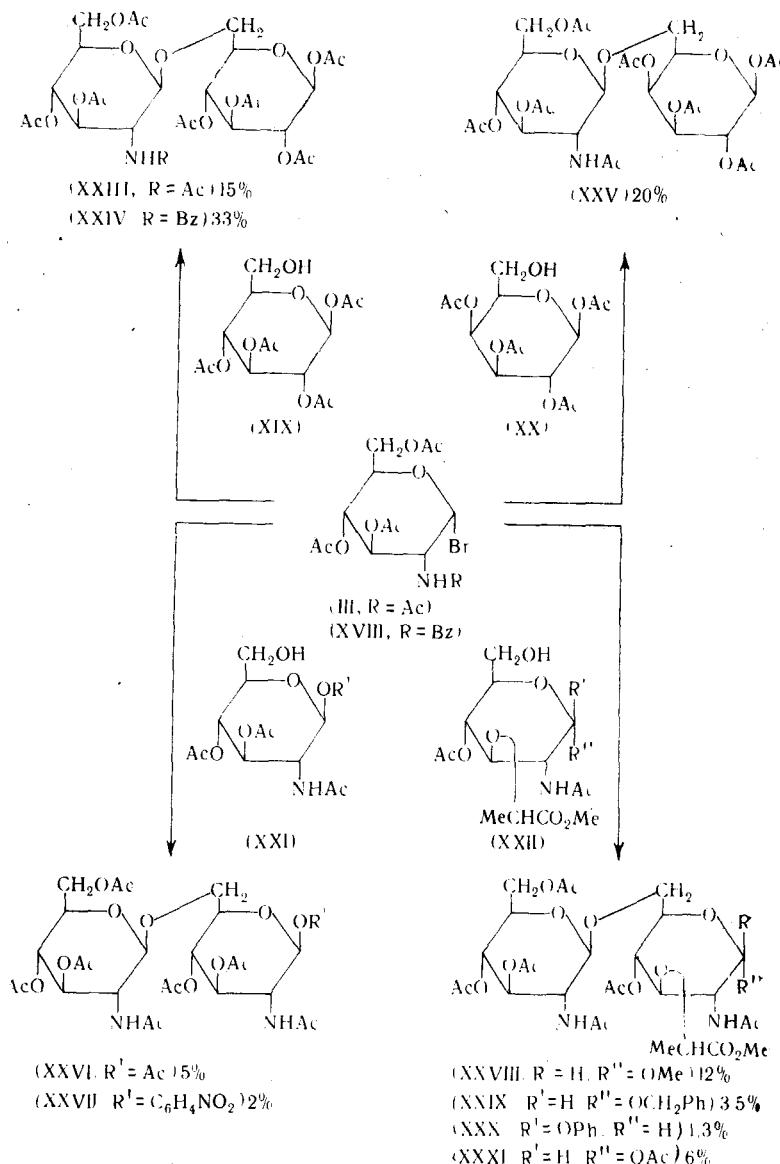
Стерическая направленность гликозилирования является, по-видимому, ключевой проблемой гликозидного синтеза. Сам факт выделения того или иного аномера из реакционной смеси (зачастую весьма сложной, особенно в случае гликозидов со сложным по структуре агликоном)



еще не доказывает стереоспецифичности реакции. И поскольку лишь при подробном анализе всех продуктов реакции можно однозначно ответить на этот вопрос, то к данным по стереоспецифичности гликозилирования следует относиться с осторожностью.

Для получения алкил- или арилгликозидов олигосахаридов, содержащих на восстановливающем конце 2-ацетамидо-2-дезокси- β -D-глюкопиранозильные остатки, также использовался метод Кенигса—Кнорра^{62, 72} или его модификации. При действии хлорида дисахарида (XVI) на фенолы были получены ацетаты арил- β -хитобиозидов (XVII)^{65, 86, 93–95}.

Схема 2

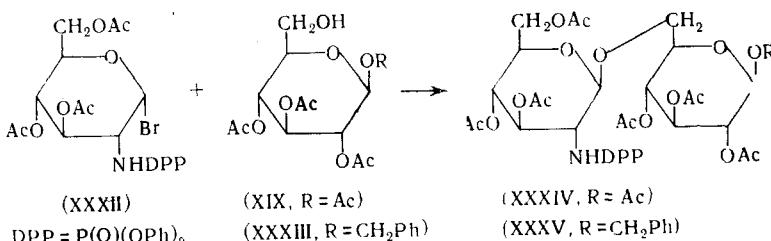


2. Синтетические олигосахариды *

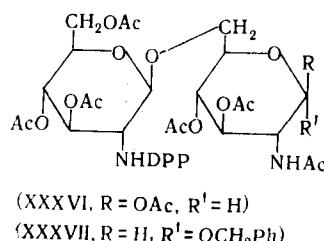
Из известных методов синтеза ди- и олигосахаридов в синтезе олигосахаридов с 2-ацетамино-2-дезоксигликопиранозильными остатками единственными долгое время оставались лишь методы, основанные на реакции Кенигса — Кнорра и ее различных модификациях. При действии свежеприготовленного раствора бромида (III) ³³ или его N-бензоильного аналога (XVIII) на частично замещенные производные D-глюкозы (XIX) ^{97, 98}, D-галактозы (XX) ⁹⁷, N-ацетил-D-глюкозамина (XXI, R' = ацетил или p-нитрофенил) ^{93, 99} и N-ацетилмурамовой кислоты (XXII) ^{12, 100-102} в условиях реакции Кенигса—Кнорра был синтезирован ряд производных дисахаридов (XXIII)—(XXXI) с β -(1→6)-гликозаминидными связями между моносахаридными звеньями. При использовании бромида (III) с невысоким выходом был получен также ацетат невосстановливающего дисахарида — 2,2'-диамино-2,2'-дидезокси- β , β -трегалозы ³³.

Следует отметить, что во всех случаях выходы целевых соединений были существенно ниже, чем при гликозилировании тех же (или подобных) агликоновых компонент ацилгалогенозами нейтральных сахаров по методу Кенигса—Кнорра.

В связи с высокой лабильностью бромида (III), явившейся причиной низких выходов производных дисахаридов (XXIII—XXXI) (схема 2), впоследствии в синтезе дисахаридов были использованы более устойчивые гликозилгалогениды. Зервас и Констас ⁴⁷ первыми применили стабильный бромид (XXXII) в синтезе дисахаридов и при проведении реакции в присутствии цианистой ртути получили защищенный дисахарид (XXXIV) с выходом 60 %. Аналогичное производное дисахарода (XXXV) было синтезировано позднее ¹⁰³ с тем же выходом гликозилированием (XXXIII).



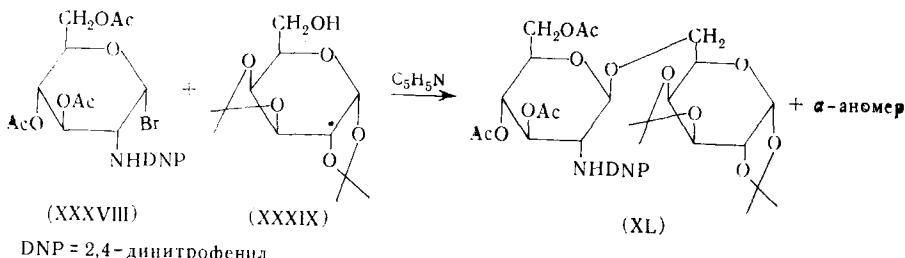
Удовлетворительные результаты на стадии гликозилирования были получены ¹⁰⁴ при действии бромида (XXXII) на частично защищенные производные N-ацетил-D-глюкозамина со свободной гидроксильной группой при C-6. Выход продуктов гликозилирования (XXXVI) и (XXXVII) составил 41—65 %.



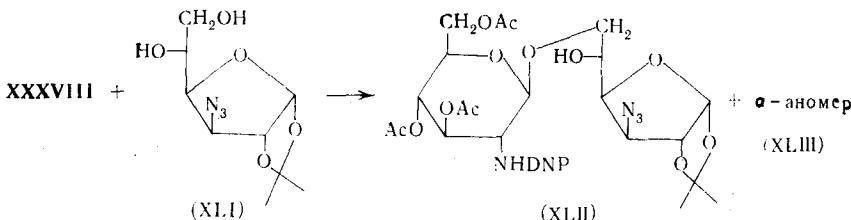
* См. табл. 2, суммирующую сведения о синтетических олигосахариках и их производных.

Дифенилfosфорильная группа удаляется либо каталитическим гидрированием в присутствии платины¹⁰⁷, либо (менее эффективно) щелочным гидролизом¹⁰³.

При действии бромида (XXXVIII) на 1,2;3,4-ди-О-изопропилиден- α -D-галактопиранозу (XXXIX) гликозилирование протекает нестереоспецифично и зависит от природы растворителя и акцептора бромистого водорода^{105, 106}. Как и при синтезе алкилгликазамиnidов из бромида (XXXVIII)⁸⁹, в присутствии пиридина образуется преимущественно (30%) α -аномер и лишь 15% β -связанного дисахарида (XL). При проведении реакции в присутствии карбоната серебра был выделен только β -аномер (XL) с выходом 29%. Динитрофенильная группа была удалена действием анионитов в основной форме⁴⁶.



Гликозилирование соединения (XLI) бромидом (XXXVIII) в присутствии солей ртути также привело¹⁰⁷ к смеси аномерных производных дисахаридов (XLII) и (XLIII) с общим выходом 50% и соотношением аномеров 1 : 3. С другой стороны, при гликозилировании соединения (XLI) 3,4,6-три-O-ацетил-2-дезокси-2-трифторацетамидо- α -D-глюкопиранозилбромидом в присутствии цианистой ртути был выделен¹⁰⁷ лишь единственный дисахарид, аналогичный XLII.

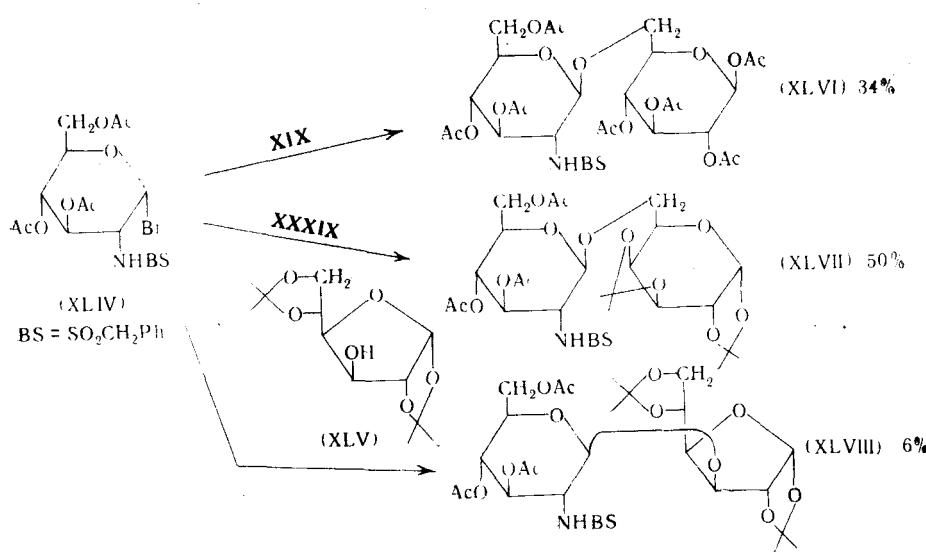


Описано⁴³ использование в качестве гликозилирующего агента в реакции Кенигса — Кнорра бромида (XLIV). Были получены производные дисахаридов (XLVI) — (XLVIII), в которых бензилсульфонильная группа удалялась катализитическим гидрированием в присутствии никеля Ренея (схема 3).

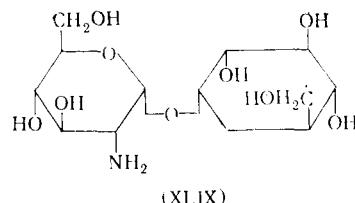
Таким образом, уже на примерах синтеза дисахаридов с $(1 \rightarrow 6)$ -связью было показано преимущество стабильных гликозилбромидов с электроотрицательными и другими заместителями в аминогруппе, заключающееся в существенном повышении выхода продуктов гликозилирования. Но в то же время препаративная ценность такого пути снизилась многостадийностью, особенно при получении N-ацетилированных аналогов дисахаридов, а в ряде случаев и утратой стереоспецифичности гликозилирования.

Из немногочисленных синтетических невосстанавливющих дисахаридов, содержащих 2-амино-2-дезоксисахара, следует упомянуть трегалозамин (XLIX), полученный¹⁰⁸ взаимодействием 3,4,6-три-O-ацетил-2-

Схема 3



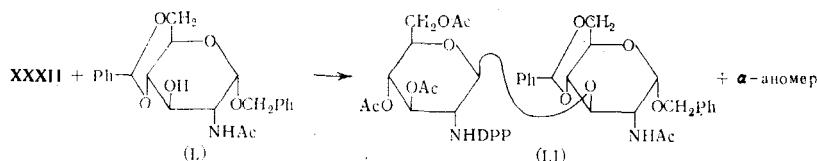
дезокси-2-(*p*-метоксибензилиденамино)- α -D-глюкопиранозилбромида с 2,3,4,6-тетра-O-бензил-D-глюкопиранозой с выходом 18% после удаления защитных групп.



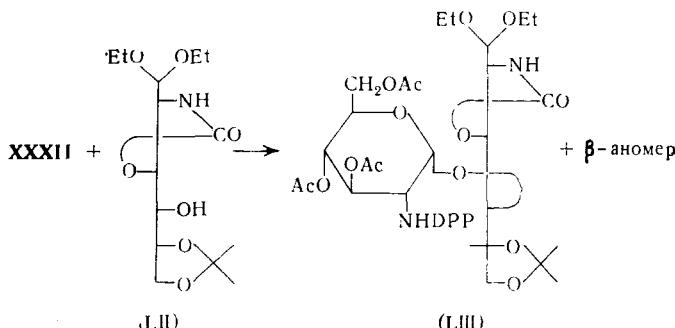
(XLIX)

В проблеме гликозилирования вторичных гидроксильных групп сахаридов трудности долгое время были вызваны не только отсутствием эффективных гликозилирующих агентов в ряду аминосахаров, но и ограниченным выбором «агликоновых» компонент с достаточно реакционными гликозилируемыми функциями. Эта проблема была решена, с одной стороны, использованием в качестве гликозилирующих агентов стабильных бромидов. С другой стороны, в ряде исследований были недавно предложены «агликоновые» компоненты — производные пиранозных^{51, 109–113} и ациклических^{114–116} форм моносахаридов, в которых гидроксильные группы, особенно при C-4, обладают большей реакционной способностью, чем в пиранозной форме в конформации C-1.

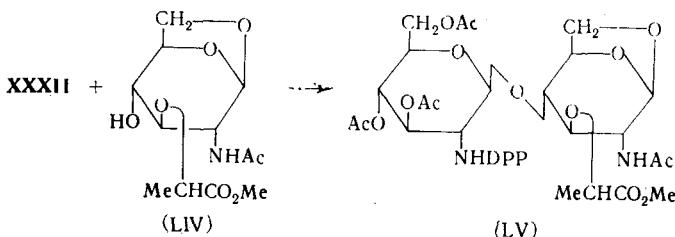
При конденсации бромида (XXXII) с бензилиденовым производным (L) с выходом 31% была получена^{115, 117} смесь защищенных дисахаридов с β -(1 \rightarrow 3)-(L1) и α -(1 \rightarrow 3)-глюказаминидными связями, содержащая около 85% L1.



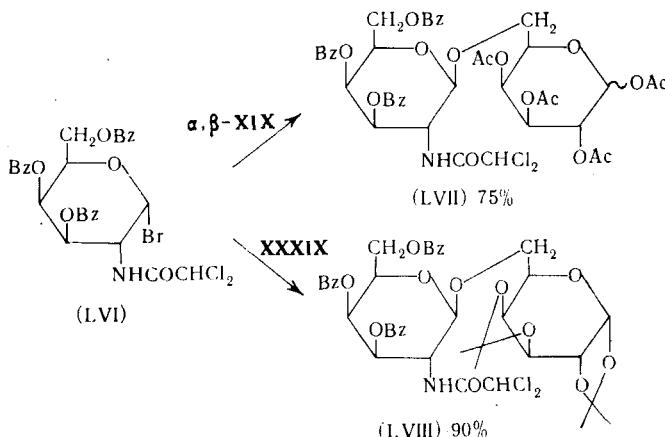
Аналогичным образом из бромида (XXXII) и ацетала (LII) получена смесь аномеров — производных дисахаридов с α -(1 \rightarrow 4)- (LIII) и β -(1 \rightarrow 4)-гликозидными связями, выходы которых составили соответственно 35 и 10%.



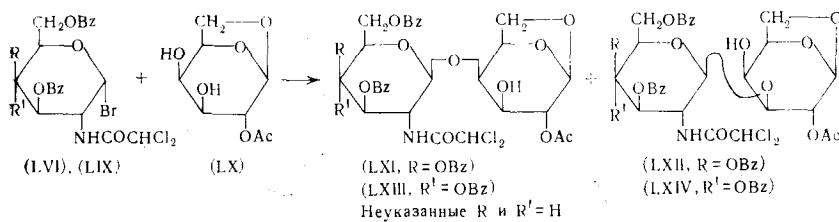
Однако Мерсер и Синаи¹¹³ (ср. ^{103, 104}) не наблюдали образования при гликозилировании ангидропроизводного (LIV) бромидом (XXXII) дисахарида с α -связью и выделили с выходом 15% защищенный дисахарид (LV).



Синтез ди- и олигосахаридов, являющихся фрагментами углеводных детерминант гликопroteинов и ганглиозидов и содержащих 2-ацетамидо-2-дезокси- β -D-галактопиранозильные остатки, осуществлен недавно с использованием реакционноспособного и относительно стабильного бромида (LVII)^{50, 52}. Этот вариант реакции Кенигса—Кнорра приводит к производным с β -гликозидной связью (LVII) и (LVIII), содержащим по данным ИК-спектроскопии лишь следы α -аномеров⁵².

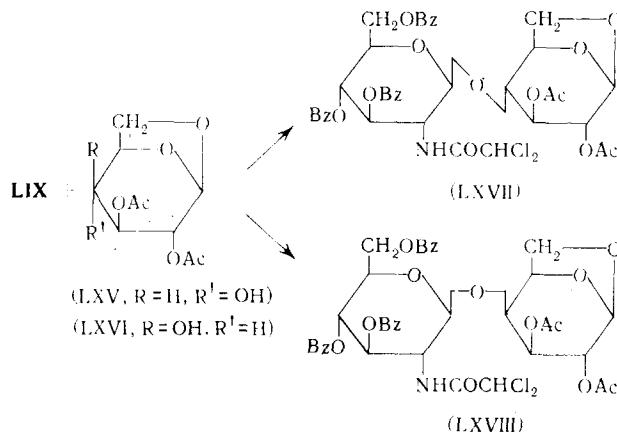


Бромид (LVI) и его D-глюко-аналог (LIX) при взаимодействии с 1,6-ангидросахаром (LX) образуют смеси производных изомерных дисахаридов с β -(1 \rightarrow 4)- (LXI и LXIII) и β -(1 \rightarrow 3)-гликозидными связями (LXII и LXIV) с суммарными выходами соответственно 45 и 47%^{51, 118}. В обоих случаях соотношения изомеров LXI : LXII и LXIII : LXIV были близки к 3 : 2. Продукты гликозилирования (LXI) и (LXII) были разделены



хроматографически. В другом примере продукт (LXIII) был выделен из смеси после деградации (1→3)-изомера в мягких щелочных условиях.

Интересно отметить, что гликозилирование 2,3-ди-О-ацетатов 1,6-ангидросахаров (LXV и LXVI) приводит в тех же условиях^{51, 110} к производным дисахаридов (LXVII и LXIII) с выходами лишь 9—10%. Но



гликазилирование ангидрида (LXV) или его аналога — 1,6-ангидро-2-ацетамило-3-O-ацетил-2-дезокси- β -D-глюкопиранозы ацилгалогеназами нейтральных сахаров протекает значительно более эффективно, приводя с выходами 50—80% к производным лактозы, N-ацетиллактозамина и N-ацетилцеллобиозамина^{109, 112}.

Этой же группой авторов¹¹⁹ был осуществлен синтез защищенного трисахарида (LXIX) с выходом 19%.

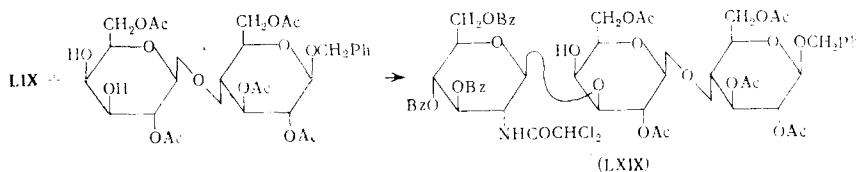


ТАБЛИЦА 2

Синтетические олигосахариды, содержащие 2-амино-2-дезоксигликозильные остатки

Олигосахариды ^a и их производные	Метод синтеза и выход ^b , %	T. пл., °C	$[\alpha]_D^0$ и растворитель	Ссылки на литературу
1	2	3	4	5
GlcN- α -(1 → 3)-Glc N-ацетил-		212—215	+182—+158 B	180
1,2:5,6-ди-O-изопропилиден-3',4', 6'-три-O-ацетил-, α -фураноза 2'-оксиминоаналог	^b 75 N 59	168—170 160—161	+32 X +66 X	180 176
GlcN- β -(1 → 3)-Glc N-ацетил-		аморфн.	+59—+39 B	166
1,2:5,6-ди-O-изопропилиден-3',4', 6'-три-O-ацетил-, α -фураноза	Z 49	219—220	+68 X	166
N-бензилсульфонил-1,2:5,6-ди-O- изопропилиден-3',4',6'-три-O- ацетил-, α -фураноза	K 6	219	-36 X	43
GlcN- β -(1 → 4)-Glc				
N-ацетил-		190—195	+30 B	110
гепта-O-ацетил-, α -аномер		148—151	+24 X	110
1,6-ангидро-пента-O-ацетил-		194—195	-29 X	110
р-нитрофенил- β -пиранозид	E 49	256—258		186
N-дихлорацетил-1,6-ангидро-2,3-ди- O-ацетил-3',4',6'-три-O-бензоил-	K 10	112	-38 X	110
GlcN- β -(1 → 6)-Glc				
хлоридрат, гепта-O-ацетил-, β -аномер		233 р. аморфн.	+32 D +3 B	47 97, 161
N-ацетил-		217—218	-9 X	47
гепта-O-ацетил-, β -аномер	K 16	218—219	-10 X	97
бензил- β -пиранозид (моногидрат)	Z 46	222—223	-7 X	161
гекса-O-ацетил-	Z 46	240—241	-50 M	103
N-бензоил-		240—241	-26 X	103
гепта-O-ацетил-, β -аномер	K 33	175—177	-6 B	137, 226
метил- α -пиранозид	Z 51	252—253	-2 X	98
гекса-O-ацетил-	Z 55	254—253	-2 X	137
метил- β -пиранозид, гекса-O-метил-		260—265 р.	+35 B	137
N-дифенилфосфорил-	Z 55	214—216	+69 X	137
гепта-O-ацетил-, β -аномер		196—198	+84 X	226
бензил- β -пиранозид, гекса-O- ацетил-	K 60	200—202	+14 X	226
N-бензилсульфонил-гепта-O-ацетил-, β -аномер	K 61	221—223	+3 X	47
GlcN- β -(1 → 3)-Gal				
N-ацетил-		212—213	+80 X	51
гепта-O-ацетил-, α -аномер		202—204	-78 X	51
1,6-ангидро-пента-O-ацетил-	K 19	235—236	-41 X	51
N-дихлорацетил-1,6-ангидро-2- O-ацетил-3',4',6'-три-O-бензоил- 4-O-ацетил-		сироп		
GlcN- β -(1 → 4)-Gal				
N-ацетил-		162—165	+8 B	51
гепта-O-ацетил-, α -аномер		178—179	+56 X	51
1,6-ангидро-пента-O-ацетил-		238—239	-29 X	51
N-дихлорацетил-1,6-ангидро-2- O-ацетил-3',4',6'-три-O-бензоил- 3-O-ацетил-	K 26	146—148	-40 X	51
	K 9	235—236	-33 X	51

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

1	2	3	4	5
GlcN- α -(1 → 6)-Gal				
хлоргидрат (дигидрат)		50—60° аморфн.	+112 В +126 В	106 180
N-ацетил-		60°	+126 В	106
(дигидрат)				
1,2:3,4-ди-O-изопропилиден-				
3',4',6'-три-O-ацетил-	B 77	128—129	+23 X	180
2'-оксиминоаналог	N 67	137—138	+9 X	176
N-(2,4-динитрофенил)-		170°	+103 М	106
1,2:3,4-ди-O-изопропилиден-	K 30	80°	-40 X	106
3',4',6'-три-O-ацетил-		201—202	-28 X	180
GlcN- β -(1 → 6)-Gal				
хлоргидрат		197 р.	+15 В	106
1,2:3,4-ди-O-изопропилиден-		245 р.	-21 М	43
3',4',6'-три-O-ацетил-		аморфн.	+10 В	106, 161
N-ацетил-		аморфн.	+9 В	175
гепта-O-ацетил-	K 10	197—198	+6 X	97
β-аномер		196—197	+8 X	175
1,2:3,4-ди-O-изопропилиден-	Z 48	198 р.	+85 М	161
бензил-β-пиранозид, 2,3,6-				
три-O-бензил-		213—215	+23 П	175
3',4',6'-три-O-ацетил-	N 13	195—195,5	-28 X	175
N-бензилсульфонил-1,2:3,4-ди-	K 12			175
O-изопропилиден-	K 50	91—100	-80 X	43
N-(2,4-динитрофенил)-		215—216	+33 X	106
1,2:3,4-ди-O-изопропилиден-	K 29	198—199	-82 X	106
GlcN- β -(1 → 6)-Man				
N-ацетил-		128—130 р.	-9 В	152
гепта-O-ацетил-, β-аномер	Z 26	187—190	-26 X	152
GlcN- α -(1 → 3)-GlcN				
N-ацетил-4,6-O-бензилиден-, бензил-				
α-пиранозид				
N'-дibenзилфосфорил-		214—217	+75 П	115, 117
N'-дифенилфосфорил-3',4',6'-				
три-O-ацетил-	K 5	147—149	+81 X	115, 117
GlcN- β -(1 → 3)-GlcN				
ди-N-ацетил-		198—199	+14 → +6 В	115, 117
бензил-β-пиранозид		180 р.	+40 → +4 В	165, 166
3',4',6'-три-O-ацетил-		194—195 р.		165, 166
4,6-O-бензилиден-	Z 81	219—220	-8 AcOH	165, 166
N-ацетил-		297—298	-43 П	165, 166
4,6-O-бензилиден-		208—209 р.	+65 В	117
N'-дibenзилфосфорил-		268—269 р.	+76 П	117
4,6-O-бензилиден-		191—192	+72 М	117
N'-дифенилфосфорил-3',4',6'-		179—180	+38 X	117
три-O-ацетил-4,6-O-бензилиден-	K 26	102,5—103,5	+66 X	115, 117
GlcN- α -(1 → 4)-GlcN				
ди-N-ацетил-д		150 р.	+96 М	115, 116
5,6-O-изопропилиден-, диэтил-				
ацеталь		сироп		
ди-N-ацетил-		177—179	+106 В	116
тетра-O-ацетил-		сироп	+62 X	116
2-N,3-O-карбонат		100—102	+27 М	116
N'-дibenзилфосфорил-		112—115	+18 X	115, 116
N'-дифенилфосфорил-3',4',6'-	K 35	116—118	-30 X	115, 116
три-O-ацетил-				

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

1	2	3	4	5
GlcN- β -(1 → 4)-GlcN ди-N-ацетил-, <i>p</i> -нитрофенил- β -пиранозид 5,6-О-изопропилиден-2-Н,3-О-карбонат, дизтилацегаль N'-дibenзилфосфорил- N'-дифенилфосфорил-3',4',6'-три- три-O-ацетил	E 62 K 10	253—256 сироп 173—176 93—95	—49 M —40 X —23 X	187 116 116 115,116
GlcN- α -(1 → 6)-GlcN ди-N-ацетил-	e8	215	+140→+125 B	227
GlcN- β -(1 → 6)-GlcN ди-N-ацетил-	e3,2	200 р. аморфн. 199—201 200 190—192 236—238 218—219 220—221 Z 49 K 2,4 Z 46 Z,K 50	+12→+6 B +4 B +10 B +8 B +22→+55 B +42 X —43 B—M —55 B—M 258,5—260 257—258 245—246 272—273 254—255 242	227 99 104 163 16 99 162 93 162 93 162 162 16 16 163
(моногидрат) гекса-O-ацетил-, α -аномер <i>p</i> -нитрофенил- β -пиранозид (моногидрат) пента-O-ацетил- (моногидрат) 3,3',4',6'-тетра-O-ацетил- бензил- α -пиранозид (моногидрат) пента-O-ацетил-	K 5,3			
N-ацетил- N'-дифенилфосфорил- гекса-O-ацетил-, β -аномер бензил- α -пиранозид, пента-O- ацетил- N'-дibenзилфосфорил-, бензил- α -пиранозид N-ацетил-, <i>p</i> -нитрофенил- β -пиранозид	K 41 K 65 E 12	206—207 179—181 230—231	—5 X +68 X —15 M	104 104 104 186
GlcN- α -(1 → 6)-3-NH ₂ -3-deGlc дихлоридрат N'-(2,4-динитрофенил)-3',4',6'-три-O-ацетил-1,2-O-изопропилиден-, 3-азидааналог, α -фураноза	K 37	203—205	+58 X—M	107
GlcN- β -(1 → 6)-3-NH ₂ -3-deGlc дихлоридрат 1,2-O-изопропилиден-, 3-азидааналог, α -фураноза N'-трифторацетил- 3',4',6'-три-O-ацетил- N'-(2,4-динитрофенил)-3',4',6'- три-O-ацетил-	K 65 K 12	аморфн. сироп	+15 B —16 M —18 M	107 107
GlcN- β -(1 → 4)-MurNAc метиловый эфир N-ацетил-тетра-O-ацетил-, α -аномер N-цифенилфосфорил-1,6-ангидро- 3',4',6'-три-O-ацетил-	K 15	237—238 203—204	+38 X —29 X	113 113
GlcN- β -(1 → 6)-MurNAc N-ацетил-(моногидрат) бензил- α -пиранозид тетра-O-ацетил-, метиловый эфир	K 3,5	аморфн. 227—228 252—253 и 260	+16→+14 B +87 M +58 X	228 100 100
метил- α -пиранозид, тетра-O- ацетил-, метиловый эфир фенил- β -пиранозид	K 12	288—289 235—237	+54 X —32 B	12 102

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

1	2	3	4	5
3',4',6'-три-O-ацетил-, метиловый эфир пента-O-ацетил-, метиловый эфир	K 1,3 K 6	261—262 р. 240—241	—7 X +40 X	102 101
GalpN-α-(1 → 3)-Glc				
N-ацетил-		212—215	+177 → +187 В	180
1,2:5,6-ди-O-изопропилиден- α -фураноза	^b 35	223—224	+95 Д	180
3',4',6'-три-O-ацетил-, 2'-оксиминоаналог	N 53	149—150	+62 X	176
GalpN-β-(1 → 3)-Glc				
N-ацетил-		208—210	+78 → +50 В	151
1,2:5,6-ди-O-изопропилиден-				
3',4',6'-три-O-ацетил-, α -фураноза	Z 52	аморфн.	—23 X	151, 157
GalpN-β-(1 → 6)-Glc				
N-ацетил-		186—187 р. 193—194	+36 → +18 В —42 X	151 151, 157
гепта-O-ацетил, β -аномер	Z 74			
GalpN-β-(1 → 3)-Gal				
N-ацетил-		163—165	+56 В	118
гепта-O-ацетил, α -аномер		96—97	+59 X	118
1,6-ангидро-пента-O-ацетил-		208	—66 X	118
N-дихлорацетил-1,6-ангидро-2-O-ацетил-3',4',6'-три-O-бензоил-	K 15	139—140	+5 X	118
GalpN-β-(1 → 4)-Gal				
N-ацетил-		148—150	+56 В	118
гепта-O-ацетил-, α -аномер		104—106	+43 X	118
1,6-ангидро-пента-O-ацетил-		122—123	—27 X	118
N-дихлорацетил-1,6-ангидро-2-O-ацетил-3',4',6'-три-O-бензоил-	K 30	194—195	—2 X	118
GalpN-α-(1 → 6)-Gal				
N-ацетил-		151—153	+137 В	180
1,2:3,4-ди-O-изопропилиден-	^b 29		+69 Д	180
3',4',6'-три-O-ацетил-, 2'-оксиминоаналог	N 80	171—172	+14 X	180
GalpN-β-(1 → 6)-Gal				
N-ацетил-		204—205	+38 В	52
		182—184	+38 В	153
		204—206	+44 В	151
3',4',6'-три-O-ацетил-	Z 44	209—211	+114 X	153
1,2,3-три-O-бензоил, α -аномер		142—144	—62 X	52
1,2:3,4-ди-O-изопропилиден-	Z 81	141—142	—63 X	151, 157
2'-оксиминоаналог	N 9	90—92	—94 X	176
N-дихлорацетил-				
1,2:3,4-ди-O-изопропилиден-	K 90	125	—4 X	52
3',4',6'-три-O-бензоил-	K 76	156—157	+4 X	52
1,2,3,4-тетра-O-ацетил-3',4',6'-три-O-бензоил-				
GalpN-β-(1 → 6)-GlcN				
ди-N-ацетил-, p -нитрофенил- β -пиранозид	Z 71	208—210 226—227	—41 П —28 М	151 151, 157
пента-O-ацетил-				
ManpN-α-(1 → 6)-Glc				
N-ацетил-(дигидрат)	Z 55 ^ж	аморфн.	+36 В	161
TalpN-α-(1 → 3)-Glc				
N-ацетил-		190—195	+82 → +70 В	180
1,2:5,6-ди-O-изопропилиден-, α -фураноза	^b 47	163—165	+27 Д	180

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

1	2	3	4	5
TalpN- α -(1 → 6)-Gal N-ацетил-			+65 В —10 Д	180
1,2:3,4-ди-O-изопропилиден-	B 59	119—121		180
GlcP α -(1 → 1)- α -GlcP октаацетил-	K 18 ^ж	197 р. 99	+146 В +152 X	108 108
GlcP β -(1 → 1)- β -GlcP октаацетил-	K 2,3	324—326 р.	+2 X	33
GlcP α -(1 → 1)- α -Manf 2,3:5,6-ди-O-изопропилиден-	N 41	86—87	+88 X	176
3',4',6-три-O-ацетил-, 2'-оксиминоаналог				
GlcP β -(1 → 1)-1-S- β -GlcP ди-N-ацетил-	K 50	219—220 314—316 р.	—37 В —146 X	61 61
GlcP β -(1 → 3)-Galp- β -(1 → 4)-Glc N-ацетил-		205—209	+40 В	119
N-дихлорацетил-, бензил- β -пиранозид		194—195	—23 М	119
2,3,6,2',6'-пента-O-ацетил-	K 19	125—127	—50 X	119
3'',4'',6''-три-O-бензоил-				
GlcPNAc- β -(1 → 4)-GlcPNAc- β -(1 → 6)- Glc	Z 29 ^ж	аморфн.	+1 В	162
GlcPNAc- β -(1 → 3)-GlcPNAc- β -(1 → 6)- GlcNAc				
<i>p</i> -нитрофенил- β -пиранозид	Z 78	209—210 280—281	+8 В—М +75 X—М	166 166
гепта-O-ацетил-				
GlcPNAc- β -(1 → 4)-GlcPNAc- β -(1 → 6)- GlcNAc				
<i>p</i> -нитрофенил- β -пиранозид (дигидрат)	Z 30	239—241 р. 289—290 р.	—48 В —31 М—Н	162 162
гепта-O-ацетил-				
GlcPNAc- β -(1 → 6)-GlcPNAc- β -(1 → 4)- GlcNAc				
<i>p</i> -нитрофенил- β -пиранозид	Z 14	257,5—259 273,5—275	—2 В —44 Н	164 164
2,6,3',3'',4'',6''-гекса-O-ацетил-				
GlcPNAc- β -(1 → 4)-MurNAc- β -(1 → 4)- GlcNAc	E 15		—20 В	191
GlcPNAc- β -(1 → 4)-MurNAc- β -(1 → 4)- Xyl	E 9		—38 В	191
GlcPNAc- β -(1 → 4)-MurNAc- β -(1 → 2)- Gal	E 13		—14 В	191
GlcPNAc- β -(1 → 4)-GlcPNAc- β -(1 → 6)- GlcPNAc- β -(1 → 4)-GlcNAc				
<i>p</i> -нитрофенил- β -пиранозид	Z 13 ^ж	248—249	—28 В	164

^a Использованы следующие сокращения, не указанные в²²⁵: Xyl — D-ксилоза, GlcN — D-глюкозамин, GlcNAc — N-ацетил-D-глюкозамин, GalNAc — N-ацетил-D-галактозамин, ManN — D-маннозамин, MurNAc — N-ацетилмурамовая кислота, TalN — D-талозамин, 3-NH₂-3-deGlc — 3-амино-3-дезокси-D-глюкоза.

^б Е — ферментативный синтез, К — реакция Кенигса—Кнорра и ее модификации, Н — нитрозохлоридный метод^{174, 176}, Z — оксазолиновый метод. Выходы приведены только для стадий гликозилирования.

^в На стадии восстановления соответствующего оксимиевого производного.

^г Температура размягчения.

^д Сольват с этианолом.

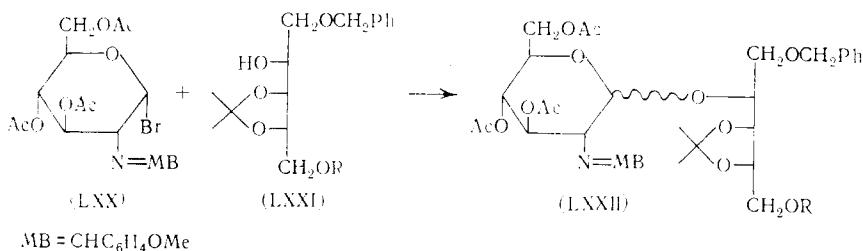
^е Получен кислотной реверсией N-ацетил-D-глюкозамина.

^ж Включая стадии удаления защитных групп.

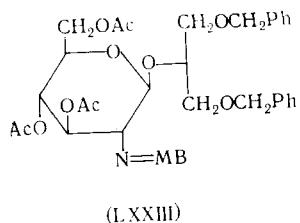
Наиболее удобным способом превращения N-дихлорацетильной группы в N-ацетильную оказалось каталитическое гидрирование в присутствии палладия. Другой путь, включающий гидролиз N-дихлорацетильной группы до аминогруппы гидроокисью бария с последующим N-ацетилированием, пригоден лишь для производных с β -(1→4)-гликозаминидной связью (например, LXI и LXIII), так как в производных с β -(1→3)-гликозаминидной связью (LXII и LXIV) эта связь расщепляется уже при действии метилата натрия в метаноле. Этот факт объясняется высокой электроотрицательностью дихлорацетильной группы, оттягивающей электроны от гликозидного центра, что, в свою очередь, облегчает деградацию β -(1→3)-изомера по механизму β -элиминирования.

3. Гликозилирование полиолов и оксиаминокислот

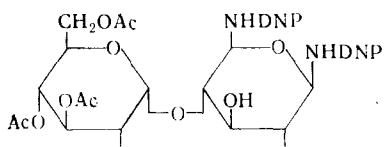
Продукты гликозилирования полиолов и оксиаминокислот представляют интерес как модельные соединения при изучении свойств гликолипидов и гликопротеинов. Производные 2-амино-2-дезокси-*D*-глюкопиранозил-*D*-рибита и -глицерина были получены реакцией Кенигса—Кнорра из гликозилбромидов и частично защищенных полиолов. Гликозилирование производных *D*-рибита (LXXI, R=CPh₃ или COPh) бромидом (LXX) в присутствии карбоната серебра привело с выходом 15% к смесям аномерных гликозаминидов (LXXII, R=CPh₃ или COPh), в которых преобладали α -аномеры⁹⁰.



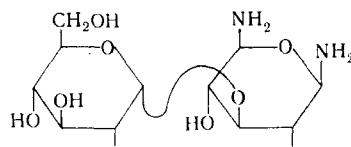
При взаимодействии бромида (LXX) с 1,3-ди-О-бензилглициерином в тех же условиях были получены ¹²⁰ глюкозаминид (LXXXIII) и его α -аномер в соотношении 1 : 0,39 с суммарным выходом 25%. В случае гликозилирования 1,3-ди-О-бензилглициерина бромидом (XXXII) в присутствии цианистой ртути был выделен только β -аномер, аналогичный LXXXIII, с выходом 55% ¹²⁰.



Использование бромида (XXXVIII) в гликозилировании ди-*N*-замещенного 2-дезоксистрептамина привело к смеси гликозидов, из которой с низким выходом был выделен изомер (LXXIV)¹²¹⁻¹²³. Было синтезировано также родственное ему соединение (LXXV)¹²⁴.

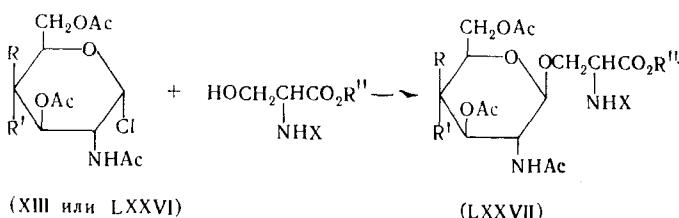


(LXXXIV)



(LXXXV)

Основным методом синтеза 2-ацетамило-2-дезоксигликозидов оксипротеиновых кислот долгое время служила реакция Кенигса—Кнорра. Конденсацией хлорида (XIII) или его *D*-галакто-аналога (LXXVI) с эфирами *N*-бензилоксикарбонил- или *N*-(2,4-динитрофенил)-*L*-серина в присутствии карбоната серебра или цианистой ртути с выходами до 49% были получены ^{125–128} соответствующие β -гликозаминиды (LXXVII, R и R' = H или OCOMe, R'' = Me или CH₂Ph, X = COOCH₂Ph или 2,4-(NO₂)₂·C₆H₃). В тех же условиях осуществлено гликозилирование хлоридом (XIII) амида N-бензилоксикарбонил-*DL*-треонина ¹²⁹. Следует отметить, что выделение продуктов гликозилирования в ряде случаев было достаточно трудоемким.



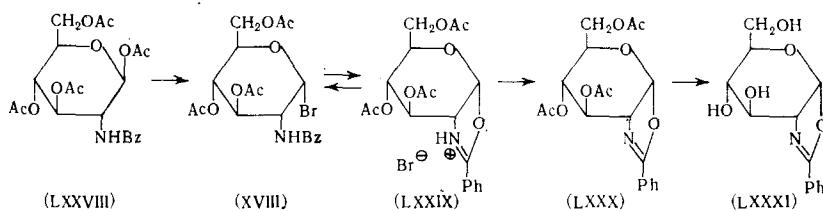
(XIII или LXXVI)

(LXXVII)

Таким образом, несмотря на большое количество перечисленных работ, использующих классический вариант реакции Кенигса — Кнорра или его модификации, систематического исследования гликозилирования по этому методу частично защищенных сахаридов и других сложных по структуре «агликоновых» компонент почти не проводилось. Поэтому, несмотря на то, что метод может считаться достаточно хорошо разработанным, в каждом конкретном случае часто возникает необходимость нахождения специальных условий реакции.

IV. 2-ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЛИКО[2',1':4,5]-2-ОКСАЗОЛИНЫ

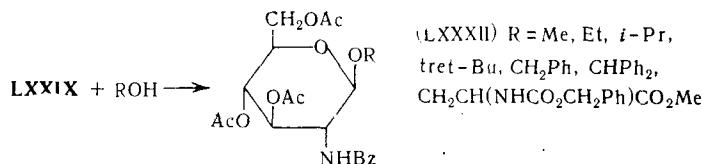
Оксазолиновые производные гексопираноз, являющиеся аза-аналогами ортоэфиров сахаров, давно были известны как соединения, получаемые в качестве побочных продуктов при действии бромистого водорода на ацилированные 2-амино-2-дезоксисахара. Описанное Уайтом ¹³⁰ (ср. ⁸⁵) «оксазолиновое» производное, как было показано позже ^{34, 131, 132}, оказалось 2-ацетамило-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезокси-*D*-глюкопиранозой. Михелю с сотр. ^{63, 133} впервые удалось выделить бромгидрат 2-фенил-(3, 4,6-три-O-ацетил-1,2-дизокси- α -*D*-глюкопирано) [2',1': 4,5]-2-оксазолина (LXXIX), образующийся при действии бромистого водорода в уксусной кислоте на N-бензоат (LXXVIII). Возникающий первоначально бромид (XVIII) быстро превращается в оксазолиновое производное (LXXIX).



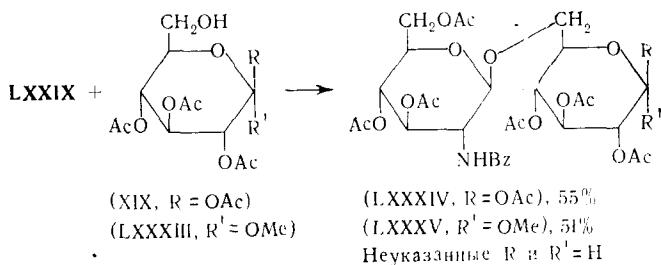
Позднее¹³⁴ было установлено, что этот процесс является равновесным и равновесие в значительной степени зависит от растворителя (как и в случае О-бензоилированного аналога бромида XVIII). В описанных условиях α -хлорид не образует оксазолинового производного¹³⁵. Из данных Осава³⁸ (см. схему 1) следует, что оксазолиновые производные являются промежуточными соединениями в синтезе О-ацетилированных 2-ароиламидо-2-дезокси- α -D-глюкопиранозилхлоридов из соответствующих β -ацетатов. При непродолжительной обработке этих ацетатов хлористым алюминием или четыреххлористым титаном в хлороформе, а также хлористым водородом в уксусном ангидриде 2-арил-глюко[2':1':4,5]-2-оксазолины были получены с выходами до 75%, причем при увеличении продолжительности реакции выход оксазолиновых производных снижался, а выход α -хлоридов возрастал.

Бромгидрат (LXXIX) при действии пиридина превращается в свободное основание (LXXX), которое может быть дезацетилировано в оксазолин (LXXXI) без разрыва гетероциклического кольца¹³⁵.

Оксазолиновые производные (LXXIX и LXXX) оказались эффективными гликозилирующими агентами в синтезе 1,2-транс-2-бензамидо-2-дезокси-*D*-глюкопиранозидов. При взаимодействии LXXIX с первичными, вторичными и третичными спиртами, а также с метиловым эфиром N-бензилокси-карбонил-*L* (*D* или *DL*)-серина в присутствии карбоната серебра с выходами 37—73% были получены^{133, 135, 136} ацетаты 2-бензамидо-2-дезокси- β -*D*-глюкопиранозидов (LXXXII).

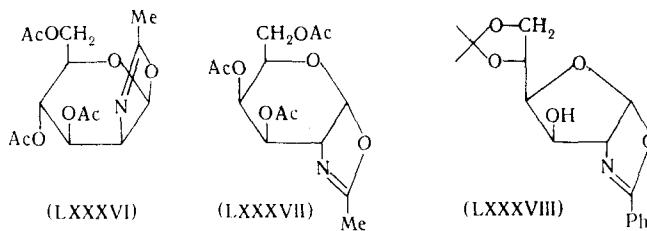


На примере взаимодействия оксазолина (LXXXIX) с тетраacetатом глюкозы (XIX) и с триacetатом глюкозида (LXXXIII) впервые была показана возможность использования оксазолиновых производных сахаров в синтезе дисахаридов, включающих 2-бензамидо-2-дезокси- β -D-глюкопиранозильные остатки, например (LXXXIV) и (LXXXV)¹³⁷.

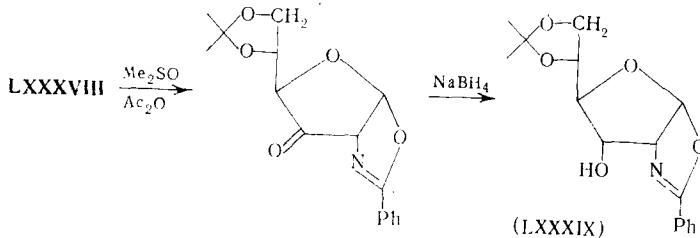


Несмотря на первые успехи использования оксазолиновых производных сахаров в синтезе N-бензоилглюказаминидов, развитие оксазолинового метода построения 1,2-транс-гликозаминидной связи сдерживалось отсутствием надежных и общих методов синтеза самих гликозилирующих агентов и, в первую очередь, 2-метил-глико[2', 1': 4,5]-2-оксазолинов, которые открыли бы доступ к гликозидам и олигосахаридам, содержащим 2-ацетамидо-2-дезокси- β -D-гексопиранозильные остатки. Существовавшие методы синтеза оксазолиновых производных сахаров долгое время не носили общего характера.

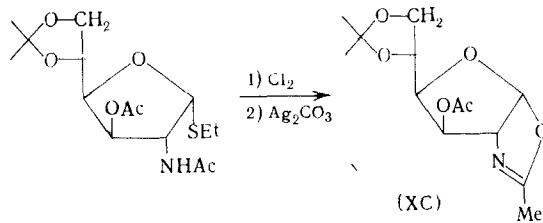
2-Метилзамещенный оксазолин *D*-манно-ряда (LXXXVI) удалось получить при действии на ацетилированный *D*-маннозамин бромистого водорода в уксусной кислоте¹³³. Флетчер с сотр.¹³³ наблюдал образование оксазолина (LXXXVI) и его *D*-галакто-аналога (LXXXVII) с выходами 11 и 26%, соответственно, в качестве побочных продуктов при ацетилировании N-ацетил-*D*-маннозамина и N-ацетил-*D*-галактозамина уксусным ангидридом в присутствии большого количества хлористого цинка.



Оксазолиновое производное *D*-глюкофуранозы (LXXXVIII) было получено обработкой *N*-бензоил-*D*-глюкозамина ацетоном в присутствии хлористого водорода¹³⁹⁻¹⁴¹. Эпимеризацией по С-3 оксазолин (LXXXVIII) был превращен¹⁴² в соответствующий аналог *D*-алло-ряда (LXXXIX).

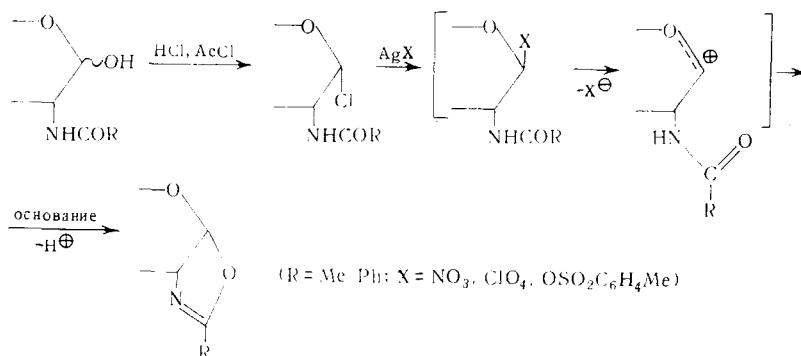


2-Метильный аналог оксазолина (LXXXVIII) — 2-метил-(3-O-ацетил-5,6-O-изопропилиден-1,2-дидезокси- α -D-глюкофурано)[2', 1':4,5]-2-окса-золин (ХС) был получен впервые Вольфромом и Уинкли¹⁴³ с выходом 56%.



Примеры использования оксазолиновых производных сахаров в гликозидном синтезе по-прежнему оставались немногочисленными и ограничивались лишь синтезом гликозаминидов (в том числе и фуранозидов) низших спиртов и фенола^{140, 142–145}. В основном же оксазолиновую группировку использовали для защиты заместителей при C-1 и C-2 в синтезе мурамовой кислоты и ее производных^{141, 146–148}.

В 1968 г. в лаборатории авторов был разработан общий метод получения 2-замещенных глико[2',1':4,5]-2-оксазолинов^{149, 150}. Исходными соединениями в синтезе служили O-ацетилированные 2-ациламидо-2-дезоксигликозилхлориды, образующиеся с высокими выходами при действии на N-ацильные производные 2-амино-2-дезоксисахаров хлористого водорода в среде хлористого ацетила⁶⁵. Обработка хлоридов солями серебра (нитрат, перхлорат, тозилат) в среде безводного ацетона или ацетонитрила¹⁵¹ в присутствии органических оснований (пиридин, коллидин) приводит к соответствующим оксазолиновым производным. Реакция, по-видимому, протекает через промежуточное образование карбкатиона, который далее стабилизируется, превращаясь в оксазолин. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании нитрата серебра и коллидина.



Этим путем с выходами 50—80 %, считая на свободный N-ациламино-сахар, были получены оксазолиновые производные моно- и дисахаридов (LXXX, LXXXVI, LXXXVII, а также неизвестные ранее XCI—XCIV).

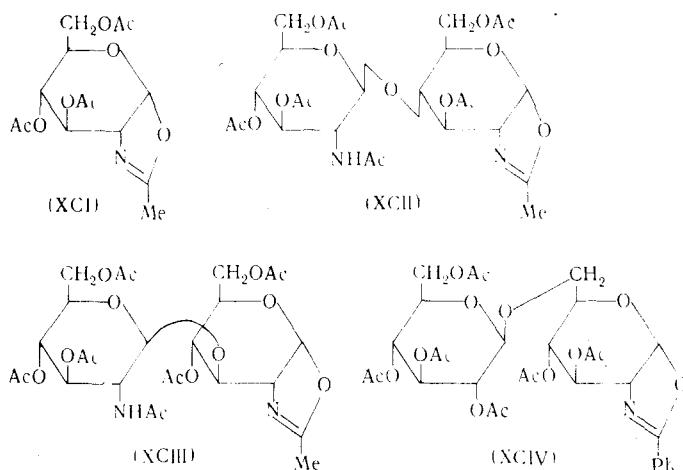


ТАБЛИЦА 3
Глико [2', 1':4,5]-2-оксазолины

Структуры	Выход ^a , %	Т. пл., °C	[α] _D ⁰ и растворитель	Ссылки на литературу
			4	
1	2	3		
(1,2-Дидезокси- α -D-глюкофурано)-2-оксазолин				
2-метил-(3-O-ацетил-5,6-O-изопропилениден)-	56	96—97	+25 X	143
2-фенил-(5,6-O-изопропилениден)-	61	159—160	+4 X	139
хлоргидрат	~100	160—161,5		141
(3-O-ацетил)-		125—128 р.	-16 X	139
(3-O-карбамилметил)-		135—136	+0,2 X	141
(3-O-D-1-карбамилэтил)-		97—98,5	+73 X	141
(3-O-L-1-карбамилэтил)-		192—193	+6 X	141
(3-O-L-1-карбометоксиэтил)-		164,5—166	-31 X	147
(3-O-карбоксиметил)-		88—90	-22 X	146
(3-O-D-1-карбоксиэтил)		185—186	-23 X	141
(3-O-L-1-карбоксиэтил)		182—184	+63 X	141
(3-O-D-1-карбоксипропил)-		163—164	+65 X	146, 147
(3-O-метил)-		208—210	-34 X	146, 147
(3-O-метилсульфонил)-		207—208	-38 X	141
2-фенил-(5,6-O-бензилиден)-		217—217,5	-34 X	141
(3-O-ацетил)-		117—119	-15 X	146
(1,2-Дидезокси- α -D-глюкопирано)-2-оксазолин		141—142	+8 X	140
2-метил-		201—202	+64 X	229
(3,4,6-три-O-ацетил)-	51	88—89	+34 X	229
хлоргидрат	65			
(4,6-O-бензилиден)-				
2-p-метоксифенил-(3,4,6-три-O-ацетил)-	74	106—108	+67 X	38
2-п-нитрофенил-(3,4,6-три-O-ацетил)-	76	142—143	+72 X	38
2-трифторметил-(3,4,6-три-O-ацетил)-	—	сироп	+5 X	107
2-фенил-		142	+48 X	135
(3,4,6-три-O-ацетил)-	85	140—141	+48 X	150
	69	57	+45 П—В	133, 135
	82	56	+52 X	38
	98	сироп		138
		135 р.	+44 X	149, 150
бромгидрат	85	110 р.	+39 П—В	38
			+37 П—В	63, 135
2-Метил-(3,4,6-три-O-ацетил-1,2-дидезокси- α -D-галактопирано)-2-оксазолин	26	сироп	+26 X	138
	66	сироп	+26 X	153
	59	сироп	+82 X	151, 157
2-Метил-(1,2-дидезокси- β -D-маннопирано)-2-оксазолин				
3,4,6-три-O-ацетил)-	11	166,5—167,5	+9 X	150
(4,6-O-бензилиден)-	82	133—134	-31 X	138
		132—133	-31 X	149, 150
2-Фенил-(1,2-дидезокси- α -D-аллофурано)-2-оксазолин		172,5—174,5	-23 X	229
(5,6-O-изопропилен)-				
(3-кето)-аналог		129—130	+76 X	142
		99—101	+380 X	142
2-Метил-[4-O-(2-ацетамино-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезокси- β -D-глюкопиранозил)-3,6-ди-O-ацетил-1,2-дидезокси- α -D-глюкопирано]-2-оксазолин	59	189—190	-8 X	150

ТАБЛИЦА 3 (продолжение)

1	2	3	4	5
2-Метил-[3-O-(2-ацетамидо-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезокси- β -D-глюкопиранозил)-4,6-ди-O-ацетил-1,2-дизокси- α -D-глюкопирано]-2-оксазолин	53	181—182	+8 X	166
2-Фенил-[6-O-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил- β -D-глюкопиранозил)-3,4-ди-O-ацетил-1,2-дизокси- α -D-глюкопирано]-2-оксазолин	60		+60 X	149

^a Выходы приведены только для тех производных, в которых оксазолиновый цикл образуется.

Существенно подчеркнуть, что этот путь синтеза исключает выделение промежуточных гликозаминалхоридов. Некоторые из полученных оксазолиновых производных (LXXX, LXXXVI и XC1) были дезацетилированы в метаноле в присутствии триэтиламина ¹⁵⁰.

Недавно была предложена модификация метода Флетчера и сотр. ¹³⁸, заключающаяся в действии безводного хлорного железа на перацетаты 2-амино-2-дезокси- β -D-глюказы и 2-амино-2-дезокси- β -D-галактозы в среде хлористого метилена ^{152, 153} (ср. ¹⁵⁴). Высокие выходы продуктов — оксазолинов (LXXXVII и XC1), а также простота оформления процесса делают, по-видимому, этот способ весьма перспективным.

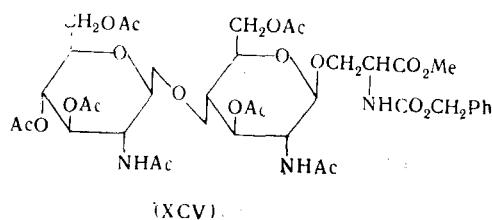
Данные об оксазолиновых производных сахаров, синтезированных к настоящему времени, суммированы в табл. 3.

V. ОКСАЗОЛИНОВЫЙ СИНТЕЗ 1,2-TRANSC-2-АЦЕТАМИДО-2-ДЕЗОКСИГЛИКОЗИДОВ

Ставшие в последнее время доступными 2-метил-глико[2',1':4,5]-2-оксазолины явились объектом исследования в качестве гликозилирующих агентов и, прежде всего, при гликозилировании сложных по структуре «агликоновых» компонент. Было подробно изучено использование оксазолиновых производных сахаров в синтезе N-ацетилгликозаминидов, в том числе и олигосахаридов аминосахаров, в присутствии кислых катализаторов — главным образом *p*-толуолсульфокислоты, а также других кислот ^{155, 156}.

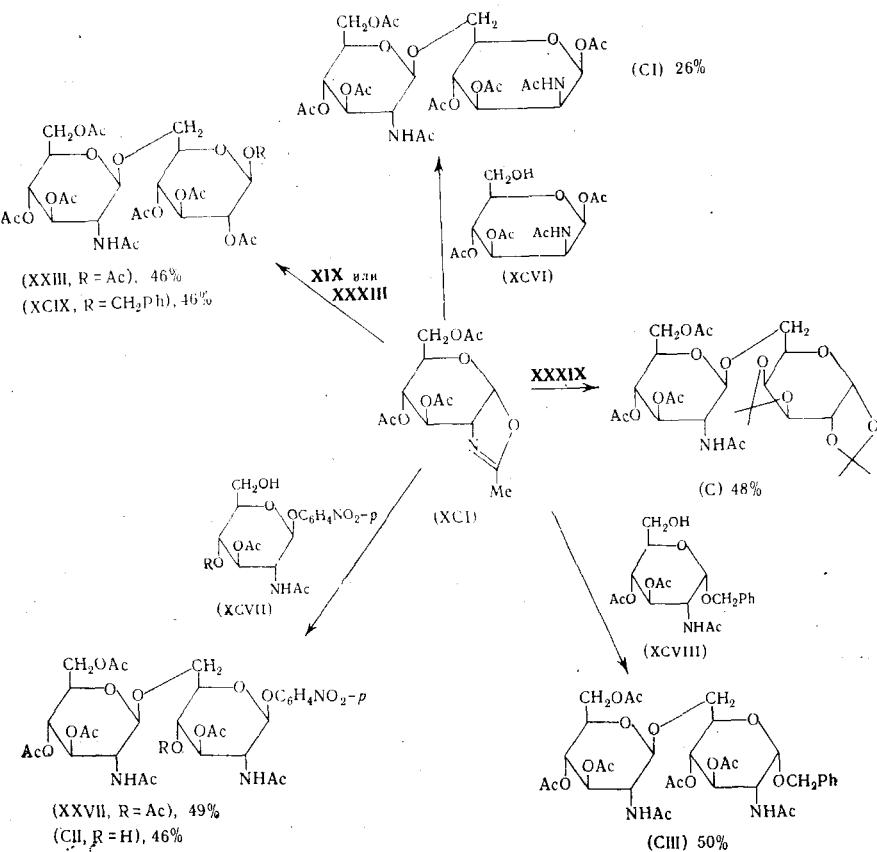
Алкил-^{135, 151, 153, 155-157} и арил-2-ацетамидо-2-дезокси- β -D-гексопиранозиды ^{158, 159} образуются с высокими выходами при действии оксазолинов (LXXXVII и XC1) на спирты и фенолы в присутствии указанных катализаторов. Аналогично при гликозилировании оксазолином (XC1) монотерпеновых спиртов были получены ¹⁵⁹ *l*-борнил- и *l*-ментил-2-ацетамидо-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезокси- β -D-глюкопиранозиды с выходами 40—43%.

Эффективность оксазолинового метода в синтезе соединений, моделирующих гликопептидные фрагменты биополимеров, была показана на примерах гликозилирования эфиров N-бензилоксикарбонил-L-серина производными моно-^{151, 155} и дисахарида ¹⁶⁰. В результате с высокими выходами (55—75% для моно- и 40% для дисахарида) были получены защищенные O-гликозиды L-серина (LXXVII, R и R'=H или OC(=O)Me, R''=Me или CH₂Ph, X=CO₂CH₂Ph) и (XCV).



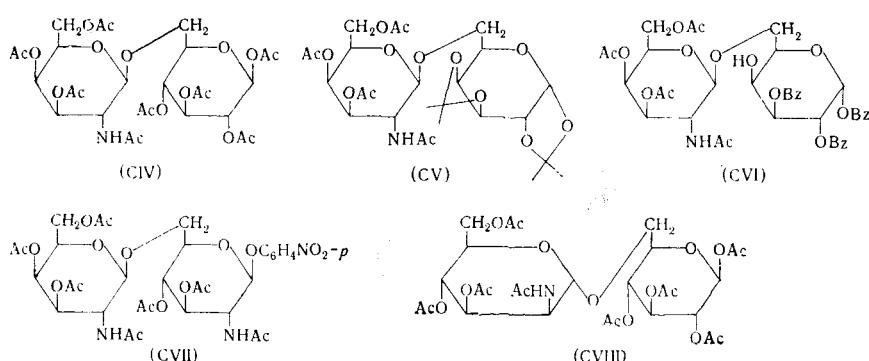
Наибольший интерес и значимость представляют результаты по использованию оксазолинового метода в синтезе олигосахаридов *. Гликозилированием с помощью оксазолина (ХСІ) первичной гидроксильной группы производных *D*-глюкозы (ХІХ и XXXIII) ^{103, 161}, *D*-галактозы (XXXIX) ¹⁶¹, *D*-маннозы (ХСVI) ¹⁶² и N-ацитил-*D*-глюказамина (ХСVII, R=H или СОМе, и ХСVIII) ^{16, 149, 162} были с хорошими выходами, составляющими в основном ~50%, получены соответствующие производные дисахаридов (ХХIII, ХХVII, ХСIX—СIII). См. схему 4.

Схема 4

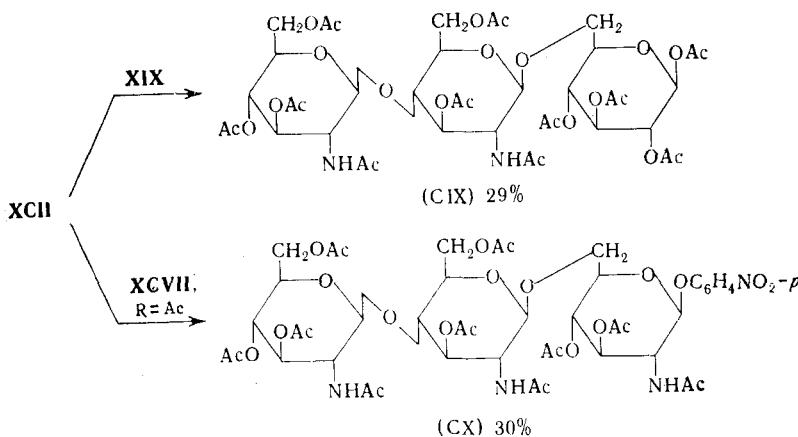


В синтезе (1→6)-связанных дисахаридов столь же эффективными оказались и оксазолиновые производные *D*-галакто- ^{151, 153, 157} и *D*-маннозы ¹⁶¹, из которых с выходами 44—81% были получены защищенные дисахариды (СIV—СVIII).

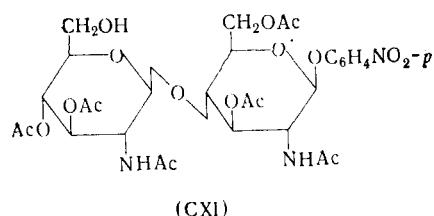
* См. табл. 2.



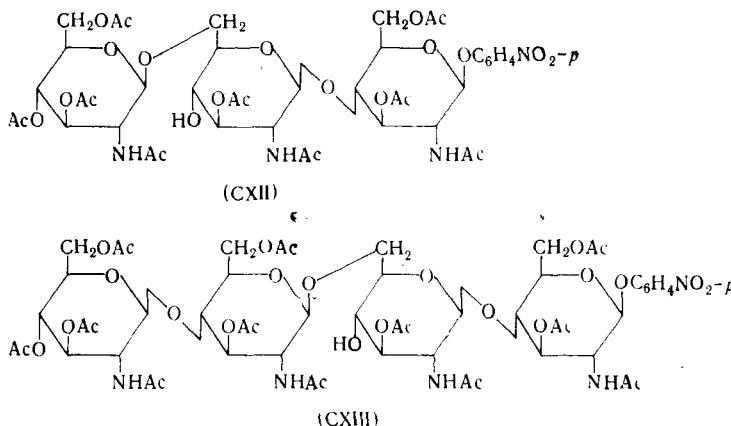
Гликозилирование оксазолиновыми производными дисахарида (XCII) позволило в одну стадию удлинить олигосахаридную цепь на два остатка аминосахара, как это было показано в синтезе производных трисахаридов (CIX)¹⁶¹ и (CX)¹⁶², и что не было до сих пор осуществлено иными способами гликозилирования.



Оксазолиновые производные, как и другие гликозилирующие агенты, обладают большей активностью в реакциях с первичными гидроксильными группами сахаров, чем со вторичными, вследствие чего разветвленные олигосахариды, когда возможность их образования не исключалась, были обнаружены лишь в следовых количествах^{162, 163}. Это обстоятельство позволило применять в качестве гликозилируемой компоненты производные олигосахаридов с незащищенными гидроксильными группами при С-4 и С-6 в концевом моносахаридном остатке (например, CXI), легко получаемые из соответствующих 4,6-O-бензилиденовых производных.

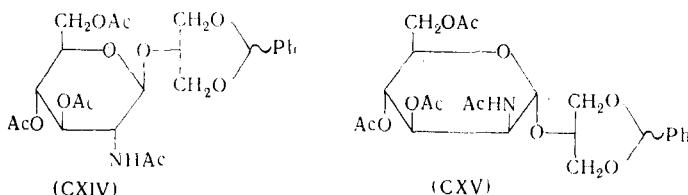


При действии на **CXI** оксазолиновых производных моно- (**XCI**) и дисахарида (**XCII**) были получены ¹⁶⁴ гликозиды три- и тетрасахарида (**CXII** и **CXIII**).



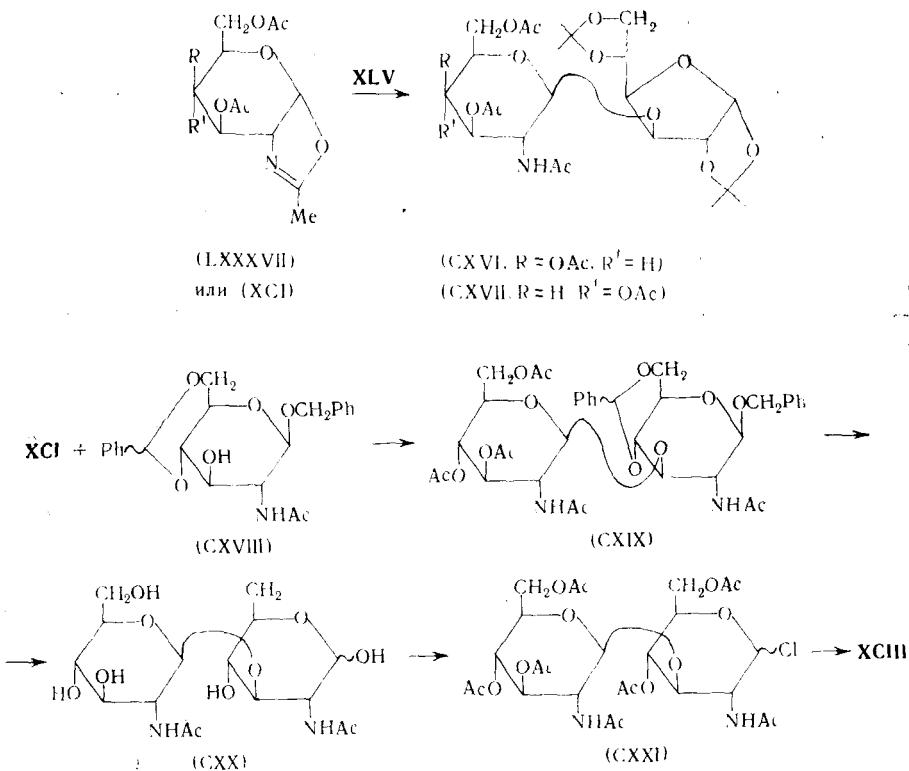
Невысокие выходы этих продуктов (не превышающие 15%) объясняются крайне низкой растворимостью гликозилируемой компоненты (**CXI**) даже в таком полярном растворителе, как нитрометан. В сильно полярных же растворителях *p*-толуолсульфокислота катализирует изомеризацию 2-метил-глико[2', 1'; 4,5]-2-оксазолинов в 2-ацетамидогликалии ¹⁵⁴, что, по-видимому, и является конкурентным процессом в рассматриваемых случаях.

Эффективность оксазолинового метода особенно наглядно была показана на примерах гликозилирования вторичной гидроксильной группы полиолов и моносахаридов. При конденсации оксазолинов (**LXXXVI** и **XCI**) с 1,3-О-бензилиденглицерином были получены ^{165, 166} защищенные 1,2-транс-гликозамины бензилиденглицерина (**CXIV** и **CXV**) с выходами, после удаления О-ацетильных и бензилиденовой групп, соответственно 34 и 31%.

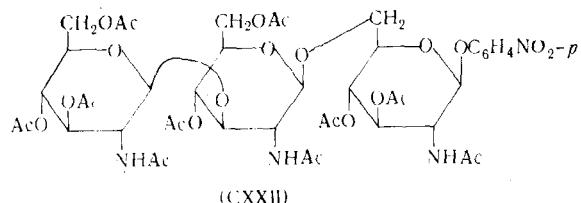


Реакцией оксазолиновых производных (**LXXXVII** и **XCI**) с диацетон-глюкозой (**XLV**) были получены ^{151, 157, 166} производные β -(1 \rightarrow 3)-связанных дисахаридов (**CXVI** и **CXVII**) с выходами ~50%.

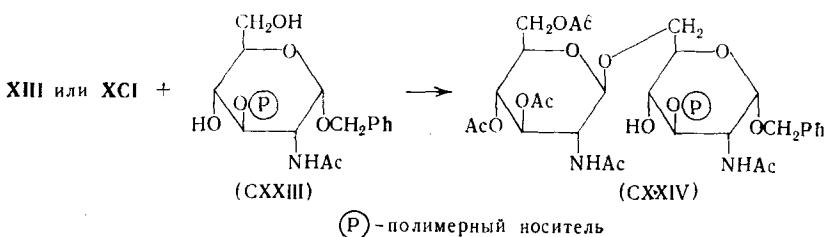
Гликозилирование пространственно затрудненной гидроксильной группы при С-3 в производном (**CXVIII**) оксазолином (**XCI**) привело к защищенному дисахариду (**CXIX**) с выходом 81%. Последний явился исходным соединением в синтезе оксазолинового производного β -(1 \rightarrow 3)-связанного дисахарида (**CXIII**).



Известными методами из CXIX был получен дисахарид (CXX), который был превращен в хлорид (CXXI) и далее — в оксазолин (XCIII) с общим выходом 53%, считая на CXX¹⁶⁶. Гликозилированием *p*-нитрофенил-2-ацетамидо-3,4-ди-O-ацетил-2-дезокси- β -D-глюкопиранозида оксазолином (XCIII) было получено¹⁶⁶ производное трисахарида (CXXII) с выходом 78%. Приведенной последовательностью превращений показана возможность синтеза олигосахаридов с различной комбинацией 1,2-*транс*-гликозидных связей между остатками аминосахаров.



Существенный вклад в развитие не только оксазолинового синтеза гликозаминидов, но и синтеза олигосахаридов вообще, внесла опубликованная недавно работа Виньона с сотр.¹⁶³, в которой осуществлен синтез дисахарида на полимерном носителе. Гликозилирование производного N-ацетил-D-глюказамина, связанного с полимерным носителем сложно-эфирной связью (CXXIII), оксазолином (XCI) [или хлоридом (ХІІ)] в условиях реакции Кенигса—Кнорра привело с высоким выходом к производному дисахарида на носителе (CXXIV), после обработки которого метилатом натрия в метаноле освобождается гликозид дисахарида.



Помимо преимуществ твердофазного синтеза, известных на примере синтеза пептидов, этот вариант оксазолинового синтеза гликозаминидов позволит, по-видимому, успешно решить проблему синтеза высших олигосахаридов, трудности которой связаны с низкой растворимостью гликозилируемых компонент¹⁶⁴.

Подводя итог рассмотрению оксазолинового метода синтеза 1,2-*транс*-2-ацитамино-2-дезоксигликозидов, отметим, что оксазолиновые производные сахара позволяют гликозилировать различные типы гидроксил-содержащих соединений — спирты, фенолы, оксиаминокислоты, полиолы и частично защищенные моно- и олигосахариды (а также тиолы, о чем будет сказано ниже). Общий характер реакций показан для ряда важных классов природных агликонов. Применение разнообразных по структуре гликозилирующих агентов и ряда различных спиртовых компонент позволяет судить о стереоспецифичности реакции. С другой стороны, из этих же данных следует вывод об устойчивости всех испытанных защитных группировок в условиях гликозилирования оксазолиновыми производными сахаров, а именно: ацильных, алкилиденовых, бензилгликозидной и применяемой в пептидном синтезе N-бензилоксикарбонильной.

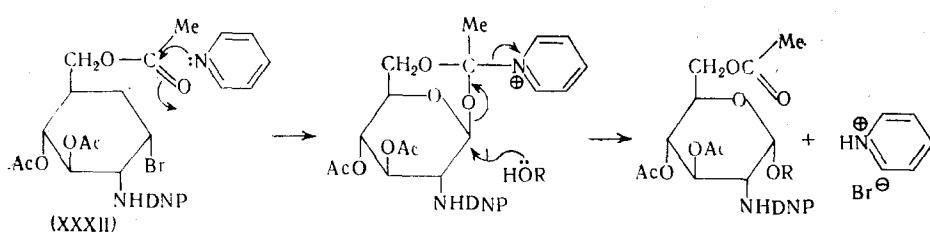
Совокупность этих результатов позволяет считать оксазолиновый метод общим методом построения 1,2-*транс*-гликозаминидной связи.

VI. СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ 1,2-*ЦИС*-2-АМИНО-2-ДЕЗОКСИГЛИКОЗИДОВ

Как и в ряду нейтральных сахаров, методы стереоспецифического синтеза 1,2-*цис*-гликозаминидов в настоящее время только разрабатываются. Выше говорилось, что образование 1,2-*цис*-гликозидов из ацилгалогеноз препятствует соучастие ацетоксильной или ациламидной групп. В тех случаях, когда этот эффект подавлялся введением в аминогруппу сахара «несоучаствующих» заместителей, стереоспецифичность гликозилирования утрачивалась, и соотношение образующихся аниомерных гликозидов варьировало в широких пределах.

Разделение аниомерных алкил- или арилгликозаминидов в настоящее время не представляет труда и осуществляется хроматографическими методами¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Для разделения аниомерных гликозаминидов со сложными по структуре аглионами (включая производные дисахаридов), образующихся при их синтезе различными вариантами реакции Кенигса—Кнорра, также применяется хроматография. Однако ее возможности резко уменьшаются по мере роста олигосахаридной цепи, уже в случае производных трисахаридов. Поэтому только стереонаправленное гликозилирование может решить проблему синтеза высших олигосахаридов с 1,2-*цис*-гликозаминидной связью.

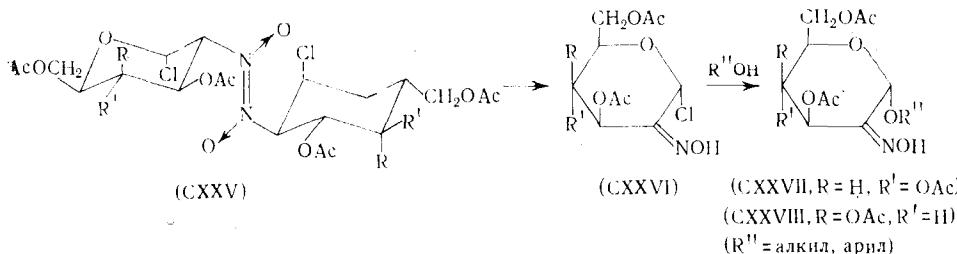
Преимущественное образование 1,2-*цис*-гликозаминидов наблюдалось лишь в отдельных случаях, например, при гликозилировании бромидом (XXXII) в присутствии пиридина^{89, 92}, что авторы объясняют соучием ацетоксильной группы при С-6.



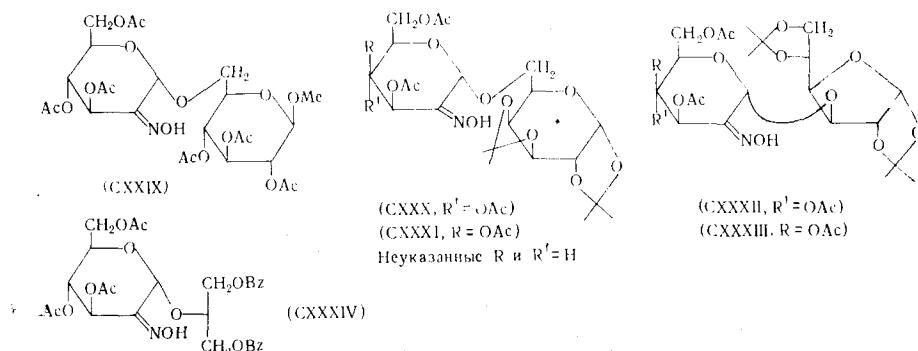
И действительно, при использовании в качестве гликозилирующего агента 3,4-ди-О-ацетил-2-дезокси-2-(2,4-динитрофениламино)-6-O-метил- α -D-глюкопиранозилбромида преобладающим продуктом реакции был 1,2-транс-гликозид ⁹², а кроме того в этом случае реакция существенно замедляется. Замена в бромиде (XXXII) ацетоксильных групп при C-3 или C-4 на метильные не изменяет стерической направленности и скорости реакции.

Подобный эффект соучастия ацилоксильного заместителя при С-4 наблюдался недавно¹⁷⁰ в ряду нейтральных сахаров. Гликозилирование 2-О-бензил-3,4-ди-O-(*p*-нитробензоил)- α -L-фукопиранозилбромидом с высокой степенью стереоспецифичности привело к α -L-фукозидам.

Наиболее перспективный метод синтеза 1,2-цикло-гликозаминидов предложили в самое последнее время Лемье с сотр. Доступные^{171, 172} димерные D-глюко- и D-галакто-нитрозилхлориды (CXXV), диссоциирующие и изомеризующиеся в диметилформамиде (ДМФ) в соответствующие оксиминохлориды (CXXVI)¹⁷³, реагируют со спиртами и фенолами в присутствии пиридина, образуя с высокими выходами 3,4,6-три-O-ацетил-2-оксимино- α -D-арабино-(CXXVII) и α -D-ликсо-гексопиранозиды (CXXVIII)¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ — предшественники 2-амино-2-дезокси- α -D-гликозидов.



Этот путь пригоден^{174, 176, 177} и в синтезе 2'-оксиминопроизводных дисахаридов (CXXIX—CXXXIV), образующихся с выходами 50—80%, причем β -аномер был выделен с выходом 9% лишь при синтезе CXXXI.



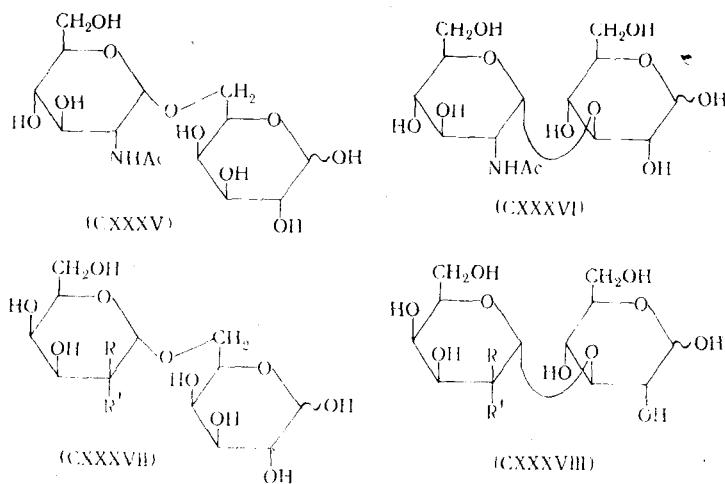
В остальных же случаях авторы не наблюдали образования β -аномеров (но и не исключали такую возможность¹⁷⁶).

В противоречии с этими данными находятся результаты Мия и Жан-ло¹⁷⁵, которые не наблюдали стереоспецифичности гликозилирования бензил-2,3,4-три-О-бензил-β-D-галактопиранозида хлоридом (CXXV, R=H, R'=OCOMe) и получили смесь α- и β-(1→6)-связанных дисахаридов в примерно равных количествах.

Препартивная ценность описываемого способа снижается до некоторой степени недостаточной стереоспецифичностью восстановления оксиминовых производных в соответствующие 2-амино-2-дезоксисахара. В зависимости от условий восстановления **CXXVII** и **CXXVIII** соотношение образующихся α -D-гликозаминидов — эпимеров по С-2, колебалось в весьма широком диапазоне^{175, 178, 179}. Высокая стереоспецифичность реакции отмечена лишь при гидрировании **CXXVII** на палладии в присутствии гидразина или при восстановлении N-ацетата соединения (**CXXVII**) дибораном в тетрагидрофуране (ТГФ), в результате чего продукт содержал 92—95 % α -D-глюкозамина и 5—8 % α -D-маннозамина. Восстановление **CXXVII** или **CXXVIII** (а также его N-ацетата) дибораном или алюмогидридом лития в ТГФ приводило к смеси D-глюко- и D-манно-эпимеров (из **CXXVII**) и D-галакто- и D-тало-эпимеров (из **CXXVIII**) в сопоставимых количествах.

Те же закономерности были отмечены¹⁸⁰ и при восстановлении оксиминовых производных дисахаридов (CXXX—CXXXIV) дибораном в ТГФ. Лишь из соединений (CXXX) и (CXXXII) были с высокими выходами получены (после удаления защитных групп и N-ацетилирования) индивидуальные дисахариды (CXXXV и CXXXVI). Восстановление CXXXI и CXXXIII в тех же условиях привело к смесям дисахаридов (CXXXII и CXXXVIII, где R+R'=H, NHCOMe) с преобладанием продуктов с D-тало-конфигурацией аминосахарной компоненты, которые были разделены хроматографией.

При восстановлении **CXXIX** также образуется смесь производных дисахаридов с *D*-глюко- и *D*-манно-конфигурацией невосстанавливющегося моносахаридного остатка в соотношении приблизительно 1 : 1¹⁷⁸.



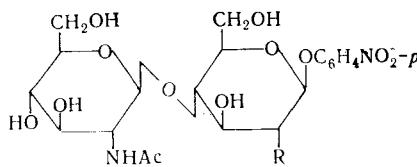
Несмотря на неоднозначность в ряде случаев восстановления 2-оксиминых производных сахаров, описанный путь является в настоящее время, пожалуй, единственным в синтезе 1,2-*цик*-гликозаминидов со-

сложным по структуре агликоном. Следует отметить, что 2-оксимино-2-дезокси- α -D-гликозиды являются предшественниками не только α -D-гликозаминидов, но также α -D-гликопиранозидов^{177, 181}, α -D-гексопиранозуловидов¹⁷⁹ и 2-дезокси- α -D-гликозидов¹⁸², включая производные дисахаридов.

VII. ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ ОЛИГОСАХАРИДОВ АМИНОСАХАРОВ

Детальное освещение синтеза олигосахаридов, содержащих аминосахара, с помощью ферментативных систем, выходит за рамки обзора. Мы хотели остановиться лишь на тех ферментативных способах получения олигосахаридов аминосахаров, которые представляют интерес с препаративной точки зрения. Они основаны на хорошо известной^{183, 184} трансгликозилирующей способности лизоцима белка куриных яиц (К.Ф. 3.2.1.17).

При действии лизоцима на ди-N-ацетилхитобиозу в присутствии метанола был выделен метил-2-ацетамило-2-дезокси- β -D-глюкопиранозид¹⁸⁵. Теми же авторами¹⁸⁶ впоследствии были получены гликозиды дисахаридов (CXXXIX), образующиеся при действии лизоцима на тетра-N-ацетилхитотетраозу в присутствии *p*-нитрофенил- β -гликозидов N-ацетил-D-глюказамина, D-глюкозы и 2-дезокси-D-глюкозы в качестве акцепторов (см. также¹⁸⁷). При использовании в качестве донора гликозильных остатков пента-N-ацетилхитопентаозы и в качестве акцептора — целлобиозы были получены^{188, 189} олигосахариды формулы $(\text{GlcNAc})_n\text{-GlcGlc}$ * ($n=1-3$).



(CXXXIX, R = NHAc, OH, H)

Активным донором гликозильных остатков в реакциях, катализируемых лизоцимом, является тетрасахарид бактериальных стенок *Micrococcus lysodeikticus* — $(\text{GlcNAc-MurNAc})_2$. При его взаимодействии с моносахаридными акцепторами (N-ацетил-D-глюказамином, D-глюкозой, D-галактозой и D-ксилозой) были выделены¹⁹⁰⁻¹⁹² следующие трисахариды: GlcNAc-MurNAc-GlcNAc, GlcNAc-MurNAc-Glc, GlcNAc-MurNAc- β -(1→2)-Glc, GlcNAc-MurNAc- β -(1→2)-Gal, GlcNAc-MurNAc-Xyl, GlcNAc-MurNAc- β -(1→2)-Xyl и GlcNAc-MurNAc- β -(1→3)-Xyl, причем выход продуктов трансгликозилирования достигал 15% (считая на донор). Перенос того же гликозильного остатка на олигосахариды (ди-N-ацетилхитобиозу и целлотетраозу) протекает аналогичным образом^{188, 192} и приводит к олигосахаридам GlcNAc-MurNAc-(GlcNAc)₂ и GlcNAc-MurNAc-(Glc)₄.

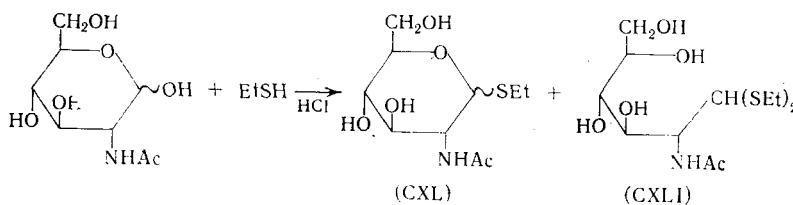
Трансгликозилирующая активность является характерным свойством гликозидаз и эндогликаназ, т. е. О-гликозид-гидролаз, катализирующих гидролитическое расщепление О-гликозидной связи с сохранением конфигурации у аниомерного гликозидного центра субстрата. Для ферментов этих типов характерно повышенное сродство их активных центров к гликоновой части субстрата, что и обуславливает закрепление на них

* Сокращения см. в примечаниях к табл. 2. Неуказанные положения гликозидных связей соответствуют β -(1→4)-связям.

активированного гликозильного остатка, который далее переносится на акцептор. В препаративном синтезе гликозаминидов, использующем трансгликозилирующую активность, могут помимо упомянутого выше лизоцима применяться и другие ферменты, расщепляющие гликозамиnidную связь, например, α - и β -гексозаминидазы. Однако сведения на этот счет крайне ограничены.

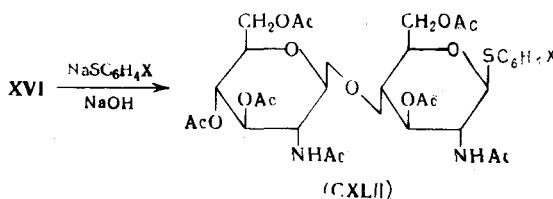
VIII. СИНТЕЗ S- И N-ГЛИКОЗАМИНИДОВ

В отличие от нейтральных моносахаридов, N-ацетил-D-глюказамин способен в условиях синтеза гликозидов по Фишеру давать тиогликозиды. Так, в контролируемых условиях с невысоким выходом были получены¹⁹³ аномерные этил-2-ацетамидо-2-дезокси-1-тио-D-глюкопиранозиды (CXL), главным же продуктом реакции был меркаптал (CXLI).



В основном же для синтеза S-гликозидов аминосахаров используются методы, применяемые для получения нейтральных аналогов¹⁹⁴. Гидролиз меркаптала (CXLI) в присутствии хлорной ртути и окиси ртути дает смесь аномерных этил-2-ацетамидо-2-дезокси-1-тио-D-глюкофуранозидов с преобладанием α -аномера¹⁹⁵.

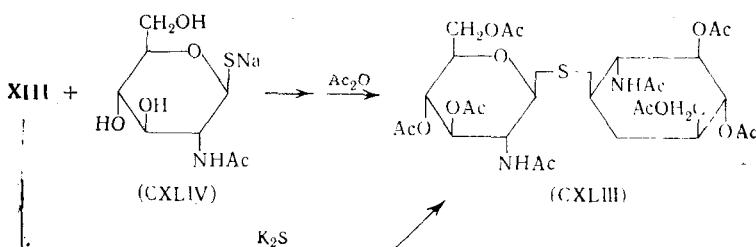
Различные алкил- и арил-2-амино-3,4,6-три-O-бензоил-2-дезокси-1-тио- β -D-глюкопиранозиды (в виде бромидов)¹⁹⁶, а также их N-бензоильные аналоги³⁹, были получены из соответствующих ацилгалогеноз и тиолов. Аналогично из хлорида (XVI) были синтезированы^{197, 198} фенил-1-тио-гликозиды дисахарида (CXLII, X=H, Me, NO₂) и их 1-селеноаналог¹⁹⁷.



Этил-2-ацетамидо-3,4,6-три-O-ацетил-2 - дезокси-1-тио- β -D-глюкопиранозид образуется при меркаптолизе перацетата α -D-глюказамина в присутствии хлористого цинка¹⁹³. Стереоспецифичность в этом случае обусловливается эффектом соучастия.

В синтезе 1-тио-гликозаминидов перспективным представляется оксазолиновый метод синтеза. Фенил-2-ацетамидо-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезокси-1-тио- β -D-глюкопиранозид и тиогликозид (CXLII, X=H) были получены этим способом¹⁹⁸ с выходами 68 и 43%, соответственно.

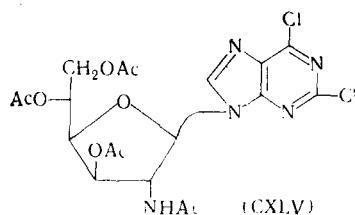
Тиоаналог невосстановливающего дисахарида (CXLIII) был получен⁶¹ с выходом 50% реакцией хлорида (XIII) с натриевой солью (CXLIV) или действием сульфида калия на хлорид (XIII).



В синтезе N-гликозидов 2-амино-2-дезоксисахаров, как и для N-гликозидов нейтральных сахаров¹⁹⁹, используется либо прямая конденсация моносахаридов с ароматическими аминами²⁰⁰⁻²⁰³ или аминокислотами^{203, 204}, либо варианты реакции Кенигса—Кнорра. Использование в качестве гликозилирующих агентов ацилгалогеноз встречает те же трудности, что и в синтезе O-гликозидов 2-амино-2-дезоксисахаров.

В синтезе нуклеозидов аминосахаров были использованы O-ацилированные гликозилхлориды и бромиды с различными заместителями у атома азота²⁰⁵⁻²¹⁸, причем из бромидов с «несоучаствующими» заместителями при С-2, как правило, образуются смеси апомерных N-гликозаминидов.

Синтез нуклеозида (CXLV) является единственным до сих пор примером¹⁴³ получения N-гликозидов оксазолиновым методом (ср.¹³⁵).



* * *

На основе представленного материала можно заключить, что синтез 1,2-*транс*-гликозаминидов, включая и олигосахарины 2-амино-2-дезоксисахаров, в настоящее время разработан достаточно подробно, и существует ряд методов препаративного их получения, из которых наиболее удобным представляется оксазолиновый метод. Гораздо хуже разработаны методы синтеза 1,2-*цис*-гликозаминидов и совершенно незатронутой областью является синтез полисахаридов, построенных из остатков аминосахаров. В этом отношении синтетическая химия гликозаминидов пока еще отстает от синтетической химии их нейтральных аналогов^{172, 219}.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. B. Foster, D. Horton, Adv. in Carbohyd. Chem., 14, 213 (1959).
2. D. Horton, в кн. The Amino Sugars (Eds. R. W. Jeanloz, E. A. Balazs), vol. IA, стр. 3, Acad. Press, N.-Y., London, 1969.
3. H. H. Baer, Там же, стр. 268.
4. R. C. G. Moggridge, A. Neuberger, J. Chem. Soc., 1938, 745.
5. A. Neuberger, P. V. Pitt Rivers, Там же, 1939, 122.
6. K. Freudenberg, H. Eich, C. Knoevenagel, W. Westphal, Ber., 73, 441 (1940).
7. R. Kuhn, F. Zilliken, A. Gauhe, Chem. Ber., 86, 466 (1953).
8. S. Roseman, J. Ludowieg, J. Am. Chem. Soc., 76, 301 (1954).

9. F. Zilliken, C. S. Rose, G. A. Braun, P. György, Arch. biochem. biophys., 54, 392 (1955).
10. S. A. Barker, M. Stacey, D. J. Tipper, Nature, 184, 1718 (1955).
11. H. Kushida, I. Hayashi, Японск. пат. 15780 (1960); C. A., 55, 10338 (1961).
12. H. Flowers, R. W. Jeanloz, J. Org. Chem., 28, 1564 (1963).
13. J. Yoshimura, H. Ando, Y. Takahashi, H. Ono, T. Sato, Nippon Kagaku Zasshi, 85, 142, (1964); C. A., 62, 623 (1965).
14. R. Kuhn, H. H. Baer, A. Seelinger, Ann. Chem., 611, 236 (1958).
15. P. H. Gross, R. W. Jeanloz, J. Org. Chem. 32, 2759 (1967).
16. М. Л. Шульман, Г. В. Абрамова, В. Н. Пискаева, А. Я. Хорлин, Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, 630.
17. M. Stacey, J. Chem. Soc., 1944, 272.
18. H. Masamune, M. Maki, N. Hiyama, Tohoku J. Exptl. Med., 54, 313 (1951).
19. Z. Tarasiejska, R. W. Jeanloz, J. Am. Chem. Soc., 80, 6325 (1958).
20. J. Conchie, G. A. Levvy, C. A. Marsh, Adv. in Carbohyd. Chem., 12, 157 (1957).
21. S. Fujise, K. Yokoyama, Nippon Kagaku Zasshi, 77, 728 (1951); C. A., 46, 11116 (1952).
22. O. Westphal, H. Schmidt, Ann. Chem., 575, 84 (1952).
23. J. Findlay, G. A. Levvy, C. A. Marsh, Biochem. J., 69, 467 (1958).
24. B. Weissmann, J. Org. Chem., 31, 2505 (1966).
25. B. Weissmann, D. Frederici, Biochim. biophys. acta, 117, 498 (1966).
26. R. Kuhn, H. Trischmann, Chem. Ber., 96, 284 (1963).
27. H. Masamune, T. Okuyama, H. Sinohara, Tohoku J. Exptl. Med., 68, 181 (1958).
28. W. Roth, W. Pigman, J. Am. Chem. Soc., 82, 608 (1960).
29. R. Kuhn, H. H. Baer, Chem. Ber., 86, 724 (1953).
30. W. L. Evans, D. D. Reynolds, E. A. Talley, Adv. in Carbohyd. Chem., 6, 27 (1951).
31. L. J. Haynes, F. H. Newth, Там же, 10, 207 (1955).
32. J. C. Irvine, D. McNicoll, A. Hynd, J. Chem. Soc., 99, 250 (1911).
33. Y. Inouye, K. Onodera, S. Kitaoka, H. Ochiai, J. Am. Chem. Soc., 79, 421 (1957).
34. D. H. Leaback, P. G. Walker, J. Chem. Soc., 1957, 4754.
35. F. Micheel, F.-P. van de Kamp, H. Wulff, Chem. Ber., 88, 2011 (1955).
36. F. Micheel, H. Petersen, Там же, 92, 298 (1958).
37. G. Fodor, L. Ötvös, Ann. Chem., 604, 29 (1957).
38. T. Osawa, Chem. Pharm. Bull., 8, 597 (1960).
39. H. Weidmann, H. K. Zimmerman, мл., Chem. Ber., 92, 2828 (1959).
40. F. Micheel, H. Köchling, Там же, 92, 2832 (1959).
41. A. Neuberger, P. V. Pitt Rivers, Biochem. J., 33, 1580 (1939).
42. F. Micheel, H. Wulff, Chem. Ber., 89, 1521 (1956).
43. K. Onodera, S. Kitaoka, H. Ochiai, J. Org. Chem., 27, 156 (1962).
44. P. F. Lloyd, M. Stacey, Chem. a. Ind., 1955, 917.
45. Y. Wang, H.-I. Tai, Hua Hsüeh Hsüeh Pao, 24, 368 (1958); C. A., 53, 19896 (1959).
46. P. F. Lloyd, M. Stacey, Tetrahedron, 9, 116 (1960).
47. L. Zervas, S. Konstas, Chem. Ber., 93, 435 (1960).
48. R. G. Strachan, W. V. Ruyke, T. Y. Shen, R. Hirschmann, J. Org. Chem., 31, 507 (1966).
49. M. L. Wolfrom, H. B. Bhat, J. Org. Chem., 32, 1821 (1967).
50. A. J. Acher, D. Shapiro, Israel J. Chem., 5, 61p (1967).
51. D. Shapiro, A. J. Acher, E. S. Rachaman, J. Org. Chem., 32, 3767 (1967).
52. A. J. Acher, D. Shapiro, Там же, 34, 2652 (1969).
53. J. C. Irvine, A. Hynd, J. Chem. Soc., 103, 41 (1913).
54. B. R. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub, J. H. Williams, J. Org. Chem., 19, 1786 (1954).
55. S. Akiya, T. Osawa, Yakugaku Zasshi, 77, 726 (1957); C. A., 51, 17763 (1957).
56. F. Micheel, E. Drescher, Chem. Ber., 91, 668 (1958).
57. S. Akiya, T. Osawa, Chem. Pharm. Bull., 8, 583 (1960).
58. G. Baluja, B. H. Chase, G. W. Kenner, A. Todd, J. Chem. Soc., 1960, 4678.
59. C. J. Morel, Experientia, 12, 419 (1956).
60. D. H. Leaback, P. G. Walker, Chem. a. Ind., 1957, 1017.
61. M. Akagi, S. Tejima, M. Haga, Chem. Pharm. Bull., 9, 360 (1961).
62. U. Zehavi, R. W. Jeanloz, Carbohyd. Res., 6, 129, (1968).
63. F. Micheel, F.-P. van de Kamp, H. Petersen, Chem. Ber., 90, 521 (1957).
64. D. Horton, M. L. Wolfrom, J. Org. Chem., 27, 1794 (1962).
65. С. Э. Зурабян, Т. П. Волосюк, А. Я. Хорлин, Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 1812.
66. T. Osawa, Y. Nakazawa, Biochim. biophys. acta, 130, 56 (1966).
67. D. Horton, M. L. Wolfrom, H. G. Garg, J. Org. Chem., 28, 2922 (1963).
68. M. L. Wolfrom, M. W. Winkley, Там же, 32, 1823 (1967).
69. W. A. Bonner, J. Am. Chem. Soc., 70, 3491 (1948).
70. E. L. May, E. Mosettig, J. Org. Chem., 15, 890 (1950).

71. R. Kuhn, W. Kirschenlohr, *Chem. Ber.*, **86**, 1331 (1953).
72. E. W. Thomas, *Carbohyd. Res.*, **13**, 225 (1970).
73. R. Heyworth, D. H. Leaback, P. G. Walker, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 4121.
74. C. G. Greig, D. H. Leaback, *Chem. a. Ind.*, **1960**, 376.
75. C. G. Greig, D. H. Leaback, P. G. Walker, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 879.
76. S. A. Barker, R. G. Plevey, R. G. Simmonds, M. Stacey, *Tetrahedron*, **1966**, Suppl. 8, Part II, 611.
77. R. Begbie, *Carbohyd. Res.*, **10**, 311 (1969).
78. C. A. Кожин, Е. Г. Титкова, *ЖХХ*, **40**, 248 (1970).
79. C. A. Кожин, Е. Г. Титкова, *Там же*, **41**, 700 (1971).
80. R. Hirschmann, R. G. Strachan, P. Buchschacher, L. H. Sarett, S. L. Steelman, R. Silber, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3903 (1964).
81. D. H. Leaback, P. G. Walker, *Biochem. J.*, **78**, 151 (1961).
82. D. Dunstan, L. Hough, *Carbohyd. Res.*, **23**, 425 (1972).
83. J. C. Irvine, J. C. Earl, *J. Chem. Soc.*, **121**, 2376 (1922).
84. H. Weidmann, H. K. Zimmerman, мл., *Chem. Ber.*, **92**, 1523 (1959).
85. H. Weidmann, H. K. Zimmerman, мл., *Ann. Chem.*, **633**, 198 (1960).
86. S. Akiba, T. Osawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 588 (1960).
87. T. Suami, S. Ogawa, S. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **35**, 474 (1962).
88. T. Suami, S. Ogawa, S. Umezawa, *Там же*, **36**, 459 (1963).
89. P. F. Lloyd, G. P. Roberts, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2962.
90. F. E. Hardy, J. G. Buchanan, J. Baddiley, *Там же*, **1963**, 3360.
91. W. Meyer zu Reckendorf, N. Wassiliadou-Michel, H. Machleidt, *Arch. Pharm.*, **303**, 17 (1970).
92. P. F. Lloyd, B. Evans, R. J. Fielder, *Carbohyd. Res.*, **22**, 111 (1972).
93. T. Osawa, *Там же*, **1**, 435 (1966).
94. G. Lowe, S. Sheppard, M. L. Sinnott, A. Williams, *Biochem. J.*, **104**, 893 (1967).
95. C. S. Tsai, J. Y. Tang, S. C. Subbarao, *Там же*, **114**, 529 (1969).
96. F. W. Ballardie, B. Capon, *J. Chem. Soc. (Chem. Commun.)*, **1972**, 828.
97. R. Kuhn, W. Kirschenlohr, *Chem. Ber.*, **87**, 384 (1954).
98. C. L. Stevens, P. Blumbergs, *J. Org. Chem.*, **30**, 2723 (1965).
99. Y. Wang, H.-I. Tai, Hua Hsüeh Hsüeh Pao, **25**, 50 (1959); C. A., **54**, 6561 (1960).
100. H. M. Flowers, R. W. Jeanloz, *J. Org. Chem.*, **28**, 2983 (1963).
101. T. Osawa, R. W. Jeanloz, *Carbohyd. Res.*, **1**, 181 (1965).
102. K. Yamamoto, Y. Matsushima, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **40**, 194 (1967).
103. R. Iwamoto, L. Yamanaga, *Carbohyd. Res.*, **24**, 133 (1972).
104. D. Bundle, N. Shaw, *Там же*, **21**, 211 (1972).
105. P. F. Lloyd, G. P. Roberts, *Proc. Chem. Soc.*, **1960**, 250.
106. P. F. Lloyd, G. P. Roberts, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 6910.
107. W. Meyer zu Reckendorf, N. Wassiliadou-Michel, *Chem. Ber.*, **103**, 1792 (1970).
108. S. Umezawa, K. Tatsuta, R. Moto, *J. Antibiotics, Ser. A*, **20**, 388 (1967).
109. D. Shapiro, Y. Rabinsohn, A. Diver-Haber, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **37**, 28 (1969).
110. D. Shapiro, Y. Rabinsohn, A. J. Acher, A. Diver-Haber, *J. Org. Chem.*, **35**, 1464 (1970).
111. D. Shapiro, A. J. Acher, Y. Rabinsohn, A. Diver-Haber, *Там же*, **36**, 832 (1971).
112. Y. Rabinsohn, A. J. Acher, D. Shapiro, *Там же*, **38**, 202 (1973).
113. C. Merser, P. Sinai, *Tetrahedron Letters*, **1973**, 1029.
114. E. J. C. Curtis, J. K. N. Jones, *Canad. J. Chem.*, **37**, 358 (1959).
115. K. Heyns, R. Harrison, K. Propp, H. Paulsen, *Chem. Commun.*, **1966**, 671.
116. J. Heyns, K. Propp, R. Harrison, H. Paulsen, *Chem. Ber.*, **100**, 2655 (1967).
117. K. Heyns, R. Harrison, H. Paulsen, *Там же*, **100**, 271 (1967).
118. D. Shapiro, A. J. Acher, *J. Org. Chem.*, **35**, 229 (1970).
119. A. J. Acher, Y. Rabinsohn, E. S. Rachaman, D. Shapiro, *Там же*, **35**, 2436 (1970).
120. F. E. Hardy, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 375.
121. S. Umezawa, S. Koto, *J. Antibiotics, Ser. A*, **17**, 186 (1964).
122. S. Umezawa, S. Koto, *Там же*, **19**, 88, (1966).
123. S. Umezawa, S. Koto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **39**, 2014 (1966).
124. S. Umezawa, T. Tsuchiya, H. Fujita, *J. Antibiotics, Ser. A*, **19**, 222 (1966).
125. J. K. N. Jones, M. B. Perry, B. Shelton, D. Walton, *Canad. J. Chem.*, **39**, 1005 (1961).
126. J. R. Vercellotti, A. E. Luetzow, *J. Org. Chem.*, **31**, 825 (1966).
127. E. Buddecke, H. Schauer, E. Werries, A. Gottschalk, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **34**, 517 (1969).
128. E. Werries, E. Buddecke, *Ztschr. Physiol. Chem.*, **351**, 1089 (1970).
129. T. Y. Shen, J. P. Li, C. P. Dorn, D. Ebel, R. Bugianese, R. Fecher, *Carbohyd. Res.*, **23**, 87 (1972).
130. T. White, *J. Chem. Soc.*, **1940**, 428.
131. F.-P. van de Kamp, F. Micheel, *Chem. Ber.*, **90**, 2054 (1957).

132. D. H. Leaback, P. G. Walker, Chem. a. Ind., 1957, 1012.
133. F. Micheel, H. Köchling, Chem. Ber., 90, 1597 (1957).
134. H. Weidmann, D. Tartler, P. Stöckl, H. Höning, Monatsh. Chemie, 103, 883 (1972).
135. F. Micheel, H. Köchling, Chem. Ber., 93, 2372 (1960).
136. F. Micheel, H. Köchling, Там же, 91, 673 (1958).
137. F. Micheel, E. Drescher, Там же, 91, 670 (1958).
138. N. Pravdic, T. D. Inch, H. G. Fletcher, мл., J. Org. Chem., 32, 1815 (1967).
139. S. Konstas, I. Photaki, L. Zervas, Chem. Ber., 92, 1288 (1959).
140. W. Meyer zu Reckendorf, W. A. Bonner, Chem. Ber., 95, 996 (1962).
141. B. Lindberg, H. Agback, Acta Chem. Scand., 18, 185 (1964).
142. W. Meyer zu Reckendorf, J. Feldkamp, Chem. Ber., 101, 2289 (1968).
143. M. L. Wolfson, M. W. Winkley, J. Org. Chem., 31, 3711 (1966).
144. W. Meyer zu Reckendorf, Tetrahedron, 19, 2033 (1963).
145. R. Gigg, C. D. Warren, J. Chem. Soc., 1965, 1351.
146. R. Gigg, P. M. Carroll, Nature, 191, 495 (1961).
147. R. Gigg, P. M. Carroll, C. D. Warren, J. Chem. Soc., 1965, 2975.
148. R. Gigg, C. D. Warren, J. Chem. Soc. (C), 1969, 295.
149. А. Я. Хорлин, М. Л. Шульман, С. Э. Зурабян, И. М. Привалова, Ю. Л. Копаевич, Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 227.
150. А. Я. Хорлин, М. Л. Шульман, С. Э. Зурабян, И. М. Привалова, Ю. Л. Копаевич, Там же, 1968, 2094.
151. J.-C. Jacquinot, S. E. Zurabyan, A. Ya. Khorlin, Carbohyd. Res., 32, 137 (1974).
152. K. L. Matta, O. P. Bahl, Там же, 21, 460 (1972).
153. K. L. Matta, E. A. Johnson, J. J. Barlow, Там же, 26, 215 (1973).
154. W. L. Salo, H. G. Fletcher, мл., J. Org. Chem., 34, 3189 (1969).
155. Т. С. Антоненко, Б. Ю. Заславский, С. Э. Зурабян, М. Л. Шульман, А. Я. Хорлин, Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 2622.
156. A. Ya. Khorlin, S. E. Zurabyan, N. I. Dubrovina, V. F. Bystrov, G. V. Vikha, E. D. Kaverzneva, Carbohyd. Res., 21, 316 (1972).
157. Ж.-К. Жакинэ, С. Э. Зурабян, А. Я. Хорлин, Изв. АН СССР, сер. хим., 1973, 1889.
158. С. Э. Зурабян, Т. С. Антоненко, А. Я. Хорлин, Там же, 1969, 2043.
159. Е. Г. Титкова, С. А. Кожин, С. Э. Зурабян, А. Я. Хорлин, ЖОХ, 41, 1174 (1971).
160. Л. М. Лихошерстов, О. С. Новикова, В. А. Деревицкая, Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, 652.
161. Т. С. Антоненко, С. Э. Зурабян, А. Я. Хорлин, Там же, 1970, 2766.
162. S. E. Zurabyan, T. P. Volosyuk, A. Ya. Khorlin, Carbohyd. Res., 9, 215 (1969).
163. G. Excoffier, D. Gagnaire, J. P. Utile, M. Vignon, Tetrahedron Letters, 1972, 5065.
164. С. Э. Зурабян, В. В. Пименова, Е. А. Шашкова, А. Я. Хорлин, Химия прир. соед., 1971, 689.
165. Т. С. Антоненко, С. Э. Зурабян, А. Я. Хорлин, Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, 1153.
166. S. E. Zurabyan, T. S. Anttonenko, A. Ya. Khorlin, Carbohyd. Res., 15, 21 (1970).
167. P. W. Austin, F. E. Hardy, J. G. Buchanan, J. Baddiley, J. Chem. Soc., 1963, 5350.
168. Y. Matsushima, T. Miyazaki, J. T. Park, J. Biochem., 54, 109 (1963).
169. A. Neuberger, B. M. Wilson, Carbohyd. Res., 17, 89 (1971).
170. M. Deiter-Juszynski, H. M. Flowers, Там же, 28, 41 (1972).
171. R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan, I. K. O'Neil, Canad. J. Chem., 46, 413 (1968).
172. R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan, Methods in Carbohyd. Chem., 6, 487 (1972).
173. R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan, K. James, Canad. J. Chem., 51, 1 (1973).
174. R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan, S. W. Gunner, Там же, 46, 405 (1968).
175. K. Miyai, R. W. Jeanloz, Carbohyd. Res., 21, 45 (1972).
176. R. U. Lemieux, Y. Ito, K. James, T. L. Nagabhushan, Canad. J. Chem., 51, 7 (1973).
177. R. U. Lemieux, K. James, T. L. Nagabhushan, Там же, 51, 27 (1973).
178. R. U. Lemieux, S. W. Gunner, Там же, 46, 397 (1968).
179. R. U. Lemieux, K. James, T. L. Nagabhushan, Y. Ito, Там же, 51, 33 (1973).
180. R. U. Lemieux, K. James, T. L. Nagabhushan, Там же, 51, 48 (1973).
181. R. U. Lemieux, K. James, T. L. Nagabhushan, Там же, 51, 42 (1973).
182. R. U. Lemieux, R. A. Earl, K. James, T. L. Nagabhushan, Там же, 51, 19 (1973).
183. D. Chipman, N. Sharon, Science, 165, 454 (1969).
184. M. A. Raftery, F. W. Dahlquist, Fortschr. Chem. Org. Naturst., 27, 340 (1969).
185. M. A. Raftery, T. Rand-Meir, Biochemistry, 7, 3281 (1968).
186. T. Rand-Meir, F. W. Dahlquist, M. A. Raftery, Там же, 8, 4206 (1969).
187. P. van Eikeren, D. M. Chipman, J. Am. Chem. Soc., 94, 4788 (1972).
188. U. Zehavi, J. J. Pollock, V. I. Teichberg, N. Sharon, Nature, 219, 1152 (1968).
189. U. Zehavi, J. J. Pollock, V. I. Teichberg, N. Sharon, Israel J. Chem., 6, 119p. (1968).
190. J. J. Pollock, N. Sharon, Biochem. Biophys. Res. Commun., 34, 673 (1969).
191. J. J. Pollock, N. Sharon, Carbohyd. Res., 13, 211 (1970).
192. J. J. Pollock, N. Sharon, Biochemistry, 9, 3913 (1970).
193. L. Hough, M. I. Taha, J. Chem. Soc., 1956, 2042.

194. D. Horton, D. H. Hutson, Adv. in Carbohyd. Chem., 18, 123 (1963).
195. M. L. Wolfrom, S. M. Olin, W. J. Polglase, J. Am. Chem. Soc., 72, 1724 (1950).
196. H. Weidmann, H. K. Zimmerman, мл., J. R. Monk, Ann. Chem., 628, 255 (1959).
197. C. S. Tsai, C. Reyes-Zamora, R. Otson, Biochim. biophys. acta, 250, 172 (1971).
198. R. Otson, C. Reyes-Zamora, J. Y. Tang, Canad. J. Biochem., 51, 1 (1973).
199. G. P. Ellis, J. Honeyman, Adv. in Carbohyd. Chem. 10, 95 (1955).
200. Y. Inouye, K. Onodera, J. Nakatami, Nippon Nogeikagaku Kaishi, 25, 550 (1951—52); C. A., 48, 2002 (1964).
201. A. Bertho, D. Koziollek, Chem. Ber., 87, 934 (1954).
202. Y. Inouye, K. Onodera, S. Kitaoka, Nippon Nogeikagaku Kaishi, 29, 143 (1955); C. A., 50, 826 (1956).
203. A. Bertho, D. Koziollek, Chem. Ber., 92, 627 (1959).
204. R. H. Hackman, Austral. J. Biol. Sci., 8, 83 (1955).
205. B. R. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub, Пат. США 2852505 (1958); C. A., 53, 8175 (1959).
206. F. J. McEvoy, M. J. Weiss, B. R. Baker, J. Am. Chem. Soc., 82, 205 (1960).
207. T. Sugawa, Y. Kuwada, K. Imai, M. Morinaga, K. Kajiwara, M. Tanaka, Takeda Kenkyusho Nempo, 20, 7 (1961); C. A., 58, 3497 (1963).
208. C. L. Stevens, K. Nagarajan, J. Med. Pharm. Chem., 5, 1124 (1962).
209. T. Sato, Y. Ishido, Японск. пат. 6695 (1964); C. A., 61, 14772 (1964).
210. M. L. Wolfrom, H. G. Garg, D. Horton, Chem. a. Ind., 1964, 930.
211. M. L. Wolfrom, H. G. Garg, D. Horton, J. Org. Chem., 30, 1556 (1965).
212. M. L. Wolfrom, R. Wurmb, Там же, 30, 3068 (1965).
213. M. L. Wolfrom, H. B. Bhat, Chem. Commununs, 1966, 146.
214. M. L. Wolfrom, M. W. Winkley, Там же, 1966, 533.
215. M. L. Wolfrom, P. G. Conigliaro, E. J. Soltes, J. Org. Chem., 32, 653 (1967).
216. M. L. Wolfrom, H. B. Bhat, Там же, 32, 2757 (1967).
217. M. L. Wolfrom, M. W. Winkley, S. Inouye, Carbohyd. Res., 10, 97 (1969).
218. M. L. Wolfrom, P. J. Conigliaro, Там же, 11, 63 (1969).
219. C. Schuerch, J. Zachoval, B. Veruovič, Chemické listy, 66, 1124 (1972).
220. S. Akiya, T. Osawa, Chem. Pharm. Bull., 8, 592 (1960).
221. F. Micheel, E. Michaelis, Chem. Ber., 96, 1959 (1963).
222. T. Osawa, Carbohyd. Res., 7, 217 (1968).
223. M. L. Wolfrom, T. M. Shen Han, J. Org. Chem., 26, 2145 (1961).
224. M. L. Wolfrom, W. A. Cramp, D. Horton, J. Org. Chem., 28, 3231 (1963).
225. IUPAC-IUB Combined Comission on Biochemical Nomenclature, Biochemistry, 5, 1445 (1966).
226. F. Micheel, E. Drescher, Chem. Ber., 95, 1020 (1962).
227. A. B. Foster, D. Horton, J. Chem. Soc., 1958, 1890.
228. R. W. Jeanloz, N. Sharon, H. M. Flowers, Biochem. Biophys. Res. Commununs, 13, 20 (1963).
229. М. Л. Шульман, И. М. Привалова, А. Я. Хорлин, Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 2655.

Институт биоорганической химии
им. М. М. Шемякина АН СССР,
Москва