

**Министерство науки и высшего образования Российской Федерации**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования



**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Направление подготовки/профиль 18.06.01 Химическая технология/05.17.04  
Технология органических веществ  
Школа: ИШХБМТ  
Отделение: очное

**Научный доклад об основных результатах подготовленной  
научно-квалификационной работы**

Тема научно-квалификационной работы
<b>Новый метод селективного дезацетилирования углеводов в присутствии бензоатов</b> УДК <u>577.114: 66.095.118</u>

**Аспирант**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
A9-50	Абрамов Александр Александрович		

**Руководителя профиля подготовки**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Новиков В. Т.	к.х.н.		

**Руководитель отделения**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Трусова М. Е.	д.х.н., проф.		

**Научный руководитель**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Зав. лаб.	Степанова Е. В.	к.х.н.		

Томск – 2023 г.

Разработка методов конструирования биологически значимых молекул является одной из серьезных задач, в современном органическом синтезе. Во многих случаях направленной модификации органического скелета можно добиться путем селективного введения и удаления защитных групп. Это особенно важно для химии углеводов, поскольку углеводные молекулы содержат в своем составе несколько гидроксильных групп со сходной реакционной способностью. Использование защитных групп позволяет выборочно блокировать необходимые гидроксильные группы с получением удобных строительных блоков при синтезе востребованных олигосахаридов [1, 2]. Также защитные группы могут выступать в качестве соучаствующих групп для формирования гликозидной связи [3], а их наличие в определенном положении углеводной молекулы может придать полезные биологические свойства всему соединению.

Выбор защитных групп во многом зависит от химической природы выбранной группы, структуры целевого соединения и зачастую основывается на принципе ортогональности, при котором удаление одной защитной группы проходит с сохранением другой. Таким образом становится возможным селективно модифицировать только одну функциональную группу, не затронув другие, присутствующие в молекуле. За последние 20 лет было получено большое количество различных ортогональных защитных групп, а также разработаны методы по их селективному удалению [4, 5]. Среди прочих защитных групп, ацетильные (Ac) и бензоильные (Bz) группы используются чаще всего, ввиду их универсальности, простым способом введения в углеводную молекулу, легким процедурам удаления, а также благодаря доступности ацилирующих агентов [6]. Ацетильные и бензоильные группы относятся к одному классу химических соединений – сложные эфиры, что делает проблематичным селективное удаление одной группы в присутствии другой, т.к. для этого используются одинаковые методы дезацилирования.

В химии углеводов широкое применение нашли основно-катализируемые методы дезацетилирования, которые позволяют эффективно удалять ацильные защитные группы, сохраняя при этом гликозидные связи, уязвимые в кислых условиях. Одним из основных методов, применяемых на практике, считается метод Земплена [7], при котором удаление ацильных групп происходит под действием системы MeONa – MeOH. Также известны методы деацилирования при помощи гидразин-гидрата [8] и гуанидина [9]. Однако, при использовании основных условий нельзя селективно удалять ацетильные группы в присутствии бензоильных. Известно лишь несколько основно-катализируемых методов при которых удается добиться селективного удаления ацетильных групп в присутствии бензоильных, однако они применяются только для пространственно загроможденных соединений со сложной структурой [10, 11].

Кислотно-катализируемые методы дезацетилирования обладают большей селективностью, позволяя удалять ацетильные группы в присутствии бензоильных групп. Широкое распространение приобрел метод, разработанный Байрамовой и коллегами [12] при котором удаление ацетильных групп происходит под действием сухого хлороводорода, генерируемого под действием системы  $\text{AcCl} - \text{MeOH}$ . Этот метод нашел применение для дезацетилирования олигосахаридов с рамно- [13,14] и манно-конфигурацией [15]. Однако, при применении кислотного метанолиза для соединений с галакто- и глюко-конфигурацией реакция проходит с осложнениями [16, 17].

Недавно разработанный в нашей лаборатории метод селективного дезацетилирования *пер*-ацетилированных арилгликозидов при помощи системы  $\text{HCl}/\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  позволяет получать 2-*O*-ацетилированные гликозиды с высокой селективностью [18, 19]. Метод обладает высокой толерантностью к гликозидной связи, а также не требует сухих условий. Поэтому мы предположили, что данный метод может быть перспективным для селективного дезацетилирования гликозидов в присутствии бензоильных групп.

В данной работе нами был разработан универсальный метод для селективного кислотно-катализируемого дезацетилирования широкого ряда гликозидов с различной конфигурацией и набором ацетильных и бензоильных групп на основе системы  $\text{HCl}/\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ . Получены ранее неизвестные частично бензоилированные маннопиранозиды, галактопиранозиды и таллопиранозид. Нами впервые было показано влияние взаимного расположения ацетильных групп к агликону и соседним бензоильным группам на скорость протекания реакции дезацетилирования. Также, нами была показана возможность для селективного удаления хлорацетильных и пивалоильных групп в присутствии бензоильных групп при помощи кислотно-катализируемого дезацетилирования.

## Список литературы

1. Français A. Tandem Catalysis for a One-Pot Regioselective Protection of Carbohydrates: The Example of Glucose / A. Français, D. Urban, J.-M. Beau // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – 46 (45) – 8662–8665.
2. Lassfolk R. Acetyl Group Migration across the Saccharide Units in Oligomannoside Model Compound / A. Lassfolk, J. Rahkila, M. P. Johansson, F. S. Ekholm, J. Wärnå, R. Leino // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – 141 (4). – 1646 – 1654.
3. Stepanova E. Length Matters: One Additional Methylene Group in a Reactant Is Able to Affect the Reactivity Pattern and Significantly Increase the Product Yield / E. Stepanova, N. Podvalnyy, P. Abronina, L. Kononov // *Synlett* – 2018. – 29 (15). – 2043–2045.
4. Plante O. J. Halobenzyl Ethers as Protecting Groups for Organic Synthesis / O. J. Plante, S. L. Buchwald, P. H. Seeberger // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – 122 (29). – 7148–7149.
5. Ikeuchi K. Methylbenzyl Group: Oxidative Removal and Orthogonal Alcohol Deprotection / K Ikeuchi, K. Murasawa, K. Ohara, P. H. Yamada // *Org. Lett.* – 2019. – 21 (17). – 6638–6642.
6. Garegg P. J. Thioglycosides as Glycosyl Donors in Oligosaccharide Synthesis / P. J. Garegg // *In Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry.* – 1997. – Vol. 52. – 179–205.
7. Zemplén G. Über Die Natriumverbindungen Der Glucose Und Die Verseifung Der Acylierten Zucker / G. Zemplén, A. Kunz // *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B.* – 1923. – 56 (7). – 1705–1710.
8. Gening M. L. Synthetic  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6)-Linked N-Acetylated and Nonacetylated Oligoglucosamines Used To Produce Conjugate Vaccines for Bacterial Pathogens / M. L. Gening, T. Maira-Litrán, A. Kropec, D. Skurnik, M. Grout, Y. E. Tsvetkov, N. E. Nifantiev, G. B. Pier // *Infect Immun* – 2010. – 78 (2). – 764–772.
9. Kunesch N. Utilisation de la guanidine comme agent désacétylant sélectif: une méthode de désacétylation instantanée applicable aux sucres / N. Kunesch, C. Miet, J. Poisson // *Tetrahedron Letters* – 1987. – 28 (31). – 3569–3572.
10. Neilson T. Oligoribonucleotide Synthesis. II. Preparation of 2'-O-Tetrahydropyranyl Derivatives of Adenosine and Cytidine Necessary for Insertion in Stepwise Synthesis / T. Neilson, E. S. Werstiuk // *Can. J. Chem.* – 1971. – 49 (3). – 493–499.
11. Josephson S. Artificial Carbohydrate Antigens: Synthesis of Rhamnose Trisaccharide and Disaccharide Haptens Common to *Shigella Flexneri* O-Antigens. / S. Josephson, D. R. Bundle // *J. Chem. Soc.* – 1980. – 297.

12. Byramova N. É. Selective Removal of O-Acetyl Groups in the Presence of O-Benzoyl Groups by Acid-Catalysed Methanolysis / N. É Byramova, M. V. Ovchinnikov, L. V. Backinowsky, N. K. Kochetkov // *Carbohydrate Research* – 1983. – 124 (1). – 8–11.
13. Rich J. R. Synthesis of an L-Quinovose-Containing Disaccharide / J. R. Rich, R. S. McGavin, K. B. Reimer // *Carbohydrate Research* – 2001. – 330 (4). – 517–521.
14. Nifantiev N. E. Synthesis of Di-O-Glycosyl Derivatives of Methyl  $\alpha$ -l-Rhamnopyranoside / N. E. Nifantiev, G. M. Lipkind, A. S. Shashkov, N. K. Kochetkov // *Carbohydrate Research* – 1992. – 223. – 109–128.
15. Richichi B. Synthesis of the Essential Core of the Human Glycosylphosphatidylinositol (GPI) / B. Richichi, L. Luzzatto, R. Notaro, G. L. Marca, C. Nativi, // *Anchor. Bioorganic Chemistry* – 2011. – 39 (2). – 88–93.
16. Yudina O. N. Synthesis of Propyl and 2-Aminoethyl Glycosides of  $\alpha$ -d-Galactosyl-(1 $\rightarrow$ 3')- $\beta$ -Lactoside / O. N. Yudina, A. A. Sherman, N. E. Nifantiev // *Carbohydrate Research* – 2001. – 332 (4). – 363–371.
17. Paulsen H. Synthese der verzweigten nonasaccharid-sequenz der “bisected” struktur von N-glycoproteinen / H. Paulsen, M. Heume, H. Nürnberger // *Carbohydrate Research* – 1990. – 200. – 127–166.
18. Stepanova E. V. The First Example of a One-Step Synthesis of 2'-O-Acetyl Aryl-D-Glucopyranosides / E. V. Stepanova, M. L. Belyanin, V. D. Filimonov, R. R. Valiev, M. Gruner, V. Rogachev // *Carbohydrate Research* – 2015. – 409. – 36–40.
19. Stepanova E. V. A New Look at Acid Catalyzed Deacetylation of Carbohydrates: A Regioselective Synthesis and Reactivity of 2-O-Acetyl Aryl Glycopyranosides / E. V. Stepanova, M. O. Nagornaya, V. D. Filimonov, R. R. Valiev, M. L. Belyanin, A. K. Drozdova, A. V. N. Cherepanov // *Carbohydrate Research* – 2018. – 458–459. – 60–66.