

УДК 547.455.643:547.292

Статья посвящается юбилею академика РАН Ирины Петровны Белецкой

## НЕОБЫЧНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ МОНО- И ДИСАХАРИДНЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ В СИНТЕЗЕ ОЛИГОСАХАРИДОВ, РОДСТВЕННЫХ ФРАГМЕНТАМ КАПСУЛЬНОГО ПОЛИСАХАРИДА *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* ТИПА E

© 2023 г. А. А. Камнева<sup>1</sup>, Д. В. Яшунский<sup>1</sup>,  
А. Г. Гербст<sup>1</sup>, член-корреспондент РАН Н. Э. Нифантьев<sup>1,\*</sup>

Поступило 04.12.2022 г.  
После доработки 13.02.2023 г.  
Принято к публикации 15.02.2023 г.

В ходе синтеза олигосахаридов, родственных фрагментам капсульного полисахарида *Haemophilus influenzae* типа e, изучены превращения различных 2-О-трифторметансульфонатных производных β-D-глюкопиранозидов под действием азид-аниона. Установлено, что при этом образуются продукты как нуклеофильного замещения, так и перегруппировки с сужением пиранозного 6-членного кольца до 5-членного через (O-5–C-2)-циклизацию. Образование этих продуктов впервые интерпретировано с использованием квантово-механических расчетов.

**Ключевые слова:** метод функционала плотности, нуклеофильное замещение, сужение цикла, переходные состояния

**DOI:** 10.31857/S2686953523600162, **EDN:** OWAYCI

Среди многих типов внеклеточных патогенных бактерии *Haemophilus influenzae* шесть типов инкапсулированы и относятся к серотипам a–f [1]. Каждый из них имеет уникальную гликановую капсулу, которая влияет на вирулентность и инвазивность вызываемых бактериальных инфекций [2]. В довакцинальную эру инфекция *H. influenzae* типа b (*Hib*) являлась одной из главных причин развития менингита и других опасных инфекций, особенно для детей раннего возраста (статистика в США и Европе рассмотрена в работе [3]), а другие серотипы считались неактивными. После введения в календари иммунизации детей конъюгированной *Hib*-вакцины [4–8] во всем мире наблюдается поствакцинальный эпидемиологический сдвиг к другим штаммам, в том числе, принадлежащим к серотипу e (*Hie*) [9, 10].

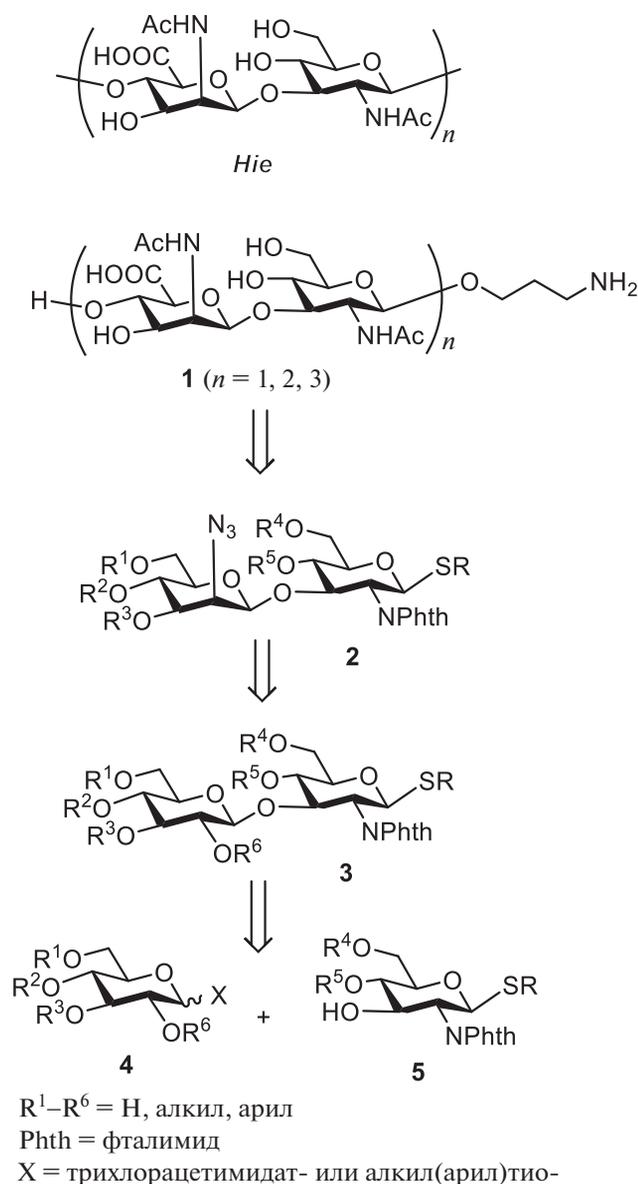
В связи с вышесказанным является актуальной разработка диагностических систем для обнаружения серотипов *Hia–Hif* и мониторинга из-

менения их соотношения в результате поствакцинального эпидемиологического сдвига в странах, где вакцина против *Hib* включена в календари профилактических прививок. Поскольку капсулярные полисахариды являются основными антигенами, индуцирующими образование достаточно высоких титров гомологичных иммуноглобулинов, представляется перспективным создание тест-систем на принципах иммуноферментного анализа для обнаружения специфических иммуноглобулинов.

Для создания таких продуктов нами разрабатываются методы синтеза спейсерированных форм олигосахаридов, структурно родственных капсулярным полисахаридам серотипов *Hia–Hif*. Данные целевые соединения имеют весьма сложные структуры, что делает их получение весьма нетривиальной задачей, выполнение которой сопряжено не только с синтетическими трудностями, но и неожиданными результатами для весьма обычных превращений. В настоящем сообщении мы рассматриваем удивительный пример сужения пиранозного 6-членного цикла до фуранозного (5-членного), с которым мы столкнулись в ходе получения спейсерированных олигосахаридов, структурно родственных капсулярному полисахариду серотипа *Hie*.

<sup>1</sup> Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Лаборатория химии гликоконъюгатов, 119991 Москва, Россия

\*E-mail: nen@ioc.ac.ru



**Рис. 1.** Структура повторяющегося звена капсулярного полисахарида *Hie* и целевых спейсерированных олигосахаридов **1**, а также их ретросинтетический анализ.

Данный биополимер построен из повторяющихся звеньев (рис. 1), состоящих из остатков *N*-ацетил-*D*-глюкозамина и 2-ацетамидо-2-дезокси-*D*-манурановой кислоты [11]. Для разработки обсуждавшихся выше диагностических систем необходимо располагать серией соответствующих олигомерных производных, содержащих агликон-спейсер. В качестве таковых мы выбрали производные соединения общей формулы **1**, включающие одно, два и три повторяющихся звена и аминопропильный спейсер, предназначенный для конъюгации с метками, носителями и другими функциональными компонентами.

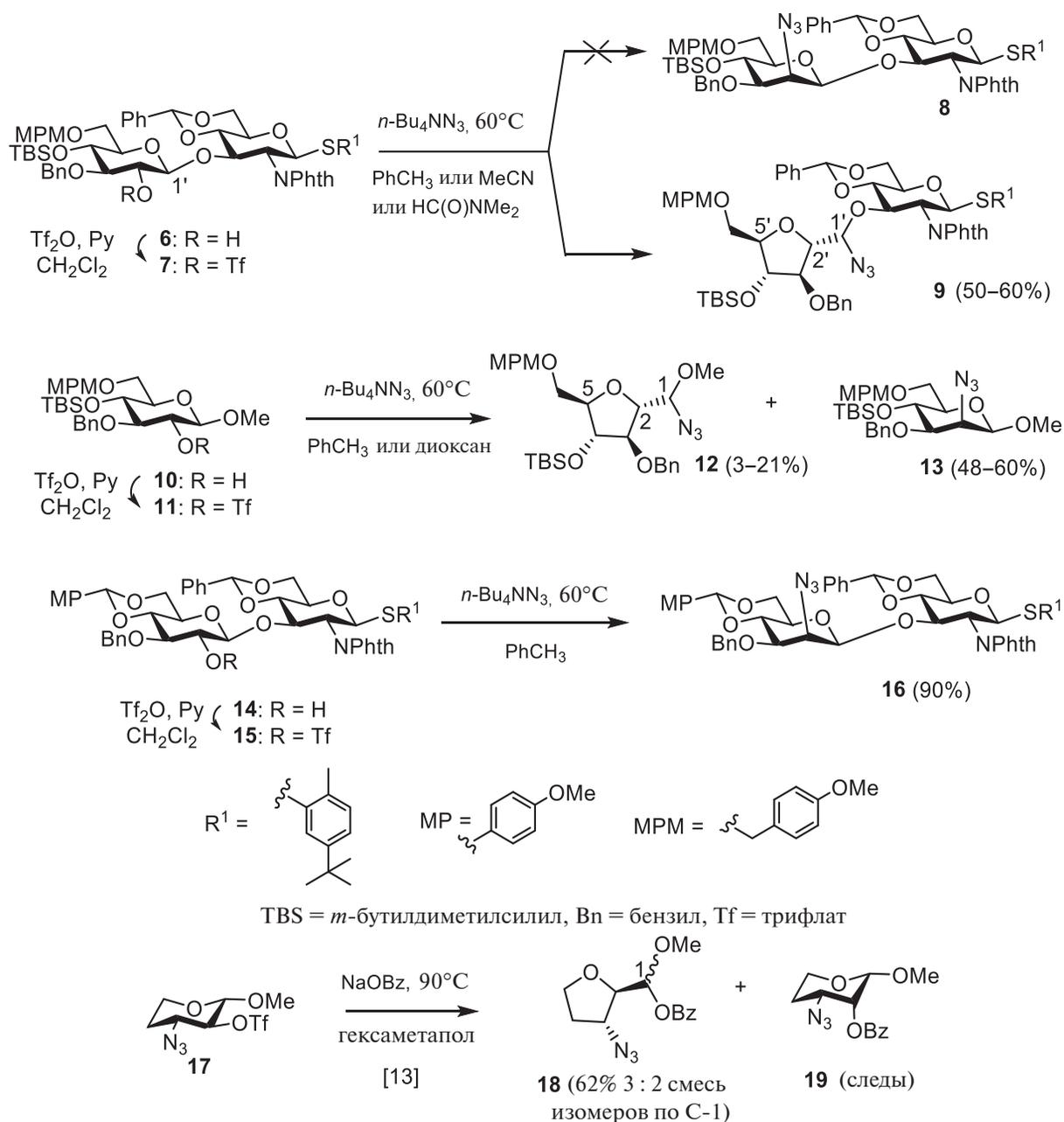
В настоящее время нами разрабатывается схема получения олигосахаридов **1**, предложенная при их ретросинтетическом анализе, как показано на рис. 1. Так, найдено, что для сборки олигосахаридных цепей мог бы быть использован дисахаридный блок типа **2**; для его получения представлялось рациональным исходить из глюкозного аналога **3**, в котором гидроксил при С-2' может быть замещен на азид с обращением конфигурации *глюко* → *манно*. Другие способы получения аминсахаров подробно описаны в недавнем обзоре [12]. В свою очередь дисахариды типа **3** могли бы быть получены из весьма доступных глюкозного (**4**) и глюкозаминового (**5**) блоков.

Проверка эффективности данного подхода нами проводилась с использованием дисахаридного моногидроксильного производного **6** (рис. 2), синтез которого будет описан отдельно. Это соединение было переведено в трифлат **7**, который затем был обработан азидом тетрабутиламмония при нагревании до 60°C в различных растворителях (толуол, ацетонитрил, диметилформамид). Неожиданно в этой реакции с выходом 50–60% образовывалось не 2-азидо-маннозное производное (**8**), а продукт сужения глюкопиранозного цикла **9**, содержащий С-фуранозидный фрагмент.

Строение соединения **9** было установлено с помощью 2D ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. В частности, образование 5-членного цикла подтвердилось данными спектра НМВС ЯМР, в котором зафиксировано дальнейшее взаимодействие через три связи между углеродным атомом С-5' и протоном при С-2'.

Чтобы изучить подробнее обнаруженное необычное превращение, мы провели аналогичную реакцию с моносахаридным производным **10**. Его перевод в трифлат **11** и обработка тетрабутиламмоний азидом в толуоле или диоксане привели к образованию смесей продукта рассмотренной выше перегруппировки (соединение **12**, выход 3% в толуоле и 21% в диоксане) и ожидаемого 2-азидопроизводного **13** (выход 60% в толуоле и 48% в диоксане).

Образование соединений типа **9** и **12** ожидать сложно с учетом того, что 6-членные циклы считаются энергетически более выгодными, чем 5-членные. Тем не менее можно предположить, что образующийся из **7** и **12** интермедиат, схематически показанный в виде интермедиата **A** на рис. 3, является столь конформационно подвижным, что карбкатион при С-2' в остатке глюкозы оказывается пространственно достаточно близким с циклическим атомом кислорода. В результате этого происходит (O-5—C-2)-замыкание цикла с образованием интермедиата типа **B** с последующей атакой азид-аниона по вновь об-



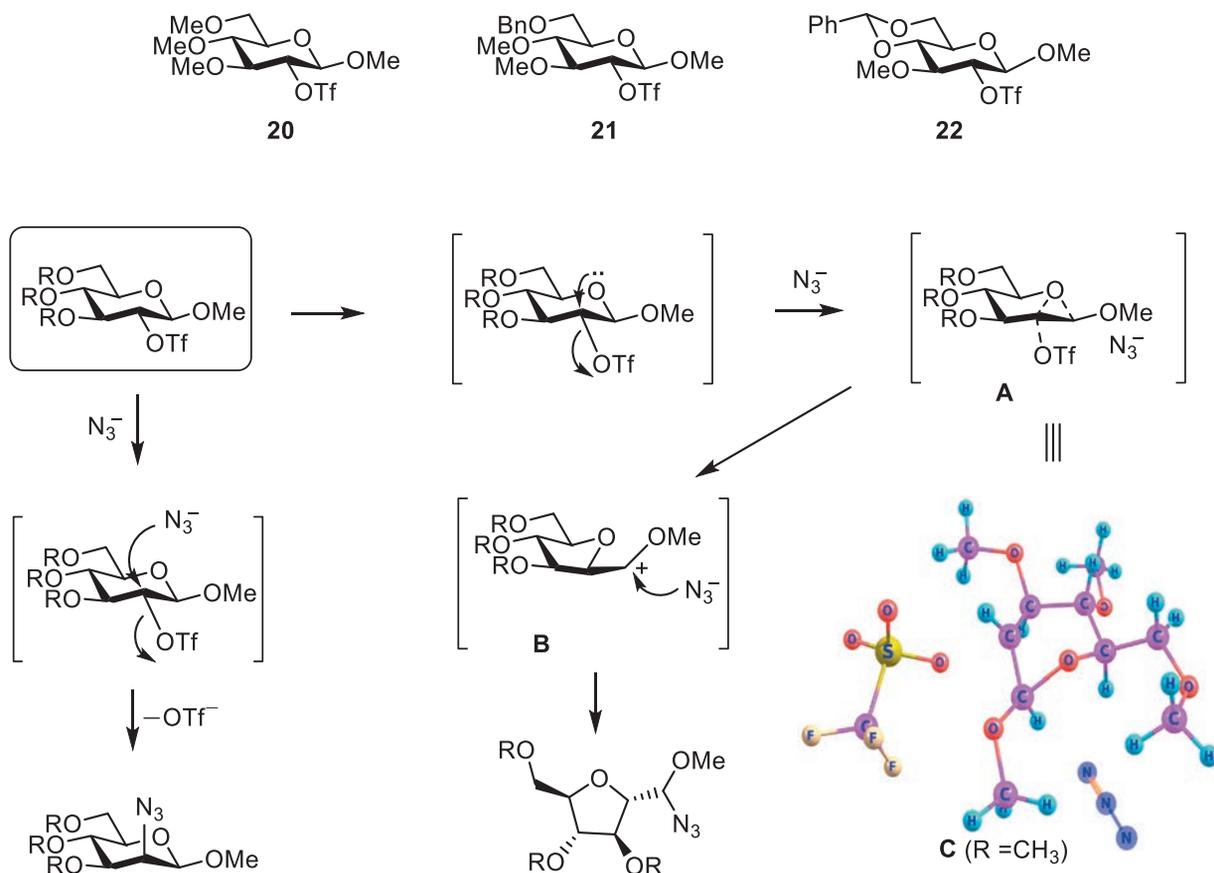
**Рис. 2.** Синтетические превращения моносахаридных и дисахаридных производных, содержащих  $\beta$ -D-глюкопиранозидные фрагменты со свободным гидроксилом при C-2 атоме.

разующемуся карбокатиону теперь уже при экзосиклическом атоме C-1'.

Чтобы избежать пиранозид-фуранозидной перегруппировки при введении азиды, мы заменили трифлат **7** на **15** (получен из предшественника **14**), в котором конформационная подвижность глюкозного звена ограничена 4,6-*O*-(4-метоксибензилиденовой)-защитной группой. В этом случае перегруппировка не происходит, а образуется ожидаемый 2-азидоманнозный продукт **16** с выходом 90%. Его структура подтверждена, в том

числе, данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Так, в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре наблюдался характерный для  $\beta$ -маннозного остатка синглетный сигнал протона H-1' при 4.68 м. д., а также положение сигнала атома C-2' при 61.3 м. д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР.

Превращения с сужением пиранозного кольца, подобное описанным выше процессам, наблюдалось ранее [13–15], например, как в показанном на рис. 2 образовании C-фуранозидного продукта **18** при обработке трифлата **17** бензо-



**Рис. 3.** Предполагаемые механизмы протекания наблюдаемых реакций и модельные виртуальные структуры **20–22**, использованные для расчета барьеров активации реакций нуклеофильного замещения и перегруппировки методом функционала плотности.

атом натрия [14]. Примечательным, однако, является то, что из дисахаридного субстрата **7** образуется только продукт перегруппировки, тогда как при использовании моносахарида **11**, как и в примерах, описанных ранее [13–15], обнаружены оба типа продуктов – перегруппировки и замещения трифлата.

Для изучения механизма происходящих превращений и выяснения возможных причин сужения цикла вместо  $S_N2$ -реакции, было проведено моделирование методом функционала плотности трех гипотетических структур **20–22** с применением континуальной модели учета влияния растворителя (рис. 3). Квантово-механические расчеты проводились в программе ORCA 5.0.2 [17] методом функционала плотности с использованием функционала M062X. Во всех расчетах использовался параметр defgrid3. Геометрии исходных веществ и переходных состояний первоначально оптимизировались в базисном наборе 6-31G(*d, p*) [16, 17], затем полученные структуры дооптимизировались в расширенном базисном наборе def2-TZVP [17, 18]. Этот же набор использовался для конечного расчета колебательных частот и свободных

энергий. Влияние растворителя (толуол) учитывалось с использованием континуальной модели CPCM [19, 20] со стандартными встроенными параметрами.

Так, для молекул **20–22** была проведена геометрическая оптимизация, а затем, для поиска первоначального приближения переходного состояния (ПС), в систему был добавлен предварительно так же оптимизированный азид-анион. Предполагалось, что в случае реакции нуклеофильного замещения при С-2 его атака будет осуществляться со стороны пиранозидного кольца, противоположной уходящему трифлатному заместителю (рис. 3).

Была проведена серия оптимизаций геометрии при приближении азид-аниона к атому С-2 с шагом 0.1 Å, на каждом шаге расстояние N...C было зафиксировано. В качестве стартовой геометрии для поиска ПС использовалась та, где это расстояние оказывалось равным примерно 2.1 Å. Для моделирования реакции сужения цикла первоначально изучалась возможность самопроизвольного разрыва связи С–ОТf с циклизацией по связи С-2–О-5. Серия оптимизаций структуры **20**

с шагом по связи C—OTf так же в 0.1 Å (в базисном наборе 6-31G(d, p)) в целом подтвердила такую возможность. Однако было обнаружено, что энергия активации такого процесса (см. табл. 1) более чем на 25 ккал моль<sup>-1</sup> превосходит таковую для реакции нуклеофильного замещения. В связи с этим в дальнейшем такой вариант (без введения в систему азида) для реакции сужения нами не рассматривался.

Вместо этого была проведена аналогичная серия сканов по связи C—OTf, когда азид был изначально размещен на расстоянии 3.5 Å от атома C-1. Обнаружилось, что в этом случае так же существует точка, подходящая для поиска ПС. Оно действительно обнаруживается при расчете, и барьер активации для реакции перегруппировки в этом случае существенно снижается, хотя все еще остается заметно выше барьеров для реакции нуклеофильного замещения. Пример геометрии такого ПС представлен в виде структуры С (для R = CH<sub>3</sub>) на рис. 3. Следует отметить, что в исследованных ПС азид-анион всегда подходит с той же стороны пиранозидного цикла, с которой находится уходящая трифлатная группа. Таким образом, направление атаки азид в двух рассматриваемых конкурирующих реакциях противоположно.

Было также обнаружено, что есть тенденция к снижению барьера замещения и увеличению барьера перегруппировки при переходе от полностью метилированной модельной структуры **20** к структуре **21** с более крупной 6-О-бензильной защитой, и особенно к бициклической структуре **22**. Данная тенденция, по-видимому, не является решающей, но соответствует экспериментально наблюдаемым различиям при сопоставлении результатов превращения трифлатов **11** и **15**.

В то же время при изучении геометрий полученных ПС обратил на себя внимание тот факт, что расстояние от атома азота азид-аниона до карбокатионного реакционного центра (C-2 в случае замещения и C-1 в случае перегруппировки) в ПС для S<sub>N</sub>2-реакции значительно короче, чем в переходном состоянии предполагаемого механизма перегруппировки: ~2.2 и 3.1–3.2 Å соответственно.

Кроме того, установлено, что атомы азид-аниона не вносят вклад в мнимую частоту, ответственную за реакцию сужения цикла. Это позволяет предположить, что в случае реакции азид по положению C-2 гораздо больший эффект могут оказывать специфические факторы, связанные с сольватацией, поскольку требуется более сильное разрушение изначальных сольватных оболочек для сближения реагентов. Данные факторы не учитываются в континуальных моделях сольватации, поэтому рассчитанная энергия активации реакции замещения трифлата на азид может быть

**Таблица 1.** Рассчитанные барьеры активации реакций нуклеофильного замещения и перегруппировки для структур **20–22**, ккал моль<sup>-1</sup>

Структура	$\Delta G^\ddagger$ S <sub>N</sub> <sup>2</sup>	$\Delta G^\ddagger$ сужения цикла
<b>20</b>	17.9	25.3
<b>21</b>	17.7	26.2
<b>22</b>	16.0	27.8

заметно занижена. Косвенным подтверждением этого являются сильно различающиеся соотношения продуктов реакции 6-О-бензильного производного **11** в толуоле и диоксане, имеющих близкую полярность (см. рис. 2 и Экспериментальную часть).

Таким образом, направления подхода азид-аниона в изученных конкурирующих процессах нуклеофильного замещения при C-2 и сужения шестичленного пиранозидного цикла противоположны. При нуклеофильном замещении азид-анион в переходном состоянии ожидаемо находится в непосредственном контакте с реакционным центром (C-2), а при сужении цикла — находится на некотором удалении, не принимая непосредственного участия в разрыве-образовании связей, но выполняет некоторую стабилизирующую роль, поскольку его присутствие значительно снижает энергию ПС. Относительные скорости обоих конкурирующих процессов, по-видимому, определяются совокупностью факторов, включая особенности сольватации тем или иным растворителем.

В завершение отметим, что рассмотренный здесь пример сужения пиранозидного цикла в моносахаридном звене, которое еще недавно считалось неосуществимым, может привести к разработке новых синтетических подходов для получения интересных органических соединений, включая аналоги нуклеозидов и антигенных олигосахаридов. То есть эта формально побочная реакция может получить плодотворное развитие, как это произошло в случае открытой нами пиранозид-фуранозидной перегруппировки в ходе промотируемого сильными кислотами О-сульфатирования [21], позволившего сократить схемы синтеза многих труднодоступных антигенных олигосахаридов клеточной стенки грибов [22–24] и бактерий [25–27].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реакции проводили в растворителях, очищенных по стандартным методикам. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60 F254 (“Merck”); вещества обнаруживали в УФ-свете или опрыскиванием раствором орцинола (180 мг орцинола в смеси 85 мл воды, 10 мл ортофосфорной кислоты

и 5 мл этанола) с последующим нагреванием при  $\sim 150^\circ\text{C}$ . Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Silica gel 60 (40–63 мкм, “Merck”). Спектры ЯМР регистрировали при  $25^\circ\text{C}$  на приборе Bruker AM 300 в дейтерохлороформе ( $\text{CDCl}_3$ ). Отнесение сигналов проводилось с использованием методик двумерной корреляционной спектроскопии COSY и HSQC. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI).

*Общая методика получения трифлатов и их взаимодействия с тетра-бутиламмоний азидом.* К раствору гидроксильного производного (**6**, **10** или **14**) в хлористом метиле (5 мл на 1 ммоль) добавили пиридин (10 экв.). Реакционную смесь охладили до  $-30^\circ\text{C}$  и добавили трифторметансульфоновый ангидрид (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  до исчезновения исходного спирта (2 ч, контроль ТСХ), разлагали добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь промывали последовательно 1М водным раствором  $\text{HCl}$ , водой, насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , упаривали в вакууме. К остатку добавляли растворитель (толуол, диоксан, ацетонитрил или диметилформамид; 10 мл на ммоль), а затем  $\text{Bu}_4\text{NN}_3$  (6 экв.) и перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ . Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Продукты разделяли хроматографией на силикагеле в системе петролейный эфир–этилацетат.

*2-Метил-5-третбутилфенил 3-О-[(1R/S)-(2,5-ангидро-1-азидо-3-О-бензил-4-О-трет-бутилдиметилсилил-6-О-пара-метоксибензил-D-маннитил)]-2-дезоксид-2-фталимидо-4,6-О-бензилиден-1-тио-β-D-глюкопиранозид 9* получен в соответствии с общей методикой из моногидроксильного производного **6** (его синтез будет опубликован отдельно) с переводом в трифлат **7** и последующим превращением в **9** в толуоле, ацетонитриле или диметилформамиде с выходами 50–60%.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 0.05 и 0.06 (оба с по 3 Н,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.88 (с, 9 Н,  $\text{SiBu}^t$ ), 1.30 (с, 9 Н,  $\text{Ar-Bu}^t$ ), 2.15 (с, 3 Н,  $\text{Ar-Me}$ ), 3.32 (д, 2 Н,  $J$  5.2 Гц,  $\text{H-6}_{a,b}^t$ ), 3.69–3.79 (м, 3 Н,  $\text{H-3}'$ ,  $\text{H-5}$  и  $\text{H-5}'$ ), 3.83 (с, 3 Н,  $\text{OMe}$ ), 3.86–4.00 (м, 3 Н,  $\text{H-2}'$ ,  $\text{H-4}$  и  $\text{H-6}_a$ ), 4.11 (с, 2 Н,  $\text{CH}_2\text{OPh}$ ), 4.18 (т, 1 Н,  $J$  3.9 Гц,  $\text{H-4}'$ ), 4.38 (с, 2 Н,  $\text{CH}_2\text{OPh}$ ), 4.42 (д д, 1 Н,  $J$  4.8, 10.5 Гц,  $\text{H-6}_b$ ), 4.56 (т, 1 Н,  $J$  10.5 Гц,  $\text{H-2}$ ), 4.72 (д, 1 Н,  $J$  5.0 Гц,  $\text{H-1}'$ ), 4.86 (т, 1 Н,  $J$  9.6 Гц,  $\text{H-3}$ ), 5.53 (д, 1 Н,  $J$  10.6 Гц,  $\text{H-1}$ ), 5.70 (с, 1 Н,  $\text{PhCH}$ ), 6.82–7.85 (м, 21  $\text{H}^{\text{аром.}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.):  $-4.7$  и  $-4.9$  ( $\text{SiMe}_2$ ), 20.2 ( $\text{Ar-Me}$ ), 25.8 ( $\text{SiBu}^t$ ), 31.2 ( $\text{Ar-Bu}^t$ ), 68.6 (C-6), 68.8 (C-6'), 70.5 (C-5), 71.8 и 72.9 ( $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.1 (C-3 и C-4'), 81.2 (C-4), 83.8

(C-2'), 84.1 (C-5'), 85.6 (C-1), 86.2 (C-3'), 90.7 (C-1'), 102.0 ( $\text{PhCH}$ ), 113.7, 123.7, 125.5, 126.3, 127.3, 127.5, 128.2, 128.3, 129.1, 129.2, 130.0, 131.4, 134.3, 136.9, 137.6, 149.6 (ароматические атомы углерода). HRMS (ESI),  $m/z$ : 1088.4867; вычислено для  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$   $\text{C}_{59}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{Si}$ : 1088.4869.

*Метил (1R/S)-2,5-ангидро-1-азидо-3-О-бензил-4-О-трет-бутилдиметилсилил-6-О-пара-метоксибензил-D-маннит 12* получен из гидроксильного производного **10** (его синтез будет описан отдельно) в соответствии с общей методикой и как описано для получения **9**. Выходы **12** при проведении завершающей стадии в толуоле или диоксане – 3 и 21% соответственно.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 0.07 (с, 6 Н,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.88 (с, 9 Н,  $\text{SiBu}^t$ ), 3.50 (с, 3 Н,  $\text{OMe}$ ), 3.58 (д, 2 Н,  $J$  6.2 Гц,  $\text{H-6}_{a,b}$ ), 3.82 (с, 3 Н,  $\text{OMe}$ ), 3.94 (т, 1 Н,  $J$  2.1 Гц,  $\text{H-3}$ ), 4.08–4.15 (м, 2 Н,  $\text{H-2}$ ,  $\text{H-5}$ ), 4.28 (т, 1 Н,  $J$  2.4 Гц,  $\text{H-4}$ ), 4.45 (д, 1 Н,  $J$  7.3 Гц,  $\text{H-1}$ ), 4.46–4.60 (м, 4 Н,  $2 \times \text{CH}_2\text{OPh}$ ), 6.84–7.40 (м, 9  $\text{H}^{\text{аром.}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.):  $-4.9$  ( $\text{SiMe}_2$ ), 25.7 ( $\text{SiBu}^t$ ), 55.3 и 57.1 ( $2 \times \text{OMe}$ ), 69.4 (C-6), 71.8 и 72.9 ( $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.8 (C-4), 84.6 и 85.5 (C-2 и C-5), 86.9 (C-3), 93.0 (C-1), 113.7, 127.7, 128.4, 129.3 (ароматические атомы углерода). HRMS (ESI),  $m/z$ : 561.3102; вычислено для  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$   $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}$ : 561.3103.

*Метил 2-дезоксид-2-азидо-3-О-бензил-4-О-трет-бутилдиметилсилил-6-О-пара-метоксибензил-β-D-маннопиранозид 13* получен из моногидроксильного производного **10** (его синтез будет опубликован отдельно) в соответствии с общей методикой и как описано для получения **9**. Выходы **13** при проведении завершающей стадии в толуоле или диоксане – 60 и 38% соответственно.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.):  $-0.01$  и  $0.02$  (оба с по 3 Н,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.80 (с, 9 Н,  $\text{SiBu}^t$ ), 3.30–3.38 (м, 1 Н,  $\text{H-5}$ ), 3.39 (д д, 1 Н,  $J$  3.6, 8.7 Гц,  $\text{H-3}$ ), 3.52 (с, 3 Н,  $\text{OMe}$ ), 3.52–3.59 (м, 1 Н,  $\text{H-6}_a$ ), 3.72 (т, 1 Н,  $J$  9.0 Гц,  $\text{H-4}$ ), 3.77 (д, 1 Н,  $J$  9.4 Гц,  $\text{H-6}_b$ ), 3.78 (с, 3 Н,  $\text{OMe}$ ), 3.81 (д д, 1 Н,  $J$  1.0, 2.7 Гц,  $\text{H-2}$ ), 4.36 (д, 1 Н,  $J$  1.0 Гц,  $\text{H-1}$ ), 4.45 и 4.58 (AB-система,  $J_{\text{гем}}$  11.7 Гц,  $\text{CH}_2\text{OPh}$ ), 4.59 (с, 2 Н,  $\text{CH}_2\text{OPh}$ ), 6.83–7.40 (м, 9  $\text{H}^{\text{аром.}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.):  $-3.7$  и  $-4.9$  ( $\text{SiMe}_2$ ), 25.9 ( $\text{SiBu}^t$ ), 55.3 и 57.0 ( $2 \times \text{OMe}$ ), 61.3 (C-2), 67.9 (C-4), 69.4 (C-6), 72.1 и 73.2 ( $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.5 (C-5), 81.5 (C-3), 100.4 (C-1), 113.8, 128.0, 128.5, 129.3 (ароматические атомы углерода). HRMS (ESI),  $m/z$ : 561.3103; вычислено для  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$   $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}$ : 561.3103.

*2-Метил-5-третбутилфенил 3-О-(2-дезоксид-2-азидо-3-О-бензил-4-О-трет-бутилдиметилсилил-6-О-пара-метоксибензил-β-D-маннопиранозид)-2-дезоксид-2-фталимидо-4,6-О-бензилиден-1-тио-β-D-глюкопиранозид 16* получен из моногидроксильного производного **14** (его синтез будет описан

отдельно) в соответствии с общей методикой и как описано для получения **9**. При проведении завершающей стадии в толуоле выход **16** составил 90%. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): 1.29 (с, 9 H, Ar–Bu<sup>1</sup>), 2.17 (с, 3 H, Ar–Me), 3.05 (д т, 1 H, J 4.8, 9.6 Гц, H-5), 3.50 (дд, 1 H, J 3.6, 9.5 Гц, H-3'), 3.59 (дд, 1 H, J 1.1, 3.6 Гц, H-2'), 3.64–3.75 (м, 2 H, H-4', H-6<sub>a</sub>), 3.82 (с, 3 H, OMe), 3.83–4.01 (м, 4 H, H-4, H-5', H-6<sub>b</sub>, H-6'<sub>a</sub>), 4.49 (дд, 1 H, J 4.8, 10.4 Гц, H-6<sub>b</sub>'), 4.52 и 4.68 (AB-система, J<sub>геом</sub> 12.3 Гц, CH<sub>2</sub>OPh), 4.56 (дд, 1 H, J 9.4, 10.6 Гц, H-2), 4.66 (д, 1 H, J 1.1 Гц, H-1'), 4.94 (т, 1 H, J 9.4 Гц, H-3), 5.43 (с, 1 H, PhCH), 5.50 (д, 1 H, J 10.6 Гц, H-1), 5.61 (с, 1 H, MPCN), 6.85–8.00 (м, 21 H<sup>аром.</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): 20.2 (Ar–Me), 31.2 (Ar–Bu<sup>1</sup>), 54.7 (OMe), 55.3 (C-2), 63.6 (C-2'), 67.4 (C-5), 68.2 (C-6), 68.6 (C-6'), 70.7 (C-4'), 72.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.6 (C-3 и C-3'), 78.1 (C-5'), 80.8 (C-4), 85.6 (C-1), 99.9 (C-1'), 101.4 (MPCN), 101.5 (PhCH), 113.6, 125.3, 125.5, 126.0, 127.3, 127.5, 127.8, 128.2, 128.4, 129.1, 129.3, 129.7, 130.0, 131.3, 131.4, 134.4, 136.9, 137.0, 137.6, 137.9, 149.6 (ароматические атомы углерода), 160.0 (COPht). HRMS (ESI), m/z: найдено 955.3576; вычислено для [M+H]<sup>+</sup> C<sub>53</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>S: 955.3583.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 19-73-30017).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jin Z., Romero-Steiner S., Carlone G.M., Robbins J.B., Schneerson R. // *Infect. Immun.* 2007. V. 75. № 6. P. 2650–2654. <https://doi.org/10.1128/IAI.01774-06>
- Kelly D.F., Moxon E.R., Pollard A.J. // *Immunology.* 2004. V. 113. № 2. P. 163–174. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01971.x>
- Salwén K.M., Vikerfors T., Olcén P. // *Scand. J. Infect. Dis.* 1987. V. 19. № 1. P. 1–11. <https://doi.org/10.3109/00365548709032371>
- Del Bino L., Østerlid K.E., Wu D.-Y., Nonne F., Romano M.R., Codée J.D.C., Adamo R. // *Chem. Rev.* 2022. V. 122. № 20. P. 15672–15716. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00021>
- Хатуничева Е.А., Нифантьев Н.Э. // *Биоорг. химия.* 2021. Т. 47. № 1. С. 29–56. <https://doi.org/10.31857/S0132342321010103>
- Seeberger P.H. // *Chem. Rev.* 2021. V. 121. № 7. P. 3598–3626. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01210>
- Anderluh M., Berti F., Bzducha-Wróbel A., Chiodo F., Colombo C., Compostella F., Durlik K., Ferhati X., Holmdahl R., Jovanovic D., Kaca W., Lay L., Marinovic-Cincovic M., Marradi M., Ozil M., Polito L., Reina J.J., Reis C.A., Sackstein R., Silipo A., Švajger U., Vaněk O., Yamamoto F., Richichi B., Vliet van S.J. // *FEBS J.* 2022. V. 289. № 14. P. 4251–4303. <https://doi.org/10.1111/febs.15909>
- Micoli F., Del Bino L., Alfini R., Carboni F., Romano M.R., Adamo R. // *Expert Rev. Vaccines.* 2019. V. 18. № 9. P. 881–895. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1657012>
- Slack M.P.E. // *Microorganisms.* 2021. V. 9. № 5. P. 886. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050886>
- Campos J., Román F., Pérez-Vázquez M., Oteo J., Aracil B., Cercenado E. // *Clin. Infect. Dis.* 2003. V. 37. № 6. P. 841–845. <https://doi.org/10.1086/377232>
- Tsui F.-P., Schneerson R., Egan W. // *Carbohydr. Res.* 1981. V. 88. № 1. P. 85–92. [https://doi.org/10.1016/S0048-6215\(00\)84603-0](https://doi.org/10.1016/S0048-6215(00)84603-0)
- Tsvetkov Yu.E., Yudina O.N., Nifantiev N.E. // *Russ. Chem. Rev.* 2021. V. 90. № 2. P. 171–198. <https://doi.org/10.1070/RCR4974>
- Koto S., Shinoda Y., Hirooka M., Sekino A., Ishizumi S., Koma M., Matuura C., Sakata N. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2003. V. 76. № 8. P. 1603–1615. <https://doi.org/10.1246/bcsj.76.1603>
- Grouiller A., Bazin H., Gagnieu C. // *Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. № 25. P. 2559–2562. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)87387-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)87387-6)
- Baer H.H., Mateo F.H., Siemsen L. // *Carbohydr. Res.* 1989. V. 187. № 1. P. 67–92. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(89\)80056-4](https://doi.org/10.1016/0008-6215(89)80056-4)
- Neese F. // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2012. V. 2. № 1. P. 73–78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>
- Hehre W.J., Ditchfield R., Pople J.A. // *J. Chem. Phys.* 1972. V. 56. № 5. P. 2257–2261. <https://doi.org/10.1063/1.1677527>
- Weigend F. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2006. V. 8. № 9. P. 1057–1065. <https://doi.org/10.1039/B515623H>
- Weigend F., Ahlrichs R. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005. V. 7. № 18. P. 3297–3305. <https://doi.org/10.1039/B508541A>
- Barone V., Gossi M. // *J. Phys. Chem. A.* 1998. V. 102. № 11. P. 1995–2001. <https://doi.org/10.1021/jp9716997>
- Krylov V.B., Argunov D.A., Vinnitskiy D.Z., Verkhnyatskaya S.A., Gerbst A.G., Ustyuzhanina N.E., Dmitrenok A.S., Huebner J., Holst O., Siebert H.-C., Nifantiev N.E. // *Chem. Eur. J.* 2014. V. 20. № 50. P. 16516–16522. <https://doi.org/10.1002/chem.201405083>
- Argunov D.A., Krylov V.B., Nifantiev N.E. // *Org. Biomol. Chem.* 2015. V. 13. № 11. P. 3255–3267. <https://doi.org/10.1039/c4ob02634a>
- Krylov V.B., Argunov D.A., Solovov A.S., Petruk M.I., Gerbst A.G., Dmitrenok A.S., Shashkov A.S., Latgé J.-P., Nifantiev N.E. // *Org. Biomol. Chem.* 2018. V. 16. № 7. P. 1188–1199. <https://doi.org/10.1039/c7ob02734f>
- Dorokhova V.S., Gerbst A.G., Komarova B.S., Previato J.O., Previato L.M., Dmitrenok A.S., Shashkov A.S., Krylov V.B., Nifantiev N.E. // *Org. Biomol. Chem.* 2021.

- V. 19. № 13. P. 2923–2931.  
<https://doi.org/10.1039/D0OB02071K>
25. Krylov V.B., Gerbst A.G., Argunov D.A., Dmitrenok A.S., Shashkov A.S., Kaczynski Z., Huebner J., Holst O., Nifantiev N.E. // *Chem. Eur. J.* 2015. V. 21. № 4. P. 1749–1754.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201405857>
26. Laverde D., Romero-Saavedra F., Argunov D.A., Enotarpi J., Krylov V.B., Kalfopoulou E., Martini C., Torelli R., van der Marel G.A., Sanguinetti M., Codée J.D.C., Nifantiev N.E., Huebner J. // *ACS Infect. Dis.* 2020. V. 6. P. 1816–1826.  
<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00063>
27. Argunov D.A., Trostianetskaia A.S., Krylov V.B., Kurbatova E.A., Nifantiev N.E. // *Eur. J. Org. Chem.* 2019. № 26. P. 4226–4232.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201900389>

**UNUSUAL TRANSFORMATIONS OF MONO-  
AND DISACCHARIDE INTERMEDIATES IN THE SYNTHESIS  
OF OLIGOSACCHARIDES RELATED TO FRAGMENTS OF THE CAPSULAR  
POLYSACCHARIDE OF *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TYPE E**

**A. A. Kamneva<sup>a</sup>, D. V. Yashunsky<sup>a</sup>, A. G. Gerbst<sup>a</sup>, and Corresponding Member of the RAS N. E. Nifantiev<sup>a,#</sup>**

<sup>a</sup> *N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Laboratory of Glycoconjugate Chemistry, Russian Academy of Sciences,  
119991 Moscow, Russian Federation*

<sup>#</sup> *E-mail: nen@ioc.ac.ru*

In the course of the synthesis of oligosaccharides related to fragments of the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type e, the transformations of various 2-O-trifluoromethanesulfonate derivatives of  $\beta$ -D-glucopyranosides in reactions with an azide anion was studied. It gives the products of both nucleophilic substitution and a rearrangement of the 6-membered pyranose ring with its contraction to the 5-membered one through (O-5–C-2)-cyclization. Their formation was interpreted for the first time using quantum mechanical calculations.

*Keywords:* density functional method, nucleophilic substitution, cycle narrowing, transition states