

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи



Мячин  
Илья Вячеславович

**Исследование закономерностей реакций гликозилирования, проводимых в  
проточных реакторах**

1.4.3 — Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., зав. лаб. Кононов Л.О.

Москва — 2026

# Оглавление

Список сокращений.....	6
1. Введение .....	7
1.1. Актуальность работы.....	7
1.2. Цель работы .....	8
1.3. Научная новизна и практическая ценность работы.....	8
1.5. Достоверность полученных результатов .....	8
1.6. Апробация работы .....	9
1.7. Личный вклад соискателя .....	9
1.8. Структура и объем работы .....	9
1.9. Основное содержание работы.....	9
2. Литературный обзор.....	10
2.1. Отличия проточных реакторов от реакторов смешения .....	10
2.1.1. Массо- и теплоперенос .....	12
2.2. Режим течения в проточных реакторах .....	13
2.3. Влияние дизайна миксера и скорости потока на результат реакции .....	18
2.4. Влияние времени контакта реагентов на результат химической реакции .....	25
2.5. Применение проточных реакторов в химии углеводов .....	27
2.5.1. Методические особенности проведения гликозилирования в потоке .....	27
2.5.2. Роль температуры при гликозилировании в потоке .....	29
2.5.3. Предсказание результата гликозилирования в потоке .....	31
2.5.4. Преимущества гликозилирования в проточном реакторе.....	33
2.5.5. Автоматизированный синтез олигосахаридов .....	35
2.5.6. Другие примеры реакций углеводов в потоке.....	39
2.6. Современные представления о механизме реакции гликозилирования.....	45
2.7. Супрамерный подход к описанию реакций.....	47
3. Обсуждение результатов.....	51

3.1. Исследование влияния скорости потока и типа миксера на реакцию гликозилирования глюко-оксазолином [105].....	51
3.2. Влияние концентрации на стереоселективность и выход реакции: сравнение реакций в колбе и в потоке .....	56
3.2.1. Сравнение реакций образования арабинозилфосфата 6 в ацетонитриле, проводимых в потоке и колбе .....	57
3.2.2. Стереоселективность образования арабинозилфосфата 6 в 1,2-дихлорэтано.....	59
3.2.3. Аномеризация исходного и продуктов в условиях реакции .....	60
3.2.4. Механизм превращения арабинозилбромида 5 в арабинозилфосфат 6..	63
3.2.5. Кинетическая модель образования арабинозилфосфата 6 .....	68
3.3. Исследование реакции сиалилирования фенолов в условиях межфазного катализа [131, 248].....	72
3.3.1. Механизм и кинетическая модель сиалилирования <i>n</i> -алкоксифенолов ..	77
3.4. Механизм гликозилирования в контексте супрамерного подхода .....	80
3.5. Супрамерный подход к объяснению наблюдаемых феноменов .....	84
4. Экспериментальная часть .....	89
4.1. Реактивы и оборудование.....	89
4.2. Синтез 2-метил-(3,4,6-три- <i>O</i> -ацетил-1,2-дидезокси- $\alpha$ -D-глюкопирано)-[2,1- <i>d</i> ]-2-оксазолина 1 .....	90
4.3. Гликозилирование изопропилового спирта глюко-оксазолином 1 в проточном реакторе .....	91
4.4. Получение $\alpha$ - и $\beta$ -арабинозилбромидов 5 и 5 $\beta$ .....	92
4.4.1. Получение 2,3,5-три- <i>O</i> -бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозилбромида (5) .....	92
4.4.2. Получение 2,3,5-три- <i>O</i> -бензоил- $\beta$ -D-арабинофуранозилбромида (5 $\beta$ ) ..	92
4.5. Получение арабинофуранозилфосфата 6 в колбе и потоке .....	93
4.5.1. Проведение реакции получения арабинофуранозилфосфата 6 в колбе..	93
4.5.2. Проведение реакции получения арабинофуранозилфосфата 6 в потоке	95

4.5.3. Проведение реакции получения арабинофуранозилфосфата 6 в 1,2-дихлорэтано.....	98
4.5.4. Дибутил-(2,3,5-три- <i>O</i> -бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)фосфат (6 $\alpha$ ).....	99
4.5.5. Дибутил-(2,3,5-три- <i>O</i> -бензоил- $\beta$ -D-арабинофуранозил)фосфат (6 $\beta$ ) ...	100
4.6. Исследование аномеризации $\alpha$ - и $\beta$ -арабинозилбромида .....	101
4.7. Исследование аномеризации $\alpha$ - и $\beta$ -арабинозилфосфата .....	102
4.8. Гидролиз $\alpha$ -арабинозилбромида 5.....	103
4.9. Моделирование стереохимического результата гликозирования $\alpha$ -арабинозилбромидом 5.....	104
4.9.1. Параметры численных экспериментов.....	104
4.9.2. Вариант А.....	104
4.9.3. Вариант В .....	110
4.10. Проведение реакций получения арилсиалозидов 10-15 при гликозировании фенолов 9a–f .....	112
4.10.1. Общая процедура для проведения сиалилирования в колбе.....	112
4.10.2. Общая процедура для проведения сиалилирования в потоке.....	113
4.10.3. Сиалилирование 4-(3-хлорпропокси)фенола 9a <i>N,N</i> -диацетилсиалилхлоридом 8.....	114
4.10.4. Эксперимент по аномеризации арилсиалозида 10 $\alpha$ в кислых условиях .....	114
4.10.5. Эксперимент по получению арилсиалозида 10 $\beta$ в кислых условиях..	115
4.10.6. Метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра- <i>O</i> -ацетил-3,5-дидезокси-D-глицеро- $\alpha$ -D-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (10 $\alpha$ ) .....	115
4.10.7. Метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра- <i>O</i> -ацетил-3,5-дидезокси-D-глицеро- $\beta$ -D-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (10 $\beta$ ).....	117
4.10.8. Метил-[4-(2-хлорэтокси)фенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра- <i>O</i> -ацетил-3,5-дидезокси-D-глицеро- $\alpha$ -D-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (11 $\alpha$ ) .....	118
4.10.9. Метил-[4-(2-хлорэтокси)фенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра- <i>O</i> -ацетил-3,5-дидезокси-D-глицеро- $\beta$ -D-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (11 $\beta$ ).....	119

4.10.10.	Метил-[4-метоксифенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра- <i>O</i> -ацетил-3,5-дидезокси- <i>D</i> -глицеро- $\alpha$ - <i>D</i> -галакто-нон-2-улопиранозид]онат (12 $\alpha$ ) .....	119
4.10.11.	Метил-[4-метоксифенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра- <i>O</i> -ацетил-3,5-дидезокси- <i>D</i> -глицеро- $\beta$ - <i>D</i> -галакто-нон-2-улопиранозид]онат (12 $\beta$ ) .....	120
4.10.12.	Метил-[4-метилфенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра- <i>O</i> -ацетил-3,5-дидезокси- <i>D</i> -глицеро- $\alpha$ - <i>D</i> -галакто-нон-2-улопиранозид]онат (13 $\alpha$ ) .....	120
4.10.13.	Метил-[4-бромфенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра- <i>O</i> -ацетил-3,5-дидезокси- <i>D</i> -глицеро- $\alpha$ - <i>D</i> -галакто-нон-2-улопиранозид]онат (14 $\alpha$ ) .....	121
4.10.14.	Метил-[4-нитрофенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра- <i>O</i> -ацетил-3,5-дидезокси- <i>D</i> -глицеро- $\alpha$ - <i>D</i> -галакто-нон-2-улопиранозид]онат (15 $\alpha$ ) .....	122
4.11.	Моделирование стереохимического результата гликозилирования $\beta$ -сиалилхлоридом 7 .....	122
4.11.1.	Параметры численных экспериментов.....	122
4.11.2.	Моделирование механизма реакции.....	123
5.	Выводы .....	125
6.	Список литературы.....	126
	Приложение А. Спектры ЯМР веществ и их смесей, фигурирующих в работе.....	153

## Список сокращений

ЯМР – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

PDMS – полидиметилсилоксан

DMFA – диметилформамид

DBU – (1,8-дiazобикакло[5.4.0]-ундец-7-ен

MTБЭ – метил-*трет*-бутиловый эфир

DMCO – диметилсульфоксид

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

КССВ – константа спин-спинового взаимодействия

PEEK – полиэфирэфиркетон (polyether ether ketone)

PTFE – политетрафторэтилен

# 1. Введение

## 1.1. Актуальность работы

Каждый химик-экспериментатор, безусловно, сталкивался с задачей проведения какого-либо химического процесса. Довольно редко при этом встает вопрос выбора реактора (или типа реактора), так как обычно такой выбор по умолчанию делается в соответствии с традициями заведения, в котором экспериментатор работает. Тем не менее, существует два принципиально отличающихся варианта типов реакторов: реактор смешения (например, колба) и реактор вытеснения (то есть, проточный реактор). При этом, колбы, во всем их многообразии – самый частый вариант, используемый химиками-исследователями, в статьях часто подразумеваемый без уточнения, тогда как проточные реакторы фигурируют в публикациях существенно реже. Тем не менее, в химической промышленности проточные реакторы очень распространены в связи, пожалуй, с удобством организации нескольких последовательных технологических процессов (не всегда химических). Если посмотреть на планирование реакции с точки зрения химика-технолога [1], то реакторы вытеснения предпочтительнее, так как все компоненты потока пребывают в рабочей зоне системы сопоставимое (в идеале – одинаковое) время, что облегчает контроль за полнотой химических и физических (например, экстракция) процессов. Напротив, в случае реактора смешения (в пределе – идеального) все параметры потока выравнены по объему рабочей зоны. Но это значит, что параметры потока, покидающего рабочую зону, те же, что и у входа в рабочую зону, что может привести к ситуации, когда один только вошедший в реактор поток сразу оказывается у выхода без должной обработки, а другой пребывает в рабочей зоне бесполезно долго. При работе с колбами такой проблемы, конечно, не возникает, но в технологических установках нередко между узлами транспортировка осуществляется по трубам. В связи с этим, предпочтение при исследовании перспективных для промышленного масштабирования процессов лучше отдавать проточным реакторам. Также для минимизации явления продольного перемешивания для любого химико-технологического процесса (в том числе – химической реакции), скорость которого падает по мере его протекания (как и в большинстве химических реакций), наиболее выгодно стремиться к режиму идеального вытеснения.

В данной работе рассматриваются процессы, протекающие в проточном микрореакторе (т. е. с диаметром каналов до 1 мм). Среди преимуществ таких реакторов часто упоминают хороший тепло- и массоперенос. И действительно, если рассмотреть экзотермическую реакцию, проводимую в потоке и охлаждаемую извне (например,

воздухом) – самая распространенная ситуация – то  $\Delta T \sim r^2$ , где  $\Delta T$  – разница температуры в центре канала и на расстоянии  $r$  от его центра. Соответственно, чем радиус канала меньше, тем более равномерно распределяется по нему тепло. Другое существенное преимущество таких реакторов – возможность проводить реакции в очень малых объемах ( $\leq 100$  мкл), что уменьшает расход реагентов в ходе оптимизации условий реакции. Среди других преимуществ указывают также большую безопасность при проведении реакций, а также возможность получать продукты, сложно достижимые в колбе.

Также известны примеры сильного изменения выхода и стереоселективности реакции при переходе от колбы к потоку (т. н. «микрофлюидный эффект» [2]). Понимание природы данного эффекта может дать новые инструменты контроля результата реакции в целом и приблизить нас к более глубокому пониманию механизмов химических реакций.

## **1.2. Цель работы**

Целью данной диссертационной работы является выявление зависимости результата реакции гликозилирования от таких параметров как концентрация реагентов, скорость потока и тип миксера, а также объяснение возможной природы этой зависимости.

## **1.3. Научная новизна и практическая ценность работы**

В результате проведенных исследований установлена необычная зависимость стереоселективности реакции гликозилирования от концентрации реагентов: для модельных реакций стереоселективность с увеличением концентрации может резко возрастать или уменьшаться при достижении некоторого порогового значения. Установлено, что концентрация реагентов – мощный инструмент контроля стереоселективности гликозилирования. Показано, что при проведении реакции в потоке при уменьшении скорости потока ниже пороговой реакция гликозилирования может полностью останавливаться, и гликозил-донор возвращается в неизменном виде. Это демонстрирует сильное влияние скорости потока на реакционную способность реагентов.

## **1.5. Достоверность полученных результатов**

Достоверность результатов обеспечена применением комплекса современных физико-химических методов анализа, таких как масс-спектрометрия высокого разрешения, спектроскопия ЯМР высокого разрешения на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , включая использование методов двумерной спектроскопии ЯМР (HMBC, HSQC, COSY).

## 1.6. Апробация работы

По результатам работы опубликовано 4 статьи в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в базе Web of Science. Результаты работы представлены и обсуждены на 11 российских и 2 международных конференциях в ходе 15 докладов (в т. ч. 7 устных докладов, сделанных лично соискателем).

## 1.7. Личный вклад соискателя

Соискатель самостоятельно проводил все химические эксперименты, связанные с использованием проточных реакторов, включая выделение, очистку продуктов, интерпретацию данных спектров ЯМР и масс-спектров. Реакции, проводимые в колбе, обсуждение результатов и выводы сделаны при непосредственном участии соискателя и соавторов, перечисленных в списке публикаций. Все публикации по материалам диссертации подготовлены при непосредственном участии соискателя.

## 1.8. Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, списка сокращений, трех глав (литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части), выводов, списка литературы (273 наименований) и приложения. Работа изложена на 237 страницах, включая 126 рисунков (в т. ч. 85 в приложении), 49 схем, 19 таблиц.

## 1.9. Основное содержание работы

Основное содержание работы опубликовано в следующих статьях:

1. **Myachin I.V.**, Orlova A.V., Kononov L.O. Glycosylation in flow: effect of the flow rate and type of the mixer. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, 68, 2126-2129, DOI: 10.1007/s11172-019-2677-y.

2. **Myachin I.V.**, Mamirgova Z.Z., Stepanova E.V., Zinin A.I., Chizhov A.O., Kononov, L.O. Black swan in phase transfer catalysis: influence of mixing mode on the stereoselectivity of glycosylation. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022, e202101377; DOI: 10.1002/ejoc.202101377.

3. **Myachin I.V.**, Kononov L.O. Phase-transfer catalyzed microfluidic glycosylation: A small change in concentration results in a dramatic increase in stereoselectivity. *Catalysts* **2023**, 13, 313, DOI: 10.3390/catal13020313.

4. **Myachin I.V.**, Kononov L.O. Mixer design and flow rate as critical variables in flow chemistry affecting the outcome of a chemical reaction: a review. *Inventions* **2023**, 8, 128, DOI: 10.3390/inventions8050128 (обзор литературы).

## 2. Литературный обзор

Ранее были предприняты успешные попытки обобщить основные принципы и основы химии в потоках (в микрофлюидных условиях) [3] и стандартизировать описание реакций в потоке [4]. Были выявлены и подробно обсуждены «десять ключевых вопросов» в современной химии в потоках [5]. Были рассмотрены различные конструкции микрореакторов [6] и их классификация [7]. Был рассмотрен современный уровень техники, будущие перспективы и проблемы в создании модульных микрофлюидных платформ, которые позволили бы пользователю легко адаптировать микрофлюидную систему для конкретного применения и настраивать эксперимент в микромасштабе с возможностью принятия решений в реальном времени [8].

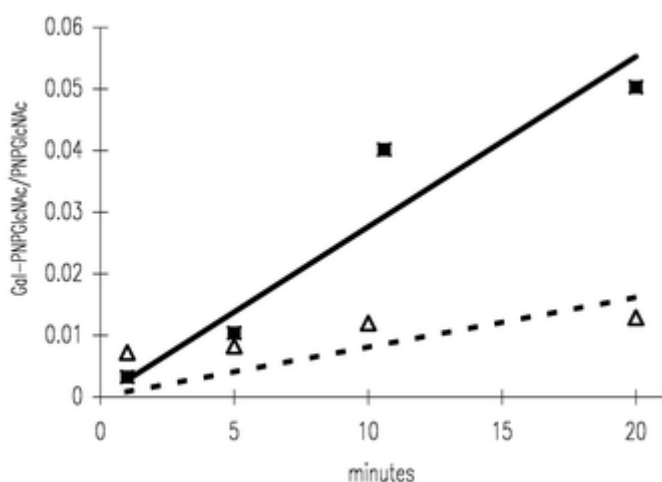
Существует множество примеров успешного использования проточных реакторов для проведения реакций различных классов [3, 7, 9-11], в том числе полезных для производства активных фармацевтических ингредиентов [12]. Было изучено взаимопревращение различных функциональных групп в проточных реакторах [10]. Проточная технология продемонстрировала неожиданную эффективность в супрамолекулярной химии [13-14]. Предложена новая парадигма синтеза природных соединений, включая углеводы [15-18], которая основана на проведении традиционных органических реакций в микрофлюидных условиях [19]. Также расширяется применение проточных реакторов в неорганической химии [20]. Проточные процессы широко используются в нефтехимической и других областях химической промышленности и фармацевтике [21-24], в зеленой химии [25]. Таким образом, химия в потоках стала «горячей темой» в органической химии, что привело к заметному росту числа работ в этой области.

### 2.1. Отличия проточных реакторов от реакторов смешения

Химический синтез в основном осуществляется в реакторах смешения или в проточных реакторах. В реакторах смешения (например, колбах) все исходные материалы, добавки, растворители и т. д. загружаются в реакционный сосуд перед началом реакции и выгружаются вместе с продуктом после ее завершения, как правило, путем процедур, включающих очистку. В настоящее время этот метод является наиболее распространенным в большинстве лабораторий, занимающихся органическим синтезом. Также производство химических веществ, таких как лекарства, агрохимикаты, ароматизаторы и т. д., в основном осуществляется с помощью методов смешения реагентов в реакционных сосудах. Напротив, в проточных методах вещества одновременно запускаются в реакцию и

выводятся из нее. Исходные материалы непрерывно вводятся на одном конце проточной системы, а продукт непрерывно выводится с другого ее конца. Ярким примером применения такой проточной системы в промышленности является синтез аммиака в процессе Габера-Боша. Как синтетические процедуры проточные методы синтеза имеют несколько преимуществ перед традиционными методами с точки зрения экологической совместимости, эффективности и безопасности [5, 26-28].

Разного рода различия при проведении реакции гликозилирования в колбе и в потоке встречаются постоянно. Так как проточные реакторы обладают рядом отличий от традиционных реакционных сосудов, реакции в них идут несколько по-другому. Например, может наблюдаться увеличение скорости реакции, что приводит к большей конверсии за одно и то же время (рис. 1)[29].



**Рис. 1.** Получение дисахарида в потоке (■, сплошная линия) и колбе (Δ, пунктирная линия) [29].

Чтобы проиллюстрировать гипотезу о влиянии структуры молекул на реакционную способность и, следовательно, селективность реакций, можно на энергетической диаграмме попытаться изобразить влияние условий реакции (в потоке и в колбе) на ее энергетический профиль [30]. На диаграмме (рис. 2) показано, что более широкое распределение молекул **A** по энергии в колбе может приводить к продукту **C'**, тогда как в потоке распределение уже, и образуется только продукт **B**.

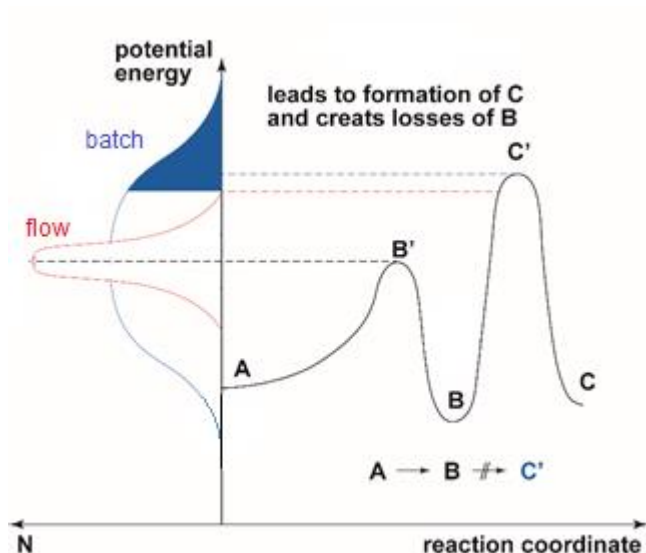


Рис. 2. Влияние типа реактора на селективность реакции [30].

### 2.1.1. Массо- и теплоперенос

В классических реакторах, таких как круглодонные колбы, контроль распределения тепла и массы обычно достигается механическим перемешиванием [31]. Однако в большинстве случаев в связи с устройством реактора может происходить образование градиентов концентрации и областей перегрева в связи с неравномерным нагреванием и перемешиванием, что может привести к плохим выходам и низкой селективности реакции [32]. Проточные микрореакторы, напротив, обеспечивают быстрое и эффективное перемешивание реагентов из-за непрерывного и контролируемого добавления небольших объемов реагентов, уменьшая до миллисекунд время, необходимое для получения гомогенного раствора, избегая образования областей перегрева [9]. Пример этого показан (рис. 3-6) в моделировании реакции нейтрализации (HCl/NaOH), выполняемой в колбе и в проточном реакторе [32].

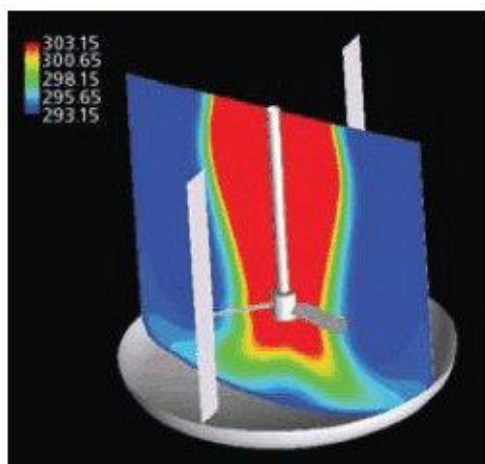
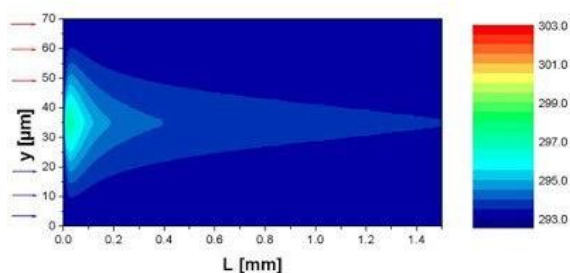
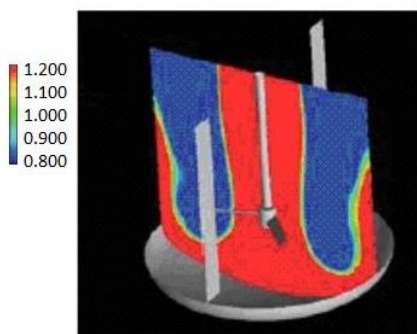


Рис. 3. Распределение температуры при смешении растворов реагентов в колбе [32].

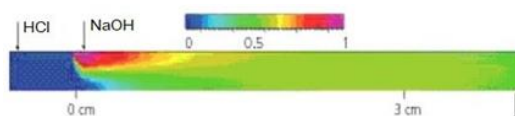


**Рис. 4.** Распределение температуры в капилляре после смешения растворов реагентов в микрореакторе:  $y$  – толщина капилляра,  $L$  – длина [32].

Рисунки 3 и 4 демонстрируют распределение температуры после смешения растворов реагентов в колбе и микрореакторе соответственно. Хорошо видно более равномерное распределение температуры по объему капилляра. Аналогичная картина наблюдается при рассмотрении распределения концентрации при смешении в колбе (рис. 5) и микрореакторе (рис. 6). При смешении растворов реагентов в колбе наблюдается значительная неоднородность распределения концентрации, чего не наблюдается в микрореакторе.



**Рис. 5.** Неоднородность концентраций при смешении растворов реагентов в колбе. Цветами показано отношение концентраций NaOH/HCl [32].



**Рис. 6.** Распределение концентраций в капилляре после смешения растворов реагентов в микрореакторе. Стрелками обозначены точки бокового ввода реагентов в поток. Цветами показано отношение концентраций NaOH/HCl [32].

## 2.2. Режим течения в проточных реакторах

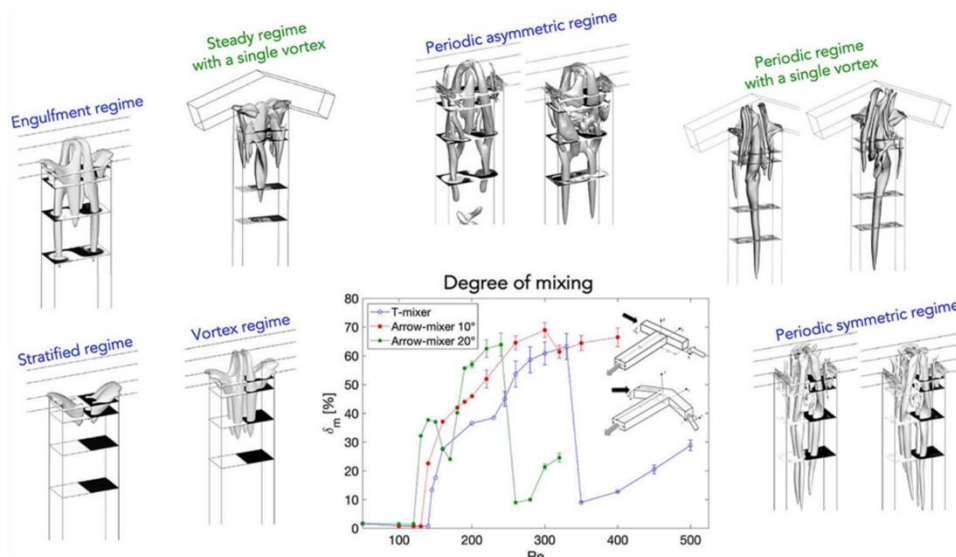
Из общих соображений ясно, что реагенты должны быть хорошо перемешаны для того, чтобы реакция прошла эффективно [33-40]. Этот обзор литературы ограничивается обсуждением пассивного [37-38, 40] смешивания, которое не зависит от внешнего подвода энергии. Такое смешивание осуществляется в перемешивающих устройствах

(микромиксерах), которые часто служат также микрореакторами (по этой причине в дальнейшем мы будем обозначать их как «микрореакторы/микромиксеры»).

Типичные микрофлюидные системы характеризуются низкими числами Рейнольдса ( $Re$ , [41]) ( $Re \leq 1000$  [9, 40, 42]), что обычно предполагает ламинарный поток, даже в реакторах, в которых протекают двухфазные реакции [43], и гарантирует отсутствие турбулентности и, следовательно, обратного смешивания в реакторе [42]. Это представление может создать неверное впечатление, что массоперенос реагентов в микрофлюидных системах контролируется только диффузией; на самом деле, конвекция также может вносить значительный вклад в массоперенос в этих системах.

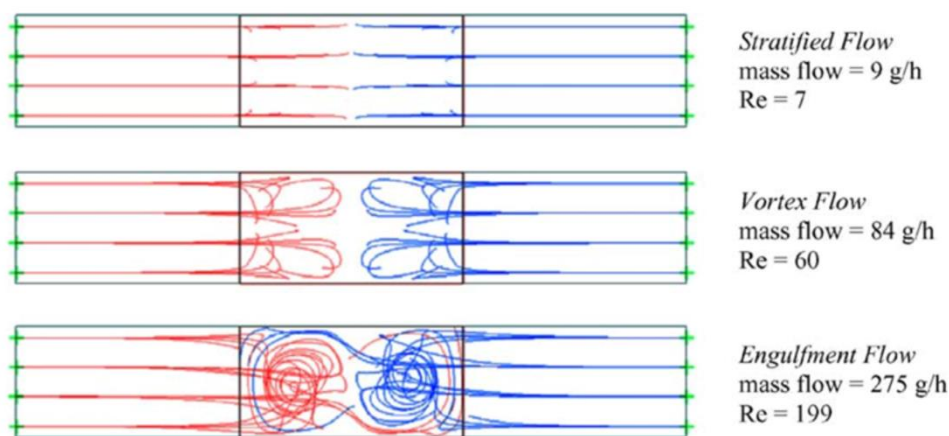
Многие исследования [37-40, 44-99] были посвящены моделированию различных типов микромиксеров/микрореакторов и определению их эффективности смешивания теоретически и/или экспериментально с использованием набора тестовых реакций [45, 64, 70]. Этот широко используемый «химический» подход к оценке эффективности смешивания, в отличие от чисто физических подходов, таких как визуализация потока, основан на неявном предположении, что зависимость результата химической реакции, выполняемой в потоке, от условий смешивания определяется эффективностью смешивания используемого микромиксера/микрореактора. Мы подчеркиваем, что большинство экспериментальных исследований эффективности смешивания различных микромиксеров/микрореакторов фактически предоставляют информацию о химической реакционной способности в реакциях, выполняемых в условиях потока с использованием этих микромиксеров/микрореакторов. Это означает, что наблюдаемая зависимость конверсии исходного соединения и выхода продукта от условий смешивания может отражать не только проблемы смешивания (как обычно считается), но и влияние других (неизвестных) факторов, на которые влияет изменение режима смешивания. Это открывает путь для альтернативных взглядов на химическую реактивность, как показано на примере применения супрамерного подхода [2] к проточной химии.

Эффективность перемешивания различных типов смесителей сравнивалась ранее [37-38, 46, 50, 60, 64, 76, 100]. Основной вывод для практикующего химика-синтетика из этих исследований заключается в том, что качество смешивания контролируется режимом потока в смесительном устройстве. Важно отметить, что режимы потока могут значительно различаться для разных смесителей, а для одного и того же смесителя режимы потока могут также различаться в зависимости от скорости потока (пример показан на рис. 7).

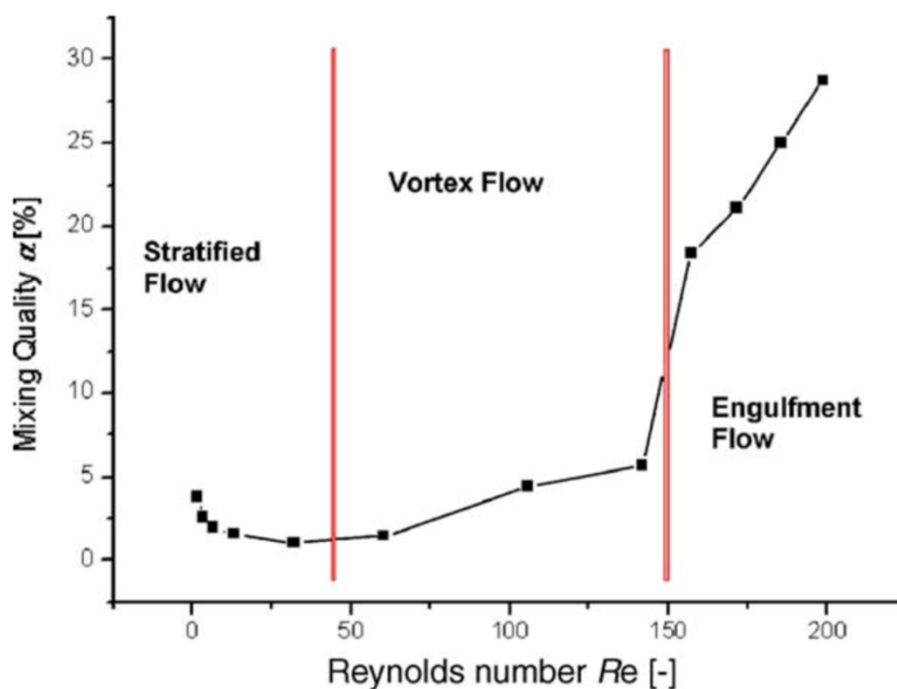


**Рис. 7.** Сводка режимов установившегося потока и качества смешивания ( $\delta_m$ ) в зависимости от числа Рейнольдса ( $Re$ ) в Т-образных и стреловидных микромиксерах. Воспроизведено из [86].

В большинстве исследований для описания режима течения в основном использовалось число Рейнольдса (но иногда использовались и другие числа [101]). Однако число Рейнольдса само по себе не всегда является надежным для оценки качества смешивания в микромиксерах/микрореакторах. Было показано, что качество смешивания простейшего и широко используемого Т-образного микромиксера резко возрастает в «режиме течения с взаимной вовлеченностью потоков» (engulfment flow regime), характеризующемся повышенной завихренностью потока (рис. 8), следовательно, качеством смешивания, которое происходит при высоких скоростях потока даже в диапазоне низких чисел Рейнольдса ( $Re \sim 200$ ) (рис. 9) [50]. Был сделан вывод, что число Рейнольдса не подходит для идентификации режима течения, поскольку оно сильно различается для различных геометрий миксеров при одинаковых режимах течения [50].



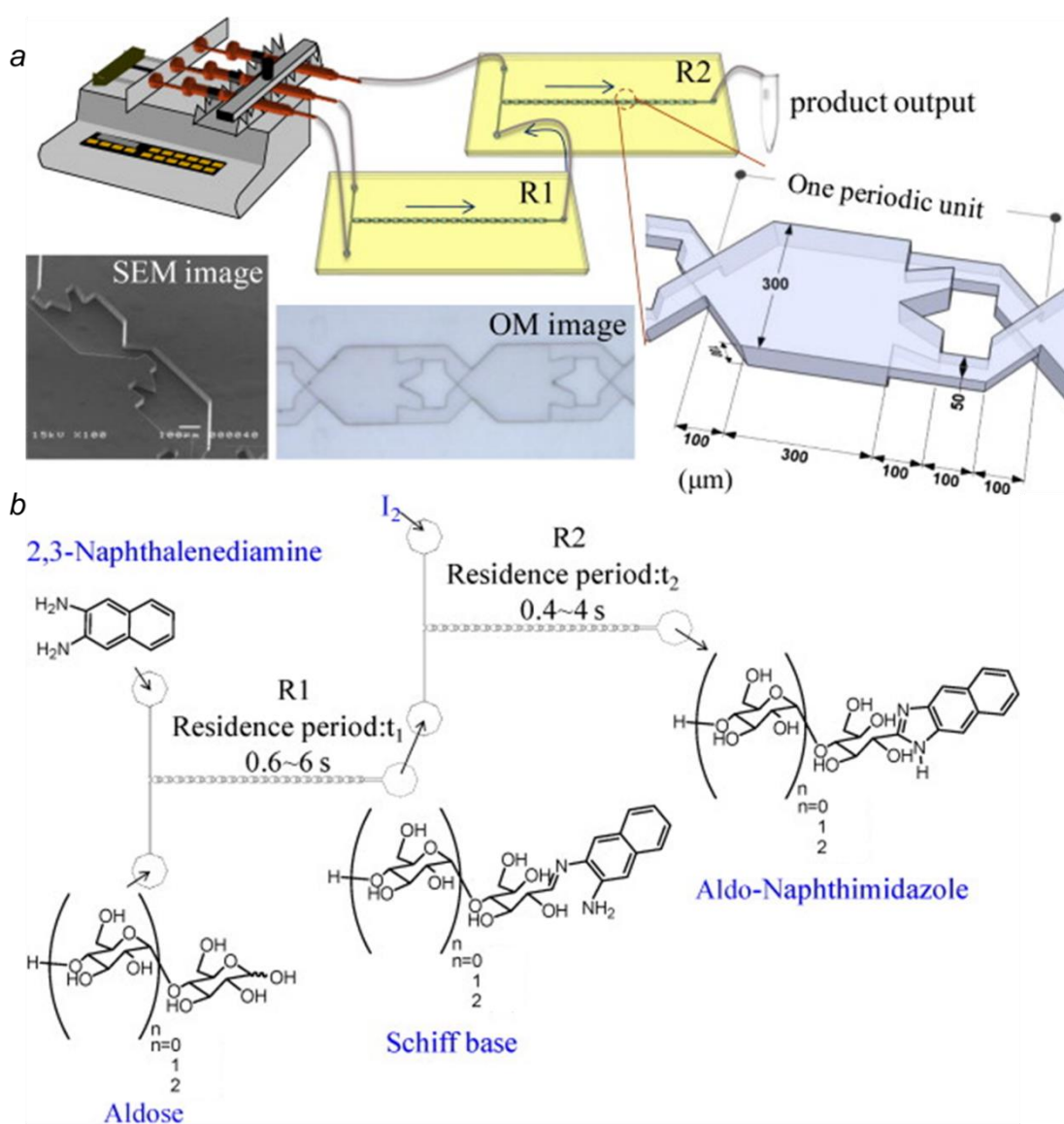
**Рис. 8.** Линии тока внутри Т-образного микромиксера (ширина каналов 300 и 600 мкм) при различных скоростях потока. Вид сверху на канал смешивания, слева и справа — входные каналы [50].



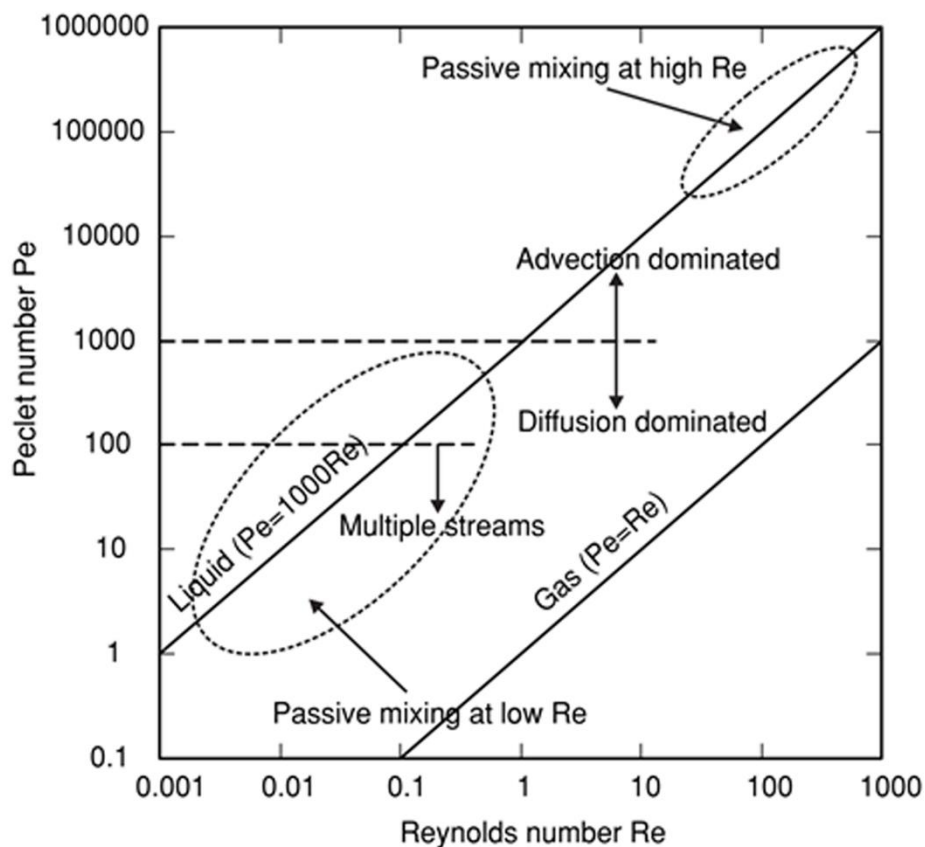
**Рис. 9.** Качество смешивания ( $\alpha$ ) в зависимости от числа Рейнольдса ( $Re$ ) для Т-образного микромиксера [43].

На примерах микромиксеров/микрореакторов различной сложности (от наиболее изученных простых Т-образных микромиксеров [37, 50-51, 53, 55-56, 60, 65, 67, 76-77, 79, 81, 83, 86-92, 95, 98] до более сложных, разделяющих и рекомбинирующих поток микрореакторов (“split-and-recombine” microreactors, пример реактора – см. рис. 10) [37-39, 54, 58, 77, 98, 102-103]) показано, что независимо от значения числа Рейнольдса перемешивание может быть эффективным, по крайней мере, в некоторых режимах течения.

Особенно эффективным является так называемое «хаотическое перемешивание/адвекция» [6, 33, 40, 49, 102-103]. Условия работы пассивных смесителей, основанных на хаотической адвекции, могут быть распределены вокруг характерных линий на диаграмме  $Re-Re$  для широкого диапазона чисел Рейнольдса (см. рис. 11). Важно отметить, что пассивные микромиксеры хорошо работают как при низких числах Рейнольдса  $Re$  и низких числах Пекле  $Pe$  (нижний левый угол на рис. 11), так и при высоких числах Рейнольдса в переходном режиме к турбулентности (верхний правый угол на рис. 11). Примечательно, что хаотические микромиксеры могут быть спроектированы для использования в широком диапазоне чисел Рейнольдса. Важно отметить, что смешивание с хаотической адвекцией не зависит от числа Пекле [40].



**Рис. 10.** Пример устройства и практического применения разделяющих и рекомбинирующих поток микрореакторов [102].



**Рис. 11.** Диаграмма  $Pe-Re$ . Число Рейнольдса ( $Re$ ) описывает режим течения в канале смешения ( $Re$  — удобный параметр для прогнозирования того, будет ли режим течения ламинарным или турбулентным), а число Пекле ( $Pe$ ) представляет собой соотношение между конвекцией/адвекцией и диффузией (когда  $Pe \ll 1$ , то диффузионные эффекты преобладают над конвективным/адвективным переносом, тогда как для  $Pe \gg 1$  обычно верно обратное) [40].

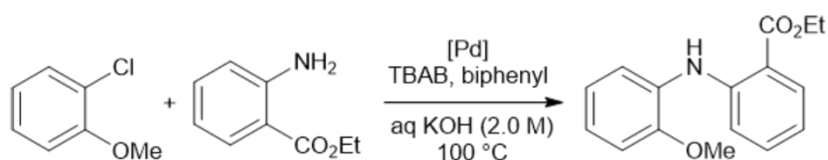
### 2.3. Влияние дизайна миксера и скорости потока на результат реакции

Скорость потока играет важную роль в реакциях, проводимых в проточном реакторе. Существует множество свидетельств того, что скорость потока может влиять на выход реакции. Известны случаи, когда выход увеличивается как при уменьшении [104-105], так и при увеличении [106-109] скорости потока.

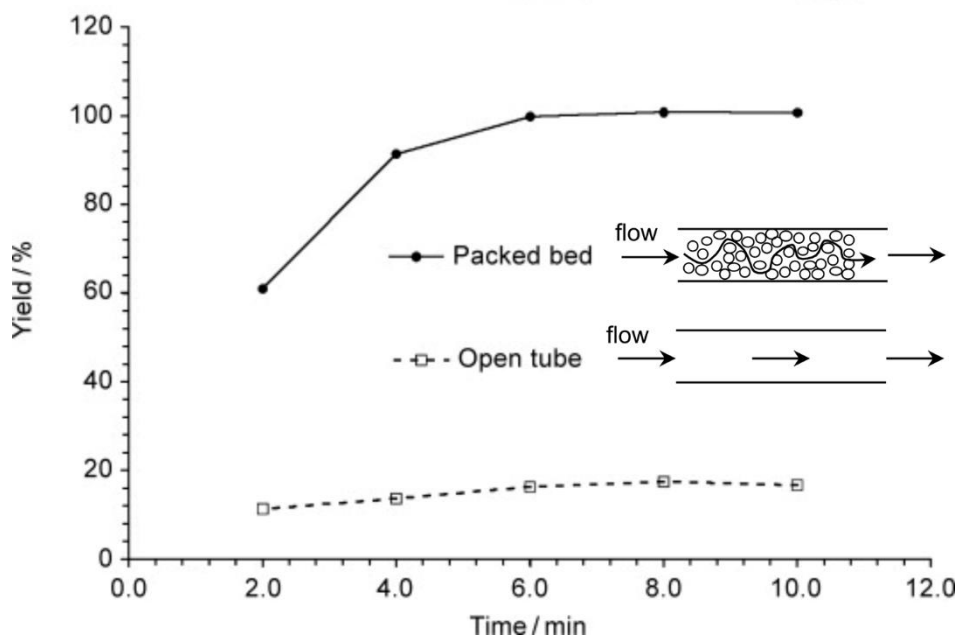
Изменение скорости потока при постоянной длине пути после смешения ожидаемо приводит к изменению времени пребывания реагентов. При низкой скорости из-за увеличения времени пребывания увеличивается количество побочных процессов, приводящих к образованию нежелательных продуктов, из-за чего выход также низок. Известны ситуации, в которых увеличение скорости потока (следовательно, и числа Рейнольдса) приводит к уменьшению времени реакции [105]. Однако увеличение скорости

потока не является панацеей: если скорость потока слишком велика, то реагенты просто не успеют прореагировать внутри реактора. Принято считать, что для оптимального протекания реакции необходимо найти золотую середину между этими крайностями.

Решающая роль эффективности смешивания, определяемая конструкцией смесителя, для химических реакций, проводимых в потоке, была продемонстрирована для реакций C–N-кросс-сочетания (схемы 1 и 2) [110]. В одном случае капиллярный реактор содержал инертные гранулы, через которые протекали реакционные растворы. В этом случае в тонких пленках, образующихся между зернами, смешивание происходило эффективно, и реакция завершалась в течение 6 мин. В другом случае имелся свободный капилляр, в котором не были созданы условия для эффективного смешивания. В результате выход за то же время был относительно небольшим (рис. 12).



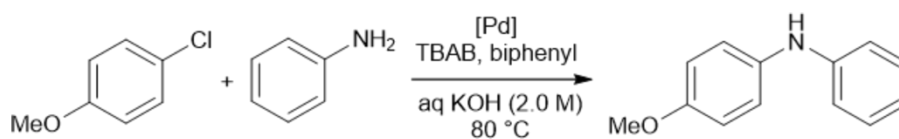
**Схема 1.** Реакция C–N-кросс-сочетания, катализируемая палладием, проводимая в потоке, текущем через заполненный инертными гранулами или пустой капилляр-реактор (см. рис. 12) [110].



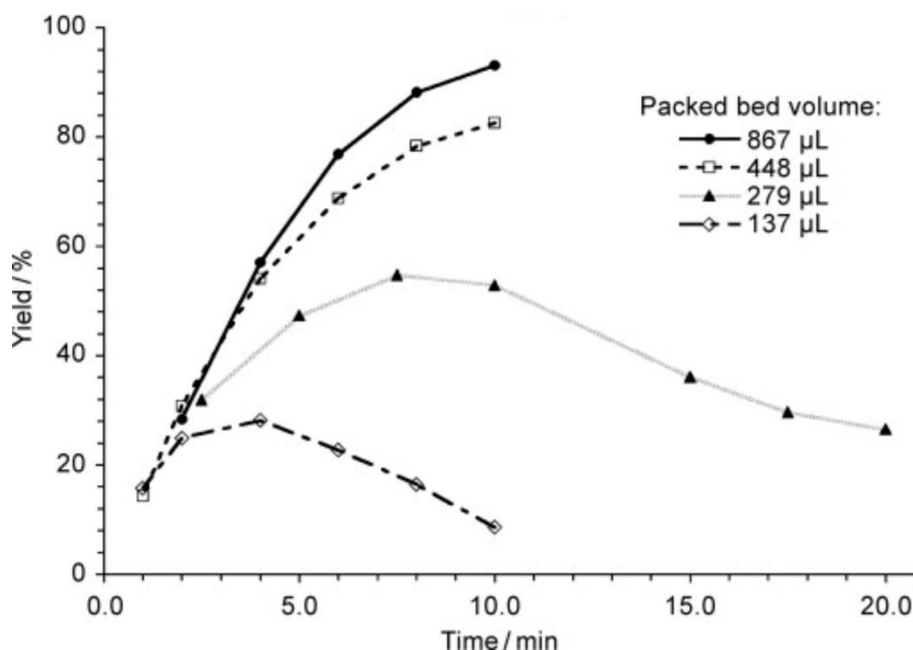
**Рис. 12.** Пример решающей роли эффективности смешивания: реакция (см. схему 1) протекает с высоким выходом только при использовании заполненного гранулами капилляр-реактора. Указанное время обозначает время контакта реагентов [110].

Более того, исследование аналогичной реакции [110] показало, что выход зависит от заполненного гранулами объема (схема 2, рис. 13). При уменьшении этого объема выход

реакции снижался. Поскольку было продемонстрировано, что продукт не разлагается с течением времени, авторы приписали снижение выхода при увеличении времени контакта реагентов изменениям в производительности смешивания при низких скоростях потока.



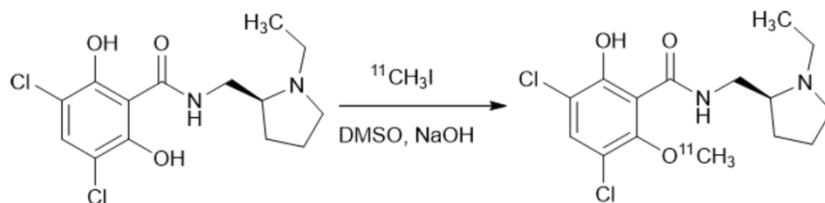
**Схема 2.** Реакция C–N-кросс-сочетания, катализируемая палладием, проводимая в потоке с различными заполненными гранулами объемами капилляра-реактора (см. рис. 13) [110].



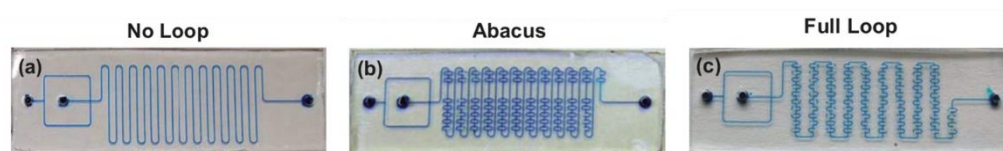
**Рис. 13.** Сравнение выходов реакции (см. схему 2) при использовании различных объемов заполненного гранулами капилляра-реактора. Реакция протекает с высоким выходом, если используется больший объем (см. также рис. 12). Указанное время обозначает время контакта реагентов [110].

Увеличение эффективности смешивания часто приводит к улучшению результата реакции. Ярким примером является получение в проточном реакторе раклоприда, меченого  $^{14}\text{C}$  путем реакции метилирования (схема 3) [111]. При изучении влияния конструкции микросмесителя/микрореактора на этот процесс использовались смесители с последовательно увеличивающимся числом дополнительных петель (рис. 14), которые, как ожидалось, должны были увеличить эффективность смешивания и улучшить результат реакции. Было показано, что реакция с нерадиоактивным  $\text{CH}_3\text{I}$  протекает с лучшими выходами в микросмесителе «abacus», содержащим небольшое количество петель, чем в микросмесителе «no loop», таковых не содержащем (выходы 5.8% и 1.3% соответственно).

На этапе использования радиоактивного  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  в качестве реагента метилирования также было показано, что микрореактор «full loop», снабженный большим количеством дополнительных петель, лучше, чем микросмеситель «abacus» (относительная радиоактивность 25.6 и 16.0 соответственно).

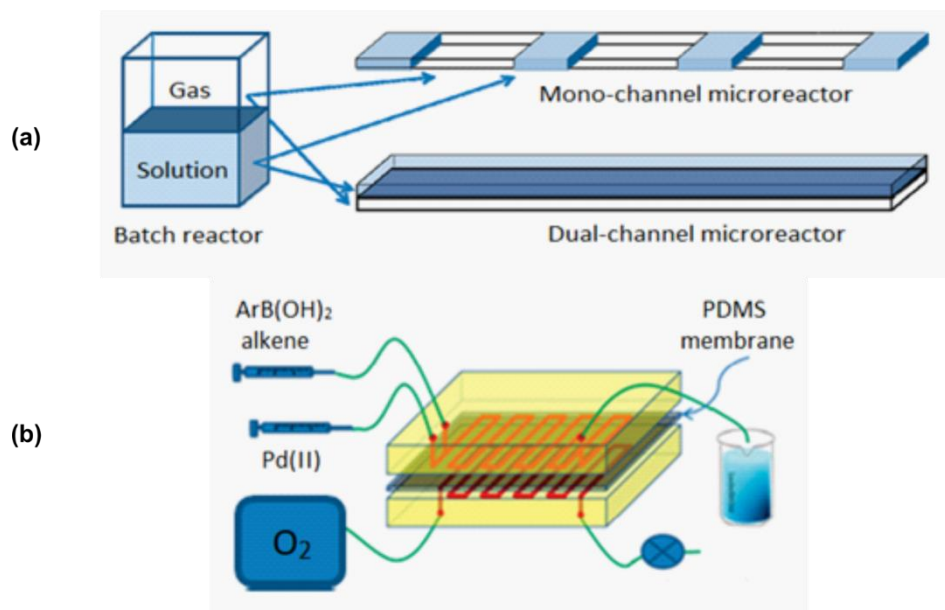


**Схема 3.** Реакция алкилирования, проводимая в различных типах проточных реакторов (см. рис. 14) [111].



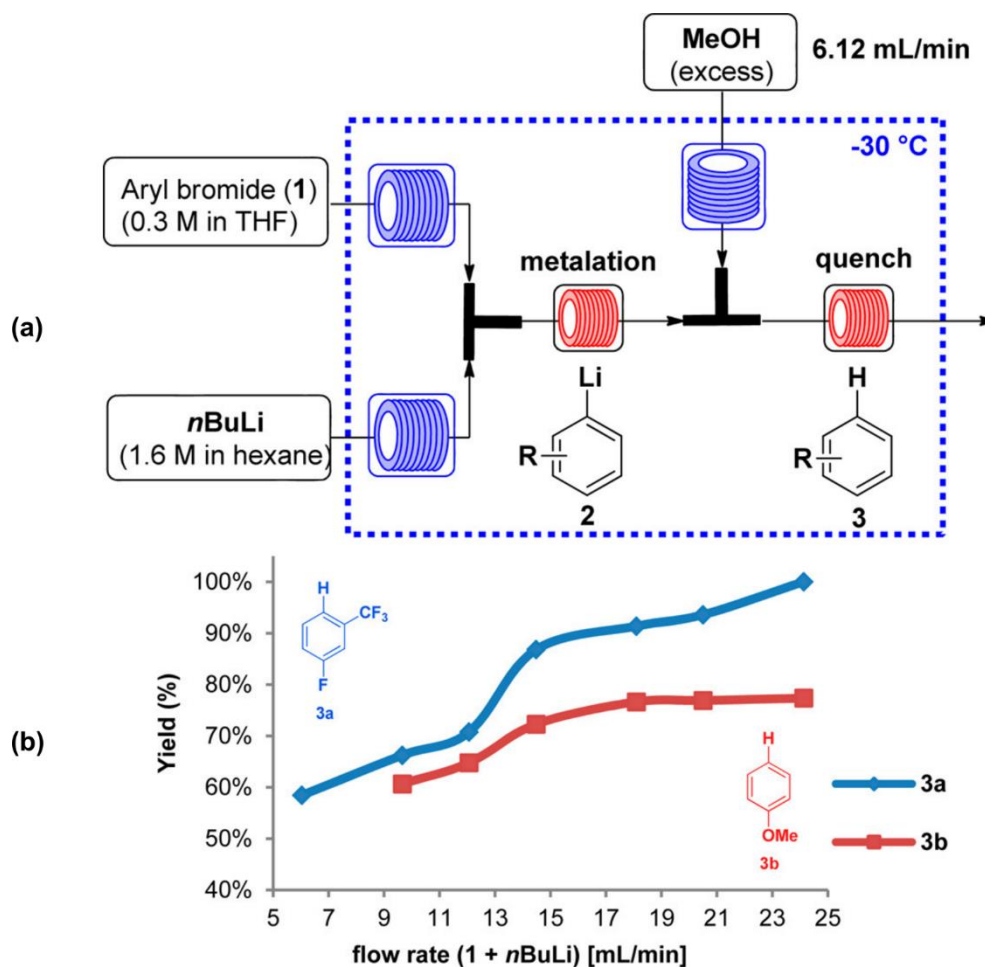
**Рис. 14.** Три микромиксера, используемые для проведения реакции алкилирования с введением изотопной метки и без неё (см. схему 3), характеризующиеся различной эффективностью смешивания. (а) – простой каналный микромиксер без дополнительных петель («no loop»); (б) – микромиксер в виде счетов с дополнительными петлями («abacus»); (с) – микромиксер с максимальным количеством дополнительных петель («full loop») [111].

Результат двухфазных реакций, проводимых в потоке, также может сильно зависеть от способа смешения. Это было показано для реакции Хека, где сравнивались два режима подачи кислорода в реакционный раствор (рис. 15) [122]. Основная идея этой конструкции заключается в том, что потоки жидкости и газа происходят не в одном капилляре, а в двух параллельных (рис. 15а). Этого можно достичь с помощью установки, показанной на рис. 15b: два параллельных капилляра разделены PDMS-мембраной. Эта установка позволяет регулировать скорость потока для каждой фазы независимо. Двухканальная конструкция по сравнению с пробковым режимом течения показала большее удобство и более высокие выходы:  $\geq 75\%$  в двухканальном и  $\leq 65\%$  в одноканальном режимах (данные ЯМР  $^1\text{H}$ ).



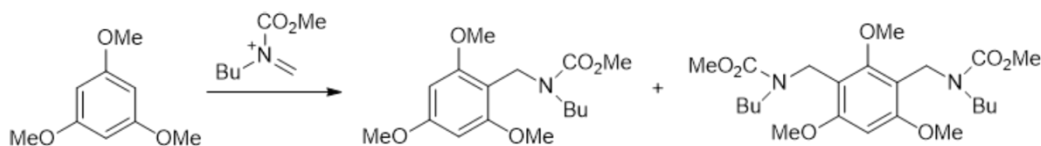
**Рис. 15.** Конструкция смесителя для проведения реакции окисления в проточном реакторе. (a) – иллюстрация различных режимов области контакта между газовой и жидкой фазами; (b) – схематическое изображение двухканальной системы [112].

Известно, что эффективность смешивания Т-образного микромиксера сильно зависит от скорости потока [64]. Когда такой смеситель использовался для изучения эффективности металлирования замещенных бромбензолов бутиллитием с последующей обработкой метанолом (рис. 16а), точки перегиба на графиках выходов как электроно-обогатенных, так и электроно-дефицитных соединений наблюдались при скорости потока 14 мл/мин, что позволяет предположить, что повышенная эффективность смешивания в Т-образном микросмесителе при высокой скорости потока, а следовательно, и более высокий выход продукта, обусловлены изменением режима потока [108] (рис. 16б; рис. 9).



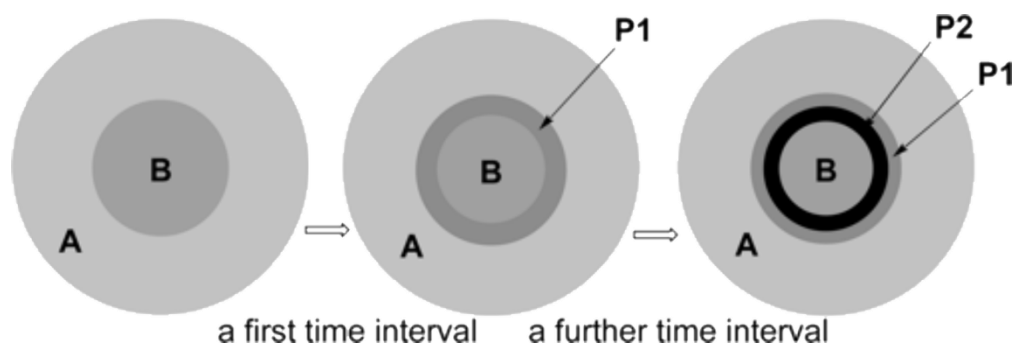
**Рис. 16.** Исследование эффективности смешения для реакции металлирования при варьировании скорости потока арилбромида (1) и *n*BuLi: (a) – схематическая иллюстрация проточной системы; (b) – выход 3 как функция общей скорости потока [108].

Дизайн миксера играет важную роль в процессах, в ходе которых возможны дальнейшие превращения продукта в результате побочных реакций. Это хорошо иллюстрирует реакция Фриделя-Крафтса (схема 4) [113]. В этом примере происходит последовательное алкилирование ароматической системы. Монозамещенные (основные) и дизамещенные (побочные) продукты были получены в разных соотношениях при использовании разных микромиксеров для смешения реагентов. В простом Т-образном микромиксере выходы основных и побочных продуктов составили 36% и 31% соответственно. При использовании миксера УМ-1 [52] выходы основных и побочных продуктов стали 50% и 14% соответственно. Лучший результат был достигнут в миксере ПММ [37, 46]: выходы основных и побочных продуктов составили 92% и 4% соответственно.



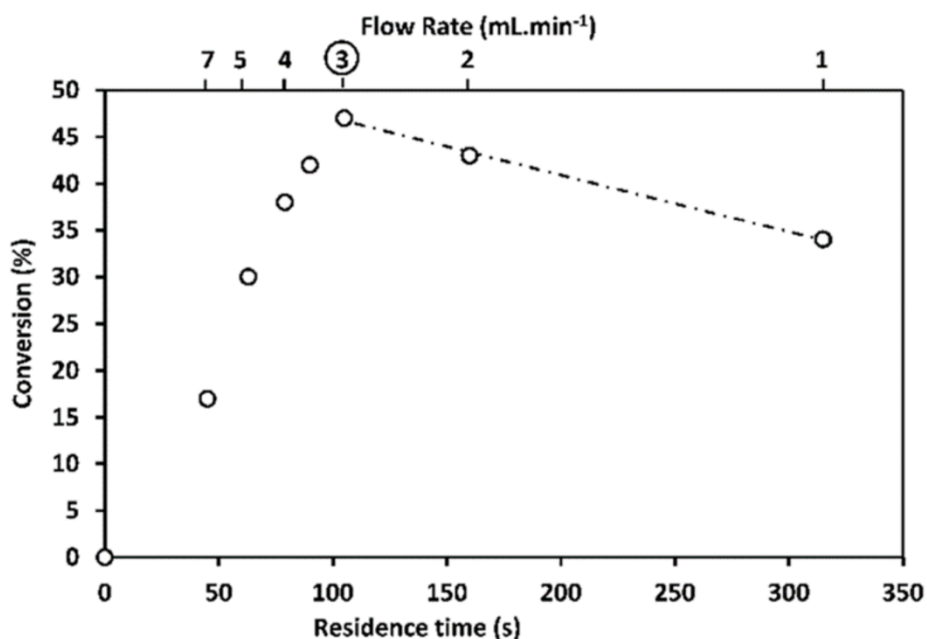
**Схема 4.** Реакция Фриделя-Крафтса, проводимая в потоке с использованием трех типов микромиксеров: Т-образного, УМ-1 и ИММ [113].

Такое сильное влияние дизайна миксера (следовательно, и эффективности смешивания) было объяснено [113] с точки зрения модели, предложенной ранее [114] (см. также обсуждение в [64] конкурентных последовательных реакций). Эта модель может быть использована для описания многостадийных быстрых реакций, скорость которых ограничена диффузией реагентов (рис. 17). На первом временном интервале после смешивания образуются области с повышенной концентрацией молекул реагента (**B**), окруженные раствором другого реагента (**A**). В точках контакта образуется первый продукт (**P1**), который без эффективного смешивания не успевает диффундировать во внешнюю сферу и продолжает реагировать, давая **P2** на последующем временном интервале.



**Рис. 17.** Модель [114] протекания жидкой двухстадийной реакции (как на схеме 4), где диффузия реагентов является основным ограничением скорости реакции. **A**, **B** – исходные реагенты, **P1** – монозамещенный продукт, **P2** – дизамещенный продукт [113].

Довольно необычные наблюдения зависимости конверсии от скорости потока было сделано для реакции алкилирования бензойной кислоты  $\text{CH}_3\text{I}$  в ДМФА в присутствии DBU [115], где было продемонстрировано, что зависимость конверсии от скорости потока (времени контакта), имеет максимум. Было высказано предположение, что наблюдаемое снижение конверсии при низких скоростях потока связано с изменением режима потока с «дисперсного режима» (хорошее смешивание) на «стратифицированный режим» (плохое смешивание) (рис. 18), что подтверждается экспериментами по смешиванию с применением не реагирующих веществ. Это явление изучалось в одно- и двухфазных проточных системах [68, 71].



**Рис. 18.** Наблюдение за изменением режима потока во время алкилирования бензойной кислоты  $\text{CH}_3\text{I}$  в ДМФА в присутствии DBU в реакторе Low Flow [115].

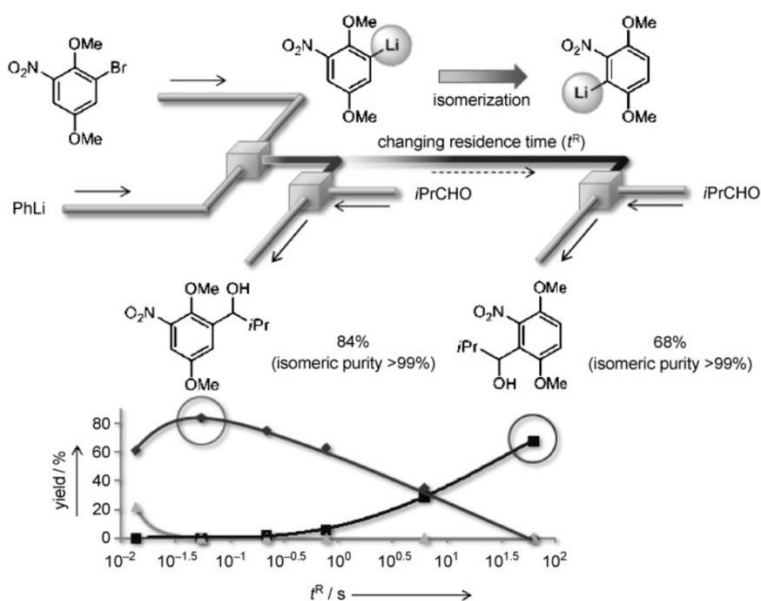
Интересный пример резкого повышения реакционной способности при увеличении скорости потока (от 0,3 мл/мин до 5 мл/мин) был зарегистрирован для металлирования в потоке акрилатного эфира, содержащего тиофеновый фрагмент, с комплексом хлорида лития и хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния при  $-25\text{ }^\circ\text{C}$ . В то время как при низких скоростях потока можно было достичь только низких конверсий при длительном времени пребывания (5 или 15 мин), при высокой скорости потока почти полная конверсия достигалась в течение 1 мин, что приводило к выделению желаемого продукта с выходом 72% [107].

## 2.4. Влияние времени контакта реагентов на результат химической реакции

Изменения скорости потока могут влиять на результат реакции также путем изменения времени контакта (время совместного протекания реагентов без изменения скорости потока) без видимого влияния на эффективность смешивания. Фактически, может быть трудно разделить эти два эффекта экспериментально.

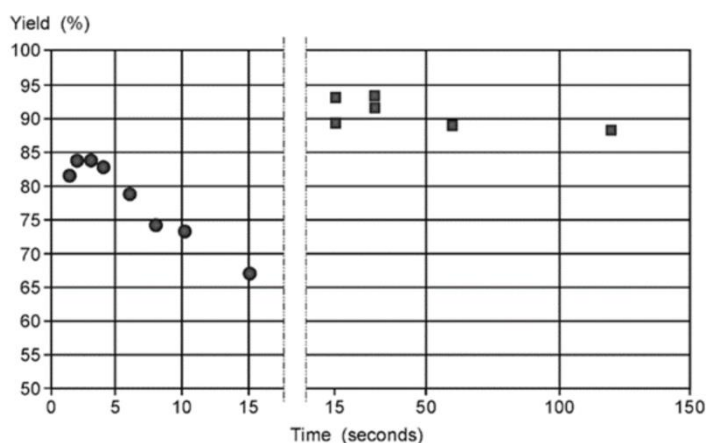
Существует ряд примеров, когда увеличение времени пребывания реагентов приводит к увеличению выхода реакции, как и ожидалось для реакций в потоке [116]: чем больше дать времени, тем больше возможностей у молекул реакционной смеси прореагировать. Однако при слишком большом времени селективность снижается [117] или появляются побочные продукты [109]. Особое внимание следует уделить примерам, когда

можно получать различные продукты с высокими выходами, варьируя время контакта без изменения скорости потока и типа миксера, а значит, без влияния на эффективность перемешивания. Ярким примером такого подхода является реакция обмена Br-Li с последующей реакцией литиированных частиц с электрофилами, проводимой в потоке (рис. 19) [118]. В нем кинетически образованный 5-замещенный продукт селективно образовывался при времени пребывания 0.06 с (выход 84%). Увеличение времени пребывания до 63 с давало термодинамически предпочтительный 3-замещенный продукт с выходом 68%. В обоих случаях наблюдались только следы другого изомера.



**Рис. 19.** Переключение между кинетическим и термодинамическим контролем путем изменения времени пребывания реакции обмена Br-Li с последующей реакцией литиированных интермедиатов с <sup>i</sup>PrCHO в качестве электрофила [118]. ◆ – 5-замещенный кинетически образованный продукт, ■ – 3-замещенный термодинамически предпочтительный продукт, ▲ – исходный ароматический реагент.

Значение времени контакта, которое является мощным инструментом контроля результата реакции, должно быть оптимизировано, поскольку слишком большое время может привести к снижению выхода продукта, вероятно, из-за разложения реагентов (рис. 20) [47].



**Рис. 20.** Зависимость выхода от времени пребывания реакции жидкость-жидкость при 50 °С (●) и 20 °С (■) в микрореакторе [47].

## 2.5. Применение проточных реакторов в химии углеводов

Реакции гликозилирования, служащие для образования гликозидной связи, а также функционализация сахаров, являются важным предметом исследования. Основные проблемы, с которыми сталкиваются при проведении реакций рассматриваемого типа, это их стереоселективность, масштабируемость, протекание побочных процессов. Для решения этих проблем в последние годы активно применяют проточные реакторы [15-16, 119-125].

### 2.5.1. Методические особенности проведения гликозилирования в потоке

Начиная с самого первого примера [126] чаще всего для гликозилирования в потоке в качестве гликозил-доноров используют имидаты [127-128] (см., например, схемы 5 и 7). Данная уходящая группа удобна тем, что гликозил-имидаты очень реакционноспособны, из-за чего реакции идут быстро. В свою очередь, проведение реакции в потоке позволяет точно контролировать даже очень малые отрезки времени (вплоть до 10 мс [129]), что упрощает кинетический контроль процесса. С другой стороны, при использовании этих гликозил-доноров состав продуктов в реакциях в потоке предсказуемо похож на состав продуктов соответствующих реакций в колбе: стереоселективность в обоих случаях одинакова, но при подборе оптимального времени реакции в потоке можно добиться больших выходов, чем в колбе [127]. Помимо имидатов в качестве гликозил-доноров также используют тиогликозиды [130], гликозил-галогениды [131] и ряд других.

Для гликозилирования в потоке используют реакторы самых разных моделей. Обсуждение каждой из них столь же осмысленно, сколь обсуждение особенностей формы каждой отдельно взятой колбы, используемой для более традиционного способа проведения реакции. Любой проточный реактор предназначен для смешения тем или иным способом нескольких материальных потоков реагентов. Однако стоит обратить внимание

на такие параметры как размер капилляров и материал реактора и капилляров. В целом ясно, что чем каналы реактора тоньше, тем равномернее распределение веществ после смешения двух потоков, но это и способствует появлению проблемы непроходимости раствора («solution blockage problem») [132-133]. Точно не ясно, в чем причина данной проблемы. Например, в случае лабильных гликозил-имидатов реакцию следует проводить при охлаждении (ориентировочно  $-70$  °C), что может приводить к кристаллизации компонентов раствора или повышению его вязкости. Так или иначе, если взять вместо реактора с толщиной каналов 45 мкм реактор с толщиной каналов 500 мкм – проблема не возникает [132]. Другой важный параметр – материал проточного реактора. В целом ограничений нет: используют миксеры из тефлона (PTFE) [131, 134], полипропилена [135], РЕЕК [136], стекла [137-138], силикона [126, 137] и др. Нужно следить, чтобы материал проточного реактора и условия реакции (рН, растворитель) были совместимы. Наиболее универсальным является тефлон.

При планировании гликозилирования в потоке важно определиться, где именно будет протекать реакция. Довольно распространен вариант, когда после смешения в миксере реагенты текут по капилляру-реактору, в котором, собственно, и протекает реакция, после чего либо в приемной колбе, либо в ещё одном миксере добавляют в смесь компонент, прекращающий реакцию [139]. В случае межфазной реакции для ее прекращения бывает достаточно собирать реакционную массу в приемную колбу без перемешивания [131]. Встречаются гликозилирования в потоках, спланированные таким образом, что растворы реагентов быстро смешиваются в миксере, после чего в приемной колбе реакция продолжается [140-141].

Важная методическая особенность проточных реакторов – невозможность контролировать реакцию привычными дешёвыми методами, такими как ТСХ. Несмотря на то, что такие методы анализа, как масс-спектрометрия [142], ЯМР-спектрометрия [143] и ИК-спектрометрия [144] могут быть интегрированы в проточные системы для мониторинга состава реакционной массы в реальном времени, но низкая доступность такого приборного оснащения мешает активно использовать эти наработки. В качестве примера можно привести оптимизацию реакции в потоке, которую удалось провести на микрограммовом масштабе вследствие интеграции с масс-спектрометрическим (MALDI-MS) методом анализа продуктов реакции (рис. 21) [145].

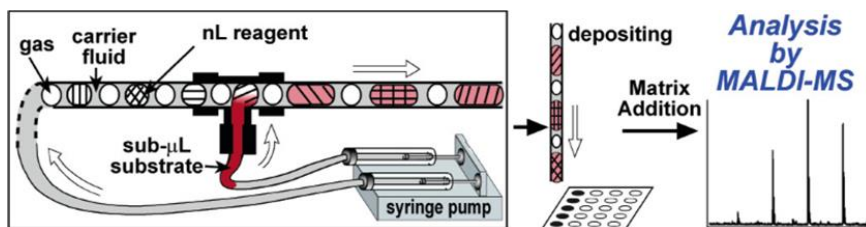


Рис. 21. Схема установки для оптимизации в потоке с применением метода MALDI-MS [145].

### 2.5.2. Роль температуры при гликозилировании в потоке

Одним из важнейших факторов, влияющих на состав продуктов реакции, является температура. Так, при гликозилировании маннозил-имидатом пент-4-енилманнозида (схема 5) в проточном реакторе с увеличением температуры доля  $\alpha$ -связанного дисахарида уменьшается: с  $\alpha/\beta = 20:1$  ( $-30\text{ }^\circ\text{C}$ ) до  $5.4:1$  ( $25\text{ }^\circ\text{C}$ ) [146]. Однако необходимо отметить, что при возрастании температуры от  $-60$  до  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  доля  $\alpha$ -связанного дисахарида увеличивается: с  $\alpha/\beta = 1:2$  ( $-60\text{ }^\circ\text{C}$ ) до  $20:1$  ( $-30\text{ }^\circ\text{C}$ ) [146].

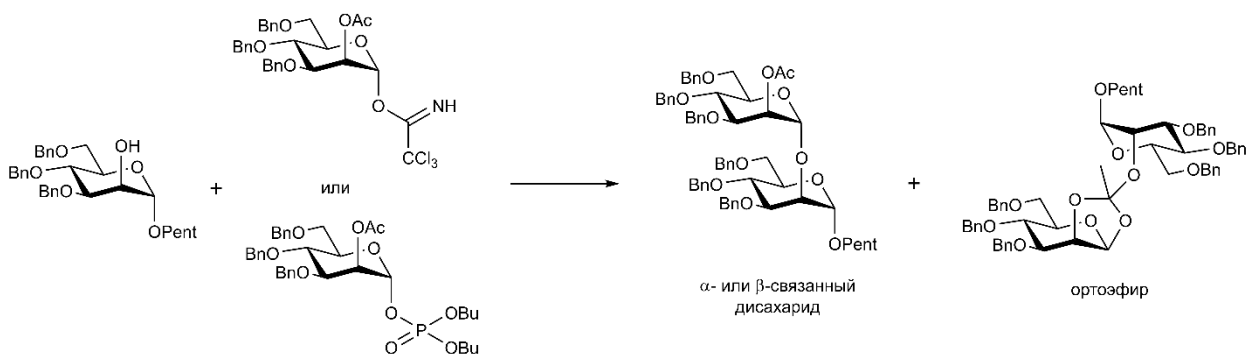
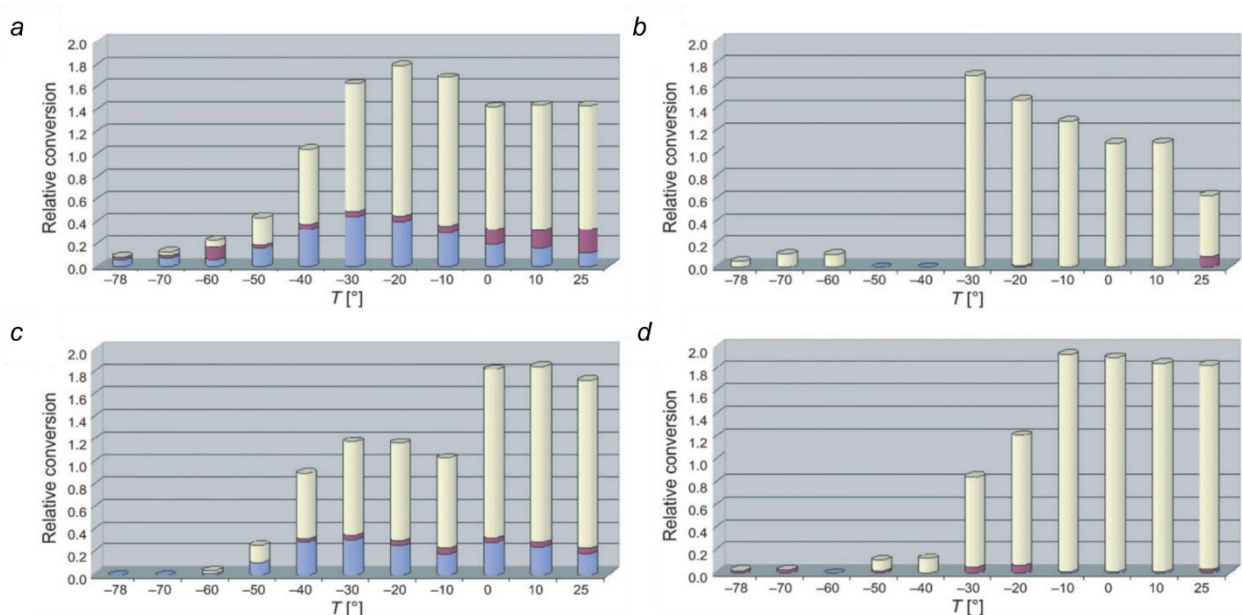


Схема 5. Гликозилирование маннозил-имидатом или маннозил-фосфатом пент-4-енилманнозида в проточном реакторе [146].

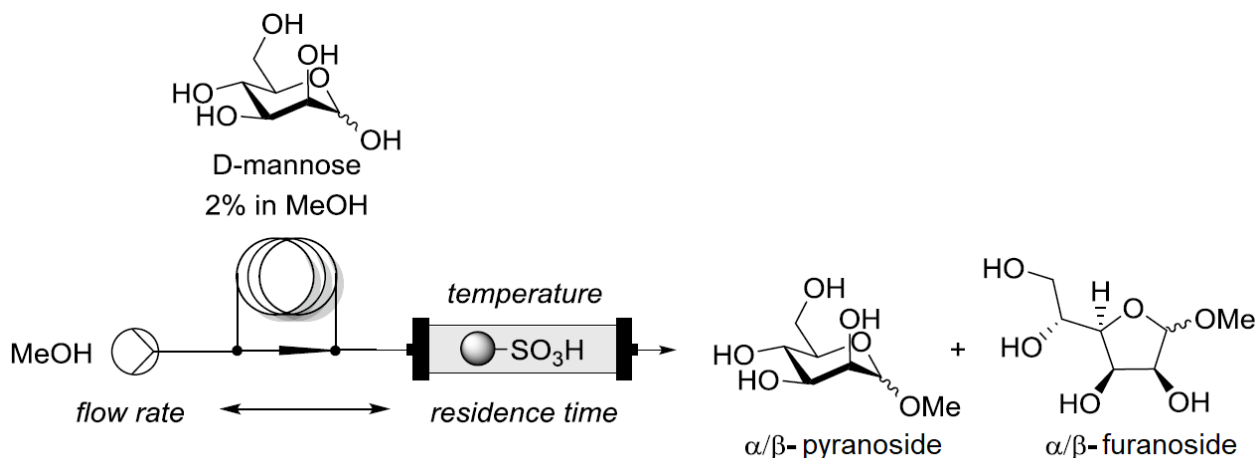
Зависимость степени превращения реагентов в продукты от температуры при гликозилировании в потоке неоднозначна, хотя авторы не акцентируют внимание на то, что реакции проводятся именно в потоке. Например, в ходе рассмотренной выше реакции гликозилирования (схема 5) при проведении реакции с маннозил-имидатом в толуоле (рис. 22, *b*) конверсия при низких температурах (от  $-78$  до  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ ) ничтожна, но при повышении температуры до  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  скачкообразно растет (выход  $\alpha$ -связанного дисахарида 93%), но падает при дальнейшем повышении температуры вплоть до  $25\text{ }^\circ\text{C}$ . Совершенно другая картина наблюдается при гликозилировании маннозил-фосфатом (рис. 22, *d*). В этом случае при повышении температуры (от  $-10$  до  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ) конверсия гликозил-донора постепенно увеличивается, а выход  $\alpha$ -связанного дисахарида достигает 80%. Подобное постепенное повышение содержания продуктов в реакционной смеси с повышением температуры

напоминает другие ранее опубликованные результаты [126]. При замене растворителя на  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (рис. 22, *c*) картина снова непредсказуемо меняется, и при  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  достигается уже локальный минимум конверсии.



**Рис. 22.** Гликозилирование пент-4-енилманнозида маннозил-имидатом (*a, b*) и маннозил-фосфатом (*c, d*) в дихлорметане (*a, c*) и толуоле (*b, d*) в широком интервале температур (от  $-78$  до  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ). Цвета: белый –  $\alpha$ -связанный дисахарид, красный –  $\beta$ -связанный дисахарид, синий – ортоэфир [146].

Другим важным моментом является образование преимущественно пиранозного продукта при более высоких температурах, что показано на примере гликозилирования D-маннозой метилового спирта в условиях реакции Фишера [147] (схема 6). Так, при повышении температуры реакции с  $80$  до  $120\text{ }^\circ\text{C}$  доля пиранозида по отношению к общему количеству метилгликозида увеличилась с  $55$  до  $93\%$  (при времени реакции  $4$  мин).



**Схема 6.** Гликозилирование D-маннозы в потоке в условиях реакции Фишера [147].

Подводя черту под вышенаписанным, можно заключить, что влияние температуры на гликозилирование в потоке плохо предсказуемо. Несмотря на наличие некоторых

тенденций по увеличению  $\alpha$ -изомера и выхода при увеличении температуры, необходимо учитывать и другие параметры, такие как растворитель и природа реагирующих веществ.

### 2.5.3. Предсказание результата гликозилирования в потоке

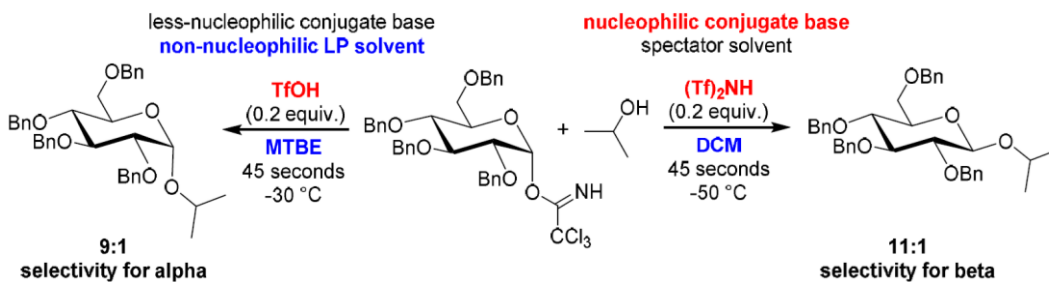
Гликозилирование – это зачастую трудоемкая реакция, требующая подбора условий для каждого конкретного случая. В связи с этим, любая замеченная закономерность при проведении данного типа реакций имеет большую ценность. Однако для проведения масштабных экспериментов по установлению таких закономерностей необходим способ проводить реакции в хорошо воспроизводимых условиях. Таким способом стало проведение реакции гликозилирования в потоке.

В ходе исследования различных факторов, влияющих на стереоселективность гликозилирования производными маннозы, галактозы и глюкозы [148] было рассмотрено влияние положения заместителя относительно цикла при C-2 и C-4 (аксиальный/экваториальный), температуры, растворителя, активатора и следов воды. Было показано, что основным фактором, определяющим стереоселективность, является стереохимия C-2. Так, манноза, имеющая аксиальную эфирную группу при C-2, имеет значительное преимущество для образования  $\alpha$ -продукта. Степень  $\alpha$ -селективности реакции маннозил-донора может быть повышена несколькими способами, в первую очередь выбором растворителя и температуры. Растворители, способные стабилизировать катионные промежуточные продукты, такие как  $\pi$ -система толуола или метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ), содержащие неподеленные электронные пары, увеличивают количество образующегося  $\alpha$ -продукта, как и повышение температуры, хотя и в меньшей степени. Следующим наиболее влиятельным фактором для гликозил-доноров на основе маннозы является активатор, природа сопряженного основания которого может изменять селективность при высоких температурах. Наименее влиятельным представляется влияние акцептора, где незначительные различия в стерических и электронных эффектах, по-видимому, оказывают незначительное влияние на селективность. Исключение составляют слабо нуклеофильные акцепторы, такие как фторированные спирты, сильные электроноакцепторные группы которых способствуют высокоселективному  $\alpha$ -маннозилированию.

Доноры, у которых отсутствует аксиальный заместитель при C-2, такие как глюкозиды и галактозиды, имеют преимущество для образования  $\beta$ -стереоизомера. Однако на эту селективность легче повлиять, чем на аналогичную для маннозидов. Результат гликозилирования глюкозы/галактозы наиболее сильно зависит от температуры. При

низких температурах образуется преимущественно  $\beta$ -продукт, а при высоких – стереохимический результат реакции несколько смещается в сторону  $\alpha$ -изомера. Следующий наиболее влиятельный фактор – растворитель, где ключевую роль играют электроны неподеленных пар (не принадлежащих атомам галогенов): нуклеофильный ацетонитрил способствует образованию  $\beta$ -изомера, в то время как координирующий МТБЭ – образованию  $\alpha$ -изомера. Активатор усиливает имеющуюся предпочтительную селективность гликозил-донора, здесь  $\beta$ -продукта. Схожи степени влияния стереохимии положения С-4 и нуклеофильности акцептора. Когда эфирная группа при С-4 аксиальна (галактоза), наблюдается умеренное увеличение  $\beta$ -селективности, как и в случае постепенного увеличения нуклеофильности акцептора. Слабые нуклеофилы, такие как фторированные спирты, несколько благоприятствуют  $\alpha$ -стереоизомеру. Наконец, гликозилирование глюкозы и галактозы может быть несколько более  $\beta$ -селективным с увеличением количества эквивалентов акцептора. К воде гликозилирование такими гликозил-донорами, по-видимому, значительно менее чувствительно, чем маннозилирование.

Было показано, что, манипулируя этими параметрами, в проточном реакторе можно добиться противоположного стереохимического результата реакции (схема 7). Фактически, показан способ влиять на механизм реакции, увеличивая либо  $S_N1$ - или  $S_N2$ -характер гликозилирования.



**Схема 7.** Изменение стереохимического результата гликозилирования изопропилового спирта глюкозил-донором в зависимости от условий реакции [148].

В последствии список рассматриваемых производных углеводов был расширен, параметры оценки стереоселективности пересмотрены, а для обработки результатов был использован компьютерный алгоритм обработки данных [149]. С применением машинного обучения было обработано множество реакций гликозилирования, а затем был предсказан стереохимический результат реакций гликозилирования с другими реагентами и растворителями в широком диапазоне температур с удовлетворительной точностью (среднеквадратичное отклонение 6.8%). Также был оценен вклад каждого из

рассматриваемых параметров в стереоселективность реакции (рис. 22). 47% влияния на стереоселективность гликозилирования оказывают партнеры по связыванию. Гликозил-донор (27%) оказывает большее влияние, чем акцептор (20%). Более половины наблюдаемой стереоселективности контролируется выбранными условиями окружающей среды. Наиболее важными факторами окружающей среды являются температура реакции (19%) и растворитель (27%).

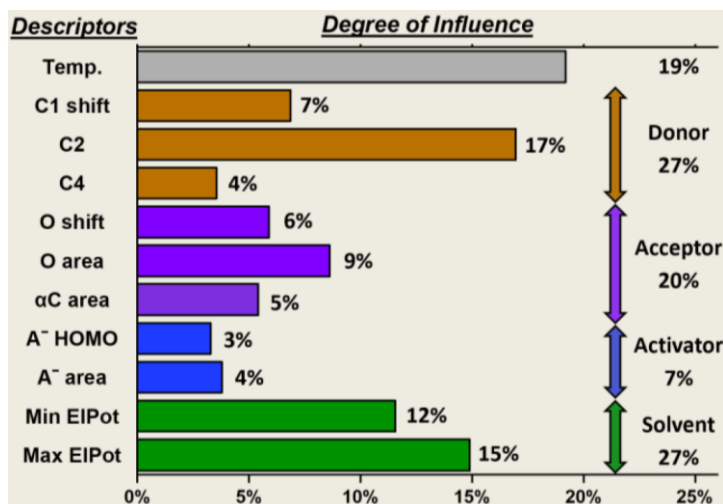


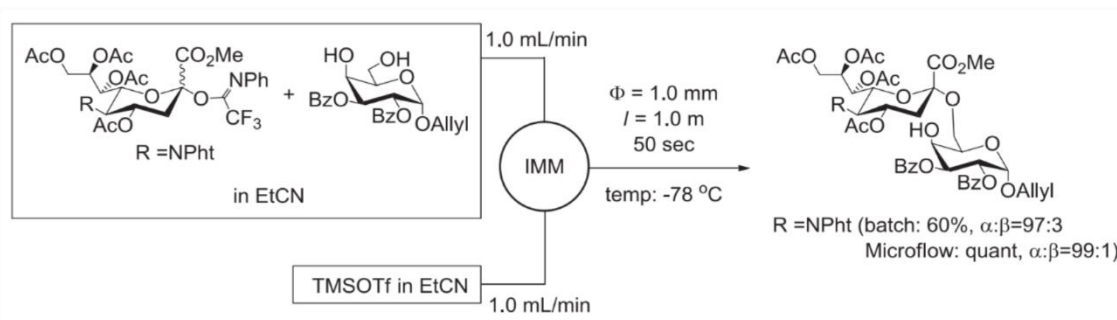
Рис. 22. Влияние различных факторов на стереоселективность гликозилирования [149].

Стоит подчеркнуть, что данных результатов удалось достичь за разумное время благодаря именно проведению реакций в проточных реакторах, что отличаются скоростью и эффективностью.

#### 2.5.4. Преимущества гликозилирования в проточном реакторе.

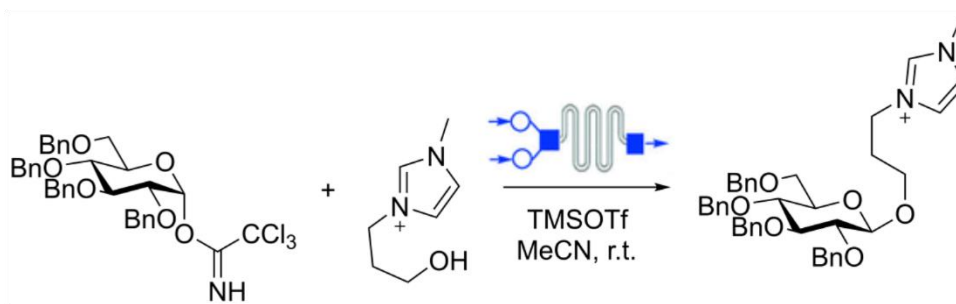
Если говорить о реакциях гликозилирования, протекающих в жидкой фазе при смешении реакционных растворов, то можно отметить несколько преимуществ проведения гликозилирования в проточном реакторе. Пожалуй, самое важное преимущество – это высокая воспроизводимость. Проблема воспроизводимости – даже того, что ты делал собственными руками пару лет назад, – общая для всей химии. Проточные реакторы неким образом минимизируют переменные при проведении реакции, связанные с распределением тепла, перемешиванием, способом добавления реагентов, опытом экспериментатора и другими зачастую плохо контролируруемыми факторами [18, 130].

Достаточно часто встречаются в литературе сообщения про увеличение выхода в проточном реакторе по сравнению с проведением реакции в колбе [127, 141, 150]. Например, опубликованы данные об увеличении выхода с 60% в колбе до количественного в потоке (Схема 8).



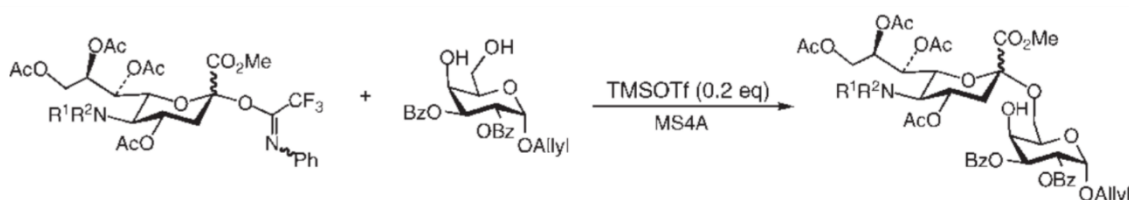
**Схема 8.** Проведение реакции в проточном реакторе может приводить к значительному росту выхода реакции [150].

Важным фактором является время реакции. Известны случаи, когда в потоке время гликозилирования кратно сокращалось. Например, известен случай сокращения времени реакции с 16 ч в колбе до 15 с в потоке (Схема 9) [151].



**Схема 9.** Реакция гликозилирования, протекающая в колбе за 16 ч, а в потоке за 15 с [151].

Проблема масштабирования любых – за редким исключением – химических процессов является общей в современной органической химии. В частности, в химии углеводов ситуация, когда при загрузке 100 мг выход составляет 90%, а при загрузке 1 г – 60%, является типичной. Связывают это с неравномерным распределением веществ в растворе, неэффективным перемешиванием и несовершенным теплообменом внутри реакционного сосуда, который приводит к возникновению точек перегрева. Проточные реакторы позволяют обойти данную проблему, так как при таком варианте проведения реакции при масштабировании достаточно увеличить объемы прокачиваемых через реактор растворов и проводить реакцию в ранее оптимизированных условиях. В качестве примера можно привести реакцию сиалилирования (Схема 10), для которой в колбе увеличение загрузки исходного сиалозида с 50 мг до 100 мг привело к падению выхода с 92% до 60% соответственно. В потоке же был достигнут выход >99% [139].



**Схема 10.** Пример реакции гликозилирования, для которой было показано падение выхода при масштабировании в колбе [139]. R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> – остаток фталевой кислоты.

### 2.5.5. Автоматизированный синтез олигосахаридов

Одним из основных направлений развития химии углеводов в последние десятилетия является автоматизация синтетических процедур и сборка олигосахаридов требуемого строения в автоматическом режиме, «одним нажатием кнопки». Для этого так или иначе используются проточные технологии: либо для доставки реагентов к реактору, либо для собственно проведения реакций в потоке.

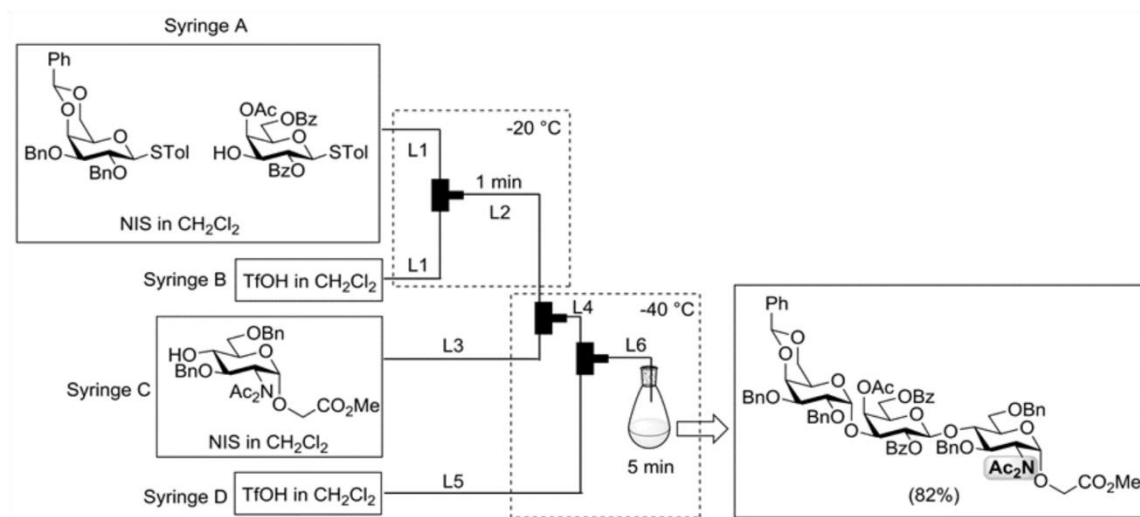
Если для других двух важных типов биополимеров – нуклеиновых кислот и протеинов – данная задача в целом решена [152-153], то для автоматической сборки углеводов решена лишь частично. Можно выделить три основные проблемы автоматизированного синтеза олиго/полисахаридов [154]. Во-первых, природные олигосахариды состоят из множества различных моносахаридных единиц, все из которых требуют отдельного синтетического внимания для подготовки их к включению в целевую молекулу олиго/полисахарида. Эти строительные блоки обычно содержат четыре или пять функциональных групп, каждая из которых имеет схожую или идентичную реакционную способность. В результате немало усилий уходит на тщательный подбор защитных групп. В синтезе пептидов с пулом из 20 природных аминокислот есть только две или три реакционноспособные группы на каждой отдельной аминокислоте, которые легко селективно защищаются, и теперь такие реактивы даже коммерчески доступны. В синтезе ДНК есть только четыре природных нуклеозида: аденозин, гуанозин, тимидин и цитидин, каждый из которых содержит всего две реакционноспособные гидроксильные группы: одну первичную и одну вторичную спиртовую, которые легко защитить селективно. Вторая проблема в синтезе олигосахаридов – это формирование ключевой гликозидной связи между молекулами донора и акцептора. Это соединение должно происходить с оптимальной стереоселективностью, и часто как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -связи должны быть представлены в целевом олиго/полисахарида. Во время синтеза пептидов и олигонуклеотидов стереоселективность не так важна, поскольку в ходе реакции не образуется новый хиральный центр. В-третьих, и, возможно, это самое главное, в то время

как полипептиды и полинуклеотиды являются исключительно линейными, многие биологически значимые олигосахариды имеют разветвленную структуру, что еще больше усложняет синтез гликанов.

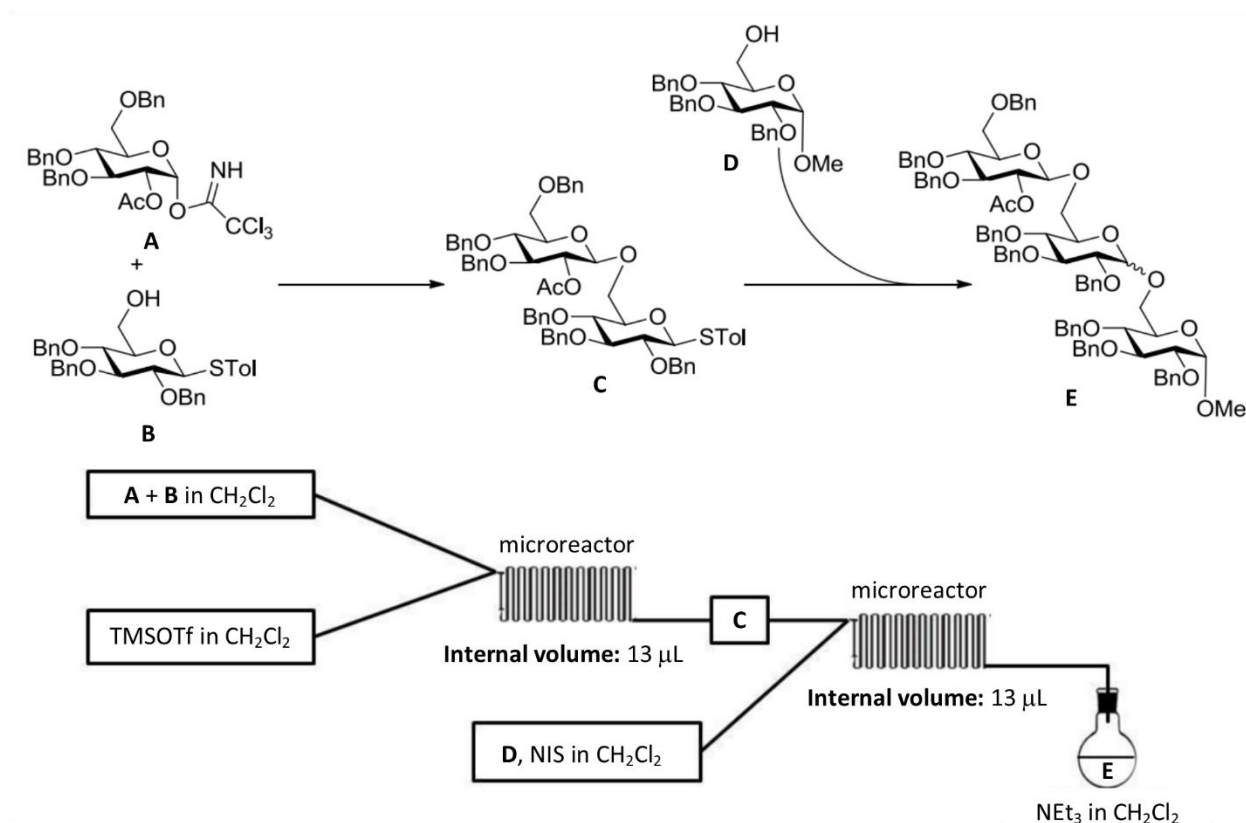
Несколько стратегий были разработаны для автоматизации синтеза олигосахаридов [155-164]. Некоторые пытаются контролировать протекание каждой отдельной стадии в реакционном растворе [155, 165-166], в то время как другие вводят в молекулу специфические функциональные группы для быстрого и эффективного выделения промежуточных продуктов [157]. Наиболее распространенные стратегии для автоматизированной сборки гликанов используют методологии твердофазной химии [167-168]. Твердофазный синтез олигосахаридов намного сложнее и запутаннее, чем для двух биологически значимых полимеров, упомянутых ранее [169].

На сегодняшний день имеются большие успехи в области автоматического синтеза линейных олигосахаридов. Так, автоматизация позволяет получать регулярный 100-мер на основе маннозы за 188 ч с выходом 8% на 201 стадию [170] и заключается в иммобилизации сахара на твердой подложке с последующей последовательной промывкой реагентами, приводящей к последовательному увеличению длины углеводной цепи. С применением автоматизации синтезирован линейный 1080-сахарид [171], но в данном процессе проточные технологии решали исключительно транспортные задачи.

Есть примеры полностью гомогенного многостадийного синтеза олигосахаридов в потоке. При таком подходе основная сложность заключается в том, чтобы при приращении молекулы на очередной углеводный остаток обеспечить такие условия реакции, что преимущественно протекала бы текущая стадия гликозилирования. То есть, оставшиеся с предыдущей стадии гликозил-донор и гликозил-акцептор не должны быть реакционноспособны в текущих условиях, чтобы не увеличивать количество побочных продуктов и не снижать выход. Одним из решений может быть использование концепции активированного-деактивированного гликозил-донора («armed-disarmed strategy»), с применением которой был осуществлен синтез трисахарида [130] (схема 11). В этом случае на первой стадии реагирует активированный бензилированный тиогликозид, а на второй – деактивированный бензоилированный тиогликозид. Другим решением может быть использование различных уходящих групп при аномерном положении, активирующихся в различных условиях. В литературе известен пример с применением этой концепции, когда на первой стадии гликозилирование осуществляется гликозил-имидатом, а на второй NIS активирует тиогликозид (схема 12) [127].



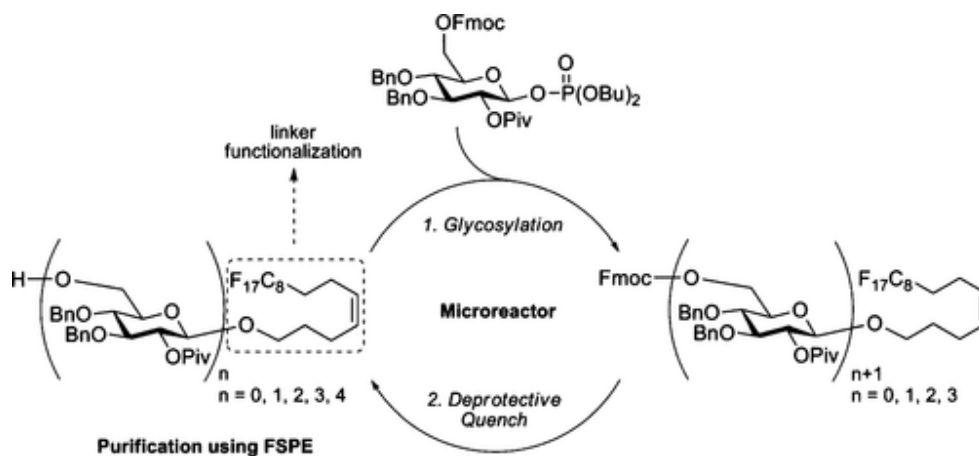
**Схема 11.** Синтез трисахарида, осуществленный в проточном реакторе в гомогенном режиме с использованием концепции активированного-деактивированного гликозил-донора [130].



**Схема 12.** Синтез трисахарида, осуществленный в проточном реакторе в гомогенном режиме с последовательным гликозилированием гликозил-имидатом и тиогликозидом [127].

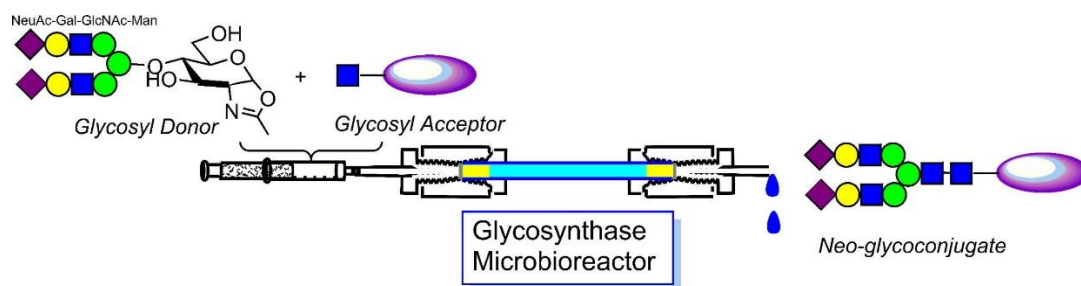
Ещё один вариант решения проблемы – введение линкера на восстанавливающем конце олигосахарида, который позволил бы осуществлять эффективную очистку между стадиями. Опубликован синтез тетрасахарида на основе глюкозы при использовании фторированного линкера с выходом на каждой стадии более 90% [172] (схема 13). Однако,

в отличие от предыдущих примеров, данная процедура хоть теоретически и может быть автоматизирована, но, в данном случае, требовала упорядочивания и, соответственно, проведения каждой стадии отдельно.



**Схема 13.** Схема цикла синтеза тетрасахарида, осуществленного в проточном реакторе в гомогенном режиме [172].

Помимо этого, в литературе есть пример синтеза гликоконъюгата в потоке, где раствор гликозил-донора и гликозил-акцептора пропускали через реактор, содержащий иммобилизованный фермент, что приводило к выходам вплоть до 100% на стадию гликозилирования (схема 14) [173].



**Схема 14.** Синтез гликоконъюгата в потоке с использованием в микрореакторе иммобилизованного фермента [173].

Но, хотя подвижки в сторону универсальности разрабатываемых синтезаторов происходят [154, 174], задачу по легкому и быстрому автоматизированному синтезу олиго/полисахаридов произвольного строения пока нельзя назвать решенной, а активная работа в этом направлении продолжается по сей день.

В целом видно, что основные достижения, связанные с решением задачи автоматизированного синтеза олиго- и полисахаридов произвольного строения не связаны с реакциями непосредственно между растворенными реагентами в потоке, о которых идет речь в данной работе. Это связано с малой изученностью таких процессов и малой

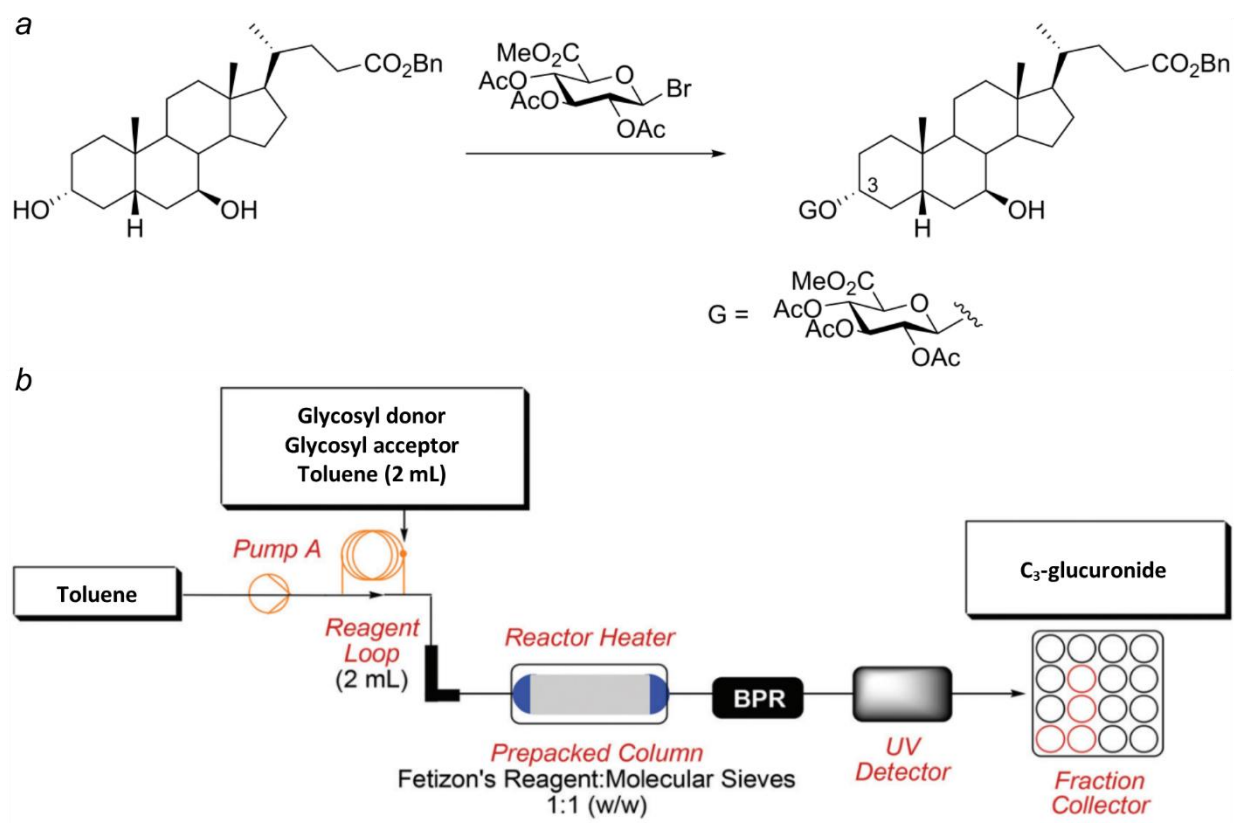
предсказательной силой представлений о них. Данная работа в том числе направлена на углубление понимания процессов, происходящих между реагентами в жидкой фазе в проточных реакторах, чтобы уменьшить этот пробел.

### 2.5.6. Другие примеры реакций углеводов в потоке

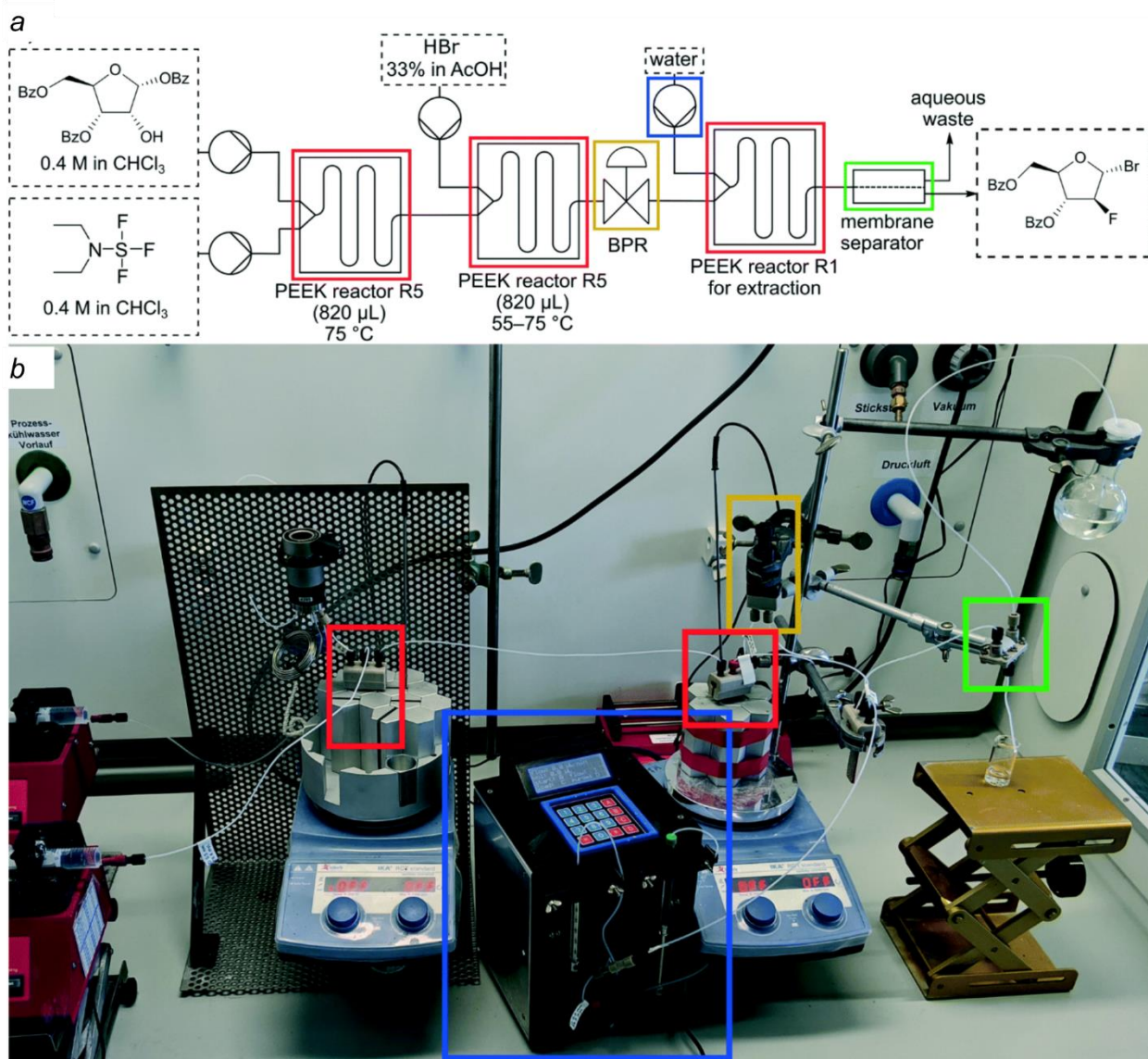
Несмотря на то, что реакциями в потоке в химии углеводов начали заниматься двадцать лет назад, в литературе можно найти не так уж много примеров таких реакций. В этом разделе будут рассмотрены наиболее выдающиеся из них.

Ранее были упомянуты преимущества использования проточных реакторов для оптимизации условий реакции. В гликохимии такие примеры есть, например, оптимизация синтеза С<sub>3</sub>-глюкуронида (схема 15), в ходе которой удалось подобрать условия (температуру, скорость потока и количество эквивалентов гликозил-донора), чтобы добиться конверсии 97% и выхода 72% [175]. В данном случае задача осложнялась наличием двух ОН-групп, которые могли вступать в реакцию гликозилирования, но в ходе оптимизации желаемая селективность была достигнута.

Разумеется, химия углеводов не ограничивается методами образования гликозидной связи в ходе реакции гликозилирования. Важную роль в гликохимии играют реакции, направленные на модификацию углеводного блока. В литературе есть пример, когда две стадии модификации исходного производного рибозы проводили в проточном реакторе [136], включая стадию экстракции (схема 16). В ходе той работы, в частности, были решены проблемы изготовления микрореакторов из полипропилена и PEEK для проведения реакций при повышенных температурах: 75 °С для реакций фторирования и бромирования, при этом целевое производное арабинозы было получено с выходом 79% на две стадии. Эта технология была применена также для получения ацетобромглюкозы из её пентаацетата (схема 17) с выходом 86% [135]. Основным отличием в последнем примере является появление блока CSTR (continuous stirred tank reactor, проточный реактор с перемешиванием, реактор смешения-вытеснения), в котором происходила экстракция. Кроме того, в литературе известны примеры изменения конфигурации сахаров в ходе реакций, которые проводили в потоке [176].

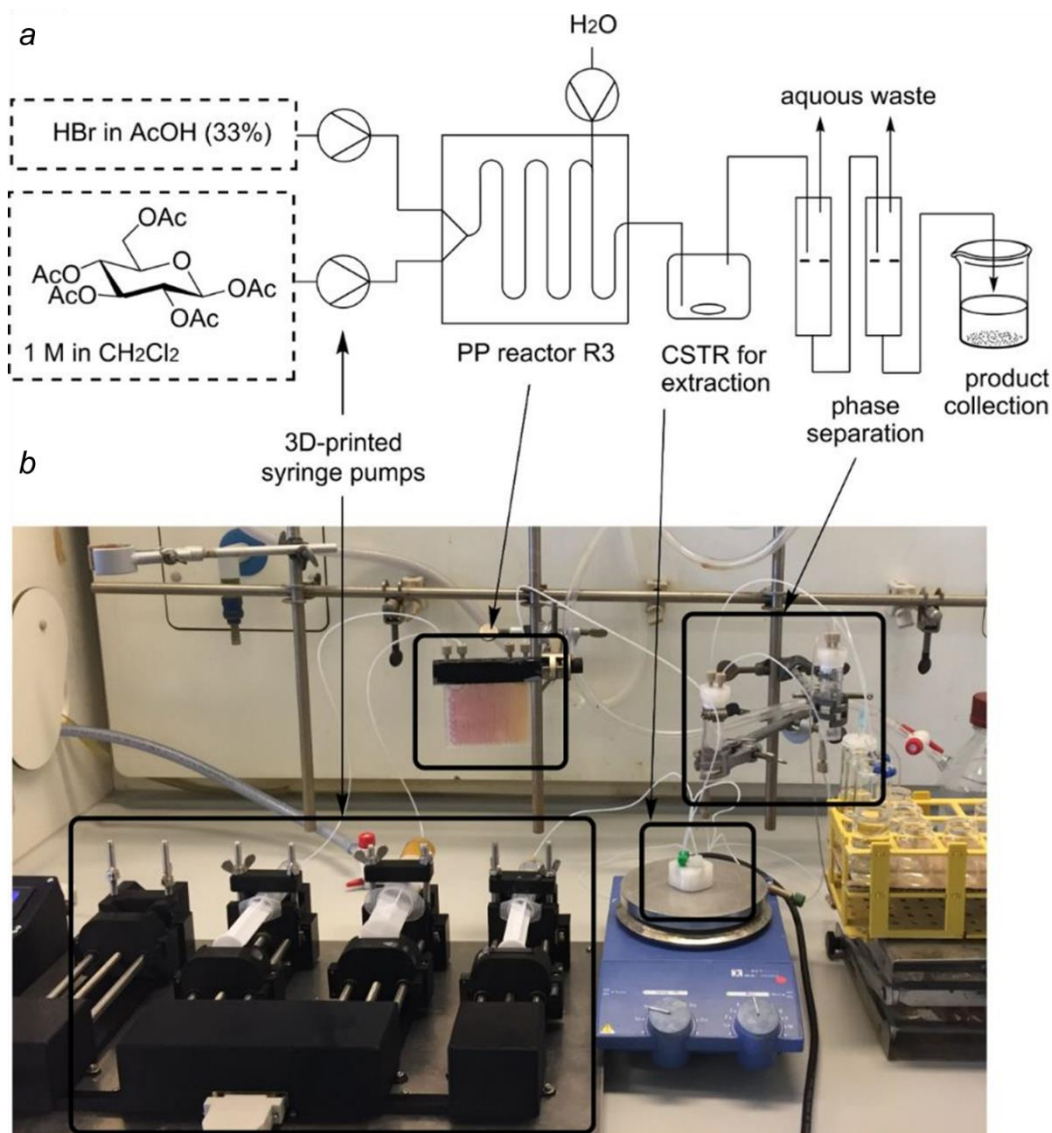


**Схема 15.** *a* – реакция, оптимизированная в потоке; *b* – проточный реактор, использованный для оптимизации реакции [175]. Реагент Фетизона (Fetizon's reagent) –  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , осажденный на целит.

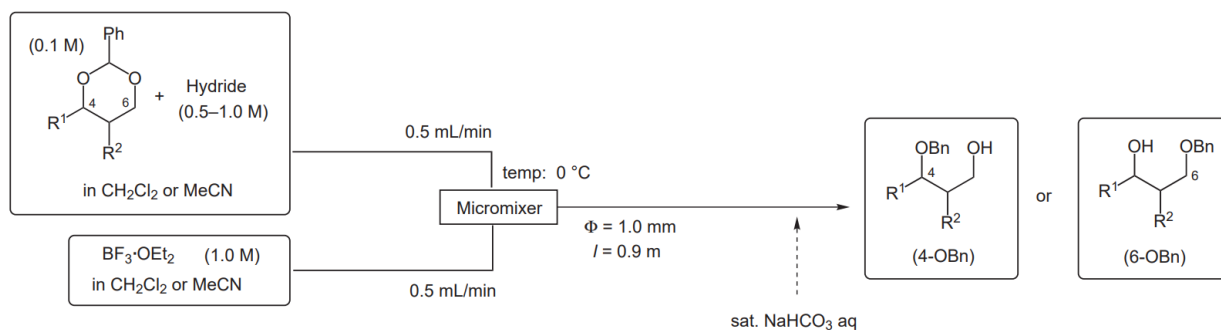


**Схема 16.** *a* – схематичное изображение установки для проведения двухстадийной модификации исходного производного рибозы в проточном реакторе; *b* – фото проточного реактора, использованного для проведения данного процесса [136].

Интересные результаты были получены для реакции восстановительного раскрытия бензилиденовой защитной группы на различных субстратах в потоке (Схема 18) [177]. В данном случае в зависимости от субстрата и второго реагента ( $\text{Et}_3\text{SiH}$  или  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{NH}$ ) образовывались 4-ОВп- или 6-ОВп-производные с высокими выходами (от 91 до 100%). Стоит отметить, что при проведении тех же реакций в аналогичных условиях в колбе выходы были ниже, а в одном из случаев реакция вообще не шла, хотя в потоке для нее наблюдали выход 100%.



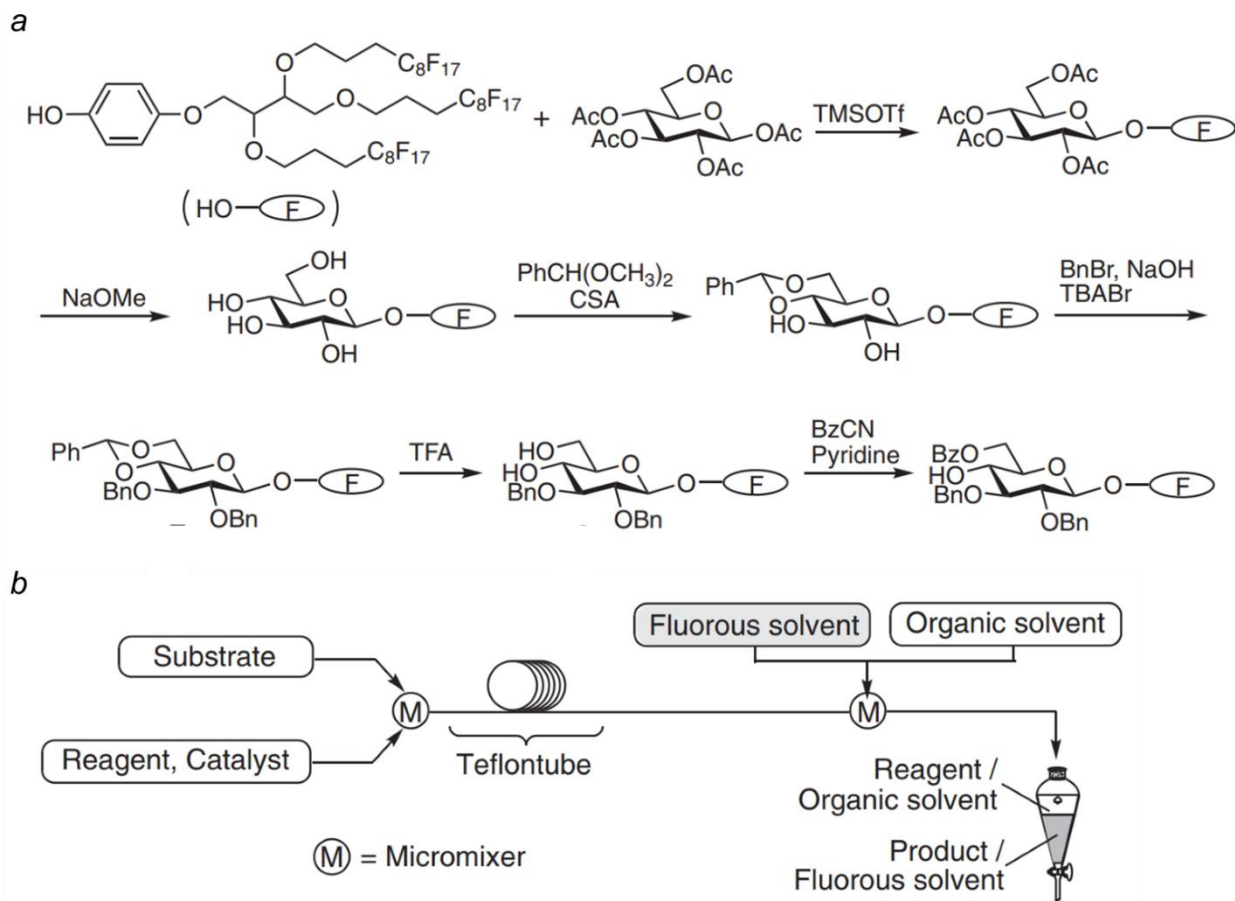
**Схема 17.** *a* – схематичное изображение установки для получения ацетобромглюкозы в проточном реакторе; *b* – фото проточного реактора, использованного для проведения данного процесса [135].



**Схема 18.** Реакция восстановительного раскрытия бензилиденовой защитной группы, проведенная в проточном реакторе [177].

Особенности организации проведения реакции в потоке позволяют не только проводить реакцию в автоматическом режиме, но и осуществлять обработку реакционной

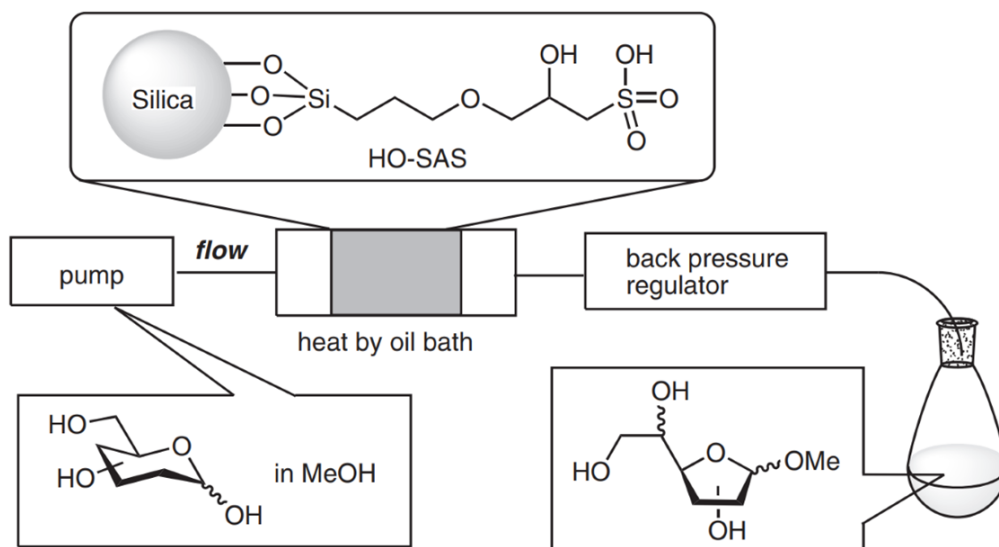
смеси. Ранее было уже упомянуто, что введение фторированного агликона позволяет проводить эффективную очистку продукта (схема 13). Действительно, применение твердофазной экстракции с использованием FSPE-картриджа сильно упрощает процедуру выделения продукта [172]. Также есть публикация, в которой подробно описана схожая методика экстракции в потоке без применения твердофазной экстракции (схема 19) [178].



**Схема 19.** *a* – многостадийный синтез селективно защищенной глюкозы; *b* – схема установки для осуществления стадий данного синтеза [178].

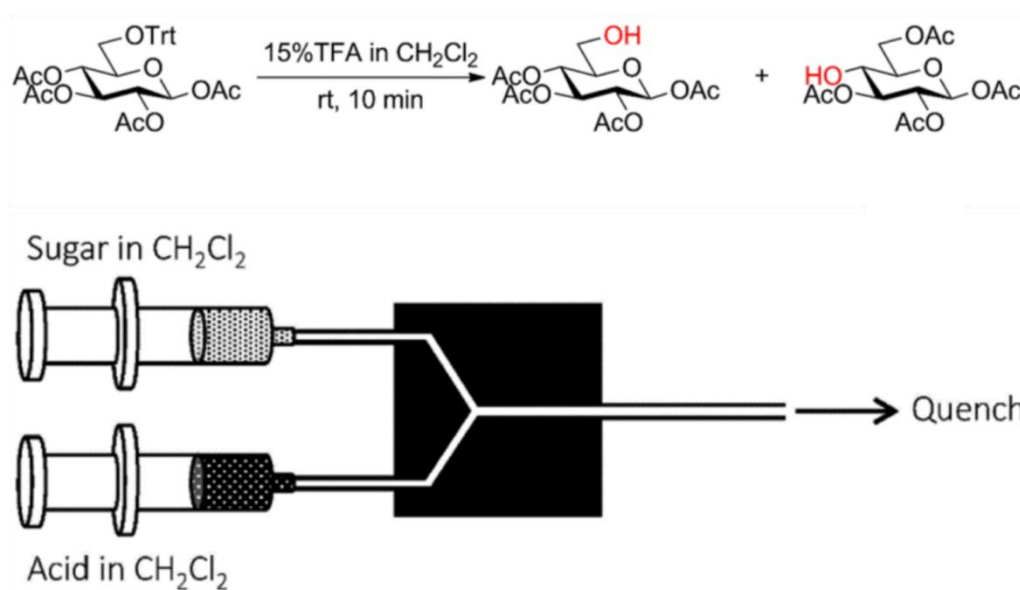
Довольно редко в химии углеводов встречаются реакции, сопровождающиеся одновременно функционализацией остатка углевода и его перегруппировкой. Ранее, например, был приведен пример получения производного арабинозы из производного рибозы (схема 16). К таким реакциям можно отнести и реакцию Фишера, в ходе которой при осуществлении кинетического контроля можно получить пиранозу или фуранозу. В потоке такие реакции осуществляли, используя картридж с силикагелем, модифицированным группами, содержащими остаток сульфокислоты, при нагревании (схема 20) [179]. Этот метод позволил достичь выхода фуранозы вплоть до 70% для глюко-конфигурации. Также была показана применимость метода для манно- и галакто-

конфигураций (выходы фуранозных форм до 67 и 86% соответственно). Примечательно, что *N*-ацетилглюкозамин в данных условиях оказался нереакционноспособным.



**Схема 20.** Реакция Фишера с сопутствующей перегруппировкой пиранозы в фуранозу, проведенная в проточном реакторе [179].

Для органического синтеза обычна ситуация, когда приходится подавлять побочные процессы. Помимо таких типичных параметров, влияющих на результат реакции, как концентрация реагентов, температура и время реакции, в проточных реакторах есть также скорость потока (что не тождественно времени реакции, см. разделы 2.3 и 2.4). Показано, что при снятии тритильной защиты высокая скорость потока (9 мл/мин, время реакции 7.5 с) является ключевым фактором для подавления образования продукта миграции (схема 21) [109].



**Схема 21.** Удаление тритильной защиты с С-6, осуществленное в проточном реакторе [109].

Обычно при синтезе конъюгатов углеводов с белками сначала синтезируют соответствующее углеводное производное, а затем присоединяют его к белку. Стоит упомянуть пример из литературы, когда при гликозилировании гликозил-имидатом аминокислота служила защитной группой для аномерного положения гликозил-акцептора (схема 22) [180]. Роль микрореактора в данном случае состоит в том, что он оказался удобнее для оптимизации данного процесса.

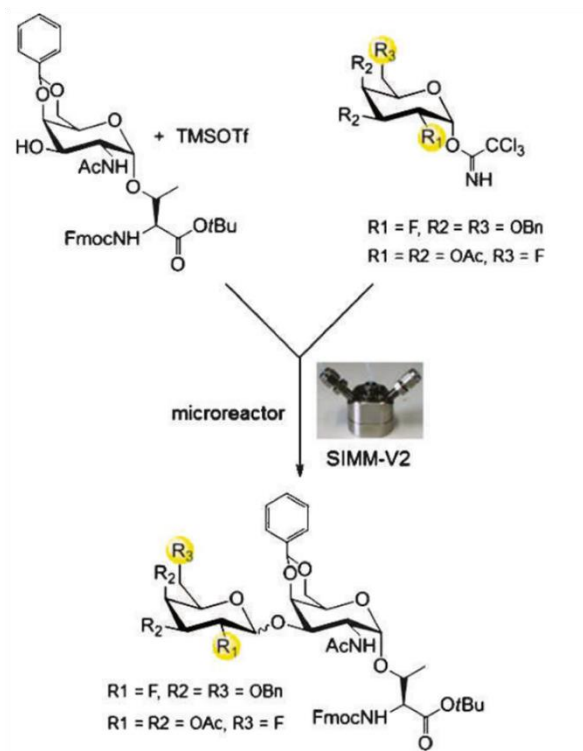
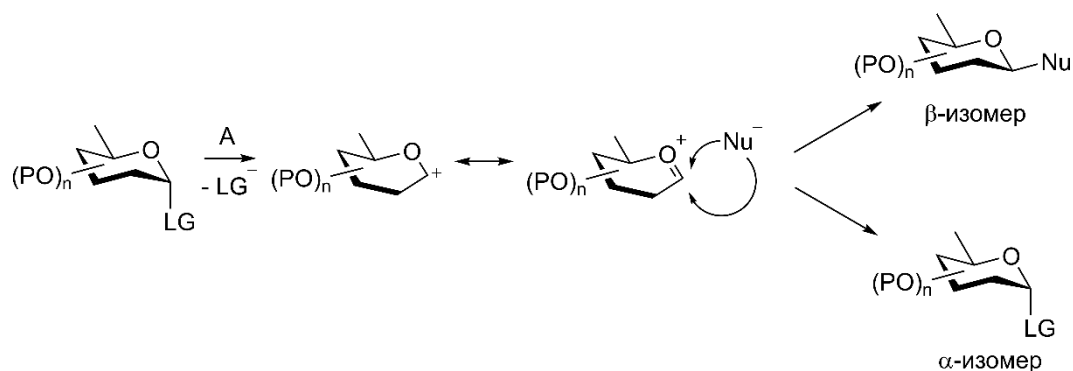


Схема 22. Реакция гликозилирования гликозиламинокислоты, оптимизированная в проточном реакторе [180].

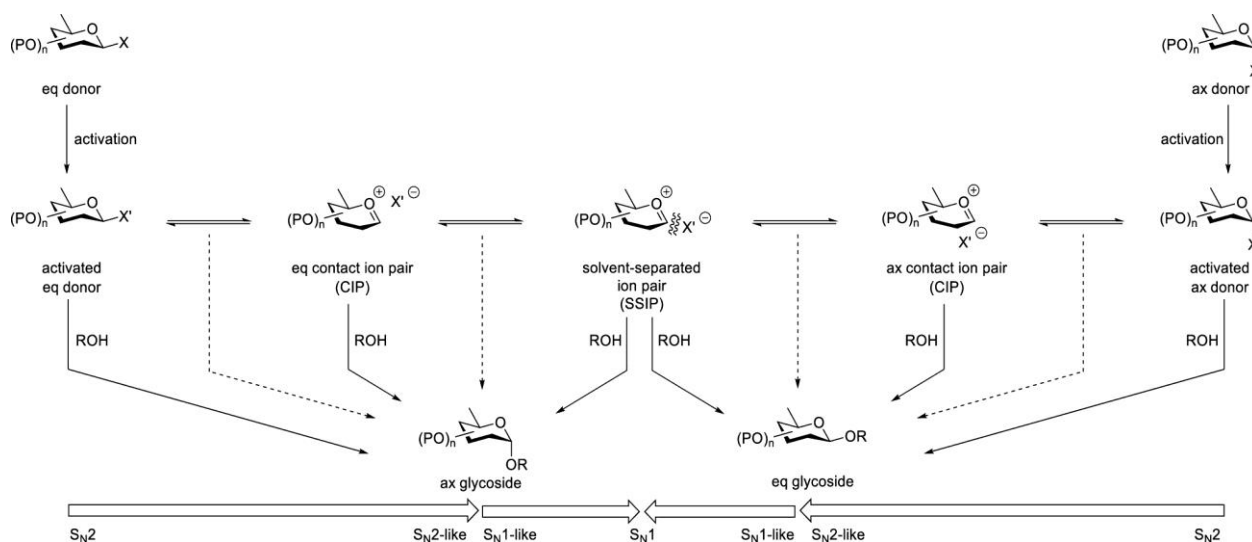
## 2.6. Современные представления о механизме реакции гликозилирования

Для обсуждения феноменов, протекающих в ходе реакций, обсуждаемых в этой работе, необходимо обсуждать механизм реакции гликозилирования. Несмотря на то, что механизм этой реакции известен (схема 23), значительную сложность представляет собой предсказание на его основании стереоселективности гликозилирования. В общем случае возможно образование  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров, и для реальных систем в механизме реакции нужно учитывать растворитель [181], концентрацию [182], соучастие защитных групп [183], степень активации гликозил-донора [184], предварительную координацию гликозил-донора и гликозил-акцептора [185] и др.



**Схема 23.** Механизм реакции гликозилирования на примере  $S_N1$ -подобного процесса. LG – уходящая группа, A – активатор, Nu – нуклеофил.

Современные представления о гликозилировании в общем виде таковы, что существует континуум механизмов [186], положение реагирующей частицы (генерируемой из гликозил-донора) на котором определяет, аксиальный или экваториальный продукт получится в результате (схема 24).

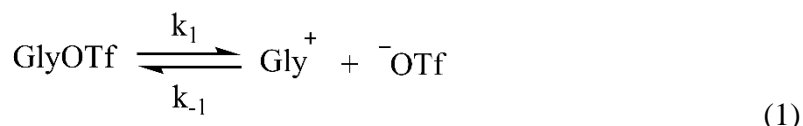


**Схема 24.** Континуум механизмов гликозилирования [186].

Отдельно хочется упомянуть о влиянии концентрации на положение гликозил-донорной частицы на упомянутом континууме, то есть на стереоселективность реакции. В отношении влияния концентрации на стереоселективность гликозилирования четкой зависимости не прослеживается. Ряд исследований показывает, что при увеличении концентрации как гликозил-донора [187-188], так и гликозил-акцептора [189-190] растет доля 1,2-*транс*-продукта (например, в случае глюко-конфигурации –  $\beta$ -изомера), в других упоминается об обратном эффекте [191], [192]. Для сиаловых кислот, для которых концепция 1,2-*цис/транс* неприменима, была ранее выявлена сложная зависимость

стереоселективности от концентрации с общей тенденцией к увеличению с ростом концентрации [193].

Ранее бы рассмотрен вопрос зависимости стереоселективности от концентрации исходя из кинетических уравнений для реакции гликозилирования (1) и (2), где GlyOTf – гликозил-донор, ROH – гликозил-акцептор,  $\alpha$ - и  $\beta$ -GlyOR –  $\alpha$ - и  $\beta$ - гликозиды, образующиеся в ходе реакции гликозилирования [182].



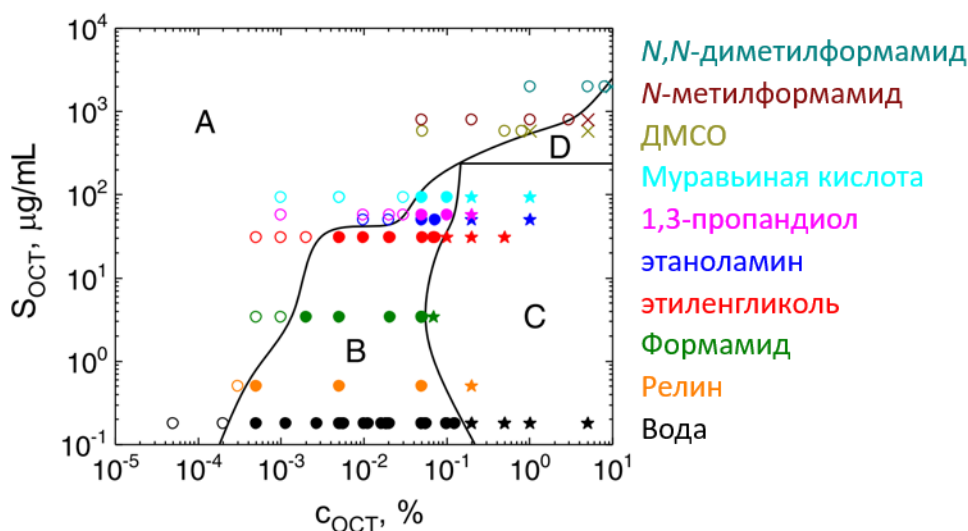
В результате можно прийти к уравнению (3) [182], где  $k_{1\alpha}$ ,  $k_{2\alpha}$ ,  $k_{1\beta}$ ,  $k_{2\beta}$  – константы скорости для соответствующих стадий образования  $\alpha$ - и  $\beta$ -гликозидов, демонстрирующему связь стереоселективности (отношения  $\alpha$ - и  $\beta$ -GlyOR) и концентрации гликозил-акцептора (ROH).

$$\frac{d[\alpha\text{-GlyOR}]}{d[\beta\text{-GlyOR}]} = \frac{(k_{1\alpha} + k_{2\alpha}[\text{ROH}])}{(k_{1\beta} + k_{2\beta}[\text{ROH}])} \quad (3)$$

Такие представления о механизме гликозилирования действительно помогают обсуждать причины наблюдаемой стереоселективности в реакциях, проводимых на практике. Однако они не помогают понять причины зависимости результата реакции от таких неожиданных факторов, как скорость потока или дизайн миксера (при проведении реакции в проточном реакторе) [105, 131]. В данной работе предпринята попытка восполнить этот пробел (см. разделы 3.4 и 3.5).

## 2.7. Супрамерный подход к описанию реакций

В настоящее время установлено [194-200], что растворенные вещества в растворах распределены крайне неравномерно. Это характерно как для водных, так и для неводных растворов (рис. 23) [198].



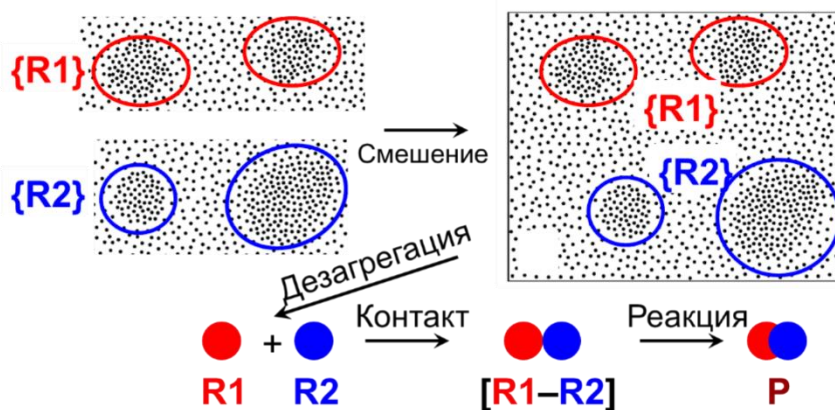
**Рис. 23.** Диаграмма мезомасштабных пределов растворимости в тройной системе октадекан/этанол/*растворитель* (указаны справа).  $C_{\text{ОСТ}}$  – концентрация октадекана в этаноле до смешивания с *растворителем*.  $S_{\text{ОСТ}}$  – молекулярная растворимость октадекана в соответствующей смеси этанол/*растворитель*. Концентрация этанола с добавкой октадекана для всех случаев составляла 20%. Области диаграммы, обозначенные буквами, представляют наблюдаемые режимы полной молекулярной растворимости (А,  $\circ$ ), существования мезоразмерных частиц (В,  $\bullet$ ), сосуществования мезоразмерных частиц с макрофазным разделением С ( $\star$ ), и чистого макрофазного разделения D ( $\times$ ). Все измерения проводились при  $T = 25$  °С. Адаптировано из [198].

Вокруг природы этих неоднородностей в данный момент идет дискуссия. Показано, что добавление микропримесей (доли %), более гидрофобных (в общем случае – сольвофобных), чем растворенное вещество, вызывает образование мезоразмерных неоднородностей в водных растворах (см., например, [198, 201]). В то же время вопрос о том, всегда ли образование мезоразмерных неоднородностей связано с присутствием микропримесей, остается открытым.

Продолжается обширная дискуссия, являются ли эти неоднородности нанопузырьками, или же имеют другую природу [197, 202-221]. В настоящее время показано, что неоднородности, состоящие из компонентов раствора, можно легко спутать с нанопузырьками газа [210, 222-223]. Исходя из всего этого, создается впечатление, что в растворах, с которыми работают химики синтетики, присутствуют объекты и той, и другой природы.

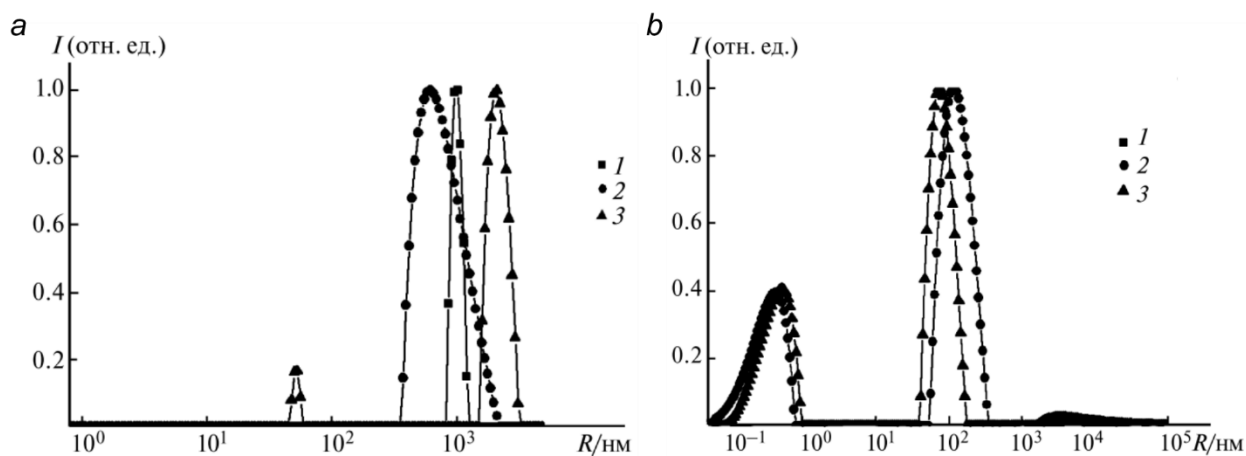
Какой бы ни была природа этих объектов, они присутствуют в реакционных растворах и вполне могут влиять на результат химических процессов. Супрамерный подход к описанию реакций [2] учитывает этот фактор, постулируя, что истинными реакционными частицами в химических реакциях являются не отдельные «изолированные» молекулы

(которых в растворах, очевидно, быть не может, в отличие, например, от газовой фазы), а супрамеры – области сгущения молекул растворенных веществ в растворе (рис. 24). При этом растворенные молекулы могут как сами образовывать супрамер, так и располагаться на поверхности нанопузырька на границе раздела фаз. Если это не нанопузырек, то с точки зрения супрамерного подхода химическая реакция протекает следующим образом (рис. 24). При смешении двух супрамеров, соответствующих красному (**R1**) и синему (**R2**) реагентам, для эффективного протекания химической реакции необходима эффективная дезагрегация супрамеров – в этом случае конверсия будет полной. Дезагрегация супрамеров может быть неэффективна, например, потому что скорость реакции гораздо выше скорости разрушения супрамера. В этом случае реакция происходит на поверхности супрамеров, где молекулы могут находиться в асимметрическом окружении, что может служить источником стереоселективности химической реакции.



**Рис. 24.** Схема реакции между красным (**R1**) и синим (**R2**) реагентами с точки зрения супрамерного подхода. Для полного протекания реакции нужна эффективная дезагрегация супрамеров. В противном случае реагировать будут только молекулы на поверхности [2].

В качестве доказательства существования супрамеров можно привести исследование методом динамического рассеяния света растворов *N*-ацетил- и *N,N*-диацетилсиалилхлоридов (гликозил-доноров) в безводном этилацетате и этилацетате, насыщенном водой (рис. 25) [224]. Было показано, что в обоих случаях в растворах присутствуют частицы, размеры которых в зависимости от насыщения водой растворителя существенно – на порядок – отличаются.



**Рис. 25.** Результаты экспериментов по динамическому рассеянию света для растворителя (■, 1), 86 мМ раствора *N*-ацетилсалилилхлорида в растворителе (●, 2) и 86 мМ раствора *N,N*-диацетилсалилилхлорида в растворителе (▲, 3) [224]. Растворитель: *a* – этилацетат, насыщенный водой, *b* – безводный этилацетат. *R* – гидродинамический радиус.

Такой подход к описанию химических реакций позволяет понять, как кажущиеся незначительными изменения в условиях реакции (например, изменение способа смешения реагентов) может влиять на результат химической реакции. Внешние воздействия кроме влияния на собственно молекулы могут также влиять на структуру супрамолекул, легкость их дезагрегации и расположение молекул на их поверхности, что может отразиться на выходе и стереоселективности химических реакций [193, 225-230].

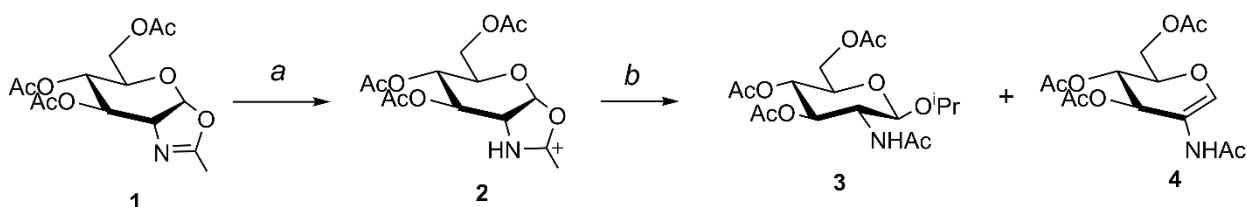
### 3. Обсуждение результатов<sup>1</sup>

Литературный обзор свидетельствует, что применение проточных реакторов имеет большой потенциал в химии вообще и в химии углеводов в частности, поэтому исследование закономерностей протекания химических реакций в потоке является перспективным. В данной работе рассмотрено несколько примеров использования проточных реакторов в химии углеводов, найдены закономерности протекания рассмотренных реакций в потоке и предложена интерпретация наблюдаемых явлений с применением супрамерного подхода к описанию реакций [2].

#### 3.1. Исследование влияния скорости потока и типа миксера на реакцию гликозилирования глюко-оксазолином [105]

Оксазолиновый метод гликозилирования известен с 1968 г. [231] и представляет собой развитие гликозилирования по Кёнигсу-Кнорру [232]. Он был основан на идее, что реакции гликозилирования 2-ацетамидо-2-дезоксахаров идут через образование промежуточного оксазолинииевого интермедиата, и при использовании глико-оксазолинов напрямую можно улучшить выходы гликозилирования по сравнению с другими методами. Со времени открытия этого метода было предложено множество альтернативных синтетических стратегий, но в последнее время интерес к этому методу гликозилирования снова возрастает.

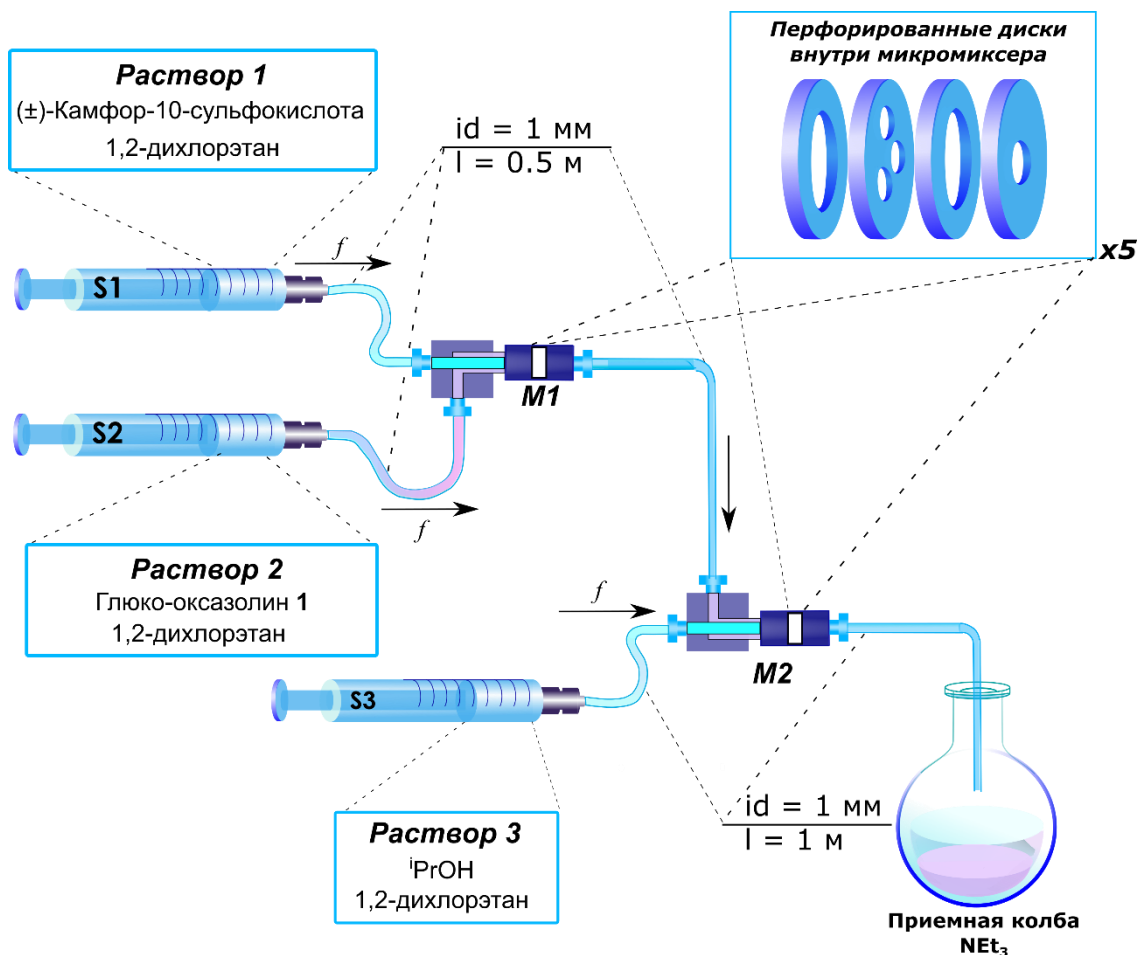
При гликозилировании глюко-оксазолином **1** на первой стадии происходит протонирование оксазолинового кольца с образованием оксазолинииевого катиона **2**, который претерпевает атаку нуклеофилом с  $\beta$ -стороны с образованием 1,2-транс-связанного гликозида **3**, либо оксазолиновый цикл раскрывается без участия нуклеофила с образованием гликаля **4**.



**Схема 1.** Реакция глюко-оксазолина **1** с пропан-2-олом, проводимая в проточном реакторе. Типичные условия: *a* – ( $\pm$ )-камфор-10-сульфоновая кислота (CSA), 1,2-дихлорэтан; *b* – пропан-2-ол, 80 °С, 1,2-дихлорэтан.

<sup>1</sup> В главах 3 (Обсуждение результатов) и 4 (Экспериментальная часть) используется независимая от остального текста нумерация соединений, схем, таблиц и рисунков

Проведено исследование состава реакционной смеси при проведении данной реакции (схема 1) в проточном реакторе (рис. 1) с использованием в качестве миксеров модель Comet X-01 (Япония), при различных скоростях потока и нагреве миксера *M2*, в котором происходило смешение раствора кислоты (CSA), оксазолина **1** и пропан-2-ола при 80 °С.



**Рис. 1.** Схема проточного реактора, использованного для проведения реакции гликозилирования: *M1*, *M2* – микромиксеры модели Comet X-01, стрелками показано направление потока. *S1–S3* – шприцы, содержащие соответствующие растворы. В различных вариантах выполнения эксперимента один микромиксер (*M1* или *M2*) или оба были погружены вместе с выходными капиллярами в баню (80 °С) или находились при комнатной температуре (~20 °С). *f* – скорость потока.

Далее анализировали спектр ЯМР <sup>13</sup>C реакционной смеси и рассчитывали (таблица 1) относительное количество (ω) гликозида **3** и гликаля **4** по высотам характеристических пиков (С-6, δ<sub>с</sub> 62.4 и 61.1 м. д. соответственно), отнесенных к высоте пика непрореагировавшего глюко-оксазолина **1** (С-6, δ<sub>с</sub> 63.3 м. д.). Результаты экспериментов представлены на графике (рис. 2).

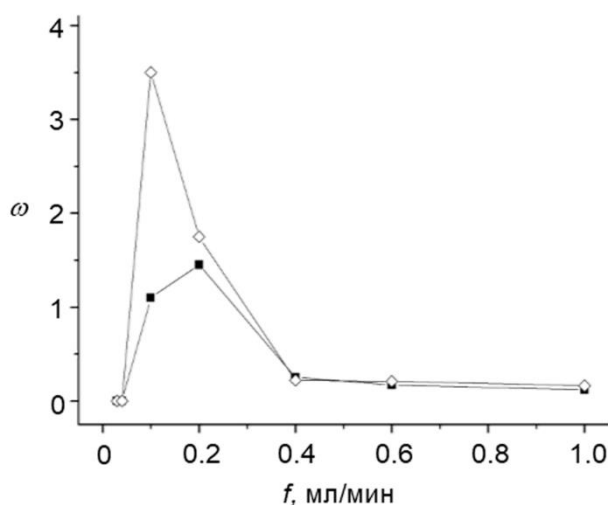
**Таблица 1.** Содержание в реакционных смесях гликозида **3** и гликаля **4** относительно глюко-оксазолина **1** по данным спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

Скорость потока <sup>a</sup> $f$ , мл/мин	Относительное количество гликозида <b>3</b> в реакционной смеси, $\omega$	Относительное количество гликаля <b>4</b> в реакционной смеси, $\omega$
0.03	0	0
0.04	0	0
0.1	1.10	3.50
0.2	1.45	1.75
0.4	0.25	0.22
0.6	0.17	0.21
1.0	0.12	0.16
0.2 <sup>b</sup>	0	0.29
0.03 <sup>b</sup>	0	0.23
0.2 <sup>c</sup>	0.50	1.69
0.03 <sup>c</sup>	0	0.38
0.02 <sup>c</sup>	0	0
0.03 <sup>d</sup>	7.87	11.02

<sup>a</sup> Скорость, с которой шприцевой насос выдавливает жидкость из шприцов. После слияния двух потоков скорость удваивается. <sup>b</sup> Миксер, в котором происходило смешение глюко-оксазолина **1** и CSA (*MI*), был погружен в баню (80 °C), второй находился при комнатной температуре. <sup>c</sup> Оба миксера были погружены в баню (80 °C). <sup>d</sup> В качестве первого миксера (*MI*) использовали Т-миксер.

Оказалось [105], что при относительно высоких скоростях потока ( $f \geq 0.4$  мл/мин) содержание продуктов в реакционной смеси невелико. Это можно объяснить тем, что при таких скоростях потока реагенты попросту не успевают прореагировать. И действительно, при уменьшении скорости потока с 1.0 до 0.4 мл/мин количество продуктов увеличивается почти линейно. Далее при уменьшении скорости потока до 0.2 мл/мин количество обоих продуктов в реакционной смеси резко возрастает, а при 0.1 мл/мин гликаля становится заметно больше, а гликозида – меньше. При дальнейшем уменьшении скорости подачи реагентов ( $f \leq 0.04$  мл/мин) неожиданно было обнаружено полное отсутствие продуктов превращения кислотолабильного глюко-оксазолина **1**, несмотря на длительный контакт с кислотой (рис. 3, *a*). Выглядит так, что смешиваемые растворы попросту не перемешались. Такое сильное влияние скорости потока на реакционную способность компонентов реакции

было замечено впервые. Возможно, наблюдаемый феномен подобен явлению, называемому галоклином, когда после слияния вод двух водоемов наблюдается видимая глазом граница их раздела (например, при слиянии рек Рио-Негро и Амазонки).

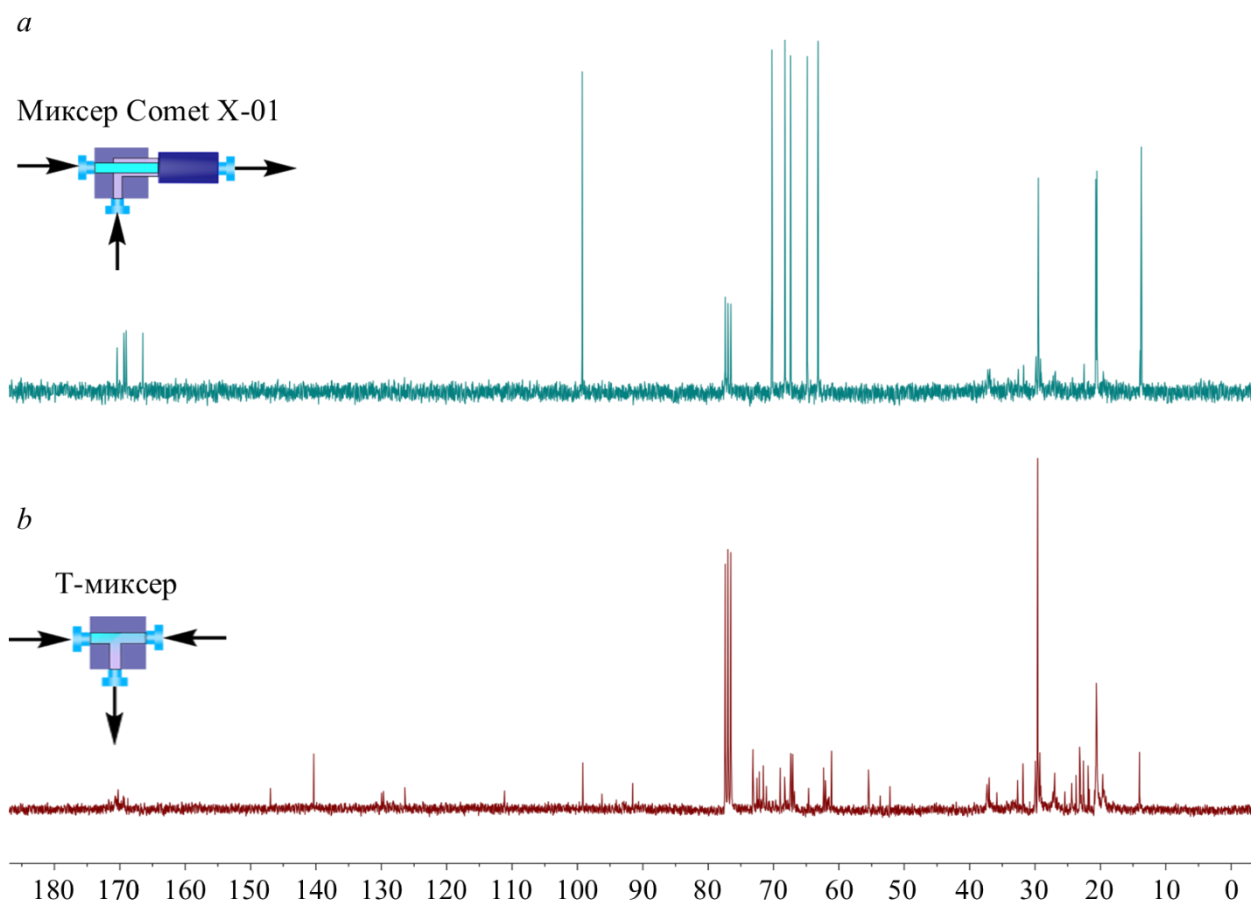


**Рис. 2.** Зависимость относительного содержания ( $\omega$ ) гликозида **3** (■) и гликаля **4** (◇) по данным ЯМР  $^{13}\text{C}$  от скорости потока ( $f$ , мл/мин). Каждая точка – один эксперимент.

Для того, чтобы разобраться в этом феномене, была сделана попытка выяснить роль температуры в этом процессе. При скоростях потока 0.03 и 0.2 мл/мин и нагреве до 80 °С только миксера *M1*, в котором происходит смешение оксазолина **1** и кислоты, было обнаружено, что образуется только гликаль **4**. Это говорит о том, что, с одной стороны, оксазолин **1** и CSA достаточно хорошо смешиваются при данной температуре, чтобы произошла реакция, и, с другой стороны, наблюдавшаяся инертность оксазолина **1** при низких скоростях потока имеет отношение именно к процессам, начинающимся и протекающим в миксере *M2*. Последнее подтверждается экспериментом, в ходе которого нагревали оба миксера и наблюдали образование только гликаля **4**. В этом случае при низкой скорости потока (30 мкл/мин), когда реакции предоставлено достаточно времени для завершения, весь реакционноспособный оксазолин **1** претерпевает реакцию в миксере *M1*, а в миксере *M2* реакция уже не происходит. Если предоставить реакции меньше времени, увеличив скорость потока ( $f = 200$  мкл/мин), то часть реакционноспособных молекул оксазолина **1** попадает в миксер *M2* и реагирует с пропан-2-олом с образованием изопропилгликозида **3**.

Чтобы убедиться, что необычная инертность исходного оксазолина **1** при низких скоростях потока и нагреве только миксера *M2* связана с особым режимом течения, возникающим в данных условиях реакции, миксер Comet X-01, использованный ранее в качестве миксера *M2*, был заменен на Т-миксер (обычный Т-образный переходник, не имеющий сложного внутреннего устройства). Была проведена реакция, аналогичная той, в

которой рассматриваемый феномен был обнаружен: нагрев миксера *M2*, скорость потока – 30 мкл/мин. Было обнаружено, что замена второго миксера очень критична: смесь, полученная в ходе эксперимента, имела сложный состав (рис. 3), при этом основными наблюдаемыми продуктами были ожидаемые гликозид **3** ( $\delta_C$  62.4 м.д., С-6) и гликаль **4** ( $\delta_C$  61.1 м.д., С-6).

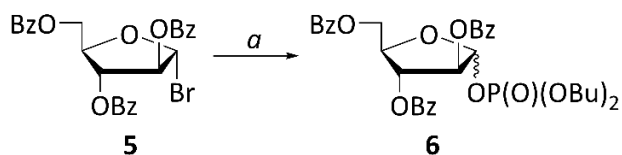


**Рис. 3.** Сопоставление спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.48 МГц) реакционных смесей после проведения реакции в проточном реакторе: скорость потока – 0.03 мл/мин, нагревание миксеров: *M1* – 20 °С, *M2* – 80 °С. *a* – в качестве *M2* взят Comet X-01, при этом наблюдаемый спектр соответствует спектру чистого исходного глюко-оксазолина **1**; *b* – в качестве *M2* взят Т-миксер, практически отсутствуют пики исходного глюко-оксазолина, основные наблюдаемые продукты – гликозид **3** и гликаль **4**.

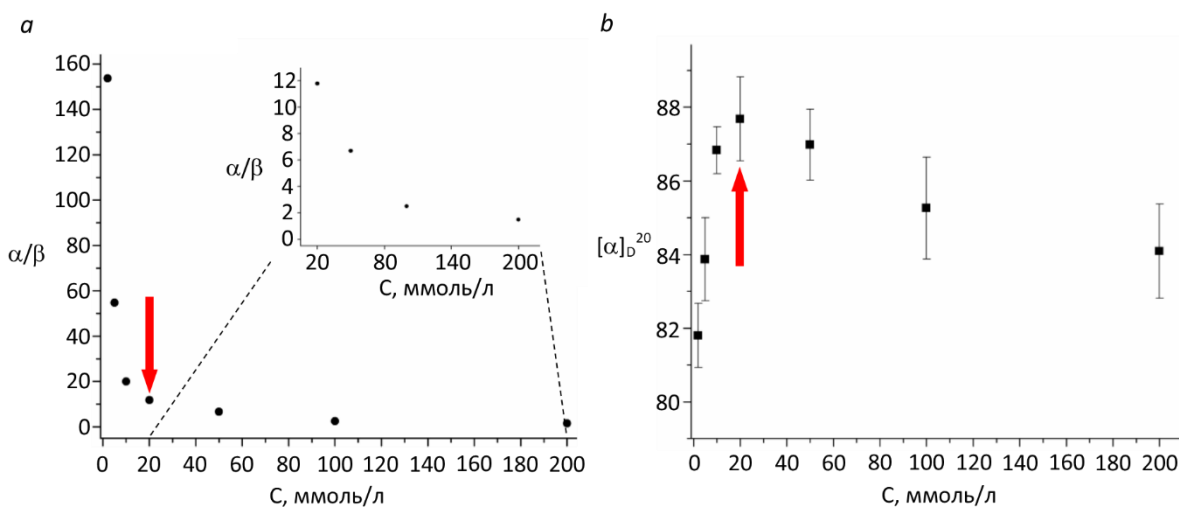
Таким образом, впервые было показано, что дизайн миксера может быть важным фактором, влияющим на реакционную способность реагентов в реакции гликозилирования. Мы полагаем, что смена дизайна миксера привела к смене режима течения, сильно изменив способность двух растворов реагентов перемешиваться.

### 3.2. Влияние концентрации на стереоселективность и выход реакции: сравнение реакций в колбе и в потоке

Следующим объектом изучения стала реакция превращения гликозилбромида **5** в гликозил-фосфат **6** (схема 2). Ранее для этой реакции в лаборатории химии углеводов №21 ИОХ РАН была обнаружена неожиданная сильная зависимость стереоселективности от концентрации (время реакции – 2 ч) [233]. При исследовании растворов арабинозилбромида **5** разной концентрации методом поляриметрии было ранее обнаружено, что зависимость удельного вращения ( $[\alpha]_D$ ) от концентрации имеет критическую точку при  $C = 20$  ммоль/л (рис. 4, *a*), что совпадает с критической точкой на графике зависимости стереоселективности реакции от концентрации (рис. 4, *b*). Изучая данный феномен, в данной работе варьировали способ смешения.



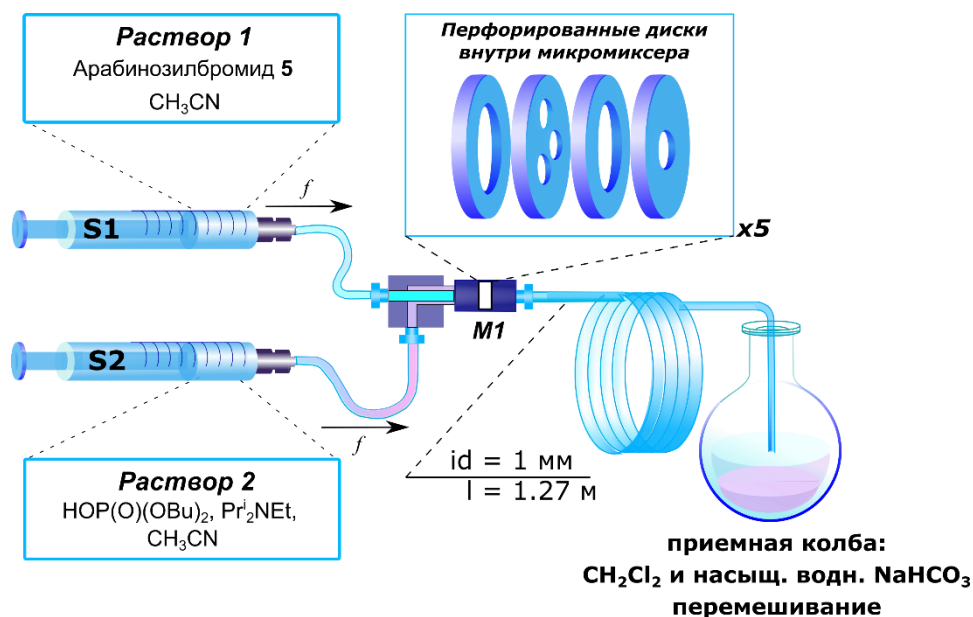
**Схема 2.** Реакция превращения арабинозилбромида **5** в арабинозилфосфат **6**. *a* –  $T = 20$  °C,  $Pr^i_2NEt$  (4 экв.),  $(BuO)_2P(O)OH$  (4 экв.), растворитель –  $CH_3CN$ .



**Рис. 4.** *a* – концентрационная зависимость стереоселективности исследуемой реакции (схема 2). *b* – концентрационная зависимость удельного оптического вращения исходного арабинозилбромида **5**, которая рассчитывается как среднее арифметическое 100 значений удельного вращения (время интегрирования 1 с) через 15 мин после растворения гликозилбромида **5** в безводном  $CH_3CN$ ; каждая точка – усредненное значение удельного вращения для трех различных растворов с текущей концентрацией ( $n = 3$ ). Красная стрелка указывает критическую концентрацию (20 ммоль/л).

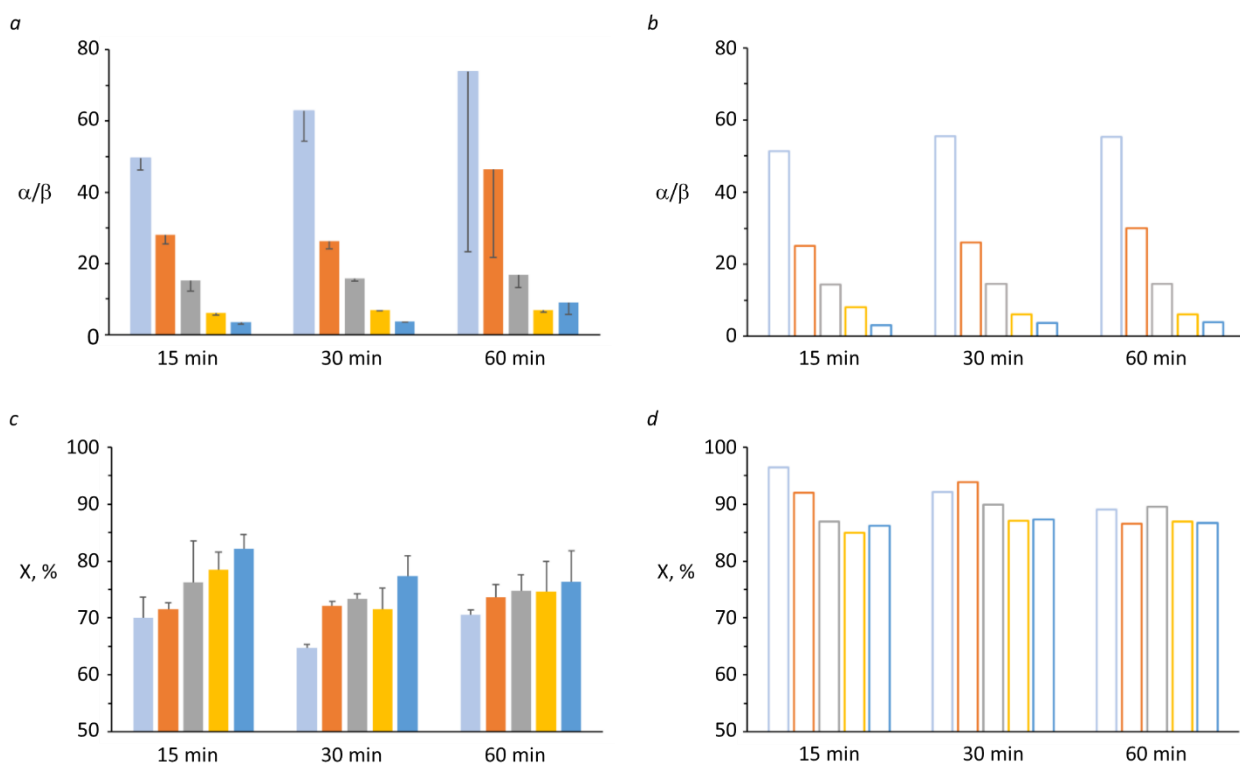
### 3.2.1. Сравнение реакций образования арабинозилфосфата **6** в ацетонитриле, проводимых в потоке и колбе

Для прояснения механизма реакции надо было установить, как стереоселективность зависит от времени реакции. Проводили серию реакций в колбе и в потоке (рис. 5), варьируя время реакции (15, 30 и 60 мин). В случае реакций в потоке подбирали скорость потока таким образом, чтобы с момента смешения до момента, когда реакционная масса покидает капилляр-реактор, время контакта реагентов соответствовало таковому в колбе. Также варьировали концентрацию компонентов (5, 10, 20, 50 и 100 ммоль/л) при неизменном их соотношении. Полученные реакционные смеси анализировали, регистрируя спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и интегрируя пики, соответствующие продуктам и узнавая таким образом стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ) реакции. Поскольку реакционная масса после обработки состояла из весьма узкого круга веществ ( $\alpha$ - и  $\beta$ -фосфат **6 $\alpha$**  и **6 $\beta$**  и  $\alpha$ - и  $\beta$ -полуацеталь **18 $\alpha$**  и **18 $\beta$** ), в который в ходе обработки смеси количественно превращался непрореагировавший бромид **5**), не возникало затруднений оценить конверсию исходного арабинозилбромида **5** в ходе каждой реакции. Отношение  $\alpha/\beta$  гликозилфосфатов измеряли как интегральное отношение соответствующих сигналов в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta_{\text{P}}$   $-3.2$  ppm для  $\alpha$ -гликозида **6 $\alpha$** ,  $\delta_{\text{P}}$   $-2.4$  ppm для  $\beta$ -гликозида **6 $\beta$** ). Для определения конверсии  $X$  (%) исходного арабинозилбромида **5** использовали интегральные интенсивности сигналов H-1 гликозилфосфата **6** ( $\delta_{\text{H}}(\alpha)$  6.09 и  $\delta_{\text{H}}(\beta)$  6.28 м.д.) и полуацеталя **18** ( $\delta_{\text{H}}(\alpha)$  5.56 и  $\delta_{\text{H}}(\beta)$  5.54 м.д.) (см. раздел 4.5). Каждый эксперимент в потоке повторяли 5 раз в идентичных условиях, проводя реакции параллельно (одновременно) с использованием многоканального шприцевого насоса.



**Рис. 5.** Схема проточного реактора, использованного для получения арабинозилфосфата **6**. *M1* – микромиксер Comet X-01. Стрелками показано направление потока. *f* – скорость потока.

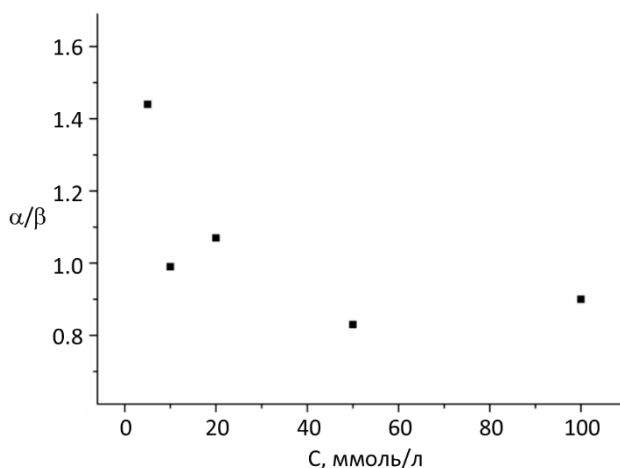
Ранее для этой реакции, проводимой в течение 2 ч, наблюдали сильный рост  $\alpha$ -селективности при концентрациях менее 20 ммоль/л. В данном исследовании этот феномен в колбе и в потоке (рис. 6, *a, b*) также наблюдался, причем данная зависимость не менялась при различных временах реакции. Кроме того, было показано, что конверсия исходного арабинозилбромида **5** в колбе стабильно высока – не менее 80% при любых комбинациях времён реакции и концентраций (рис. 6, *d*). В потоке ситуация существенно отличается: при времени реакции 15–60 мин конверсия составляла порядка 70–80% независимо от концентрации (рис. 6, *c*). Здесь стоит обратить внимание на то, что при реакции в колбе и потоке зависимости от времени реакции практически нет, то есть и 15 мин достаточно, чтобы все молекулы, способные прореагировать, прореагировали, а дальнейшее увеличение времени реакции практически конверсию не увеличивало. Обращает на себя внимание то, что в потоке доля таких реакционноспособных молекул ниже, чем в колбе. Возникает впечатление, что в потоке перемешивание осуществляется хуже. В то же время в колбе, где эффективность смешения обеспечивалась магнитной мешалкой, доля таких молекул заметно выше во всех проведенных экспериментах. Данное необычное наблюдение наталкивает на мысль, что в зависимости от режима смешения, а в потоке от режима течения растворов реагентов, молекулы в растворе организуются таким образом, что часть из них не может по каким-то причинам прореагировать с молекулой другого реагента.



**Рис. 6.** Зависимость стереоселективности ( $\alpha/\beta$ ) реакции (*a*, *b*) и конверсии ( $X, \%$ ) гликозилбромида **5** (*c*, *d*) от времени реакции (в колбе) или соответствующего времени контакта реагентов (в потоке) при варьировании концентрации и типа реактора (в колбе – полые столбцы, или потоке – закрашенные столбцы). Концентрация: ■ – 5 мМ, ■ – 10 мМ, ■ – 20 мМ, ■ – 50 мМ, ■ – 100 мМ. В потоке каждая точка – 5 параллельных экспериментов. Для реакции в потоке показано среднее значение ( $n = 5$ ) и стандартное отклонение ( $p = 0.05$ ).

### 3.2.2. Стереоселективность образования арабинозилфосфата **6** в 1,2-дихлорэтане

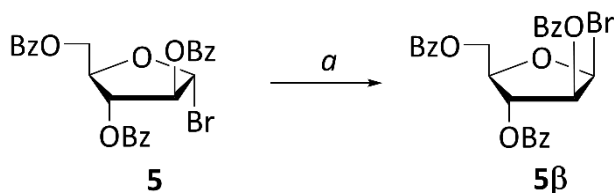
Чтобы прояснить роль  $\text{CH}_3\text{CN}$  в стереоселективности исследуемой реакции, была проведена серия экспериментов в колбе в условиях, аналогичных таковым для реакции в ацетонитриле, но в качестве растворителя был взят 1,2-дихлорэтан (1,2-DCE), а время реакции составляло 2 ч (рис. 7). Оказалось, что вид зависимости похож на наблюдавшийся ранее для  $\text{CH}_3\text{CN}$  (рис. 6, *a*, *b*), но абсолютные значения стереоселективности ( $\alpha/\beta$ ) варьируются в интервале от 1.5:1 до 1:1.2. То есть, стереоселективность в данных условиях стабильно невысока, и при некоторых концентрациях даже наблюдается небольшое доминирование  $\beta$ -изомера.



**Рис. 7.** Зависимость стереоселективности ( $\alpha/\beta$ ) от концентрации (С, ммоль/л) при использовании в качестве растворителя 1,2-дихлорэтана и времени реакции 2 ч.

### 3.2.3. Аномеризация исходного и продуктов в условиях реакции

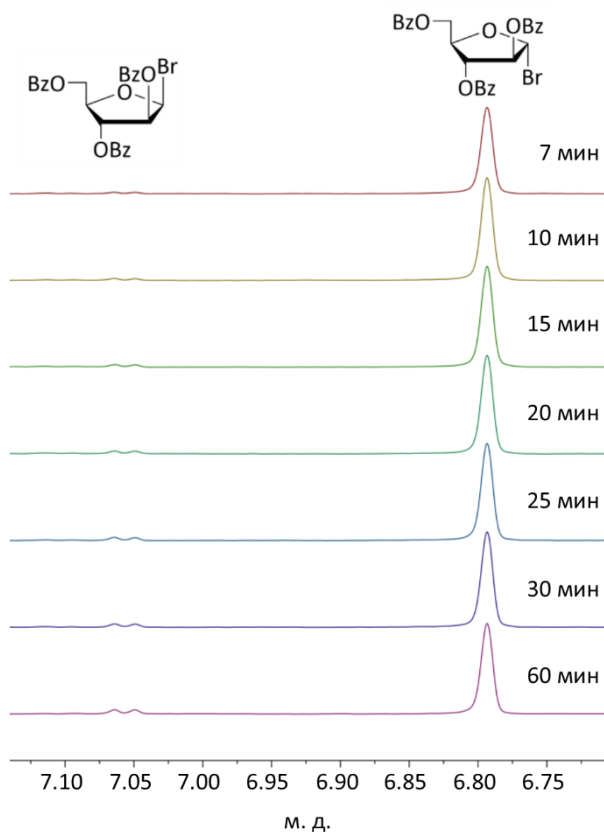
Для обсуждения механизма необходимо знать, образуются ли  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеры арабинозилфосфата исключительно в ходе изучаемой реакции (схема 2) или же имеют место процессы аномеризации исходного гликозил-донора **5** и/или продуктов **6**. Для изучения аномеризации бромида **5** (схема 3) брали перекристаллизованный образец с  $\alpha$ -конфигурацией аномерного центра, растворяли его в  $\text{CH}_3\text{CN}$  и анализировали методом ЯМР  $^1\text{H}$  через определенные промежутки времени (рис. 8). Было показано, что даже через 3 мин в небольших количествах ( $\alpha/\beta = 68:1$ ) образуется  $\beta$ -аномер ( $\delta_{\text{H}} 7.06$  м.д.). Через длительное время (21 ч 32 мин) количество  $\beta$ -изомера **5 $\beta$**  становится более значительным ( $\alpha/\beta = 15:1$ ), но  $\alpha$ -изомер **5** ( $\delta_{\text{H}} 6.79$  м.д.) продолжает доминировать. Также было продемонстрировано, что  $\beta$ -изомер отсутствовал в препарате арабинозилбромида **5**, использованном для проведения реакции (см. приложение А, рис. 3А для спектра ЯМР  $^1\text{H}$ ).



**Схема 3.** Реакция аномеризации арабинозилбромида **5**. *a* –  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

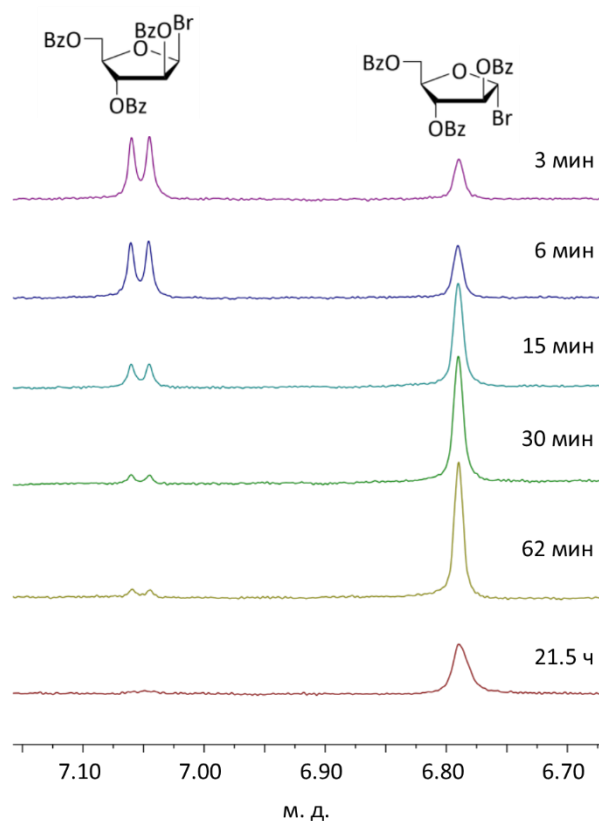
Поскольку нас интересовало, насколько обратим этот процесс, мы взяли маточный раствор после кристаллизации арабинозилбромида **5**, в котором, как оказалось,  $\beta$ -изомер **5 $\beta$**  присутствовал в значительном количестве. Как и в предыдущем эксперименте, арабинозилбромид **5 $\beta$**  растворили в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (схема 3) и проанализировали этот образец с помощью спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , записанных через определенное время после растворения (рис.

9). Оказалось, что пик, соответствующий  $\beta$ -изомеру **5 $\beta$**  ( $\delta_{\text{H}}$  7.06 м.д.), значительно уменьшается со временем, в то время как пик, соответствующий  $\alpha$ -изомеру **5** ( $\delta_{\text{H}}$  6.79 м.д.), увеличивается. Таким образом, соотношение  $\alpha/\beta$  увеличивается с 1:2 (3 мин) до 7:1 (21 ч 26 мин).



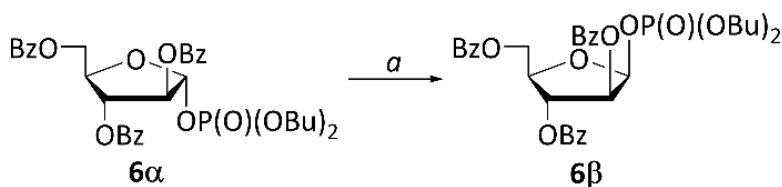
**Рис. 8.** Эксперимент по аномеризации с использованием ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц) мониторинга раствора арабинозилбромида **5** в  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Спектры были записаны 6 раз после растворения арабинозилбромида **5** спустя указанное время (перечисление сверху вниз): 7 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 25 мин, 30 мин, 60 мин. Соотношение  $\alpha/\beta$  изменилось с 68:1 (спустя 7 мин) до 15:1 (спустя 60 мин).

Можно сделать вывод, что имеет место обратимая аномеризация исходного арабинозилбромида **5**. Но учитывая, что конверсия бромида **5** достигает конечных значений за 15 мин (рис. б, с, d), можно сделать вывод, что этот процесс мало влияет на соотношение  $\alpha/\beta$ .



**Рис. 9.** Эксперимент по аномеризации с использованием ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц) мониторинга раствора арабинозилбромидов (**5** + **5 $\beta$** ) в  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Спектры были записаны 6 раз после растворения спустя указанное время (перечисление сверху вниз): 3 мин, 6 мин, 15 мин, 30 мин, 62 мин, 21 ч 26 мин. Соотношение  $\alpha/\beta$  изменялось от 1:2 (спустя 6 мин) до 7:1 (спустя 21 ч 26 мин).

Также были проведены эксперименты по аномеризации арабинозилфосфатов **6**. Для этого мы взяли смеси аномеров **6**, полученные ранее, с известным аномерным соотношением ( $\alpha/\beta_0$ ) и поместили их в модельные условия, близкие к условиям гликозилирования и с определенной концентрацией арабинозилфосфата **6** (схема 4). Через 2 ч эти смеси обрабатывали  $\text{NaHCO}_3$  и определяли новое аномерное соотношение ( $\alpha/\beta_1$ ) методом ЯМР  $^{31}\text{P}$  (таблица 2). При  $C = 20$  ммоль/л в одном случае соотношение  $\alpha/\beta$  изменялось с 3.6:1 до 3.7:1 (таблица 2, стр. 3), что мы считаем равным. В другом случае аномерное соотношение изменяется с 66.5:1 до 20.5:1 (таблица 2, стр. 2), но всё ещё остается достаточно высоким. Для  $C = 5$  ммоль/л аномерное соотношение изменялось с 12.5:1 до 8.5:1 (таблица 2, стр. 1). Это изменение более существенно, чем два других, но также не очень сильное, учитывая, что оно произошло за 2 часа, тогда как часть наших экспериментов была проведена за 15 минут.



**Схема 4.** Реакция аномеризации арабинозилфосфата **6**. *a* –  $\text{Pr}^i_2\text{NEt}$  (4 экв.),  $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$  (4 экв.), 2 ч, растворитель –  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

**Таблица 2.** Результаты реакции аномеризации арабинозилфосфата **6**:  $\alpha/\beta_0$  – аномерное отношение исходной смеси;  $\alpha/\beta_1$  – аномерное отношение полученной смеси.

№ п/п	$\text{C}^*$ , ммоль/л	$\alpha/\beta_0$	$\alpha/\beta_1$
1	5	12.5:1	8.5:1
2	20	66.5:1	20.5:1
3	20	3.6:1	3.7:1

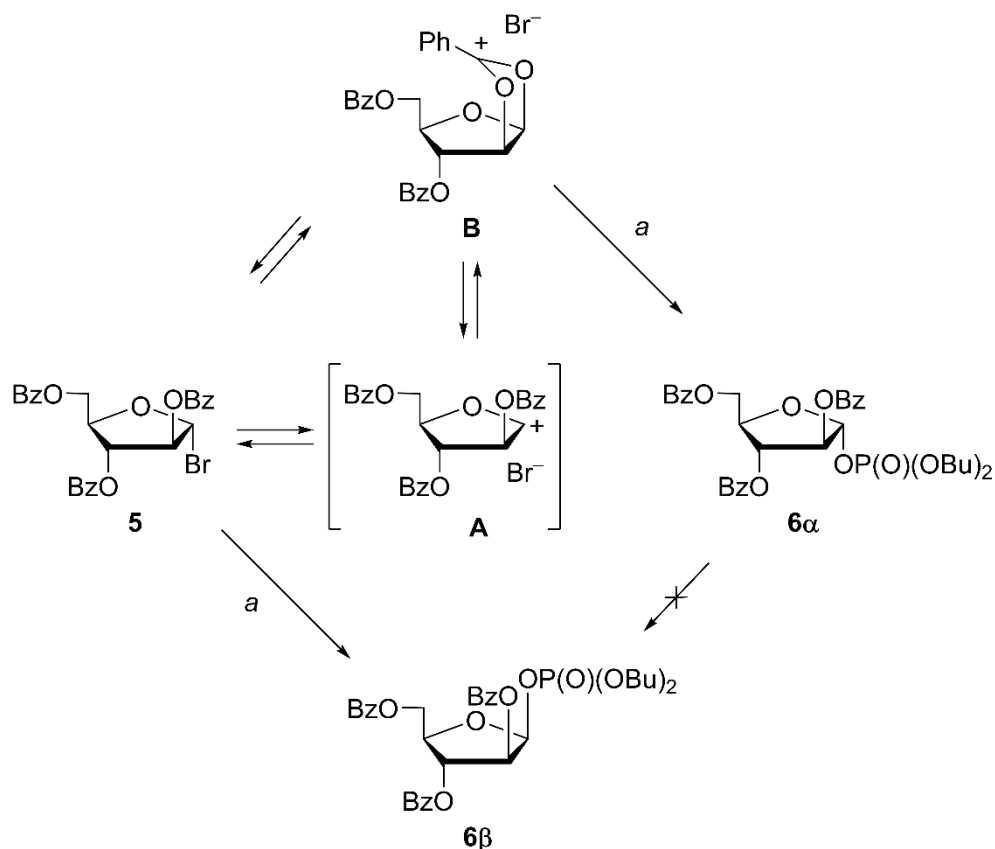
\*концентрация арабинозилфосфата **6** в ходе реакции аномеризации

Подводя итог этим результатам, можно заключить, что реакции аномеризации исходного  $\alpha$ -арабинозилбромида **5** и полученного арабинозилфосфата **6** действительно происходят в условиях реакции, но маловероятно, что это вносит значительный вклад в аномерное соотношение  $\alpha/\beta$  изучаемой реакции.

### 3.2.4. Механизм превращения арабинозилбромида **5** в арабинозилфосфат **6**

Как показано выше, возможная аномеризация продукта **6** маловероятна и не оказывает существенного влияния на наблюдаемое соотношение  $\alpha/\beta$  арабинозилфосфата **6**. Следовательно, данное соотношение определяется исключительно количествами  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров арабинозилфосфатов **6α** и **6β**, образующихся исключительно в ходе гликозилирования. Для исходного  $\alpha$ -гликозилбромида **5** возможны несколько маршрутов реакции (механизмы А–С; см. соответственно схемы 5–7).

Во-первых,  $\alpha$ -гликозилбромид **5** может непосредственно реагировать с  $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$  по  $\text{S}_{\text{N}}2$ -подобному маршруту, с образованием  $\beta$ -фосфата **6β** (механизм А, см. схему 5). Однако в полярном  $\text{CH}_3\text{CN}$  гетеролиз связи  $\text{C}-\text{Br}$  протекает более выражено [234], генерируя переходную ионную пару гликозил-катиона **A** (см. схему 5). Этот предполагаемый промежуточный продукт мгновенно стабилизируется вицинальной бензоильной группой в 1,2-*транс*-положении, что приводит к образованию ацилоксониевой ионной пары **B**, которая также может также формироваться и напрямую из гликозилбромида **5**.



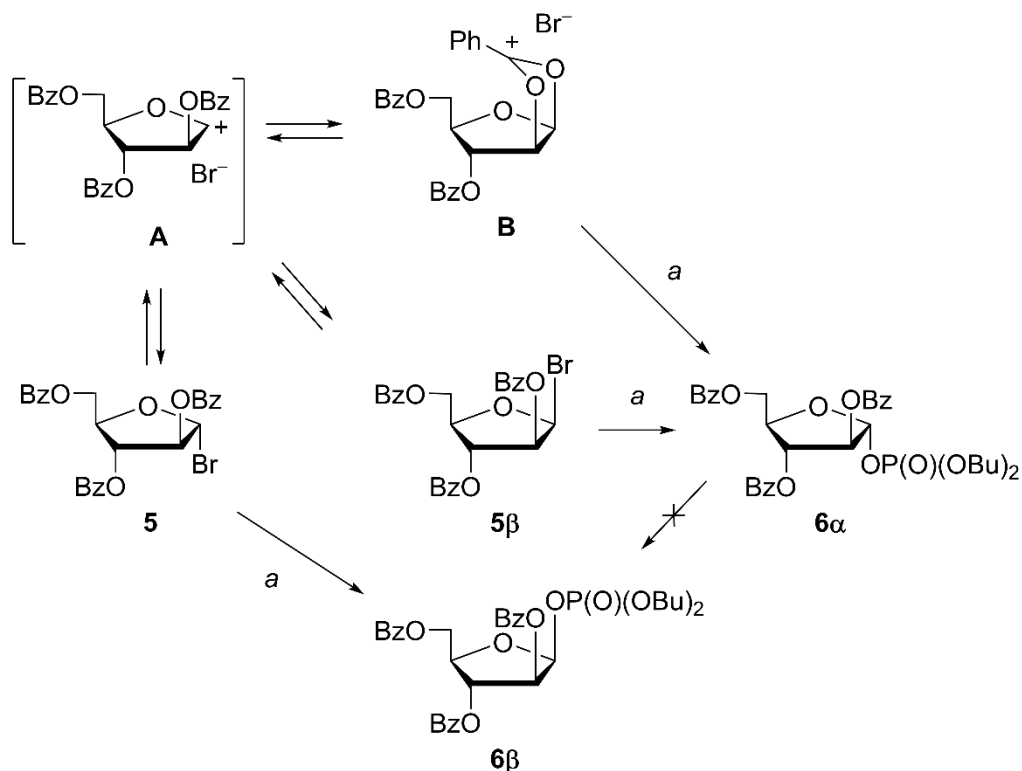
**Схема 5.** Предполагаемый механизм (вариант А) гликозилирования  $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$  арабинозилбромидом **5**. Не учитывались ни аномеризация арабинозилбромида, ни участие растворителя. *a.*  $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$  (4 экв.),  $\text{Pr}^i_2\text{NEt}$  (4 экв.)

Бициклическое соединение **B** затем стереоселективно реагирует с  $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$ , приводя к  $\alpha$ -арабинозилфосфату **6 $\alpha$** . Вариант механизма А предполагает одновременное участие двух различных маршрутов:  $\text{S}_{\text{N}}2$ -подобного маршрута (**5**  $\rightarrow$  **6 $\beta$** ), доминирующего при высоких концентрациях, и  $\text{S}_{\text{N}}1$ -подобного маршрута (**5**  $\rightarrow$  **B**  $\rightarrow$  **6 $\alpha$** ), независимого от концентрации. В итоге при повышении концентрации наблюдается снижение соотношения  $\alpha/\beta$ .

Следует отметить, что гетеролиз, приводящий к ионной паре гликозил-катиона **A** и ацилоксониевой ионной паре **B**, не происходит в менее полярном 1,2-дихлорэтано, в котором аномеризация  $\alpha$ -гликозилбромида **5** не наблюдалась [234]. Это приводит к подавлению  $\text{S}_{\text{N}}1$ -подобного маршрута (**5**  $\rightarrow$  **B**  $\rightarrow$  **6 $\alpha$** ) во всем диапазоне концентраций в 1,2-дихлорэтано и снижению стереоселективности ( $\alpha/\beta = 1:1.2 - 1.4:1$ ), особенно при высоких концентрациях, по сравнению с  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $\alpha/\beta = 3:1 - 74:1$ ; см. рис. 6 и рис. 7). Незначительное повышение 1,2-*транс*-стереоселективности в 1,2-дихлорэтано при разбавлении сравнимо с наблюдаемым ранее (см. [192], данные для реакции III) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и согласуется с вариантом механизма А, включающим соучастие бензоильной группы (см. схему 5). Ясно, что  $\text{S}_{\text{N}}2$ -

подобный маршрут (**5** → **6β**) эффективно конкурирует с S<sub>N</sub>1-подобным маршрутом (**5** → **B** → **6α**) в 1,2-DCE, в котором гликозилирование проявляло слабую 1,2-*цис*-селективность при C = 100 ммоль/л, преимущественно давая β-гликозилфосфат **6β** (α/β = 1:1.1), хотя селективность была небольшой (рис. 7).

Еще одно важное наблюдение — значительно более медленная реакция гликозилбромида **5** в 1,2-DCE по сравнению с MeCN. Реакция в 1,2-DCE оставалась незавершенной после 30 мин, показывая 53% конверсию при C = 20 ммоль/л (таблица 9). Напротив, реакция в MeCN в колбе была почти полной за 15 мин (конверсия 87% после 15 мин и 90% после 30 мин при той же концентрации, см. таблицу 5). Это указывает, что, во-первых, прямое нуклеофильное замещение в **5** по S<sub>N</sub>2-подобному маршруту (**5** → **6β**) протекает довольно медленно, и, во-вторых, решающую роль для обеспечения высокой скорости реакции играет гетеролиз связи C–Br (**5** → **A**), возможный только в MeCN.



**Схема 6.** Предполагаемый механизм (вариант В) гликозилирования (BuO)<sub>2</sub>P(O)OH арабинозилбромидом **5** с учетом его аномеризации. *a.* (BuO)<sub>2</sub>P(O)OH (4 экв.), Pr<sub>2</sub>NEt (4 экв.)

Второй вариант, обозначаемый как вариант механизма В (см. схему 6), предполагает, что α-гликозилбромид **5**, помимо маршрутов механизма А, может также подвергаться обратимой аномеризации (по-видимому, через переходную ионную пару гликозил-катиона **A**) с превращением в β-бромид **5β**, который может подвергнуться нуклеофильной атаке по S<sub>N</sub>2-подобному маршруту, непосредственно приводя к α-фосфату **6α**. Вариант механизма

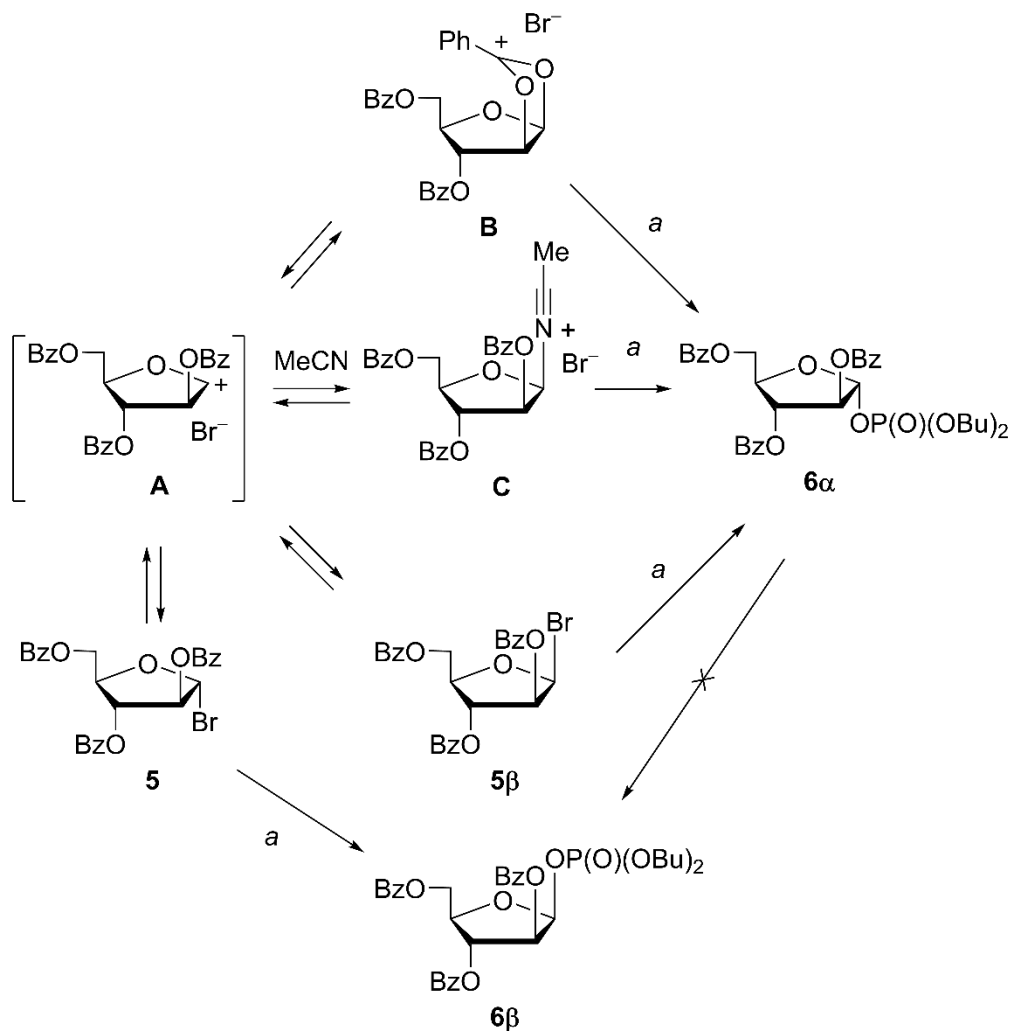
В предпологает одновременное действие двух  $S_N2$ -подобных маршрутов ( $5 \rightarrow 6\beta$  и  $5 \rightarrow 5\beta \rightarrow 6\alpha$ ), доминирующих при высоких концентрациях, и  $S_N1$ -подобного маршрута ( $5 \rightarrow B \rightarrow 6\alpha$ ), независимого от концентрации. Поскольку два  $S_N2$ -подобных маршрута явно конкурируют во всем диапазоне концентраций, приводя к аномерам гликозилфосфата  $6\alpha$  и  $6\beta$ , в итоге при высоких концентрациях наблюдается более высокое соотношение  $\alpha/\beta$  по сравнению с вариантом механизма А при сопоставимом снижении соотношения  $\alpha/\beta$  при повышении концентрации.

Действительно, реакция гликозилирования в MeCN во всем исследованном диапазоне концентраций проявляла 1,2-*транс*-селективность, преимущественно давая  $\alpha$ -изомер гликозилфосфата  $6\alpha$  ( $\alpha/\beta \geq 3:1$ ; см. рис. 6, *a, b*). Важно, что при равновесии между преобладающим  $\alpha$ -гликозилбромидом  $5$  и минорным, но более реакционноспособным  $\beta$ -гликозилбромидом  $5\beta$  (вариант механизма В, см. схему 6), следовало ожидать постепенного увеличения доли  $\alpha$ -изомера 1,2-*транс*-арабинозилфосфата  $6\alpha$  в ходе реакции, как это было показано теоретически и экспериментально для реакции 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозилбромида с  $Pr^iOH$  [235].

Однако аномерное соотношение гликозилфосфата  $6$  оставалось почти постоянным во времени при каждой концентрации (рис. 6, *a, b*). Примечательным исключением была реакция при наивысшей концентрации ( $C = 100$  ммоль/л), где со временем наблюдалось небольшое увеличение  $\alpha$ -селективности ( $\alpha/\beta = 3.2:1 - 3.9:1$  в колбе;  $\alpha/\beta = (4.1 \pm 0.4):1 - (9.4 \pm 3.3):1$  в потоке). Это наблюдение указывает на реалистичность пути к  $\alpha$ -изомеру арабинозилфосфата  $6\alpha$  через  $\beta$ -изомер гликозилбромида  $5\beta$ , образующийся из  $\alpha$ -гликозилбромида  $5$  (сценарий Кёртина–Гаммета), причем его вклад в стереохимический исход гликозилирования, как и следовало ожидать для  $S_N2$ -подобного маршрута, явно возрастает с концентрацией.

Далее мы обратили внимание на возможность стабилизации гликозил-катиона А в ходе реакции с MeCN (использованным как растворитель) с образованием нитрилиевого аддукта С при протекании процесса по  $S_N2$ -подобному маршруту (механизм С; см. схему 7). Предпочтительное образование аксиальных нитрилиевых аддукта ранее предложено для объяснения преимущественного образования экваториальных пиранозидных гликозидов в нитрил-содержащих растворителях — так называемый нитрильный эффект (см. ссылки [181, 236-242] и цитируемые там источники). Более того, исследования показали, что экваториальная селективность гликозилирований при низких температурах ( $-70$  °C) с использованием пиранозных гликозил-доноров без стереоконтролирующих эфирных

заместителей в таких растворителях возрастает при разбавлении реакционной смеси [242-244]. Важно для последующего обсуждения, что этот эффект наблюдается только для специфических составов растворителей, использованных авторами для предотвращения «замерзания» реакционных смесей [242-243].



**Схема 7.** Предполагаемый механизм (вариант С) гликозилирования (BuO)<sub>2</sub>P(O)OH арабинозилбромидом **5**. Учитывалась аномеризация арабинозилбромида и участие растворителя. а. (BuO)<sub>2</sub>P(O)OH (4 экв.), Pr<sup>i</sup><sub>2</sub>NEt (4 экв.)

Вариант механизма С предполагает одновременное действие четырех различных путей: двух S<sub>N</sub>2-подобных маршрутов (**5** → **6β** и **5** → **5β** → **6α**), доминирующих при высоких концентрациях; S<sub>N</sub>1-подобного маршрута с участием ацилоксониевого иона **B** (**5** → **B** → **6α**), независимого от концентрации; и S<sub>N</sub>1-подобного маршрута с участием нитрилиевого аддукта **C** (**5** → **C** → **6α**), доминирующего при низких концентрациях за счет роста концентрации растворителя при разбавлении. В итоге при низких концентрациях **5** наблюдается значительно более высокое соотношение α/β по сравнению с вариантами механизмов А и В, что полностью согласуется с экспериментальными данными,

полученными в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , способном участвовать в стабилизации гликозил-катиона **A** ( $\alpha/\beta \geq 3:1$ ; см. рис. 6, *a, b*). Наши результаты косвенно указывают, что либо  $\beta$ -изомер **C** более реакционноспособен, чем его  $\alpha$ -изомер (аналогично порядку реакционной способности гликозилбромидов **5** и **5 $\beta$** ), либо  $\beta$ -изомер **C** значительно преобладает в смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров нитрильных аддуктов.

Таким образом,  $\alpha$ -изомер арабинозилфосфата **6 $\alpha$**  образуется преимущественно в реакциях с участием ацилоксониевого иона **B** (как в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , так и в 1,2-DCE) и нитрильного аддукта **C** (в  $\text{CH}_3\text{CN}$ ), тогда как  $\beta$ -изомер арабинозилфосфата **6 $\beta$**  преимущественно формируется по  $\text{S}_{\text{N}}2$ -подобному маршруту из арабинозилбромида **5**. Важно, что как аномеризация арабинозилбромида **5** (ведущая к сценарию Кёртина–Гаммета), так и нуклеофильное участие растворителя объясняют выраженную концентрационную зависимость наблюдаемой стереоселективности в  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

### 3.2.5. Кинетическая модель образования арабинозилфосфата **6**

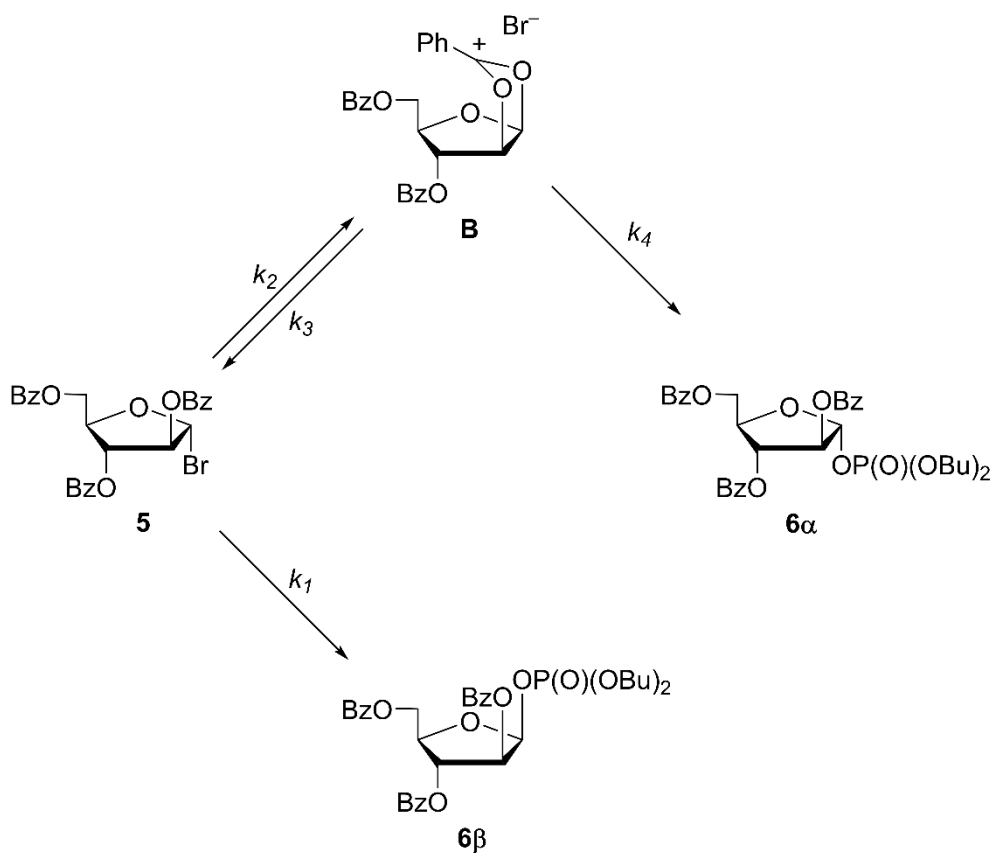
Выше были рассмотрены современные представления о механизме гликозилирования, в том числе с рассмотрением кинетических уравнений (см. раздел 2.6). С одной стороны, поскольку значения констант скорости на практике часто неизвестны, уравнение (3) не дает полного ответа на вопрос о том, какой будет стереоселективность гликозилирования в конкретном случае. Кроме того, фактический механизм гликозилирования может выходить за рамки уравнений (1) и (2) и включать влияние функциональных групп гликозил-донора (особенно важен зачастую заместитель при C-2, см. раздел 2.5.3), растворителя и других факторов. С другой стороны, уравнение (3) вызывает обоснованные сомнения в его достоверности. Во-первых, гетеролиз связи C–Br имеет гораздо больший энергетический барьер, чем присоединение нуклеофила к катиону (в последнем случае иногда даже говорят об "отсутствии" энергетического барьера), то есть  $k_1 \ll k_2$ . Во-вторых, поскольку мы говорим о параллельном образовании двух изомеров в одном реакторе, коэффициент  $[\text{ROH}]$  в обоих случаях одинаков. Учитывая это, уравнение (3) можно преобразовать в уравнение (4):

$$\frac{d[\alpha\text{-GlyOR}]}{d[\beta\text{-GlyOR}]} = \frac{k_{2\alpha}}{k_{2\beta}} \quad (4)$$

В этом случае аномерное отношение зависит только от соотношения констант скорости образования  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров из катиона. Но зависимость от концентрации очевидна из эксперимента (рис. 4 и 6), поэтому использование этого уравнения для описания наших экспериментальных данных не представляется разумным.

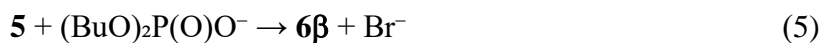
Вклад каждого возможного пути трудно оценить только на основе имеющихся данных. Поэтому было проведено моделирование кинетики для каждого варианта механизма (см. выше раздел 3.2.4) с использованием CHEMSIMUL — программного пакета для численного моделирования химической кинетики [245].

Поскольку гликозил-катион **A** кинетически незначим и служит лишь предшественником более стабильных промежуточных продуктов, мы исключили его из моделирования и использовали упрощенные сокращенные версии механизмов А и В (см. раздел 4.9 и схемы 8 и 9). Этот подход существенно упрощает процесс моделирования без ущерба для точности полученных результатов.



**Схема 8.** Предполагаемый механизм (вариант А) гликозилирования  $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$  арабинозилбромидом **5**, использованный для моделирования.

В модель (схема 8), соответствующую варианту механизма А, который согласуется с реакцией в неполярном 1,2-DCE, включены следующие реакции (5)–(8) с константами скорости  $k_1$ – $k_4$  соответственно:

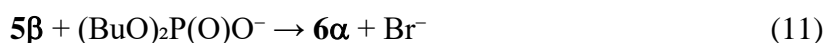




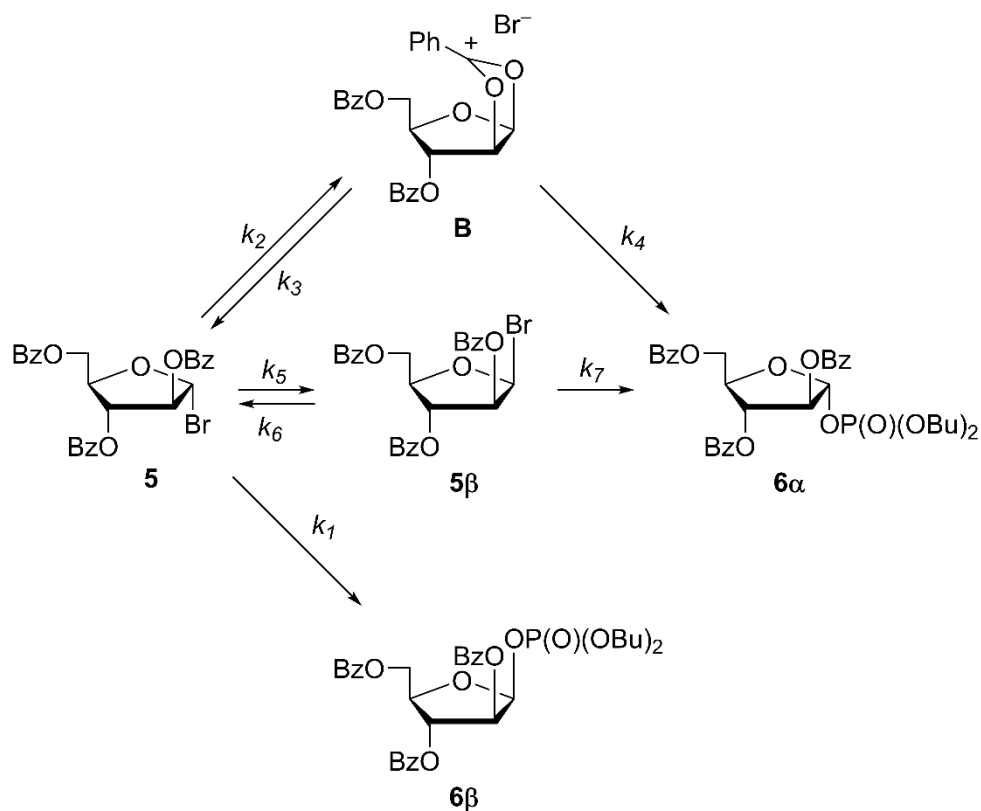
Предварительное моделирование этих реакций показало, что константы скорости  $k_3$  и  $k_4$  должны быть относительно малыми для достижения сходимости с экспериментальными данными (подробности см. в разделе 4.9.2). Константы скорости  $k_1$  и  $k_2$  должны быть сопоставимыми по величине, чтобы начальные скорости по обоим путям были близки, что необходимо для достижения конечной стереоселективности ( $\alpha/\beta$ ), близкой к экспериментально наблюдаемой  $\sim 1:1$ . Соотношение констант должно быть следующим:  $k_1 \approx k_2 > k_3 \approx k_4$ .

Последующее моделирование (см. раздел 4.9.2) показало, что следующий набор констант скорости обеспечивает наилучшее соответствие экспериментальным данным:  $k_1 = 10 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_2 = 4 \text{ с}^{-1}$ ,  $k_3 = 0.001 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_4 = 0.001 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ .

Моделирование варианта механизма В (схема 9), соответствующего реакции в полярном MeCN, потребовало включения трех дополнительных реакций (9)–(11) с константами скорости  $k_5$ – $k_7$  соответственно:



Включение этих уравнений моделирует реакцию в полярном MeCN, где происходит аномеризация бромида **5**. С одной стороны, константа скорости  $k_1$  должна остаться неизменной, поскольку этот процесс зависит только от концентраций дибутилфосфат-аниона и арабинозилбромида **5**. С другой стороны, сольватация полярным MeCN может стабилизировать катион **В**, образуя как минимум сольватно-разделенную (а не тесную) ионную пару. Следовательно, вероятность реакции этого катиона с анионом дибутилфосфата возрастает. На этом фоне ожидается значительное увеличение  $k_4$ . Более того, поскольку гетеролиз арабинозилбромида **5** облегчается в полярном MeCN, энергетический барьер активации для образования катиона **В** должен снижаться, что приводит к возрастанию значения  $k_2$ . Поэтому мы предлагаем следующий новый набор констант скорости  $k_1$ – $k_4$ :  $k_1 = 10 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_2 = 10 \text{ с}^{-1}$ ,  $k_3 = 0.001 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_4 = 0.05 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ .



**Схема 9.** Предполагаемый механизм (вариант В) гликозилирования  $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$  арабинозилбромидом **5**, использованный для моделирования

Поскольку наши данные ЯМР не дают абсолютных значений констант скорости аномеризации  $k_5$  и  $k_6$  (хотя указывают на соотношение  $k_6/k_5 \approx 13$ , являющееся константой равновесия аномеризации), мы оценили вклад этого сценария Кёртина–Гаммета (вариант механизма В), используя известные данные об изомеризации пиранозных гликозилтрифлатов и их реакциях со спиртами:  $k_5 = 0.17902 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_6 = 3.1242 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_7 = 2.04 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$  [246].

Дальнейшее моделирование с использованием этих значений констант скорости  $k_1$ – $k_7$  ( $k_1 = 10 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_2 = 10 \text{ с}^{-1}$ ,  $k_3 = 0.001 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_4 = 0.05 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_5 = 0.17902 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_6 = 3.1242 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_7 = 2.04 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ) показало хорошее соответствие эксперименту (см. раздел 4.9.3). Соответствие полученных значений стереоселективности экспериментальным данным подтверждает правильность выбранных значений констант скорости.

Дальнейшее усложнение механизма добавлением дополнительного пути образования  $\alpha$ -фосфата **6α** через нитрилийевый аддукт **С** (вариант механизма С) представляется излишним. Введение дополнительных переменных с труднооцениваемыми

величинами делает модель бессмысленной, поскольку она становится чрезмерно гибкой и может описывать практически любой экспериментальный результат.

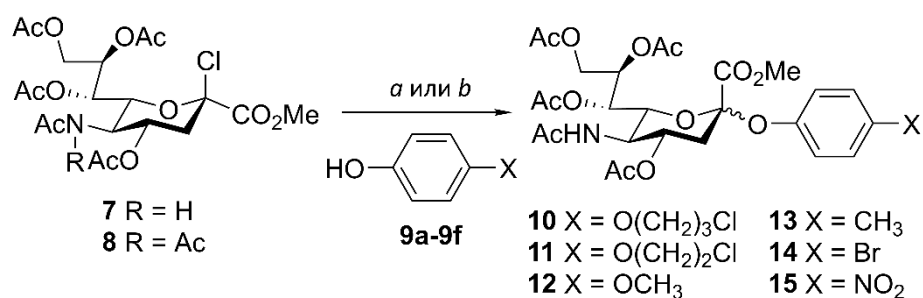
Можно пытаться объяснить наблюдаемую зависимость стереоселективности от концентрации с использованием классических подходов к описанию механизмов и кинетики реакции. Однако допущения, которые необходимо сделать в ходе таких рассуждений, вызывают сомнения. Также довольно сложно обсуждать снижение конверсии в потоке относительно реакций в колбе, если исходить из традиционных представлений о протекании реакций. Необходимо объяснить, почему некоторые молекулы, в зависимости от способа смешивания реагентов, перестают реагировать. Анализ полученных данных позволил сделать выводы о механизме реакции, что подробно изложено далее (см. раздел 3.5).

### 3.3. Исследование реакции сиалилирования фенолов в условиях межфазного катализа [131, 247]

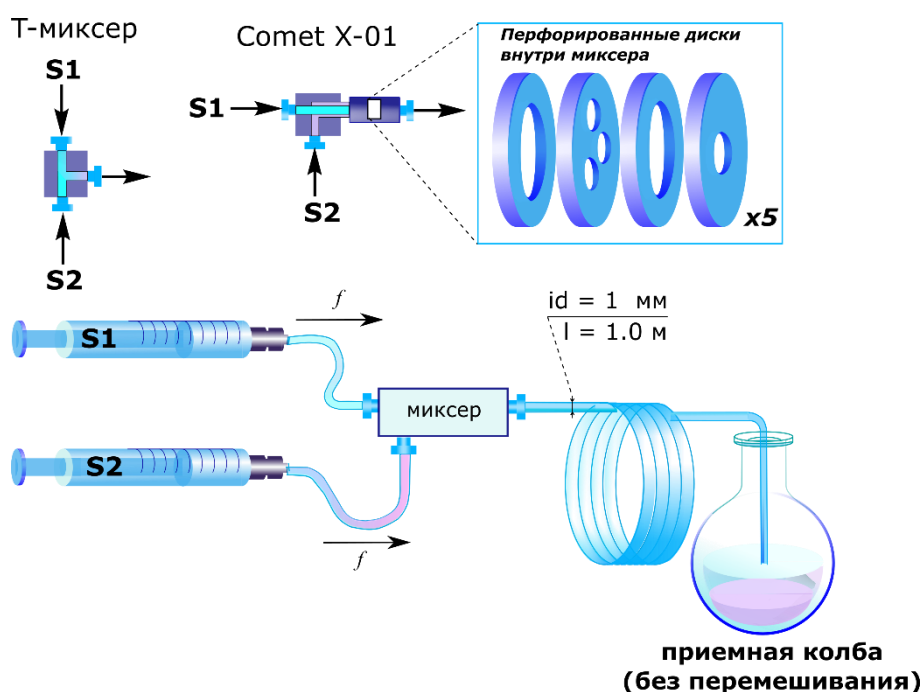
Реакции гликозилирования в условиях межфазного катализа (МФК) широко используются для получения гликозидов из гликозилгалогенидов [248-249]. Главное преимущество данного метода – селективное получение продукта с обращением конфигурации. По этой причине сложилось мнение, что в данных условиях реакция идет по механизму  $S_N2$ .

В рамках данной работы возникла необходимость определения конфигурации аномерного центра продуктов реакции. Для этого измеряли КССВ  $^3J_{C-1,H-3ax}$ , по значению которой определяли конфигурацию аномерного центра: значения 6–7 Гц указывают на  $\alpha$ -конфигурацию, а значения  $< 1$  Гц (т. е. соответствующей КССВ не наблюдается) говорят о  $\beta$ -конфигурации [250].

При проведении реакции (схема 10) получения арилгликозида **10** из сиалилхлорида **7** в колбе (23 ч) стереоселективность была ожидаемо высокая (образовывался только  $\alpha$ -изомер,  $^3J_{C-1,H-3ax} = 6.1$  Гц), но выход составлял всего лишь 13%. Реакция сопровождалась почернением реакционной смеси, что указывает на протекание нежелательных побочных процессов. Тогда аналогичная реакция была проведена в проточном реакторе (рис. 10) с использованием миксера Comet X-01 (время контакта реагентов – 3.5 ч, скорость потока – 2 мкл/мин), при этом выход возрос до 36%. Удивительно, но стереоселективность реакции значительно снизилась ( $\alpha/\beta = 6 : 1$ ). Настолько сильного изменения стереоселективности при гликозилировании в условиях МФК, вызванного всего лишь изменением способа смешения реагентов, ранее не наблюдалось.



**Схема 10.** Реакция гликозилирования фенолов **9a–9f** сиалилхлоридами **7** и **8**, проводимая в межфазных условиях в потоке и колбе. *a* – реакция с *N*-ацетилсиалилхлоридом **7**. Реагенты и условия: Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, AcOEt, 10% вод. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. *b* – реакция с *N,N*-диацетилсиалилхлоридом **8**. Реагенты и условия: 1) Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, AcOEt, 10% аq Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 2) MeONa, MeOH; 3) Ac<sub>2</sub>O, Py.



**Рис. 10.** Схема проточного реактора, использованного для проведения гликозилирования фенолов в условиях межфазного катализа (схема б). В качестве миксера использовался либо Т-миксер, либо миксер модели Comet X-01. Стрелками показано направление потока. *f* – скорость потока.

Чтобы разобраться с влиянием способа смешения на результат реакции, варьировали скорость потока и тип миксера (табл. 3). При повторении реакции в потоке с Т-миксером вместо Comet X-01 выход составил 33%, что сопоставимо с полученным ранее результатом, но стереоселективность заметно выросла ( $\alpha/\beta = 13.3 : 1$ ). Известно, что растворитель оказывает влияние на стереоселективность гликозилирования [251]. В нашем случае при замене в этом эксперименте растворителя с этилацетата на CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> стереоселективность упала обратно ( $\alpha/\beta = 7.6 : 1$ ), но выход вырос до 49%. Следующая серия экспериментов заключалась в варьировании скорости потока при использовании в качестве миксера Comet

X-01 и этилацетата в качестве растворителя (условия, в которых феномен изменения стереоселективности был обнаружен). При увеличении скорости потока с 2 до 250 мкл/мин выход и стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ) существенно уменьшились 36% до 11% и с 6.2 : 1 до 1.9 : 1 соответственно. Однако при дальнейшем увеличении скорости до 1000 мкл/мин выход снова возрос до 37%, а стереоселективность – до 3.8 : 1. Полученные результаты говорят о сложной зависимости исследуемой реакции от условий смешения реагентов.

**Таблица 3.** Влияние скорости потока, типа миксера и природы растворителя на результат гликозилирования фенола **7a** *N*-ацетилсиалилхлоридом **5<sup>a</sup>**.

Тип миксера	Скорость потока, мкл/мин <sup>b</sup>	Время, мин <sup>c</sup>	Конверсия <b>5</b> , % <sup>d</sup>	Выход <b>10</b> % <sup>d</sup>	$\alpha/\beta$ <sup>d</sup>
Comet X-01	2	221.2	100	36 <sup>[d]</sup>	6.2:1
T-миксер	2	196.3	98	33	13.3:1
T-миксер	2 <sup>[e]</sup>	196.3	100	49	7.6:1
Comet X-01	10	44.3	89	24	2.9:1
Comet X-01	50	8.9	72	16	2.2:1
Comet X-01	250	1.8	78	11	1.9:1
Comet X-01	1000	0.4	74	37	3.8:1

<sup>a</sup> Условия реакции: *N*-ацетилсиалилхлорид **7** (1 экв.), 4-(3-хлорпропокси)фенол **9a** (2 экв.), AcOEt, Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (1 экв.), 10% вод. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (см. также схему 10 и рис. 10). <sup>b</sup> Скорость, с которой шприцевой насос выдавливает жидкость из шприцов. После слияния двух потоков скорость удваивается. <sup>c</sup> Время реакции, с момента смешения реагентов до выхода их из проточного реактора. <sup>d</sup> Конверсия исходного хлорида **7**, выход арилсиалозида **10** и его аномерное соотношение ( $\alpha/\beta$ ) были определены из анализа спектров ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) обработанных реакционных смесей с использованием *n*-динитробензола ( $\delta$  8.43 м. д.) в качестве внутреннего стандарта; использовались интегральные интенсивности сигналов  $\alpha$ -H-3eq ( $\delta$  2.69 м. д., **19 $\alpha$** ),  $\beta$ -H-3eq ( $\delta$  2.65 м. д., **10 $\beta$** ) и 2.79 м. д. (**7**). <sup>e</sup> В качестве растворителя использовали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Недавно было продемонстрировано [224, 252], что *N,N*-диацетилсиалилхлорид **8** с двумя ацетильными группами при N-5 [253] является значительно более реакционноспособным, чем исходный *N*-ацетилсиалилхлорид **7**, в реакциях гликозилирования, включая гликозилирование, проводимое в аналогичных условиях (Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, AcOEt, 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) [224]. Было показано, что эта повышенная реакционная способность была обусловлена образованием более рыхлых супермеров сиалил-донора в растворах **8** (о чем свидетельствует динамическое рассеяние света растворами **7** и **8** в насыщенном водой AcOEt) [224]) с повышенной доступностью отдельных молекул для

атаки нуклеофилом. Тогда в качестве гликозил-донора для исследуемой реакции был взят *N,N*-диацетилсиалилхлорид **8**. Реакцию проводили в колбе (23 ч) и в потоке (2 мкл/мин, время контакта – 6 ч) (табл. 4, стр. 3, 4). При этом после остановки реакции реакционная смесь подвергалась дополнительной обработке для удаления одной из ацетильных групп с азота, что упрощало её анализ с помощью спектроскопии ЯМР. Оказалось, что в колбе выход составил 40%, при том, что среди продуктов был обнаружен только арилгликозид  $\alpha$ -конфигурации при полном отсутствии  $\beta$ -изомера. В потоке же выход составил 30%, а стереоселективность снова снизилась ( $\alpha/\beta = 4.2 : 1$ ), что сопоставимо с результатом для сиалил-донора **7**.

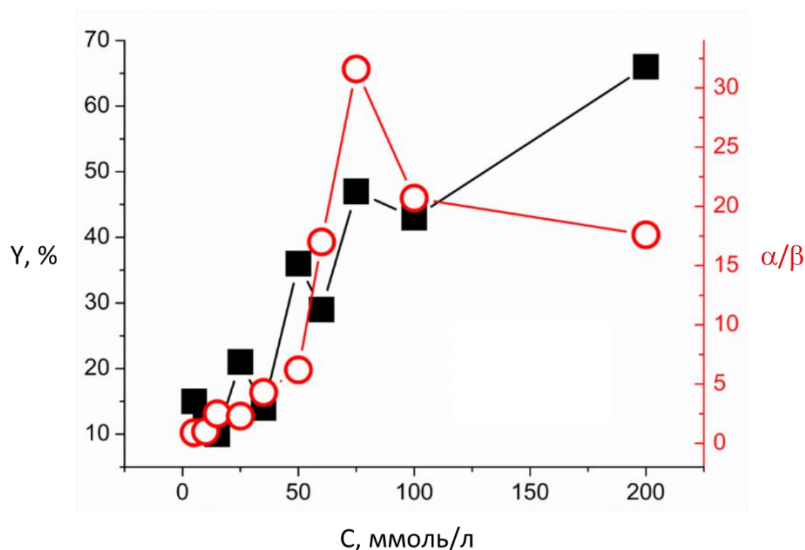
**Таблица 4.** Гликозилирование в потоке и в колбе различных фенолов *N*-ацетилсиалилхлоридом **7** и *N,N*-диацетилсиалилхлоридом **8**.

№ п/п	Способ проведения реакции	Гликозил-донор	Фенол	Продукт	Выход, %	$\alpha/\beta$
1	В потоке	<b>7</b>	<b>9a</b>	<b>10</b>	36	6.2:1
2	В колбе	<b>7</b>	<b>9a</b>	<b>10</b>	13	только $\alpha$
3	В потоке	<b>8</b>	<b>9a</b>	<b>10</b>	30	4.2:1
4	В колбе	<b>8</b>	<b>9a</b>	<b>10</b>	40	только $\alpha$
5	В потоке	<b>7</b>	<b>9b</b>	<b>11</b>	86	6.3:1
6	В колбе	<b>7</b>	<b>9b</b>	<b>11</b>	22	только $\alpha$
7	В потоке	<b>7</b>	<b>9c</b>	<b>12</b>	45	3.1:1
8	В колбе	<b>7</b>	<b>9c</b>	<b>12</b>	16	только $\alpha$
9	В потоке	<b>7</b>	<b>9d</b>	<b>13</b>	5	только $\alpha$
10	В колбе	<b>7</b>	<b>9d</b>	<b>13</b>	6	только $\alpha$
11	В потоке	<b>7</b>	<b>9e</b>	<b>14</b>	16	только $\alpha$
12	В колбе	<b>7</b>	<b>9e</b>	<b>14</b>	17	только $\alpha$
13	В потоке	<b>7</b>	<b>9f</b>	<b>15</b>	7	только $\alpha$
14	В колбе	<b>7</b>	<b>9f</b>	<b>15</b>	25	только $\alpha$

Далее для того, чтобы прояснить роль гликозил-акцептора, были проведены реакции в этих же условиях с различными фенолами и в потоке, и в колбе (табл. 4). При использовании 4-(2-хлорэтокси)фенола (**9b**), отличающегося от изначально используемого фенола **9a** отсутствием одной  $\text{CH}_2$ -группы, и *m*-метоксифенола (**9c**) в колбе выход составил

22% и 16% соответственно, с образованием только одного  $\alpha$ -арилсиалозида ( $^3J_{C-1,H-3ax} = 6.4$  Гц для 4-(2-хлорэтокси)фенилсиалозида **11a** и 6.2 Гц для 4-метоксифенилсиалозида **12a**), как и ранее (табл. 4, стр. 6, 8). В потоке выход этих реакций составил 86% и 45%, а стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ) – 6.3 : 1 и 3.1 : 1 соответственно (табл. 4, стр. 5, 7). При этом использование в качестве гликозил-акцепторов фенолов, не содержащих *n*-алкоксигруппу, таких как *n*-метилфенол (**9d**), *n*-бромфенол (**9e**) и *n*-нитрофенол (**9f**), в потоке и в колбе приводит к образованию только  $\alpha$ -изомера (табл. 4, стр. 9-14,  $^3J_{C-1,H-3ax} = 6.4$  Гц для 4-метилсиалозида **13a**, 6.3 Гц для 4-бромфенилсиалозида **14a** и 6.2 Гц для 4-нитрофенилсиалозида **15a**). В случае фенола **9d** выход и в потоке, и в колбе составил ~ 6%, в случае **9e** – 17%, а в случае **9f** в потоке – 7%, а в колбе – 25%. Отличие выходов в потоке и в колбе для *n*-нитрофенола **9f** связано с выпадением продукта реакции в осадок, что в проточном реакторе приводит к забиванию капилляров. Таким образом, если в качестве гликозил-акцептора взять *n*-алкокси-замещенный фенол, то способ смешения реагентов (в потоке или в колбе проводится реакция) будет оказывать сильное влияние на стереоселективность процесса.

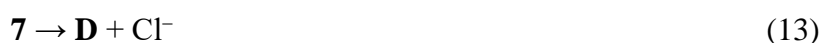
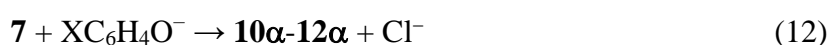
Для прояснения роли концентрации в найденном феномене исследовали реакцию гликозилирования 4-(3-хлорпропокси)фенола **9a** *N*-ацетилсиалилхлоридом **7** в потоке (микромиксер Comet X-01,  $Vu_4NHSO_4$ , AcOEt, 1 М  $Na_2CO_3$ ), варьируя концентрацию гликозил-донора при неизменном соотношении реагентов (рис. 11, таблица 19). При концентрациях 5 и 10 ммоль/л стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ) гликозилирования составила 0.9 : 1 и 1 : 1 соответственно (выход – 15% и 12% соответственно), то есть, реакция была совершенно неселективная, а выход – низким. Можно сказать, глядя на наблюдаемую стереоселективность, что реакция идет по  $S_N1$ -подобному маршруту. При дальнейшем увеличении концентрации до 50 ммоль/л стереоселективность постепенно увеличивается вплоть до 6.2 : 1, а выход – до 36%, то есть реакция становится более селективной, а выход увеличивается. Но при дальнейшем увеличении концентрации ( $\geq 60$  ммоль/л) неожиданно и скачкообразно стереоселективность увеличивается до  $\alpha/\beta \geq 17 : 1$  (это указывает на то, что реакция идет по  $S_N2$ -подобному маршруту) и выход растет вплоть до 66%, то есть реакция становится селективной, а выход – высоким. Таким образом, изменяя лишь концентрацию реагентов, удалось добиться переключения механизма между  $S_N1$ -подобным и  $S_N2$ -подобным маршрутами и изменить выход реакции в несколько раз.

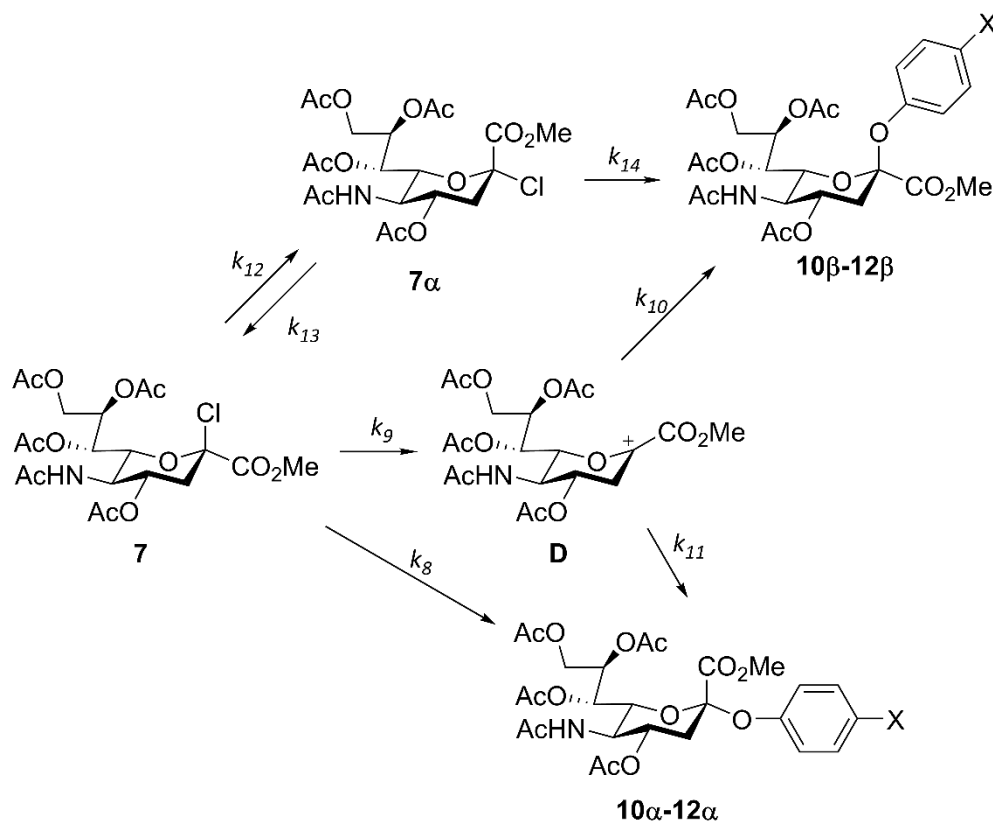


**Рис. 11.** Зависимость выхода (■, Y, %) стереоселективности (○, α/β) от концентрации (C, ммоль/л) *N*-ацетилсиалилхлорида **7** реакции гликозилирования 4-(3-хлорпропокси)фенола **9a** (схема 10).

### 3.3.1. Механизм и кинетическая модель сиалилирования *n*-алкоксифенолов

По аналогии с рассмотрением механизма и кинетической модели для реакции арабинозилбромида **5** в разделах 3.2.4 и 3.2.5 можно рассмотреть их и для реакции сиалилирования *n*-алкоксифенолов (схема 10), чтобы объяснить наблюдаемую зависимость (рис. 11). Во-первых, β-сиалилхлорид **7** может непосредственно превращаться в α-арилгликозид (**10α-12α**) по S<sub>N</sub>2-подобному маршруту (схема 11). Во-вторых, может реализоваться S<sub>N</sub>1-подобный маршрут с образованием гликозил-катиона **D**, который может равновероятно дать α- или β-продукт. В-третьих, при взаимодействии β-сиалилхлорида **7** с хлорид-анионом может образовываться α-сиалилхлорид **7α**, который также может претерпевать превращение по S<sub>N</sub>2-подобному маршруту и превращаться в β-арилгликозиды **10β-12β** (сценарий Кёртина–Гаммета). Отдельно было показано, что в случае возможного локального закисления органической фазы реакционной массы в результате образования HCl продукт гликозилирования не образуется (см. раздел 4.10.5), а α-арилсиалозид не изомеризуется в β-сиалозид (см. раздел 4.10.4). Соответственно, кинетическая модель, расчеты которой осуществлялись с использованием CHEMSIMUL — программного пакета для численного моделирования химической кинетики [245], содержала следующие уравнения (12)–(18) с константами скорости k<sub>8</sub>–k<sub>14</sub> соответственно:

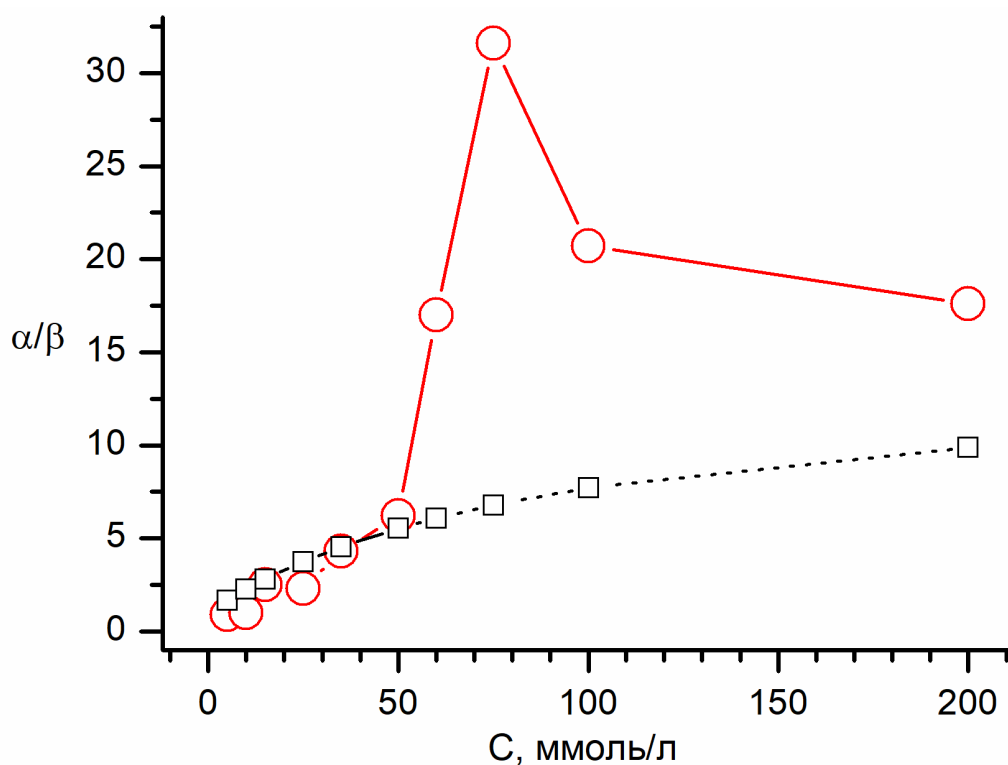




**Схема 11.** Предполагаемый механизм гликозилирования фенолов β-сиалилхлоридом **7**, использованный для моделирования.

Для процессов, аналогичных таковым для реакции арабинозилбромида, рассмотренной выше (механизм В), соответствующих уравнениям (12), (16), (17) и (18) были взяты показавшие себя оптимальными константы скорости:  $k_8 = k_1 = 10 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $k_{12} = k_5 = 0.17902 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $k_{13} = k_6 = 3.1243 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $k_{14} = k_7 = 2.04 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$  соответственно. Значения констант  $k_{10}$  и  $k_{11}$ , соответствующие реакции нуклеофила с гликозил-катионом, были приняты равными  $100 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$ , что должно было показать крайне высокую скорость данного процесса по сравнению с другими. При подборе оптимального значения  $k_9$  выяснилось, что если допустить отсутствие возможности образования катиона **D** ( $k_9 = k_{10} = k_{11} = 0$ ), то практически полностью пропадает зависимость стереоселективности ( $\alpha/\beta$ ) от концентрации. Оптимальное значение  $k_9$ , при котором рассчитанная стереоселективность принимала значения тех же порядков, что и полученная

в эксперименте, оказалось  $0.1 \text{ с}^{-1}$ . При этом с увеличением концентрации рассчитанная  $\alpha$ -селективность реакции увеличивается, что согласуется с экспериментальными данными (таблица 18) При Уменьшении  $k_8$  стереоселективность при концентрации 5 ммоль/л приближается к 1, а при  $k_8 = 0$  с ростом концентрации начинает доминировать  $\beta$ -продукт. Для увеличения крутизны зависимости  $\alpha/\beta$  от концентрации было предложено увеличить все константы скорости, кроме  $k_1$ , отвечающей за образование катиона **D**, в 10 раз. В результате получен набор констант ( $k_8 = 5 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_9 = 0.1 \text{ с}^{-1}$ ,  $k_{10} = 1000 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_{11} = 1000 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_{12} = 1.7902 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_{13} = 31.243 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_{14} = 20.4 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ), удовлетворительно описывающий зависимость стереоселективности реакции от концентрации в диапазоне концентраций 5–50 ммоль/л (рис. 12). Дальнейшее скачкообразное увеличение селективности, наблюдаемое экспериментально, выходит за рамки данной кинетической модели (рис. 12, черная пунктирная линия).



**Рис. 12.** Сравнение рассчитанной ( $\square$ ) стереоселективности ( $\alpha/\beta$ ) и экспериментальных данных ( $\circ$ ) для реакции гликозилирования 4-(3-хлорпропокси)фенола **9a** при концентрациях 5–200 ммоль/л. Пунктиром показан участок рассчитанной стереоселективности, не отражающий скачкообразного характера роста селективности, наблюдаемой в химических экспериментах.

### 3.4. Механизм гликозилирования в контексте супрамерного подхода

Современные представления о механизме гликозилирования не дают внятного объяснения описанным выше феноменам, таким как зависимость стереоселективности реакции от скорости потока или концентрации. Для описания таких явлений мы предлагаем использовать супрамерный подход к описанию реакций, предложенный ранее в лаборатории химии углеводов №21 ИОХ РАН [2]. Этот подход предполагает рассмотрение реакций с учетом наличия в реакционной массе супрамеров (супрамолекулярных агрегатов молекул) – областей сгущения молекул растворенных веществ, что согласуется с современными физическими исследованиями большого набора водных и неводных растворов, в ходе которых подобные частицы регулярно наблюдались [194-196, 198, 201, 209-210, 254-255]. Согласно этому подходу истинными реагирующими частицами являются не «изолированные» молекулы, а молекулы в составе супрамеров. Если предположить, что хотя бы один из реагентов образует супрамеры, состоящие из молекул практически исключительно этого вещества и, возможно, растворителя, тогда структура таких супрамеров может играть решающую роль в механизме реакции. С одной стороны, если диффузия другого реагента внутрь таких супрамеров затруднена (супрамеры плотные, что можно ожидать в том случае, когда растворитель «плохой», пользуясь терминологией из химии полимеров), то молекулы в кóре супрамеров реагировать по данному маршруту не смогут, и мы будем наблюдать неполную конверсию исходного и/или низкие выходы целевого продукта. С другой стороны, если реагируют молекулы на поверхности супрамеров, то способ их презентации на поверхности может влиять на стереоселективность реакции.

Рассмотрим, к примеру, реакцию гликозилирования по  $S_N1$ -подобному маршруту (схема 12). Такой механизм предполагает образование гликозил-катиона, который подвергается атаке нуклеофила с образованием аномерной смеси в соотношении 1:1 (в идеальном случае). Однако такое соотношение наблюдается буквально в единичных случаях, основная же масса литературных примеров значительно от него отклоняется. Это часто списывают на протекание параллельно конкурирующей реакции по  $S_N2$ -подобному механизму, хотя есть немало примеров, когда основным продуктом обладает той же конфигурацией аномерного центра, что и исходный. По другой популярной версии активированная форма гликозил-донора может менять конфигурацию аномерного центра, что может приводить к  $\alpha$ - и  $\beta$ -продуктам. В этом случае предполагается, что «голового»

гликозил-катиона не существует, а аномерный состав продуктов определяется только равновесием взаимопревращения  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм активированного гликозил-донора.

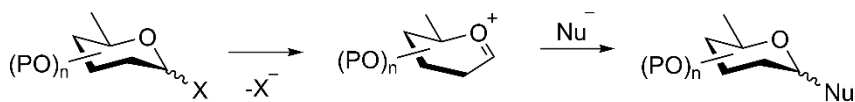


Схема 12. Механизм реакции гликозилирования по  $S_N1$ -подобному маршруту.

Супрамерный подход предлагает альтернативное объяснение, не противоречащее указанным выше версиям, но их дополняющее. На поверхности супрамеров образующиеся активированные формы гликозил-донора или гликозил-катионы могут располагаться таким образом, что атака нуклеофила затруднена с одной из сторон (схема 13), что приводит к образованию преимущественно одного изомера. Возможны и другие граничные случаи, когда для атаки нуклеофила доступны и  $\alpha$ -, и  $\beta$ -сторона, что приводит как раз к соотношению аномеров 1:1, либо недоступны обе, что препятствует реагированию таких поверхностных молекул и способствует уменьшению выхода.

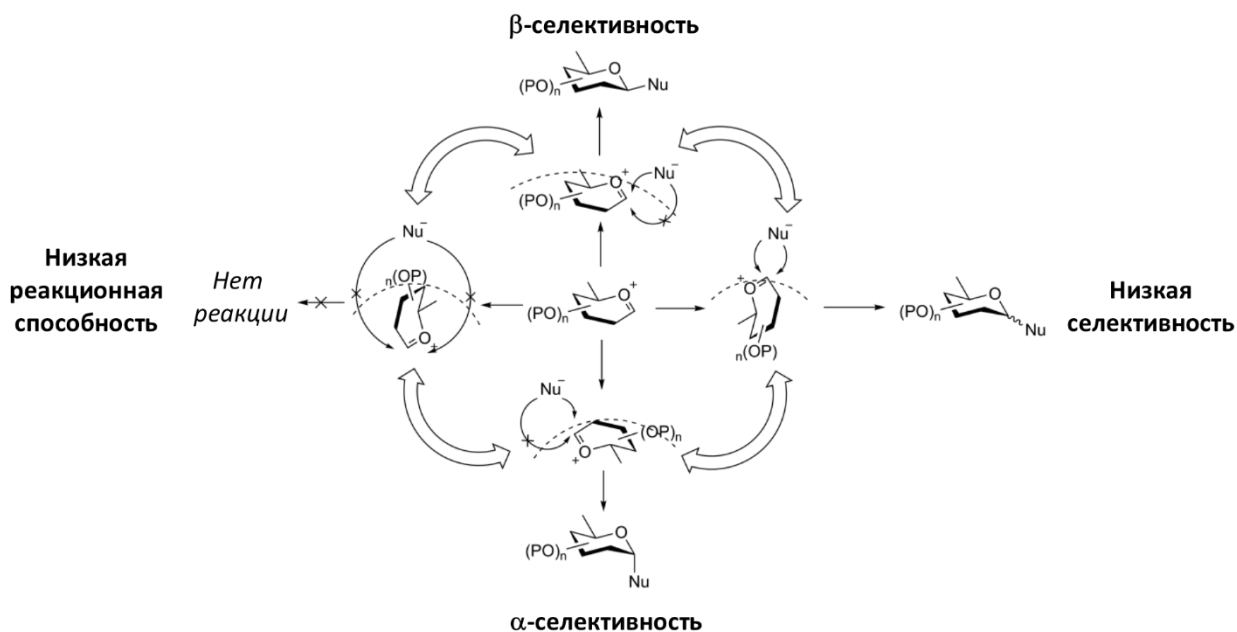
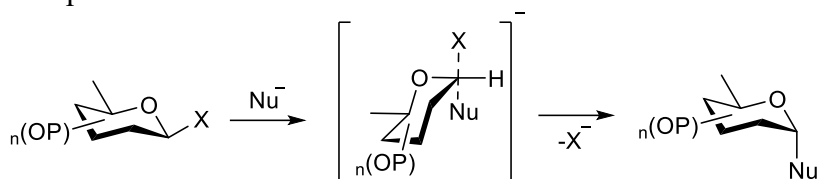
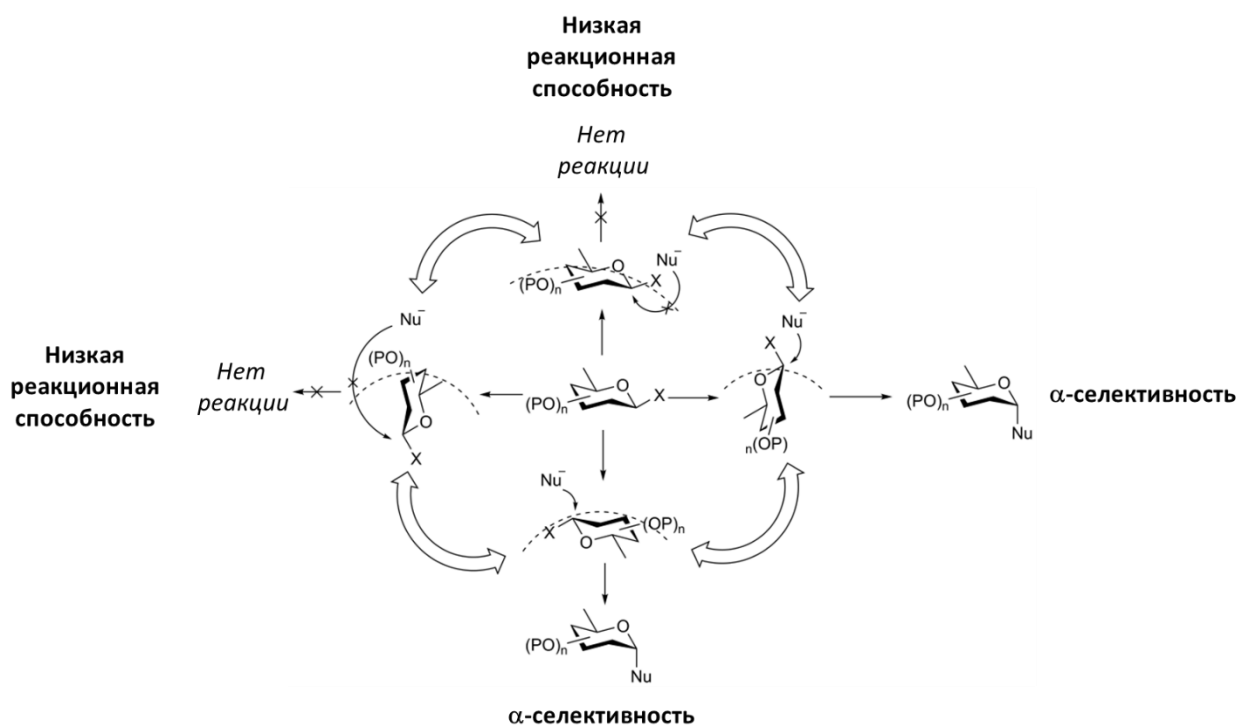


Схема 13. Пути реакции гликозилирования, протекающей по  $S_N1$ -подобному маршруту, на примере реакции, идущей через образование гликозил-катиона. В зависимости от способа экспонирования гликозил-катиона на поверхности супрамера изменяется доступность для атаки нуклеофила с  $\alpha$ - и/или  $\beta$ -стороны, что отражается на реакционной способности гликозил-донора и стереоселективности реакции. Пунктирная линия показывает условную границу поверхности супрамера, сквозь которую проникновение частиц извне значительно затруднено. Полые стрелки символизируют бесконечное многообразие промежуточных вариантов расположения молекул на поверхности супрамеров между четырьмя рассмотренными граничными вариантами, которые могут реализовываться в различных условиях.

Важно, что в каждом конкретном случае (при заданных условиях проведения реакции) существует вполне определенный набор супрамеров с различной ориентацией молекул на поверхности.

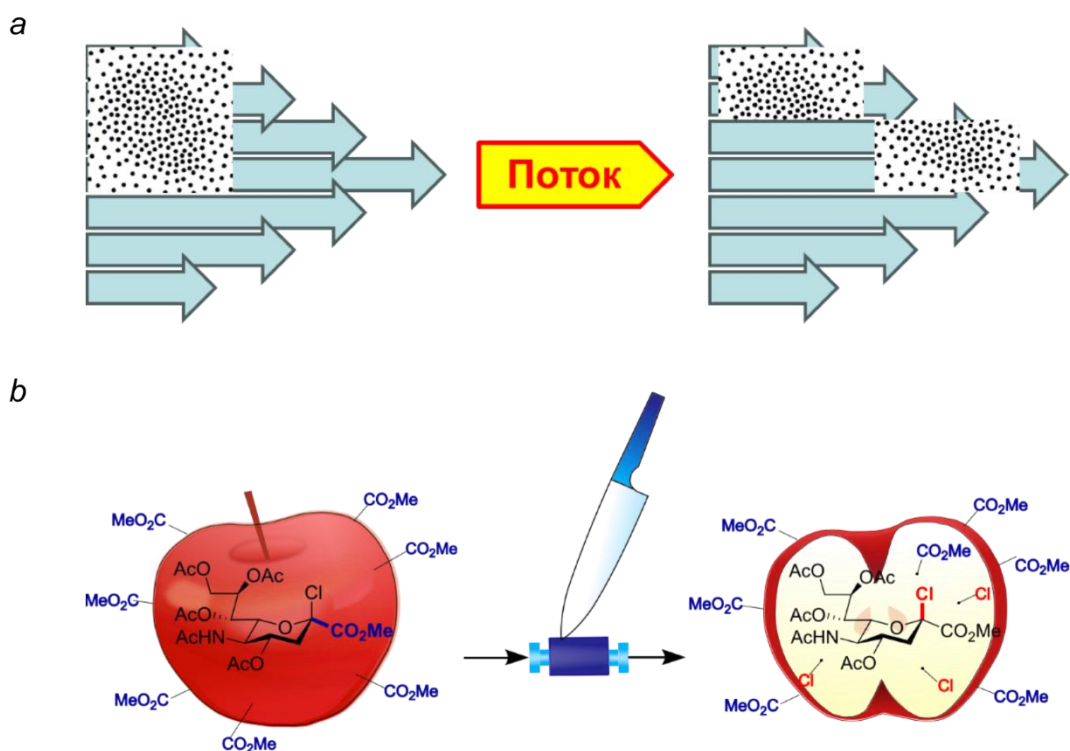


**Схема 14.** Механизм реакции гликозилирования гликозил-донором с  $\beta$ -конфигурацией аномерного центра по  $S_N2$ -подобному маршруту.



**Схема 15.** Пути реакции гликозилирования гликозил-донором с  $\beta$ -конфигурацией аномерного центра, протекающей по  $S_N2$ -подобному маршруту. В зависимости от способа презентации молекул гликозил-донора на поверхности супрамера изменяется доступность для атаки нуклеофила с  $\alpha$ -стороны, что отражается на реакционной способности гликозил-донора. Пунктирная линия показывает условную границу поверхности супрамера, сквозь которую проникновение частиц извне значительно затруднено. Полые стрелки символизируют бесконечное многообразие промежуточных вариантов расположения молекул между четырьмя рассмотренными граничными вариантами.

Аналогичные рассуждения уместны и при рассмотрении  $S_N2$ -подобного маршрута гликозилирования (схема 14), но с учетом принципиальной возможности атаки нуклеофила только с одной из сторон. В результате либо образуется один из аномеров, либо реакция не идет (схема 15). Таким образом, предположение, что реакция идет по  $S_N1$ -подобному маршруту, позволяет описывать большее количество феноменов, и далее мы будем исходить из этого предположения.



**Рис. 13.** Схематичное представление о происходящих при воздействии определенного режима течения изменениях, связанных с поверхностью супрамера. *a* – если градиент скоростей при ламинарном режиме течения в капилляре достаточно резкий, а размер супрамера достаточно большой, то различные участки последнего движутся с разными скоростями, что приводит к разрыву супрамера, подобно тому, как разрезается яблоко (*b*). Внутри же (*b*) молекулы организованы иначе, чем на поверхности супрамера, что показано на примере молекулы *N*-ацетилсиалилхлорида **7**. На новообразованных поверхностях открываются новые возможности для атаки нуклеофила.

Способ организации поверхности супрамеров, а значит и результат химической реакции, в каждом конкретном случае (если речь идет о проточном реакторе) может зависеть от таких параметров как скорость потока и дизайн миксера, то есть от режима течения. Все дело в том, что скорости движения различных макроскопических элементов потока различаются. Это так для ламинарных потоков, для которых хорошо известна параболичность профиля распределения скорости жидкости, что связано с доминированием сил трения: скорости потока в центре капилляра и у его стенки существенно различаются. Аналогично для турбулентных потоков, где угловые скорости элементов вихря, расположенных на различном расстоянии от оси вращения, различаются. Эти различия скоростей приводят к тому, что супрамеры реагентов, имеющие соизмеримые размеры, будут испытывать так называемое напряжение сдвига, что может привести к их разрушению (рис. 13, *a*) и образованию новых супрамеров с новыми химическими свойствами. При смешении реагентов возникающие напряжения сдвига разрывают

супрамеры, что приводит к их фрагментации. Поток как бы «режет» [131] супрамеры на части (рис. 13, *b*).

### 3.5. Супрамерный подход к объяснению наблюдаемых феноменов

Пользуясь приведенными выше рассуждениями, можно попытаться объяснить связанные с гликозилированием феномены, наблюдаемые в данной работе, пользуясь супрамерным подходом к описанию реакций [2], разработанным в лаборатории №21 ИОХ РАН.

Рассмотрим резкое снижение реакционной способности глико-оксазолина (см. раздел 3.1) при низких скоростях потока ( $\leq 0.04$  мл/мин, см. рис. 2). Этот феномен может быть объяснен тем, что при таком режиме течения супрамеры [105] перестраиваются таким образом, что начинают доминировать супрамеры типа  $\{1\}^{IV}$ , в которых оксазолиновый цикл и аномерное положение не доступны для контакта с реагентами (схема 16, *d*). Доминирование же гликала **4** среди продуктов реакции при средних скоростях потока (0.1-0.2 мл/мин) можно объяснить преобладанием при данном режиме течения супрамеров типа  $\{1\}^{III}$  (схема 16, *c*) в которых атом азота доступен для реакции с кислотой, а атака нуклеофилом аномерного центра невозможна.

При рассмотрении реакции превращения арабинозилбромида **5** в арабинозилфосфат **6** (схема 2) ситуация несколько усложняется, так как ацильная группа рядом с аномерным центром может стабилизировать образующийся гликозил-катион с образованием ацилоксониевого иона, направляя реакцию в сторону образования только  $\alpha$ -продукта и делая атаку нуклеофила с  $\beta$ -стороны невозможной (схема 17). Таким образом, наблюдаемое при изменении режима смешения реакционного раствора (при переходе от колбы к потоку) уменьшение конверсии исходного гликозилбромида **5** (рис. 6, *c* и *d*) можно объяснить тем, что в потоке становится существенно больше супрамеров типа  $\{5\}^{IV}$  (схема 17, *d*) или типа  $\{5\}^{II}$  (схема 17, *b*), если допустить, что взаимодействие ацильной группы (в соответствии с общепринятыми представлениями) с соседним катионным центром носит обязательный характер. Высокая стереоселективность при концентрации  $<20$  ммоль/л объясняется доминированием супрамеров типа  $\{5\}^{III}$  (схема 17, *c*), или типа  $\{5\}^I$  (схема 17, *a*), если допустить, что гликозил-катион представлен в незначительных количествах. Но важно отметить, что наличие гликозил-катиона (для супрамеров типа  $\{5\}^I$  и  $\{5\}^{II}$ ) – единственный источник  $\beta$ -изомера, который наблюдается среди продуктов реакции. При более высоких концентрациях стереоселективность падает, что, вероятно, связано с таким изменением

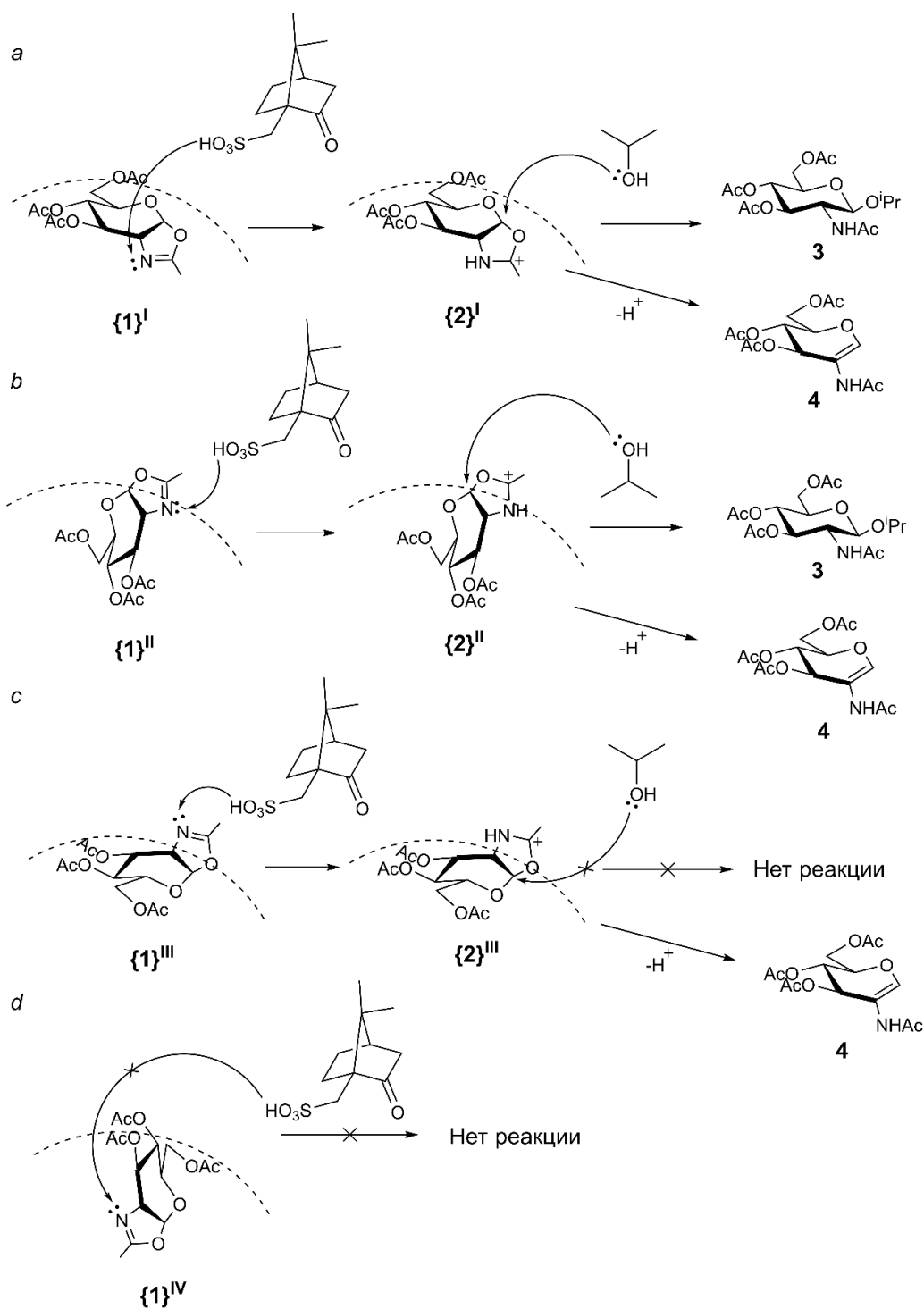
структуры поверхности супрамеров, при котором увеличивается возможность образования  $\beta$ -изомера, что возможно только при наличии гликозил-катиона и реализуется в случае наличия супрамеров типов  $\{5\}^I$  и  $\{5\}^{II}$ .

При получении арилсиалозида **10a** из сиалилхлорида **7** (схема 10) с использованием микромиксера Comet X-01 изменение скорости потока в диапазоне от 2 до 1000 мкл/мин изменяло стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ), которая достигала минимума – 1.9 : 1 – при 250 мкл/мин. Вероятно, при этой скорости потока преобладают супрамеры типа  $\{7\}^I$ , в результате чего стереоселективность снижалась. При увеличении скорости потока до 1000 мкл/мин или снижении до 2 мкл/мин стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ) вырастала до 6.2 : 1 и 3.8 : 1, что, вероятно, было результатом увеличения в реакционной смеси доли супрамеров типа  $\{7\}^{II}$ , реагирующих  $\alpha$ -стереоселективно.

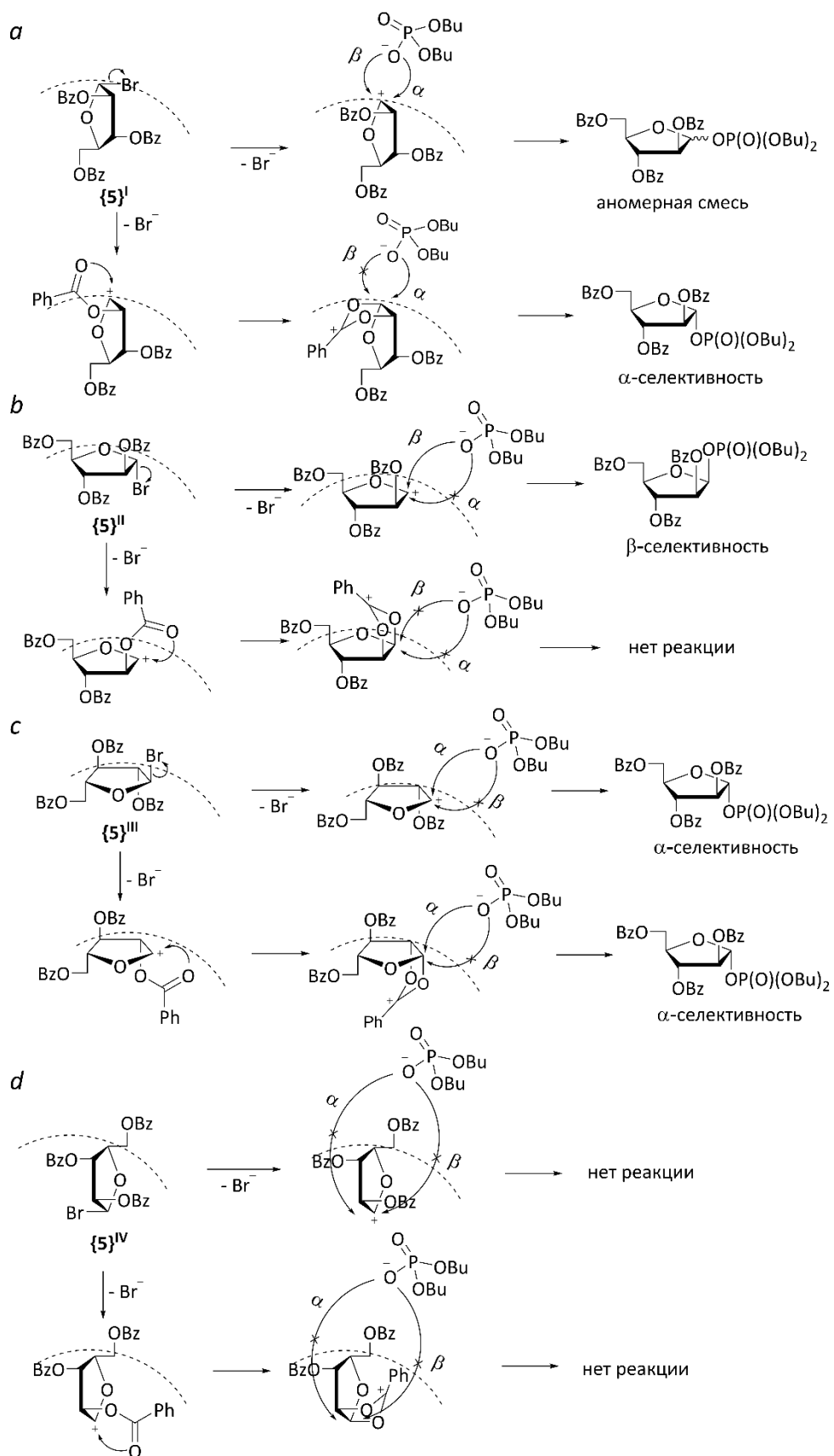
Также изменение концентрации влияло на стереоселективность и выход этой реакции (рис. 11) [247]. Рассуждая аналогично, можно заключить, что при низкой концентрации ( $\leq 50$  ммоль/л) оба аномера образовывались в существенных количествах, что указывает либо на супрамеры типа  $\{7\}^I$  (схема 18, *a*), где аномерный центр доступен для атаки нуклеофила с обеих сторон, либо на значимые количества супрамеров типов  $\{7\}^{II}$  и  $\{7\}^{III}$  (схема 18, *b* и *c*). При увеличении концентрации супрамеров типа  $\{7\}^{II}$  становится существенно больше, что приводит к резкому росту стереоселективности.

Остается неясным, почему для этой реакции такая низкая стереоселективность в потоке проявляется только при использовании *n*-алкокси-замещенных фенолов в качестве гликозил-акцепторов. Можно лишь предположить, что эти гликозил-акцепторы являются активными участниками процесса формирования структуры супрамеров. Такая возможность есть хотя бы потому, что при проведении реакции в потоке гликозил-донор (сиалилхлорид **7** или **8**) и фенол растворяли совместно (см. раздел 4.10.2).

Таким образом, использование супрамерного подхода позволяет обсуждать влияние таких факторов, как скорость потока и тип миксера, на выход, конверсию и стереоселективность реакции.

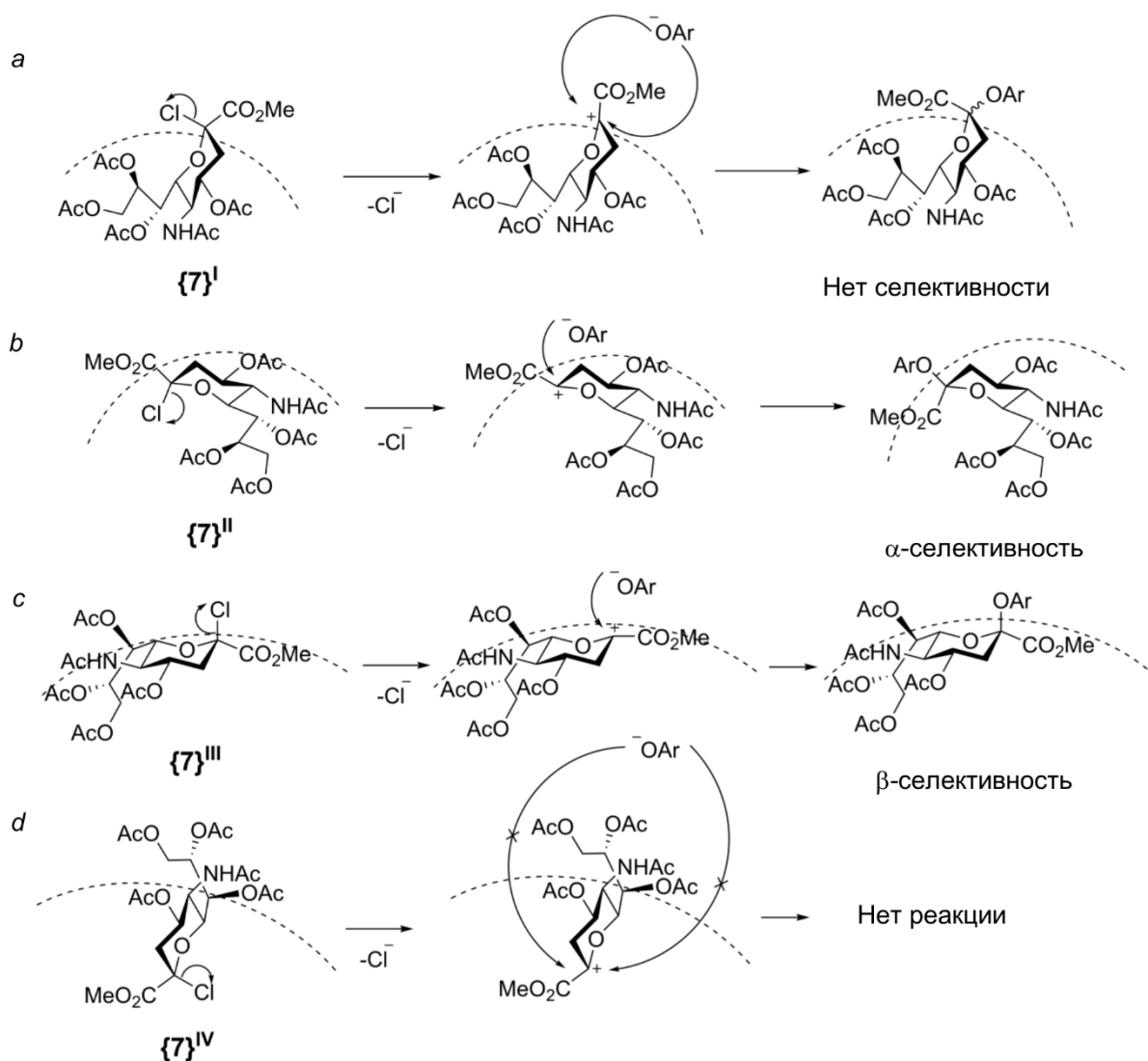


**Схема 16.** Различная доступность реакционных центров молекулы глюко-оксазолина **1** при разных вариантах расположения молекул на поверхности супрамеров (обозначенной пунктирной линией). Предполагается, что диффузия молекул через поверхность супрамера внутрь сильно затруднена. *a*, *b* – атом азота доступен для протонирования, а аномерный центр – для атаки нуклеофила, могут образоваться оба продукта. *c* – атом азота доступен для протонирования, но аномерный центр недоступен для атаки нуклеофила, может образоваться только гликаль **4**. *d* – атом азота недоступен для протонирования, протекание реакции и образование продуктов невозможно.



**Схема 17.** Результат реакции гликозилбромида **5** с дибутилфосфатным нуклеофилом (схема 2) в зависимости от презентации молекул арабинозилбромида **5** на поверхности супрамеров (обозначенной пунктирной линией). Предполагается, что диффузия молекул через поверхность супрамера внутрь сильно затруднена. *a* – доступна для атаки нуклеофила либо только  $\alpha$ -сторона,

либо обе стороны, если гликозил-катион представлен в значительном количестве. *b* – либо, если гликозил-катион представлен в значительном количестве, только  $\beta$ -сторона доступна для атаки нуклеофила, либо протекание реакции невозможно. *c*, *d* – независимо от соучастия ацильной группы при C-2 может образоваться только  $\alpha$ -изомер или реакция невозможна соответственно.



**Схема 18.** Возможная презентация молекул *N*-ацетилсиалилхлорида **5** на поверхности супрамеров (обозначенной пунктирной линией). Предполагается, что диффузия молекул через поверхность супрамера внутрь сильно затруднена. *a* – возможна атака нуклеофила и с  $\alpha$ -, и с  $\beta$ -сторонами аномерного центра, что приводит к неселективной реакции. *b*, *c* – только соответственно  $\alpha$ - или  $\beta$ -сторона доступна для атаки, в результате растет  $\alpha$ - или  $\beta$ -селективность реакции соответственно. *d* – аномерный центр недоступен для атаки, выход реакции и конверсия исходного гликозил-донора уменьшается.

## 4. Экспериментальная часть

### 4.1. Реактивы и оборудование

Реакции проводили с использованием коммерчески доступных реагентов (Aldrich, Fluka). Дибутилфосфорную кислоту ((BuO)<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>H, DBP, Aldrich, ≥ 97.0 %) и ацетилбромид (Fluka, ≥ 98.0 %) использовали без дополнительной очистки. Безводные растворители готовили по стандартным методикам [256]. Дихлорэтан перегоняли над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и CaH<sub>2</sub>, хранили над молекулярными ситами (4 Å) в атмосфере аргона. Безводный 1,2-дихлорэтан (DCE) перегоняли в атмосфере аргона над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и затем над CaH<sub>2</sub>, хранили над молекулярными ситами 4 Å в атмосфере аргона. Пропан-2-ол перегоняли под аргоном над CaO, хранили над молекулярными ситами 4 Å в атмосфере аргона. Безводный этилацетат (AcOEt) перегоняли в атмосфере аргона над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и хранили над молекулярными ситами 4 Å в атмосфере аргона. Безводный метанол перегоняли над Mg(OMe)<sub>2</sub> и хранили над молекулярными ситами 3 Å в атмосфере аргона. Для хроматографии и обработки реакционных смесей использовали перегнанные растворители.

Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле 40–63 мкм (Merck). Для ВЭЖХ использовали колонку Силасорб 600 (силикагель, 6 мкм, 10×250 мм), градиентные хроматографы Gilson 305/306 (Франция), манометрический модуль Rainin (VARIAN, США), смеситель градиента Gilson (Франция), детектор ISCO UA5 (280 нм, США) и АЦП Экохром. ТСХ выполняли на пластинках Kieselgel 60 F254 (Merck) на алюминиевой основе в системах растворителей, приведенных в описании эксперимента (соотношения приведены в объемных частях). Пятна веществ, содержащих углеводы, проявляли нагреванием на плитке (~150 °С), за которым следовало погружение пластинки в раствор 85%-ной H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в 96%-ном EtOH (1:10 по объему) либо в раствор церийаммонийнитрата (10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> в массовом соотношении 1000:50:1 соответственно) и повторное нагревание.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} зарегистрированы на приборах Bruker AM 300 (300.13 и 75.47 МГц, соответственно), Bruker AV 400 (400.16 и 75.48 и 161.99 МГц соответственно) либо Bruker AVANCE 600 (600.13 и 150.92 МГц соответственно). Спектры ЯМР <sup>31</sup>P зарегистрированы на приборе Bruker AV 400 (161.99 МГц). В качестве растворителя для экспериментов ЯМР использовали CDCl<sub>3</sub>. Химические сдвиги ядер <sup>1</sup>H приведены относительно внутреннего стандарта – (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si (δ<sub>H</sub> 0.00 м.д.) или относительно остаточного сигнала CHCl<sub>3</sub> (δ<sub>H</sub> 7.27 м.д.). Химические сдвиги ядер <sup>13</sup>C приведены относительно центрального сигнала растворителя (δ<sub>C</sub> 77.0 м.д.). Химические сдвиги ядер <sup>31</sup>P приведены

относительно сигнала внешнего стандарта – 85 % водного раствора  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $\delta_{\text{P}}$  0.00 м.д.). Сигналы в спектрах ЯМР относили с помощью экспериментов COSY, HSQC, HMBC.

Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электрораспылением, HRESIMS) регистрировали в положительном режиме на масс-спектрометре Bruker micrOTOF II для  $2 \times 10^{-5}$  М растворов в  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Для проведения реакций в проточном реакторе в качестве миксера использовался либо Т-образный переходник («Tee Assembly Tefzel™» (ETFE), 1/16" (IDEX Health & Science LLC, www.idex-hs.com)), либо микромиксер Comet X-01 (PTFE, Techno Applications Co., Ltd., Токуо, Japan), широко использовавшийся ранее для проведения реакций гликозилирования [15-16, 18, 105, 131-132, 140-141, 257-258]. Для продавливания реакционных растворов использовались пластиковые двухкомпонентные шприцы (Becton, Dickinson & Co., цилиндр – полипропилен, поршень – полиэтилен, www.bd.com) объемом 2, 5 и 10 мл в зависимости от объема реакционного раствора, и шприцевой насос модели AL-1200 (World Precision Instruments, www.wpiinc.com, США). Внутренний диаметр всех капилляров (PTFE) проточных реакторов – 1 мм.

## 4.2. Синтез 2-метил-(3,4,6-три-*O*-ацетил-1,2-дидезокси- $\alpha$ -D-глюкопирано)-[2,1-*d*]-2-оксазолина 1

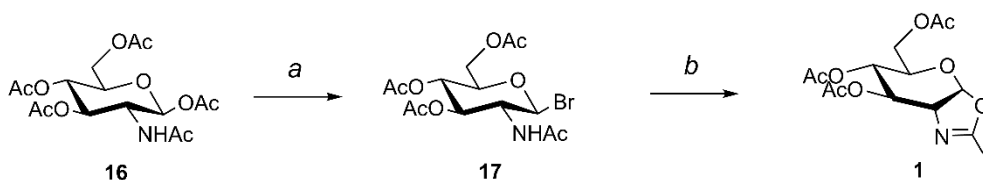


Схема 19. Получение глюко-оксазолина 1. *a* –  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{Br}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , *b* – пиридин.

За основу была взята литературная методика [259]. Для проведения реакции (схема 19) растворяли исходный пентаацетат *N*-ацетилглюкозамина 16 (10.0 г) в  $\text{CHCl}_3$  (100 мл), при охлаждении на ледяной бане ( $\sim 0^\circ\text{C}$ ) по каплям добавляли  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{Br}$  (5 экв., 9.6 мл), затем по каплям прибавляли  $\text{CH}_3\text{OH}$  (4.5 экв., 4.68 мл). Оставляли смесь на 2 сут. без перемешивания. На этой стадии в реакционной смеси образовывался промежуточный продукт 17 ( $R_f(17) = 0.92$ , элюент – этилацетат). Затем при перемешивании на ледяной бане ( $\sim 0^\circ\text{C}$ ) добавляли пиридин (6 экв., 12.44 мл). Спустя 30 мин, на ТСХ было заметно одно пятно продукта. Для экстракции реакционная смесь разбавляли  $\text{CHCl}_3$  (150 мл), промывали дистиллированной вода (250 мл). Водную фазу была повторно промывали хлороформом ( $2 \times 25$  мл). Затем органические фазы упаривали на роторном испарителе при температуре бани  $30^\circ\text{C}$  и соупаривали с толуолом ( $3 \times 20$  мл). Проводили колоночную хроматографию

на силикагеле: объем колонки – 250 мл, элюент – этилацетат. Силикагель наносили взвесью в этилацетате, затем промывали колонку 250 мл 1%-ного раствора  $\text{NEt}_3$  в этилацетате. Фракции, содержащие целевое вещество **1**, сконцентрировали на роторном испарителе, высушили в вакууме масляного насоса (0.3 мбар) в эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение 2 сут. Масса продукта составила 7.32 г, выход – 87%. Контроль процесса осуществляли при помощи ТСХ (элюент – этилацетат,  $R_f(\mathbf{1})=0.45$ ,  $R_f(\mathbf{16})=0.47$ , исходный пентаацетат проявляется только после погружения пластинки в фосфорную кислоту с последующим нагреванием, тогда как продукт **1** проявляется простым нагревом пластинки).

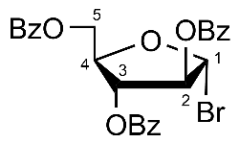
ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц)  $\delta$  5.95 (д,  $J = 7.4$ , 1H, H-1), 5.24 (т,  $J = 2.5$ , 1H, H-3), 4.91 (дд,  $J = 9.3, 1.7$ , 1H, H-4), 4.29 – 4.00 (м, 3H, H-6a, H-6b, H-2), 3.71 – 3.43 (м, 1H, H-5), 2.21 – 1.95 (м, 12H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_3\text{C}(\text{O}))\times 4$ ). Спектр соединения **1** совпадает с опубликованным ранее [260]. См. рис. 1А и 2А Приложения А.

### 4.3. Гликозилирование изопропилового спирта глюко-оксазолином **1** в проточном реакторе

Исследуемую реакцию (схема 1) проводили в проточном реакторе (рис. 1), варьируя используемые модели миксеров и температуру смешения в каждом из них (таблица 1). Типичный состав содержимого каждого шприца (рис. 1): **S1** – 3 мл раствора CSA (25 ммоль/л) и 1 мл аргона; **S2** – 3 мл раствора глюко-оксазолина **1** (60 ммоль/л) и 1 мл аргона; **S3** – 3.5 мл раствора  $\text{Pr}^i\text{OH}$  (180 ммоль/л) и 0.5 мл аргона. В приемную колбу, закрытую септой, добавляли содержащую раствор  $\text{Pr}^i_2\text{NEt}$  (150 мкл, 0.86 мкмоль, 11.5 экв. в расчете на CSA) в  $\text{PhCH}_3$  (2 мл). После завершения продавливания растворов всех реагентов через систему раствор в приемной колбе разбавляли дихлорметаном (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), затем водой (30 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе, остаток сушили 3 ч в вакууме (0.15 мбар), после чего растворяли в  $\text{CDCl}_3$  (0.6 мл) и анализировали с помощью спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Каждый эксперимент проводили однократно. Содержание продуктов **3** и **4** в реакционной смеси (см. рис. 2 и таблица 1) указано в относительных единицах ( $\omega$ ), равных отношению интенсивностей характеристичных пиков в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  изопропилгликозида **3** ( $\delta_{\text{C}}$  62.4 м.д., C-6) и гликала **4** ( $\delta_{\text{C}}$  61.1 м.д., C-6) к интенсивности пика исходного глюко-оксазолина **1** ( $\delta_{\text{C}}$  63.3 м.д., C-6). Сигналы в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ , соответствующие соединениям **1** [260-261], **3** [262] и **4** [260] совпадают с опубликованными ранее.

## 4.4. Получение $\alpha$ - и $\beta$ -арабинозилбромидов **5** и **5 $\beta$**

### 4.4.1 Получение 2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозилбромида (**5**)



**5**

Арабинофуранозилбромид **5** синтезировали согласно опубликованной ранее методике [263]. Продукт был очищен путем кристаллизации (Et<sub>2</sub>O—петролейный эфир, 1:1) и получен в виде белых кристаллов.

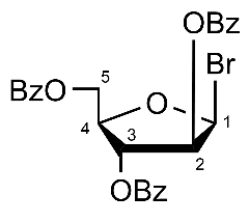
$[\alpha]_D^{21} + 87.9$  (*c*, 1.0, CHCl<sub>3</sub>); т. пл.: 102 °С; лит. [264]  $[\alpha]_D^{21} + 87.9$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>), т. пл. 102.5-103.5 °С.

ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д., *J*, Гц):  $\delta$  4.71 – 4.85 (м, 1H, H-5b), 4.86 – 4.92 (м, 2H, H-4, H-5a), 5.65 (д, 1H, *J*<sub>3,4</sub> = 3.9, H-3), 5.97 (с, 1H, H-2), 6.64 (с, 1H, H-1), 7.21 – 7.47 (м, 4H, Ph), 7.43 – 7.73 (м, 5H, Ph), 7.90 – 8.23 (м, 6H, Ph). (См. рис. 3А Приложения А)

ЯМР <sup>13</sup>C (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.):  $\delta$  62.6 (C-5), 76.6 (C-3), 84.6 (C-2), 85.7 (C-4), 88.5 (C-1), 128.4, 128.5, 128.6, 129.5, 129.8, 129.9, 133.2, 133.8 (Ph), 165.1, 165.7, 166.0 (CO). (См. рис. 4А Приложения А)

(Для ознакомления с двумерными спектрами см. рис. 5А-7А Приложения А)

### 4.4.2. Получение 2,3,5-три-*O*-бензоил- $\beta$ -D-арабинофуранозилбромида (**5 $\beta$** )



**5 $\beta$**

Следуя известной процедуре [263], синтезировали аномерную смесь гликозилбромидов, и **5** был выделен кристаллизацией (см. раздел 4.4.1). Полученный маточный раствор хранился в холодильнике в течение 12 часов. После этого гликозилбромид **5 $\beta$**  наблюдался в виде нитевидных кристаллов, плавающих в растворе, а гликозилбромид **5** - в виде небольших белых кристаллов на поверхности колбы. Гликозилбромид **5 $\beta$**  был собран путем фильтрации из маточного раствора, хотя, несмотря на все меры предосторожности, было взято небольшое количество  $\alpha$ -аномера **5**. Структура

гликозилбромида **5β** была доказана с помощью 1D- и 2D ЯМР-спектроскопии и сравнения со спектрами ЯМР для α-изомера **5**. Согласно ЯМР <sup>1</sup>H, полученный образец **5β**, использованный в эксперименте по аномеризации (см. раздел 4.6) содержал 13% α-арабинозилбромида **5**.

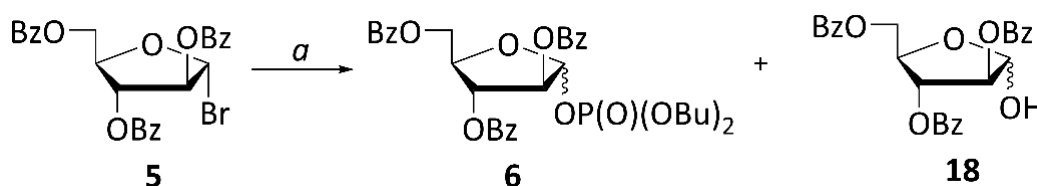
ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., *J*, Гц): δ 4.69 (м, 1H, H-4), 4.87 (м, 2H, H-5a, H-5b), 5.62 (дд, 1H, *J*<sub>2,3</sub> = 7.8, *J*<sub>2,1</sub> = 4.5, H-2), 6.20 (дд~т, 1H, *J* = 7.2, H-3), 6.95 (д, 1H, *J*<sub>1,2</sub> = 4.5, H-1), 7.30 – 7.68 (м, 9H, Ph), 7.91 – 8.22 (м, 6H, Ph). (См. рис. 8А Приложения А)

ЯМР <sup>13</sup>C (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): δ 64.0 (C-5), 74.7 (C-3), 77.4 (C-2), 81.2 (C-4), 89.2 (C-1), 128.3, 128.4, 2×128.6, 2×129.8, 2×130.1, 133.1, 2×133.8 (Ph), 165.6, 165.6, 166.0 (CO). (См. рис. 9А Приложения А)

(Для ознакомления с двумерными спектрами см. рис. 10А-12А Приложения А)

## 4.5. Получение арабинофуранозилфосфата **6** в колбе и потоке<sup>1</sup>

### 4.5.1. Проведение реакции получения арабинофуранозилфосфата **6** в колбе



**Схема 20.** Реакция превращения арабинозилбромида **5** в арабинозилфосфат **6**. В процессе обработки реакционной массы весь непрореагировавший бромид **5** превращается в полуацеталь **18**. *a* – T = 20 °C, Pr<sub>2</sub>NEt (4 экв.), (BuO)<sub>2</sub>P(O)OH (4 экв.), растворитель – CH<sub>3</sub>CN.

Следуя известной процедуре [233] (схема 20) гликозилбромид **5** (53 мг, 0.1 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном CH<sub>3</sub>CN (брали половину количества CH<sub>3</sub>CN, необходимого для целевой концентрации **5**). Одновременно дибутилфосфорную кислоту (83 мкл, 0.4 ммоль, 4 экв.) смешивали с *N,N,N*-диизопропилэтиламином (70 мкл, 0.4 ммоль, 4 экв.) и растворяли в безводном ацетонитриле (вторая половина растворителя, необходимого для целевой концентрации **5**) в атмосфере Ar, полученный раствор добавляли к раствору гликозилбромида **5**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение надлежащего времени, а затем реакцию останавливали добавлением насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 мл). Органические экстракты

<sup>1</sup> Реакции арабинозилбромида **5** в колбе (раздел 4.5.1), а также эксперименты по аномеризации арабинозилбромида **5** (раздел 4.6) и арабинозил-фосфата (раздел 4.7) проведены студентом лаборатории №21 ИОХ РАН Ахиадорме Д.А. Обработку полученных данных проводил непосредственно соискатель.

промывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Объединенные органические фракции фильтровали через слой б/в Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха, получая аномерную смесь гликозилфосфатов **6** и полуацеталей **18** в виде желтого сиропа.

Аномерное отношение гликозилфосфатов измеряли как интегральное отношение соответствующих сигналов в ЯМР <sup>31</sup>P (δ -3.2 ppm для α-гликозида **6α**, δ -2.4 ppm для β-гликозида **6β**).

Для определения конверсии X (%) исходного арабинозилбромида **5** было рассчитано отношение Y общих интегральных интенсивностей сигналов Н-1 гликозилфосфата **6** (δ<sub>Н(α)</sub> 6.09 и δ<sub>Н(β)</sub> 6.28 м.д.) к суммарной интенсивности сигналов полуацетала **18** (δ<sub>Н(α)</sub> 5.56 и δ<sub>Н(β)</sub> 5.54 м.д.) (для примера см. рис. 39А Приложения А). Полученное отношение X было подставлено в формулу (4).

$$X(\%) = \frac{Y}{Y+1} \times 100 \quad (19)$$

Чистые образцы **6α** и **6β** были получены в два этапа. Сначала реакционную смесь очищали хроматографически с силикагелем (элюент: толуол—EtOAc, 5.7 : 1 об./об.). Фракции, содержащие продукты **6α** и **6β**, собирали, концентрировали и высушивали в вакууме, получая смесь α- и β-гликозилфосфатов **6α** и **6β** в виде желтого сиропа. Для получения аналитически чистых образцов **6α** и **6β** аномерную смесь разделяли с помощью ВЭЖХ (элюент: петролейный эфир — EtOAc, 4 : 1 об./об.). Информацию о конверсии и стереоселективности см. в таблицах 5 и 6 соответственно.

**Таблица 5.** Конверсия<sup>а</sup> (X, %) исходного арабинозилбромида **5** при разных временах реакции и концентрациях при проведении реакции в колбе.

№ п/п	t, мин <sup>а</sup>	С, ммоль/л <sup>б</sup>				
		5	10	20	50	100
1	15	96.5	92.0	87.0	84.9	86.2
2	30	92.1	93.9	89.9	87.1	87.3
3	60	89.0	86.6	89.5	87.0	86.7

<sup>а</sup> Время после смешения дибутилфосфорной кислоты и **5** в CH<sub>3</sub>CN. <sup>б</sup> Концентрация гликозилбромида **5** в CH<sub>3</sub>CN.

**Таблица 6.** Стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ) исследуемого процесса при разных временах реакции и концентрациях при проведении реакции в колбе.

№ п/п	t, мин <sup>a</sup>	C, ммоль/л <sup>b</sup>				
		5	10	20	50	100
1	15	51.3	25.0	14.3	8.0	3.0
2	30	55.5	26.0	14.5	6.1	3.7
3	60	55.3	30.0	14.5	6.1	3.9

<sup>a</sup> Время после смешения дибутилфосфорной кислоты и **5** в CH<sub>3</sub>CN. <sup>b</sup> Концентрация гликозилбромида **5** в CH<sub>3</sub>CN.

#### 4.5.2. Проведение реакции получения арабинофуранозилфосфата **6** в потоке



**Рис. 14.** Проточный реактор для проведения реакции гликозилирования дибутилфосфорной кислоты арабинозилбромидом **5**. Показана установка для проведения 5 параллельных реакций в потоке. Для более подробной схемы проточного реактора – см. рис. 5.

При каждой выбранной скорости потока (времени реакции) и концентрации было проведено 5 параллельных реакций, которые проводили одновременно (рис. 14), с использованием идентичных микромиксеров (рис. 5). Скорость потока растворов  $f$  составляла 2, 1 или 0.5 мл/ч, что соответствует времени реакции в колбе 15, 30 и 60 минут соответственно.

Растворы реагентов были приготовлены и подключены к проточной системе.

Раствор арабинозилбромида **1a** (шприц **S1**, рис. 5). В четырехгорлую колбу, предварительно прокаленную, охлажденную в вакууме и заполненную аргоном, был отобран образец арабинозилбромида **5** (1 экв.) и добавлен CH<sub>3</sub>CN (3 мл). Пять шприцов были помещены на шприцевой насос. К ним были прикреплены капилляры, погруженные в раствор арабинозилбромида **5** (при избыточном давлении аргона). Затем с помощью

шприцевого насоса в шприцы набирали 0.5 мл раствора и 1.5 мл аргона. После этого шприцы подключали к проточному реактору, предварительно продутому аргоном.

*Раствор Pr<sup>i</sup><sub>2</sub>NEt и HOP(O)(OBu)<sub>2</sub>* (шприц **S2**, рис. 5). В прокаленную, охлажденную в вакууме и заполненную аргоном колбу объемом 20 мл добавляли Pr<sup>i</sup><sub>2</sub>NEt (4 экв.), затем HOP(O)(OBu)<sub>2</sub> (4 экв.) и CH<sub>3</sub>CN. 5 шприцов заполняли полученным раствором Pr<sup>i</sup><sub>2</sub>NEt и HOP(O)(OBu)<sub>2</sub> (0.5 мл) и аргоном (1.5 мл) с помощью иглы. После этого шприцы подключали к проточной системе, предварительно продутой аргоном.

Была приготовлена приемная колба, содержащая 20 мл насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. В приемной колбе активировали интенсивное перемешивание с помощью магнитной мешалки. Шприцевой насос запускали на текущей скорости *f*. В результате смешения двух потоков в миксере образовывался раствор с концентрацией *C* ммоль/л вещества **5**.

Для каждой из пяти параллельных реакций двухфазный раствор из приемной колбы переносили в делительную воронку (250 мл), разбавляли 40 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и энергично встряхивали. Органическую фазу отделяли, сушили в вакууме (4 мбар) в течение 3 часов. Полученный желтый сироп анализировали, как описано для реакции в колбе (см. раздел 4.5.1), и получали конверсию бромида **5** и стереоселективность для каждой из пяти параллельных реакций (табл. 7 и 8 соответственно, рис. 15 и 16 для стереоселективности).

Доверительный интервал ±Δ рассчитывали с использованием t-распределения Стьюдента (описательная статистика пакета анализа Excel) [265] при уровне надежности 95% (*p* = 0.05).

**Таблица 7.** Конверсия<sup>a</sup> (X, %) исходного арабинозилбромида **5** при разных временах реакции (скоростях потока *f*) и концентрациях при проведении реакции в потоке.

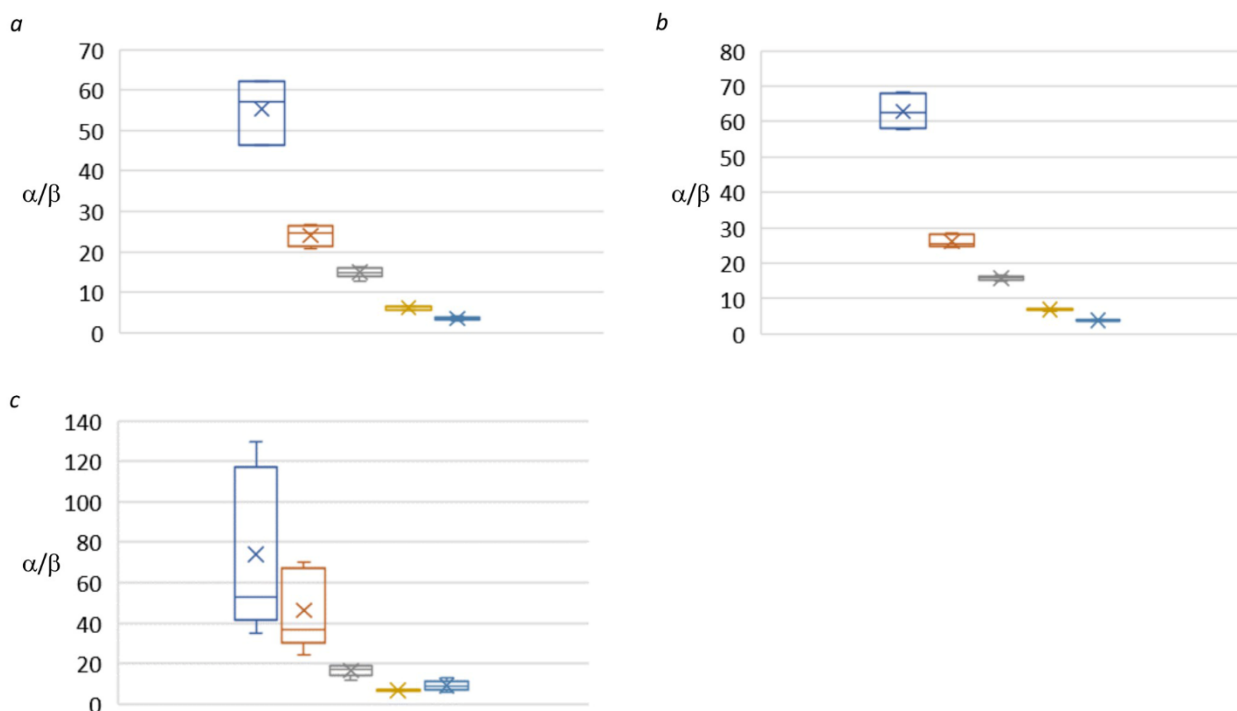
№ п/п	Скорость потока <i>f</i> , мл/ч <sup>a</sup>	Время реакции, мин <sup>b</sup>	C, ммоль/л <sup>c</sup>				
			5	10	20	50	100
1	2	15	70.0±3.6	71.5±1.2	76.2±7.3	78.5±3.0	82.2±2.4
2	1	30	64.7±0.7	72.1±0.8	73.4±0.8	71.5±3.8	77.3±3.6
3	0.5	60	70.6±0.8	73.6±2.3	74.7±2.9	79.0±1.7	76.3±5.5

<sup>a</sup> Скорость каждого потока реагентов до их смешения в миксере. <sup>b</sup> Время после смешения дибутилфосфорной кислоты и **5** в CH<sub>3</sub>CN. <sup>c</sup> Концентрация гликозилбромида **5** в CH<sub>3</sub>CN.

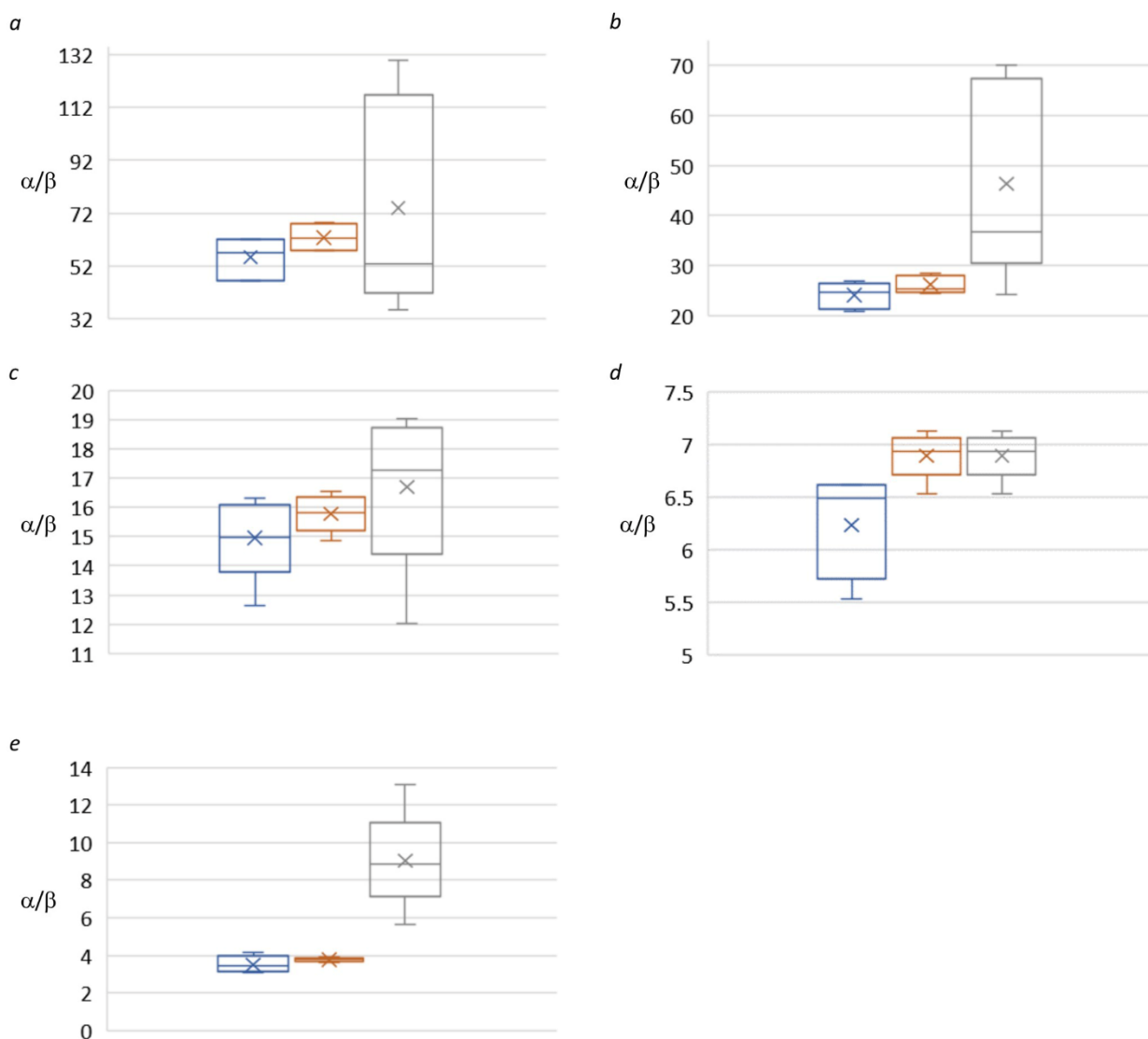
**Таблица 8.** Стереоселективность (α/β) исследуемого процесса при разных временах реакции (скоростях потока *f*) и концентрациях при проведении реакции в потоке.

№ п/п	Скорость потока $f$ , мл/ч <sup>a</sup>	Время реакции, мин <sup>b</sup>	С, ммоль/л <sup>c</sup>				
			5	10	20	50	100
1	2	15	49.6±3.3	28.0±2.6	15.2±3.1	6.2±0.6	3.5±0.7
2	1	30	62.8±8.5	26.2±2.2	15.8±0.8	6.9±0.3	3.8±0.1
3	0.5	60	74.0±50.6	46.4±24.7	16.7±3.4	6.9±0.6	9.4±3.3

<sup>a</sup> Скорость каждого потока реагентов до их смешения в миксере. <sup>b</sup> Время после смешения дибутилфосфорной кислоты и **5** в CH<sub>3</sub>CN. <sup>c</sup> Концентрация гликозилбромида **5** в CH<sub>3</sub>CN.



**Рис. 15.** Графики «ящик с усами» стереоселективности ( $\alpha/\beta$ ), полученные в результате каждого эксперимента, проведенного в MeCN в потоке при заданном времени реакции. Высота прямоугольника отражает разброс центральных 50% данных (чем длиннее прямоугольник, тем больше вариабельность значений). Линия внутри прямоугольника обозначает медиану. «Усы» прямоугольника простираются от краев к наименьшему и наибольшему значениям. Крест (×) – среднее арифметическое  $\alpha/\beta$  при заданном времени реакции и концентрации. Время реакции: *a* – 15 мин, *b* – 30 мин, *c* – 60 мин. ■ – 5 мМ, ■ – 10 мМ, ■ – 20 мМ, ■ – 50 мМ, ■ – 100 мМ.



**Рис. 16.** Графики «ящик с усами» стереоселективности ( $\alpha/\beta$ ), полученные в результате каждого эксперимента, проведенного в MeCN в потоке при заданной концентрации. Высота прямоугольника отражает разброс центральных 50% данных (чем длиннее прямоугольник, тем больше вариабельность значений). Линия внутри прямоугольника обозначает медиану. «Усы» прямоугольника простираются от краев к наименьшему и наибольшему значениям. Крест (x) – среднее арифметическое  $\alpha/\beta$  при заданном времени реакции и концентрации. Концентрация: *a* – 5 мМ, *b* – 10 мМ, *c* – 20 мМ, *d* – 50 мМ, *e* – 100 мМ. ■ – 15 мин, ■ – 30 мин, ■ – 60 мин.

#### 4.5.3. Проведение реакции получения арабинофуранозилфосфата 6 в 1,2-дихлорэтане

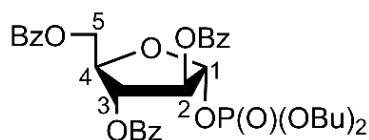
Процедура проведения данной реакции в 1,2-дихлорэтане (1,2-DCE) аналогична описанной в разделе 4.5.1 Экспериментальной части, за исключением использованного растворителя (1,2-DCE вместо  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) и времени реакции (2 ч). Полученные данные по конверсии и стереоселективности представлены в таблице 9.

**Таблица 9.** Стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ) и конверсия (X, %) исследуемого процесса при использовании в качестве растворителя 1,2-DCE

C, мм	5	10	20	50	100	20 <sup>a</sup>	20 <sup>b</sup>	20 <sup>c</sup>
$\alpha/\beta$	1.4	1.0	1.1	0.8	0.9	1.1	1.2	0.9
X, %	80.4	77.4	83.6	81.7	80.4	32	50	53

<sup>a</sup> Время реакции 5 мин. <sup>b</sup> Время реакции 15 мин. <sup>c</sup> Время реакции 30 мин.

#### 4.5.4. Дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)фосфат (6 $\alpha$ )



**6 $\alpha$**

$R_f$  0.32 (толуол—EtOAc, 5.7 : 1 об./об.).  $[\alpha]_D^{21} -14.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

ЯМР  $^1\text{H}$  (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц):  $\delta$  0.65—1.09 (м, 6H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ ), 1.17—1.57 (м, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.57—1.85 (м, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.15 (кд, 4H,  $J = 6.7, 3.8$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.72 (дд, 1 H,  $J = 13.0$  Hz, 6.5, H-5a), 4.78—4.86 (м, 2H, H-4, H-5b), 5.61 (д, 2H,  $J = 3.9$  Hz, H-3), 5.69 (дд, 2H,  $J = 5.0$  Hz, 3.9, H-2), 6.09 (д, 1H,  $J = 5.0$ , H-1), 7.25—7.34 (м, 3H, Ph), 7.37—7.55 (м, 5H, Ph), 7.56—7.65 (м, 2H, Ph), 7.90—8.18 (м, 5H, Ph). (См. рис. 13А Приложения А)

ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц):  $\delta$  0.90 (т, 3H,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{a}$ ), 0.92 (т, 3H,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{b}$ ) 1.36-1.46 (м, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.64-1.74 (м, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.12-4.17 (м, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.69-4.75 (м, 1H, H-5a), 4.78-4.84 (м, 2H, H-4, H-5b), 5.60 (дд, 1H,  $J_{3,4} = 4.4$ ,  $J_{2,3} = 1.1$ , H-3), 5.69 (д, 1H,  $J_{2,3} = 1.1$ , H-2), 6.09 (д, 1H,  $J_{\text{H-P}} = 4.9$ , H-1), 7.28-7.32 (м, 2H, Ph), 7.41-7.44 (м, 2H, Ph), 7.46-7.53 (м, 3H, Ph), 7.59-7.64 (м, 2H, Ph), 8.00-8.05 (м, 4H, Ph), 8.08-8.11 (м, 2H, Ph). (См. рис. 17А Приложения А)

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц):  $\delta$  13.5 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3 \times 2$ ), 18.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \times 2$ ), 32.1, 32.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \times 2$ ), 63.4 (C-5); 67.7, 67.8 (оба д,  $J_{\text{C-P}} = 5.5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \times 2$ ); 77.2 (C-3); 82.0 (д,  $J_{\text{C-P}} = 11.1$ , C-2); 83.2 (C-4); 102.8 (д,  $J_{\text{C-P}} = 5.3$ , C-1); 128.3, 128.5, 129.7, 129.9, 133.1, 133.6 (Ph); 165.0, 165.6, 166.0 (CO). (См. рис. 14А Приложения А)

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150.92 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц):  $\delta$  13.52, 13.53 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ ), 18.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \times 2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \times 2$ ), 63.5 (C-5), 67.87 (д,  $J_{\text{C-P}} = 6.0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{a}$ ), 67.93 (д,  $J_{\text{C-P}} = 5.9$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{b}$ ), 77.2 (C-3), 82.0 (д,  $J_{\text{C-P}} = 11.0$ , C-

2), 83.3 (C-4), 102.9 (д,  $J_{C-P} = 5.3$ , C-1), 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 129.6, 129.7, 129.95, 129.96, 133.1, 133.70, 133.72 (Ph), 165.1, 165.6, 166.1 (CO). (См. рис. 18А Приложения А)

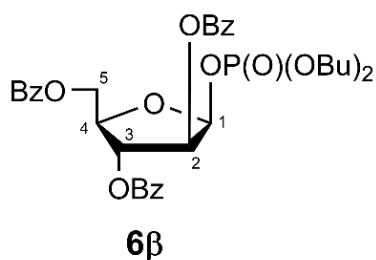
ЯМР  $^{31}\text{P}$  (121.49 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.):  $\delta -3.2$ . (См. рис. 16А Приложения А)

ЯМР  $^{31}\text{P}$  (242.94 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.):  $\delta -3.2$ . (См. рис. 20А Приложения А)

(Для ознакомления с двумерными спектрами см. рис. 21-23А Приложения А)

HRMS (ESI): найдено  $m/z$  677.2118, вычислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{PO}_{11}\text{Na}^+$ : 677.2122; найдено  $m/z$  693.1860, вычислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{PO}_{11}\text{K}^+$ : 693.1862.

#### 4.5.5. Дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\beta$ -D-арабинофуранозил)фосфат (6 $\beta$ )



$R_f$  0.21 (толуол—EtOAc, 5.7 : 1 (об./об.)).  $[\alpha]_D^{25} -63.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц):  $\delta$  0.78 (т, 3H,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{a}$ ), 0.80 (т, 3H,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{b}$ ), 1.16 (тт~г, 2H,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{a}$ ), 1.21–1.28 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{b}$ ), 1.42 (тт~п, 2H,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{a}$ ), 1.46–1.54 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{b}$ ), 3.78 – 4.03 (м, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \times 2$ ), 4.60 (ддд, 1H,  $J_{4,5a} = 6.8$ ,  $J_{4,3} = 5.7$ ,  $J_{4,5b} = 4.4$ , H-4), 4.67 (дд, 1H,  $J_{5a,5b} = 11.7$ ,  $J_{5a,4} = 6.8$ , H-5a), 4.80 (дд, 1H,  $J_{5b,5a} = 11.7$ ,  $J_{5b,4} = 4.4$ , H-5b), 5.71 (ддд, 1H,  $J_{2,3} = 7.3$ ,  $J_{2,1} = 4.3$ ,  $J_{2,P} = 2.1$ , H-2), 6.02 (дд, 1H,  $J_{3,2} = 7.3$ ,  $J_{3,4} = 5.7$ , H-3), 6.25 (дд, 1H,  $J_{1,2} = 5.7$ ,  $J_{1,P} = 4.3$ , H-1), 7.35 – 7.41 (м, 2H, Ph), 7.42 – 7.49 (м, 4H, Ph), 7.51 – 7.56 (м, 1H, Ph), 7.56 – 75.62 (м, 2H, Ph), 7.91 – 8.18 (м, 6H, Ph). (См. рис. 24А Приложения А)

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150.92 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц):  $\delta$  13.45, 13.46 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ ), 18.3, 18.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 31.9 (д,  $J_{H-P} = 7.2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{a}$ ), 32.0 (д,  $J_{H-P} = 6.9$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{b}$ ), 65.4 (C-5), 67.60 (д,  $J_{H-P} = 6.06$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{a}$ ), 67.63 (д,  $J_{H-P} = 5.76$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{b}$ ), 75.1 (C-3), 76.7 (д,  $J_{2,P} = 7.5$ , C-2), 79.8 (C-4), 97.7 (д,  $J_{1,P} = 5.2$ , C-1), 128.3, 128.5, 128.5, 128.7, 128.8, 129.6, 129.8, 129.9, 130.0, 133.1, 133.6, 133.6 (Ph), 165.4, 165.7, 166.0 (CO). (См. рис. 25А Приложения А)

ЯМР  $^{31}\text{P}$  (242.94 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.):  $\delta -2.4$ . (См. рис. 27А Приложения А)

(Для ознакомления с двумерными спектрами см. рис. 28-30А Приложения А)

HRMS (ESI): найдено  $m/z$  677.2127, вычислено для  $C_{34}H_{39}PO_{11}Na^+$ : 677.2122; найдено  $m/z$  693.1860, вычислено для  $C_{34}H_{39}PO_{11}K^+$ : 693.1862.

#### 4.6. Исследование аномеризации $\alpha$ - и $\beta$ -арабинозилбромида

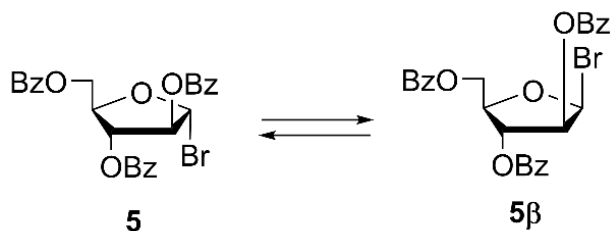


Схема 21. Реакция аномеризации арабинозилбромида.

Для исследования аномеризации арабинозилбромида (схема 21) гликозилбромид **5** или **5 $\beta$**  (50 мг, 0.95 ммоль) растворяли в безводном  $CH_3CN$  (0.5 мл), полученный раствор ( $C = 0.1$  М) перемешивали в течение 1 мин, после чего переносили в ампулу для ЯМР и начинали регистрацию спектров ЯМР. Спектры ЯМР  $^1H$  регистрировали через определенное время после растворения. Химические сдвиги измеряли относительно химических сдвигов  $CH_3CN$  в  $CD_3CN$  ( $\delta$  1.94 м.д.) [266]. Интегральное отношение сигналов, соответствующих  $\alpha$ -гликозилбромиду **5** (6.79 м.д., с, H-1) и  $\beta$ -гликозилбромиду **5 $\beta$**  (7.06 м.д., д,  $J_{1,2} = 4.5$  Гц, H-1), использовали для расчета отношения аномеров ( $\alpha/\beta$ ) по интегральному отношению сигналов (рис. 32А Приложения А). Результаты измерений при аномеризации  $\alpha$ -арабинозилбромида **5** и  $\beta$ -арабинозилбромида **5 $\beta$**  представлены в таблицах 10 и 11 соответственно. Также см. рис. 8 и 9.

Таблица 10. Результаты измерения соотношения аномеров арабинозилбромида для растворов  $\alpha$ -изомера **5**.

№ п/п	t, мин <sup>a</sup>	$\alpha/\beta$
1	7	68.1:1
2	10	53.8:1
3	15	32.5:1
4	20	26.4:1
5	25	26.1:1
6	30	21.6:1
7	60	15.0:1

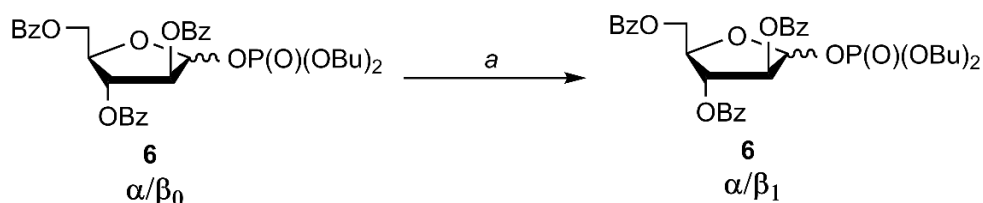
<sup>a</sup> Время между растворением и записью спектра ЯМР  $^1H$

**Таблица 11.** Результаты измерения соотношения аномеров арабинозилбромида для растворов  $\beta$ -изомера **5 $\beta$** .

№ п/п	t, мин <sup>a</sup>	$\alpha/\beta$
1	3	0.5:1
2	6	0.6:1
3	15	2.2:1
4	30	3.7:1
5	62	11.3:1
6	1286	7.0:1

<sup>a</sup> Время между растворением и записью спектра ЯМР <sup>1</sup>H

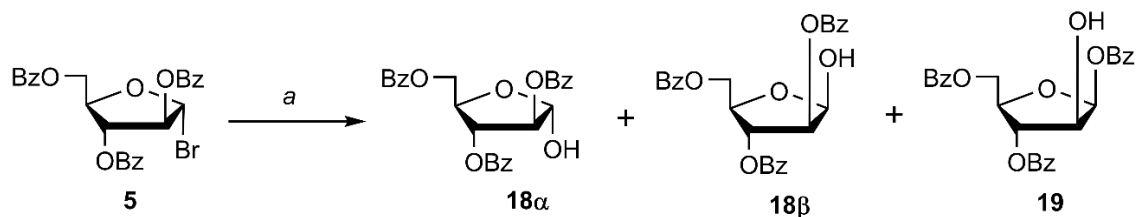
#### 4.7. Исследование аномеризации $\alpha$ - и $\beta$ -арабинозилфосфата



**Схема 22.** Реакция аномеризации арабинозилфосфата **6**. *a* – Pr<sup>i</sup><sub>2</sub>NEt (4 экв.), (BuO)<sub>2</sub>P(O)OH (4 экв.), 2 ч, растворитель – CH<sub>3</sub>CN.

Для исследования аномеризации арабинозилфосфата (схема 22) смесь гликозилфосфатов **6** с известным аномерным соотношением ( $\alpha/\beta_0$ ) растворяли в CH<sub>3</sub>CN (половина объема, необходимого для воссоздания условий реакции, проводившейся с концентрацией C. Одновременно дибутилфосфорную кислоту смешивали с *N,N,N*-диизопропилэтиламином и растворяли в CH<sub>3</sub>CN (вторая половина необходимого объема), полученный раствор добавляли к раствору гликозилфосфатов **6**, воссоздавая условия реакции гликозилирования с концентрацией C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение 120 мин при комнатной температуре (20 °C). После этого в реакционную смесь добавляли насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл) и фильтровали через слой б/в Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученный бесцветный раствор упаривали, получая смесь гликозилфосфатов **6** в виде желтого сиропа. Новое аномерное отношение ( $\alpha/\beta_1$ ) определяли в соответствии с процедурой, описанной в разделе 4.5.1 (см. для примера рис. 31А ПриложенияА). Результаты представлены в таблице 2.

## 4.8. Гидролиз $\alpha$ -арабинозилбромида **5**



**Схема 23.** Гидролиз арабинозилбромида **5**. а.  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , вода, ацетон.

Чтобы определять конверсию арабинозилбромида **5**, необходимо было уверенно определять в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  пики, соответствующие продуктам его гидролиза (см. разделы 4.5.1 и 4.5.2). Для этого проводили эксперимент по направленному гидролизу арабинозилбромида **5** (схема 23). Следуя известной процедуре [267], вода (1 мл) была добавлена к раствору арабинозилбромида **5** (100 мг, 190.7 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (10 мл). Свежеприготовленный  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (66.1 мг, 239.8 ммоль, 1.26 экв.) добавили к полученной суспензии при перемешивании и защите от прямых солнечных лучей и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и профильтровали через целит (толщина слоя 0.5 см). Фильтрат концентрировали на роторном испарителе (40 °С, 11 мбар), остаток сушили в вакууме в течение 6 часов. Полученную белую пену (83 мг) анализировали с помощью ЯМР  $^1\text{H}$ . В ходе анализа спектров установлено наличие трех продуктов гидролиза: 2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозы (**18 $\alpha$** , 67%), 2,3,5-три-*O*-бензоил- $\beta$ -D-арабинофуранозы (**18 $\beta$** , 25%), 1,3,5-три-*O*-бензоил- $\beta$ -D-арабинофуранозы (**19**, 9%), что согласуется с литературными данными [268].

ЯМР  $^1\text{H}$  (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц):  $\delta$  4.44–4.51 (м, 1H, H-4 (**18 $\beta$** )), 4.59–4.63 (м, 1H, H-4 (**19**)), 4.67 (дд, 1H,  $J = 11.4$ , 4.9, H-5a (**18 $\alpha$** )), 4.75–4.81 (м, 3H, H-4 (**18 $\alpha$** ), H-5a,b (**18 $\beta$** )), 4.81–4.88 (м, 1H, H-5b (**18 $\alpha$** )), 5.54–5.57 (м, 1H, H-2 (**18 $\beta$** )), 5.58 (д, 1H,  $J_{2,3} = 1.3$ , H-2 (**18 $\alpha$** )), 5.60 (дд, 1H,  $J_{3,4} = 4.8$ ,  $J_{2,3} = 1.3$ , H-3 (**18 $\alpha$** )), 5.67 (дд, 1H,  $J = 7.1$ , 5.9, H-3 (**19**)), 5.72 (с, 1H, H-1 (**18 $\alpha$** )), 5.58 (д, 1H,  $J = 4.4$ , H-1 (**18 $\beta$** )), 5.95 (дд, 1H,  $J = 6.0$ , 5.1, H-3 (**18 $\beta$** )), 6.64 (д, 1H,  $J = 4.6$ , H-1 (**19**)), 7.25–7.62 (м, Ph), 7.95–8.14 (м, Ph). (см. рис. 33А Приложения А)

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.):  $\delta$  63.9 (C-5 (**18 $\alpha$** )), 64.9 (C-5 (**19**)), 65.8 (C-5 (**18 $\beta$** )), 76.2 (C-2 (**19**)), 76.5 (C-3 (**18 $\beta$** )), 77.6 (C-2 (**18 $\beta$** )), 77.9 (C-3 (**18 $\alpha$** )), 78.8 (C-4 (**18 $\beta$** )), 79.0 (C-3 (**19**)), 79.5 (C-4, (**19**)), 81.2 (C-4 (**18 $\alpha$** )), 82.6 (C-2 (**18 $\alpha$** )), 95.4 (C-1 (**18 $\beta$** )), 96.4 (C-1 (**19**)), 100.9 (C-1 (**18 $\alpha$** )), 128.3, 128.41, 128.43, 128.87, 128.93, 129.2, 129.57, 129.62, 129.7, 129.79, 129.84, 129.9, 133.00, 133.03, 133.46, 133.49, 133.53, 133.7 (Ph), 165.5, 165.78, 165.83, 166.1, 166.3, 166.5, 166.9 (все CO). (см. рис. 34А Приложения А)

(Для ознакомления с двумерными спектрами см. рис. 36-38А Приложения А)

## 4.9. Моделирование стереохимического результата гликозилирования $\alpha$ -арабинозилбромидом 5

### 4.9.1. Параметры численных экспериментов

Численные эксперименты проводились с использованием CHEMSIMUL — программного пакета для численного моделирования химической кинетики [245]. Были заданы константы скорости, соответствующие уравнениям, записанным в соответствии с исследуемой моделью. Максимальное время реакции было установлено равным 1 ч. Концентрацию 5 принимали равной 5, 10, 20, 50 и 100 ммоль/л, в то время как концентрацию дибутилфосфата принимали в четыре раза большей, чем соответствующую концентрацию бромида 5 (т.е. 4 экв.  $\text{НОР}(\text{O})(\text{O}Bu)_2$  присутствовало в реакционной смеси).

### 4.9.2. Вариант А

При моделировании варианта А механизма (схема 8), который согласуется с реакцией в неполярном 1,2-DCE, было сложно определить абсолютные или относительные значения, которые должны принимать константы скорости  $k_1$ – $k_4$ . Поэтому было решено присвоить константам значения 100, 1 и 0.01 и протестировать все возможные комбинации (всего 81 вариант). Кроме того, требовался объективный критерий для оценки соответствия между стереоселективностью, полученной в результате расчетов, и экспериментальными значениями. Этот критерий был определен как величина  $Z$  (см. уравнение 20, где  $S_5$  и  $S_{50}$  – стереоселективности при концентрациях 5 и 50 ммоль/л соответственно), рассчитанная для концентраций 5 и 50 ммоль/л. Для экспериментальных данных, полученных в 1,2-DCE,  $Z = 8.3$ , и чем ближе расчетное значение  $Z$  для значений стереоселективности к этому числу, тем лучше набор констант скорости соответствует экспериментальным данным.

$$Z = 10 - S_5/S_{50} \quad (20)$$

Наборы констант с относительно большими значениями  $Z$  могут быть разбиты на две группы. Группа I (строки 4, 17, 31, 47, 57, и 64 в таблице 12) обладает меньшими значениями  $Z$  (1.5–3.0), тогда как группа II (строки 33, 37, 41, 45, 49, 66, 67, 74 и 81 в таблице 12) обладает большими значениями  $Z$  (4.5–5.0). Для группы I величины  $k_4$  не максимальны (1 или 0.01), и разница между  $k_3$  и  $k_4$  составляет как минимум 2 порядка в пользу  $k_3$ . Соблюдаются соотношения  $k_1 \leq k_2$ ,  $k_2 < k_3$ , и  $k_1$  и  $k_2$  не принимают максимального значения (100). Для группы II характерно, что  $k_3$  и  $k_4$  принимают наименьшие значения (0.01), тогда как значения  $k_1$  и  $k_2$  не имеют значения.

**Таблица 12.** Стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ) при концентрациях 5 и 50 мМ и значение Z, рассчитанные для наборов констант скорости со значениями 100, 1 и 0.01 в рамках модели механизма А.

№ строки	Константы скорости				$\alpha/\beta$		Z
	$k_1$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	$k_2$ (с <sup>-1</sup> )	$k_3$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	$k_4$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	5	50	
1	1	1	1	1	40.25	4.18	0.4
2	1e2	1	1	1	0.42	0.043	0.2
3	1	1e2	1	1	4000.32	400.45	0.0
4	1	1	1e2	1	2.24	0.31	2.8
5	1	1	1	1e2	54.34	5.67	0.4
6	1e-2	1	1	1	4019.62	416.01	0.3
7	1	1e-2	1	1	0.4526	0.0466	0.3
8	1	1	1e-2	1	50.12	5.17	0.3
9	1	1	1	1e-2	1.862	0.193	0.4
10	1e2	1e2	1	1	40.06	4.05	0.1
11	1e2	1	1e2	1	0.0193	0.00194	0.1
12	1e2	1	1	1e2	0.555	0.0571	0.3
13	1e2	1e-2	1	1	0.00432	0.000432	0.0
14	1e2	1	1e-2	1	0.544	0.0569	0.4
15	1e2	1	1	1e-2	0.0177	0.00169	-0.5
16	1e-2	1e2	1	1	4.0e5	4.0e4	0
17	1e-2	1	1e2	1	224.69	29.86	2.5

18	1e-2	1	1	1e2	5432	566.4	0.4
19	1e-2	1e-2	1	1	46.3	4.94	0.6
20	1e-2	1	1e-2	1	5000	509.29	0.2
21	1e-2	1	1	1e-2	185.53	19.68	0.6
22	1	1e2	1e2	1	192.78	19.68	0.2
23	1	1e2	1	1e2	5000	509.3	0.2
24	1	1e2	1e-2	1	4988	499	0.0
25	1	1e2	1	1e-2	184.88	19.23	0.4
26	1	1e-2	1e2	1	0.040	0.0043	0.7
27	1	1e-2	1	1e2	0.573	0.0574	0.0
28	1	1e-2	1e-2	1	0.555	0.0571	0.3
29	1	1e-2	1	1e-2	0.0193	0.00193	0.0
30	1	1	1e2	1e2	46.30	4.94	0.6
31	1	1	1e2	1e-2	0.0235	0.00330	2.9
32	1	1	1e-2	1e2	54.43	5.68	0.4
33	1	1	1e-2	1e-2	21.77	4.04	4.6
34	1	1e2	1e2	1e2	4019.6	416.0	0.3
35	1	1e2	1e2	1e-2	2.01	0.20	0.0
36	1	1e2	1e-2	1e2	5012.2	510.45	0.2
37	1	1e2	1e-2	1e-2	2176.3	394.0	4.5
38	1	1e-2	1e2	1e2	0.499	0.0499	0.0
39	1	1e-2	1e2	1e-2	0.00044	0.000047	0.6
40	1	1e-2	1e-2	1e2	0.573	0.0575	0.0
41	1	1e-2	1e-2	1e-2	0.219	0.043	4.9

42	1e2	1	1e2	1e2	0.453	0.0466	0.3
43	1e2	1	1e2	1e-2	0.00020	0.000020	0.0
44	1e2	1	1e-2	1e2	0.556	0.0573	0.3
45	1e2	1	1e-2	1e-2	0.220	0.0429	4.9
46	1e-2	1	1e2	1e2	4631.6	494.2	0.6
47	1e-2	1	1e2	1e-2	2.538	0.334	2.4
48	1e-2	1	1e-2	1e2	5441.2	567.2	0.4
49	1e-2	1	1e-2	1e-2	2176.1	399.2	4.5
50	1e2	1e2	1	1e2	50.12	5.17	0.3
51	1e2	1e2	1	1e-2	1.86	0.189	0.2
52	1e2	1e-2	1	1e2	0.00574	0.000574	0.0
53	1e2	1e-2	1	1e-2	0.000168	0.0000168	0.0
54	1e-2	1e2	1	1e2	500000	50920	0.2
55	1e-2	1e2	1	1e-2	18487	1923	0.4
56	1e-2	1e-2	1	1e2	57.0	5.71	0.0
57	1e-2	1e-2	1	1e-2	2.321	0.309	2.5
58	1e2	1e2	1e2	1	1.92	0.193	0.1
59	1e2	1e2	1e-2	1	50.0	5.09	0.2
60	1e2	1e-2	1e2	1	0.000194	0.0000194	0.0
61	1e2	1e-2	1e-2	1	0.00573	0.000573	0.0
62	1e-2	1e2	1e2	1	19278.6	1969.0	0.2
63	1e-2	1e2	1e-2	1	498753	49889	0.0
64	1e-2	1e-2	1e2	1	4.007	0.477	1.6
65	1e-2	1e-2	1e-2	1	54.34	5.67	0.4

66	1e2	1e-2	1e-2	1e-2	0.00221	0.000431	4.9
67	1e-2	1e2	1e-2	1e-2	217627	39892	4.5
68	1e-2	1e-2	1e2	1e-2	0.0760	0.00711	-0.7
69	1e-2	1e-2	1e-2	1e2	57.1	5.72	0.0
70	1e2	1e2	1e2	1e-2	0.020	0.0020	0.0
71	1e2	1e2	1e-2	1e2	50.24	5.18	0.3
72	1e2	1e-2	1e2	1e2	0.00468	0.000468	0.0
73	1e-2	1e2	1e2	1e2	401962	41600	0.3
74	1e2	1e2	1e-2	1e-2	21.77	4.04	4.6
75	1e2	1e-2	1e2	1e-2	0.0000020	0.00000020	0.0
76	1e2	1e-2	1e-2	1e2	0.00575	0.000575	0.0
77	1e-2	1e2	1e2	1e-2	200.6	20.5	0.2
78	1e-2	1e2	1e-2	1e2	501213	51037	0.2
79	1e-2	1e-2	1e2	1e2	49.9	4.99	0.0
80	1e2	1e2	1e2	1e2	40.2	4.18	0.4
81	1e-2	1e-2	1e-2	1e-2	21.5	4.17	4.8
82 <sup>a</sup>					1.4	0.8	8.3

<sup>a</sup> Экспериментальные данные для реакции в 1,2-DCE (см. раздел 4.5.3)

Чтобы прояснить возможность увеличения параметра  $Z$  для группы I, была предпринята попытка варьирования величин констант, с учетом содержания таблицы 12, поддерживая характерные для этой группы соотношения между константами. Но увеличения параметра  $Z$  достичь не удалось (таблица 13).

**Таблица 13.** Стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ) при концентрациях 5 и 50 мМ и значение Z, рассчитанные для слегка измененных наборов констант из группы I.

№ строки	Константы скорости				$\alpha/\beta$		Z
	$k_1$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	$k_2$ (с <sup>-1</sup> )	$k_3$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	$k_4$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	С, мМ		
					5	50	
1	1e1	1	1e2	1	0.219	0.0265	1.7
2	1e-2	1e1	1e2	1	1969	224.7	1.2
3	1	1e1	1e2	1e-2	19.7	2.24	1.2
4	1	1	1e4	1e-2	5.17e-4	7.17e-5	2.8

В таком случае, необходимо ориентироваться на группу II, которая характеризуется медленным расходом катиона **В**. Моделирование показало благоприятные результаты, когда всем константам скорости было присвоено значение 0.001; однако в этих условиях реакция протекает за 1 ч в незначительной степени (строка 1, таблица 14). Это химически необоснованно, поскольку реакция, в соответствии с экспериментальными данными, обычно завершается в течение 15 минут. Набор констант скорости из строки 3 в таблице 14 продемонстрировал хорошее соответствие с экспериментальными данными (таблица 15). Этот набор констант скорости  $k_1$ – $k_4$  был использован для моделирования механизма версии В.

**Таблица 14.** Стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ) при концентрациях 5 и 50 мМ и значение Z, рассчитанные для слегка измененных наборов констант из группы II.

№ строки	Константы скорости				$\alpha/\beta$		Z
	$k_1$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	$k_2$ (с <sup>-1</sup> )	$k_3$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	$k_4$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	С, мМ		
					5	50	
1	1e-3	1e-3	1e-3	1e-3	2.60	1.73	8.5

2	10	10	1e-3	1e-3	3.38	2.18	8.4
3	10	4	1e-3	1e-3	1.35	0.88	8.5

**Таблица 15.** Сравнение стереоселективности ( $\alpha/\beta$ ) при концентрациях 5, 10, 20, 50 и 100 мМ для набора констант скорости из строки 3 таблицы 14 и экспериментальных данных для реакции в 1,2-DCE (2 ч, колба, см. раздел 4.5.3)

С, мМ	5	10	20	50	100
Расчет	1.35	1.27	1.14	0.88	0.63
Экспериментальные данные	1.4	1.0	1.1	0.8	0.9

#### 4.9.3. Вариант В

В данном варианте вклад сценария Кёртина–Гаммета (вариант механизма В) был оценен, используя известные данные об изомеризации гликозилтрифлатов пиранозы и их реакциях со спиртами, которые предполагают, что  $k_5 = 0.17902$  моль<sup>-1</sup>·л·с<sup>-1</sup>,  $k_6 = 3.1242$  моль<sup>-1</sup>·л·с<sup>-1</sup>,  $k_7 = 2.04$  моль<sup>-1</sup>·л·с<sup>-1</sup> [246].

Первоначально для расчета были взяты значения констант скорости  $k_1$ – $k_4$  из строки 3 в таблице 14 ( $k_1 = 10$  моль<sup>-1</sup>·л·с<sup>-1</sup>,  $k_2 = 4$  с<sup>-1</sup>,  $k_3 = 0.001$  моль<sup>-1</sup>·л·с<sup>-1</sup>,  $k_4 = 0.001$  моль<sup>-1</sup>·л·с<sup>-1</sup>) (таблица 16, строка 1). Однако полученные значения не отличались от значений, полученных для модели А, что потребовало корректировки констант скорости. Было выдвинуто предположение, что сольватация может изменять скорость образования ацилоксониевого иона В, в частности, значение константы скорости  $k_2$  (таблица 16, строки 2 и 3). Тем не менее, изменение этой константы не привело к желаемому виду зависимости. Впоследствии было высказано предположение, что сольватация стабилизирует катион В, и в полярном ацетонитриле этот ион сольватируется более эффективно – образуется как минимум сольвато-разделенная ионная пара. Следовательно, вероятность столкновения этого катиона и фосфат-аниона возрастает. Изменение  $k_4$  подтвердило эту гипотезу (таблица 16, строки 4-8). При  $k_4 = 0.05$  стереоселективность приближается к экспериментальным значениям, хотя дальнейшее увеличение этого параметра на порядки не привело к существенному улучшению. Более того, поскольку гетеролиз арабинозилбромиды 5 облегчается в полярном MeCN, энергетический барьер активации для образования катиона В должен уменьшаться, что должно приводить к увеличению значения  $k_2$ . Соответствующие расчеты (таблица 16, строки 9 и 10) продемонстрировали хорошее

соответствие экспериментальным данным (таблица 17). В итоге, предложен следующий новый набор констант скорости  $k_1$ – $k_4$ :  $k_1 = 10 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_2 = 10 \text{ с}^{-1}$ ,  $k_3 = 0.001 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ ,  $k_4 = 0.05 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ .

**Таблица 16.** Стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ) при концентрациях 5 и 50 мМ для механизма В.

№ строки	Константы скорости							$\alpha/\beta$	
	$k_1$ ( $\text{моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ )	$k_2$ ( $\text{с}^{-1}$ )	$k_3$ ( $\text{моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ )	$k_4$ ( $\text{моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ )	$k_5$ ( $\text{моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ )	$k_6$ ( $\text{моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ )	$k_7$ ( $\text{моль}^{-1}\cdot\text{л}\cdot\text{с}^{-1}$ )	С, мМ	
1	10	4	1e-3	1e-3	0.17902	3.1243	2.04	5	0.88
2	10	2	1e-3	1e-3	0.17902	3.1243	2.04	50	0.44
3	10	10	1e-3	1e-3	0.17902	3.1243	2.04	5	2.19
4	10	4	1e-3	1e-2	0.17902	3.1243	2.04	50	2.03
5	10	4	1e-3	5e-2	0.17902	3.1243	2.04	5	2.08
6	10	4	1e-3	7e-2	0.17902	3.1243	2.04	50	2.08
7	10	4	1e-3	1e-1	0.17902	3.1243	2.04	5	2.08
8	10	4	1e-3	1	0.17902	3.1243	2.04	50	2.09
9	10	7	1e-3	5e-2	0.17902	3.1243	2.04	5	3.58
10	10	10	1e-3	5e-2	0.17902	3.1243	2.04	50	5.08
11 <sup>a</sup>								5	6.1

<sup>a</sup> Экспериментальные данные для реакции в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (колба, 60 мин, см. таблицу 6)

**Таблица 17.** Сравнение стереоселективности ( $\alpha/\beta$ ) при концентрациях 5, 10, 20, 50 и 100 мМ для набора констант скорости из строки 10 таблицы 16 и экспериментальных данных для реакции в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 ч, колба, см. раздел 4.5.1)

С, мМ	5	10	20	50	100
Расчет	47.32	24.91	12.55	5.08	2.58
Экспериментальные данные	55.3	30.0	14.5	6.1	3.9

## 4.10. Проведение реакций получения арилсиалозидов 10-15 при гликозилировании фенолов 9a-f

### 4.10.1. Общая процедура для проведения сиалилирования в колбе<sup>1</sup>

Для проведения реакции (схема 10) сиалилхлорид **7** или **8** (0.2–1.0 ммоль, 1 экв.), фенол **9a-f** (2 экв.) и  $\text{Cu}_4\text{NHSO}_4$  (1 экв.) растворяли в безводном  $\text{AcOEt}$  (20 мл на 1 ммоль **7** или **8**) для получения требуемой концентрации сиалилхлорида **7** или **8** (50 ммоль/л). Затем добавляли равный объем 10% водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Полученную двухфазную смесь энергично перемешивали (1000 об/мин) при комнатной температуре ( $\sim 20^\circ\text{C}$ ) в течение 23 ч; анализ ТСХ показал полное отсутствие исходного сиалилхлорида **7** ( $R_f$  0.17,  $\text{CHCl}_3\text{-AcOEt}$ , 3:1) или **8** ( $R_f$  0.26,  $\text{AcOEt}$ –петролейный эфир, 1:1). Реакционную смесь разбавляли  $\text{AcOEt}$  (20 мл) и 10% водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 мл), затем органический слой промывали 10% водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3×30 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$  (30 мл), для всех водных слоев проводили дополнительные экстракции  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические экстракты фильтровали через смесь целита и безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (1:1, об./об.), твердые частицы промывали  $\text{AcOEt}$  (2×10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и наносили на слой силикагеля (силикагель 60, 40–63 мкм, Merck, 30×10 мм), который промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) для удаления избытка фенола. Углеводсодержащие продукты элюировали  $\text{AcOEt}$  (100 мл), элюат концентрировали при пониженном давлении и высушивали в вакууме. Остаток анализировали с помощью ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) с использованием 1,4-динитробензола ( $\delta_{\text{H}}$  8.43 м. д.) в качестве внутреннего стандарта для получения выходов арильных сиалозидов **10-15**, конверсии **7** или **8** и соотношения аномеров ( $\alpha/\beta$ ); интегральные

<sup>1</sup> Реакции сиалилхлоридов **7** и **8** в колбе проведены сотрудником лаборатории №23 ИОХ РАН Мамировой З.З. Обработку полученных данных проводил непосредственно соискатель.

интенсивности сигналов Н-3eq ( $\delta_{\text{H}}$  2.69 м.д. (**10 $\alpha$** ), 2.70 м.д. (**11 $\alpha$** ), 2.70 м.д. (**12 $\alpha$** ), 2.68 м.д. (**13 $\alpha$** ), 2.70 м.д. (**14 $\alpha$** ), 2.75 м.д. (**15 $\alpha$** )) и  $\beta$ -Н-3eq ( $\delta_{\text{H}}$  2.65 м.д. (**10 $\beta$** ), 2.65 м.д. (**11 $\beta$** ), 2.65 м.д. (**12 $\beta$** ) [269], 2.63 м.д. (**13 $\beta$** ) [270], 2.61 м.д. (**14 $\beta$** ) [269], 2.69 м.д. (**15 $\beta$** ) [269], 2.79 м.д. (**7**), 2.79 м.д. (**8**)). Также измеряли КССВ  $^3\text{J}_{\text{C-1,Н-3ax}}$ , по значению которой определяли конфигурацию аномерного центра: значения 6-7 Гц указывают на  $\alpha$ -конфигурацию, а значения  $< 1$  Гц (т. е. КССВ не наблюдается) говорят о  $\beta$ -конфигурации. В некоторых случаях после анализа спектров ЯМР смеси разделяли с помощью ВЭЖХ на силикагеле (Silasorb 600 (6  $\mu\text{m}$ ), 10 $\times$ 250 мм,  $^i\text{PrOH-CHCl}_3$ -петролейный эфир, 3.7:61.3:35.0) для получения индивидуальных аномеров сиалозидов **10-15**. Результаты измерения выходов и стереоселективности проведенных реакций даны в таблице 4.

#### 4.10.2. Общая процедура для проведения сиалилирования в потоке

Сиалилхлорид **7** или **8** (0.2–0.4 ммоль, 1 экв.), фенол **9a-f** (2 экв.) растворяли в безводном AcOEt в атмосфере аргона для получения требуемой концентрации сиалилхлорида **7** или **8** (50 ммоль/л). Этот раствор и дополнительный объем аргона (1 мл) набирали в первый шприц **S1** (см. рис. 10). Второй шприц **S2** заполняли раствором  $\text{Vc}_4\text{NHSO}_4$  (1 экв.) в 10% водном  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (объем раствора в шприце **S2** был равен объему AcOEt в шприце **S1**) и воздухом (1 мл). Оба раствора прокачивали через микромиксер (Comet X-01 или Т-образный смеситель) с заданной скоростью потока (в большинстве экспериментов скорость потока составляла 2  $\mu\text{л/мин}$  для каждого шприца, другие скорости потока см. в таблице 3) с помощью шприцевого насоса, полученную смесь пропускали через капилляр-реактор (внутренний диаметр: 1 мм, длина 1.0 м), а затем собирали в приемную колбу без перемешивания (см. рис. 10). После окончания процесса собранную смесь разбавляли 10% водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 мл) и экстрагировали AcOEt (5 $\times$ 15 мл). Дальнейшая обработка объединенного органического экстракта проводилась в соответствии с общей процедурой для периодического гликозилирования. Смесь, полученная после обработки (свободная от фенола), была проанализирована методом ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) с использованием 1,4-динитробензола ( $\delta_{\text{H}}$  8.43 м. д.) в качестве внутреннего стандарта для получения выходов арильных сиалозидов **10-15**, конверсии **7** или **8** и соотношения аномеров ( $\alpha/\beta$ ) (см. таблицы 3 и 4), как описано выше в общей процедуре для гликозилирования в колбе (раздел 4.10.1). В некоторых случаях после анализа спектров ЯМР смеси разделяли методом ВЭЖХ на силикагеле (Silasorb 600 (6  $\mu\text{m}$ ), 10 $\times$ 250 мм,  $^i\text{PrOH-CHCl}_3$ -петролейный эфир, 3.7:61.3:35.0) для получения индивидуальных аномеров сиалозидов **10-15**.

#### 4.10.3. Сиалилирование 4-(3-хлорпропокси)фенола **9a** *N,N*-диацетилсиалилхлоридом **8**

Сиалилирование 4-(3-хлорпропокси)фенола **9a** *N,N*-диацетилсиалилхлоридом **8** отличается от сиалилирования *N*-ацетилсиалилхлоридом **7** (схема 10) дополнительной обработкой реакционной смеси, при которой получившийся в результате реакции *N,N*-диацетиларилсиалозид (спектры для  $\alpha$ -изомера см. рис. 78-82А Приложения А) превращают в *N*-ацетиларилсиалозид **10** [271].

Сиалилхлорид **8**, синтезированный по ранее опубликованной процедуре [253], вводили в реакцию с 4-(3-хлорпропокси)фенолом **9a** в соответствии с общей процедурой для гликозилирования в потоке или колбе (см. разделы 4.10.1 и 4.10.2). Полученную реакционную массу растворяли в безводном  $\text{CH}_3\text{OH}$  (2 мл) и обрабатывали 1 М раствором  $\text{CH}_3\text{ONa}$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (20 мкл) в течение 18 ч при 20 °С. Затем добавляли  $\text{AcOH}$  (100 мкл), летучие компоненты выпаривали, а остаток концентрировали совместно с  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3×2 мл) с получением бледно-желтого сиропа, который растворяли в безводном  $\text{Py}$  (5 мл) и  $\text{Ac}_2\text{O}$  (5 мл). Через 18 ч при 20 °С к реакционной смеси добавляли  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 мл), а через 0.5 ч летучие компоненты упаривали, а полученный сироп концентрировали и соупаривали с толуолом (5×5 мл) и  $\text{CCl}_4$  (3×5 мл), получая смесь, содержащую *N*-ацетилгликозид **10**. Далее процесс получения значений конверсии и стереоселективности был аналогичен описанному в разделе 4.10.1. Например, для реакции в колбе (таблица 4, стр. 4) выход **10 $\alpha$**  (40%) определяли с помощью анализа ЯМР  $^1\text{H}$  с использованием 1,4-динитробензола ( $\delta_{\text{H}}$  8.43 м. д.) в качестве внутреннего стандарта. Затем продукт **10 $\alpha$**  был выделен с выходом 36% с помощью ВЭЖХ на силикагеле (Silasorb 600 (6 мкм), 10×250 мм,  $^i\text{PrOH}-\text{CHCl}_3$ -петролейный эфир, 3.7:61.3:35.0).

#### 4.10.4. Эксперимент по аномеризации арилсиалозида **10 $\alpha$** в кислых условиях

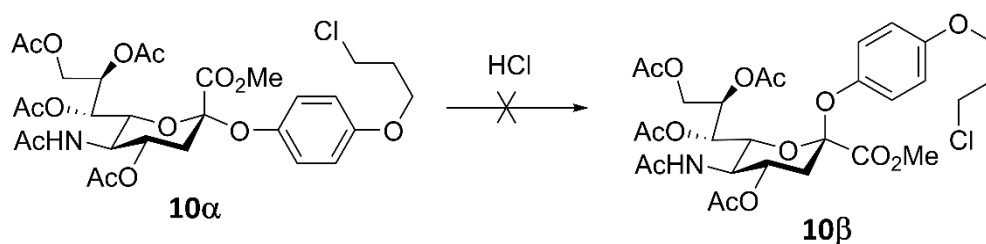
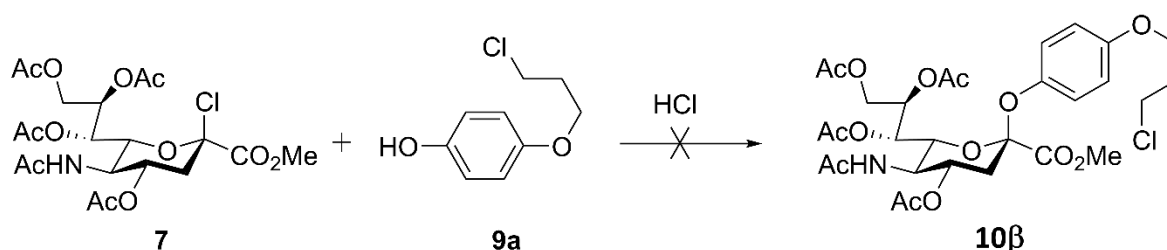


Схема 24. Аномеризация  $\alpha$ -арилсиалозида **10 $\alpha$**  в кислых условиях не происходит.

Необходимо было выяснить, не является ли источником  $\beta$ -арилсиалозидов реакция аномеризации в ходе реакции при взаимодействии с кислотой, локально образующейся и присутствующей в реакционной массе (Схема 24).

Безводный  $\text{CH}_3\text{OH}$  (100 мкл, 2.4 ммоль) медленно по каплям добавляли к  $\text{AcCl}$  (180 мкл, 2.5 ммоль) при охлаждении на бане со льдом и водой. Полученный раствор добавляли к раствору чистого  $\alpha$ -арилсиалозида **10 $\alpha$**  (10 мг, 15.5 мкмоль) в  $\text{AcOEt}$  (600 мкл). Смесь выдерживали при комнатной температуре (22 °С) в течение 26 ч без перемешивания, затем концентрировали при пониженном давлении и высушивали в вакууме (1.1 мбар, 3 ч). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси не наблюдалось следов **10 $\beta$**  (см. рис. 83А Приложения А). Вместо этого в значительных количествах образовывался сиалилхлорид **7**.

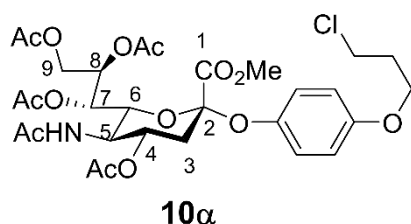
#### 4.10.5. Эксперимент по получению арилсиалозида **10 $\beta$** в кислых условиях



**Схема 25.** Образование  $\beta$ -арилсиалозида **10 $\beta$**  в кислых условиях не происходит.

Безводный  $\text{CH}_3\text{OH}$  (100 мкл, 2.4 ммоль) добавляли по каплям к  $\text{AcCl}$  (180 мкл, 2.5 ммоль) при охлаждении на бане со льдом и водой. Полученный раствор добавляли к раствору сиалилхлорида **7** (122.4 мг, 240 мкмоль) и 4-(3-хлорпропокси)фенола **9a** (89.6 мг, 480 мкмоль) в  $\text{AcOEt}$  (1.5 мл). Смесь выдерживали при комнатной температуре (22 °С) в течение 26 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и высушивали в вакууме (1.1 мбар, 3 ч). Полученное желтое масло (192.5 мг) не содержало следов  $\beta$ -сиалозида **10 $\beta$**  (данные ЯМР  $^1\text{H}$ , см. рис. 84А Приложения А). Основным наблюдаемым продуктом был 4-(3-хлорпропокси)фенилацетат (рис. 85А Приложения А), данные ЯМР хорошо согласуются с литературными данными [272]. Исходный сиалилхлорид **7** частично в процессе реакции (Схема 25) разложился.

#### 4.10.6. Метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (**10 $\alpha$** )



Аналитически чистый образец **10a** готовили перекристаллизацией из МТБЭ–петролейный эфир (1.3:1). Безцветные кристаллы,  $R_f$  0.43 ( ${}^i$ PrOH–CHCl<sub>3</sub>–петролейный эфир, 0.2:1:1),  $R_f$  0.35 (CHCl<sub>3</sub>–ацетон, 3:2),  $[\alpha]_D^{21}$  –8.6 ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>), т. пл. 82.0 °С.

ЯМР  ${}^1\text{H}$  (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 1.90 (с, 3H, NHС(O)CH<sub>3</sub>); 2.03, 2.05, 2.12 и 2.14 (все с, 3H каждый, ОС(O)CH<sub>3</sub>); 2.09–2.17 (м, 1 H, H-3<sub>ax</sub>); 2.18–2.27 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl); 2.69 (дд, 1H,  $J_{3\text{eq},3\text{ax}} = 12.9$ ,  $J_{3\text{eq},4} = 4.7$ , H-3<sub>eq</sub>); 3.68 (с, 3H, ОСН<sub>3</sub>); 3.74 (т, 2H,  $J = 6.3$ , CH<sub>2</sub>Cl); 4.01–4.12 (м, 3H, ОСH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, H-5); 4.13–4.22 (м, 1H, H-9a); 4.23–4.39 (м, 2H, H-6, H-9b); 4.95 (ддд, 1H,  $J_{4,3\text{ax}} = 12.2$ ,  $J_{4,5} = 10.2$ ,  $J_{4,3\text{eq}} = 4.7$ , H-4); 5.27 (д, 1H,  $J = 10.0$ , NH); 5.31–5.42 (м, 2H, H-7, H-8); 6.71–6.85 (м, 2H, ОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>О); 6.93–7.07 (м, 2H, ОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>О). (См. рис. 40А Приложения А)

ЯМР  ${}^1\text{H}$  (600.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 1.90 (с, 3H, NHС(O)CH<sub>3</sub>); 2.03, 2.05, 2.12 и 2.14 (все с, 3H каждый, ОС(O)CH<sub>3</sub>); 2.16 (дд~т, 1H,  $J = 12.6$ , H-3<sub>ax</sub>); 2.22 (п, 2H,  $J = 6.2$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl); 2.69 (дд, 1H,  $J_{3\text{eq},3\text{ax}} = 12.9$ ,  $J_{3\text{eq},4} = 4.7$ , H-3<sub>eq</sub>); 3.67 (с, 3H, ОСН<sub>3</sub>); 3.74 (т, 2H,  $J = 6.3$ , CH<sub>2</sub>Cl); 4.03–4.09 (м, 1H, H-5); 4.08 (т, 2H,  $J = 5.9$ , ОСH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.18 (м, 1H,  $J_{9a,9b} = 12.4$ ,  $J_{9a,8} = 4.7$ , H-9a); 4.27 (дд, 1H,  $J_{6,5} = 10.7$ ,  $J_{6,7} = 1.7$ , H-6); 4.34 (дд, 1H,  $J_{9b,9a} = 12.4$ ,  $J_{9b,8} = 2.4$ , H-9b); 4.95 (ддд, 1H,  $J_{4,3\text{ax}} = 12.2$ ,  $J_{4,5} = 10.2$ ,  $J_{4,3\text{eq}} = 4.7$ , H-4); 5.22 (д, 1H,  $J = 10.0$ , NH); 5.34–5.39 (м, 2H, H-7, H-8); 6.76–6.81 (м, 2H, ОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>О); 6.98–7.02 (м, 2H, ОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>О). (См. рис. 41А Приложения А)

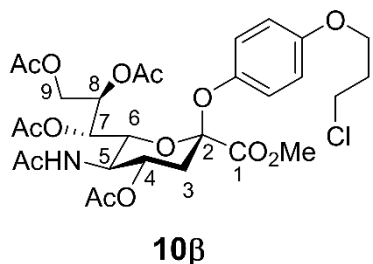
ЯМР  ${}^{13}\text{C}$  (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 20.72, 20.74, 20.80, 20.94 (ОС(O)CH<sub>3</sub>); 23.2 (NHС(O)CH<sub>3</sub>); 32.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 37.7 (C-3); 41.5 (CH<sub>2</sub>Cl); 49.5 (C-5); 52.8 (ОСН<sub>3</sub>); 62.1 (C-9); 64.7 (ОСH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 67.5 (C-7); 69.0 (C-4); 69.5 (C-8); 73.2 (C-6); 100.5 (C-2), 114.9, 122.0, 147.3, 155.5 (ОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>О); 167.8 (C-1); 170.00, 170.03 (ОС(O)CH<sub>3</sub>); 170.2 (NHС(O)CH<sub>3</sub>); 170.6, 170.9 (ОС(O)CH<sub>3</sub>). (См. рис. 42А Приложения А)

ЯМР  ${}^{13}\text{C}$  (150.92 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 20.76, 20.77, 20.83, 21.0 (ОС(O)CH<sub>3</sub>); 23.2 (NHС(O)CH<sub>3</sub>); 32.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 37.7 (C-3); 41.5 (CH<sub>2</sub>Cl); 49.4 (C-5); 52.8 (ОСН<sub>3</sub>); 62.0 (C-9); 64.6 (ОСH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 67.4 (C-7); 68.9 (C-4); 69.4 (C-8); 73.2 (C-6); 100.5 (C-2), 114.9, 122.0, 147.2, 155.4 (ОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>О); 167.8 (C-1,  ${}^3J_{\text{C-1,H-3ax}} = 6.1$  Гц); 170.01, 170.03 (ОС(O)CH<sub>3</sub>); 170.2 (NHС(O)CH<sub>3</sub>); 170.6, 170.9 (ОС(O)CH<sub>3</sub>). (См. рис. 43А Приложения А)

(Для ознакомления с двумерными спектрами см. рис. 44-46А Приложения А)

HRMS (ESI): найдено  $m/z$  660.2047  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClNO<sub>14</sub><sup>+</sup> 660.2054; найдено  $m/z$  677.2310  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ , вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>14</sub><sup>+</sup> 677.2319; найдено  $m/z$  682.1868  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>ClNNaO<sub>14</sub><sup>+</sup> 682.1873; найдено  $m/z$  698.1604  $[\text{M} + \text{K}]^+$ , вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>ClNKO<sub>14</sub><sup>+</sup> 698.1612.

**4.10.7. Метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\beta$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (10 $\beta$ )**



Бесцветная пленка,  $R_f$  0.46 ( $i$ PrOH–CHCl<sub>3</sub>–петролейный эфир, 0.2:1:1),  $R_f$  0.35 (CHCl<sub>3</sub>–ацетон, 3:2),  $[\alpha]_D^{23}$  –44.2 ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>).

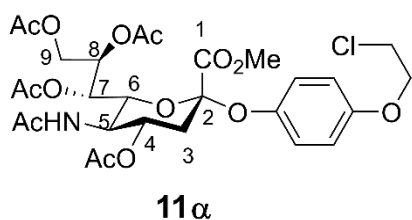
ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 1.79 (с, 3H, OC(O)CH<sub>3</sub>); 1.89 (с, 3H, NHС(O)CH<sub>3</sub>); 1.92–2.02 (м, 1H, H-3<sub>ax</sub>); 2.056, 2.060, 2.16 (все с, 3H каждый, OC(O)CH<sub>3</sub>); 2.17–2.27 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl); 2.65 (дд, 1H,  $J_{3eq,3ax} = 12.9$ ,  $J_{3eq,4} = 4.9$ , H-3<sub>eq</sub>); 3.70 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.74 (т, 2H,  $J = 6.2$ , CH<sub>2</sub>Cl); 4.06 (т, 2H,  $J = 5.8$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.09–4.27 (м, 3H, H-5, H-6, H-9a); 4.66 (дд, 1H,  $J_{9a,9b} = 12.6$ ,  $J_{9a,8} = 2.5$ , H-9a); 4.99 (ддд, 1H,  $J_{8,9b} = 6.3$ ,  $J_{8,7} = 4.9$ ,  $J_{8,9a} = 2.5$ , H-8); 5.31 (д, 1H,  $J = 9.7$ , NH); 5.39 (дд, 1H,  $J_{7,8} = 4.9$ ,  $J_{7,6} = 2.1$ , H-7); 5.48 (ддд, 1H,  $J_{4,3ax} = 11.3$ ,  $J_{4,5} = 9.8$ ,  $J_{4,3eq} = 4.9$ , H-4); 6.72–6.81 (м, 2H, OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O); 6.85–6.95 (м, 2H, OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O). (См. рис. 47А Приложения А)

ЯМР <sup>13</sup>C (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 20.76, 20.78, 20.9 (OC(O)CH<sub>3</sub>); 23.2 (NHС(O)CH<sub>3</sub>); 32.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl); 38.4 (C-3); 41.5 (CH<sub>2</sub>Cl); 49.3 (C-5); 53.0 (OCH<sub>3</sub>); 62.0 (C-9); 64.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 67.9 (C-7); 68.6 (C-4); 71.7 (C-8); 72.1 (C-6); 99.3 (C-2); 115.5, 118.1, 147.8, 154.4 (OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O); 167.3 (C-1); 170.1 (OC(O)CH<sub>3</sub>); 170.2 (NHС(O)CH<sub>3</sub>); 170.4, 170.5, 171.0 (OC(O)CH<sub>3</sub>). (См. рис. 48А Приложения А)

(Для ознакомления с двумерными спектрами см. рис. 50-52А Приложения А)

HRMS (ESI): найдено  $m/z$  660.2052 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClNO<sub>14</sub><sup>+</sup> 660.2054; найдено  $m/z$  677.2308 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>14</sub><sup>+</sup> 677.2319; найдено  $m/z$  682.1873 [M + Na]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>ClNNaO<sub>14</sub><sup>+</sup> 682.1873; найдено  $m/z$  698.1609 [M + K]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>ClNKO<sub>14</sub><sup>+</sup> 698.1612.

**4.10.8. Метил-[4-(2-хлорэтоксифенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (**11 $\alpha$** )**



Аналитически чистый образец **11 $\alpha$**  готовили перекристаллизацией из МТБЭ–петролейный эфир (3.3:1). Бесцветные кристаллы,  $R_f$  0.38 ( $^i$ PrOH–CHCl<sub>3</sub>–петролейный эфир, 0.2:1:1),  $[\alpha]_D^{27}$  –6.8 ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>), т. пл. 77.0 °С.

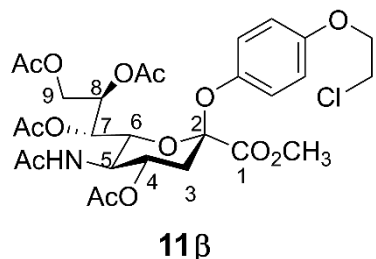
ЯМР <sup>1</sup>H (600.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 1.90 (с, 3H, NHС(O)CH<sub>3</sub>); 2.03, 2.05, 2.12 и 2.14 (все с, 3H каждый, ОС(O)CH<sub>3</sub>); 2.13 – 2.19 (м, 1H, H-3<sub>ax</sub>); 2.70 (дд, 1H,  $J_{3eq,3ax} = 12.9$ ,  $J_{3eq,4} = 4.6$ , H-3<sub>eq</sub>); 3.67 (с, 1H, ОСН<sub>3</sub>); 3.80 (т, 2H,  $J = 5.9$ , CH<sub>2</sub>Cl); 4.07 (ддд~к, 1H,  $J = 10.4$ , H-5); 4.15 – 4.18 (м, 1H, H-9a); 4.20 (т, 2H,  $J = 5.9$ , ОСН<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.28 (дд, 1H,  $J_{6,7} = 1.4$ ,  $J_{6,5} = 10.8$ , H-6); 4.33 (дд, 1H,  $J_{9b,9a} = 12.4$ ,  $J_{9b,8} = 2.4$ , H-9b); 4.94 (ддд, 1H,  $J_{4,3eq} = 4.6$ ,  $J_{4,5} = 10.3$ ,  $J_{4,3ax} = 12.2$ , H-4); 5.30 (д, 1H,  $J_{NH,5} = 10.1$ , NH); 5.33 – 5.38 (м, 2H, H-7, H-8); 6.78 – 6.83 (м, 2H, ОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>O); 6.99 – 7.03 (м, 2H, ОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>O). (См. рис. 53А Приложения А)

ЯМР <sup>13</sup>C (150.92 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 20.71, 20.72, 20.8, 20.9 (ОС(O)CH<sub>3</sub>); 23.2 (NHС(O)CH<sub>3</sub>); 37.8 (C-3); 41.9 (CH<sub>2</sub>Cl); 49.4 (C-5); 52.8 (ОСН<sub>3</sub>); 62.0 (C-9); 67.4 (C-7); 68.5 (ОСН<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 68.9 (C-4); 69.3 (C-8); 73.2 (C-6); 100.5 (C-2); 115.3, 122.0, 147.7, 154.9 (ОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>O); 167.7 (C-1,  $^3J_{C-1,H-3ax} = 6.4$  Гц); 169.96, 169.98 (ОС(O)CH<sub>3</sub>); 170.2 (NHС(O)CH<sub>3</sub>); 170.6, 170.9 (ОС(O)CH<sub>3</sub>). (См. рис. 54А Приложения А)

(Для ознакомления с двумерными спектрами см. рис. 55-57А Приложения А)

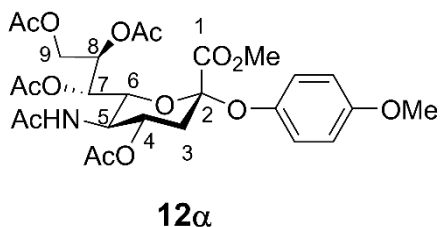
HRMS (ESI): найдено  $m/z$  646.1902 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>ClNO<sub>14</sub><sup>+</sup> 646.1897; найдено  $m/z$  663.2164 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>14</sub><sup>+</sup> 663.2163; найдено  $m/z$  668.1725 [M + Na]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>ClNNaO<sub>14</sub><sup>+</sup> 668.1717; найдено  $m/z$  684.1462 [M + K]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>ClNKO<sub>14</sub><sup>+</sup> 684.1456.

**4.10.9. Метил-[4-(2-хлорэтоксифенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\beta$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (11 $\beta$ )**



ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 2.65 (дд, 1H,  $J_{3\text{eq},3\text{ax}} = 13.4$ ,  $J_{3\text{eq},4} = 4.5$ , H-3eq).

**4.10.10. Метил-[4-метоксифенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (12 $\alpha$ )**



Аналитически чистый образец **12 $\alpha$**  готовили перекристаллизацией из МТБЭ–петролейный эфир (3.3:1). Безцветные кристаллы,  $R_f$  0.40 (iPrOH– $\text{CHCl}_3$ –петролейный эфир, 0.2:1:1),  $[\alpha]_D^{27} -8.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ), т. пл. 78.0 °С.

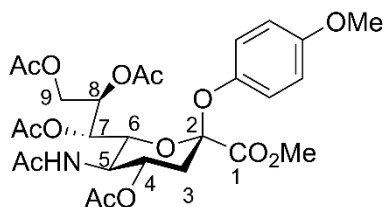
ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 1.90 (с, 3H,  $\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$ ); 2.03, 2.05, 2.12 и 2.14 (все с, 3H каждый,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.13 – 2.19 (м, 1H, H-3ax); 2.70 (дд, 1H,  $J_{3\text{eq},3\text{ax}} = 12.9$ ,  $J_{3\text{eq},4} = 4.6$ , H-3eq); 3.67 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.78 (с, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ); 4.05 (ддд~к, 1H,  $J = 10.4$ , H-5); 4.18 (дд, 1H,  $J_{9\text{a},8} = 4.9$ ,  $J_{9\text{a},9\text{b}} = 12.5$ , H-9a); 4.26 (дд,  $J_{6,7} = 1.8$ ,  $J_{6,5} = 10.7$ , H-6); 4.35 (дд, 1H,  $J_{9\text{b},8} = 2.5$ ,  $J_{9\text{b},9\text{a}} = 12.5$ , H-9b); 4.95 (ддд, 1H,  $J_{4,3\text{eq}} = 4.6$ ,  $J_{4,5} = 10.3$ ,  $J_{4,3\text{ax}} = 12.2$ , H-4); 5.19 (д, 1H,  $J_{\text{NH},5} = 10.4$ , NH); 5.33 – 5.40 (м, 2H, H-7, H-8), 6.75 – 6.81 (м, 2H,  $\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$ ); 6.98 – 7.03 (м, 2H,  $\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$ ). Химсдвиг H-3eq согласуется с литературой [269]. (См. рис. 58А Приложения А)

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150.92 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 20.74, 20.75, 20.8, 21.0 ( $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 23.2 ( $\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$ ); 37.7 (C-3); 49.5 (C-5); 52.8 ( $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ); 55.5 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ); 62.1 (C-9); 67.5 (C-7); 69.0 (C-4); 69.5 (C-8); 73.3 (C-6); 100.6 (C-2); 114.2, 122.1, 147.1, 156.4 ( $\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$ ); 167.8 (C-1,  $^3J_{\text{C-1},\text{H-3ax}} = 6.2$  Гц); 170.0 ( $2 \times \text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 170.2 ( $\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$ ); 170.6, 170.9 ( $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ). (См. рис. 59А Приложения А)

(Для ознакомления с двумерными спектрами см. рис. 60-62А Приложения А)

HRMS (ESI): найдено  $m/z$  598.2073  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{27}H_{36}NO_{14}^+$  598.2130; найдено  $m/z$  620.1950  $[M + Na]^+$ , вычислено для  $C_{27}H_{35}NNaO_{14}^+$  620.1950; найдено  $m/z$  636.1687  $[M + K]^+$ , вычислено для  $C_{29}H_{38}NKO_{14}^+$  636.1689.

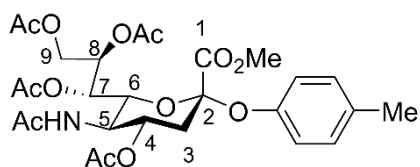
**4.10.11. Метил-[4-метоксифенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\beta$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (12 $\beta$ )**



**12 $\beta$**

ЯМР  $^1H$  (600.13 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 2.65 (дд, 1H,  $J_{3eq,3ax} = 13.1$ ,  $J_{3eq,4} = 5.1$ , H-3<sub>eq</sub>); 6.84 – 6.89 (м, 2H,  $OC_6H_4O$ ). Химсдвиг H-3<sub>eq</sub> согласуется с литературой [269].

**4.10.12. Метил-[4-метилфенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (13 $\alpha$ )**



**13 $\alpha$**

Бледно-коричневый сироп,  $R_f$  0.31 ( $iPrOH-CHCl_3$ -петролейный эфир, 0.2:1:1),  $[\alpha]_D^{24} -3.3$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ).

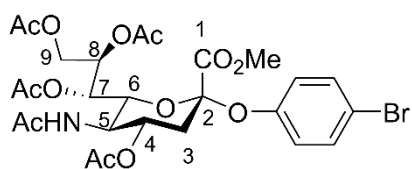
ЯМР  $^1H$  (600.13 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 1.90 (с, 3H,  $NHC(O)CH_3$ ); 2.03, 2.05, 2.13 и 2.14 (все с, 3H каждый,  $OC(O)CH_3$ ); 2.19 (дд, 1H,  $J_{3ax,4} = 12.2$ ,  $J_{3ax,3eq} = 13.0$ , H-3<sub>ax</sub>); 2.29 (с, 3H,  $C_6H_4CH_3$ ); 2.68 (дд, 1H,  $J_{3eq,4} = 4.6$ ,  $J_{3eq,3ax} = 13.0$ , H-3<sub>eq</sub>); 3.66 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 4.08 (ддд~к, 1H,  $J = 10.4$ , H-5); 4.18 (дд, 1H,  $J_{9a,8} = 4.7$ ,  $J_{9a,9b} = 12.4$ , H-9a); 4.28 – 4.39 (м, 2H, H-6, H-9b); 4.95 (ддд, 1H,  $J_{4,3eq} = 4.6$ ,  $J_{4,5} = 10.3$ ,  $J_{4,3ax} = 12.2$ , H-4); 5.30 (д, 1H,  $J_{NH,5} = 9.9$ , NH); 5.33 – 5.40 (м, 2H, H-7, H-8); 6.91 – 6.99 (м, 2H,  $OC_6H_4O$ ); 7.01 – 7.09 (м, 2H,  $OC_6H_4O$ ). (См. рис. 63А Приложения А)

ЯМР  $^{13}C$  (150.92 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 20.6, 20.71, 20.74, 20.8, 21.0 ( $OC(O)CH_3$ ,  $C_6H_4CH_3$ ); 23.2 ( $NHC(O)CH_3$ ); 37.9 (C-3); 49.4 (C-5); 52.8 ( $OCH_3$ ); 62.0 (C-9); 67.4 (C-7); 68.9 (C-4); 69.5 (C-8); 73.3 (C-6); 100.1 (C-2); 120.1, 129.7, 133.6, 151.3 ( $OC_6H_4O$ ); 168.1 (C-1,  $^3J_{C-1,H-3ax} = 6.4$  Гц); 170.0, 170.1 ( $OC(O)CH_3$ ); 170.2 ( $NHC(O)CH_3$ ); 170.6, 170.9 ( $OC(O)CH_3$ ). (См. рис. 64А Приложения А)

(Для ознакомления с двумерными спектрами см. рис. 65-67А Приложения А)

HRMS (ESI): найдено  $m/z$  582.2173  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{27}H_{36}NO_{13}^+$  582.2181; найдено  $m/z$  604.1994  $[M + Na]^+$ , вычислено для  $C_{27}H_{35}NNaO_{13}^+$  604.2001; найдено  $m/z$  620.1735  $[M + K]^+$ , вычислено для  $C_{27}H_{35}NKO_{13}^+$  620.1740.

#### 4.10.13. Метил-[4-бромфенил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (**14 $\alpha$** )



**14 $\alpha$**

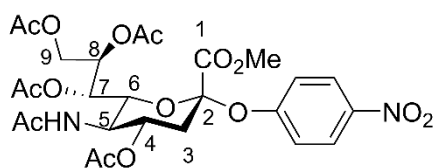
Аналитически чистый образец **14 $\alpha$**  был приготовлен перекристаллизацией из МТБЭ–петролейный эфир (1:2). Белые кристаллы,  $R_f$  0.39 ( $^i$ PrOH–CHCl<sub>3</sub>–петролейный эфир, 0.2:1:1),  $[\alpha]_D^{26} +4.8$  ( $c$  2.0, CHCl<sub>3</sub>), т. пл. 105.0 °С.

ЯМР  $^1H$  (600.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 1.91 (с, 3H, NHС(O)CH<sub>3</sub>); 2.04, 2.06, 2.13 и 2.15 (все с, 3H каждый, ОС(O)CH<sub>3</sub>); 2.21 (дд, 1H,  $J_{3ax,4} = 12.2$ ,  $J_{3ax,3eq} = 13.0$ , H-3<sub>ax</sub>); 2.70 (дд, 1H,  $J_{3eq,4} = 4.6$ ,  $J_{3eq,3ax} = 13.0$ , H-3<sub>eq</sub>); 3.66 (с, 3H, ОСН<sub>3</sub>); 4.10 (ддд~к, 1H,  $J = 10.4$  H-5); 4.13 – 4.17 (м, 1H, H-9a); 4.28 (дд, 1H,  $J_{9b,8} = 2.1$ ,  $J_{9b,9a} = 12.4$ , H-9b); 4.44 (дд, 1H,  $J_{6,7} = 1.8$ ,  $J_{6,5} = 10.8$ , H-6); 4.95 (ддд, 1H,  $J_{4,3eq} = 4.6$ ,  $J_{4,5} = 10.3$ ,  $J_{4,3ax} = 12.2$ , H-4); 5.33 – 5.37 (м, 2H, H-7, H-8); 5.39 (д, 1H,  $J_{NH,5} = 10.0$ , NH); 6.92 – 6.98 (м, 2H, ОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>О); 7.35 – 7.40 (м, 2H, ОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>О). (См. рис. 68А Приложения А)

ЯМР  $^{13}C$  (150.92 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 20.69, 20.71, 20.8, 20.9 (ОС(O)CH<sub>3</sub>); 23.1 (NHС(O)CH<sub>3</sub>); 38.2 (C-3); 49.3 (C-5); 53.0 (ОСН<sub>3</sub>); 62.0 (C-9); 67.2 (C-7); 68.6 (C-4); 69.0 (C-8); 73.4 (C-6); 99.9 (C-2); 116.7, 121.5, 132.3, 152.9 (ОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>О); 167.9 (C-1,  $^3J_{C-1,H-3ax} = 6.3$  Гц); 169.9, 170.0 (ОС(O)CH<sub>3</sub>); 170.2 (NHС(O)CH<sub>3</sub>); 170.6, 170.9 (ОС(O)CH<sub>3</sub>). (См. рис. 69А Приложения А)

(Для ознакомления с двумерными спектрами см. рис. 70-72А Приложения А)

#### 4.10.14. Метил-[4-нитрофенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]онат (**15 $\alpha$** )



**15 $\alpha$**

Аналитически чистый образец **15 $\alpha$**  был приготовлен перекристаллизацией из МТБЭ–петролейный эфир (1:2). Белые кристаллы,  $R_f$  0.39 ( $^i$ PrOH–CHCl<sub>3</sub>–петролейный эфир, 0.2:1:1),  $[\alpha]_D^{26} +35.0$  ( $c$  2.0, CHCl<sub>3</sub>), т. пл. 97.0 °С.

ЯМР <sup>1</sup>H (600.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 1.94 (с, 3H, NHC(O)CH<sub>3</sub>); 2.06, 2.06, 2.12 и 2.19 (все с, 3H каждый, OC(O)CH<sub>3</sub>); 2.30 (дд, 1H,  $J_{3ax,4} = 12.1$ ,  $J_{3ax,3eq} = 13.1$ , H-3<sub>ax</sub>); 2.75 (дд, 1H,  $J_{3eq,4} = 4.6$ ,  $J_{3eq,3ax} = 12.1$ , H-3<sub>eq</sub>); 3.67 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.07 – 4.18 (м, 2H, H-5, H-9a); 4.23 (дд, 1H,  $J_{9b,8} = 2.5$ ,  $J_{9b,9a} = 12.5$ , H-9b); 4.61 (дд, 1H,  $J_{6,7} = 1.8$ ,  $J_{6,5} = 10.8$ , H-6); 4.98 (ддд, 1H,  $J_{4,3eq} = 4.6$ ,  $J_{4,5} = 10.3$ ,  $J_{4,3ax} = 12.1$ , H-4); 5.33 – 5.44 (м, 3H, H-7, H-8, NH), 7.12 – 7.18 (м, 2H, OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O); 8.16 – 8.21 (м, 2H, OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O). (См. рис. 73А Приложения А)

ЯМР <sup>13</sup>C (150.92 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 20.7, 20.75, 20.8, 21.0 (OC(O)CH<sub>3</sub>); 23.2 (NHC(O)CH<sub>3</sub>); 38.7 (C-3); 49.3 (C-5); 53.3 (OCH<sub>3</sub>); 62.1 (C-9); 67.0 (C-7); 68.2 (C-4); 68.4 (C-8); 73.7 (C-6); 99.5 (C-2); 118.6, 125.6, 143.4, 159.0 (OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O); 168.0 (C-1,  $^3J_{C-1,H-3ax} = 6.2$  Гц); 169.9, 170.1 (OC(O)CH<sub>3</sub>); 170.3 (NHC(O)CH<sub>3</sub>); 170.5, 170.8 (OC(O)CH<sub>3</sub>). (См. рис. 74А Приложения А)

(Для ознакомления с двумерными спектрами см. рис. 75-77А Приложения А)

## 4.11. Моделирование стереохимического результата гликозилирования $\beta$ -сиалилхлоридом **7**

### 4.11.1. Параметры численных экспериментов

Численные эксперименты проводились с использованием CHEMSIMUL — программного пакета для численного моделирования химической кинетики [245]. Были заданы константы скорости, соответствующие уравнениям, записанным в соответствии с исследуемой моделью. Максимальное время реакции было установлено равным 1 ч. Концентрацию **7** принимали равной 5, 10, 15, 25, 35, 50, 60, 75, 100 и 200 ммоль/л, в то время как концентрацию фенолят-аниона принимали в два раза большей, чем соответствующую концентрацию бромида **7** (т.е. 2 экв. XС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>O<sup>−</sup> присутствовало в реакционной смеси).

#### 4.11.2. Моделирование механизма реакции

При моделировании механизма (схема 11) за основу был взят набор констант скорости, полученный при моделировании механизма В реакции гликозилирования дибутилфосфата арабинозилбромидом **5** (см. раздел 4.9.3). В ходе моделирования для оценки адекватности модели была рассчитана стереоселективность при концентрациях 5, 50 и 100 ммоль/л (таблица 18).

**Таблица 18.** Расчитанная стереоселективность ( $\alpha/\beta$ ) при концентрациях 5, 50 и 100 мМ для реакции гликозилирования 4-(3-хлорпропокси)фенола **9a**

№ строки	Константы скорости							$\alpha/\beta$		
	$k_8$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	$k_9$ (с <sup>-1</sup> )	$k_{10}$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	$k_{11}$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	$k_{12}$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	$k_{13}$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	$k_{14}$ (моль <sup>-1</sup> ·л·с <sup>-1</sup> )	C, мМ		
								5	50	100
1	10	0	0	0	0.17902	3.1243	2.04	331.65	331.65	331.63
2	10	0.001	100	100	0.17902	3.1243	2.04	101.44	269.96	297.62
3	10	0.1	100	100	0.17902	3.1243	2.04	2.49	14.90	27.60
4	5	0.1	100	100	0.17902	3.1243	2.04	1.75	7.95	14.26
5	1	0.1	100	100	0.17902	3.1243	2.04	1.15	2.37	3.60
6	0.5	0.1	100	100	0.17902	3.1243	2.04	1.07	1.67	2.27
7	0	0.1	100	100	0.17902	3.1243	2.04	1.00	0.96	0.91
8	5	1	1000	1000	1.7902	31.243	20.4	1.07	1.67	2.27
9	5	0.1	1000	1000	1.7902	31.243	20.4	1.67	5.53	7.72
10 <sup>a</sup>								0.9	6.2	20.7

<sup>a</sup> Экспериментальные данные для реакции гликозилирования 4-(3-хлорпропокси)фенола **9a** (см. таблицу 19).

Участок 5–50 ммоль/л был взят за основу, так как на нем стереоселективность, согласно экспериментальным данным, монотонно возрастает. При больших концентрациях происходит *скачкообразный* рост стереоселективности, поэтому рассматривать оба участка в рамках одной модели практически бессмысленно, но для фиксации степени отклонения модели при высоких концентрациях также была рассчитана стереоселективность при 100 ммоль/л.

В ходе подбора констант скорости хорошую сходимость с экспериментальными данными на участке концентраций 5–50 ммоль/л продемонстрировал набор из строки 9 таблицы 18 (см. рис. 12 и таблицу 19).

**Таблица 19.** Сравнение стереоселективности ( $\alpha/\beta$ ) при концентрациях 5–200 мМ для набора констант скорости из строки 9 таблицы 18 и экспериментальных данных для реакции гликозилирования 4-(3-хлорпропокси)фенола **9a** (см. раздел 4.10.2)

C (7), ммоль/л	5	10	15	25	35	50	60	75	100	200
Экспериментальные данные для гликозилирования <b>9a</b>	0.9	1.0	2.5	2.3	4.3	6.2	17.0	31.6	20.7	17.6
Моделирование	1.67	2.27	2.81	3.75	4.54	5.53	6.08	6.79	7.72	9.88

## 5. Выводы

1. Изучены закономерности ряда реакций гликозилирования, проводимых в проточных реакторах.

2. Обнаружена зависимость реакционной способности гликозил-донора от скорости потока и дизайна миксера в реакции гликозилирования изопропилового спирта 2-метил-(3,4,6-три-*O*-ацетил-1,2-дидезокси- $\alpha$ -D-глюкопирано)-[2,1-*d*]-2-оксазолином в присутствии ( $\pm$ )-камфор-10-сульфоновой кислоты, проводимой в потоке.

3. На примере реакции гликозилирования дибутилфосфорной кислоты 2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозилбромидом установлена сильная зависимость стереоселективности от концентрации, не меняющаяся при варьировании времени реакции, проводимой как в колбе, так и в потоке. Показано, что зависимость конверсии от времени этой реакции имеет принципиально разный характер при проведении реакции в колбе и в потоке.

4. На примере реакции гликозилирования фенолов сиалилхлоридами в условиях межфазного катализа впервые обнаружено, что при использовании *n*-алкоксифенолов стереоселективность реакций, которые проводятся в колбе и в потоке, кардинально различается: в колбе образуется только  $\alpha$ -изомер, тогда как в потоке образуется смесь аномеров. Установлена нелинейная концентрационная зависимость стереоселективности реакции, проводимой в потоке.

5. Впервые обнаружена нелинейная зависимость стереоселективности реакции гликозилирования от скорости потока.

6. Предложена оригинальная модель, предлагающая рациональное объяснение того, каким образом концентрация, скорость потока и дизайн миксера могут влиять на стереохимический результат гликозилирования, основанная на использовании супрамерного подхода к описанию реакций и дополняющая современные представления о механизме гликозилирования.

## 6. Список литературы

1. Общий курс процессов и аппаратов химической технологии, под ред. Айнштейна В.Г. М.: Университетская книга; Логос; Физматкнига, 2006, кн. 1, 912 с.
2. Kononov, L. O., Chemical reactivity and solution structure: on the way to a paradigm shift? *RSC Adv.* **2015**, *5* (58), 46718-46734, <https://doi.org/10.1039/c4ra17257d>.
3. Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H., The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (18), 11796-11893, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00183>.
4. Hone, C. A.; Kappe, C. O., Towards the Standardization of Flow Chemistry Protocols for Organic Reactions. *Chem.: Methods* **2021**, *1* (11), 454-467, <https://doi.org/10.1002/cmt.d.202100059>.
5. Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A., Ten key issues in modern flow chemistry. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (16), 4583-4592, <https://doi.org/10.1039/c0cc05060a>.
6. deMello, A. J., Control and detection of chemical reactions in microfluidic systems. *Nature* **2006**, *442* (7101), 394-402, <https://doi.org/10.1038/nature05062>.
7. Guidi, M.; Seeberger, P. H.; Gilmore, K., How to approach flow chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49* (24), 8910-8932, <https://doi.org/10.1039/C9CS00832B>.
8. Paratore, F.; Bacheva, V.; Bercovici, M.; Kaigala, G. V., Reconfigurable microfluidics. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *6* (1), 70-80, <https://doi.org/10.1038/s41570-021-00343-9>.
9. Jahnisch, K.; Hessel, V.; Löwe, H.; Baerns, M., Chemistry in microstructured reactors. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43* (4), 406, <https://doi.org/10.1002/anie.200300577>.
10. Leslie, A.; Joseph, A. M.; Baumann, M., Functional Group Interconversion Reactions in Continuous Flow Reactors. *Curr. Org. Chem.* **2021**, *25* (19), 2217-2231, <https://doi.org/10.2174/1385272825666210610154414>.
11. Capaldo, L.; Wen, Z.; Noel, T., A field guide to flow chemistry for synthetic organic chemists. *Chem. Sci.* **2023**, *14* (16), 4230-4247, <https://doi.org/10.1039/d3sc00992k>.

12. Burange, A. S.; Osman, S. M.; Luque, R., Understanding flow chemistry for the production of active pharmaceutical ingredients. *iScience* **2022**, *25* (3), 103892, <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103892>.
13. Sevim, S.; Sorrenti, A.; Franco, C.; Furukawa, S.; Pané, S.; deMello, A. J.; Puigmartí-Luis, J., Self-assembled materials and supramolecular chemistry within microfluidic environments: from common thermodynamic states to non-equilibrium structures. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (11), 3788-3803, <https://doi.org/10.1039/C8CS00025E>.
14. Numata, M.; Kanzaki, C., Supramolecular Chemistry of a Moving Solution: Flow Drives New Non-covalent Bond Formation. *Chem. Lett.* **2023**, *52* (7), 602-610, <https://doi.org/10.1246/cl.230208>.
15. Tanaka, K.; Fukase, K., Renaissance of Traditional Organic Reactions under Microfluidic Conditions: A New Paradigm for Natural Products Synthesis. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13* (5), 983-990, <https://doi.org/10.1021/op900084f>.
16. Tanaka, K.; Fukase, K., Acid-mediated reactions under microfluidic conditions: A new strategy for practical synthesis of biofunctional natural products. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 40, <https://doi.org/10.3762/bjoc.5.40>.
17. Fukase, K.; Shimoyama, A.; Manabe, Y., Effective Synthesis of Oligosaccharide under Microfluidic Conditions. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2015**, *73* (5), 452-459, <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.73.452>.
18. Fukase, K.; Tanaka, K.; Fujimoto, Y.; Shimoyama, A.; Manabe, Y., Sugar synthesis by microfluidic techniques. In *Glycochemical Synthesis*, Hung, S.-C.; Zulueta, M. M. L., Eds. Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2016; pp 205-219, <https://doi.org/10.1002/9781119006435.ch8>.
19. Fukuyama, T.; Rahman, M. T.; Ryu, I.; Baxendale, I. R.; Hayward, J. J.; Lanners, S.; Ley, S. V.; Smith, C. D.; Ahmed-Omer, B.; Wirth, T.; Hessel, V.; Löb, P.; Löwe, H.; Koch, K.; Rutjes, F. P. J. T.; van Hest, J. C. M., Organic Chemistry in Microreactors. In *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*, Wirth, T., Ed. 2008; pp 59-209, <https://doi.org/10.1002/9783527622856.ch4>.
20. Abou-Hassan, A.; Sandre, O.; Cabuil, V., Microfluidics in inorganic chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (36), 6268-6286, <https://doi.org/10.1002/anie.200904285>.
21. Poechlauer, P.; Manley, J.; Broxterman, R.; Gregertsen, B.; Ridemark, M., Continuous Processing in the Manufacture of Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Dosage Forms: An Industry Perspective. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16* (10), 1586-1590, <https://doi.org/10.1021/op300159y>.

22. Malet-Sanz, L.; Susanne, F., Continuous flow synthesis. a pharma perspective. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (9), 4062-4098, <https://doi.org/10.1021/jm2006029>.
23. Mascia, S.; Heider, P. L.; Zhang, H.; Lakerveld, R.; Benyahia, B.; Barton, P. I.; Braatz, R. D.; Cooney, C. L.; Evans, J. M. B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; Myerson, A. S.; Trout, B. L., End-to-End Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals: Integrated Synthesis, Purification, and Final Dosage Formation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52* (47), 12359-12363, <https://doi.org/10.1002/anie.201305429>.
24. Roberge, D. M.; Ducry, L.; Bieler, N.; Cretton, P.; Zimmermann, B., Microreactor Technology: A Revolution for the Fine Chemical and Pharmaceutical Industries? *Chem. Eng. Technol.* **2005**, *28* (3), 318-323, <https://doi.org/10.1002/ceat.200407128>.
25. Newman, S. G.; Jensen, K. F., The role of flow in green chemistry and engineering. *Green Chem.* **2013**, *15* (6), 1456-1472, <https://doi.org/10.1039/c3gc40374b>.
26. Ley, S. V.; Baxendale, I. R., New tools and concepts for modern organic synthesis. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1* (8), 573-586, <https://doi.org/10.1038/nrd871>.
27. Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F., Deciding whether to go with the flow: Evaluating the merits of flow reactors for synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (33), 7502-7519, <https://doi.org/10.1002/anie.201004637>.
28. Wiles, C.; Watts, P., Continuous flow reactors: a perspective. *Green Chem.* **2012**, *14* (1), 38-54, <https://doi.org/10.1039/c1gc16022b>.
29. Kanno, K.-i.; Maeda, H.; Izumo, S.; Ikuno, M.; Takeshita, K.; Tashiro, A.; Fujii, M., Rapid enzymatic transglycosylation and oligosaccharide synthesis in a microchip reactor. *Lab Chip* **2002**, *2* (1), 15-18, <https://doi.org/10.1039/B108741J>.
30. Schwalbe, T.; Simons, K., Faster selective chemistry by microflow and continuous microwave synthesis. *Chim. Oggi* **2006**, *24* (2), 56-61,
31. Cherepanova, V. A.; Gordeev, E. G.; Ananikov, V. P., Magnetic Stirring May Cause Irreproducible Results in Chemical Reactions. *JACS Au* **2025**, *5* (8), 3789-3798, <https://doi.org/10.1021/jacsau.5c00412>.
32. Riva, E. Flow chemistry applied to the preparation of small molecules potentially useful as therapeutic agents. *PhD Thesis*, Universita' degli Studi di Milano, Milan, 2010, 143 pp., [https://doi.org/10.13130/riva-elena\\_phd2010-12-09](https://doi.org/10.13130/riva-elena_phd2010-12-09).

33. Ottino, J. M., Mixing, Chaotic Advection, and Turbulence. *Annu. Rev. Fluid Mech.* **1990**, 22 (1), 207-254, <https://doi.org/10.1146/annurev.fl.22.010190.001231>.
34. Ottino, J. M., Mixing and chemical reactions a tutorial. *Chem. Eng. Sci.* **1994**, 49 (24, Part A), 4005-4027, [https://doi.org/10.1016/S0009-2509\(05\)80004-1](https://doi.org/10.1016/S0009-2509(05)80004-1).
35. Baldyga, J.; Bourne, J. R., *Turbulent mixing and chemical reactions*. Wiley: Chichester, 1999; p 896,
36. Bourne, J. R., Mixing and the Selectivity of Chemical Reactions. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7 (4), 471-508, <https://doi.org/10.1021/op020074q>.
37. Hessel, V.; Löwe, H.; Schönfeld, F., Micromixers—a review on passive and active mixing principles. *Chem. Eng. Sci.* **2005**, 60 (8), 2479-2501, <https://doi.org/10.1016/j.ces.2004.11.033>.
38. Lee, C.-Y.; Chang, C.-L.; Wang, Y.-N.; Fu, L.-M., Microfluidic Mixing: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, 12 (5), 3263-3287, <https://doi.org/10.3390/ijms12053263>.
39. Ghanem, A.; Lemenand, T.; Della Valle, D.; Peerhossaini, H., Static mixers: Mechanisms, applications, and characterization methods – A review. *Chem. Eng. Res. Des.* **2014**, 92 (2), 205-228, <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2013.07.013>.
40. Nguyen, N.-T.; Wu, Z., Micromixers—a review. *J. Micromech. Microeng.* **2005**, 15 (2), R1-R16, <https://doi.org/10.1088/0960-1317/15/2/r01>.
41. Reynolds, O., XXIX. An experimental investigation of the circumstances which determine whether the motion of water shall be direct or sinuous, and of the law of resistance in parallel channels. *Philos. Trans. R. Soc. London* **1883**, 174, 935-982, <https://doi.org/10.1098/rstl.1883.0029>.
42. Elvira, K. S.; Casadevall i Solvas, X.; Wootton, R. C. R.; deMello, A. J., The past, present and potential for microfluidic reactor technology in chemical synthesis. *Nat. Chem.* **2013**, 5 (11), 905-915, <https://doi.org/10.1038/nchem.1753>.
43. Hisamoto, H.; Saito, T.; Tokeshi, M.; Hibara, A.; Kitamori, T., Fast and high conversion phase-transfer synthesis exploiting the liquid–liquid interface formed in a microchannel chip. *Chem. Commun.* **2001**, 1 (24), 2662-2663, <https://doi.org/10.1039/b106494k>.
44. Arimond, J.; Erwin, L., A simulation of a motionless mixer. *Chem. Eng. Commun.* **1985**, 37 (1-6), 105-126, <https://doi.org/10.1080/00986448508911275>.
45. Ehrfeld, W.; Golbig, K.; Hessel, V.; Löwe, H.; Richter, T., Characterization of Mixing in Micromixers by a Test Reaction: Single Mixing Units and Mixer

Arrays. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38* (3), 1075-1082, <https://doi.org/10.1021/ie980128d>.

46. Ehrfeld, W.; Hessel, V.; Löwe, H., Micromixers. In *Micromixers*, Ehrfeld, W.; Hessel, V.; Löwe, H., Eds. Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2000; pp 41-85, <https://doi.org/10.1002/3527601953.ch3>.

47. Wörz, O.; Jäckel, K. P.; Richter, T.; Wolf, A., Microreactors – A New Efficient Tool for Reactor Development. *Chem. Eng. Technol.* **2001**, *24* (2), 138-142, [https://doi.org/10.1002/1521-4125\(200102\)24:2<138::AID-CEAT138>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1521-4125(200102)24:2<138::AID-CEAT138>3.0.CO;2-C).

48. Johnson, T. J.; Ross, D.; Locascio, L. E., Rapid Microfluidic Mixing. *Anal. Chem.* **2002**, *74* (1), 45-51, <https://doi.org/10.1021/ac010895d>.

49. Stroock, A. D.; Dertinger, S. K. W.; Ajdari, A.; Mezić, I.; Stone, H. A.; Whitesides, G. M., Chaotic Mixer for Microchannels. *Science* **2002**, *295* (5555), 647-651, <https://doi.org/10.1126/science.1066238>.

50. Engler, M.; Kockmann, N.; Kiefer, T.; Woias, P., Numerical and experimental investigations on liquid mixing in static micromixers. *Chem. Eng. J.* **2004**, *101* (1), 315-322, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2003.10.017>.

51. Kockmann, N.; Engler, M.; Woias, P., Theoretische und experimentelle Untersuchungen der Mischvorgänge in T-förmigen Mikroreaktoren – Teil 3: Konvektives Mischen und chemische Reaktionen. *Chem. Ing. Tech.* **2004**, *76* (12), 1777-1783, <https://doi.org/10.1002/cite.200407016>.

52. Mae, K.; Maki, T.; Hasegawa, I.; Eto, U.; Mizutani, Y.; Honda, N., Development of a new micromixer based on split/recombination for mass production and its application to soap free emulsifier. *Chem. Eng. J.* **2004**, *101* (1), 31-38, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2003.10.011>.

53. Bothe, D.; Stemich, C.; Warnecke, H.-J., Fluid mixing in a T-shaped micromixer. *Chem. Eng. Sci.* **2006**, *61* (9), 2950-2958, <https://doi.org/10.1016/j.ces.2005.10.060>.

54. Hardt, S.; Pennemann, H.; Schönfeld, F., Theoretical and experimental characterization of a low-Reynolds number split-and-recombine mixer. *Microfluid Nanofluidics* **2006**, *2* (3), 237-248, <https://doi.org/10.1007/s10404-005-0071-6>.

55. Kockmann, N.; Kiefer, T.; Engler, M.; Woias, P., Convective mixing and chemical reactions in microchannels with high flow rates. *Sens. Actuators, B* **2006**, *117* (2), 495-508, <https://doi.org/10.1016/j.snb.2006.01.004>.

56. Kockmann, N.; Dreher, S.; Woias, P., Unsteady Laminar Flow Regimes and Mixing in T-Shaped Micromixers. In *Proceedings of the ASME 2007 5th*

*International Conference on Nanochannels, Microchannels, and Minichannels*, ASME: Puebla, Mexico, 2007; pp 671-678.

57. Kockmann, N., *Transport phenomena in micro process engineering*. 1st ed.; Springer: Berlin, Heidelberg, 2008; p 365, <https://doi.org/10.1007/978-3-540-74618-8>.

58. Fang, W.-F.; Yang, J.-T., A novel microreactor with 3D rotating flow to boost fluid reaction and mixing of viscous fluids. *Sens. Actuators, B* **2009**, *140* (2), 629-642, <https://doi.org/10.1016/j.snb.2009.05.007>.

59. Singh, M. K.; Anderson, P. D.; Meijer, H. E. H., Understanding and Optimizing the SMX Static Mixer. *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30* (4-5), 362-376, <https://doi.org/10.1002/marc.200800710>.

60. Dreher, S.; Engler, M.; Kockmann, N.; Woias, P., Theoretical and Experimental Investigations of Convective Micromixers and Microreactors for Chemical Reactions. In *Micro and Macro Mixing: Analysis, Simulation and Numerical Calculation*, Bockhorn, H.; Mewes, D.; Peukert, W.; Warnecke, H.-J., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010; pp 325-346, [https://doi.org/10.1007/978-3-642-04549-3\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-642-04549-3_18).

61. Suh, Y. K.; Kang, S. A Review on Mixing in Microfluidics *Micromachines* [Online], 2010, p. 82-111.

62. Kockmann, N.; Roberge, D. M., Scale-up concept for modular microstructured reactors based on mixing, heat transfer, and reactor safety. *Chem. Eng. Process.* **2011**, *50* (10), 1017-1026, <https://doi.org/10.1016/j.cep.2011.05.021>.

63. Zhdanov, V.; Chorny, A., Development of macro- and micromixing in confined flows of reactive fluids. *Int. J. Heat Mass Transf.* **2011**, *54* (15-16), 3245-3255, <https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2011.04.006>.

64. Schwolow, S.; Hollmann, J.; Schenkel, B.; Roeder, T., Application-Oriented Analysis of Mixing Performance in Microreactors. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16* (9), 1513-1522, <https://doi.org/10.1021/op300107z>.

65. Orsi, G.; Roudgar, M.; Brunazzi, E.; Galletti, C.; Mauri, R., Water-ethanol mixing in T-shaped microdevices. *Chem. Eng. Sci.* **2013**, *95*, 174-183, <https://doi.org/10.1016/j.ces.2013.03.015>.

66. Wunderlich, B.; Nettels, D.; Benke, S.; Clark, J.; Weidner, S.; Hofmann, H.; Pfeil, S. H.; Schuler, B., Microfluidic mixer designed for performing single-molecule kinetics with confocal detection on timescales from milliseconds to minutes. *Nat. Protoc.* **2013**, *8* (8), 1459-1474, <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.082>.

67. Liu, Z.; Guo, L.; Huang, T.; Wen, L.; Chen, J., Experimental and CFD studies on the intensified micromixing performance of micro-impinging stream reactors built from commercial T-junctions. *Chem. Eng. Sci.* **2014**, *119*, 124-133, <https://doi.org/10.1016/j.ces.2014.07.061>.
68. Woitalka, A.; Kuhn, S.; Jensen, K. F., Scalability of mass transfer in liquid-liquid flow. *Chem. Eng. Sci.* **2014**, *116*, 1-8, <https://doi.org/10.1016/j.ces.2014.04.036>.
69. Ghotli, R. A.; Abdul Aziz, A. R.; Ibrahim, S., Liquid-liquid mass transfer studies in various stirred vessel designs. *Rev. Chem. Eng.* **2015**, *31* (4), 329-343, <https://doi.org/10.1515/revce-2014-0049>.
70. Jasińska, M., Test Reactions to Study Efficiency of Mixing. *Chem. Eng. Process.* **2015**, *36* (2), 171-208, <https://doi.org/10.1515/cpe-2015-0013>.
71. Wu, K.-J.; Nappo, V.; Kuhn, S., Hydrodynamic Study of Single- and Two-Phase Flow in an Advanced-Flow Reactor. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2015**, *54* (30), 7554-7564, <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.5b01444>.
72. Luo, J.-Z.; Luo, Y.; Chu, G.-W.; Arowo, M.; Xiang, Y.; Sun, B.-C.; Chen, J.-F., Micromixing efficiency of a novel helical tube reactor: CFD prediction and experimental characterization. *Chem. Eng. Sci.* **2016**, *155*, 386-396, <https://doi.org/10.1016/j.ces.2016.08.010>.
73. Plouffe, P.; Bittel, M.; Sieber, J.; Roberge, D. M.; Macchi, A., On the scale-up of micro-reactors for liquid-liquid reactions. *Chem. Eng. Sci.* **2016**, *143*, 216-225, <https://doi.org/10.1016/j.ces.2015.12.009>.
74. Gobert, S. R. L.; Kuhn, S.; Braeken, L.; Thomassen, L. C. J., Characterization of Milli- and Microflow Reactors: Mixing Efficiency and Residence Time Distribution. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21* (4), 531-542, <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00359>.
75. Kockmann, N., Transport Phenomena and Chemical Reactions in Modular Microstructured Devices. *Heat Transfer Eng.* **2017**, *38* (14-15), 1316-1330, <https://doi.org/10.1080/01457632.2016.1242966>.
76. Rahimi, M.; Azimi, N.; Parsamogadam, M. A.; Rahimi, A.; Masahy, M. M., Mixing performance of T, Y, and oriented Y-micromixers with spatially arranged outlet channel: evaluation with Villermaux/Dushman test reaction. *Microsyst. Technol.* **2017**, *23* (8), 3117-3130, <https://doi.org/10.1007/s00542-016-3118-6>.
77. Reckamp, J. M.; Bindels, A.; Duffield, S.; Liu, Y. C.; Bradford, E.; Ricci, E.; Susanne, F.; Rutter, A., Mixing Performance Evaluation for Commercially Available Micromixers Using Villermaux-Dushman Reaction Scheme with the

Interaction by Exchange with the Mean Model. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21* (6), 816-820, <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00332>.

78. Zhou, M.; Bai, D.; Zong, Y.; Zhao, L.; Thornock, J. N., Numerical investigation of turbulent reactive mixing in a novel coaxial jet static mixer. *Chem. Eng. Process.* **2017**, *122*, 190-203, <https://doi.org/10.1016/j.cep.2017.09.017>.

79. Ansari, M. A.; Kim, K.-Y.; Kim, S. M., Numerical and Experimental Study on Mixing Performances of Simple and Vortex Micro T-Mixers. *Micromachines* **2018**, *9* (5), 204, <https://doi.org/10.3390/mi9050204>.

80. Levesque, F.; Rogus, N. J.; Spencer, G.; Grigorov, P.; McMullen, J. P.; Thaisrivongs, D. A.; Davies, I. W.; Naber, J. R., Advancing Flow Chemistry Portability: A Simplified Approach to Scaling Up Flow Chemistry. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22* (8), 1015-1021, <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.8b00063>.

81. Mariotti, A.; Galletti, C.; Mauri, R.; Salvetti, M. V.; Brunazzi, E., Steady and unsteady regimes in a T-shaped micro-mixer: Synergic experimental and numerical investigation. *Chem. Eng. J.* **2018**, *341*, 414-431, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.01.108>.

82. Rossetti, I., Continuous flow (micro-)reactors for heterogeneously catalyzed reactions: Main design and modelling issues. *Catal. Today* **2018**, *308*, 20-31, <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2017.09.040>.

83. Su, Y.; Song, Y.; Xiang, L., Continuous-Flow Microreactors for Polymer Synthesis: Engineering Principles and Applications. *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376* (6), 44, <https://doi.org/10.1007/s41061-018-0224-1>.

84. Li, W.; Xia, F.; Qin, H.; Zhang, M.; Li, W.; Zhang, J., Numerical and experimental investigations of micromixing performance and efficiency in a pore-array intensified tube-in-tube microchannel reactor. *Chem. Eng. J.* **2019**, *370*, 1350-1365, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.03.189>.

85. Wang, J.; Zhang, N.; Chen, J.; Rodgers, V. G. J.; Brisk, P.; Grover, W. H., Finding the optimal design of a passive microfluidic mixer. *Lab Chip* **2019**, *19* (21), 3618-3627, <https://doi.org/10.1039/C9LC00546C>.

86. Camarri, S.; Mariotti, A.; Galletti, C.; Brunazzi, E.; Mauri, R.; Salvetti, M. V., An Overview of Flow Features and Mixing in Micro T and Arrow Mixers. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2020**, *59* (9), 3669-3686, <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b04922>.

87. Cheng, D.; Chen, F.-E., Experimental and Numerical Studies of the Phase-Transfer-Catalyzed Wittig Reaction in Liquid-Liquid Slug-Flow Microchannels. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2020**, *59* (10), 4397-4410, <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c00130>.

88. Desir, P.; Chen, T.-Y.; Bracconi, M.; Saha, B.; Maestri, M.; Vlachos, D. G., Experiments and computations of microfluidic liquid-liquid flow patterns. *React. Chem. Eng.* **2020**, *5* (1), 39-50, <https://doi.org/10.1039/c9re00332k>.
89. Hosseini, F.; Rahimi, M., Computational fluid dynamics and experimental investigations on liquid-liquid mass transfer in T-type microchannels with different mixing channel barrier shapes. *Sep. Sci. Technol.* **2020**, *55* (18), 3502-3516, <https://doi.org/10.1080/01496395.2019.1706569>.
90. Mariotti, A.; Antognoli, M.; Galletti, C.; Mauri, R.; Salvetti, M. V.; Brunazzi, E., The role of flow features and chemical kinetics on the reaction yield in a T-shaped micro-reactor. *Chem. Eng. J.* **2020**, *396*, 125223, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.125223>.
91. Wang, X.; Wang, Y.; Li, F.; Li, L.; Ge, X.; Zhang, S.; Qiu, T., Scale-up of microreactor: Effects of hydrodynamic diameter on liquid-liquid flow and mass transfer. *Chem. Eng. Sci.* **2020**, *226*, 115838, <https://doi.org/10.1016/j.ces.2020.115838>.
92. Zhang, H.; Kopfmüller, T.; Achermann, R.; Zhang, J.; Teixeira, A.; Shen, Y.; Jensen, K. F., Accessing multidimensional mixing via 3D printing and showerhead micromixer design. *AIChE J.* **2020**, *66* (4), e16873, <https://doi.org/10.1002/aic.16873>.
93. Gill, K. K.; Gibson, R.; Yiu, K. H. C.; Hester, P.; Reis, N. M., Microcapillary film reactor outperforms single-bore mesocapillary reactors in continuous flow chemical reactions. *Chem. Eng. J.* **2021**, *408*, 127860, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.127860>.
94. Manzano Martínez, A. N.; Jansen, R.; Walker, K.; Assirelli, M.; van der Schaaf, J., Experimental and modeling study on meso- and micromixing in the rotor-stator spinning disk reactor. *Chem. Eng. Res. Des.* **2021**, *173*, 279-288, <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2021.07.012>.
95. Kravtsova, A. Y.; Ianko, P. E.; Kashkarova, M. V.; Bilsky, A. V.; Kravtsov, Y. V.; Naumov, I. V., Conditions of the Effective Mixing in a T-Type Micromixer at Low Reynolds Numbers. In *Processes in GeoMedia—Volume V*, Chaplina, T., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2022; Vol. 5, pp 35-41, [https://doi.org/10.1007/978-3-030-85851-3\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-85851-3_5).
96. Trabzon, L.; Karimian, G.; Khosroshahi, A. R.; Gül, B.; Bakhshayesh, A. G.; Kocak, A. F.; Akyıldız, D.; Aldi, Y. E., High-throughput nanoscale liposome formation via electrohydrodynamic-based micromixer. *Phys. Fluids* **2022**, *34* (10), 102011, <https://doi.org/10.1063/5.0117073>.
97. Jafarpour, A. M.; Khosroshahi, A. R.; Hanifi, M.; Moghanlou, F. S., Experimental study on the performance of a mini-scale Y-type mixer with two liquid

metal-enabled pumps. *Phys. Fluids* **2022**, *34* (11), 112110, <https://doi.org/10.1063/5.0106409>.

98. Chen, Q.; Zhang, M.; Zheng, C.; Li, H., Numerical Simulation of Mixing Characteristics in a Split-and-Recombine Microchannel. *Heat Transf. Eng.* **2023**, *44* (16-18), 1563-1577, <https://doi.org/10.1080/01457632.2022.2140637>.

99. Jiang, J.; Yang, N.; Liu, H.; Tang, J.; Wang, C.; Wang, R.; Yang, X., Modification of Meso-Micromixing Interaction Reaction Model in Continuous Reactors. *Processes* **2023**, *11* (5), 1576, <https://doi.org/10.3390/pr11051576>.

100. Falk, L.; Commenge, J. M., Performance comparison of micromixers. *Chem. Eng. Sci.* **2010**, *65* (1), 405-411, <https://doi.org/10.1016/j.ces.2009.05.045>.

101. Rehage, H.; Kind, M., The first Damköhler number and its importance for characterizing the influence of mixing on competitive chemical reactions. *Chem. Eng. Sci.* **2021**, *229*, 116007, <https://doi.org/10.1016/j.ces.2020.116007>.

102. Chen, Y. T.; Chen, K. H.; Fang, W. F.; Tsai, S. H.; Fang, J. M.; Yang, J. T., Flash synthesis of carbohydrate derivatives in chaotic microreactors. *Chem. Eng. J.* **2011**, *174* (1), 421-424, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2011.09.053>.

103. Chen, Y.-T.; Fang, W.-F.; Liu, Y.-C.; Yang, J.-T., Analysis of chaos and FRET reaction in split-and-recombine microreactors. *Microfluid. Nanofluid.* **2011**, *11* (3), 339-352, <https://doi.org/10.1007/s10404-011-0803-8>.

104. Miller, P. W.; Long, N. J.; De Mello, A. J.; Vilar, R.; Passchier, J.; Gee, A., Rapid formation of amides via carbonylative coupling reactions using a microfluidic device. *Chem. Commun.* **2006**, (5), 546-548, <https://doi.org/10.1039/b515710b>.

105. Myachin, I. V.; Orlova, A. V.; Kononov, L. O., Glycosylation in flow: effect of the flow rate and type of the mixer. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68* (11), 2126-2129, <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2677-y>.

106. Webb, D.; Jamison, T. F., Diisobutylaluminum Hydride Reductions Revitalized: A Fast, Robust, and Selective Continuous Flow System for Aldehyde Synthesis. *Org. Lett.* **2012**, *14* (2), 568-571, <https://doi.org/10.1021/ol2031872>.

107. Ganiek, M. A.; Becker, M. R.; Ketels, M.; Knochel, P., Continuous Flow Magnesiumation or Zincation of Acrylonitriles, Acrylates, and Nitroolefins. Application to the Synthesis of Butenolides. *Org. Lett.* **2016**, *18* (4), 828-831, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00086>.

108. Hafner, A.; Meisenbach, M.; Sedelmeier, J., Flow Chemistry on Multigram Scale: Continuous Synthesis of Boronic Acids within 1 s. *Org. Lett.* **2016**, *18* (15), 3630-3633, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01681>.

109. Miyagawa, A.; Tomita, R.; Kurimoto, K.; Yamamura, H., Selective deprotection of trityl group on carbohydrate by microflow reaction inhibiting migration of acetyl group. *Synth. Commun.* **2016**, *46* (6), 556-562, <https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1156703>.
110. Naber, J. R.; Buchwald, S. L., Packed-Bed Reactors for Continuous-Flow C–N Cross-Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (49), 9469-9474, <https://doi.org/10.1002/anie.201004425>.
111. Haroun, S.; Sanei, Z.; Jivan, S.; Schaffer, P.; Ruth, T. J.; Li, P. C. H., Continuous-flow synthesis of [<sup>11</sup>C]raclopride, a positron emission tomography radiotracer, on a microfluidic chip. *Can. J. Chem.* **2013**, *91* (5), 326-332, <https://doi.org/10.1139/cjc-2012-0331>.
112. Park, C. P.; Kim, D.-P., Dual-Channel Microreactor for Gas–Liquid Syntheses. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (29), 10102-10106, <https://doi.org/10.1021/ja102666y>.
113. Nagaki, A.; Togai, M.; Suga, S.; Aoki, N.; Mae, K.; Yoshida, J.-i., Control of extremely fast competitive consecutive reactions using micromixing. Selective Friedel-Crafts aminoalkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (33), 11666-1175, <https://doi.org/10.1021/ja0527424>.
114. Rys, P., Disguised chemical selectivities. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9* (10), 345-351, <https://doi.org/10.1021/ar50106a001>.
115. Penverne, C.; Hazard, B.; Rolando, C.; Penhoat, M., Scale-up Study of Benzoic Acid Alkylation in Flow: From Microflow Capillary Reactor to a Milliflow Reactor. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21* (11), 1864-1868, <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00246>.
116. Nagaki, A.; Kenmoku, A.; Moriwaki, Y.; Hayashi, A.; Yoshida, J.-i., Cross-Coupling in a Flow Microreactor: Space Integration of Lithiation and Murahashi Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (41), 7543-7547, <https://doi.org/10.1002/anie.201002763>.
117. Tomida, Y.; Nagaki, A.; Yoshida, J.-i., Asymmetric Carbolithiation of Conjugated Enynes: A Flow Microreactor Enables the Use of Configurationally Unstable Intermediates before They Epimerize. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (11), 3744-3747, <https://doi.org/10.1021/ja110898s>.
118. Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J.-i., Nitro-Substituted Aryl Lithium Compounds in Microreactor Synthesis: Switch between Kinetic and Thermodynamic Control. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (43), 8063-8065, <https://doi.org/10.1002/anie.200904316>.

119. Geyer, K.; Gustafson, T.; Seeberger, P. H., Developing Continuous-Flow Microreactors as Tools for Synthetic Chemists. *Synlett* **2009**, 2009 (15), 2382-2391, <https://doi.org/10.1055/s-0029-1217828>.
120. Miyazaki, M.; Briones-Nagata, M. P.; Honda, T.; Yamaguchi, H., Bioorganic and Biocatalytic Reactions. In *Microreactors in Organic Chemistry and Catalysis: Second Edition*, Wiley-VCH: 2013; pp 289-371, <https://doi.org/10.1002/9783527659722.ch10>.
121. Rasheed, M.; Elmore, S. C.; Wirth, T., Asymmetric Reactions in Flow Reactors. In *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques, and Applications*, John Wiley and Sons: 2011; pp 345-371, <https://doi.org/10.1002/9781118087992.ch8>.
122. Smoot, J. T.; Demchenko, A. V., Oligosaccharide synthesis: from conventional methods to modern expeditious strategies. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2009**, 62, 161-250, [https://doi.org/10.1016/s0065-2318\(09\)00005-5](https://doi.org/10.1016/s0065-2318(09)00005-5).
123. Karak, M.; Haldar, A.; Torikai, K., Current Tools for Chemical Glycosylation: Where Are We Now? *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2021**, 33 (195), E115-E123, <https://doi.org/10.4052/tigg.2014.7E>.
124. Geyer, K.; Codee, J. D. C.; Seeberger, P. H., Microreactors as tools for synthetic chemists-the chemists' round-bottomed flask of the 21st century? *Chem. Eur. J.* **2006**, 12 (33), 8434, <https://doi.org/10.1002/chem.200600596>.
125. Moon, S.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H., 13 The Controlled Synthesis of Carbohydrates. In *Flow Chemistry in Organic Synthesis*, 1st ed.; Jamison, T. F.; Koch, G., Eds. Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, 2018; Vol. 2018/5, pp 399-428, <https://doi.org/10.1055/sos-SD-228-00279>.
126. Ratner, D. M.; Murphy, E. R.; Jhunjhunwala, M.; Snyder, D. A.; Jensen, K. F.; Seeberger, P. H., Microreactor-based reaction optimization in organic chemistry - Glycosylation as a challenge. *Chem. Commun.* **2005**, (5), 578-580, <https://doi.org/10.1039/b414503h>.
127. Cancogni, D.; Lay, L., Exploring glycosylation reactions under continuous-flow conditions. *Synlett* **2014**, 25 (20), 2873-2878, <https://doi.org/10.1055/s-0034-1379471>.
128. Fukase, K.; Takashina, M.; Hori, Y.; Tanaka, D.; Tanaka, K.; Kusumoto, S., Oligosaccharide synthesis by affinity separation based on molecular recognition between podand ether and ammonium ion. *Synlett* **2005**, (15), 2342-2346, <https://doi.org/10.1055/s-2005-872269>.

129. Kawaguchi, T.; Miyata, H.; Ataka, K.; Mae, K.; Yoshida, J.-i., Room-Temperature Swern Oxidations by Using a Microscale Flow System. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44* (16), 2413-2416, <https://doi.org/10.1002/anie.200462466>.
130. Tsutsui, M.; Sianturi, J.; Masui, S.; Tokunaga, K.; Manabe, Y.; Fukase, K., Efficient synthesis of antigenic trisaccharides containing N-acetylglucosamine: protection of NHAc as NAc<sub>2</sub>. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, (12), 1802-1810, <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901809>.
131. Myachin, I. V.; Mamirgova, Z. Z.; Stepanova, E. V.; Zinin, A. I.; Chizhov, A. O.; Kononov, L. O., Black swan in phase transfer catalysis: influence of mixing mode on the stereoselectivity of glycosylation. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (14), e202101377, <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101377>.
132. Uchinashi, Y.; Tanaka, K.; Manabe, Y.; Fujimoto, Y.; Fukase, K., Practical and Efficient Method for  $\alpha$ -Sialylation with an Azide Sialyl Donor Using a Microreactor. *J. Carbohydr. Chem.* **2014**, *33* (2), 55-67, <https://doi.org/10.1080/07328303.2014.880116>.
133. Tanaka, K.; Motomatsu, S.; Koyama, K.; Tanaka, S. I.; Fukase, K., Large-scale synthesis of immunoactivating natural product, pristane, by continuous microfluidic dehydration as the key step. *Org. Lett.* **2007**, *9* (2), 299-302, <https://doi.org/10.1021/ol062777o>.
134. Szymborski, T.; Jankowski, P.; Garstecki, P., Teflon microreactors for organic syntheses. *Sens Actuators, B Chem* **2018**, *255*, 2274-2281, <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.09.035>.
135. Neumaier, J. M.; Madani, A.; Klein, T.; Ziegler, T., Low-budget 3D-printed equipment for continuous flow reactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 558-566, <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.50>.
136. Menzel, F.; Klein, T.; Ziegler, T.; Neumaier, J. M., 3D-printed PEEK reactors and development of a complete continuous flow system for chemical synthesis. *React. Chem. Eng.* **2020**, *5* (7), 1300-1310, <https://doi.org/10.1039/D0RE00206B>.
137. Tiggelaar, R. M.; Gardeniers, J. G. E. H., Silicon and Glass Microreactors. In *Micro Process Engineering: A Comprehensive Handbook*, Wiley-VCH: 2013; Vol. 2, pp 1-24, <https://doi.org/10.1002/9783527631445.ch18>.
138. Gkantzou, E.; Govatsi, K.; Chatzikonstantinou, A. V.; Yannopoulos, S. N.; Stamatis, H., Development of a ZnO Nanowire Continuous Flow Microreactor with  $\beta$ -Glucosidase Activity: Characterization and Application for the Glycosylation of Natural Products. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, *9* (22), 7658-7667, <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c02557>.

139. Tanaka, S.-I.; Goi, T.; Tanaka, K.; Fukase, K., Highly efficient  $\alpha$ -sialylation by virtue of fixed dipole effects of *N*-phthalyl group: Application to continuous flow synthesis of  $\alpha(2-3)$ - and  $\alpha(2-6)$ -Neu5Ac-Gal motifs by microreactor. *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, *26* (7-9), 369-394, <https://doi.org/10.1080/07328300701634796>.
140. Tanaka, K.; Mori, Y.; Fukase, K., Practical Synthesis of a Man $\beta(1-4)$ GlcNTroc Fragment via Microfluidic  $\beta$ -Mannosylation. *J. Carbohydr. Chem.* **2009**, *28* (1), 1-11, <https://doi.org/10.1080/07328300802571129>.
141. Tanaka, K.; Miyagawa, T.; Fukase, K., Chemical N-glycosylation by asparagine under integrated microfluidic/batch conditions. *Synlett* **2009**, (10), 1571-1574, <https://doi.org/10.1055/s-0029-1217343>.
142. Silva, B. V.; Violante, F. A.; Pinto, A. C.; Santos, L. S., The mechanism of Sandmeyer's cyclization reaction by electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2011**, *25* (3), 423-428, <https://doi.org/10.1002/rcm.4869>.
143. Buser, J. Y.; McFarland, A. D., Reaction characterization by flow NMR: quantitation and monitoring of dissolved H<sub>2</sub> via flow NMR at high pressure. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (32), 4234-4237, <https://doi.org/10.1039/C4CC00055B>.
144. Kitson, P. J.; Rosnes, M. H.; Sans, V.; Dragone, V.; Cronin, L., Configurable 3D-Printed millifluidic and microfluidic 'lab on a chip' reactionware devices. *Lab Chip* **2012**, *12* (18), 3267-3271, <https://doi.org/10.1039/C2LC40761B>.
145. Hatakeyama, T.; Chen, D. L.; Ismagilov, R. F., Microgram-scale testing of reaction conditions in solution using nanoliter plugs in microfluidics with detection by MALDI-MS. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (8), 2518-2519, <https://doi.org/10.1021/ja057720w>.
146. Geyer, K.; Seeberger, P. H., Optimization of Glycosylation Reactions in a Microreactor. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90* (2), 395, <https://doi.org/10.1002/hlca.200790046>.
147. Aronow, J.; Stanetty, C.; Baxendale, I. R.; Mihovilovic, M. D., Methyl glycosides via Fischer glycosylation: translation from batch microwave to continuous flow processing. *Monatsh. Chem.* **2019**, *150* (1), 11-19, <https://doi.org/10.1007/s00706-018-2306-8>.
148. Chatterjee, S.; Moon, S.; Hentschel, F.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H., An empirical understanding of the glycosylation reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (38), 11942-11953, <https://doi.org/10.1021/jacs.8b04525>.
149. Moon, S.-Y.; Chatterjee, S.; Seeberger, P. H.; Gilmore, K., Predicting Glycosylation Stereoselectivity Using Machine Learning. *ChemRxiv* **2020**, DOI: 10.26434/chemrxiv.12357302.v1, <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12357302.v1>.

150. Tanaka, K.; Fujii, Y.; Tokimoto, H.; Mori, Y.; Tanaka, S. I.; Bao, G. M.; Siwu, E. R. O.; Nakayabu, A.; Fukase, K., Synthesis of a Sialic Acid Containing Complex-Type N-Glycan on a Solid Support. *Chem. Asian J.* **2009**, *4* (4), 574-580, <https://doi.org/10.1002/asia.200800411>.
151. Zhang, Y.-Y.; Ghirardello, M.; Williams, R.; Diaz, A. S.; Rojo, J.; Voglmeir, J.; Ramos-Soriano, J.; Galan, M. C., Microfluidics-Based Ionic Catch and Release Oligosaccharide Synthesis (ICROS-Microflow) to Expedite Glycosylation Chemistry. *JACS Au* **2024**, *4* (11), 4328-4333, <https://doi.org/10.1021/jacsau.4c00686>.
152. Mäde, V.; Els-Heindl, S.; Beck-Sickinger, A. G., Automated solid-phase peptide synthesis to obtain therapeutic peptides. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1197-1212, <https://doi.org/10.3762/bjoc.10.118>.
153. Lashkari, D. A.; Hunicke-Smith, S. P.; Norgren, R. M.; Davis, R. W.; Brennan, T., An automated multiplex oligonucleotide synthesizer: development of high-throughput, low-cost DNA synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1995**, *92* (17), 7912-7915, <https://doi.org/10.1073/pnas.92.17.7912>.
154. Amiel, D. B. A.; Alshanski, I.; Hurevich, M., 2.17 - Automated Oligosaccharide Synthesis: Development of the Glyconeer®. In *Comprehensive Glycoscience (Second Edition)*, Barchi, J. J., Ed. Elsevier: Oxford, 2021; pp 548-560, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819475-1.00069-9>.
155. Zhang, Z. Y.; Ollmann, I. R.; Ye, X. S.; Wischnat, R.; Baasov, T.; Wong, C. H., Programmable one-pot oligosaccharide synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (4), 734-753, <https://doi.org/10.1021/ja982232s>.
156. Burkhart, F.; Zhang, Z.; Wacowich-Sgarbi, S.; Wong, C. H., Synthesis of the Globo H hexasaccharide using the programmable reactivity-based one-pot strategy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (7), 1274-1277, [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010401\)40:7<1274::AID-ANIE1274>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010401)40:7<1274::AID-ANIE1274>3.0.CO;2-W).
157. Jaipuri, F. A.; Pohl, N. L., Toward solution-phase automated iterative synthesis: fluoros-tag assisted solution-phase synthesis of linear and branched mannose oligomers. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (15), 2686-2691, <https://doi.org/10.1039/B803451F>.
158. Ganesh, N. V.; Fujikawa, K.; Tan, Y. H.; Stine, K. J.; Demchenko, A. V., HPLC-assisted automated oligosaccharide synthesis. *Org. Lett.* **2012**, *14* (12), 3036-3039, <https://doi.org/10.1021/ol301105y>.
159. Calin, O.; Eller, S.; Seeberger, P. H., Automated polysaccharide synthesis: assembly of a 30mer mannoside. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (22), 5862-5, <https://doi.org/10.1002/anie.201210176>.

160. Tang, S. L.; Pohl, N. L. B., Automated solution-phase synthesis of  $\beta$ -1,4-mannuronate and  $\beta$ -1,4-mannan. *Org. Lett.* **2015**, *17* (11), 2642-2646, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01013>.
161. Pistorio, S. G.; Nigudkar, S. S.; Stine, K. J.; Demchenko, A. V., HPLC-Assisted Automated Oligosaccharide Synthesis: Implementation of the Autosampler as a Mode of the Reagent Delivery. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (19), 8796-8805, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01439>.
162. Panza, M.; Pistorio, S. G.; Stine, K. J.; Demchenko, A. V., Automated Chemical Oligosaccharide Synthesis: Novel Approach to Traditional Challenges. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (17), 8105-8150, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00051>.
163. Dey, S.; Lo, H.-J.; Wong, C.-H., Programmable One-Pot Synthesis of Heparin Pentasaccharide Fondaparinux. *Organic Lett.* **2020**, *22* (12), 4638-4642, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01386>.
164. Lai, C. H.; Hahm, H. S.; Liang, C. F.; Seeberger, P. H., Automated solid-phase synthesis of oligosaccharides containing sialic acids. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 617-621, <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.69>.
165. Hsu, Y.; Ma, H.-H.; Lico, L. S.; Jan, J.-T.; Fukase, K.; Uchinashi, Y.; Zulueta, M. M. L.; Hung, S.-C., One-Pot Synthesis of N-Acetyl- and N-Glycolylneuraminic Acid Capped Trisaccharides and Evaluation of Their Influenza A(H1 N1) Inhibition. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53* (9), 2413-2416, <https://doi.org/10.1002/anie.201309646>.
166. Bertozzi, C. R.; Kiessling; Laura, L., Chemical Glycobiology. *Science* **2001**, *291* (5512), 2357-2364, <https://doi.org/10.1126/science.1059820>.
167. Hahm, H. S.; Schlegel, M. K.; Hurevich, M.; Eller, S.; Schuhmacher, F.; Hofmann, J.; Pagel, K.; Seeberger, P. H., Automated glycan assembly using the glyconeer 2.1 synthesizer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2017**, *114* (17), E3385-E3389, <https://doi.org/10.1073/pnas.1700141114>.
168. Frechet, J. M.; Schuerch, C., Solid-Phase Synthesis of Oligosaccharides. I. Preparation of the Solid Support. Poly[p-(1-propen-3-ol-1-yl)styrene]. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (2), 492-496, <https://doi.org/10.1021/ja00731a031>.
169. Eller, S.; Weishaupt, M.; Seeberger, P. H., Solution- and solid-phase synthesis of oligosaccharides. In *Carbohydrate Chemistry*, Pilar Rauter, A.; Lindhorst, T., Eds. The Royal Society of Chemistry: 2010; Vol. 36, p 0, <https://doi.org/10.1039/9781849730891-00127>.

170. Joseph, A. A.; Pardo-Vargas, A.; Seeberger, P. H., Total Synthesis of Polysaccharides by Automated Glycan Assembly. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (19), 8561-8564, <https://doi.org/10.1021/jacs.0c00751>.
171. Yao, W.; Xiong, D.-C.; Yang, Y.; Geng, C.; Cong, Z.; Li, F.; Li, B.-H.; Qin, X.; Wang, L.-N.; Xue, W.-Y.; Yu, N.; Zhang, H.; Wu, X.; Liu, M.; Ye, X.-S., Automated solution-phase multiplicative synthesis of complex glycans up to a 1,080-mer. *Nat. Synth.* **2022**, DOI: 10.1038/s44160-022-00171-9, <https://doi.org/10.1038/s44160-022-00171-9>.
172. Carrel, F. R.; Geyer, K.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H., Oligosaccharide synthesis in microreactors. *Org. Lett.* **2007**, *9* (12), 2285-2288, <https://doi.org/10.1021/ol0705503>.
173. Haneda, K.; Oishi, T.; Kimura, H.; Inazu, T., Development of a microbioreactor for glycoconjugate synthesis. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26* (8), 2092-2098, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.03.011>.
174. Shadrack, M.; Panza, M.; Ganesh, N. V.; Pistorio, S. G.; Stine, K. J.; Demchenko, A. V., HPLC-Based Automated Oligosaccharide Synthesis. In *Comprehensive Glycoscience: Second Edition*, Elsevier: 2021; pp 623-636, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819475-1.00006-7>.
175. Mostarda, S.; Filipponi, P.; Sardella, R.; Venturoni, F.; Natalini, B.; Pellicciari, R.; Gioiello, A., Glucuronidation of bile acids under flow conditions: design of experiments and Koenigs–Knorr reaction optimization. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (47), 9592-9600, <https://doi.org/10.1039/C4OB01911C>.
176. Lee, C.-C.; Sui, G.; Elizarov, A.; Shu, C. J.; Shin, Y.-S.; Dooley, A. N.; Huang, J.; Daridon, A.; Wyatt, P.; Stout, D.; Kolb, H. C.; Witte, O. N.; Satyamurthy, N.; Heath, J. R.; Phelps, M. E.; Quake, S. R.; Tseng, H.-R., Multistep Synthesis of a Radiolabeled Imaging Probe Using Integrated Microfluidics. *Science* **2005**, *310* (5755), 1793-1796, <https://doi.org/10.1126/science.1118919>.
177. Tanaka, K.; Fukase, K., Efficient procedure for reductive opening of sugar 4,6-O-benzylidene acetals in a microfluidic system. *Synlett* **2007**, (1), 164-166, <https://doi.org/10.1055/s-2006-958410>.
178. Kawakami, H.; Goto, K.; Mizuno, M., Multi-step synthesis of a protected monosaccharide unit by iterative reactions in microreactors and fluoros liquid-phase extractions. *Chem. Lett.* **2009**, *38* (9), 906-907, <https://doi.org/10.1246/cl.2009.906>.
179. Masui, S.; Manabe, Y.; Hirao, K.; Shimoyama, A.; Fukuyama, T.; Ryu, I.; Fukase, K., Kinetically Controlled Fischer Glycosidation under Flow Conditions: A New Method for Preparing Furanosides. *Synlett* **2019**, *30* (4), 397-400, <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611643>.

180. Oberbillig, T.; Löwe, H.; Hoffmann-Röder, A., Synthesis of fluorinated glycosyl amino acid building blocks for MUC1 cancer vaccine candidates by microreactor-assisted glycosylation. *J. Flow Chem.* **2012**, *2* (3), 83-86, <https://doi.org/10.1556/JFC-D-12-00011>.
181. Satoh, H.; Hansen, H. S.; Manabe, S.; van Gunsteren, W. F.; Hünenberger, P. H., Theoretical investigation of solvent effects on glycosylation reactions: Stereoselectivity controlled by preferential conformations of the intermediate oxacarbenium-counterion complex. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6* (6), 1783-1797, <https://doi.org/10.1021/ct1001347>.
182. Andreana, P. R.; Crich, D., Guidelines for *O*-glycoside formation from first principles. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7* (9), 1454-1462, <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00594>.
183. Isbell, H. S., Chemistry of the Carbohydrates and Glycosides. *Ann. Rev. Biochem.* **1940**, *9*, 65-92,
184. Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U.; Fraser-Reid, B., “Armed” and “Disarmed” *n*-Pentenyl Glycosides in Saccharide Couplings Leading to Oligosaccharides. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (16), 5583-5584, <https://doi.org/10.1021/ja00224a060>.
185. Behrendt, M. E.; Schmidt, R. R., Leaving group based intramolecular glycoside bond formation. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (42), 6733-6736, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)61687-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)61687-8).
186. Adero, P. O.; Amarasekara, H.; Wen, P.; Bohé, L.; Crich, D., The experimental evidence in support of glycosylation mechanisms at the  $S_N1$ – $S_N2$  interface. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (17), 8242-8284, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00083>.
187. Hashimoto, Y.; Tanikawa, S.; Saito, R.; Sasaki, K.,  $\beta$ -Stereoselective Mannosylation Using 2,6-Lactones. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (45), 14840-14843, <https://doi.org/10.1021/jacs.6b08874>.
188. Yasomanee, J. P.; Demchenko, A. V., Effect of remote picolinyl and picoloyl substituents on the stereoselectivity of chemical glycosylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (49), 20097-20102, <https://doi.org/10.1021/ja307355n>.
189. Hettikankanamalage, A. A.; Lassfolk, R.; Ekholm, F. S.; Leino, R.; Crich, D., Mechanisms of stereodirecting participation and ester migration from near and far in glycosylation and related reactions. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (15), 7104-7151, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00243>.
190. Wallace, J. E.; Schroeder, L. R., Koenigs–Knorr reactions. Part 3. Mechanistic study of mercury(II) cyanide promoted reactions of 2-*O*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-methyl-

$\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide with cyclohexanol in benzene–nitromethane. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, (6), 795-802, <https://doi.org/10.1039/P29770000795>.

191. Земляков А.Е., Цикалова В.Н., Земляков С.А., Чирва В.Я. Гликозилирование перацетатом  $\alpha$ -D-глюкозаминилхлорида в присутствии кислот Льюиса. Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2010, 23, 62, 225-231.

192. Basu, P.; Crich, D., The Stereoselectivity of Neighboring Group-Directed Glycosylation Is Concentration-Dependent. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, 147 (7), 5808-5818, <https://doi.org/10.1021/jacs.4c14402>.

193. Kononov, L. O.; Malysheva, N. N.; Orlova, A. V.; Zinin, A. I.; Laptinskaya, T. V.; Kononova, E. G.; Kolotyrkina, N. G., Concentration dependence of glycosylation outcome: A clue to reproducibility and understanding the reasons behind. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012 (10), 1926-1934, <https://doi.org/10.1002/ejoc.201101613>.

194. Sedláč, M., Large-scale supramolecular structure in solutions of low molar mass compounds and mixtures of liquids: I. Light scattering characterization. *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110 (9), 4329-4338, <https://doi.org/10.1021/jp0569335>.

195. Sedláč, M., Large-scale supramolecular structure in solutions of low molar mass compounds and mixtures of liquids: II. Kinetics of the formation and long-time stability. *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110 (9), 4339-4345, <https://doi.org/10.1021/jp056934x>.

196. Sedláč, M., Large-scale supramolecular structure in solutions of low molar mass compounds and mixtures of liquids. III. Correlation with molecular properties and interactions. *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110 (28), 13976-13984, <https://doi.org/10.1021/jp061919t>.

197. Sedláč, M., Surfactant-free self-assembled mesoscale structures in multicomponent mixtures comprising solids, liquids, and gases: nanoparticles, nanodroplets, and nanobubbles. *Front. Soft Matter* **2023**, 3, 1225709, <https://doi.org/10.3389/frsfm.2023.1225709>.

198. Rak, D.; Sedláč, M., Solvophobicity-Driven Mesoscale Structures: Stabilizer-Free Nanodispersions. *Langmuir* **2023**, 39 (4), 1515-1528, <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c02911>.

199. Subramanian, D.; Klauda, J. B.; Collings, P. J.; Anisimov, M. A., Mesoscale Phenomena in Ternary Solutions of Tertiary Butyl Alcohol, Water, and Propylene Oxide. *J. Phys. Chem. B* **2014**, 118 (22), 5994-6006, <https://doi.org/10.1021/jp4125183>.

200. Kunz, W.; Holmberg, K.; Zemb, T., Hydrotropes. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2016**, *22*, 99-107, <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2016.03.005>.
201. Sedláč, M.; Rak, D., On the origin of mesoscale structures in aqueous solutions of tertiary butyl alcohol: the mystery resolved. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118* (10), 2726-2737, <https://doi.org/10.1021/jp500953m>.
202. Jin, F.; Ye, J.; Hong, L.; Lam, H.; Wu, C., Slow Relaxation Mode in Mixtures of Water and Organic Molecules: Supramolecular Structures or Nanobubbles? *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111* (9), 2255-2261, <https://doi.org/10.1021/jp068665w>.
203. Jin, F.; Ye, X. D.; Wu, C., Observation of kinetic and structural scalings during slow coalescence of nanobubbles in an aqueous solution. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111* (46), 13143-13146, <https://doi.org/10.1021/jp0771901>.
204. Jin, F.; Li, J.; Ye, X.; Wu, C., Effects of pH and Ionic Strength on the Stability of Nanobubbles in Aqueous Solutions of  $\alpha$ -Cyclodextrin. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111* (40), 11745-11749, <https://doi.org/10.1021/jp074260f>.
205. Häbich, A.; Ducker, W.; Dunstan, D. E.; Zhang, X. H., Do Stable Nanobubbles Exist in Mixtures of Organic Solvents and Water? *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114* (20), 6962-6967, <https://doi.org/10.1021/jp911368j>.
206. Subramanian, D.; Anisimov, M. A., Resolving the Mystery of Aqueous Solutions of Tertiary Butyl Alcohol. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115* (29), 9179-9183, <https://doi.org/10.1021/jp2041795>.
207. Li, Z. Y.; Cheng, H.; Li, J. Y.; Hao, J. K.; Zhang, L.; Hammouda, B.; Han, C. C., Large-Scale Structures in Tetrahydrofuran-Water Mixture with a Trace Amount of Antioxidant Butylhydroxytoluene (BHT). *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115* (24), 7887-7895, <https://doi.org/10.1021/jp203777g>.
208. Hagemeyer, D.; Ruesing, J.; Fenske, T.; Klein, H. W.; Schmuck, C.; Schrader, W.; da Piedade, M. E. M.; Epple, M., Direct experimental observation of the aggregation of alpha-amino acids into 100-200 nm clusters in aqueous solution. *RSC Adv.* **2012**, *2* (11), 4690-4696, <https://doi.org/10.1039/c2ra01352e>.
209. Sedláč, M.; Rak, D., Large-Scale Inhomogeneities in Solutions of Low Molar Mass Compounds and Mixtures of Liquids: Supramolecular Structures or Nanobubbles? *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117* (8), 2495-2504, <https://doi.org/10.1021/jp4002093>.
210. Rak, D.; Ovadová, M.; Sedláč, M., (Non)existence of bulk nanobubbles: the role of ultrasonic cavitation and organic solutes in water. *J. Phys. Chem. Lett.* **2019**, *10* (15), 4215-4221, <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.9b01402>.

211. Rak, D.; Sedlák, M., Comment on “Bulk Nanobubbles or Not Nanobubbles: That is the Question”. *Langmuir* **2020**, *36* (51), 15618-15621, <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c01614>.
212. Stepanov, P. S.; Selim, F. A.; Stepanov, S. V.; Bokov, A. V.; Ilyukhina, O. V.; Duplatre, G.; Byakov, V. M., Interaction of positronium with dissolved oxygen in liquids. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22* (9), 5123-5131, <https://doi.org/10.1039/c9cp06105c>.
213. Nazari, S.; Hassanzadeh, A., The effect of reagent type on generating bulk sub-micron (nano) bubbles and flotation kinetics of coarse-sized quartz particles. *Powder Technol.* **2020**, *374*, 160-171, <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.07.049>.
214. Ferraro, G.; Jadhav, A. J.; Barigou, M., A Henry's law method for generating bulk nanobubbles. *Nanoscale* **2020**, *12* (29), 15869-15879, <https://doi.org/10.1039/d0nr03332d>.
215. Jadhav, A. J.; Barigou, M., Proving and interpreting the spontaneous formation of bulk nanobubbles in aqueous organic solvent solutions: Effects of solvent type and content. *Soft Matter* **2020**, *16* (18), 4502-4511, <https://doi.org/10.1039/d0sm00111b>.
216. Jadhav, A. J.; Barigou, M., Bulk Nanobubbles or Not Nanobubbles: That is the Question. *Langmuir* **2020**, *36* (7), 1699-1708, <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.9b03532>.
217. Chen, M.; Peng, L.; Qiu, J.; Luo, K.; Liu, D.; Han, P., Monitoring of an Ethanol-Water Exchange Process to Produce Bulk Nanobubbles Based on Dynamic Light Scattering. *Langmuir* **2020**, *36* (34), 10069-10073, <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c01170>.
218. Bunkin, N. F.; Shkirin, A. V.; Shkirin, A. V.; Ninham, B. W.; Chirikov, S. N.; Chaikov, L. L.; Penkov, N. V.; Kozlov, V. A.; Kozlov, V. A.; Gudkov, S. V., Shaking-Induced Aggregation and Flotation in Immunoglobulin Dispersions: Differences between Water and Water-Ethanol Mixtures. *ACS Omega* **2020**, *5* (24), 14689-14701, <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01444>.
219. Chen, C.; Li, J.; Zhang, X., The existence and stability of bulk nanobubbles: a long-standing dispute on the experimentally observed mesoscopic inhomogeneities in aqueous solutions. *Commun. Theor. Phys.* **2020**, *72* (3), 037601, <https://doi.org/10.1088/1572-9494/ab6183>.
220. Hewage, S. A.; Kewalramani, J.; Meegoda, J. N., Stability of nanobubbles in different salts solutions. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* **2021**, *609*, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125669>.

221. Chen, C.; Gao, Y.; Zhang, X., The Existence and Stability Mechanism of Bulk Nanobubbles: A Review. *Nanomaterials* **2025**, *15* (4), 314, <https://doi.org/10.3390/nano15040314>.
222. Alheshibri, M.; Craig, V. S. J., Differentiating between Nanoparticles and Nanobubbles by Evaluation of the Compressibility and Density of Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122* (38), 21998-22007, <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b07174>.
223. Alheshibri, M.; Craig, V. S. J., Generation of nanoparticles upon mixing ethanol and water; Nanobubbles or Not? *J. Colloid Interface Sci.* **2019**, *542*, 136-143, <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.01.134>.
224. Orlova, A. V.; Laptinskaya, T. V.; Bovin, N. V.; Kononov, L. O., Differences in reactivity of *N*-acetyl- and *N,N*-diacetylsialyl chlorides, caused by their different supramolecular organization in solutions. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *66* (11), 2173-2179, <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1999-x>.
225. Kononov, L. O.; Malysheva, N. N.; Kononova, E. G.; Garkusha, O. G., The first example of synergism in glycosylation. Possible reasons and consequences. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55* (7), 1311-1313, <https://doi.org/10.1007/s11172-006-0419-4>.
226. Orlova, A. V.; Kononov, L.; Kimel, B. G.; Sivaev, I. B.; Bregadze, V. I., Conjugates of polyhedral boron compounds with carbohydrates. 4. Hydrolytic stability of carborane-lactose conjugates depends on the structure of a spacer between the carborane cage and sugar moiety. *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, *20* (6), 416-420, <https://doi.org/10.1002/aoc.1082>.
227. Kononov, L. O.; Malysheva, N. N.; Kononova, E. G.; Orlova, A. V., Intermolecular hydrogen-bonding pattern of a glycosyl donor: The key to understanding the outcome of sialylation. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008* (19), 3251-3255, <https://doi.org/10.1002/ejoc.200800324>.
228. Kononov, L. O.; Malysheva, N. N.; Orlova, A. V., Stereoselectivity of glycosylation may change during the reaction course: Highly  $\alpha$ -stereoselective sialylation achieved by supramer approach. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (5), 611-616, <https://doi.org/10.1002/ejoc.200801017>.
229. Kononov, L. O., Modulation of stereoselectivity of glycosylation: a supramer approach. In *Advances in Chemistry Research*, Taylor, J. C., Ed. Nova Science Publishers, Inc.: Hauppauge, NY, 2013; Vol. 18, pp 143-178,
230. Cainelli, G.; Galletti, P.; Giacomini, D., Solvent effects on stereoselectivity: more than just an environment. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (4), 990-1001, <https://doi.org/10.1039/b802815j>.

231. Khorlin, A. Y.; Shul'man, M. L.; Zurabyan, S. E.; Privalova, I. M.; Kopaevich, Y. L., The oxazoline method of synthesizing 1,2-trans-N-acetylglycosaminides. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1968**, *17* (1), 231-231, <https://doi.org/10.1007/BF00914687>.
232. Koenigs, W.; Knorr, E., Ueber einige Derivate des Traubenzuckers und der Galactose. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34* (2), 957-981, <https://doi.org/10.1002/cber.190103402249>.
233. Ahiadorme, D. A.; Podvalnyy, N. M.; Orlova, A. V.; Chizhov, A. O.; Kononov, L. O., Glycosylation of dibutyl phosphate anion with arabinofuranosyl bromide: unusual influence of concentration of the reagents on the ratio of anomeric glycosyl phosphates formed. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65* (11), 2776-2778, <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1654-y>.
234. Orlova, A. V.; Ahiadorme, D. A.; Laptinskaya, T. V.; Kononov, L. O., Supramer analysis of 2,3,5-tri-*O*-benzoyl- $\alpha$ -D-arabinofuranosyl bromide solutions in different solvents: supramolecular aggregation of solute molecules in 1,2-dichloroethane mediated by halogen bonds. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70* (11), 2214–2219, <https://doi.org/10.1007/s11172-021-3335-8>.
235. Schroeder, L. R.; Green, J. W.; Johnson, D. C., Alcoholyses of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide; kinetics and products at 25–40°. *J. Chem. Soc. B* **1966**, 447-453, <https://doi.org/10.1039/J29660000447>.
236. Pougny, J.-R.; Sinay, P., Reaction d'imidates de glucopyranosyle avec l'acetonitrile. Applications synthetiques. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17* (45), 4073-4076, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)92578-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)92578-4).
237. Schmidt, R. R.; Behrendt, M.; Toepfer, A., Nitriles as solvents in glycosylation reactions: highly selective  $\beta$ -glycoside synthesis. *Synlett* **1990**, (11), 694-696, <https://doi.org/10.1055/S-1990-21214>.
238. Ratcliffe, A. J.; Fraser-Reid, B., Generation of  $\alpha$ -D-glucopyranosylacetonitrilium ions - concerning the reverse anomeric effect. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, (3), 747-750, <https://doi.org/10.1039/p19900000747>.
239. Sinay, P., Recent advances in glycosylation reactions. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63* (4), 519-528, <https://doi.org/10.1351/pac199163040519>.
240. Marra, A.; Esnault, J.; Veyrières, A.; Sinay, P., Isopropenyl Glycosides and Congeners as Novel Classes of Glycosyl Donors: Theme and Variations. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (16), 6354-6360, <https://doi.org/10.1021/ja00042a010>.
241. Braccini, I.; Derouet, C.; Esnault, J.; Dupenhoat, C. H.; Mallet, J. M.; Michon, V.; Sinay, P., Conformational analysis of nitrilium intermediates in glycosylation

reactions. *Carbohydr. Res.* **1993**, *246*, 23-41, [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(93\)84021-w](https://doi.org/10.1016/0008-6215(93)84021-w).

242. Mong, K.-K. T.; Nokami, T.; Tran, N. T. T.; Nhi, P. B., Solvent Effect on Glycosylation. In *Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalysts*, Bennett, C. S., Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2017; pp 59-77, <https://doi.org/10.1002/9783527696239.ch3>.

243. Chao, C.-S.; Li, C.-W.; Chen, M.-C.; Chang, S.-S.; Mong, K.-K. T., Low-concentration 1,2-*trans*  $\beta$ -selective glycosylation strategy and its applications in oligosaccharide synthesis. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (41), 10972-10982, <https://doi.org/10.1002/chem.200901119>.

244. Chao, C. S.; Lin, C. Y.; Mulani, S.; Hung, W. C.; Mong, K. K. T., Neighboring-group participation by C-2 ether functions in glycosylations directed by nitrile solvents. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (43), 12193-12202, <https://doi.org/10.1002/chem.201100732>.

245. Kirkegaard, P.; Bjergbakke, E.; Olsen, J. V. "CHEMSIMUL: A chemical kinetics software package", Tech. Rep. Risø-R-1630-update (EN), Risø National Laboratory, DTU Risø Campus, Technical University of Denmark, Available in pdf from CHEMSIMUL home page. <https://www.chemsimul.dk> (accessed December 19, 2025).

246. Moons, P. H.; de Kleijne, F. F. J.; van Wieringen, T.; ter Braak, F.; Almizori, H. R.; Jakobs, L. J. H.; de Kleijne, W. P. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Martens, J.; Oomens, J.; Korevaar, P. A.; White, P. B.; Boltje, T. J., Elucidating the Curtin–Hammett Principle in Glycosylation Reactions: The Decisive Role of Equatorial Glycosyl Triflates. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147* (26), 22597-22608, <https://doi.org/10.1021/jacs.5c03519>.

247. Myachin, I. V.; Kononov, L. O., Phase-transfer catalyzed microfluidic glycosylation: A small change in concentration results in a dramatic increase in stereoselectivity. *Catalysts* **2023**, *13* (2), 313, <https://doi.org/10.3390/catal13020313>.

248. Roy, R.; Tropper, F. D.; Cao, S.; Kim, J. M., Anomeric Group Transformations Under Phase-Transfer Catalysis. In *Phase-Transfer Catalysis*, Halpern, M., Ed. American Chemical Society: Washington, DC, 1997; Vol. 659, pp 163-180, <https://doi.org/10.1021/bk-1997-0659.ch013>.

249. Roy, R., Phase transfer catalysis in carbohydrate chemistry. In *Handbook of Phase Transfer Catalysis*, Sasson, Y.; Neumann, R., Eds. Springer: Dordrecht, 1997; pp 244-275, [https://doi.org/10.1007/978-94-009-0023-3\\_7](https://doi.org/10.1007/978-94-009-0023-3_7).

250. Hori, H.; Nakajima, T.; Nishida, Y.; Ohruji, H.; Meguro, H., A simple method to determine the anomeric configuration of sialic-acid and its derivatives by  $^{13}\text{C}$ -

NMR. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 (48), 6317-6320, [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)82335-7](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)82335-7).

251. Dorst, K. M.; Engström, O.; Angles d'Ortoli, T.; Mobarak, H.; Ebrahemi, A.; Fagerberg, U.; Whitfield, D. M.; Widmalm, G., On the influence of solvent on the stereoselectivity of glycosylation reactions. *Carbohydr. Res.* **2024**, 535, 109010, <https://doi.org/10.1016/j.carres.2023.109010>.

252. Geringer, S. A.; Singh, Y.; Hoard, D. J.; Demchenko, A. V., A Highly Efficient Glycosidation of Glycosyl Chlorides by Using Cooperative Silver(I) Oxide–Triflic Acid Catalysis. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26 (36), 8053-8063, <https://doi.org/10.1002/chem.201905576>.

253. Orlova, A. V.; Shpirt, A. M.; Kulikova, N. Y.; Kononov, L. O., *N,N*-Diacetylsialyl chloride—a novel readily accessible sialyl donor in reactions with neutral and charged nucleophiles in the absence of a promoter. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345 (6), 721-730, <https://doi.org/10.1016/j.carres.2010.01.005>.

254. Rak, D.; Sedlák, M., On the mesoscale solubility in liquid solutions and mixtures. *J. Phys. Chem. B* **2019**, 123 (6), 1365-1374, <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b10638>.

255. Subramanian, D.; Anisimov, M. A., Phase behavior and mesoscale solubilization in aqueous solutions of hydrotropes. *Fluid Phase Equilib.* **2014**, 362 (0), 170-176, <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2013.09.064>.

256. Armarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*. 8th ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, UK, 2017; p 1198, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805457-4.50008-2>.

257. Uchinashi, Y.; Nagasaki, M.; Zhou, J.; Tanaka, K.; Fukase, K., Reinvestigation of the C5-acetamide sialic acid donor for  $\alpha$ -selective sialylation: practical procedure under microfluidic conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9 (20), 7243-7248, <https://doi.org/10.1039/c1ob06164j>.

258. Nagasaki, M.; Manabe, Y.; Minamoto, N.; Tanaka, K.; Silipo, A.; Molinaro, A.; Fukase, K., Chemical synthesis of a complex-type N-glycan containing a core fucose. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (22), 10600-10616, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02106>.

259. Imoto, M.; Yoshimura, H.; Yamamoto, M.; Shimamoto, T.; Kusumoto, S.; Shiba, T., Chemical Synthesis of a Biosynthetic Precursor of Lipid A with a Phosphorylated Tetraacyl Disaccharide Structure. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60 (6), 2197-2204, <https://doi.org/10.1246/bcsj.60.2197>.

260. Chambers, D. J.; Evans, G. R.; Fairbanks, A. J., Elimination reactions of glycosyl selenoxides. *Tetrahedron* **2004**, *60* (38), 8411-8419, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.07.005>.
261. Heidlas, J. E.; Lees, W. J.; Pale, P.; Whitesides, G. M., Gram-scale synthesis of uridine 5'-diphospho-N-acetylglucosamine: comparison of enzymic and chemical routes. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (1), 146-151, <https://doi.org/10.1021/jo00027a028>.
262. Wittmann, V.; Lennartz, D., Copper(II)-mediated activation of sugar oxazolines: Mild and efficient synthesis of  $\beta$ -glycosides of N-acetylglucosamine. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, (8), 1363-1367, [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200204\)2002:8<1363::AID-EJOC1363>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200204)2002:8<1363::AID-EJOC1363>3.0.CO;2-#).
263. Podvalnyy, N. M.; Zinin, A. I.; Venkateswara Rao, B.; Kononov, L. O., Improved Large-Scale Synthesis of  $\beta$ -D-Arabinofuranose 1,2,5-Orthobenzoate. In *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Roy, R.; Vidal, S., Eds. CRC Press-Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, 2015; Vol. 3, pp 147-154, <https://doi.org/10.1201/b18400-22>.
264. Nishimura, T.; Shimizu, B., Studies on Synthetic Nucleosides. V. Anomeric Pyrimidine Nucleosides of D-Arabinose and D-Lyxose. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13* (7), 803-810, <https://doi.org/10.1248/cpb.13.803>.
265. Дреффель К. Статистика в аналитической химии М.: Мир. 1994. 268 с.
266. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A., NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (21), 7512-7515, <https://doi.org/10.1021/jo9711176v>.
267. Gandolfi-Donadío, L.; Santos, M.; de Lederkremer, R. M.; Gallo-Rodriguez, C., Synthesis of arabinofuranose branched galactofuran tetrasaccharides, constituents of mycobacterial arabinogalactan. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (7), 2085-2097, <https://doi.org/10.1039/C0OB00989J>.
268. Ness, R. K.; Fletcher, H. G., The Anomeric 2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-arabinosyl Bromides and other D-arabinofuranose Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (8), 2007-2010, <https://doi.org/10.1021/ja01541a058>.
269. Gao, G. P.; Schwardt, O.; Ernst, B., Synthesis of aryl sialosides using Mitsunobu conditions. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339* (18), 2835-2840, <https://doi.org/10.1016/j.carres.2004.10.003>.
270. Dookhun, V.; Bennet, A. J., Unexpected stability of aryl beta-N-acetylneuraminides in neutral solution: Biological implications for sialyl transfer reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (20), 7458-7465, <https://doi.org/10.1021/ja042280e>.

271. Demchenko, A. V.; Boons, G. J., A novel direct glycosylation approach for the synthesis of dimers of N- acetylneuraminic acid. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5* (4), 1278-1283, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3765\(19990401\)5:4<1278::AID-CHEM1278>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3765(19990401)5:4<1278::AID-CHEM1278>3.0.CO;2-L).
272. Zinin, A. I.; Stepanova, E. V.; Jost, U.; Kondakov, N. N.; Shpirt, A. M.; Chizhov, A. O.; Torgov, V. I.; Kononov, L. O., An efficient multigram-scale synthesis of 4-( $\omega$ -chloroalkoxy)phenols. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *66* (2), 304-312, <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1732-9>.

# Приложение А. Спектры ЯМР веществ и их смесей, фигурирующих в работе

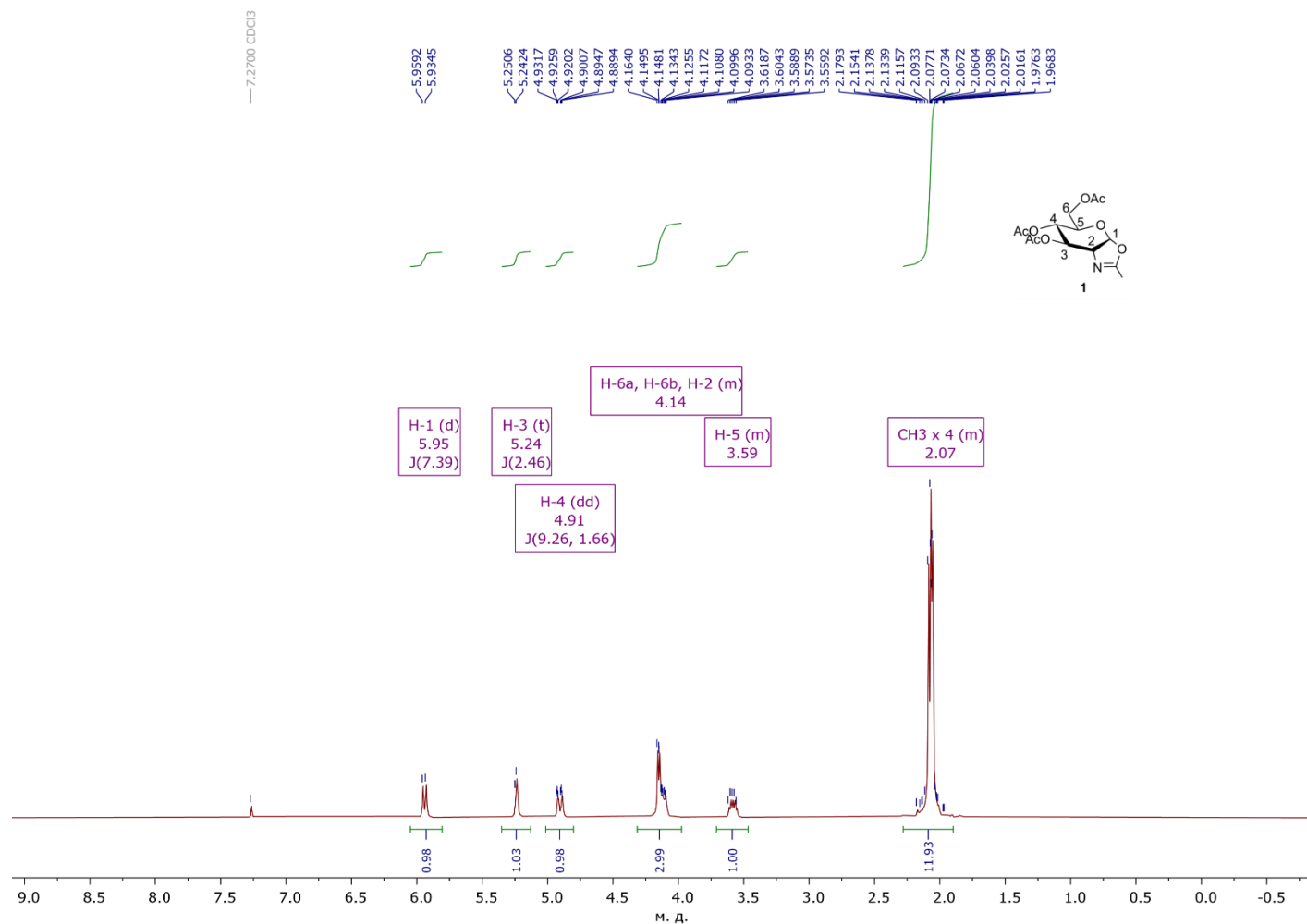


Рис. 1А. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 2-метил-(3,4,6-три-*O*-ацетил-1,2-дидезокси- $\alpha$ -D-глюкопирано)-[2,1-*d*]-2-оксазолина **1**.

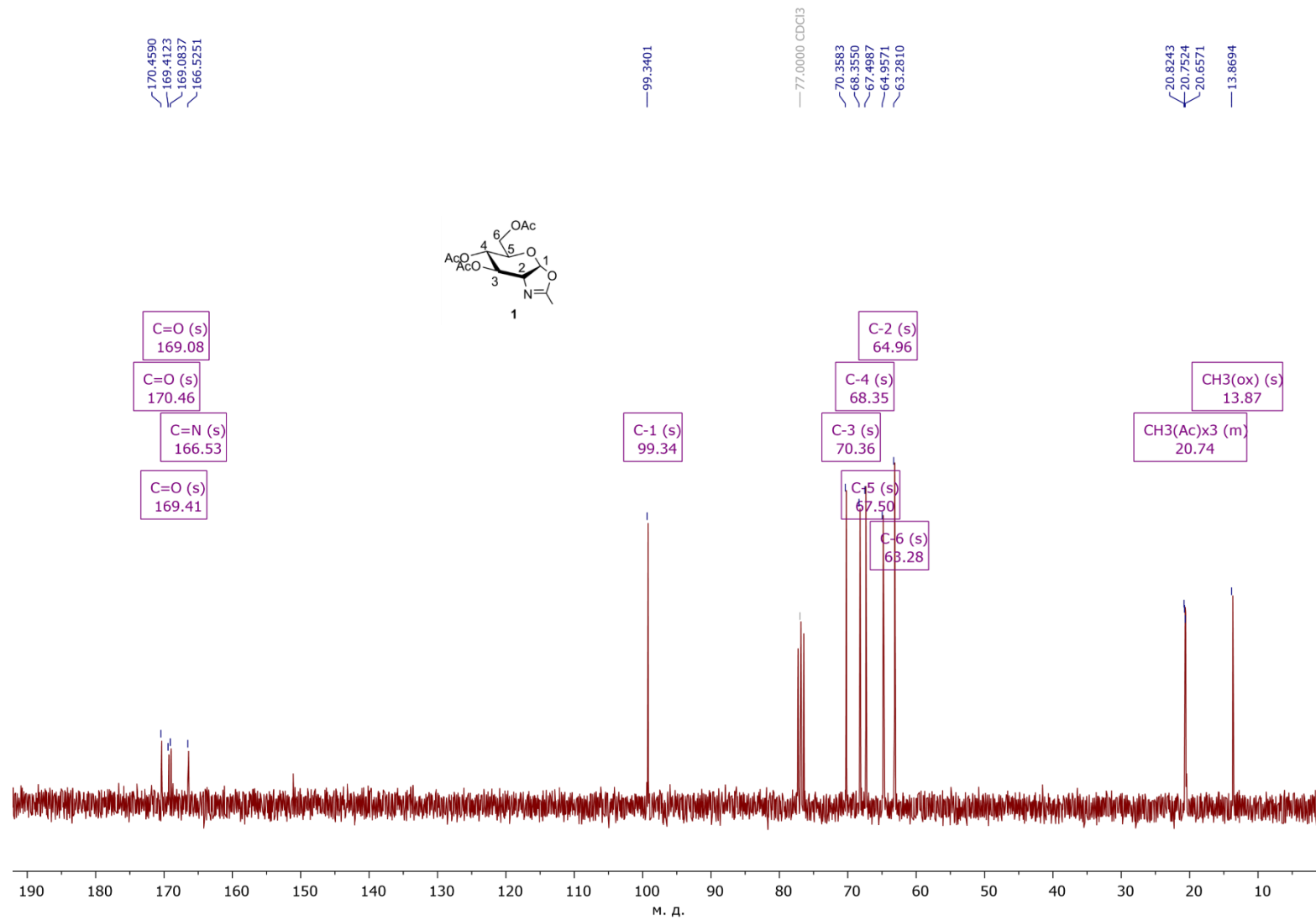


Рис. 2А. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 2-метил-(3,4,6-три-*O*-ацетил-1,2-дидезокси- $\alpha$ -D-глюкопирано)-[2,1-*d*]-2-оксазолина **1**.

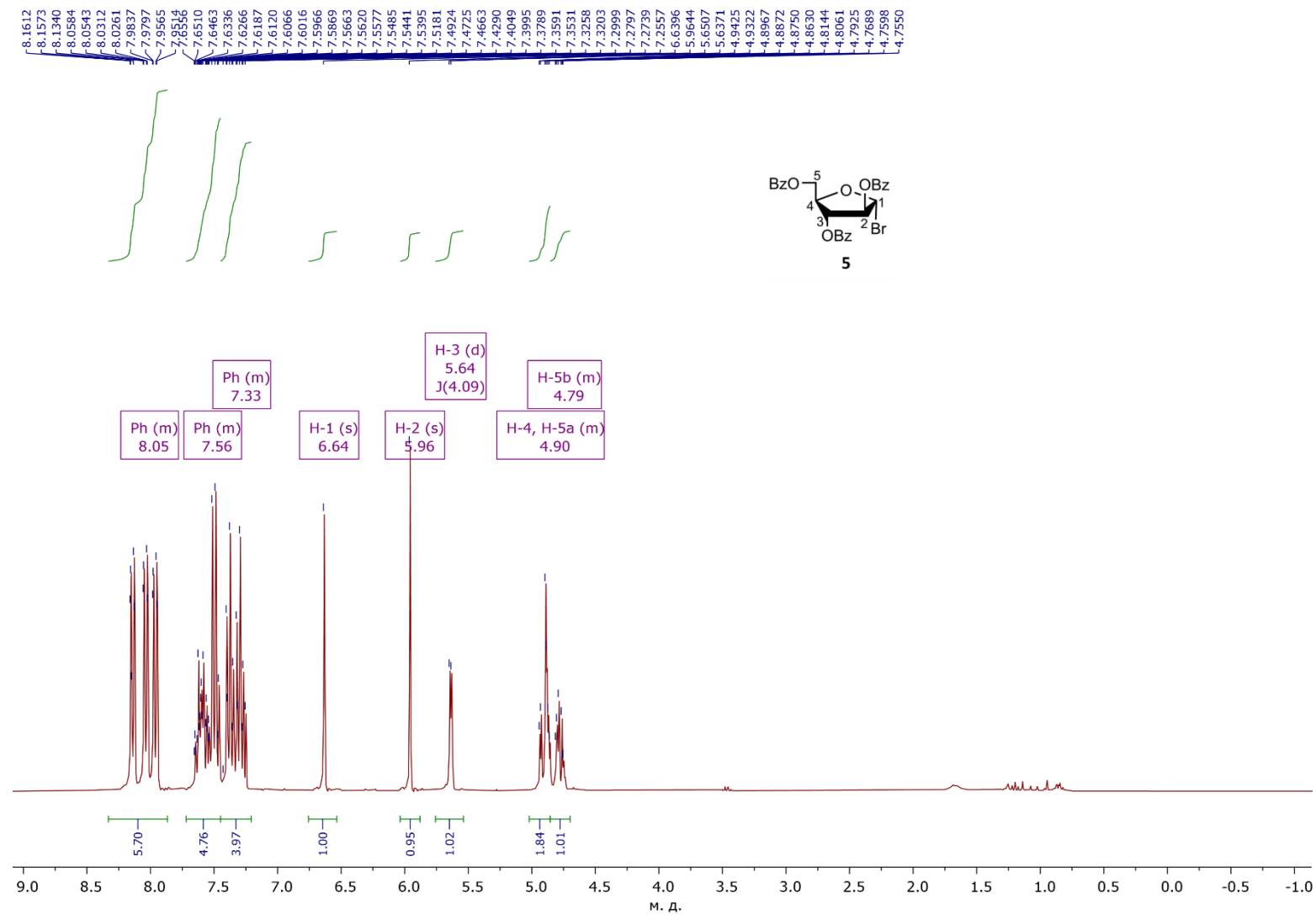


Рис. 3А. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозилбромида 5.

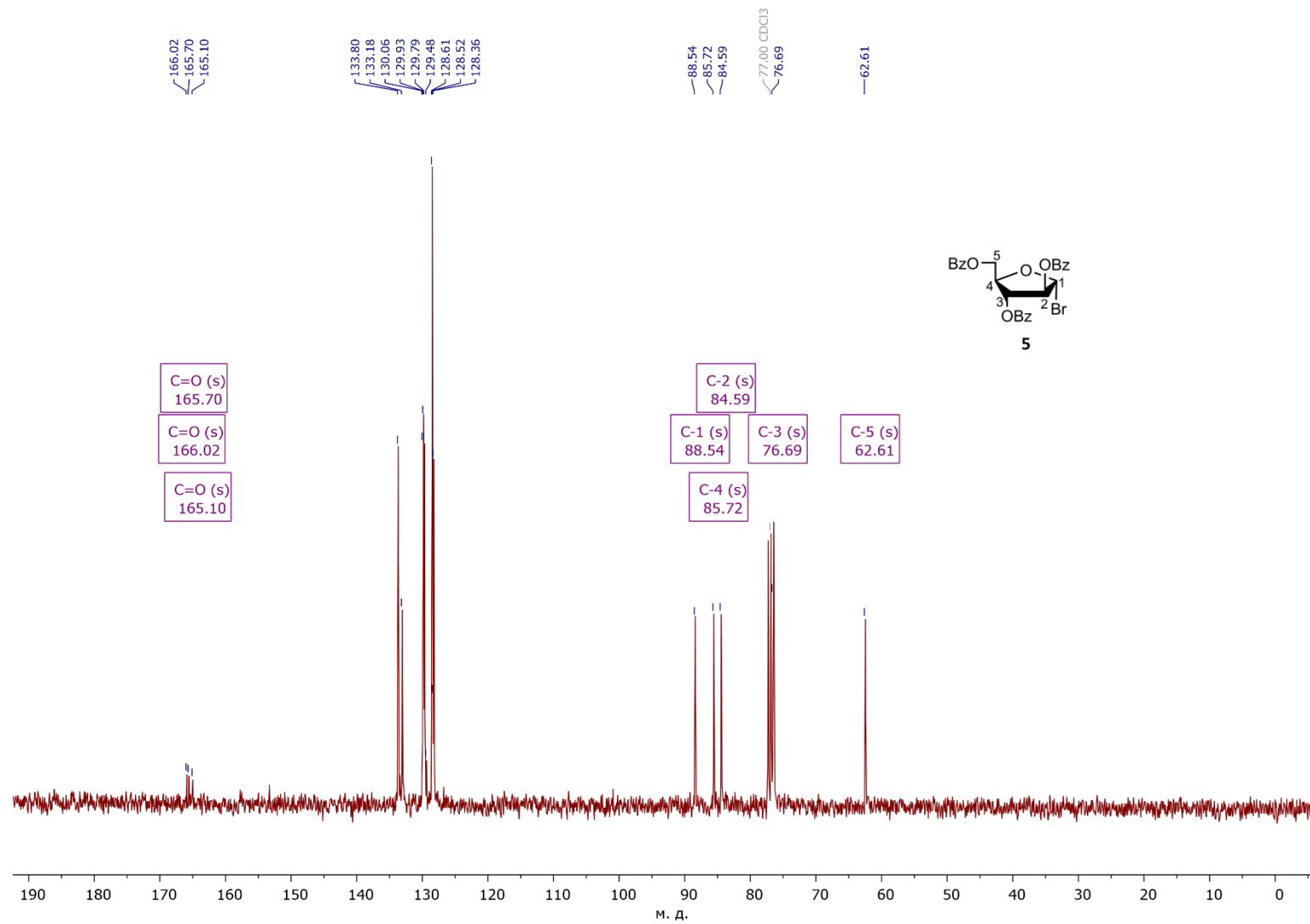


Рис. 4А. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозилбромида **5**.

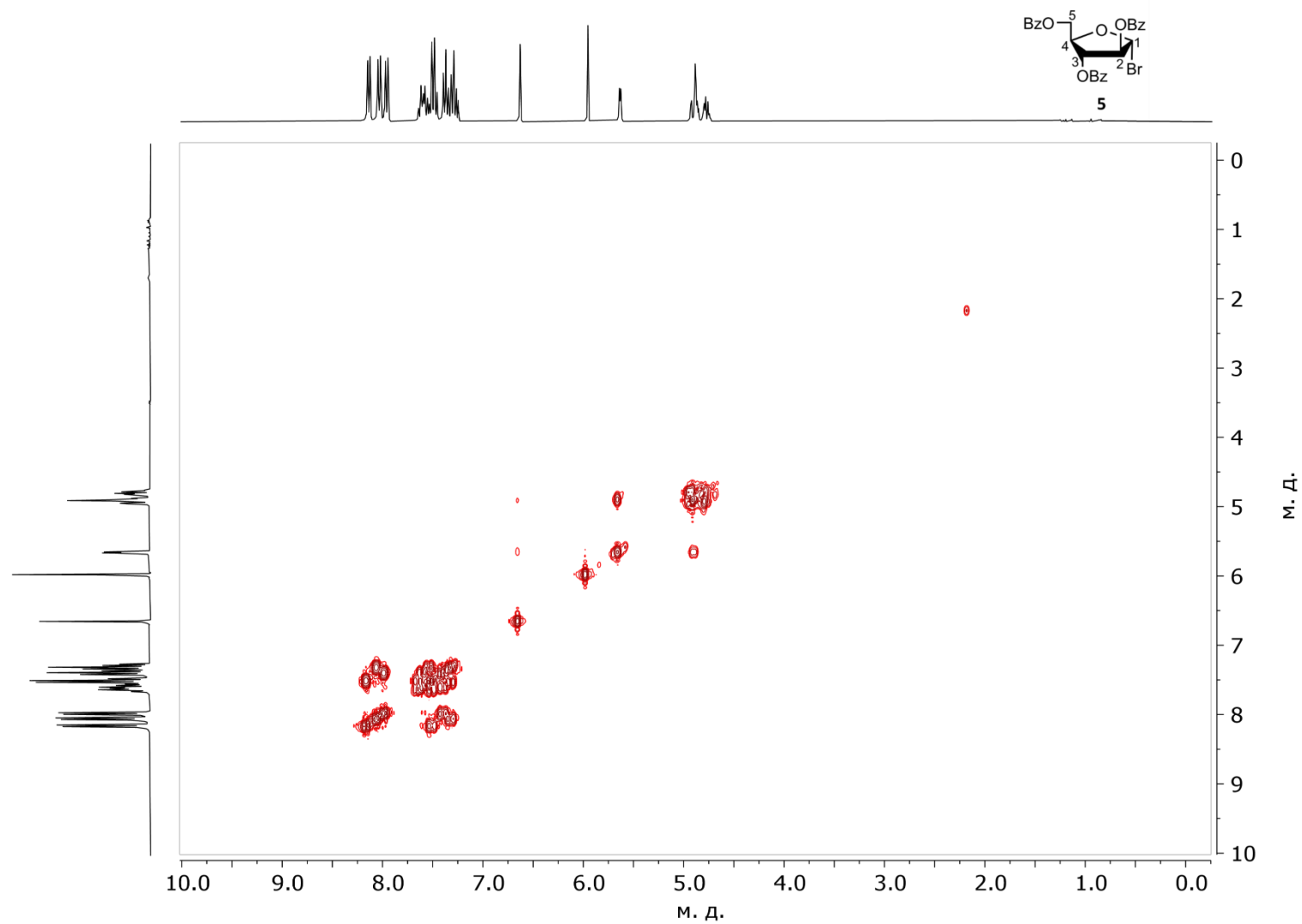


Рис. 5А. Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) COSY 2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозилбромида **5**.

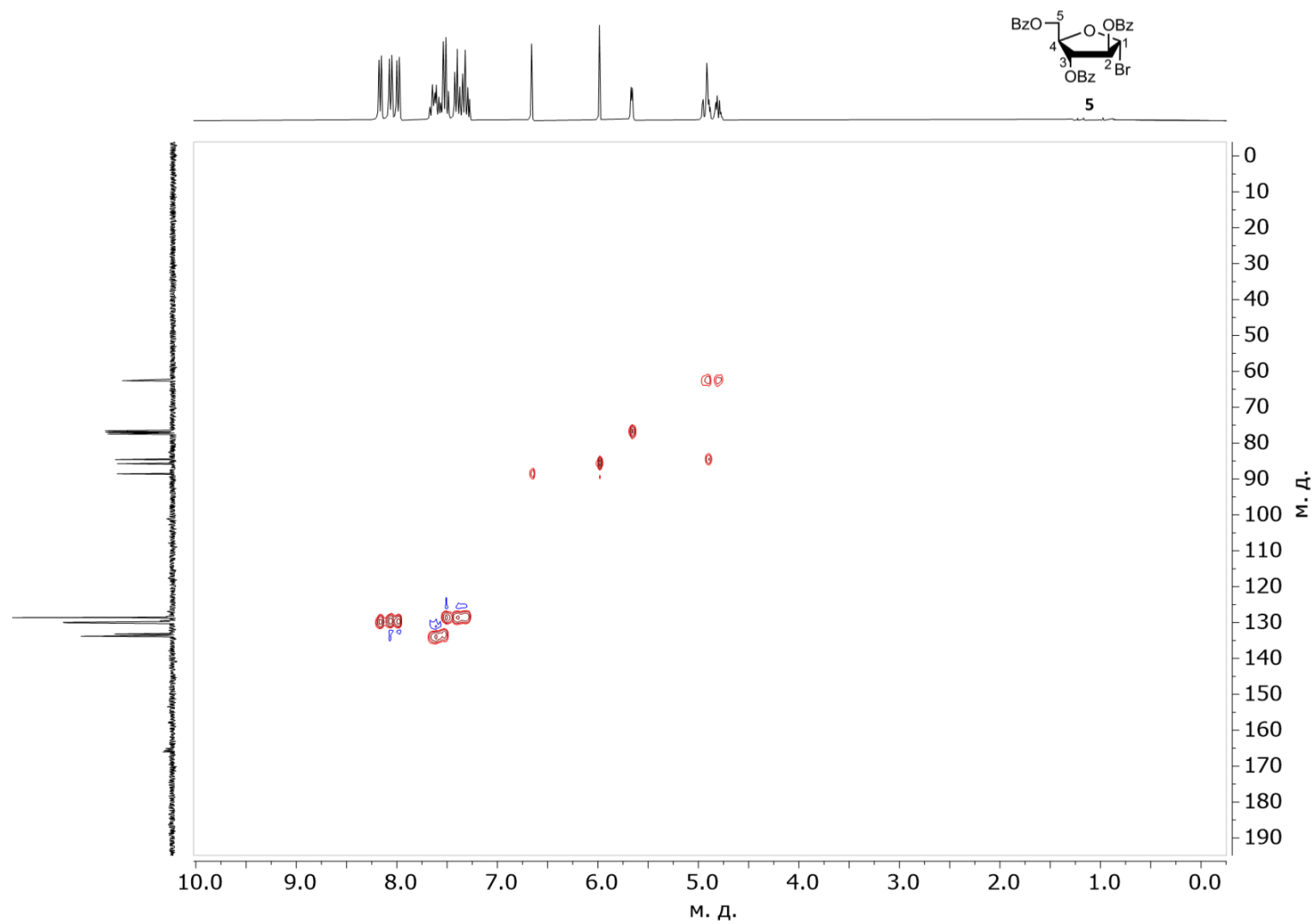


Рис. 6А. Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HSQC 2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозилбромида 5.

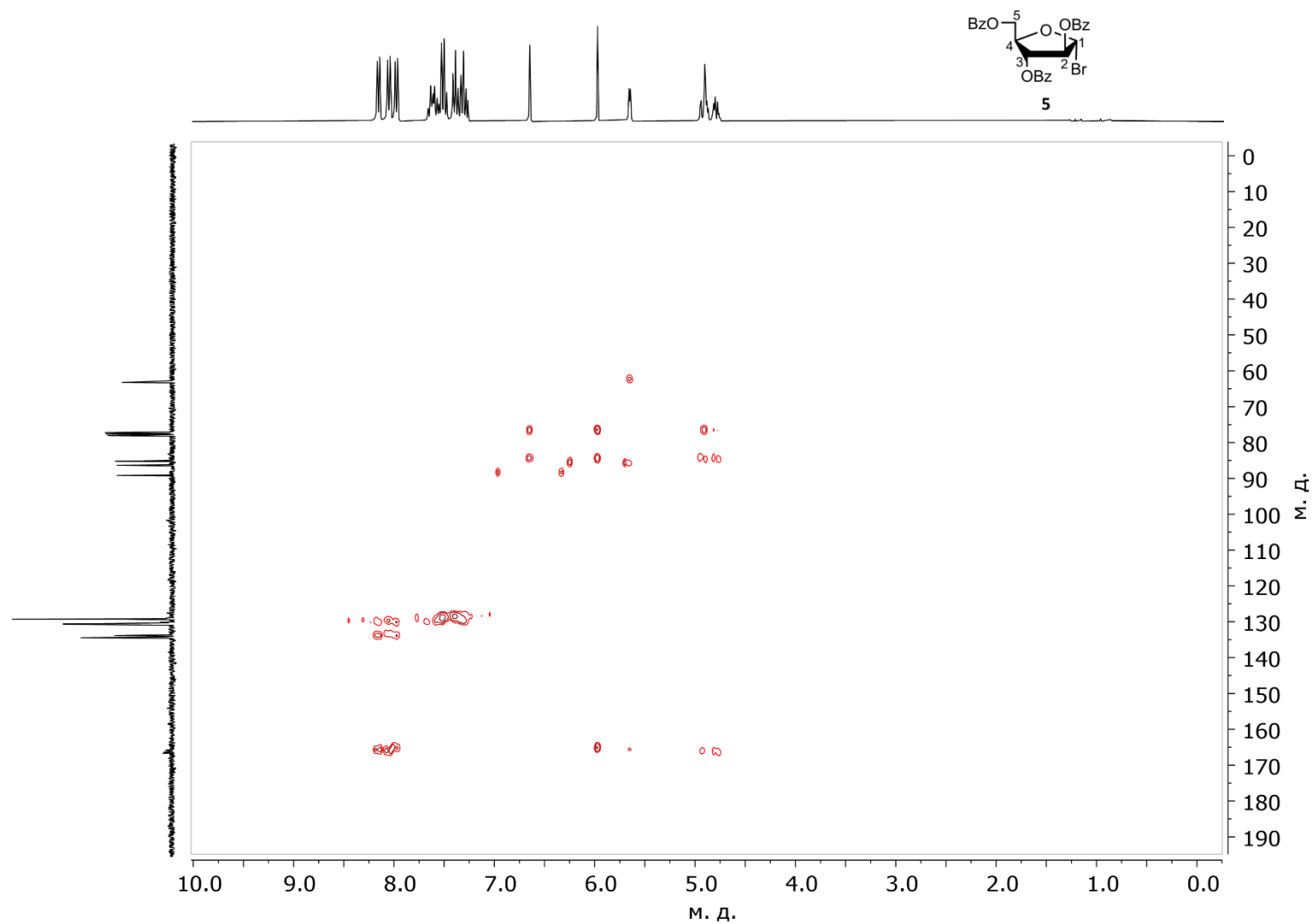


Рис. 7А. Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) НМВС 2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозилбромида 5.

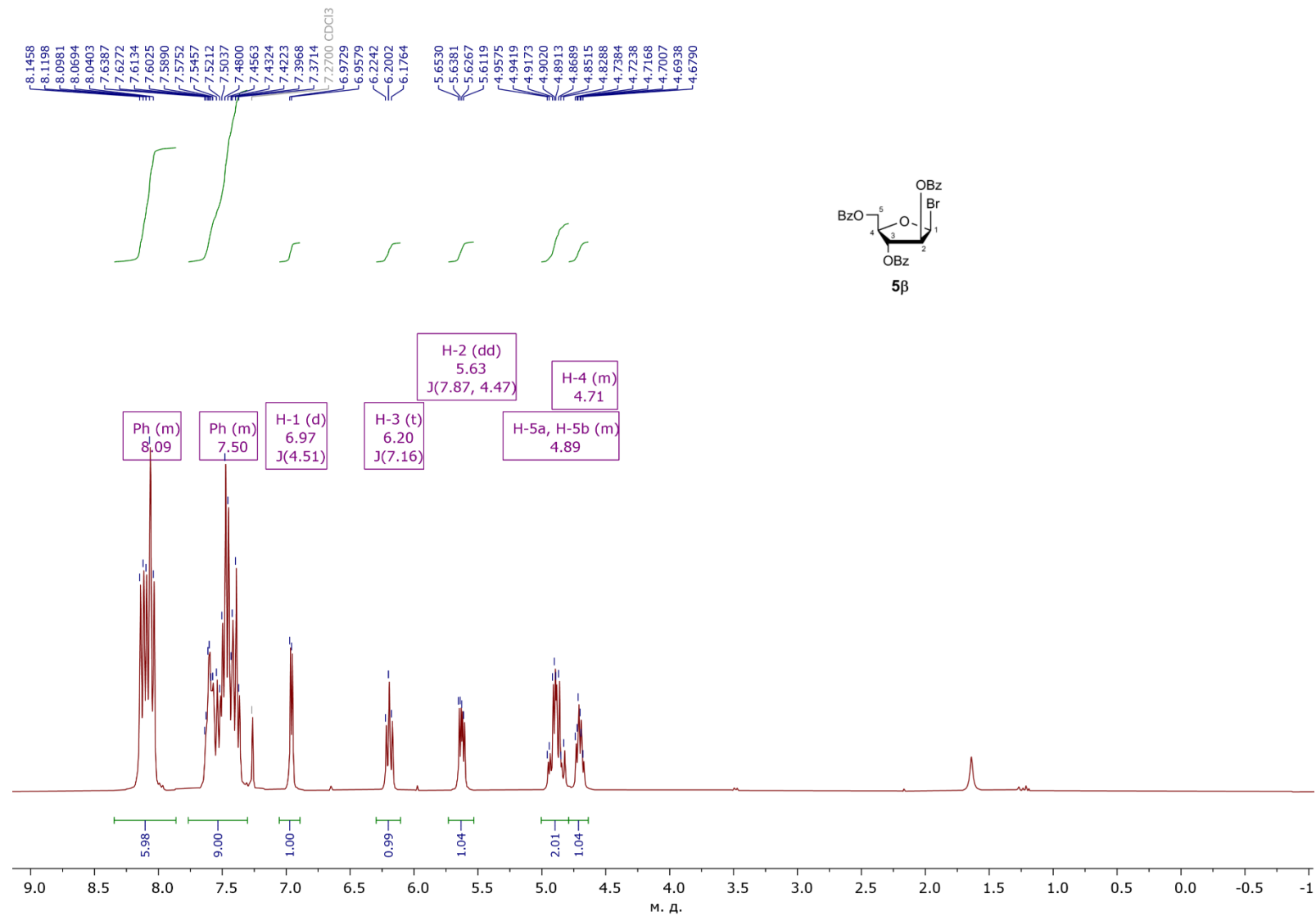


Рис. 8А. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 2,3,5-три-*O*-бензоил-β-D-арабинофуранозилбромида **5β**.

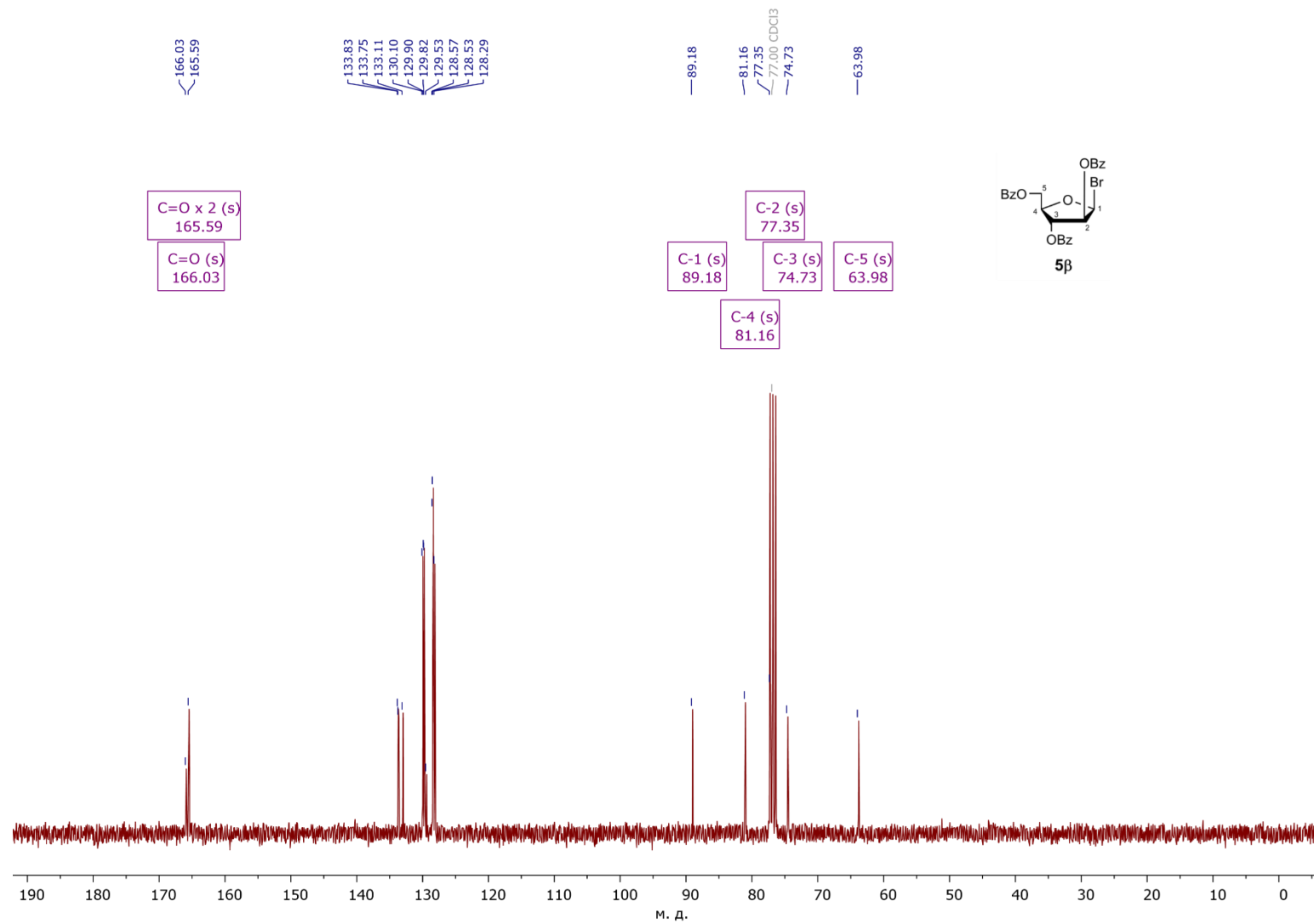


Рис. 9А. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 2,3,5-три-*O*-бензоил-β-*D*-арабинофуранозилбромида **5β**.

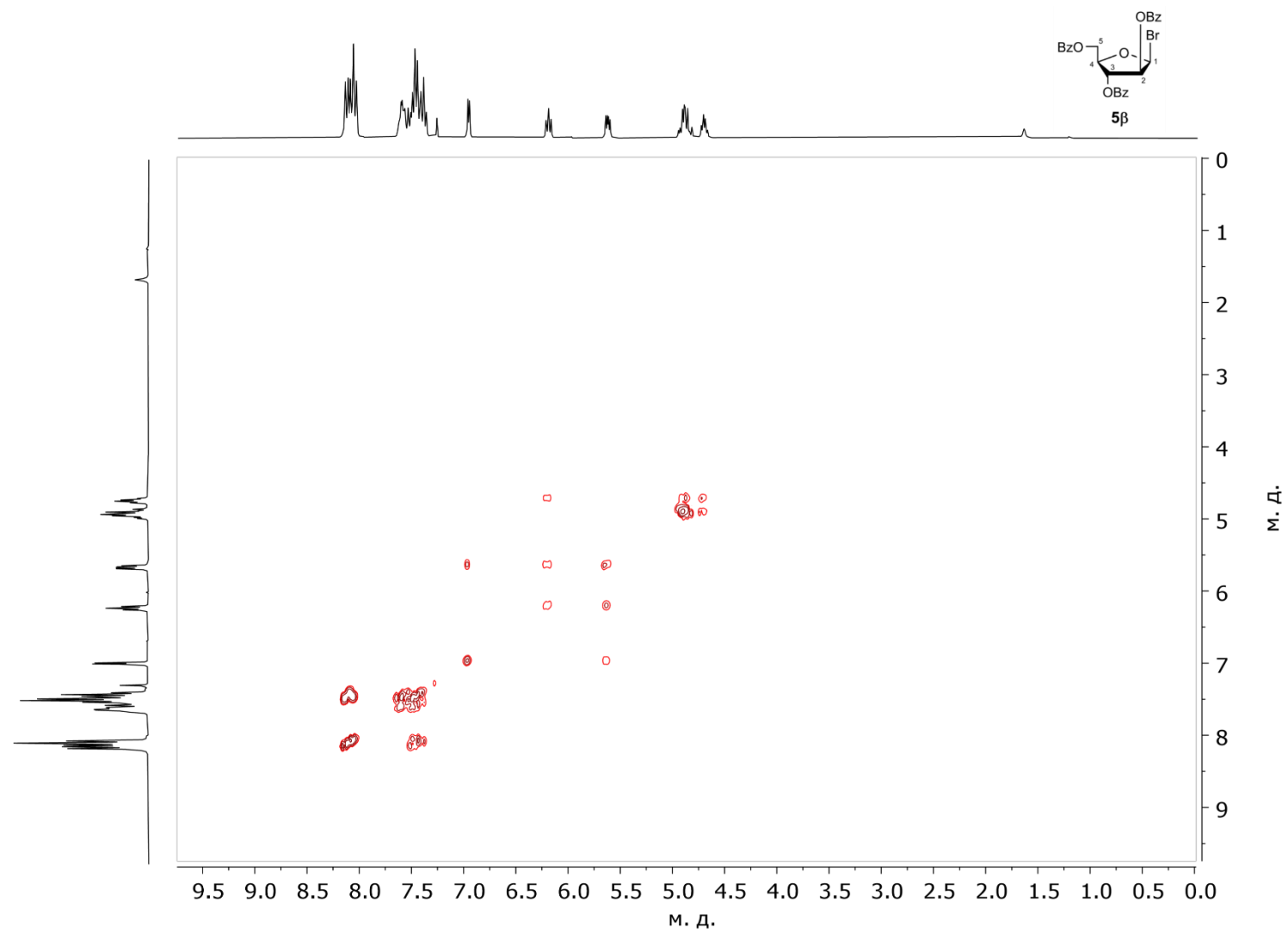


Рис. 10А. Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) COSY 2,3,5-три-*O*-бензоил- $\beta$ -D-арабинофуранозилбромида **5 $\beta$** .

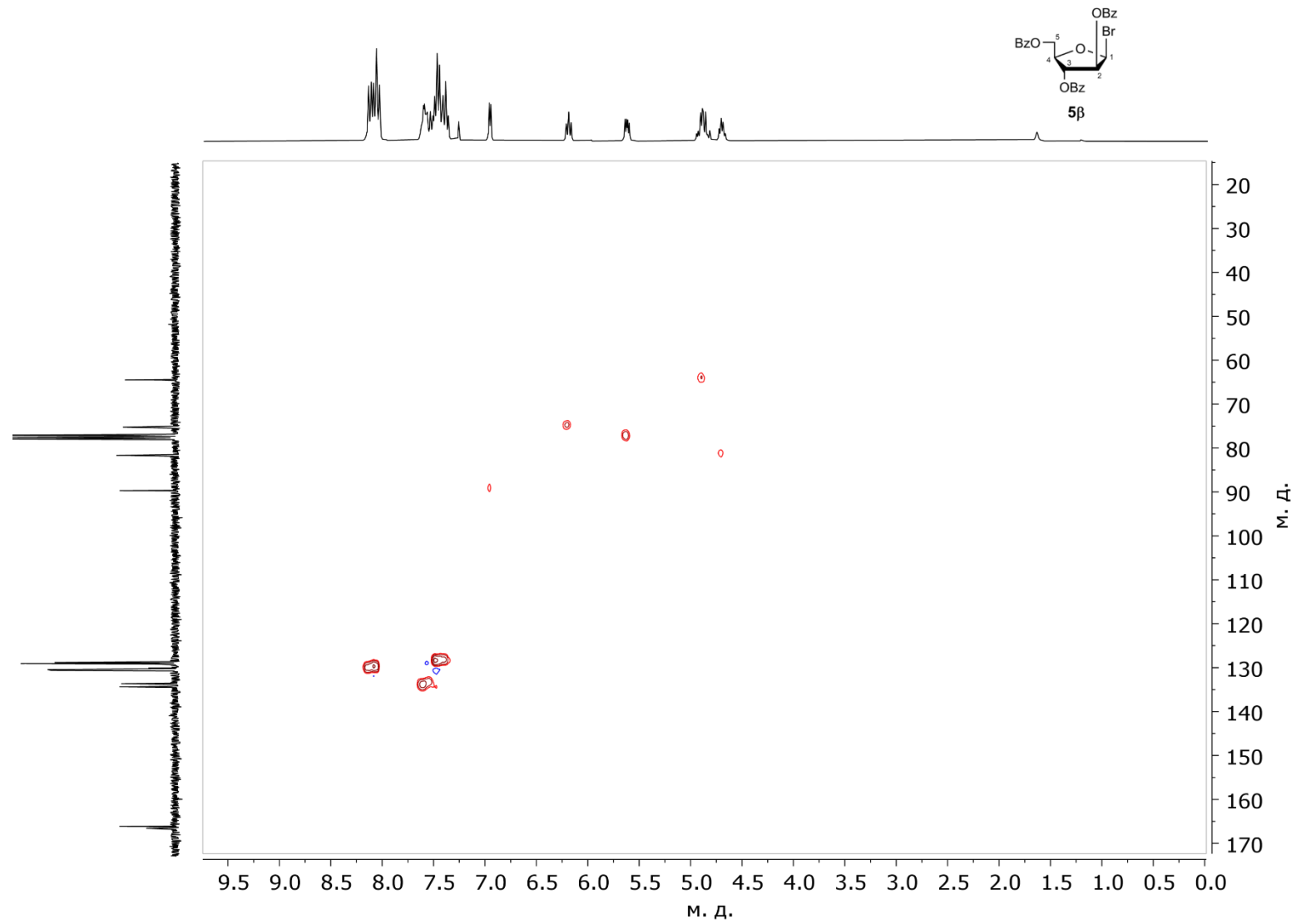


Рис. 11А. Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HSQC 2,3,5-три-*O*-бензоил- $\beta$ -D-арабинофуранозилбромида **5β**.

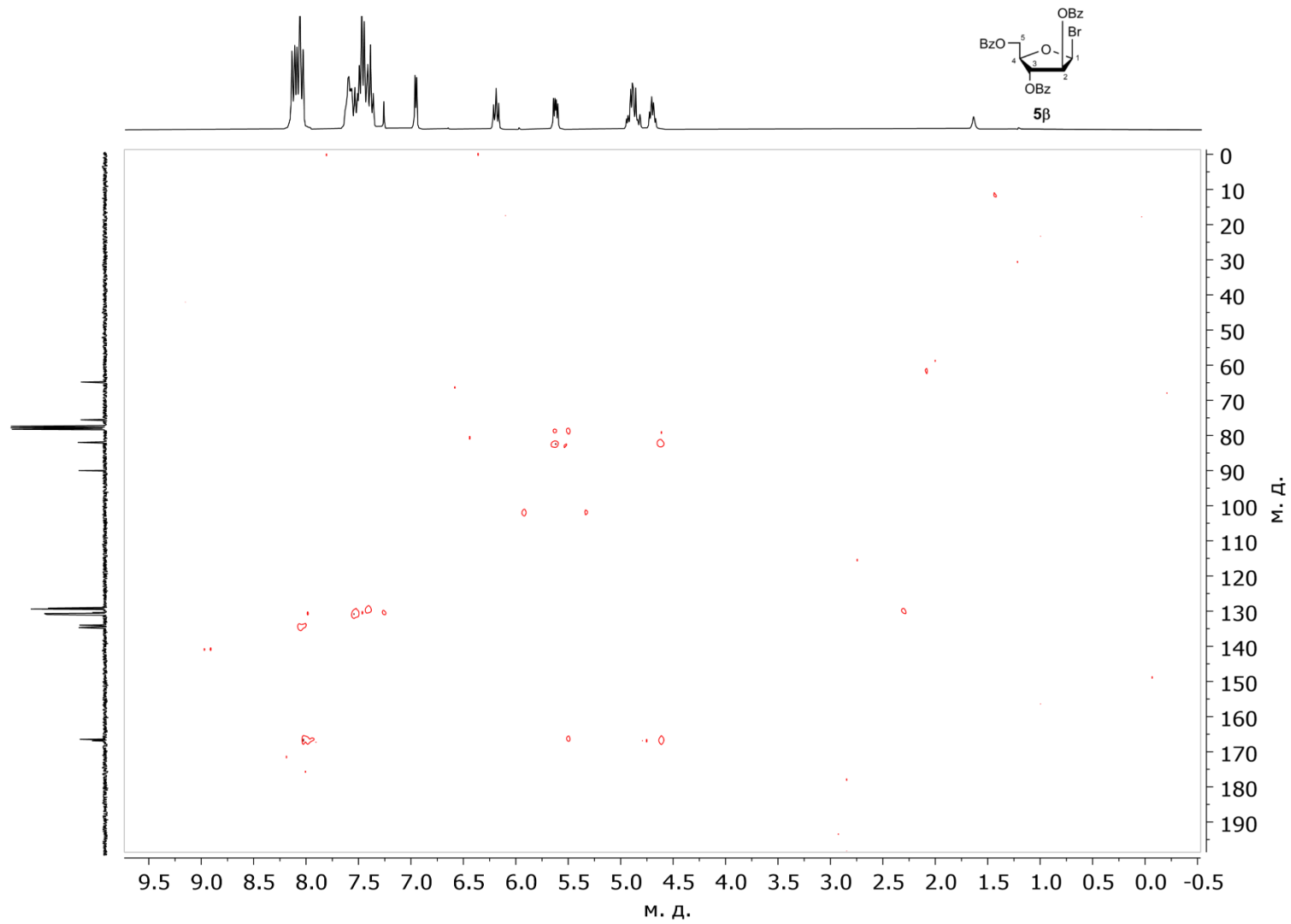


Рис. 12А. Спектр ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) НМВС 2,3,5-три-*O*-бензоил-β-D-арабинофуранозилбромида 5β.

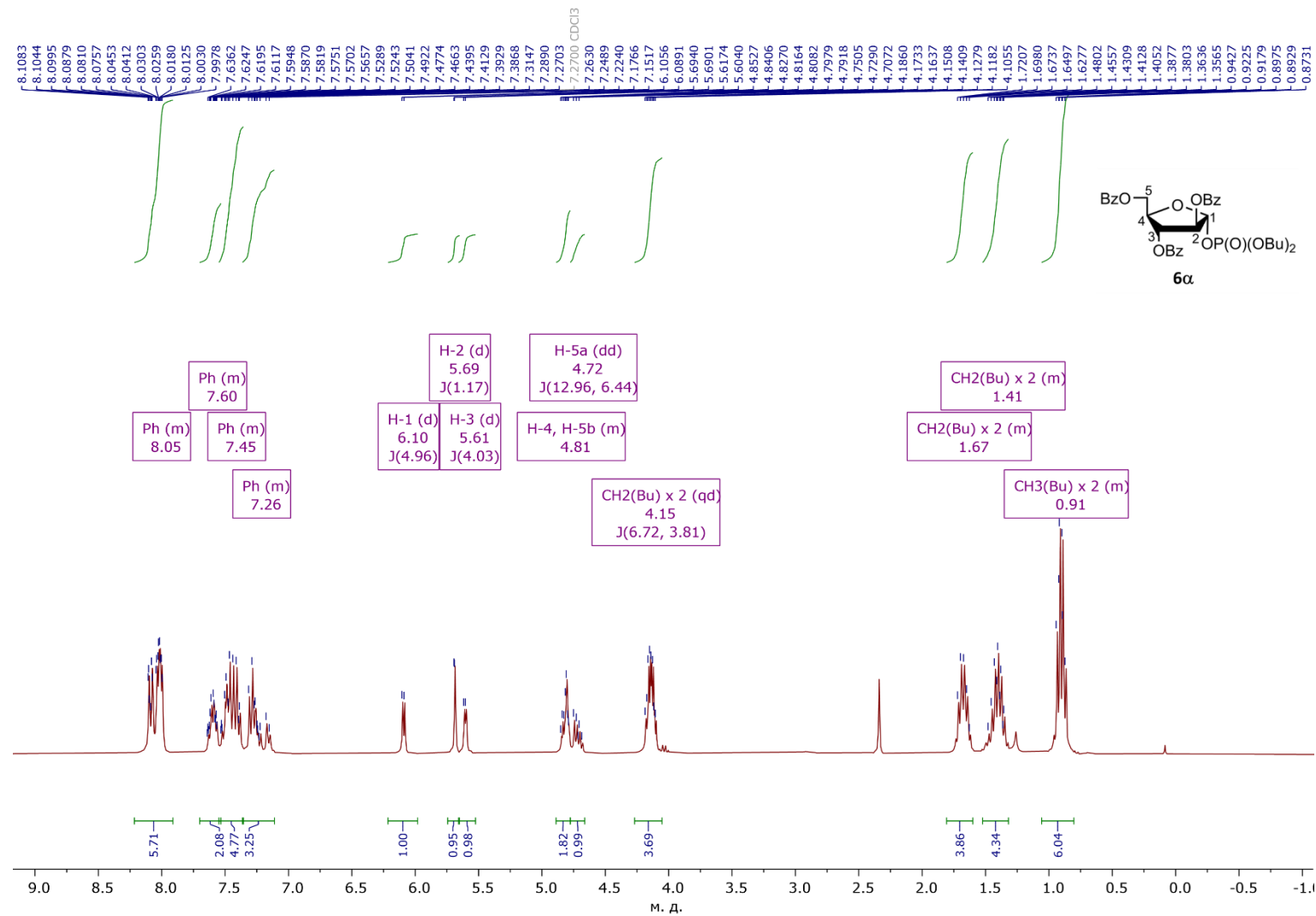


Рис. 13А. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)фосфата **6a**.

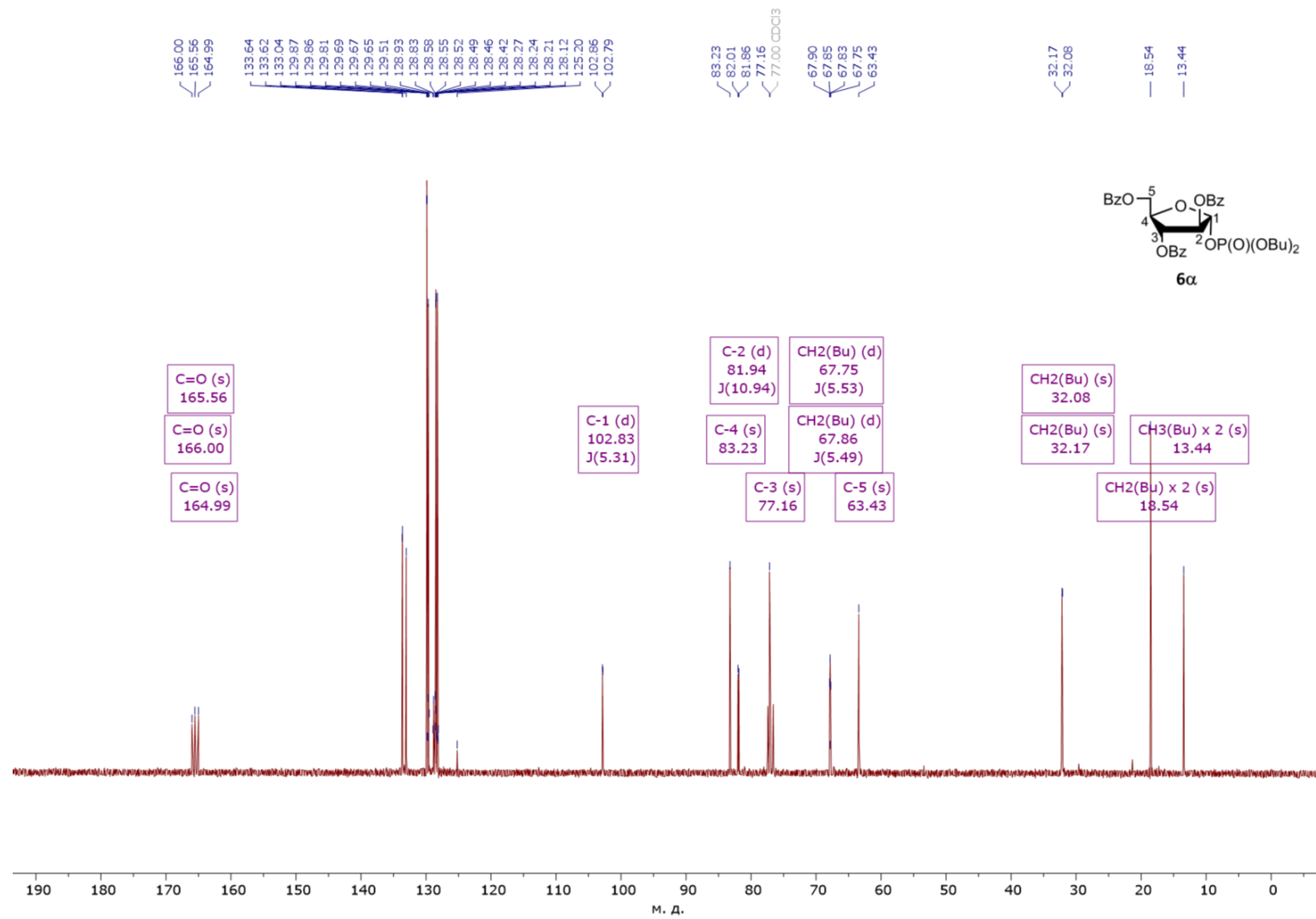
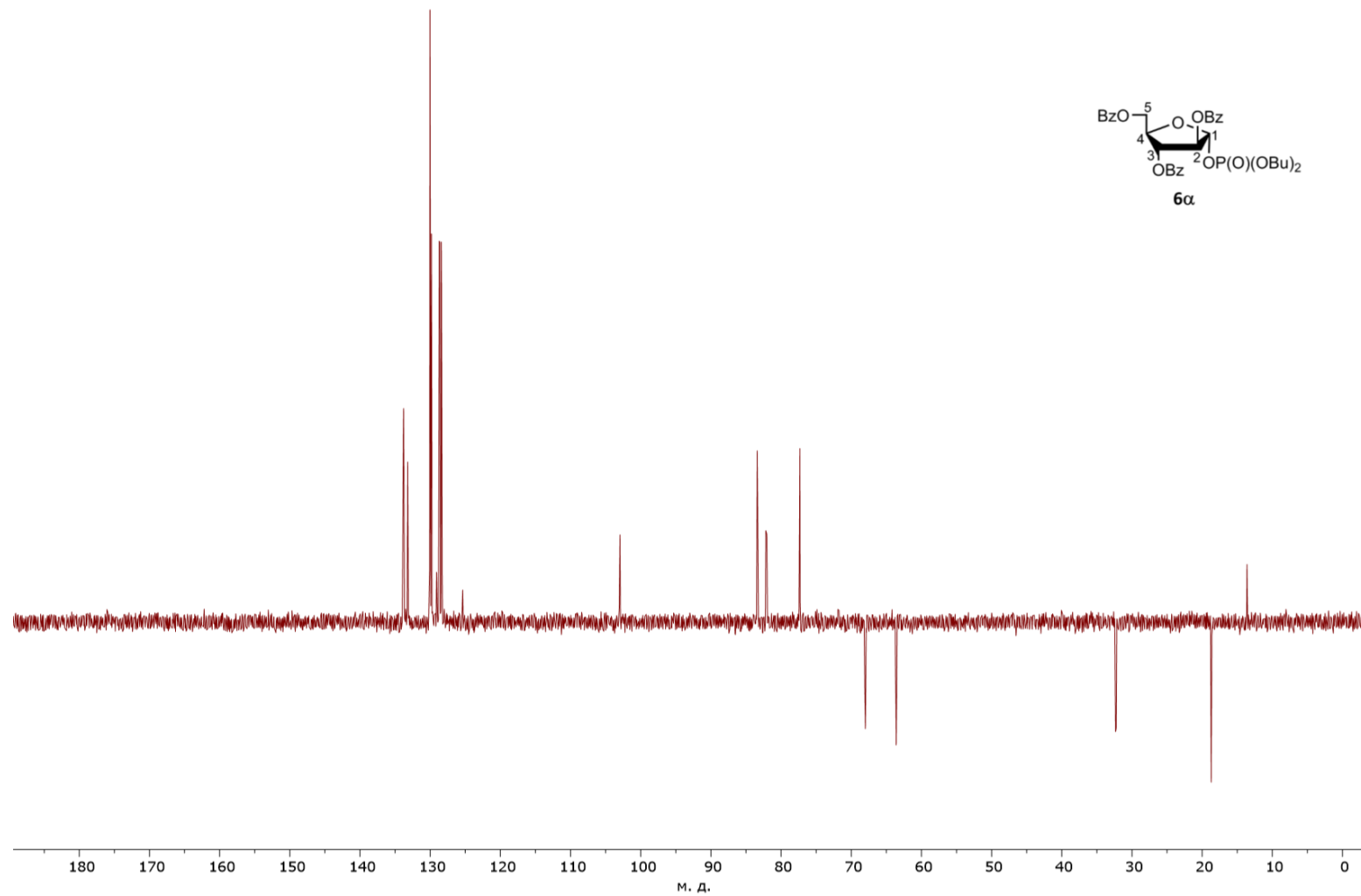
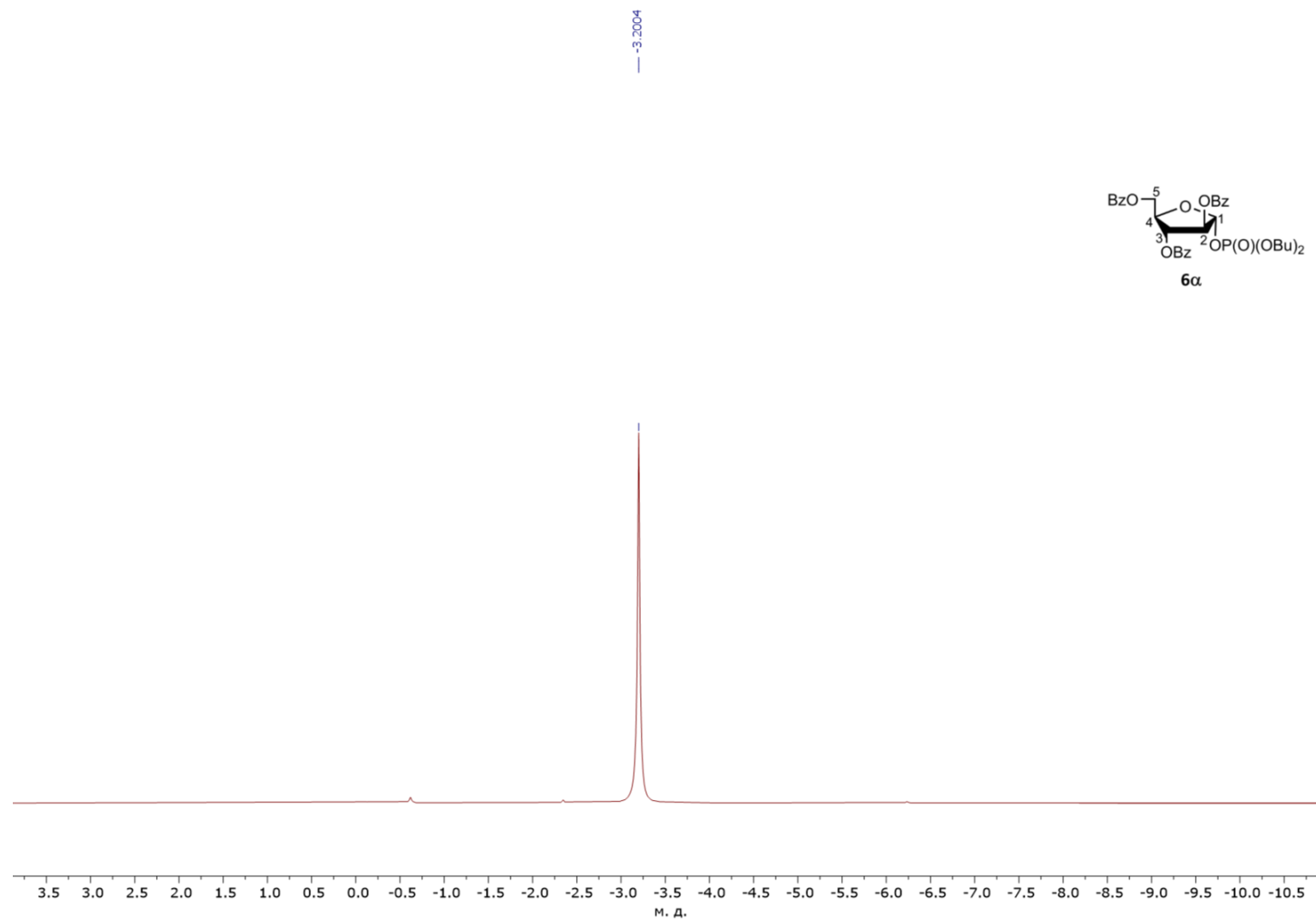


Рис. 14А. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>) дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)фосфата **6a**.



**Рис. 15А.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)фосфата **6a**.



**Рис. 16А.** Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (121.49 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)фосфата **6a**.

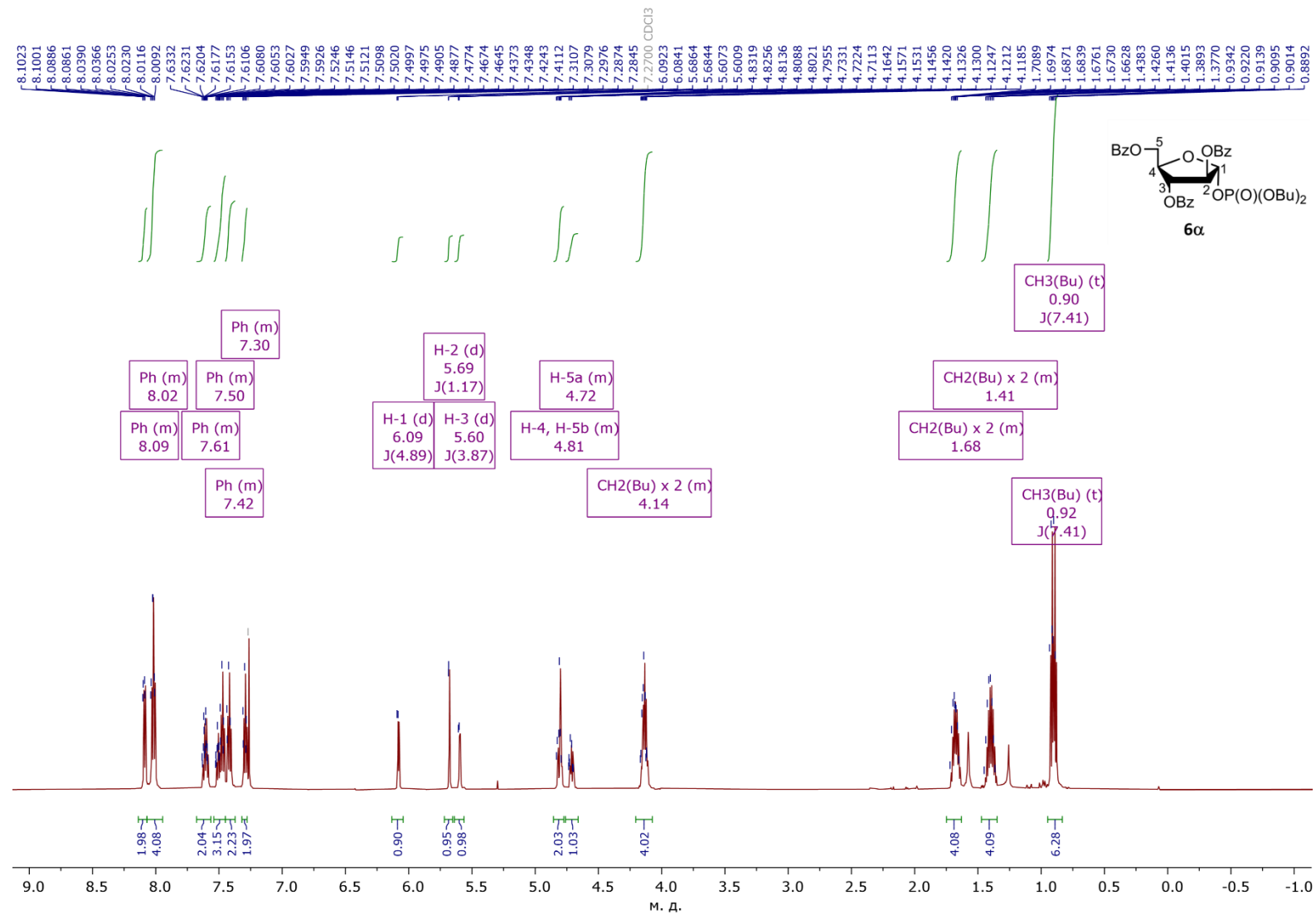
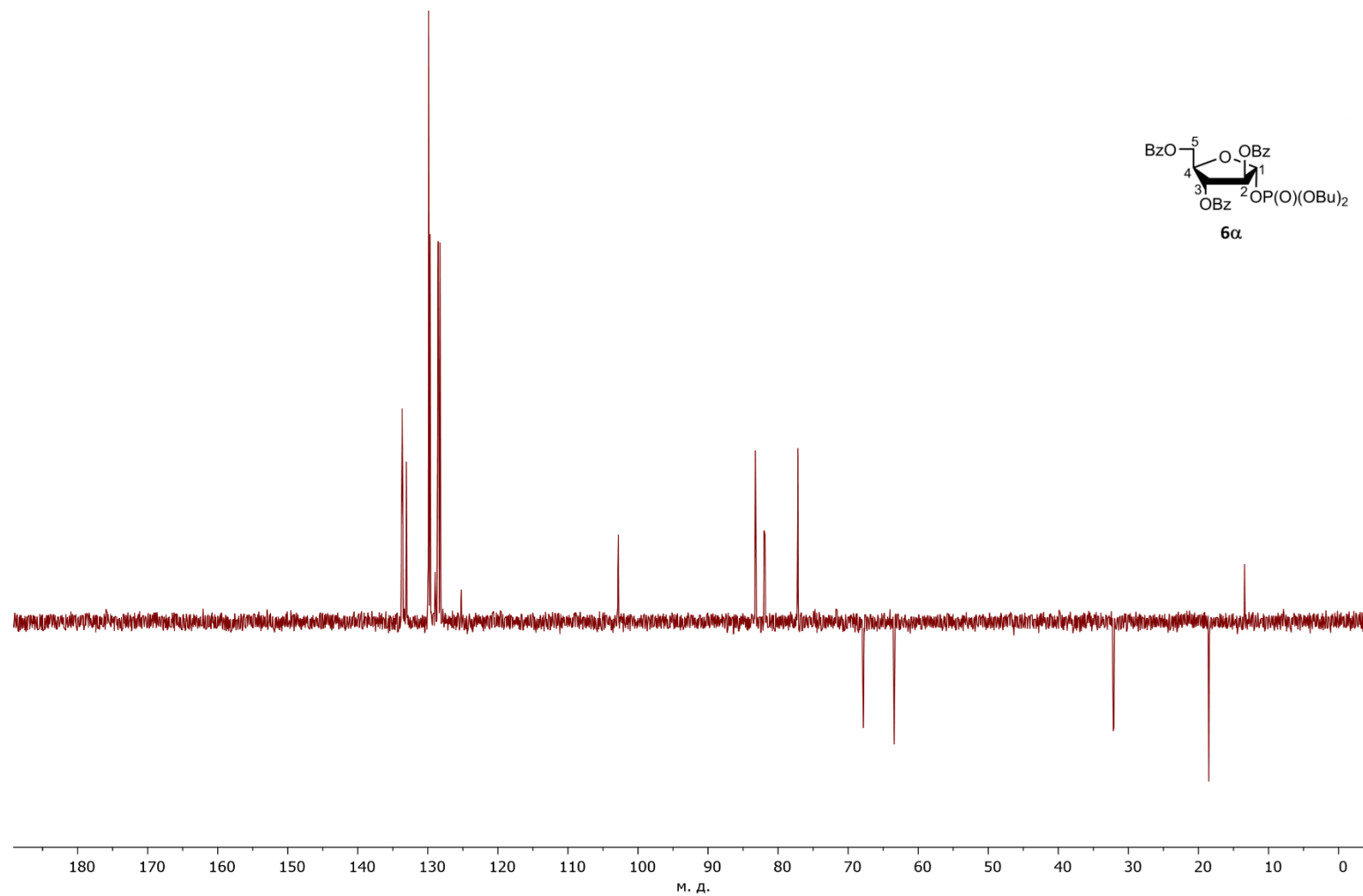
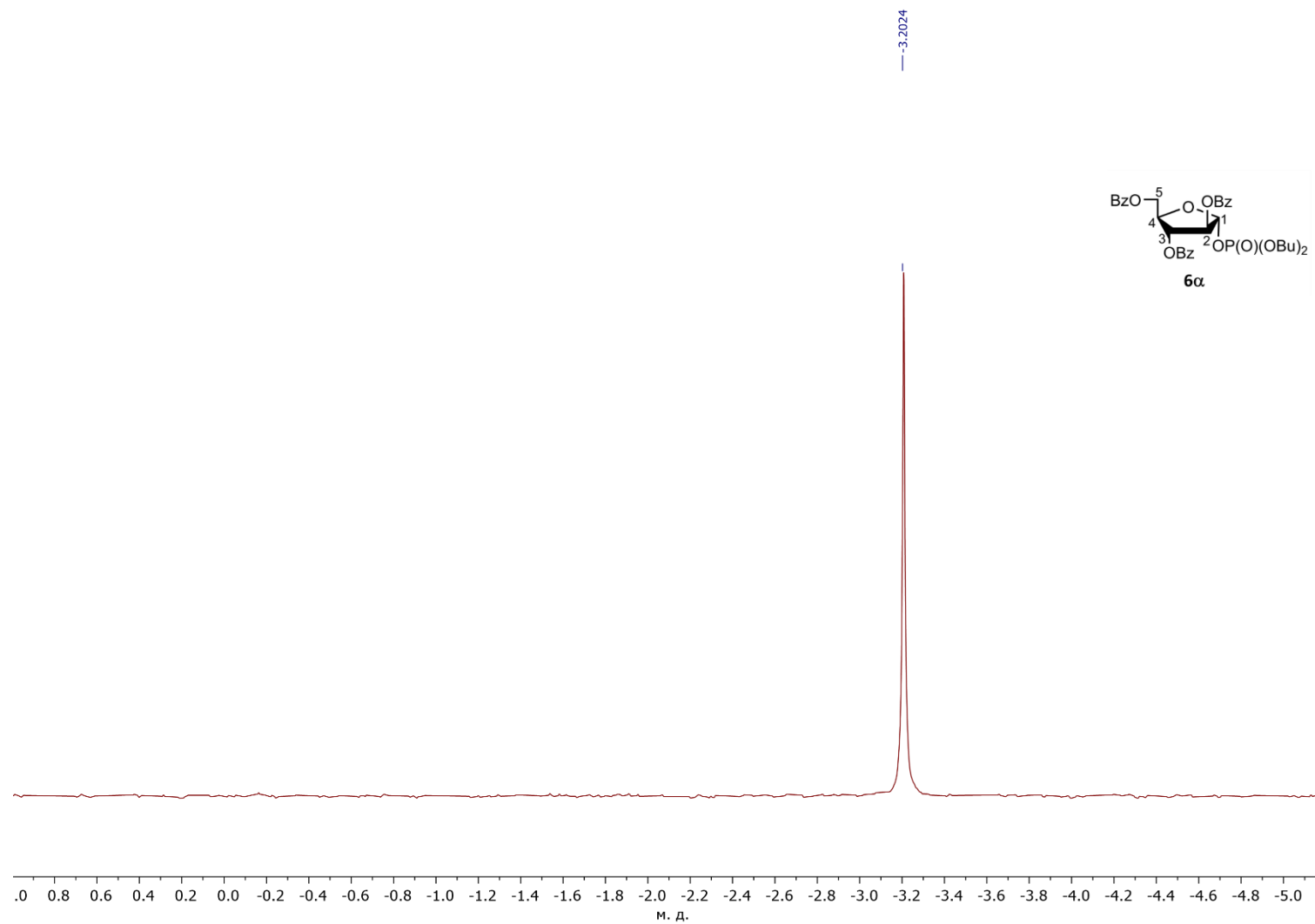


Рис. 17А. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)фосфата **6α**.

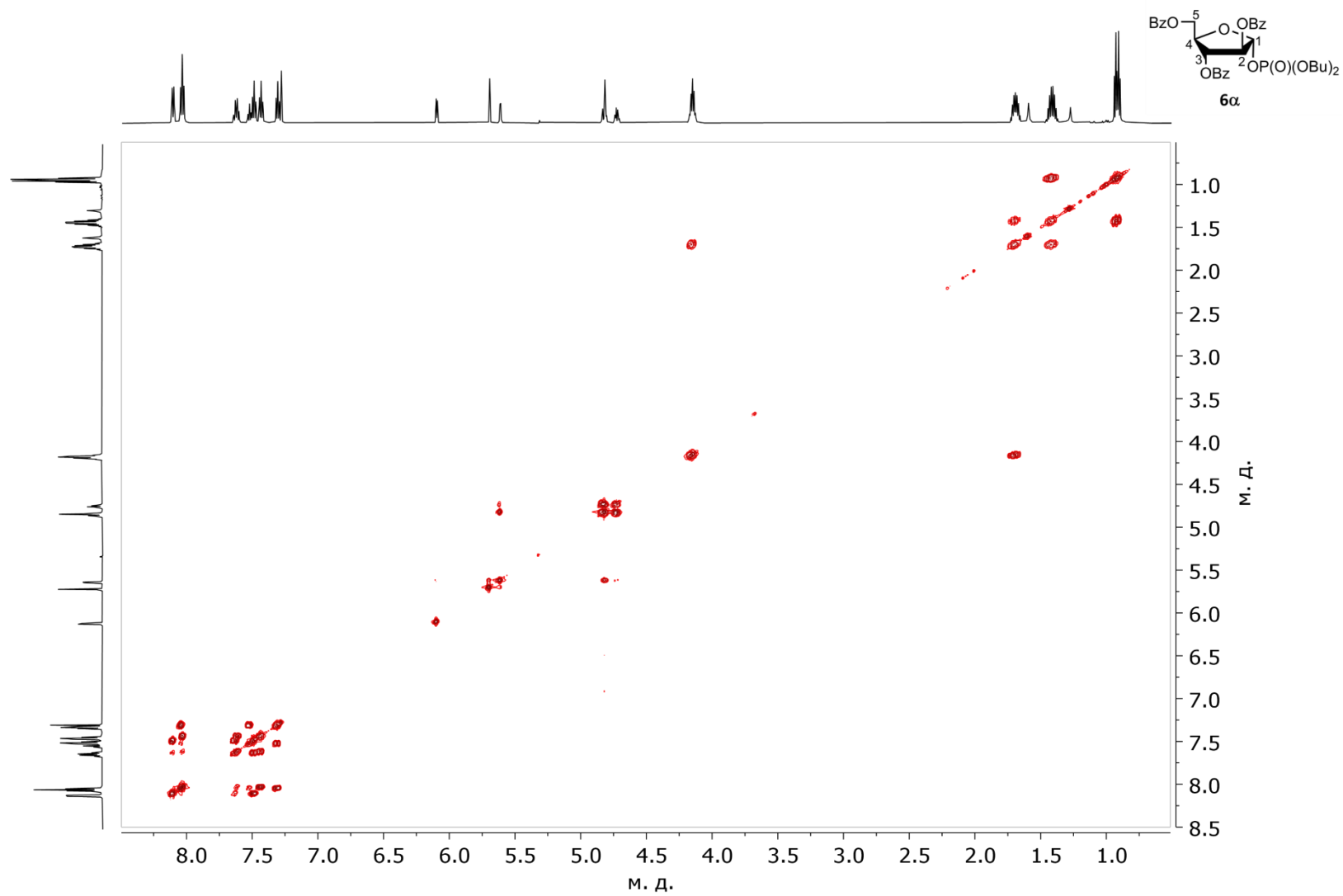




**Рис. 19А.** Спектр ЯМР <sup>13</sup>С DEPT-135 (150.92 МГц, CDCl<sub>3</sub>) дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)фосфата **6a**.



**Рис. 20А.** Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (242.94 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)фосфата **6a**.



**Рис. 21А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) COSY дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)фосфата **6α**.

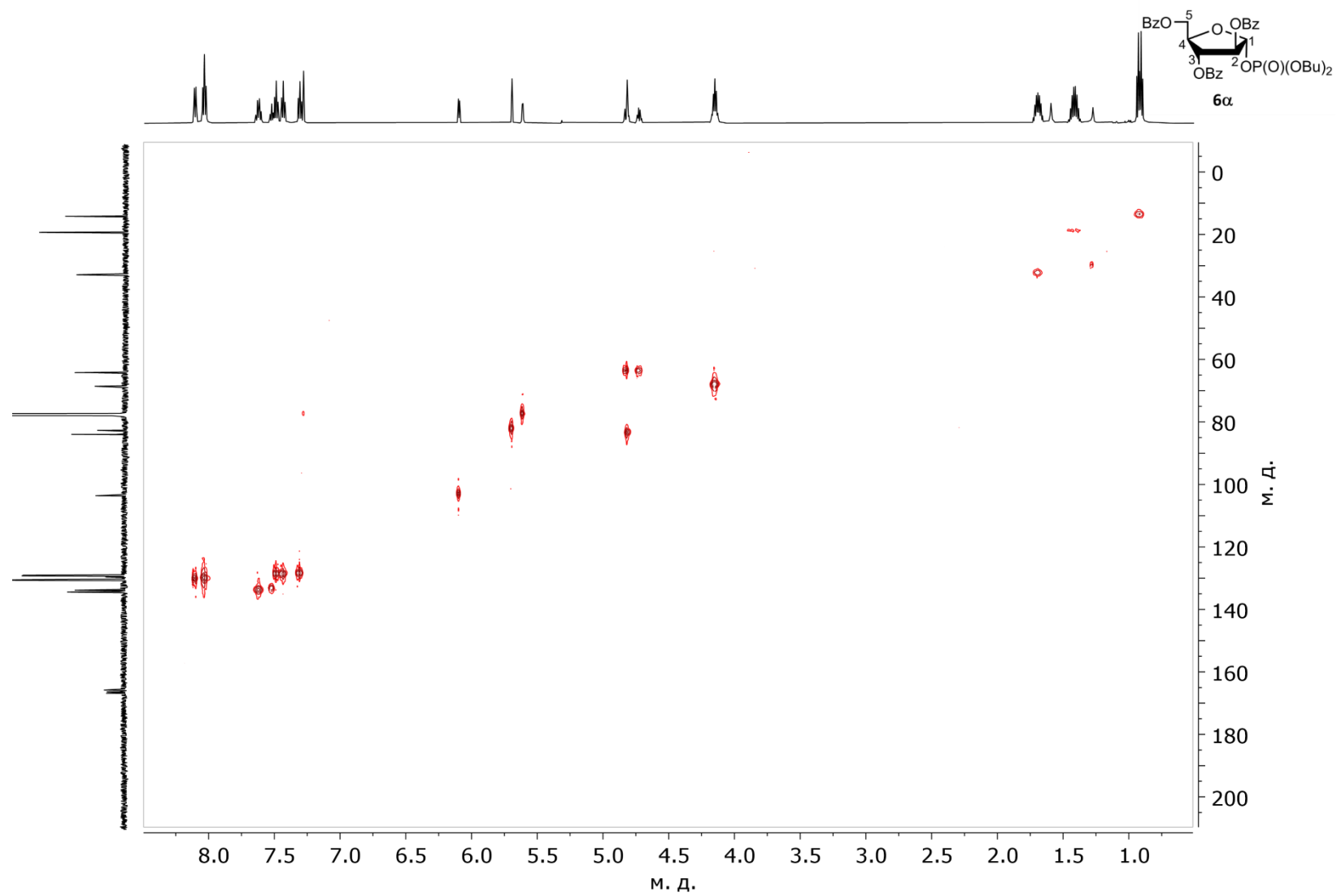


Рис. 22А. Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HSQC дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)фосфата **6 $\alpha$** .

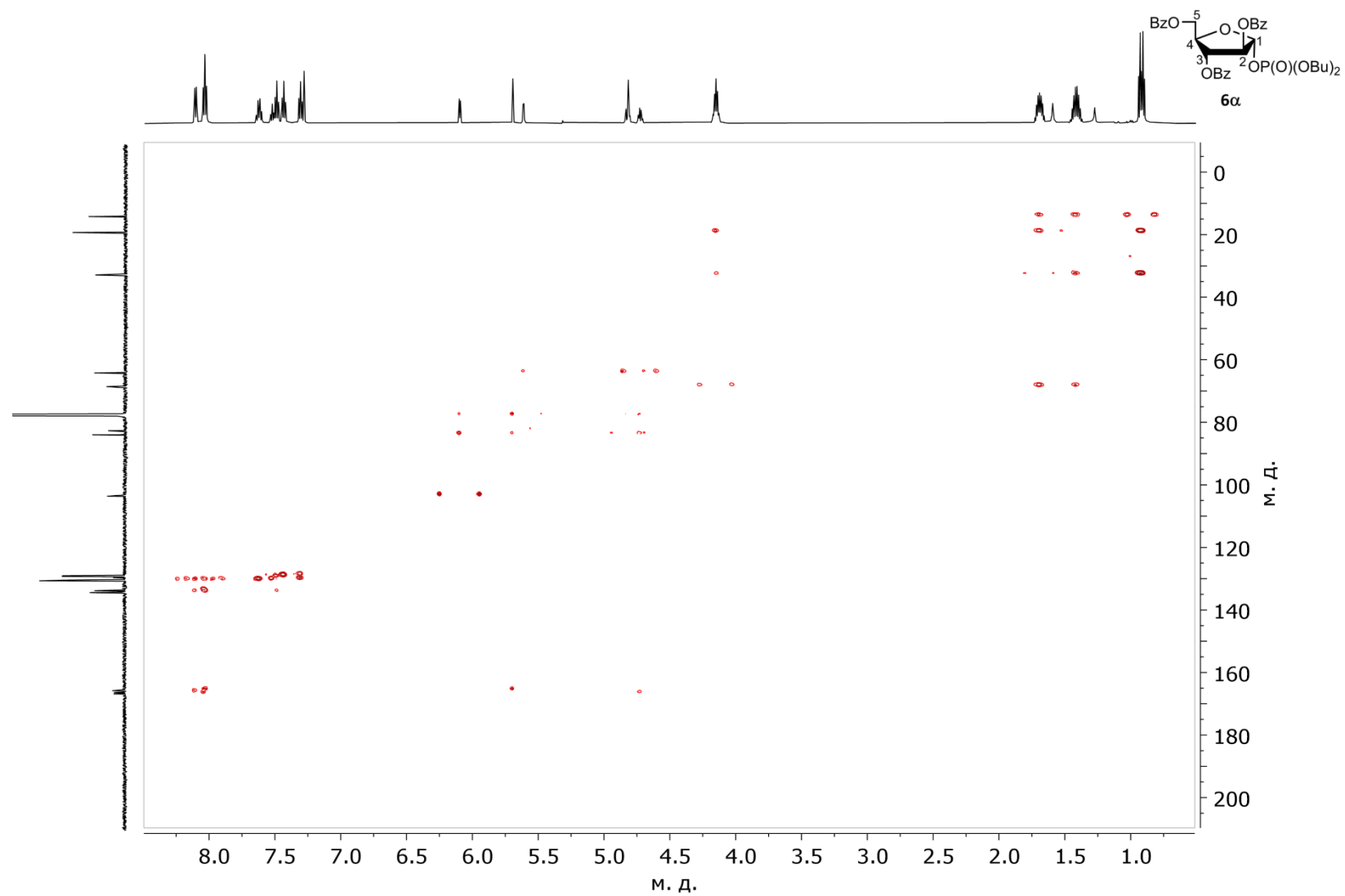


Рис. 23А. Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) НМВС дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)фосфата **6a**.

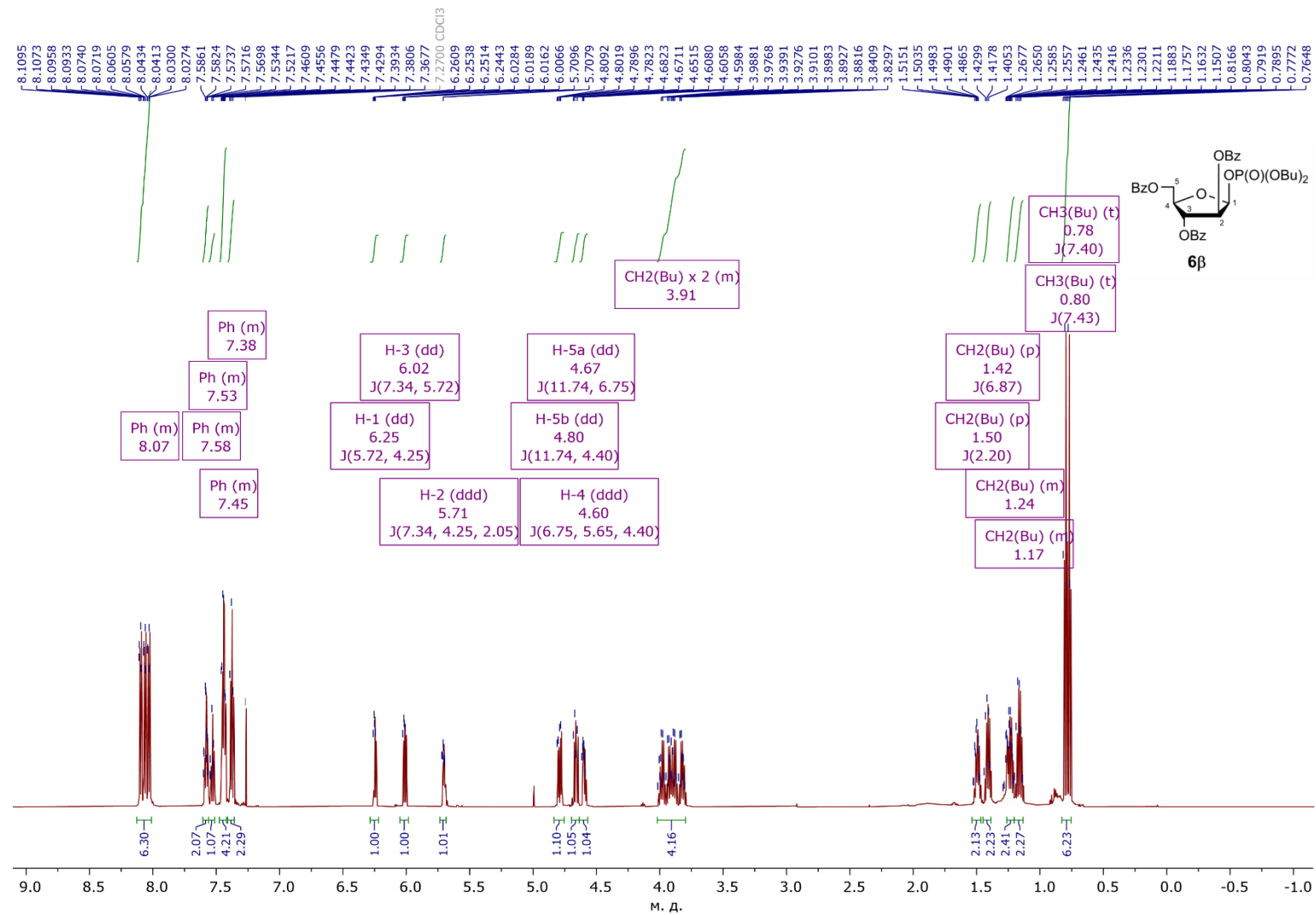
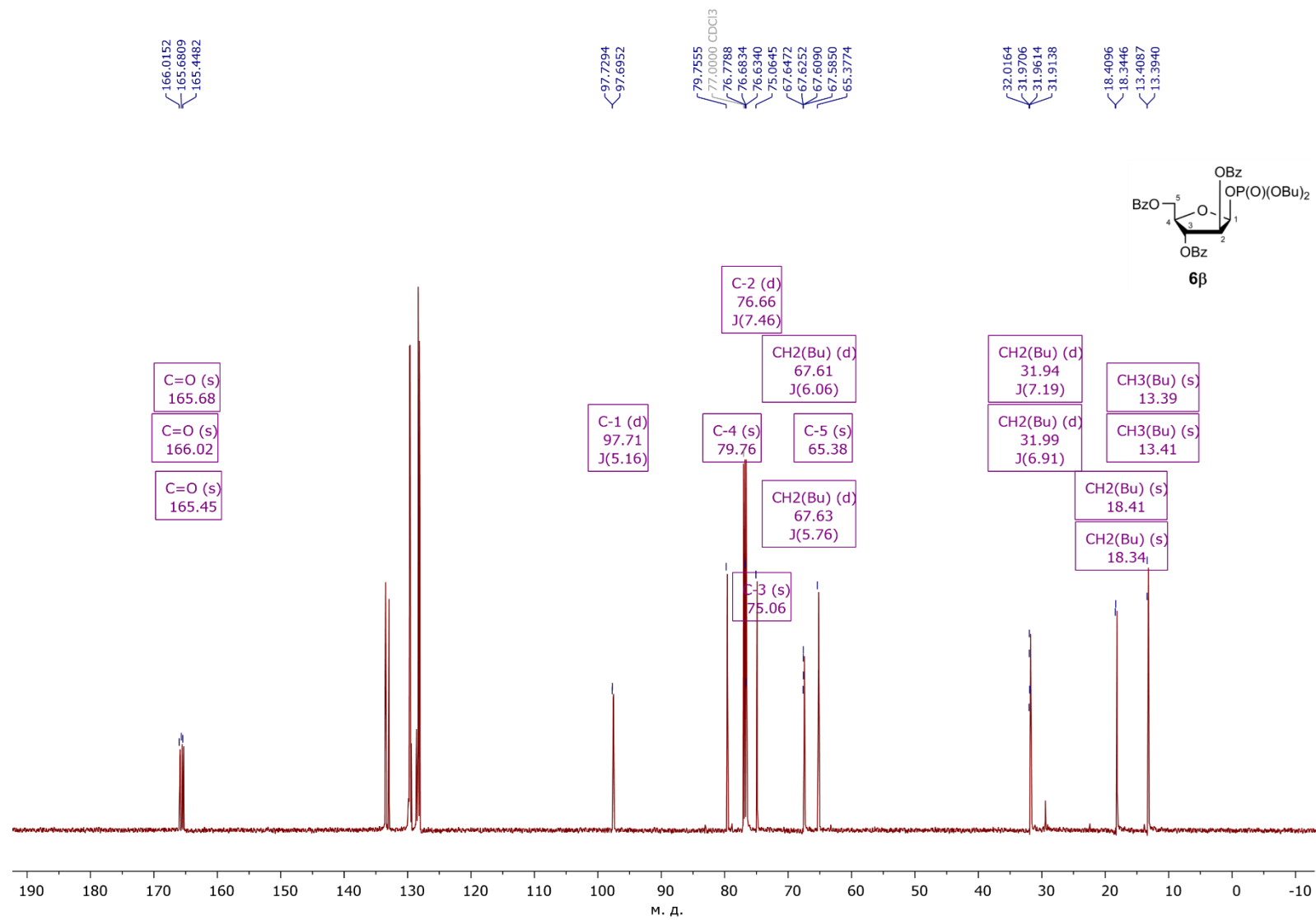
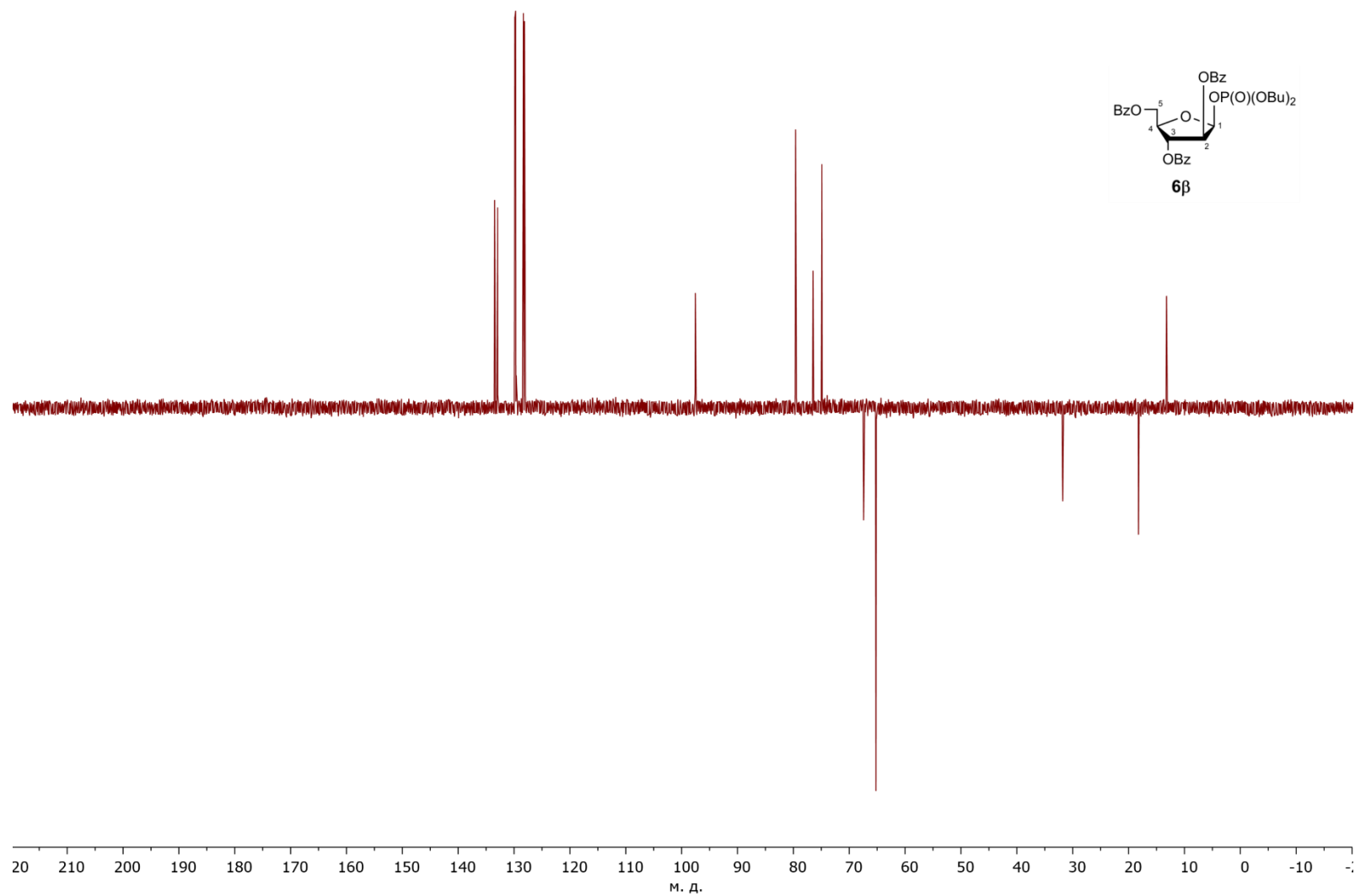


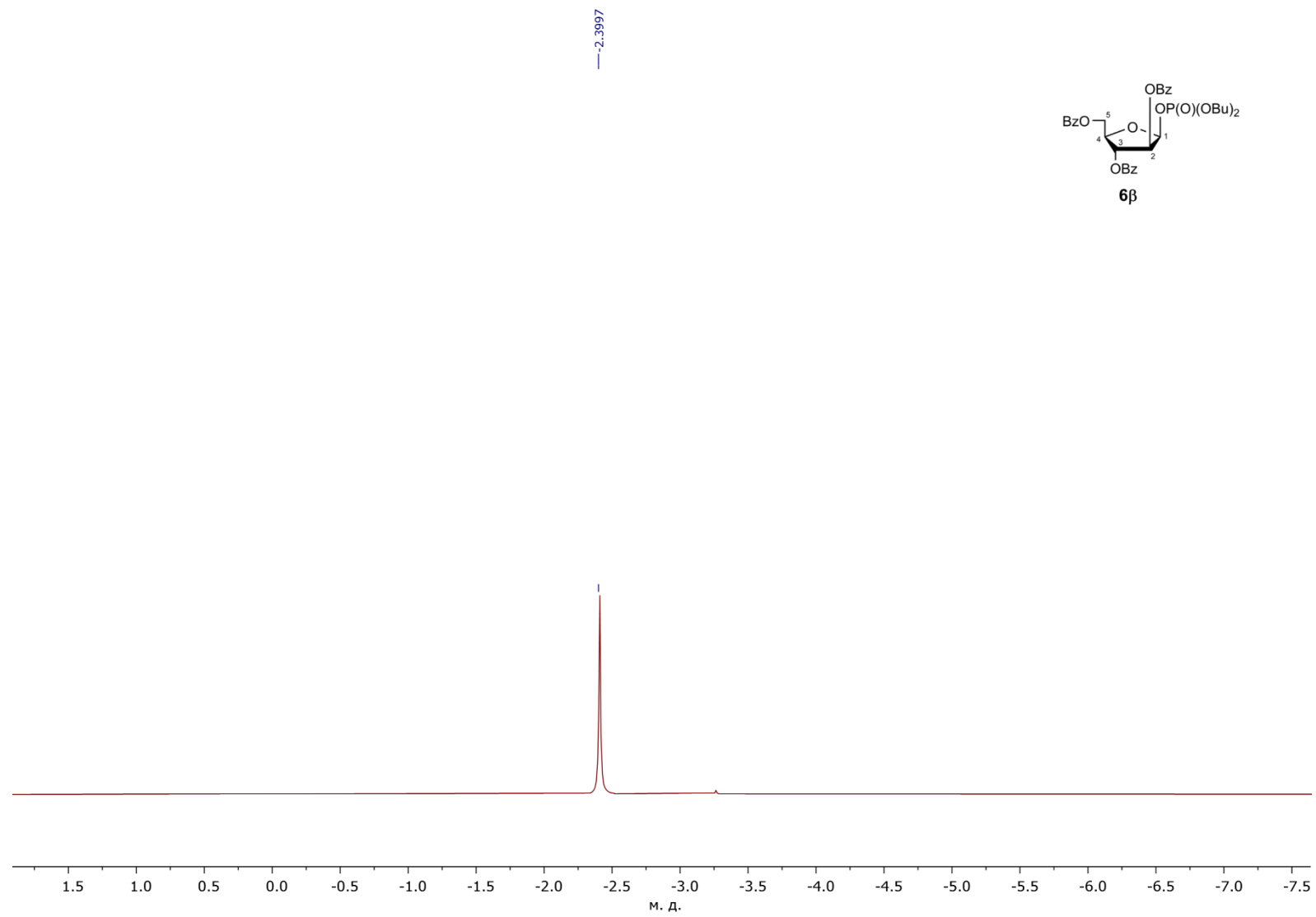
Рис. 24А. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) дибутил-(2,3,5-три-О-бензоил-β-D-арабинофуранозил)фосфата **6β**.



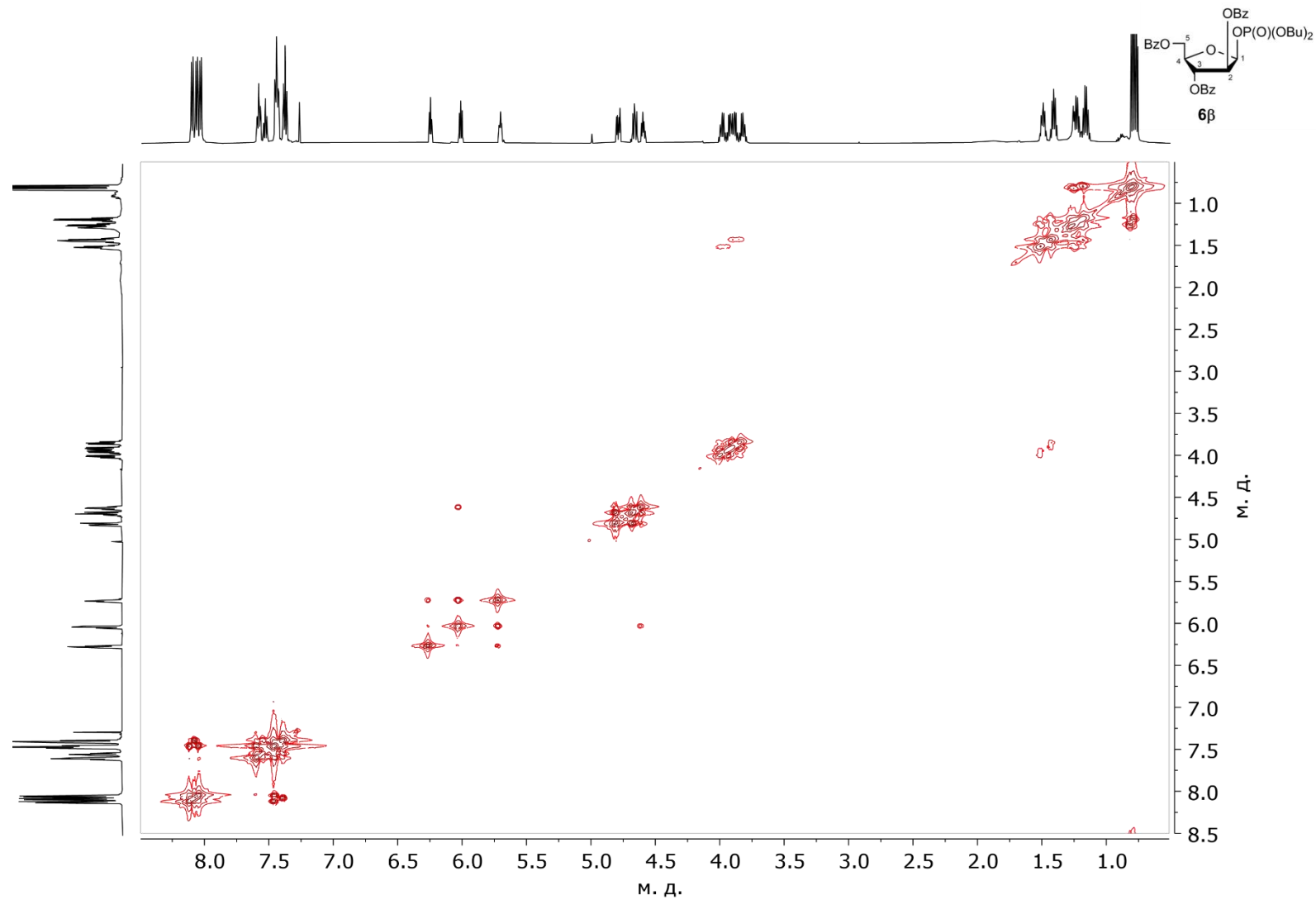
**Рис. 25А.** Спектр ЯМР <sup>13</sup>Н (150.92 МГц, CDCl<sub>3</sub>) дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил-β-*D*-арабинофуранозил)фосфата **6β**.



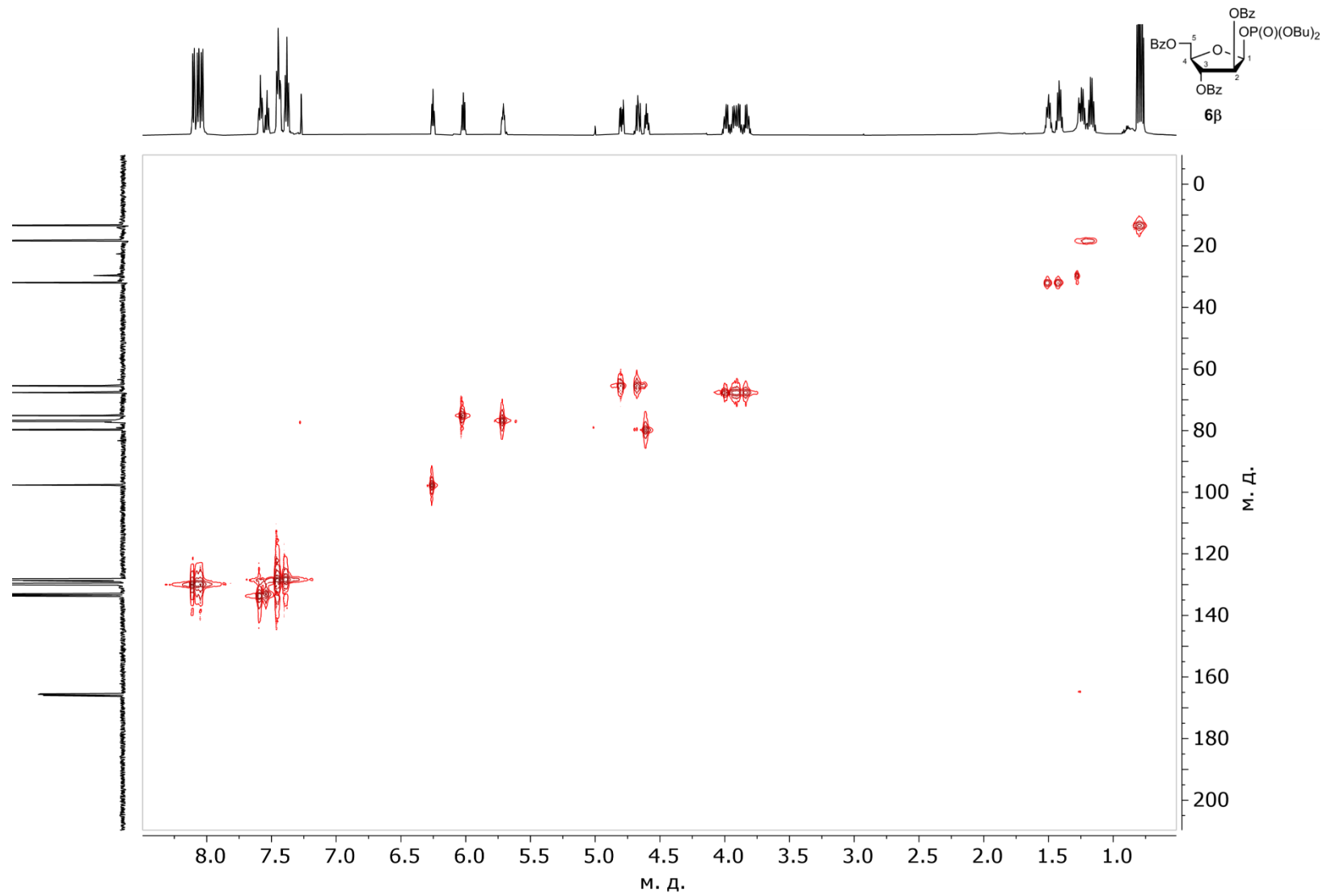
**Рис. 26А.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 (150.92 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил-β-*D*-арабинофуранозил)фосфата **6β**.



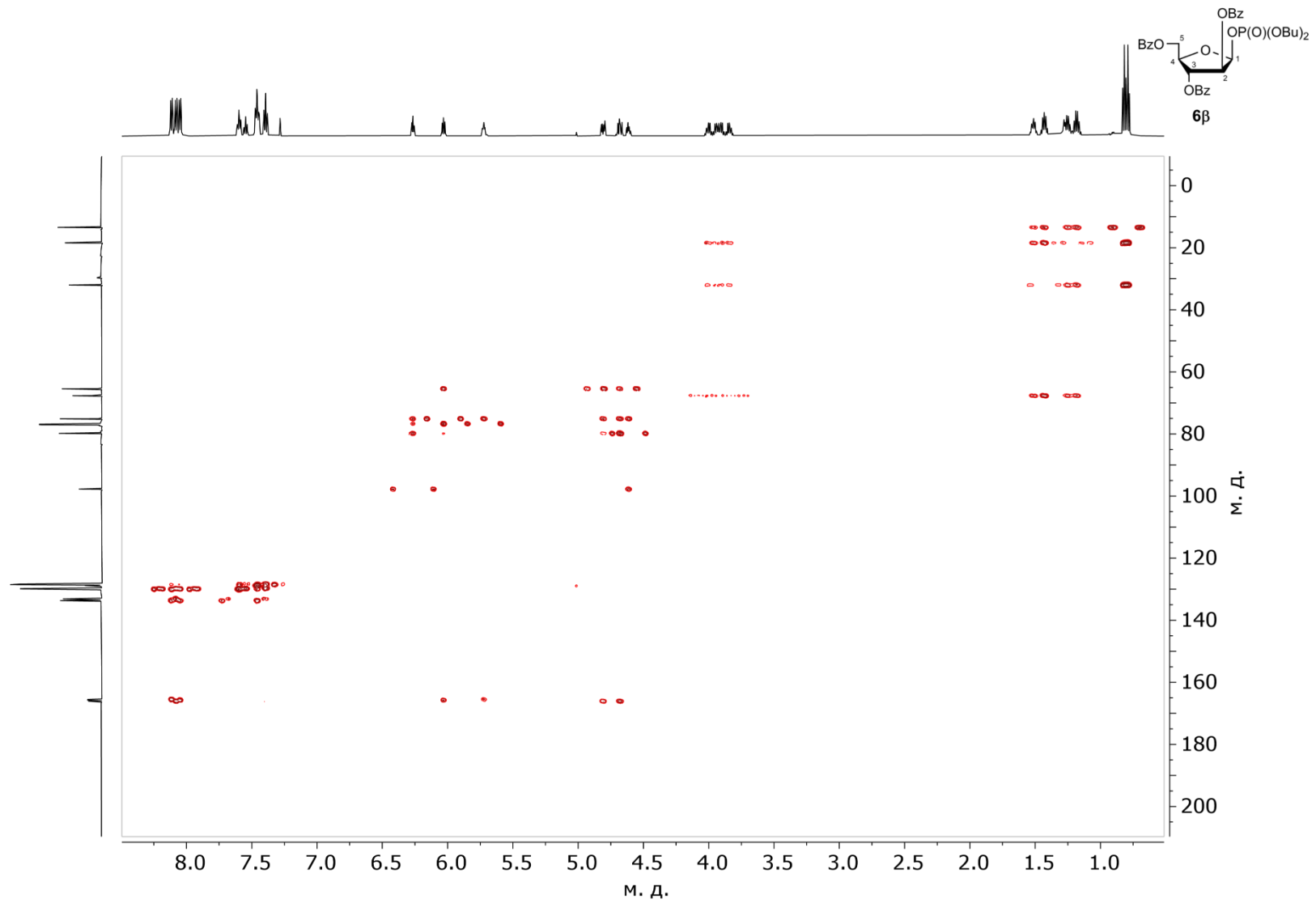
**Рис. 27А.** Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (242.94 МГц, CDCl<sub>3</sub>) дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил-β-D-арабинофуранозил)фосфата **6β**.



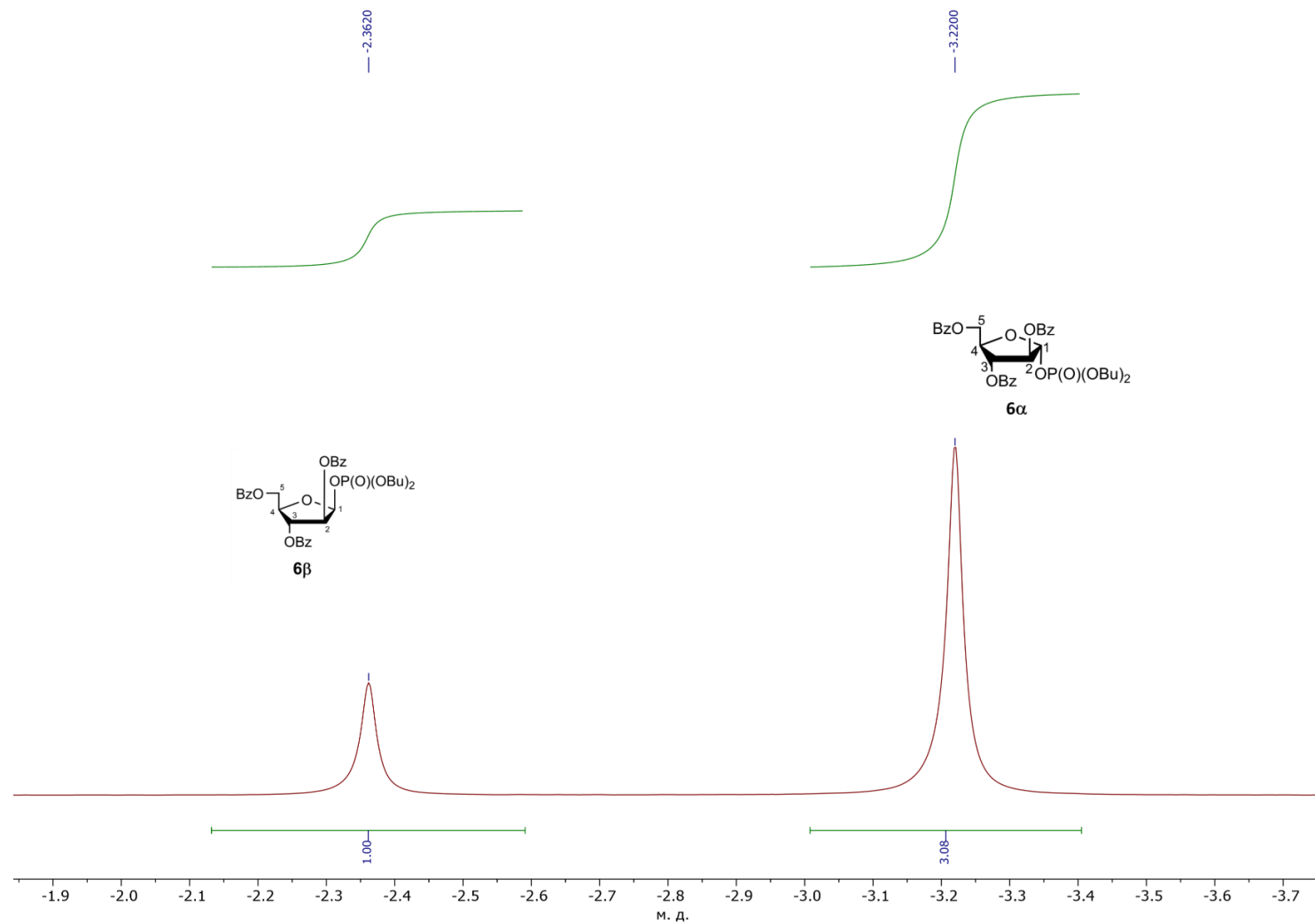
**Рис. 28А.** Спектр ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) COSY дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил-β-D-арабинофуранозил)фосфата **6β**.



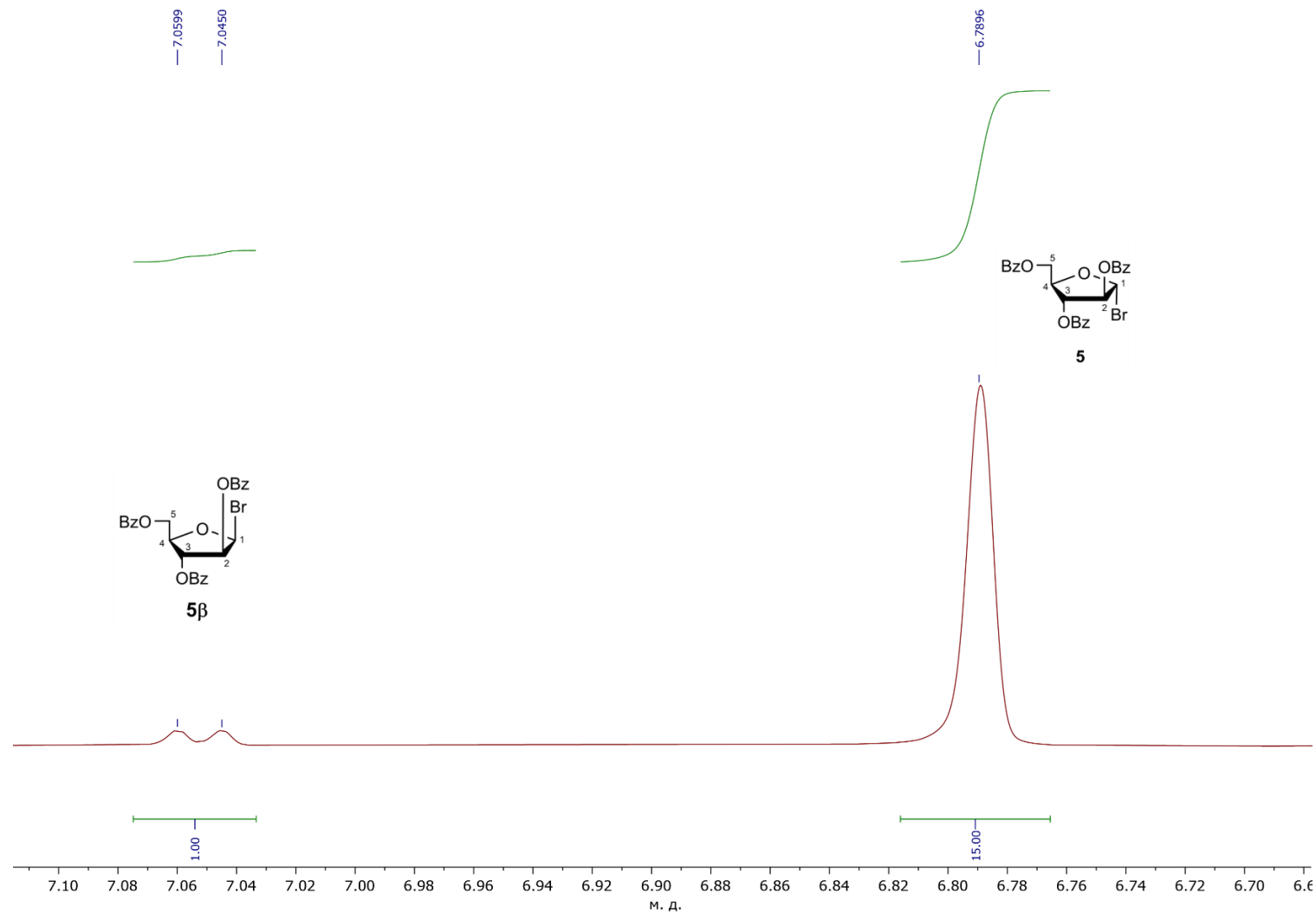
**Рис. 29А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HSQC дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\beta$ -D-арабинофуранозил)фосфата **6β**.



**Рис. 30А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) НМВС дибутил-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\beta$ -D-арабинофуранозил)фосфата **6 $\beta$** .



**Рис. 31А.** Пример измерения аномерного соотношения  $\alpha$ - и  $\beta$ -гликозилфосфатов **6 $\alpha$**  ( $\delta_{\text{P}}$  -3.22) и **6 $\beta$**  ( $\delta_{\text{P}}$  -2.36). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (242.94 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).



**Рис. 32А.** Пример измерения аномерного соотношения  $\alpha$ - и  $\beta$ -гликозилбромидов **5** ( $\delta_{\text{H}}$  6.79) и **5 $\beta$**  ( $\delta_{\text{H}}$  7.05). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

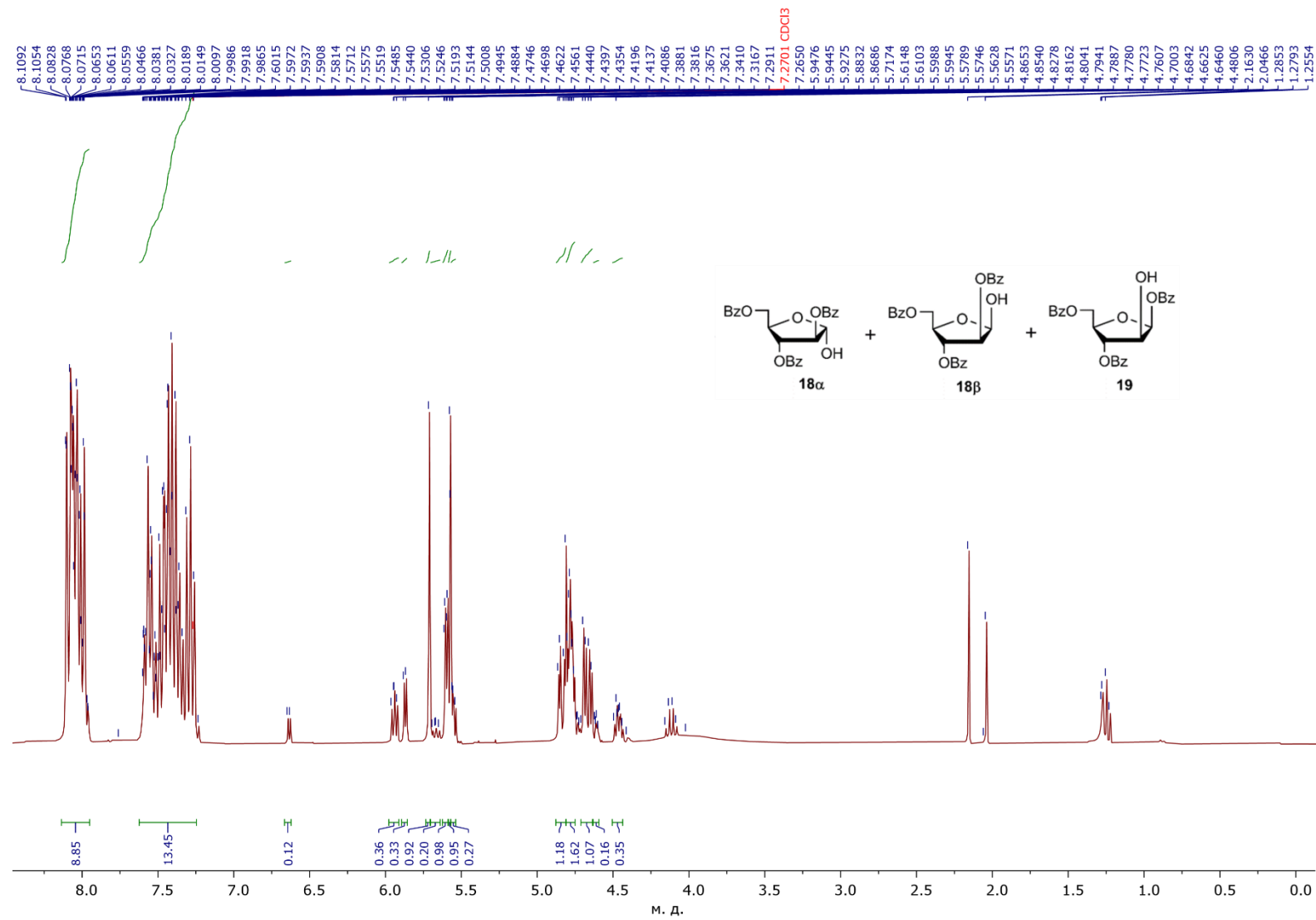


Рис. 33А. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) смеси продуктов гидролиза α-арабинозилбромида **5**.

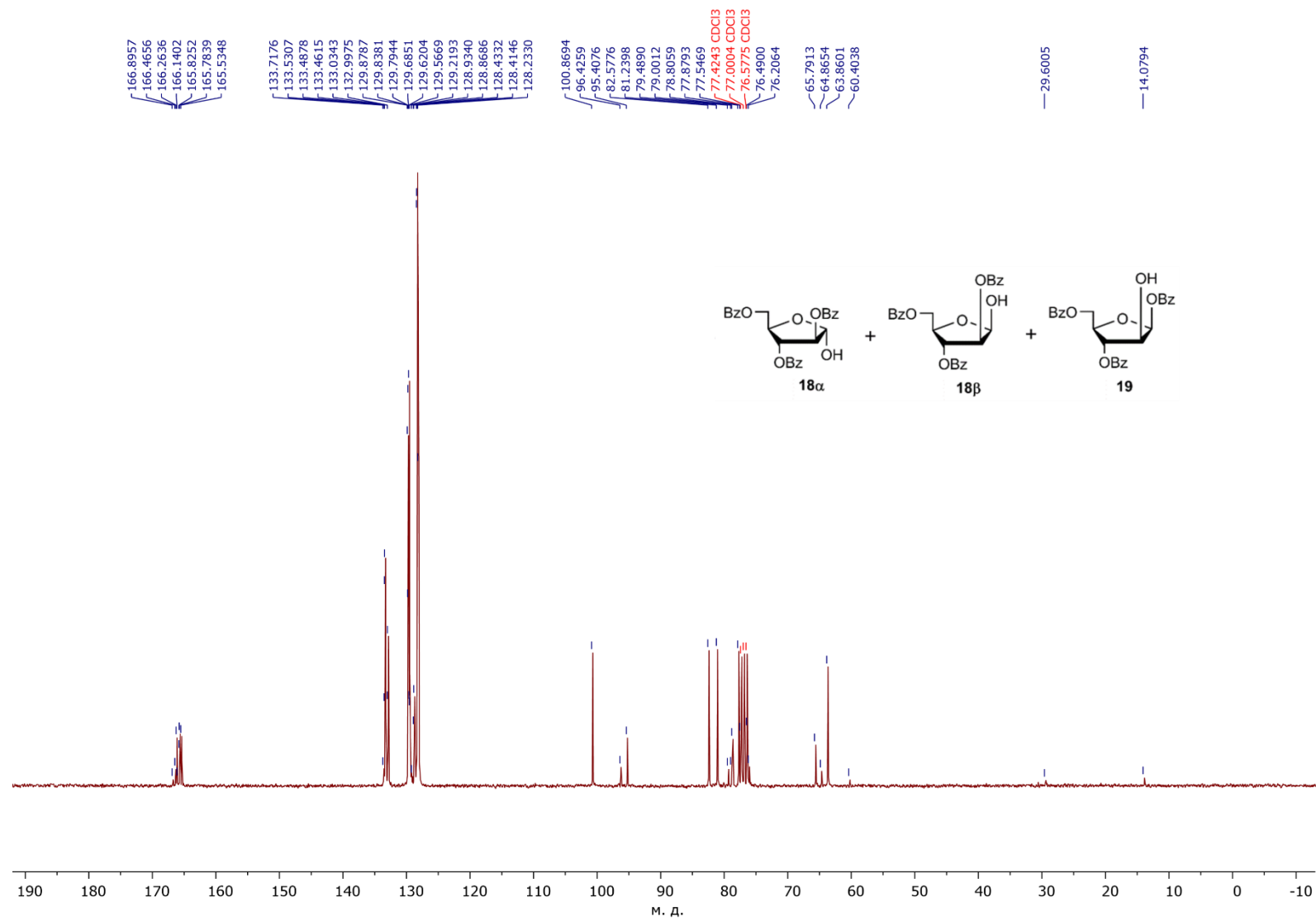
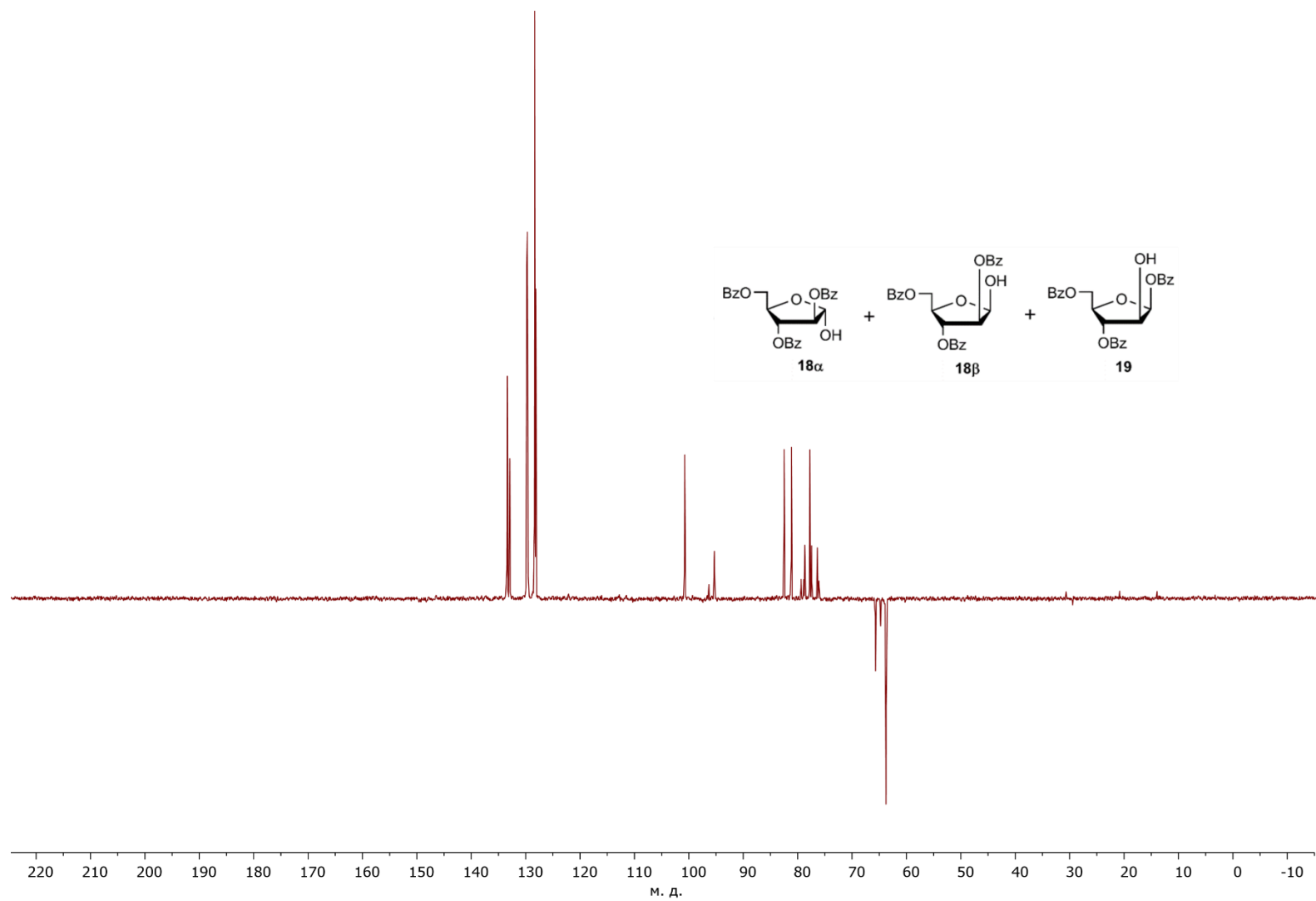
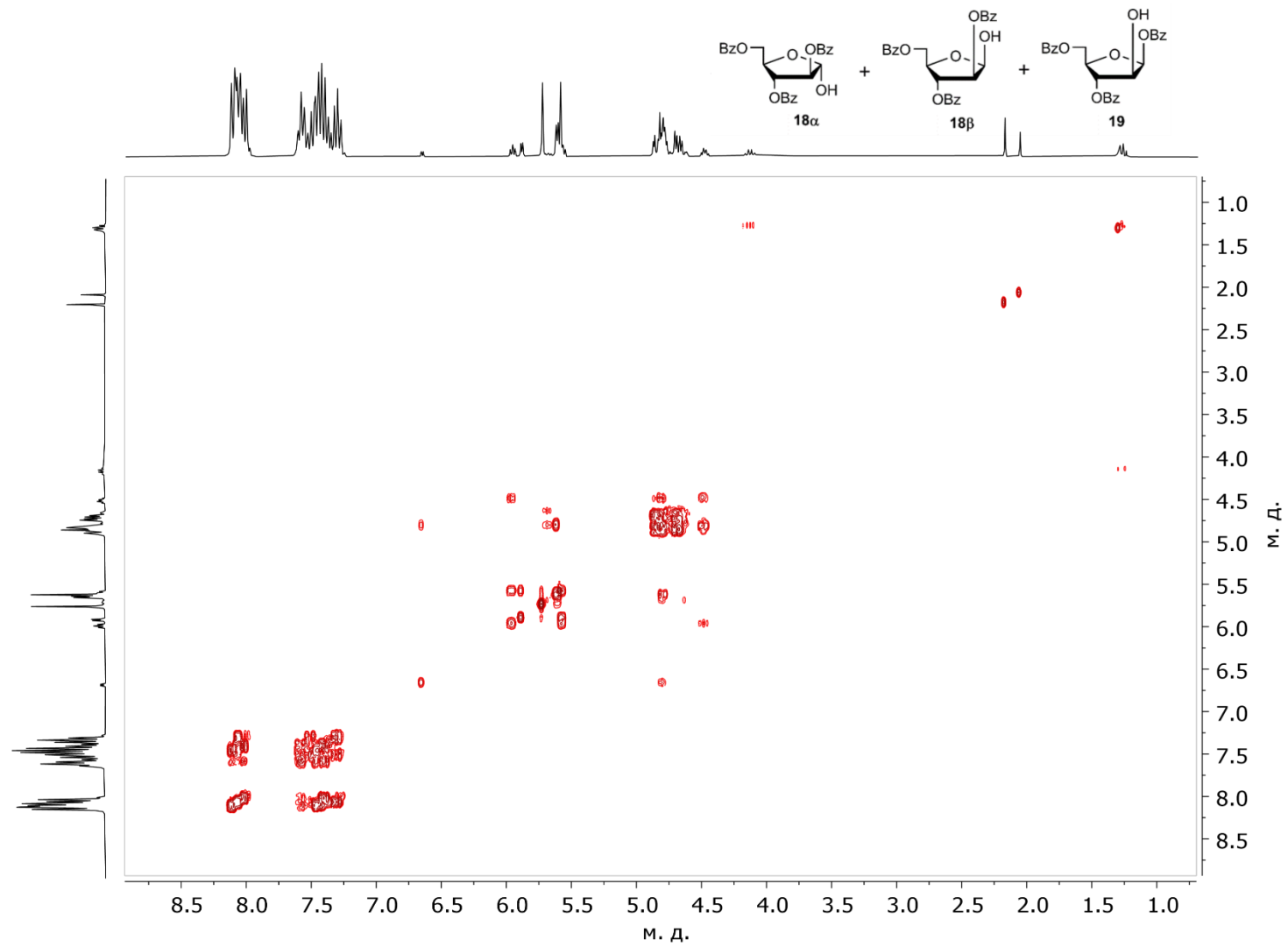


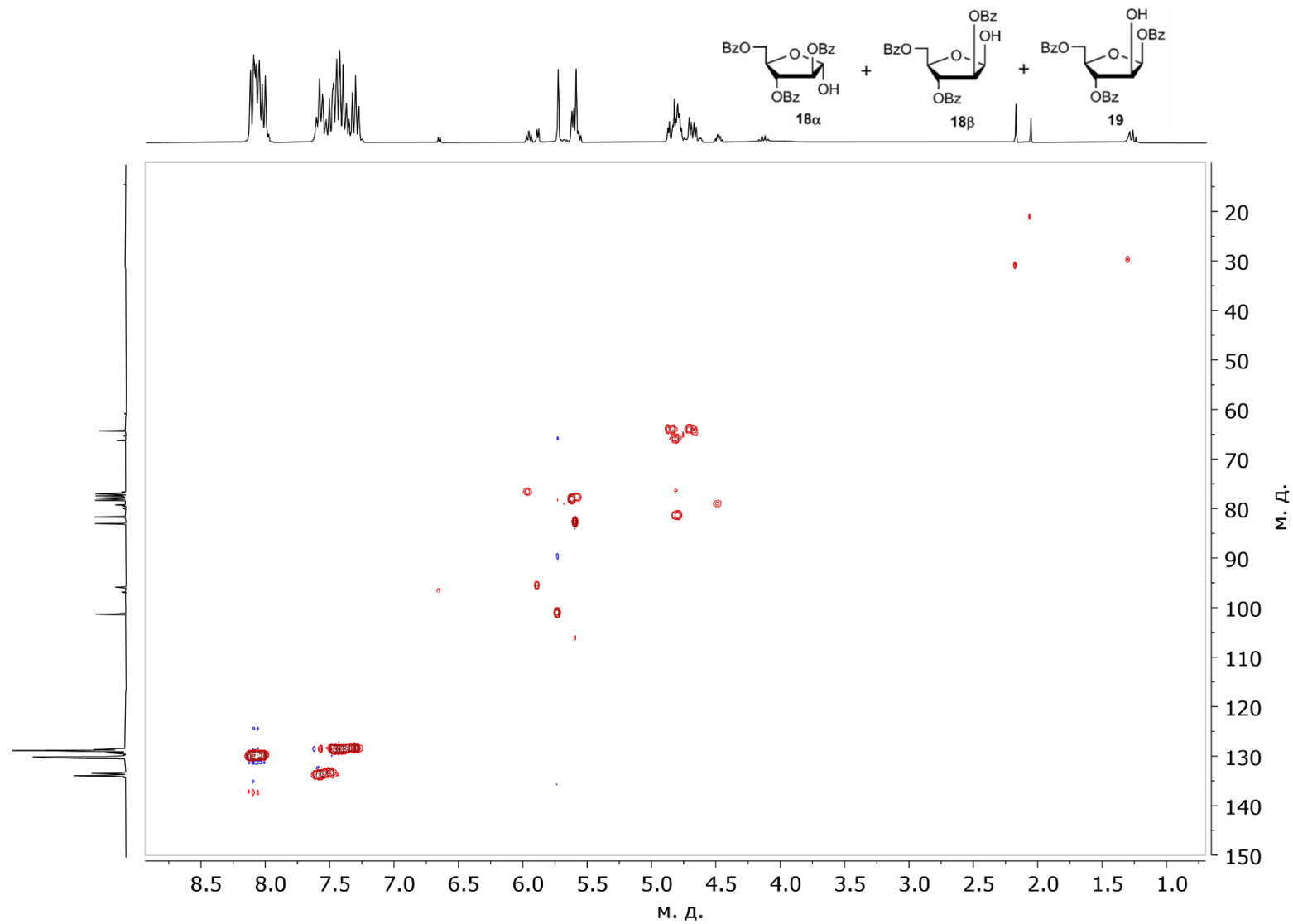
Рис. 34А. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>) смеси продуктов гидролиза  $\alpha$ -арабинозилбромида **5**.



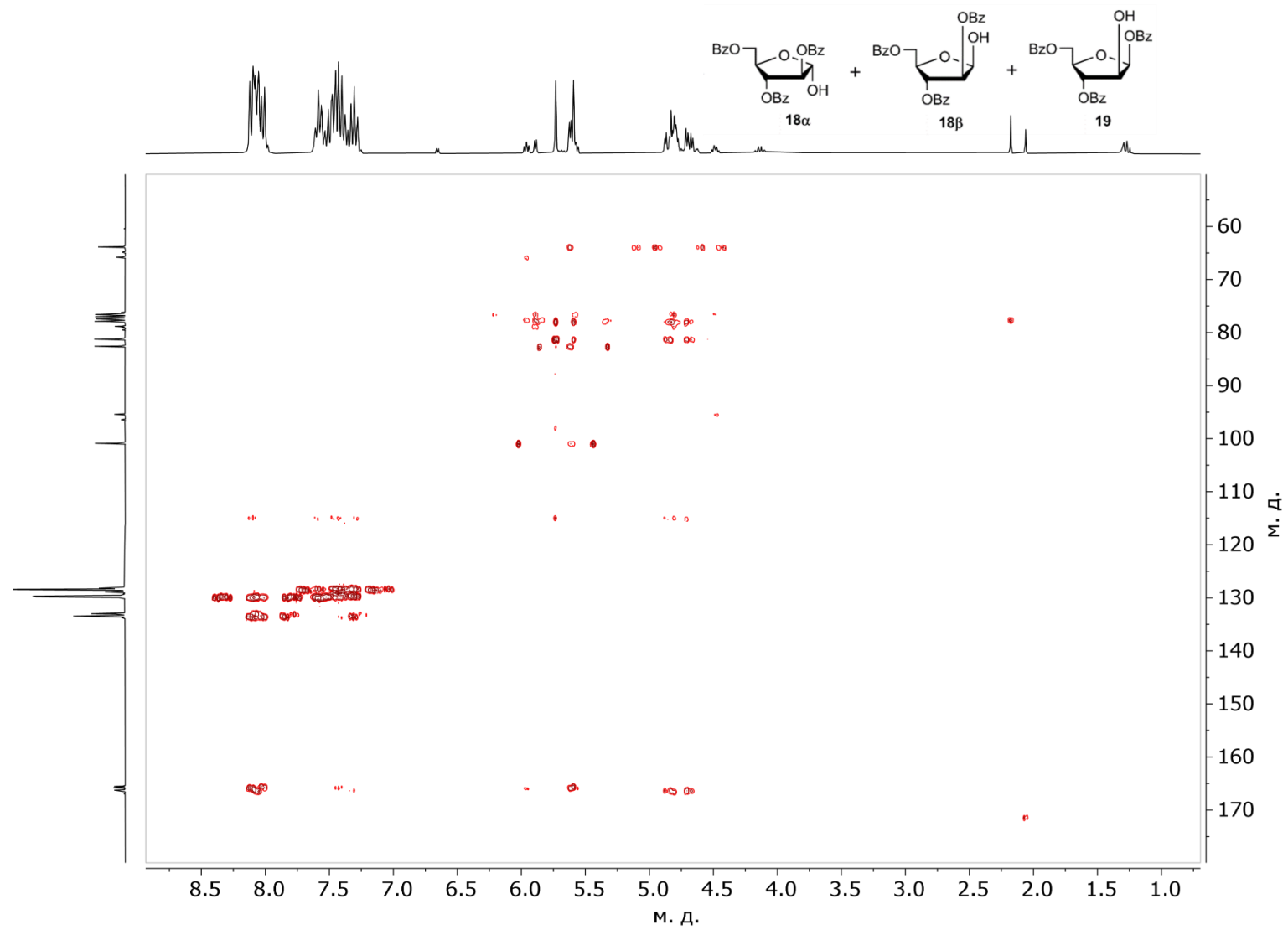
**Рис. 35А.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) смеси продуктов гидролиза  $\alpha$ -арабинозилбромида **5**.



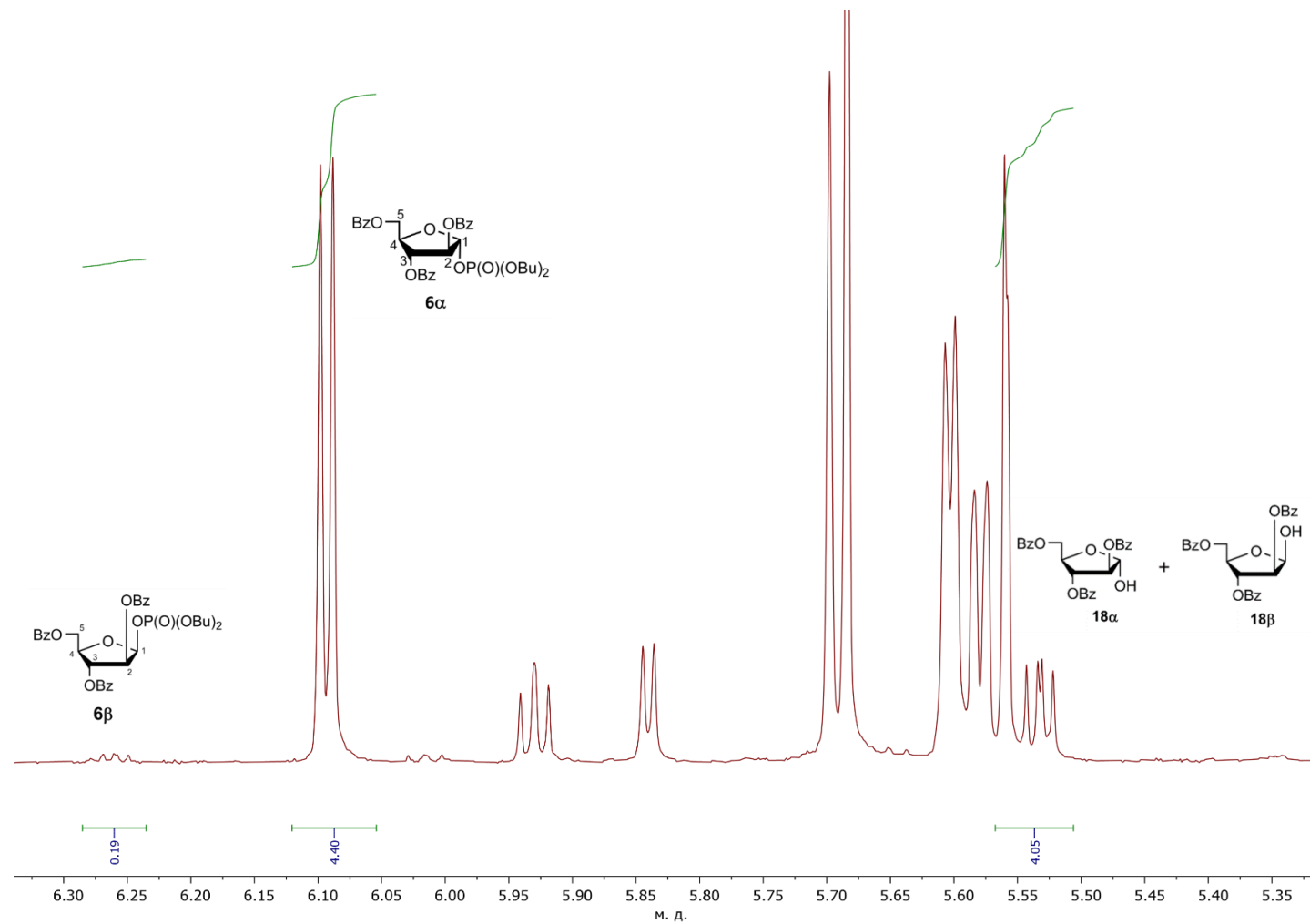
**Рис. 36А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) COSY смеси продуктов гидролиза  $\alpha$ -арабинозилбромида **5**.



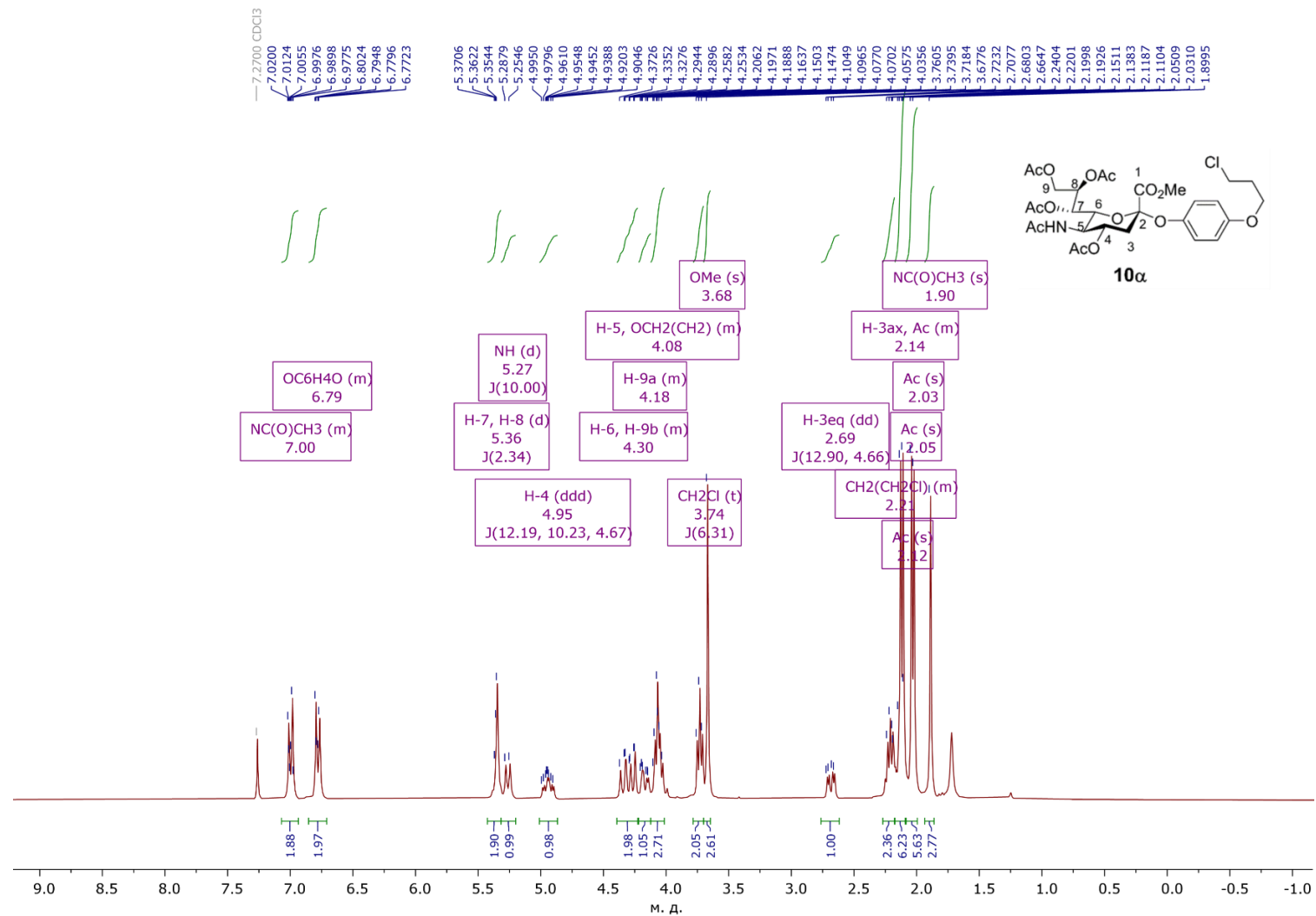
**Рис. 37А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HSQC смеси продуктов гидролиза  $\alpha$ -арабинозилбромида **5**.



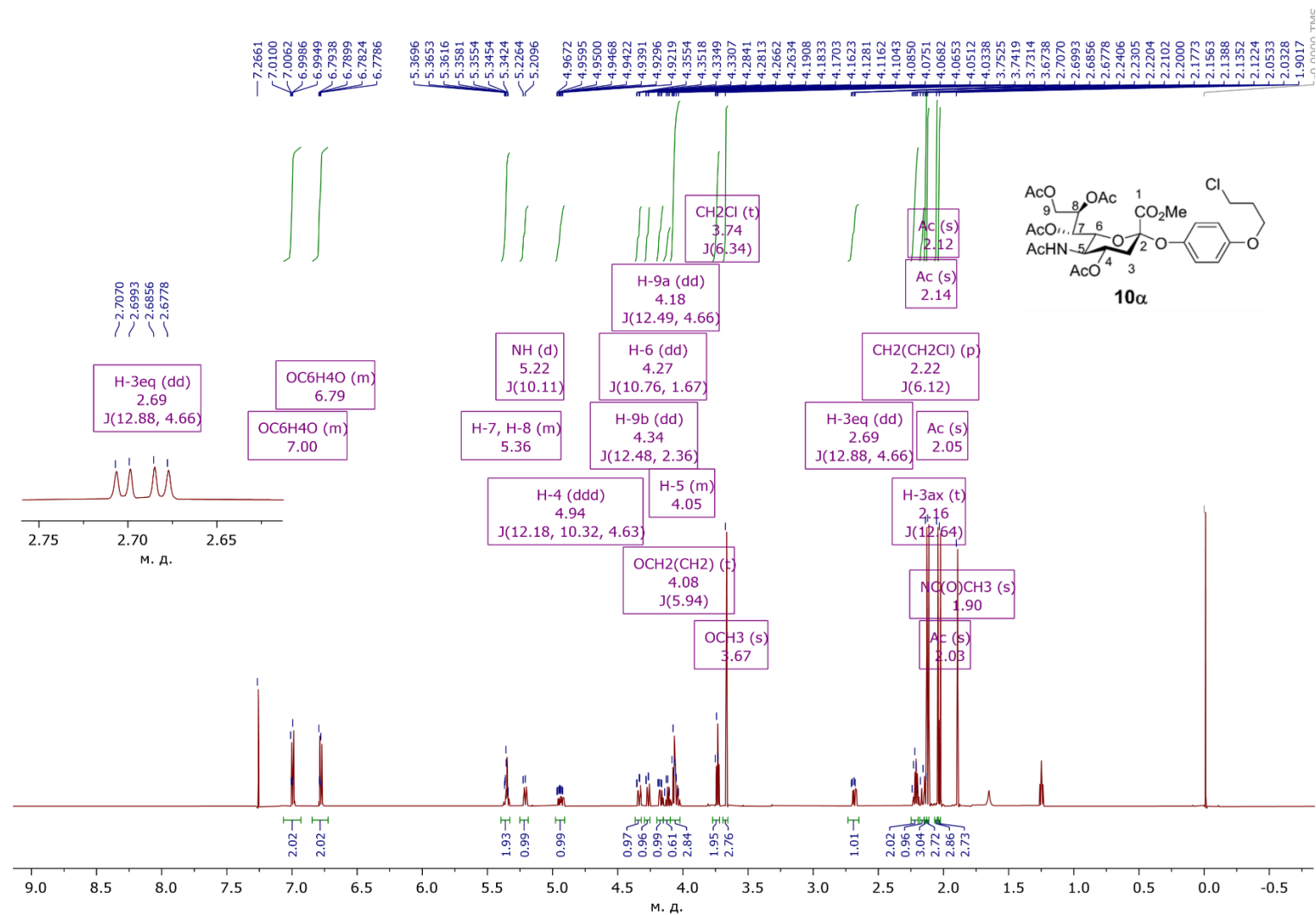
**Рис. 38А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) НМВС смеси продуктов гидролиза  $\alpha$ -арабинозилбромида **5**.



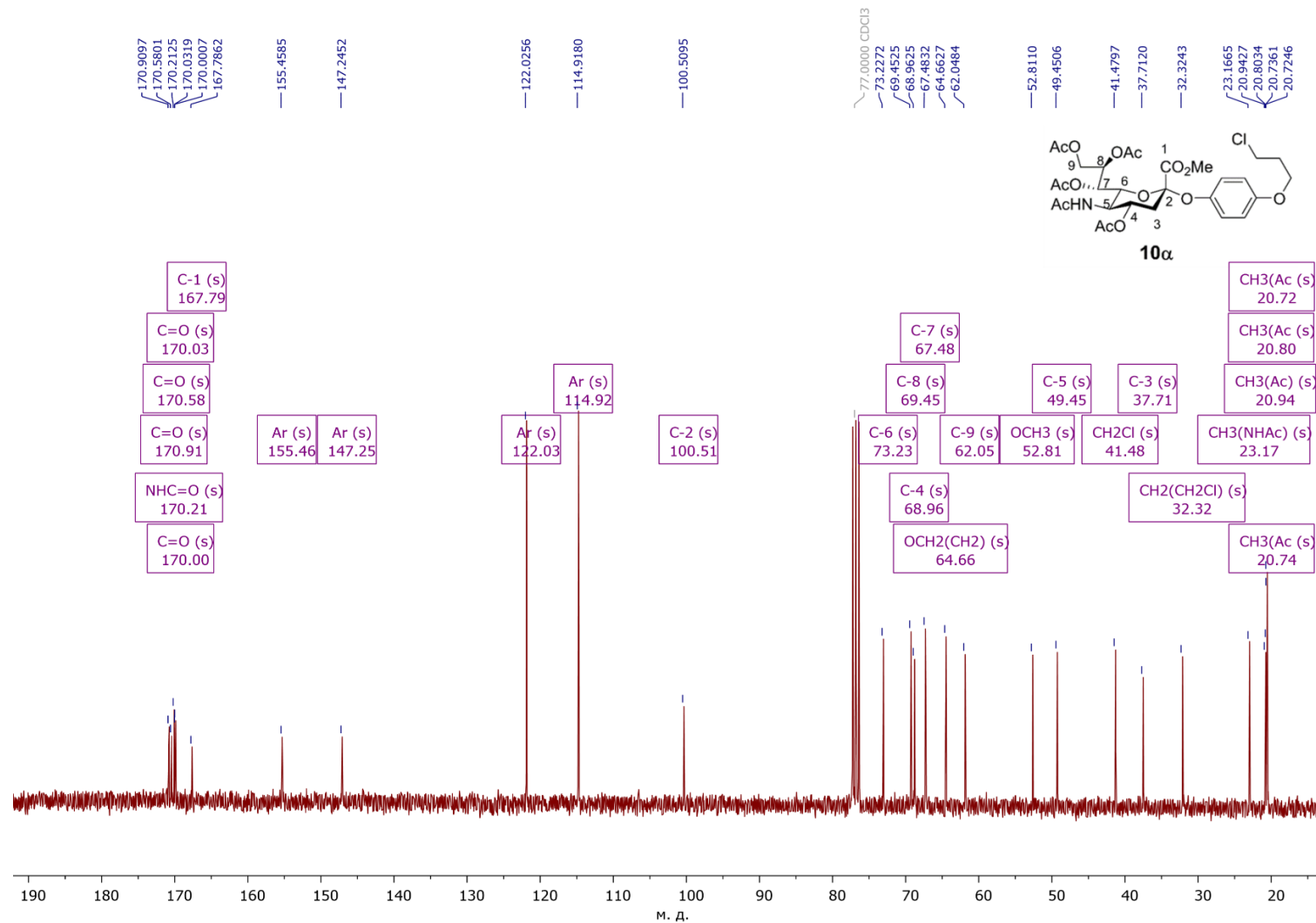
**Рис. 39А.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) реакционной массы после проведения реакции гликозилирования в потоке при концентрации арабинозилүромида **5** 5 ммоль/л и скорости потока 60 мл/ч. Проинтегрированы отдельно стоящие пики, соответствующие продуктам реакции.



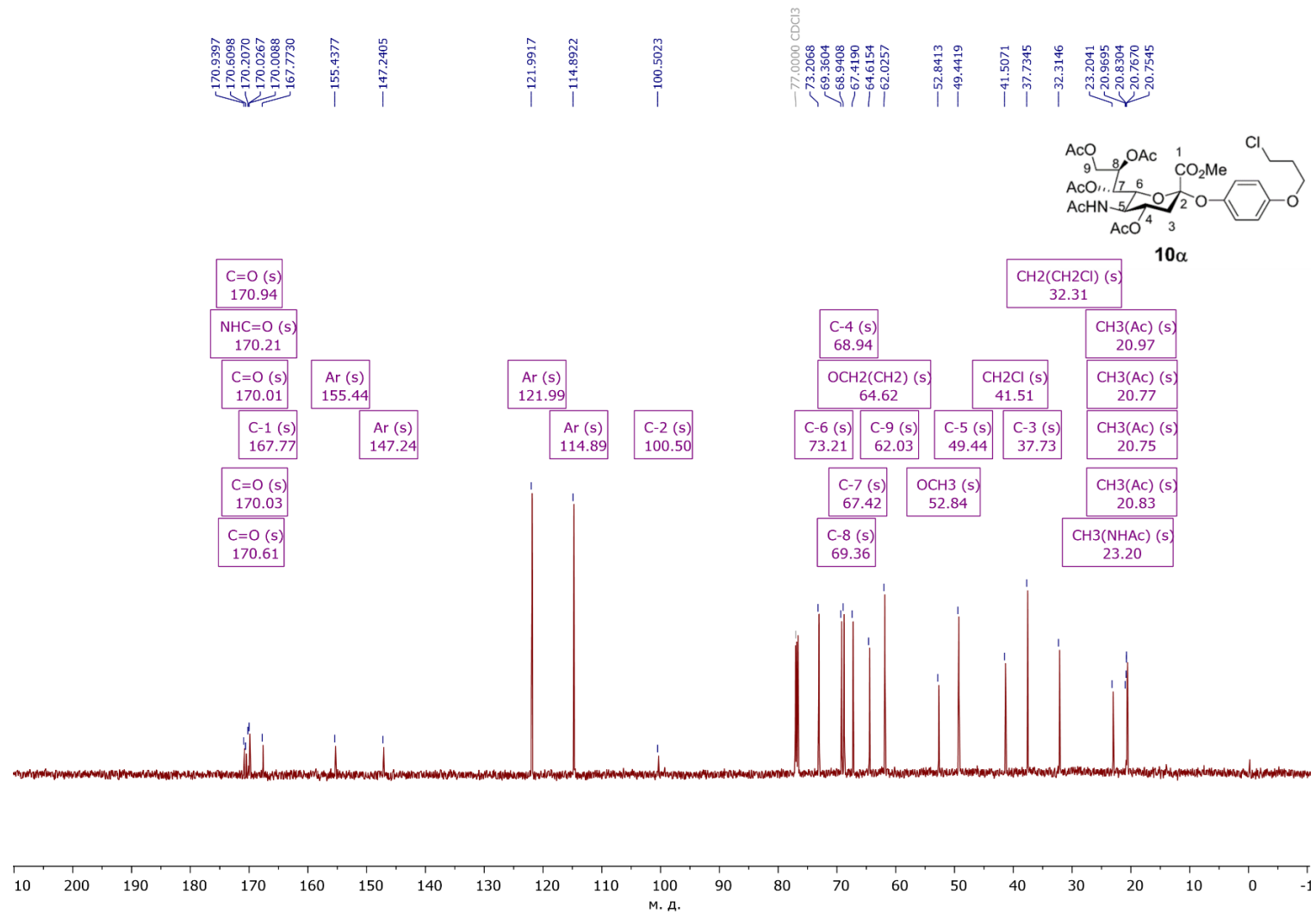
**Рис. 40А.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **10α**.



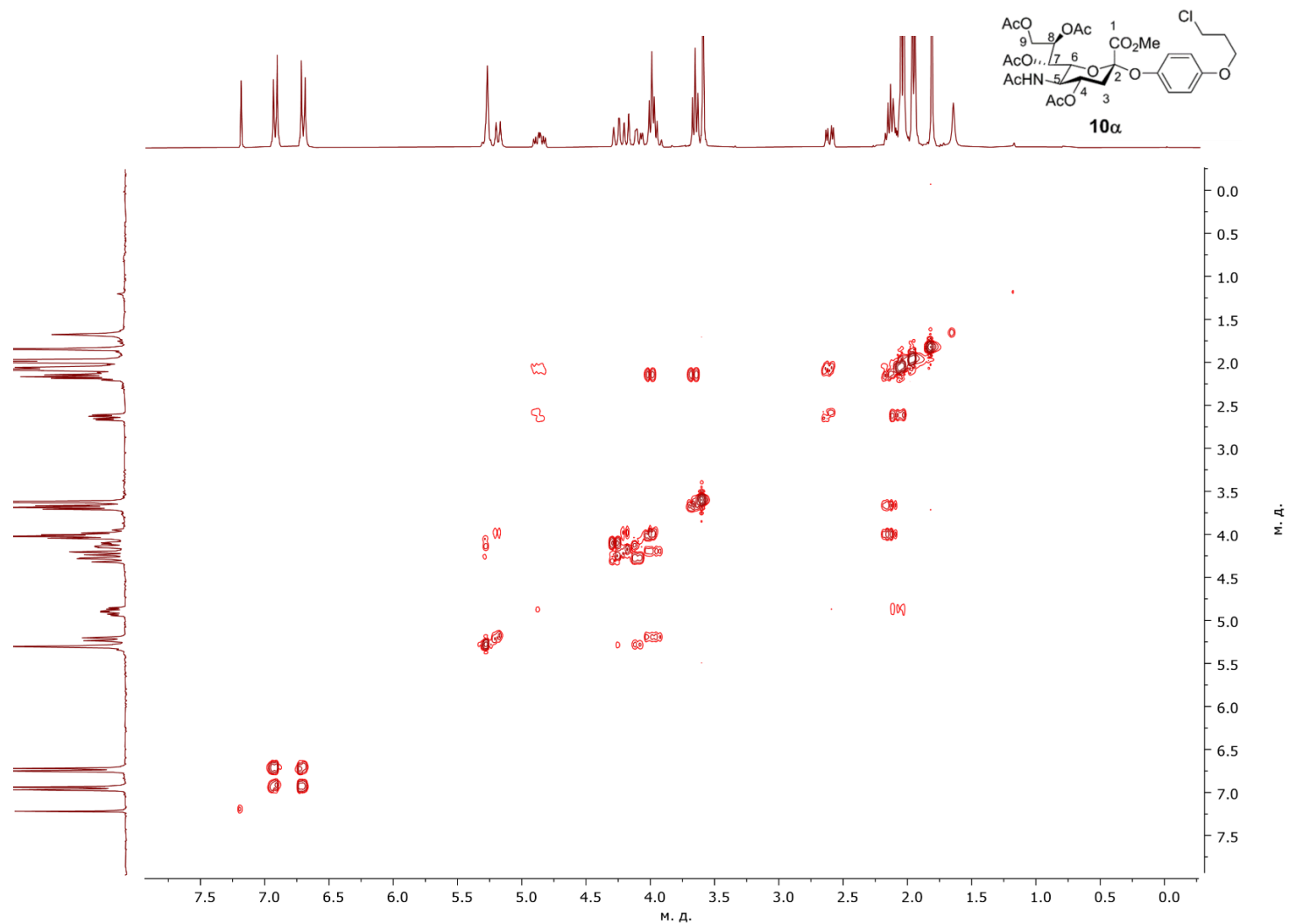
**Рис. 41А.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-D-глицеро- $\alpha$ -D-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **10α**.



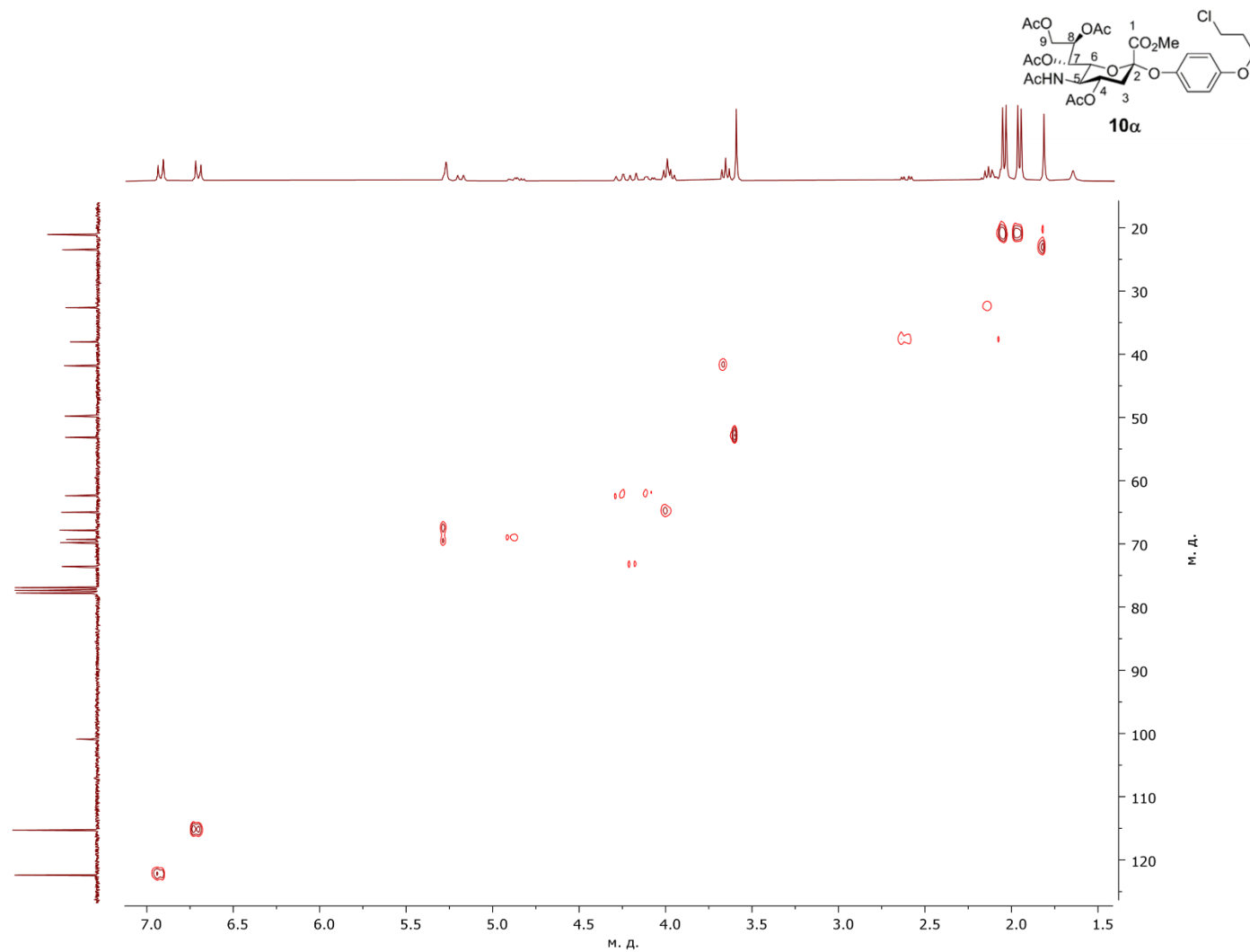
**Рис. 42А.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **10α**.



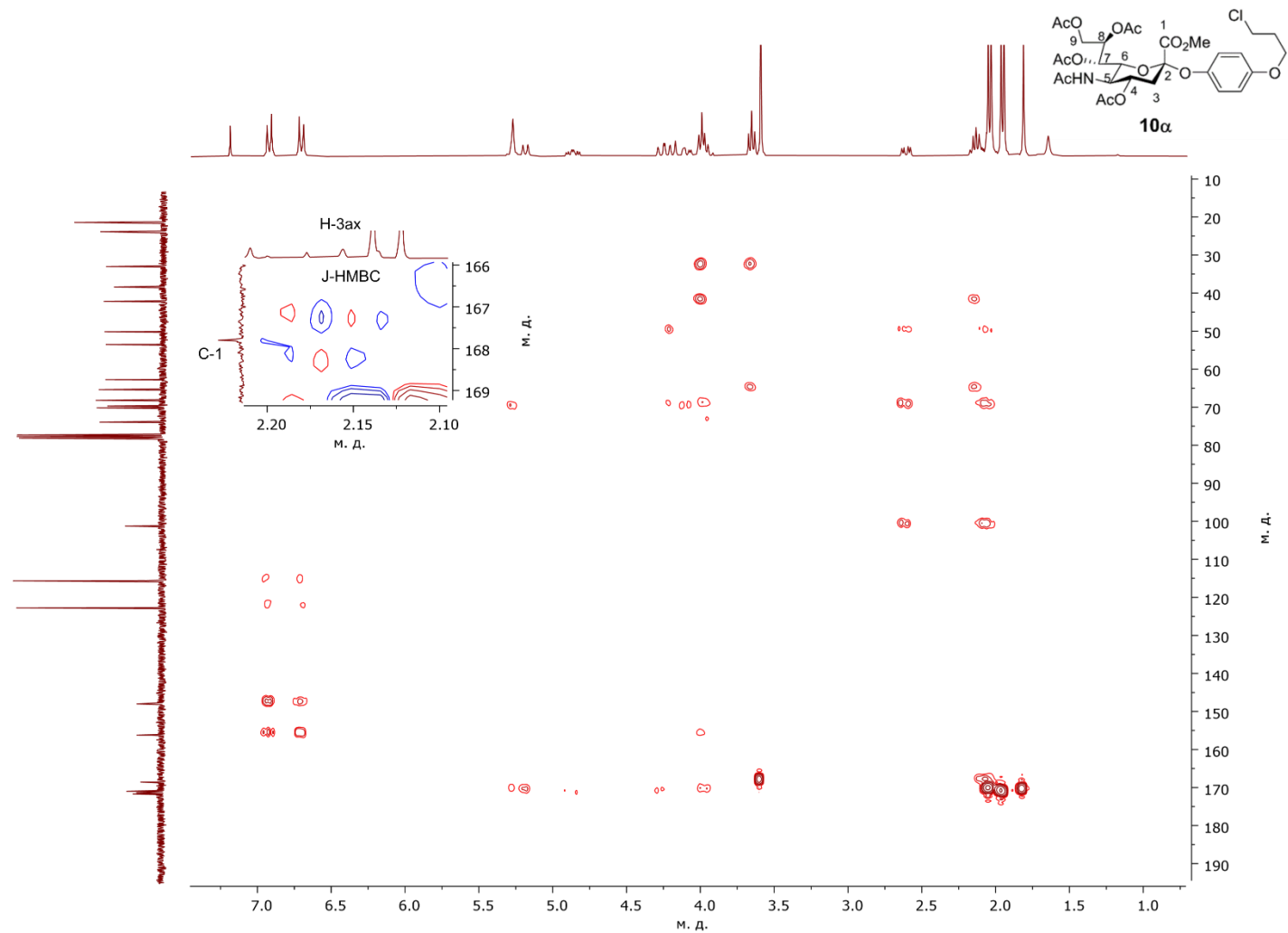
**Рис. 43А.** Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (150.92 МГц, CDCl<sub>3</sub>) метил-([4-(3-хлорпропокси)фенил]-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид)оната **10α**.



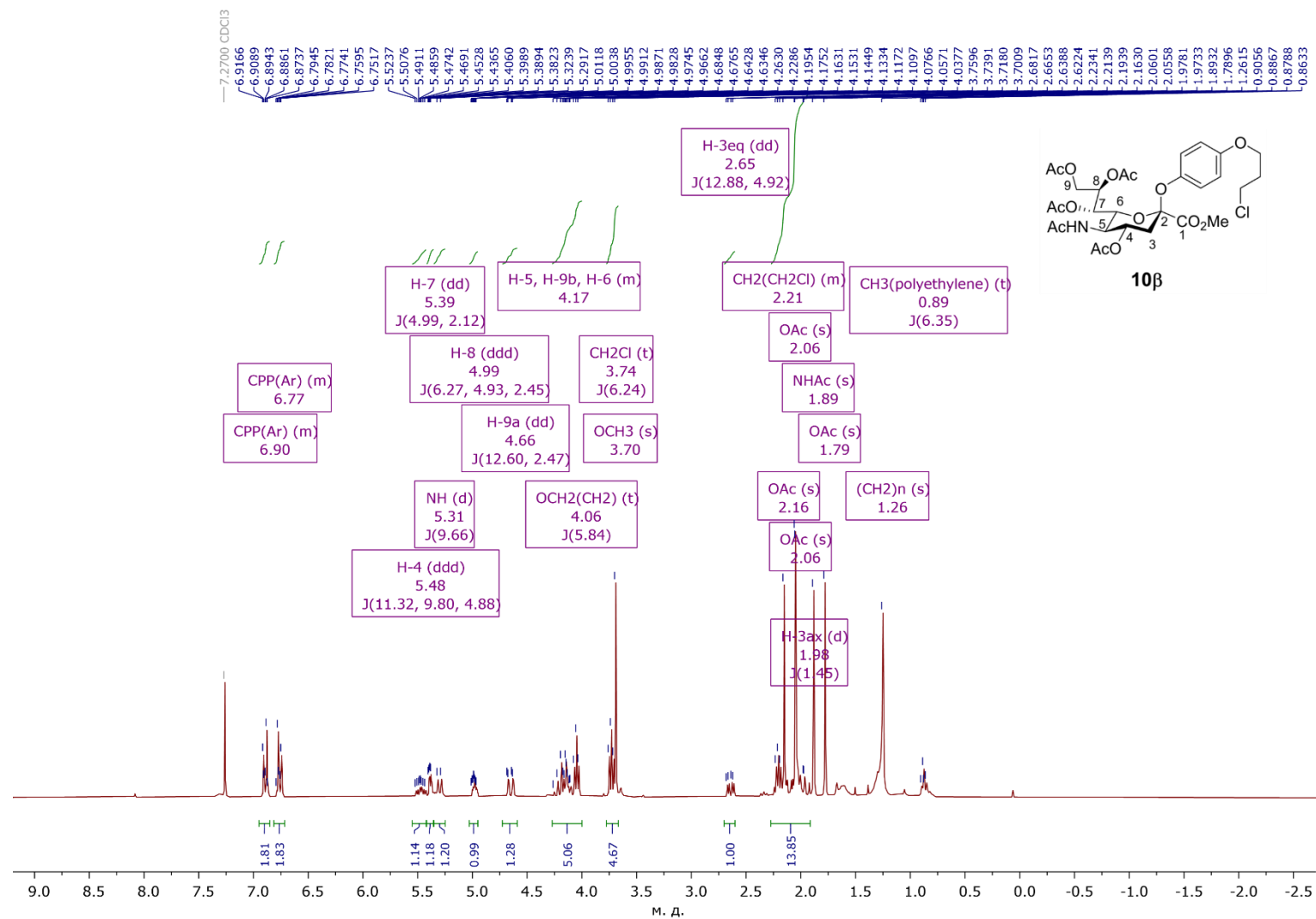
**Рис. 44А.** Спектр ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) COSY метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-D-глицеро- $\alpha$ -D-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **10α**.



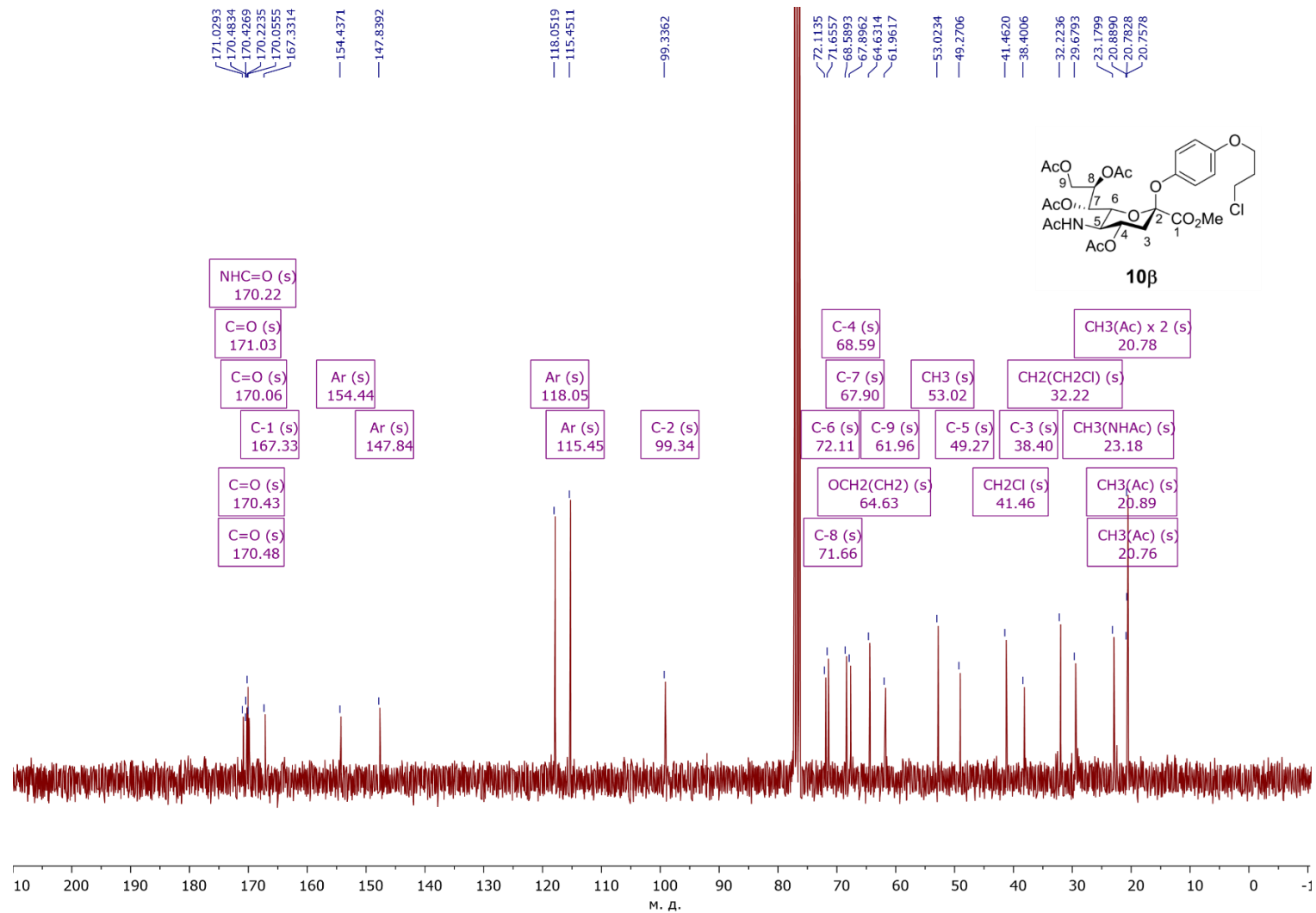
**Рис. 45А.** Спектр ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) HSQC метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **10α**.



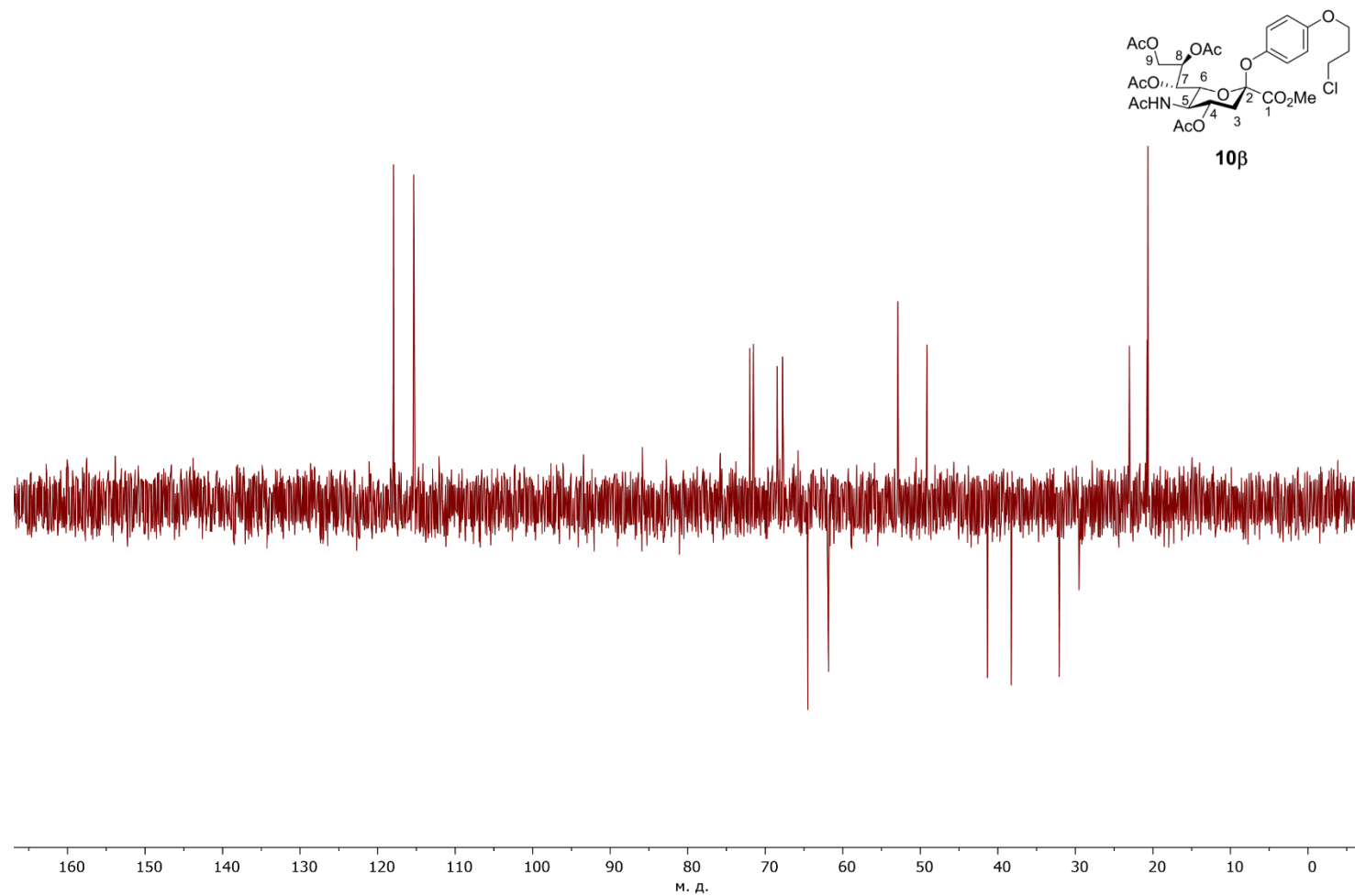
**Рис. 46А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) НМВС метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **10α**. Также на врезке показан кросс-пик С-1 и Н-3ах из эксперимента J-НМВС.



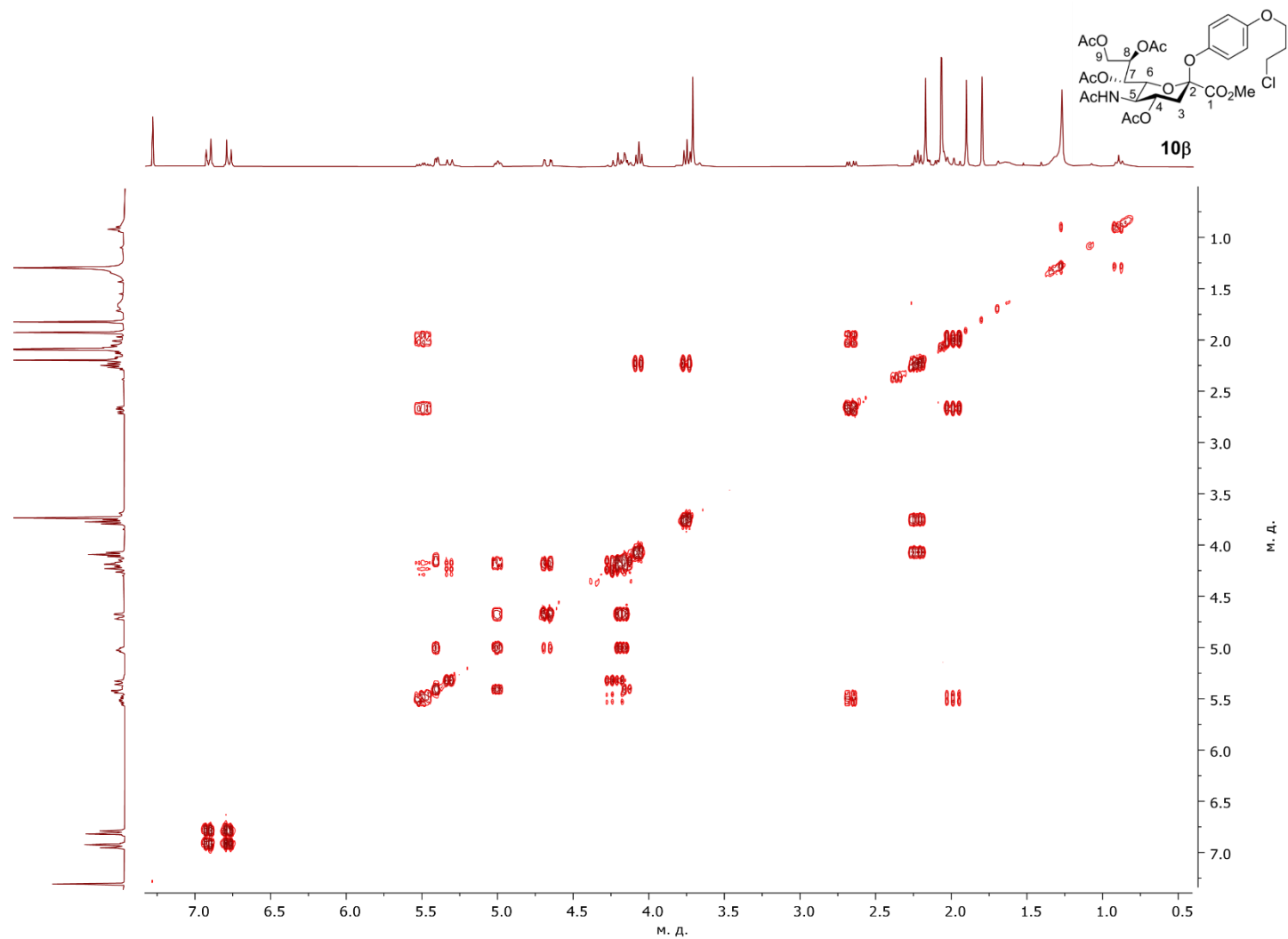
**Рис. 47А.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\beta$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **10β**.



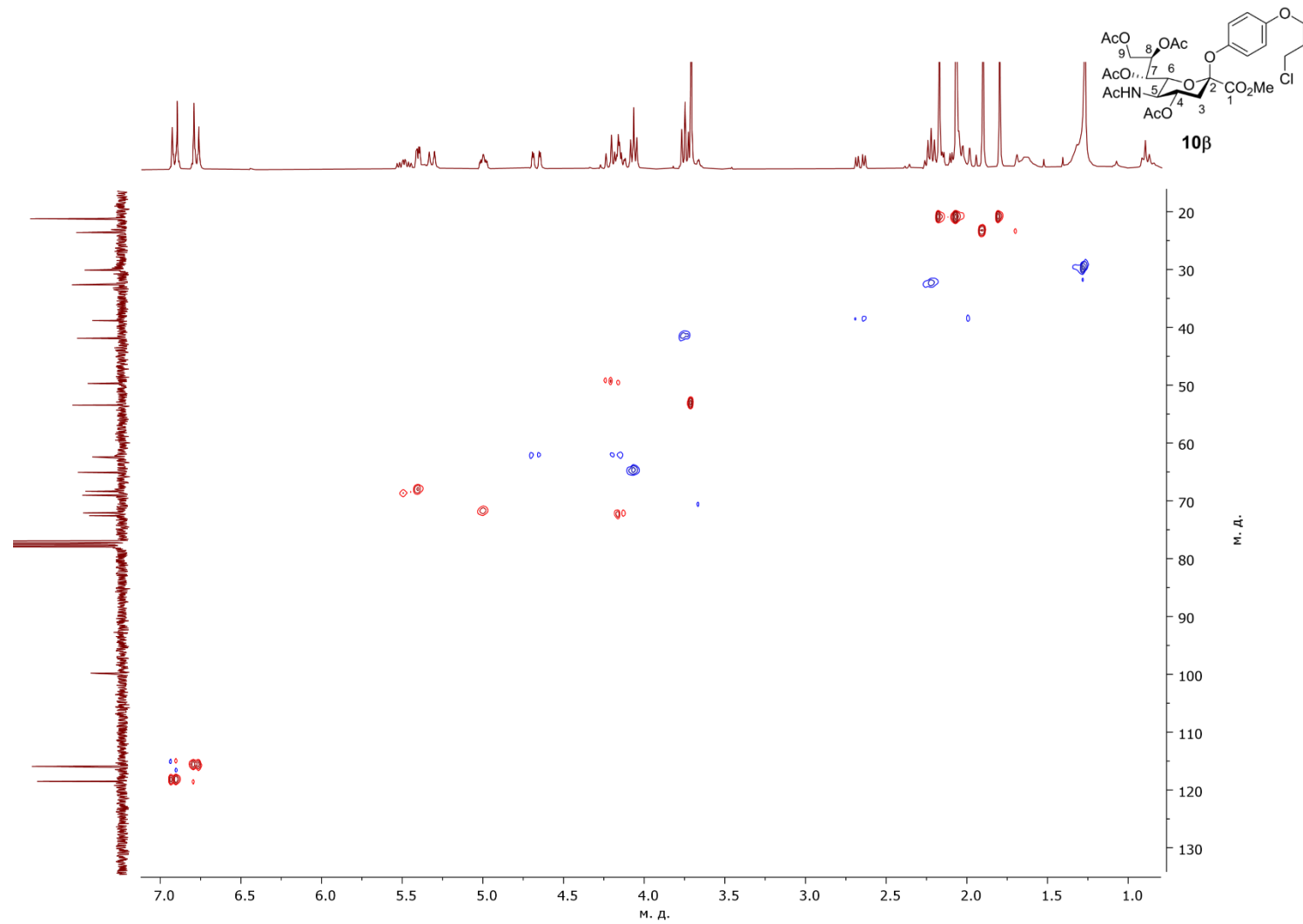
**Рис. 48А.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\beta$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **10 $\beta$** .



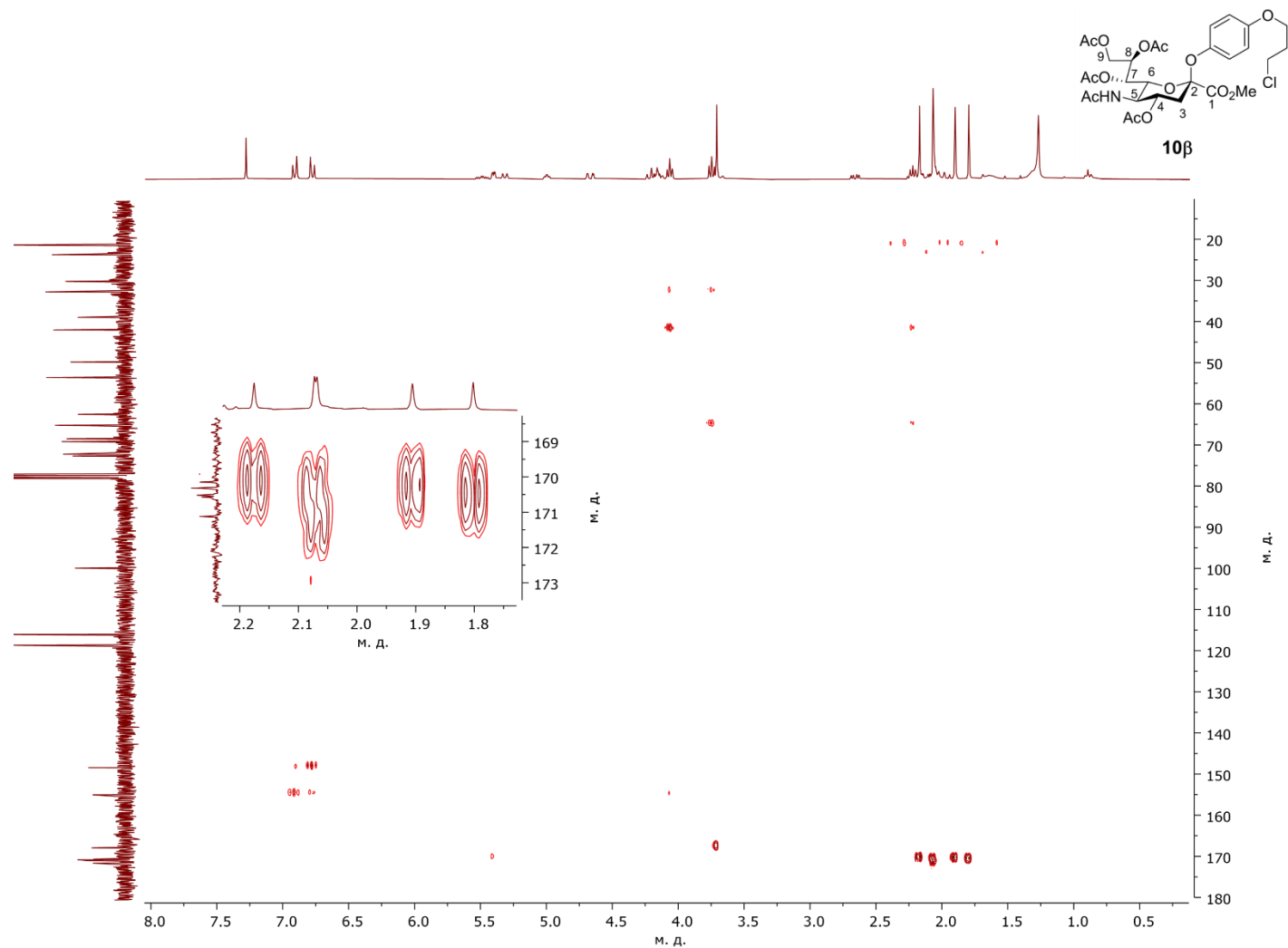
**Рис. 49А.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\beta$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **10 $\beta$** .



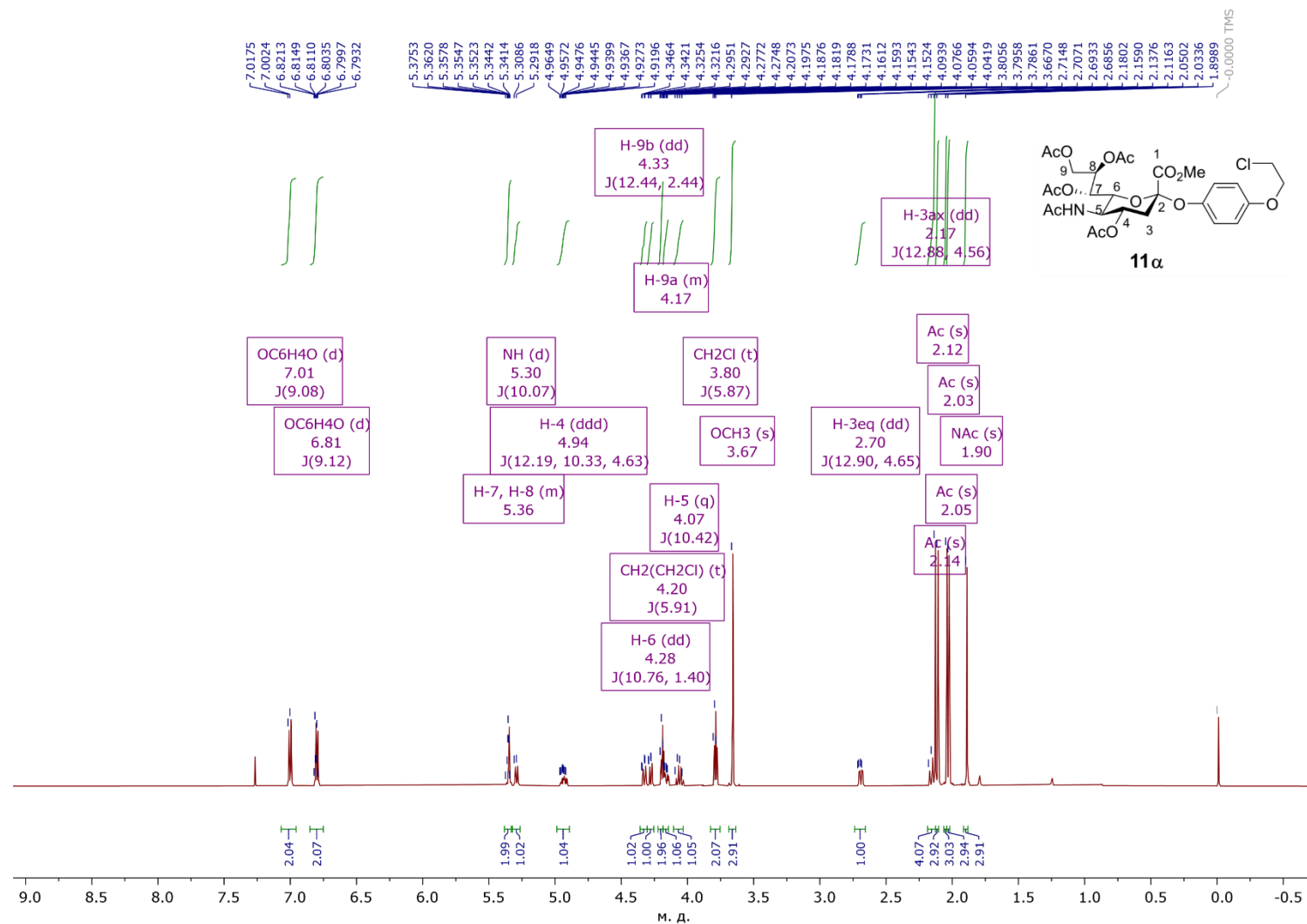
**Рис. 50А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) COSY метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\beta$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **10 $\beta$** .



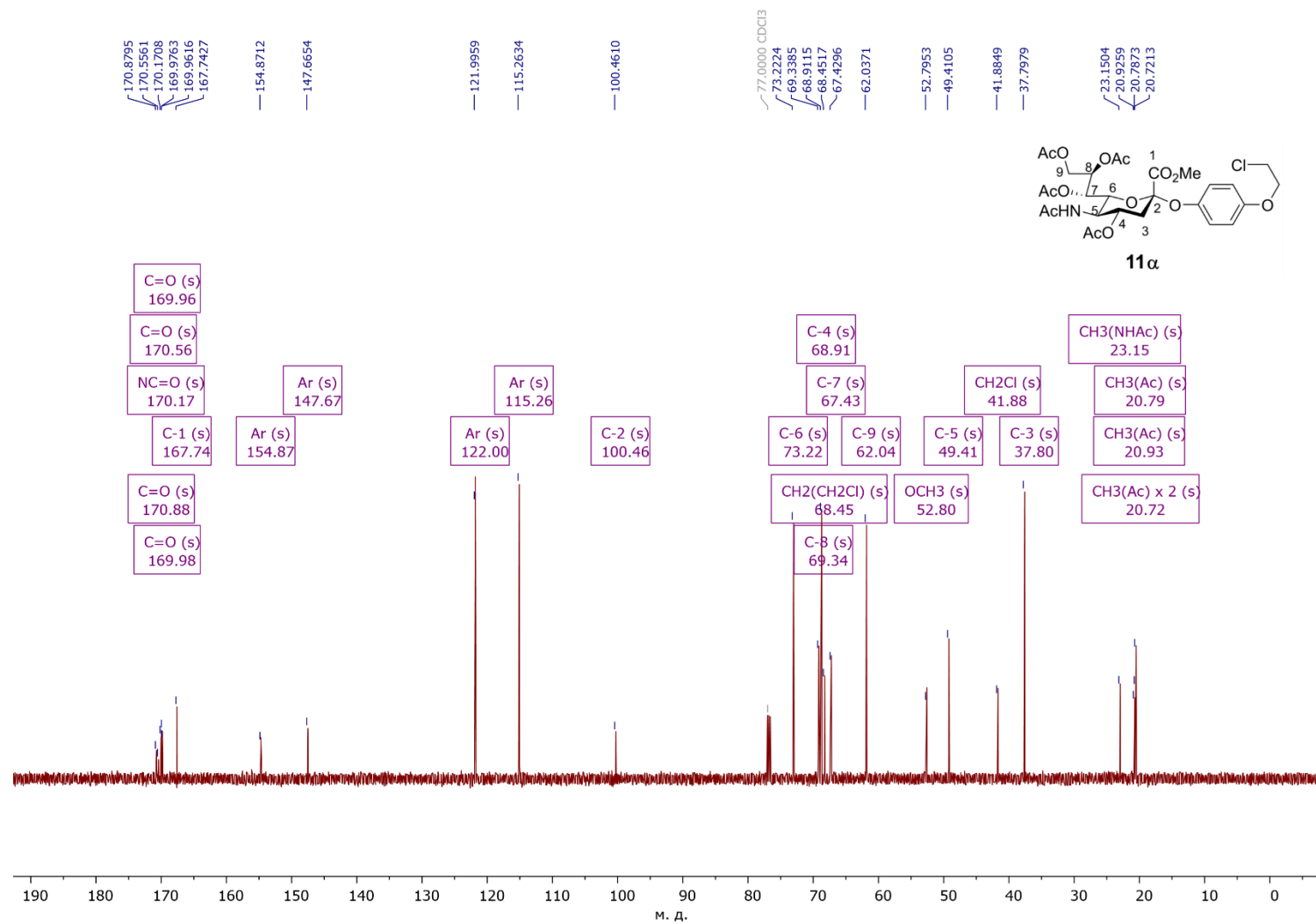
**Рис. 51А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HSQC метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\beta$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **10β**.



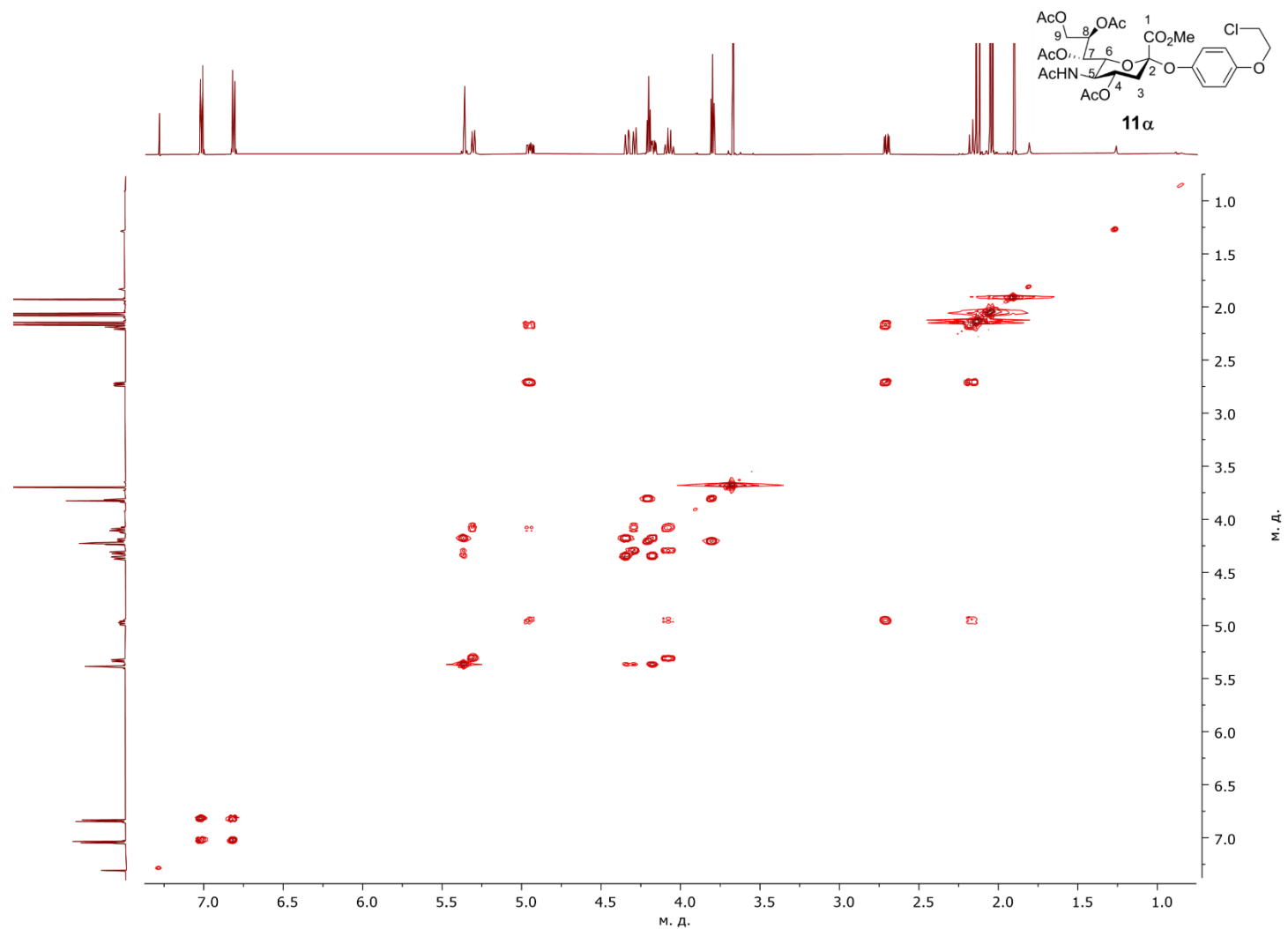
**Рис. 52А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) НМВС метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\beta$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **10β**.



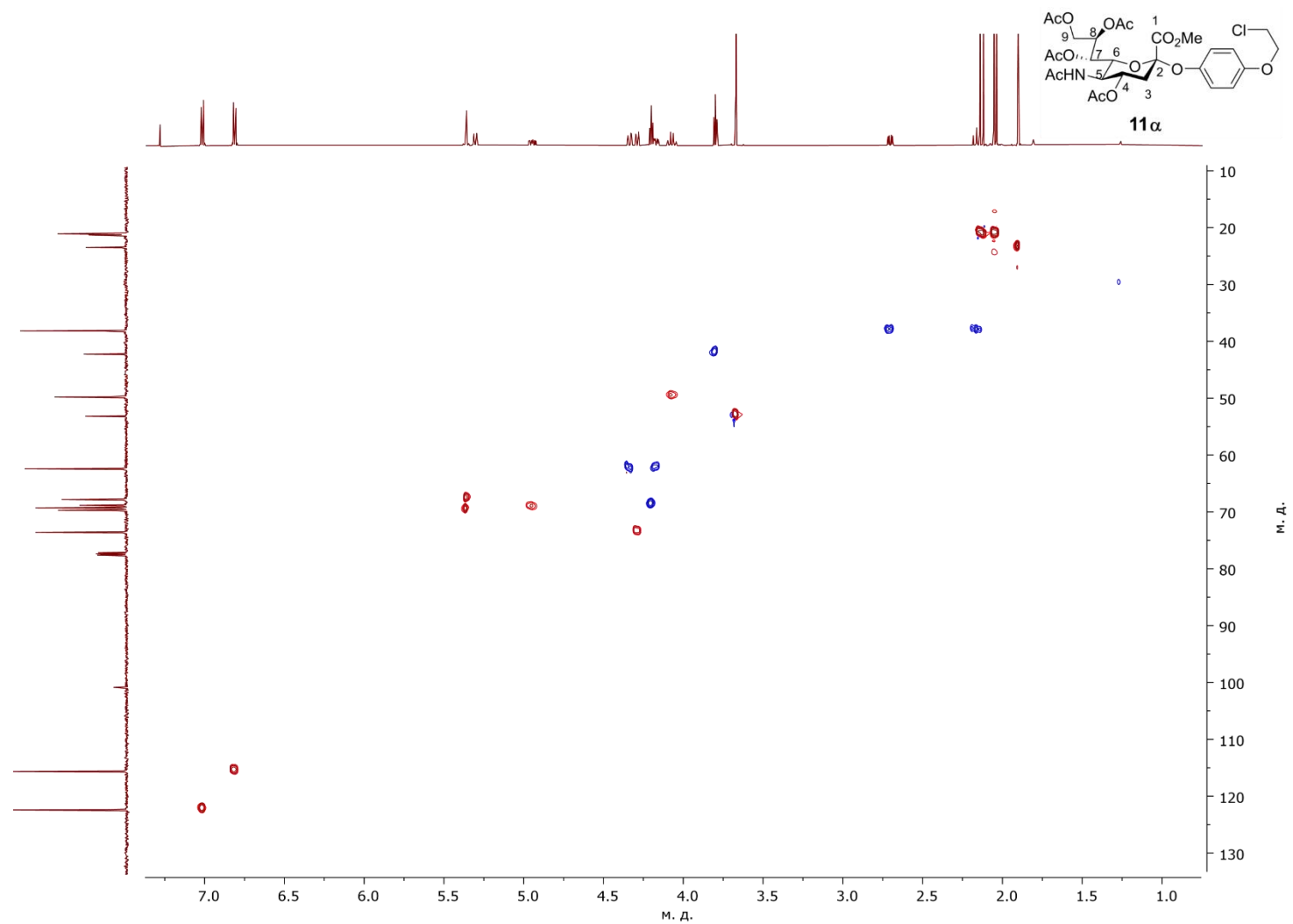
**Рис. 53А.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-(2-хлорэтоксифенил)-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **11a**.



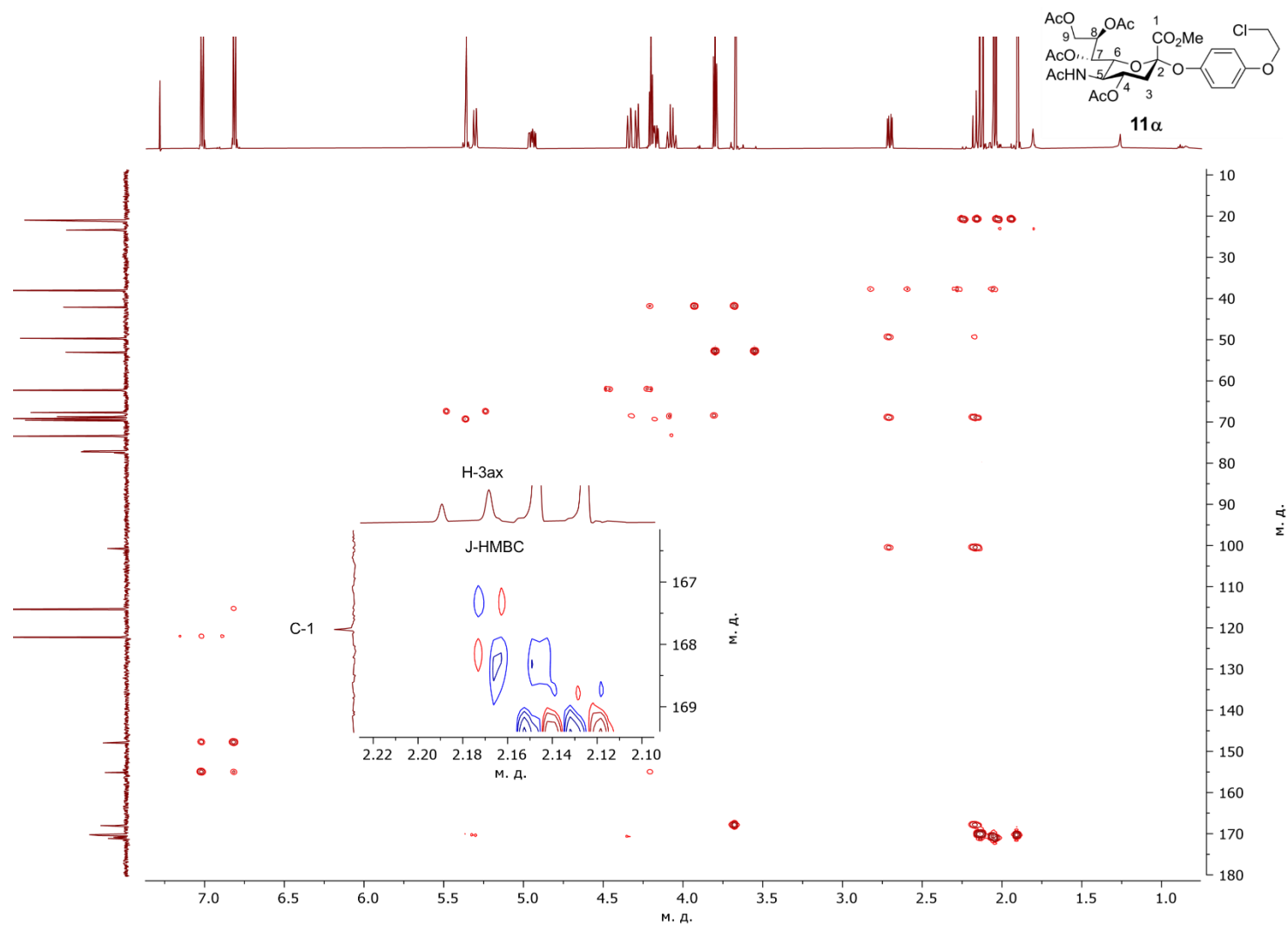
**Рис. 54А.** Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150.92 МГц, CDCl<sub>3</sub>) метил-[4-(2-хлорэтоксифенил)-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-D-глицеро-α-D-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **11α**.



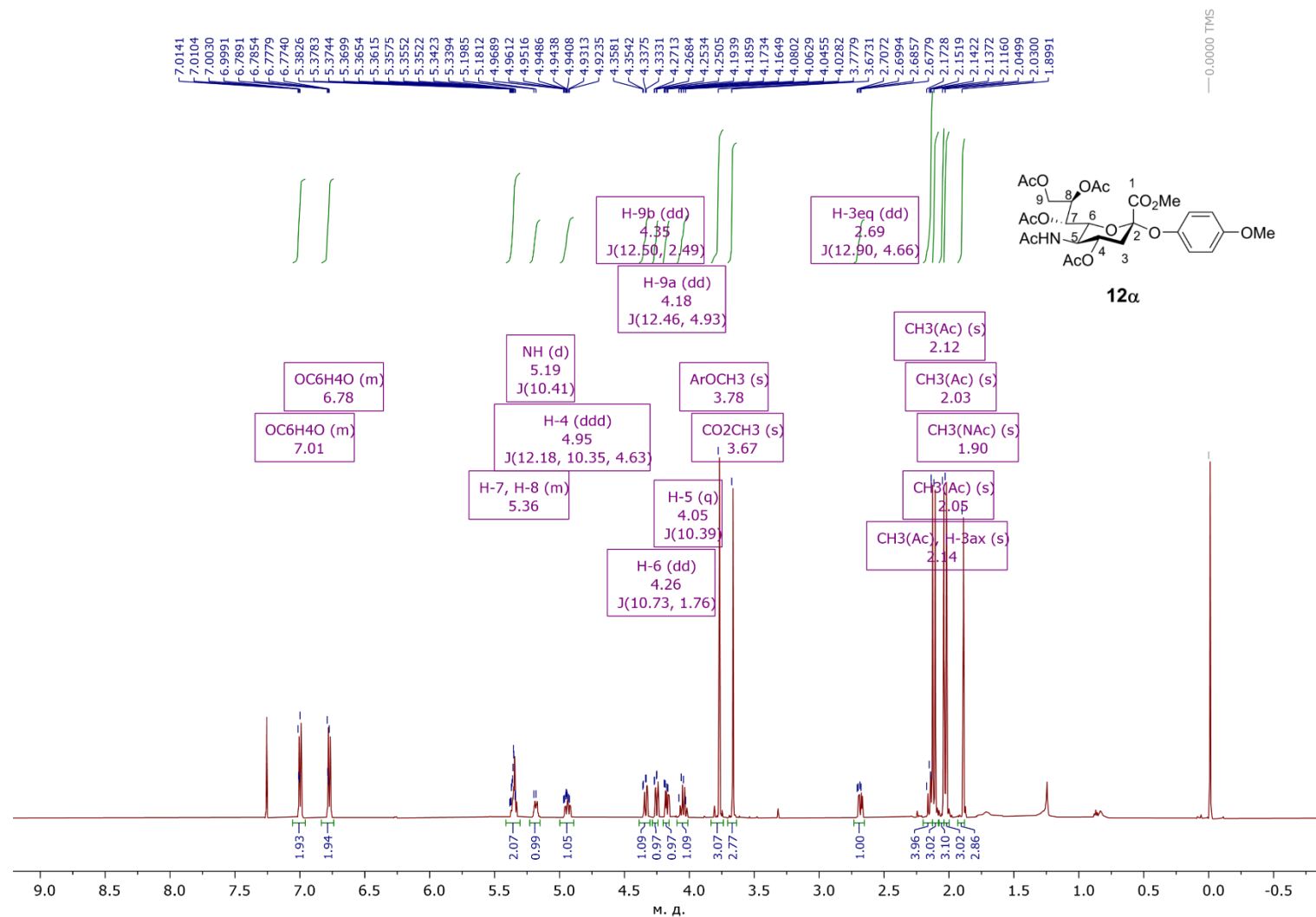
**Рис. 55А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) COSY метил-[4-(2-хлорэтоксифенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **11α**.



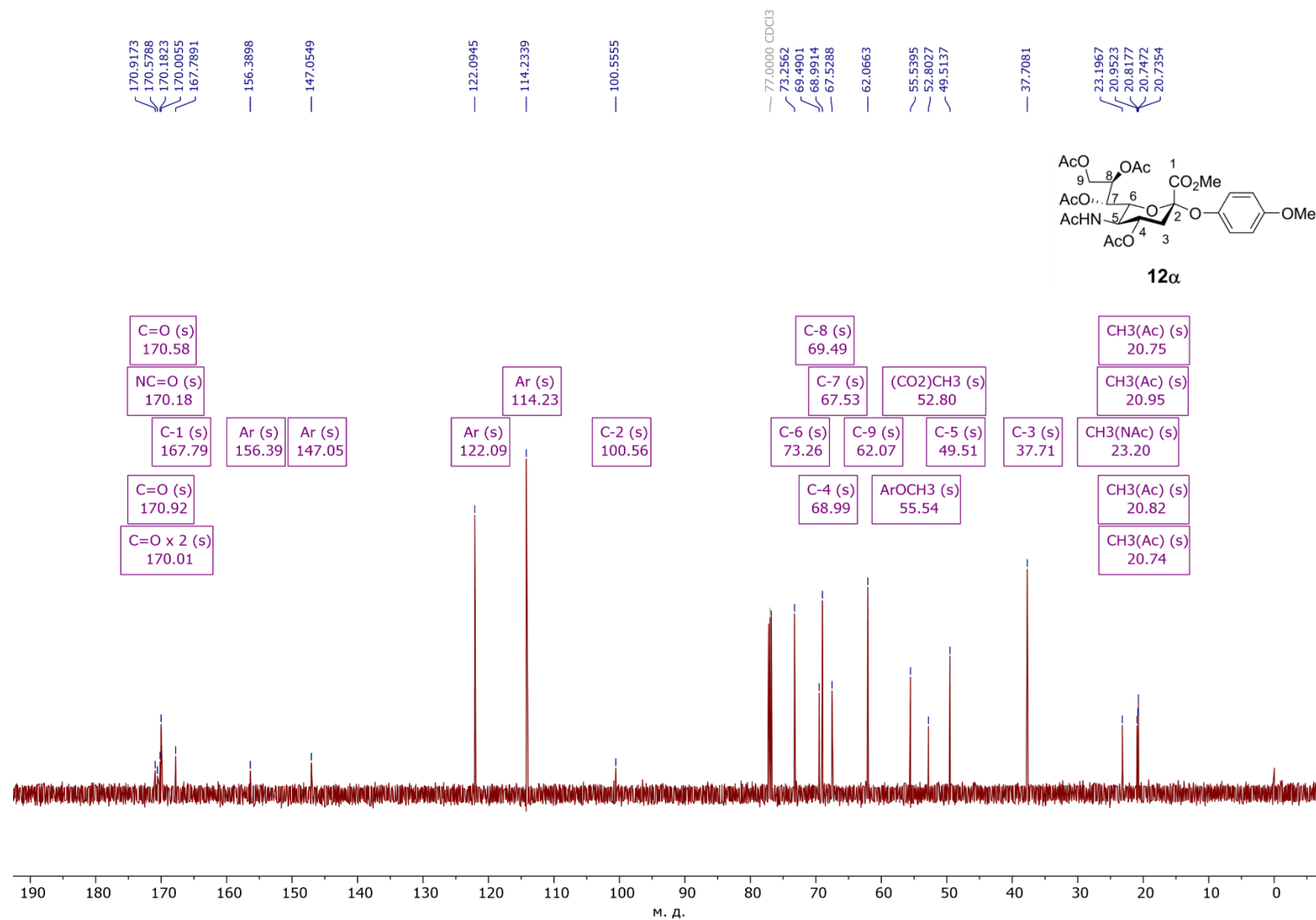
**Рис. 56А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HSQC метил-[4-(2-хлорэтоксифенил)-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **11α**.



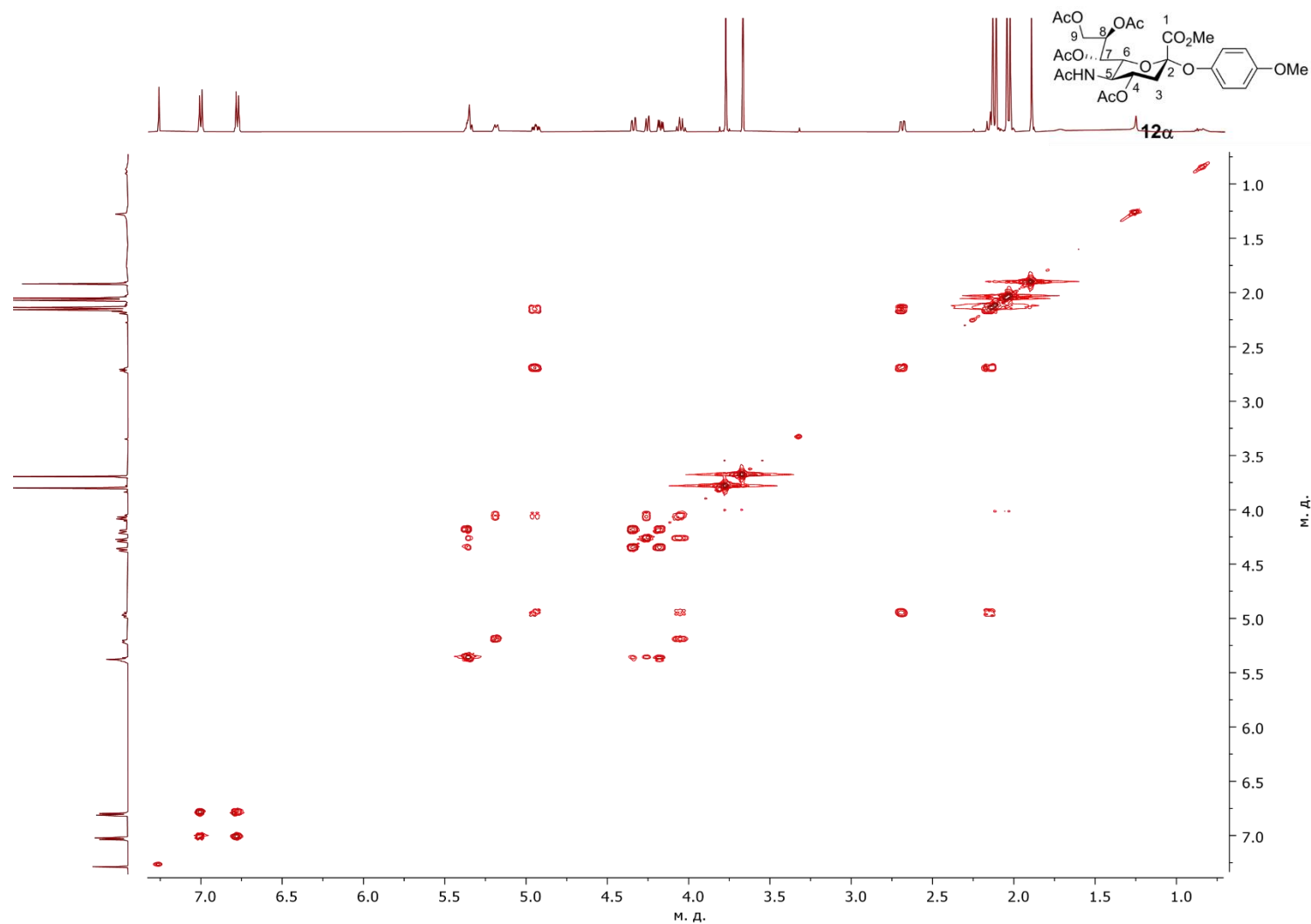
**Рис. 57А.** Спектр ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) НМВС метил-[4-(2-хлорэтоксифенил)-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-D-глицеро- $\alpha$ -D-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **11α**. Также на врезке показан кросс-пик C-1 и H-3ax из эксперимента J-НМВС.



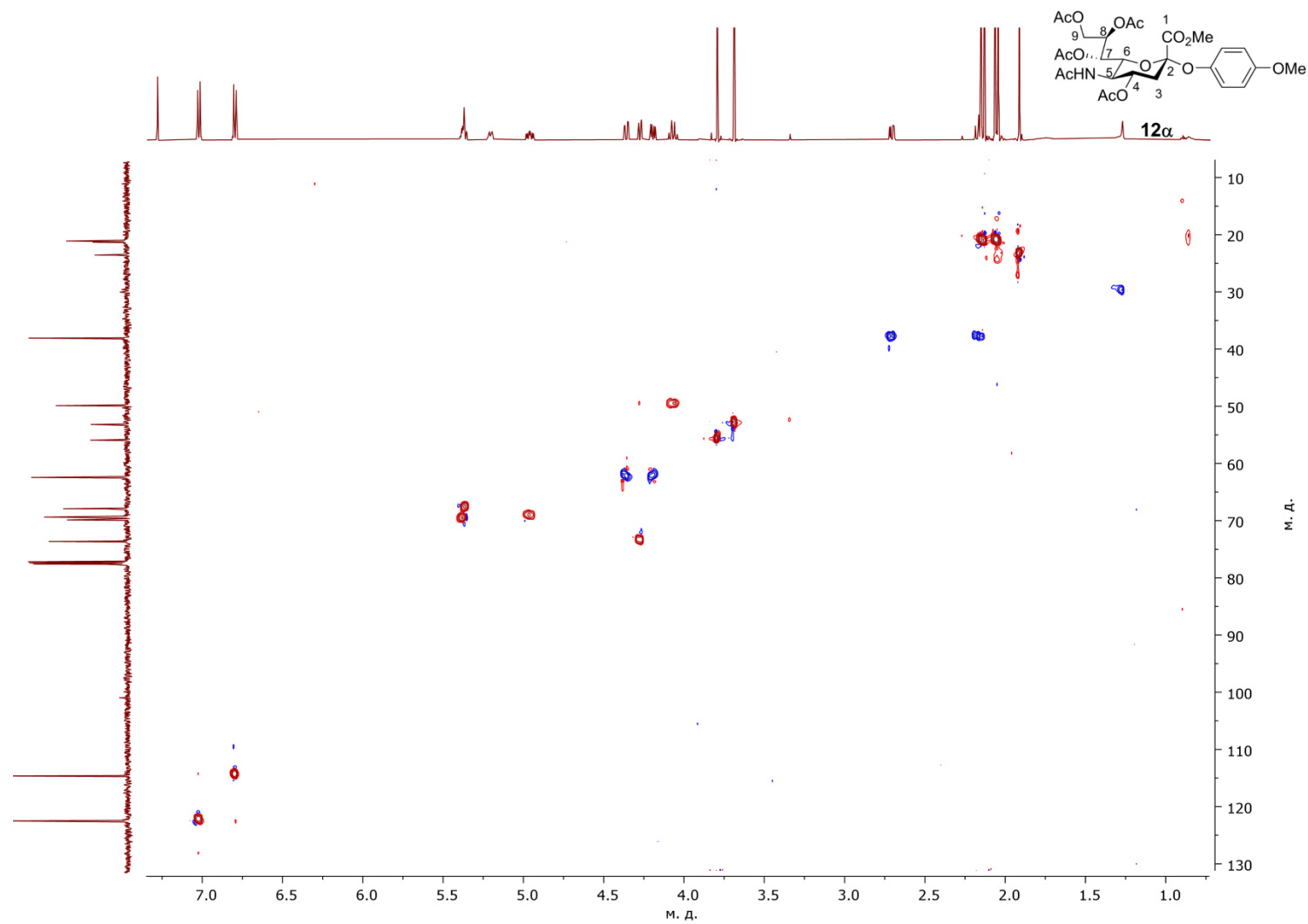
**Рис. 58А.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-метоксифенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **12α**.



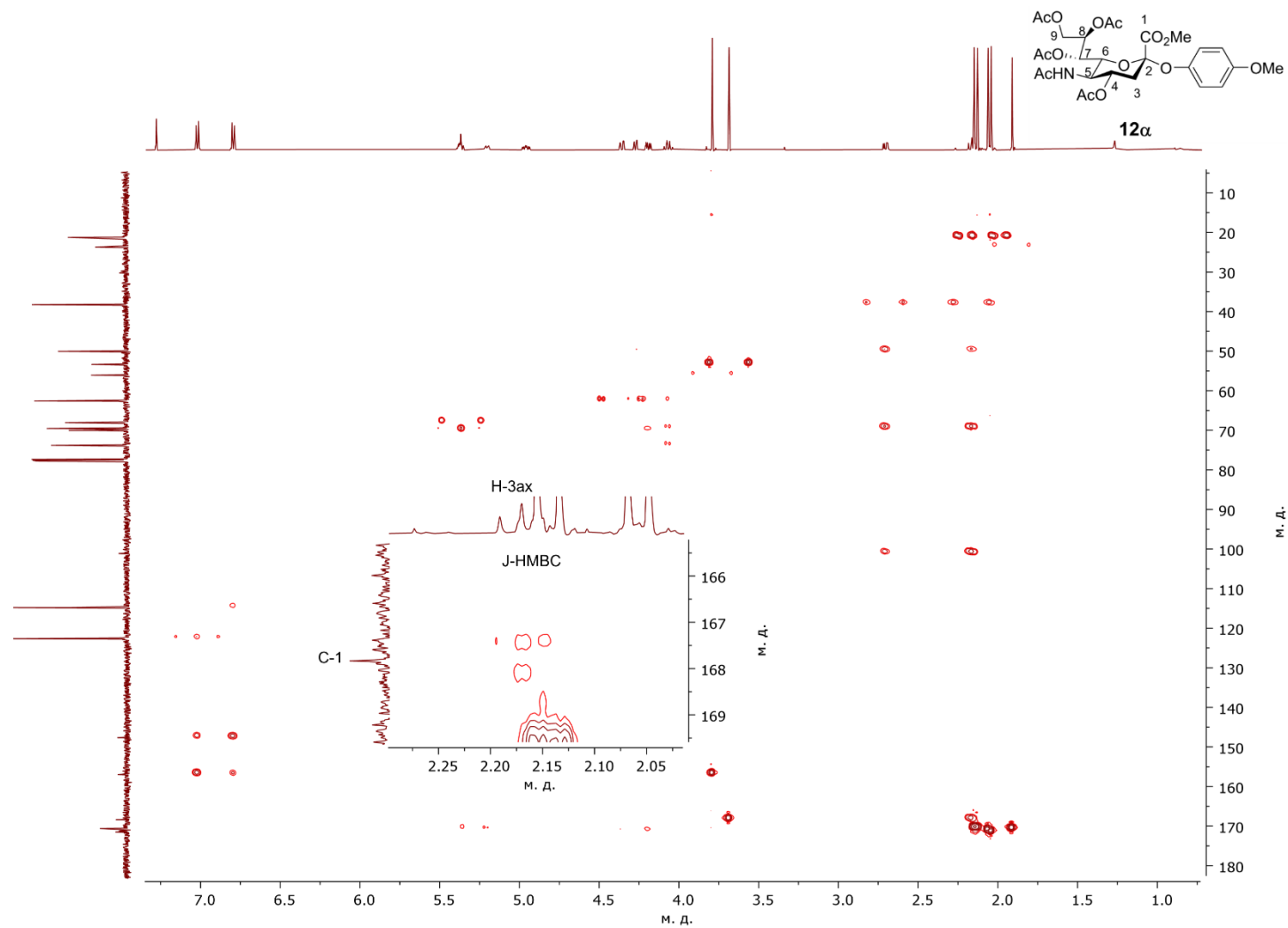
**Рис. 59А.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150.92 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-метоксифенил-5-ацетамино-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **12α**.



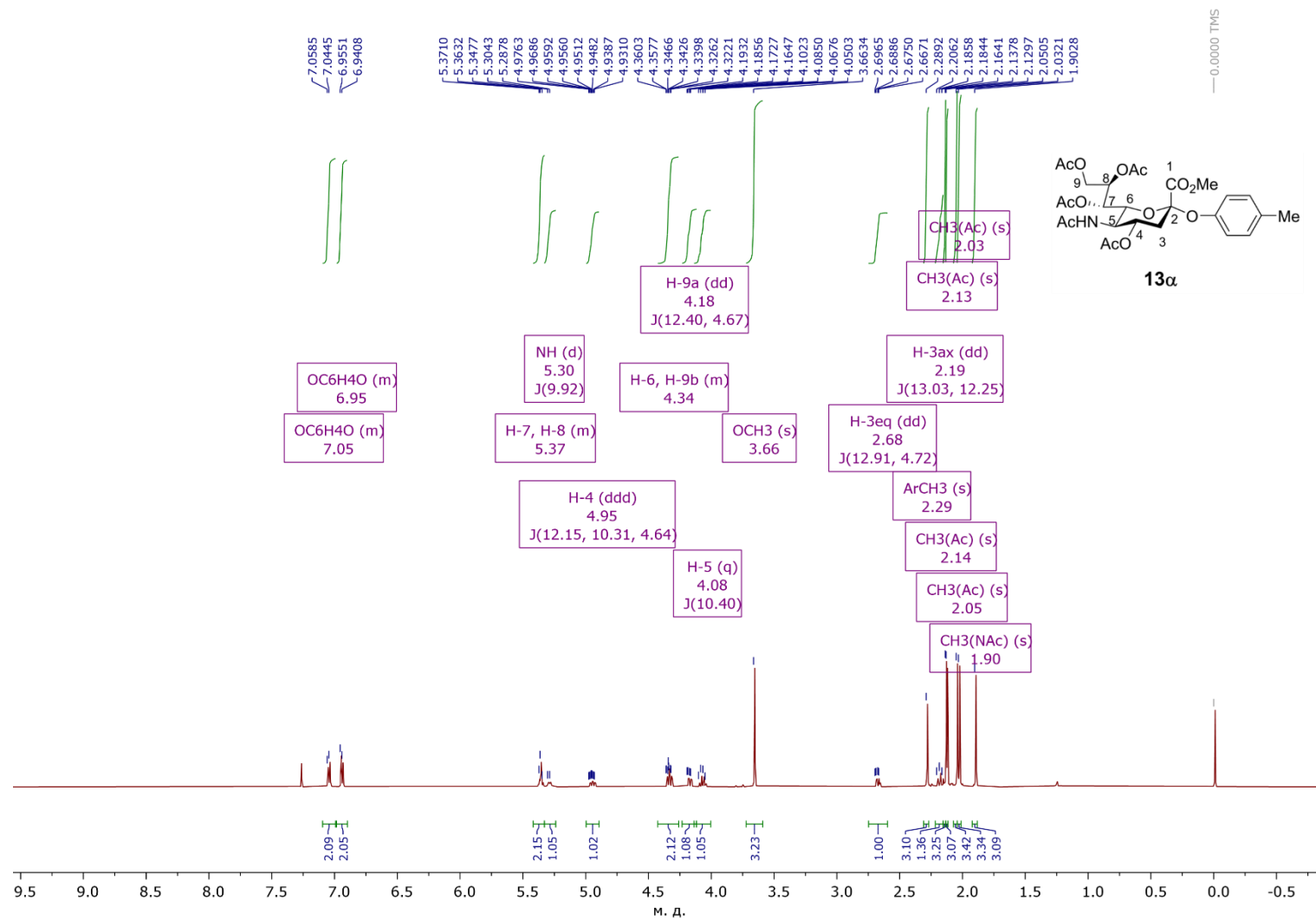
**Рис. 60А.** Спектр ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) COSY метил-[4-метоксифенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-D-глицеро-α-D-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **12α**.



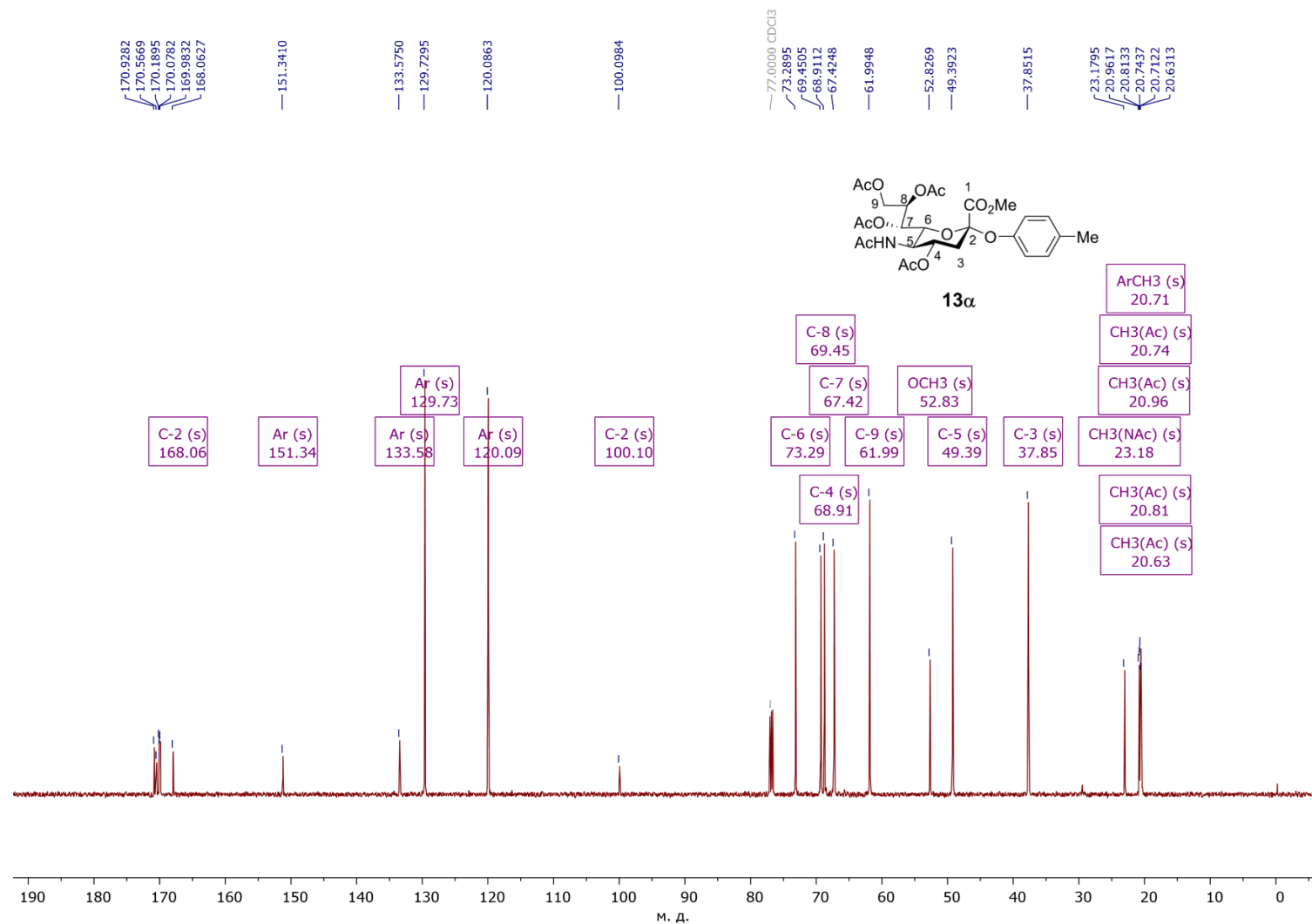
**Рис. 61А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HSQC метил-[4-метоксифенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **12α**.



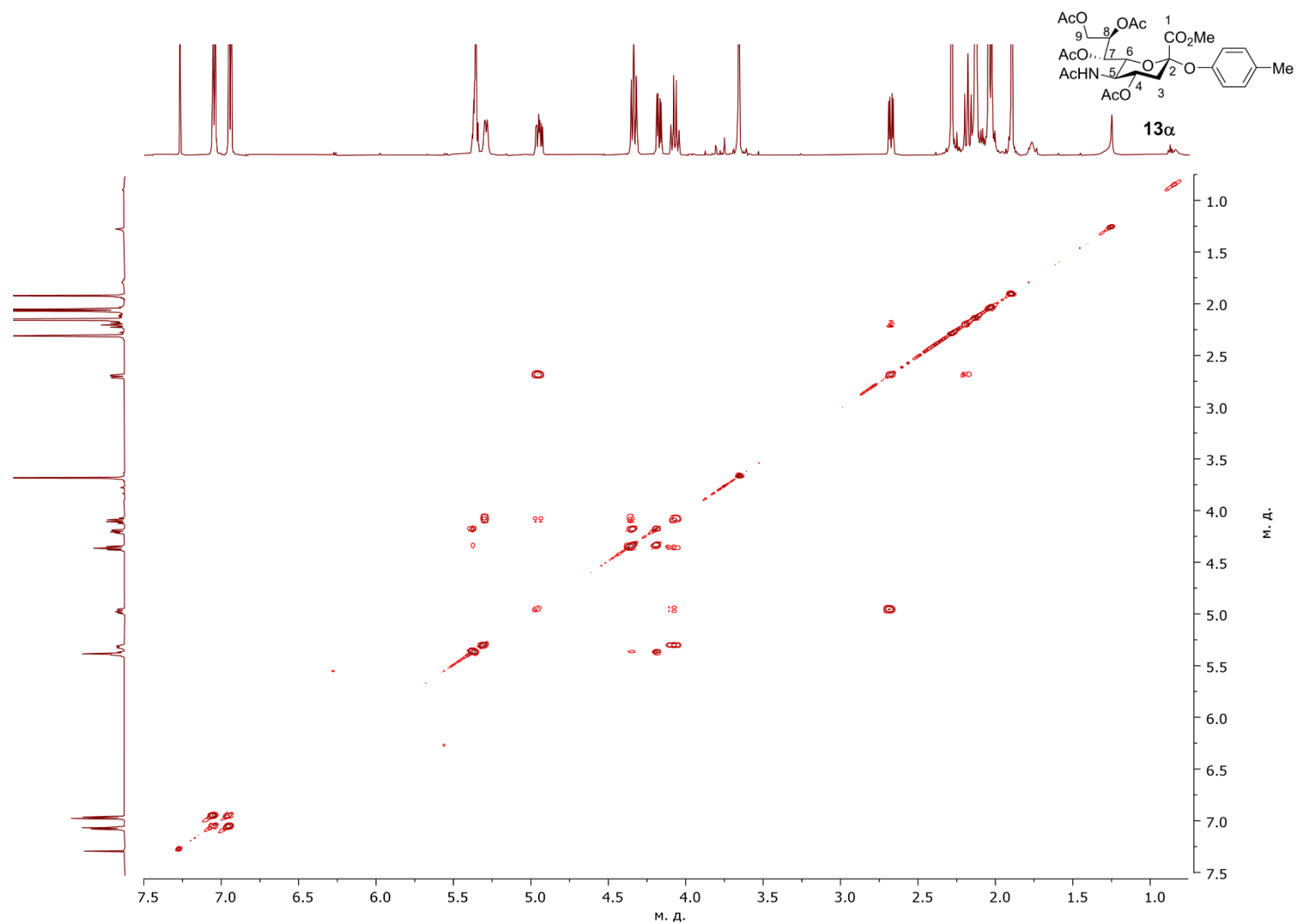
**Рис. 62А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) НМВС метил-[4-метоксифенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **12 $\alpha$** . Также на врезке показан кросс-пик С-1 и Н-3ах из эксперимента J-НМВС.



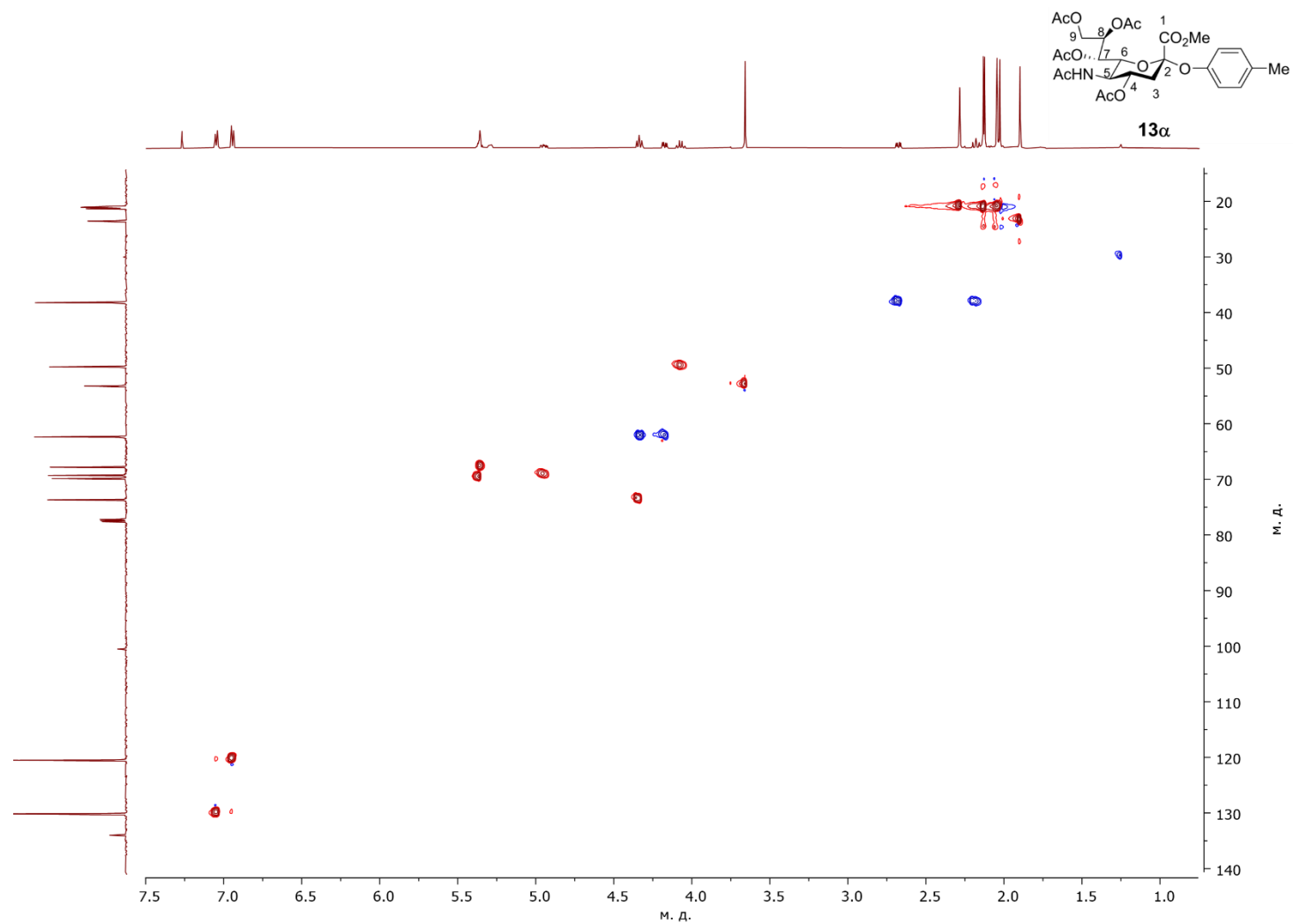
**Рис. 63А.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-метилфенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **13α**.



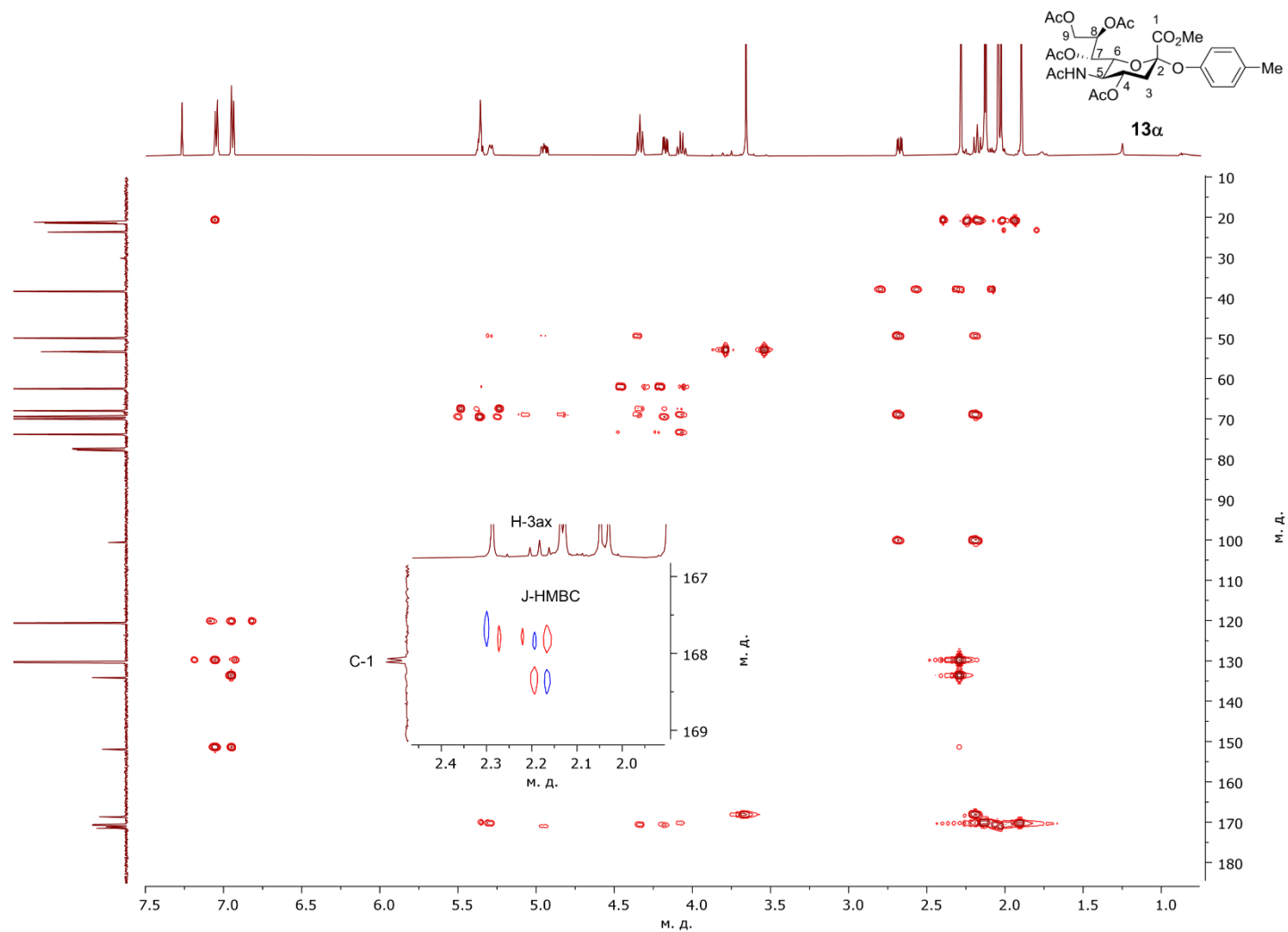
**Рис. 64А.** Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150.92 МГц, CDCl<sub>3</sub>) метил-[4-метилфенил-5-ацетамино-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **13 $\alpha$** .



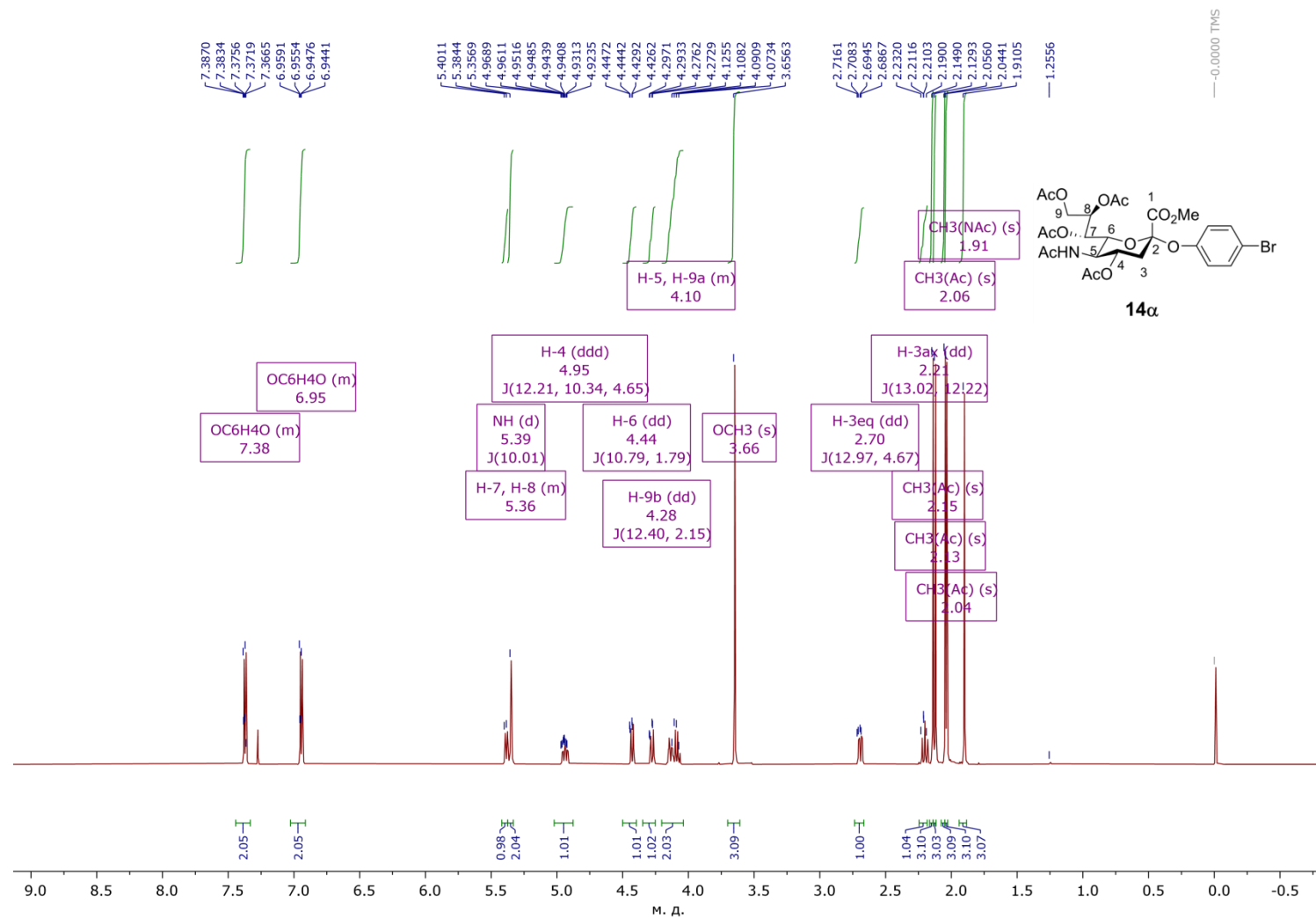
**Рис. 65А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) COSY метил-[4-метилфенил-5-ацетамино-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **13α**.



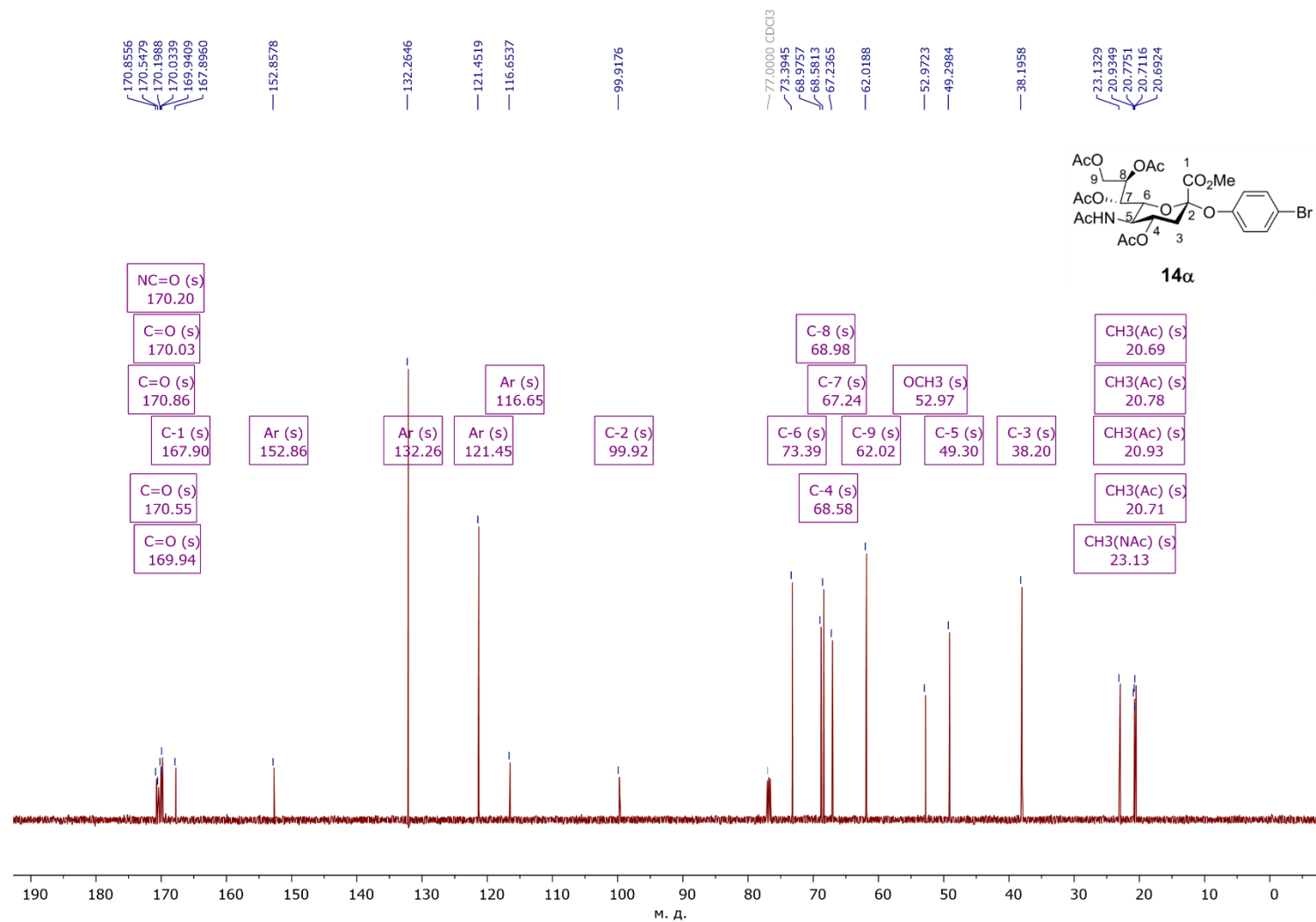
**Рис. 66А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HSQC метил-[4-метилфенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **13α**.



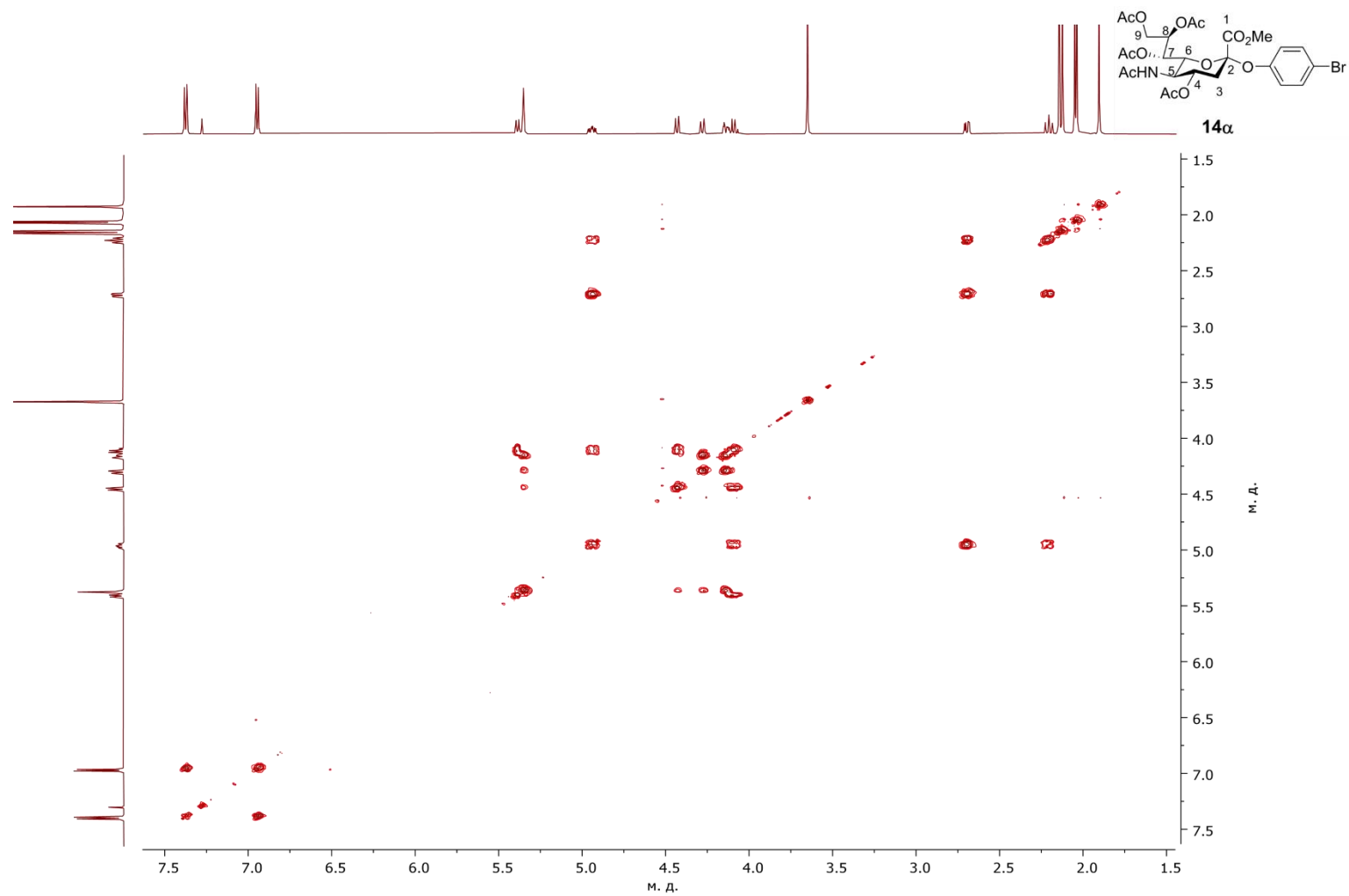
**Рис. 67А.** Спектр ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) НМВС метил-[4-метилфенил-5-ацетидамо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **13α**. Также на врезке показан кросс-пик С-1 и Н-3ах из эксперимента J-НМВС.



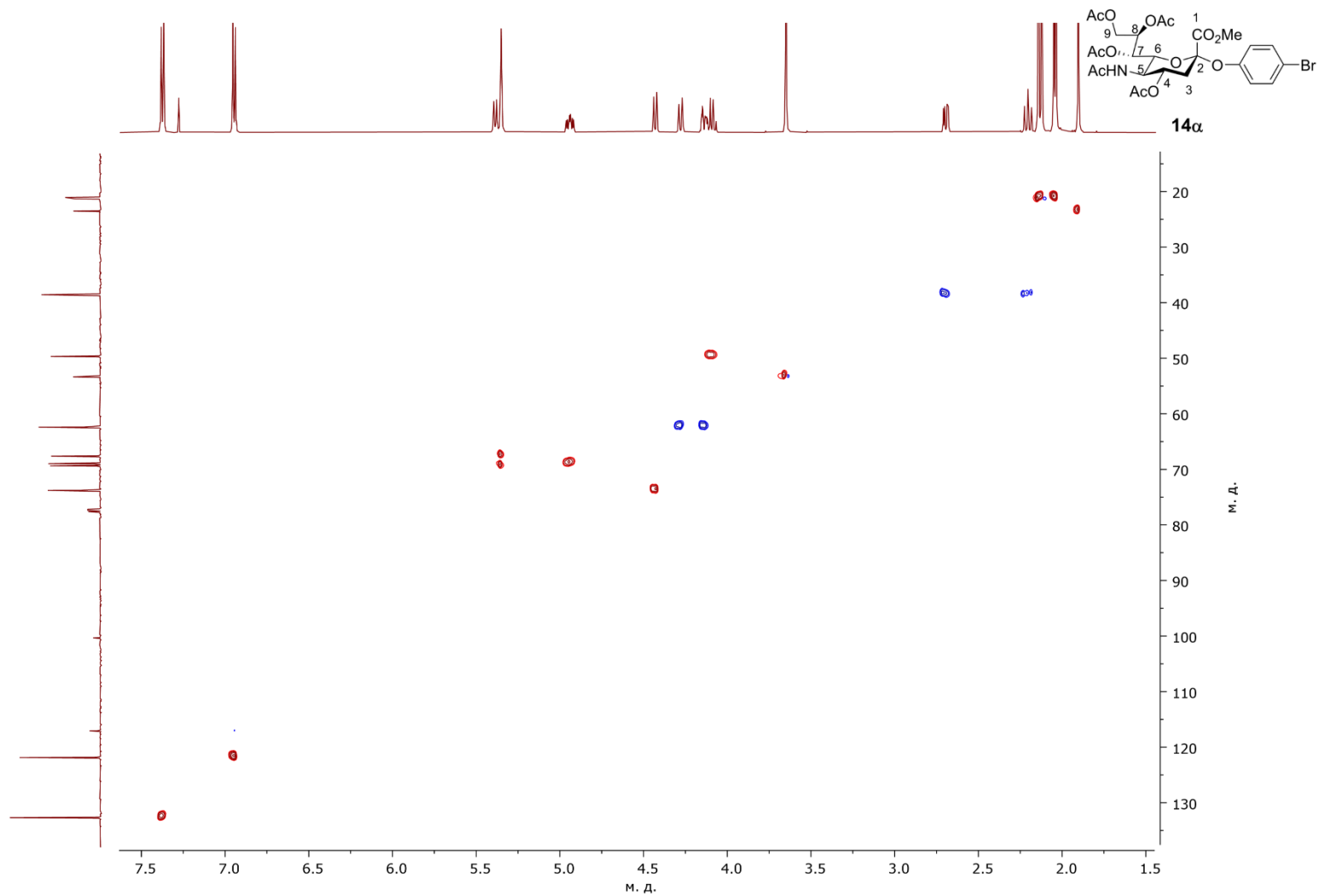
**Рис. 68А.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-бромфенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **14α**.



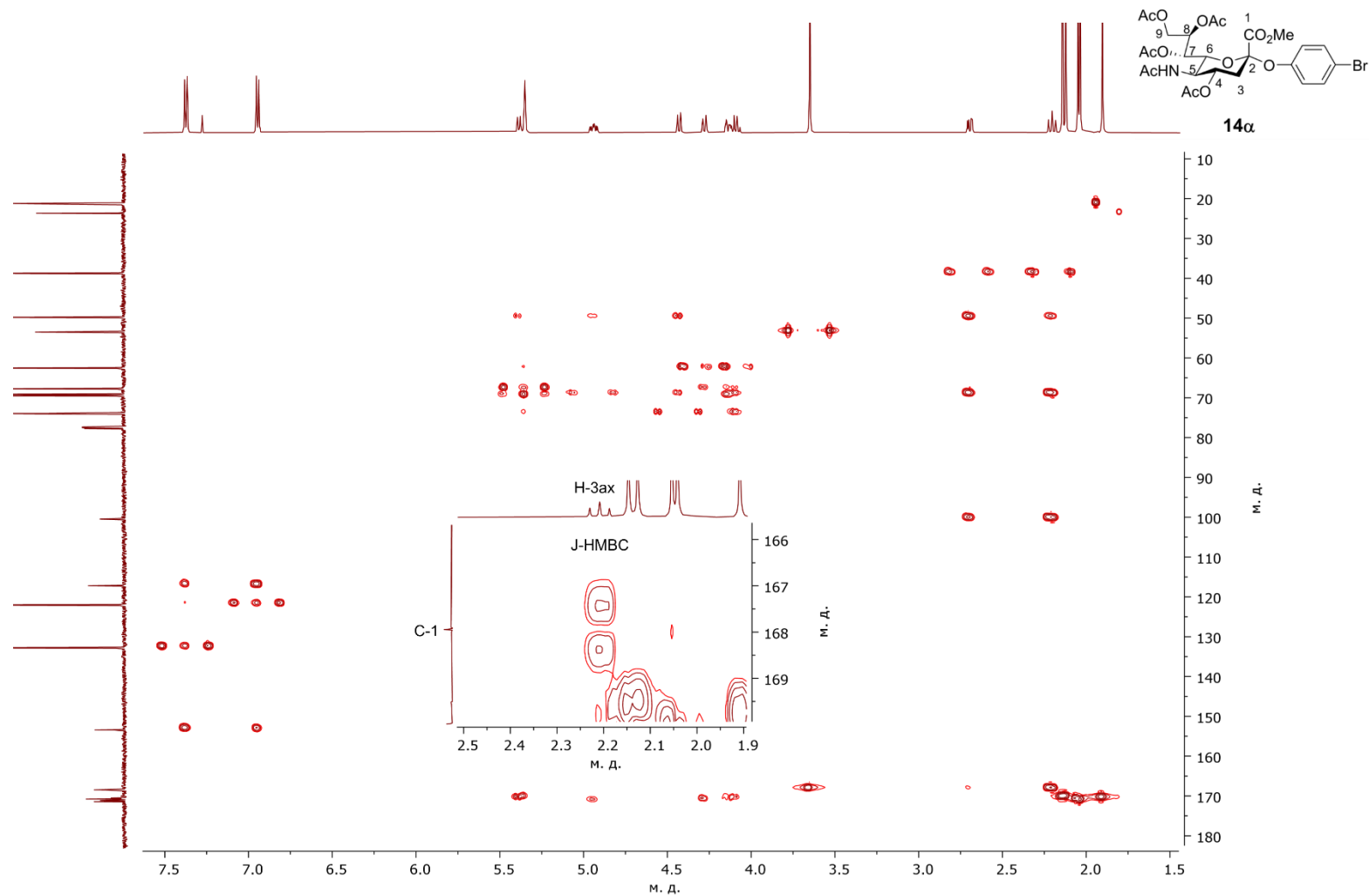
**Рис. 69А.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150.92 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-бромфенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **14α**.



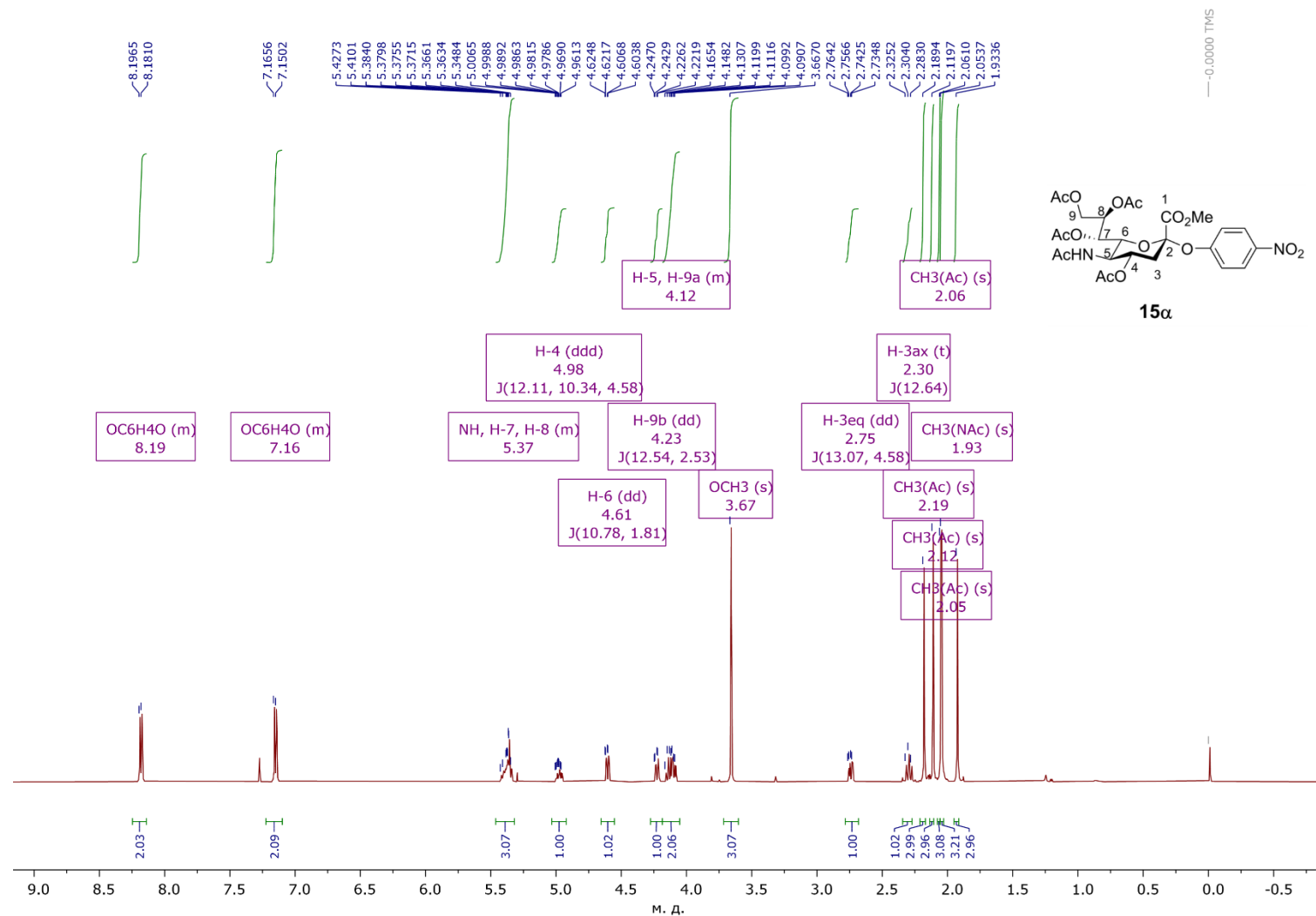
**Рис. 70А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) COSY метил-[4-бромфенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галактонон-2-улопиранозид]оната **14α**.



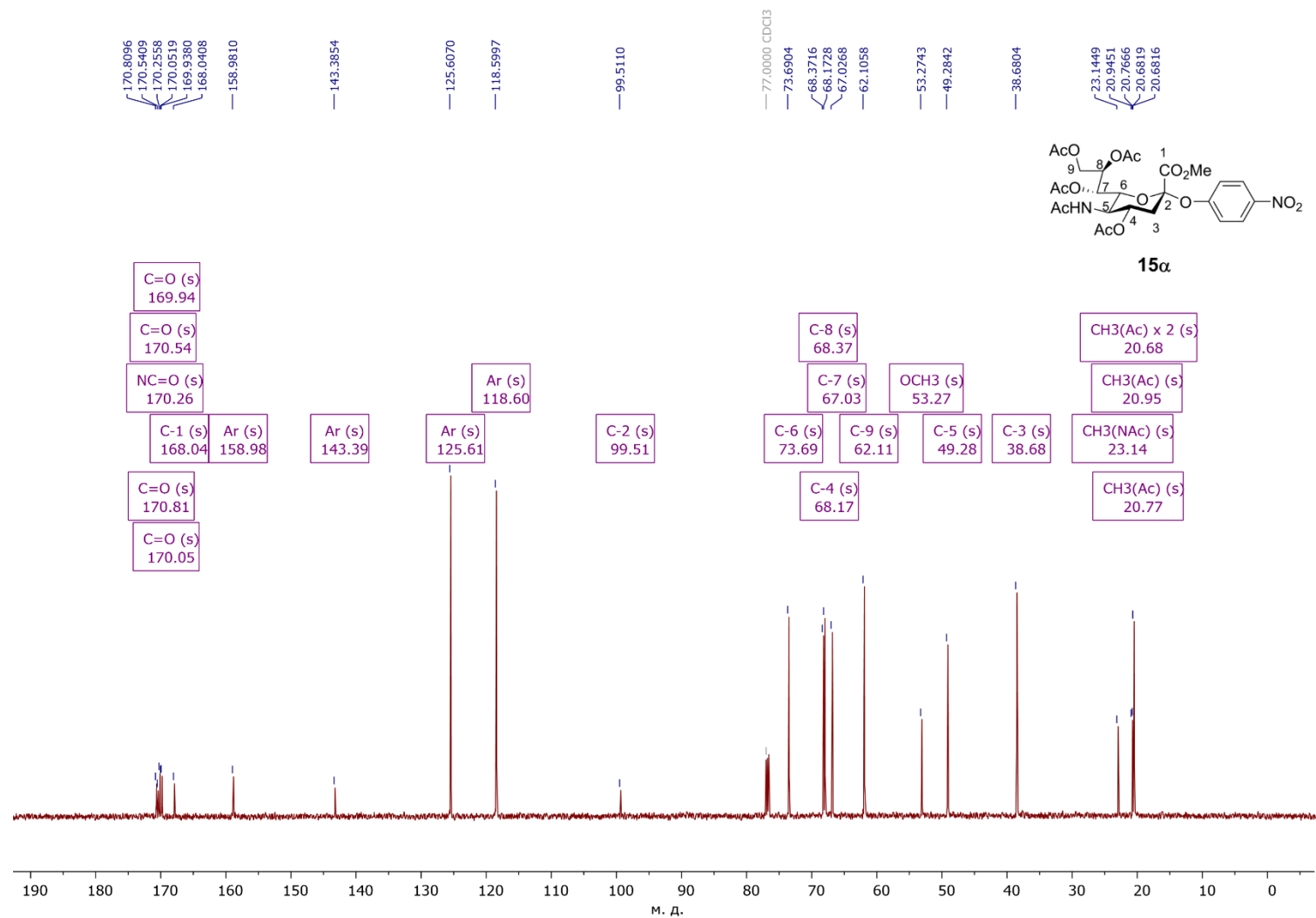
**Рис. 71А.** Спектр ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) HSQC метил-[4-бромфенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галактонон-2-улопиранозид]оната **14α**.



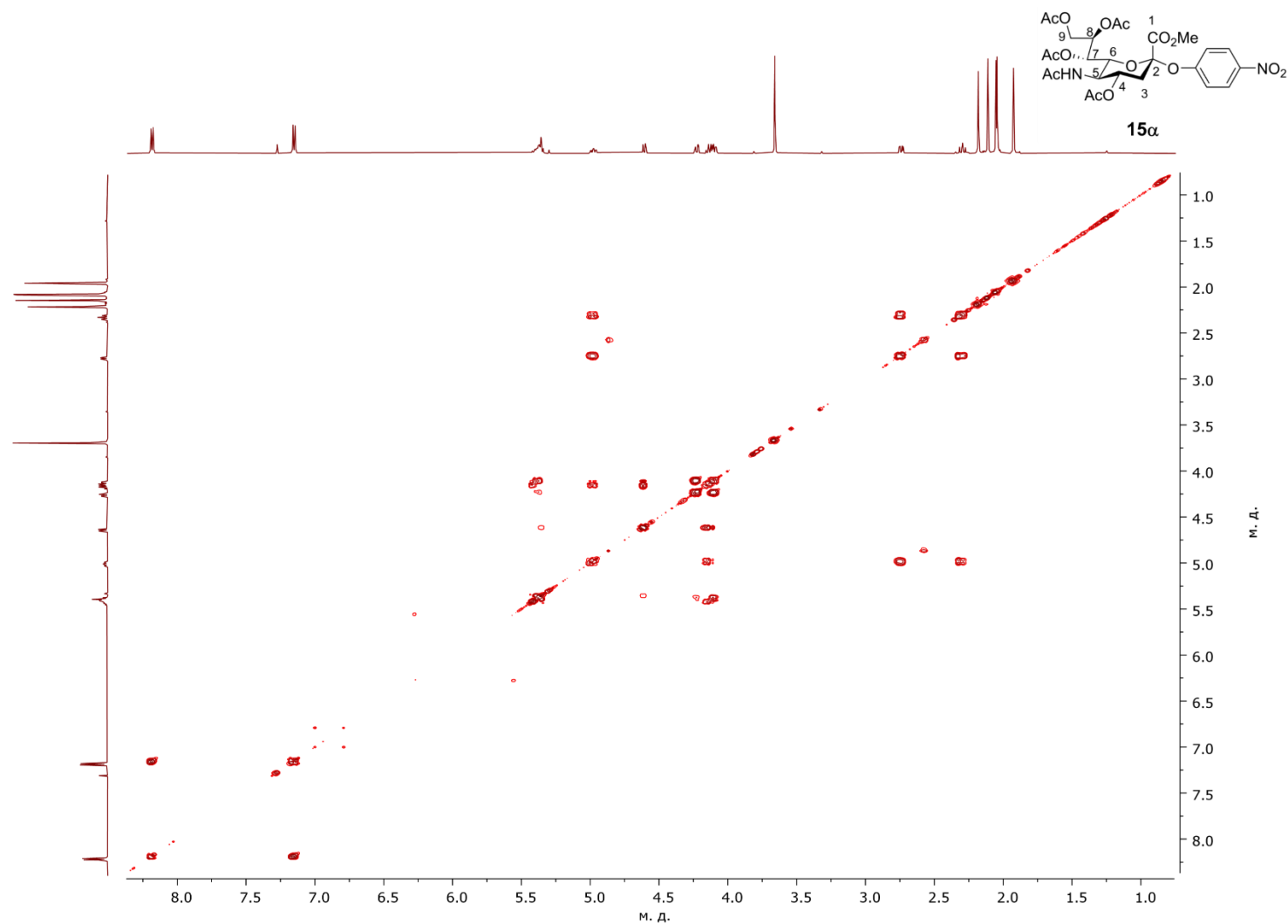
**Рис. 72А.** Спектр ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) НМВС метил-[4-бромфенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **14α**. Также на врезке показан кросс-пик C-1 и H-3ax из эксперимента J-НМВС.



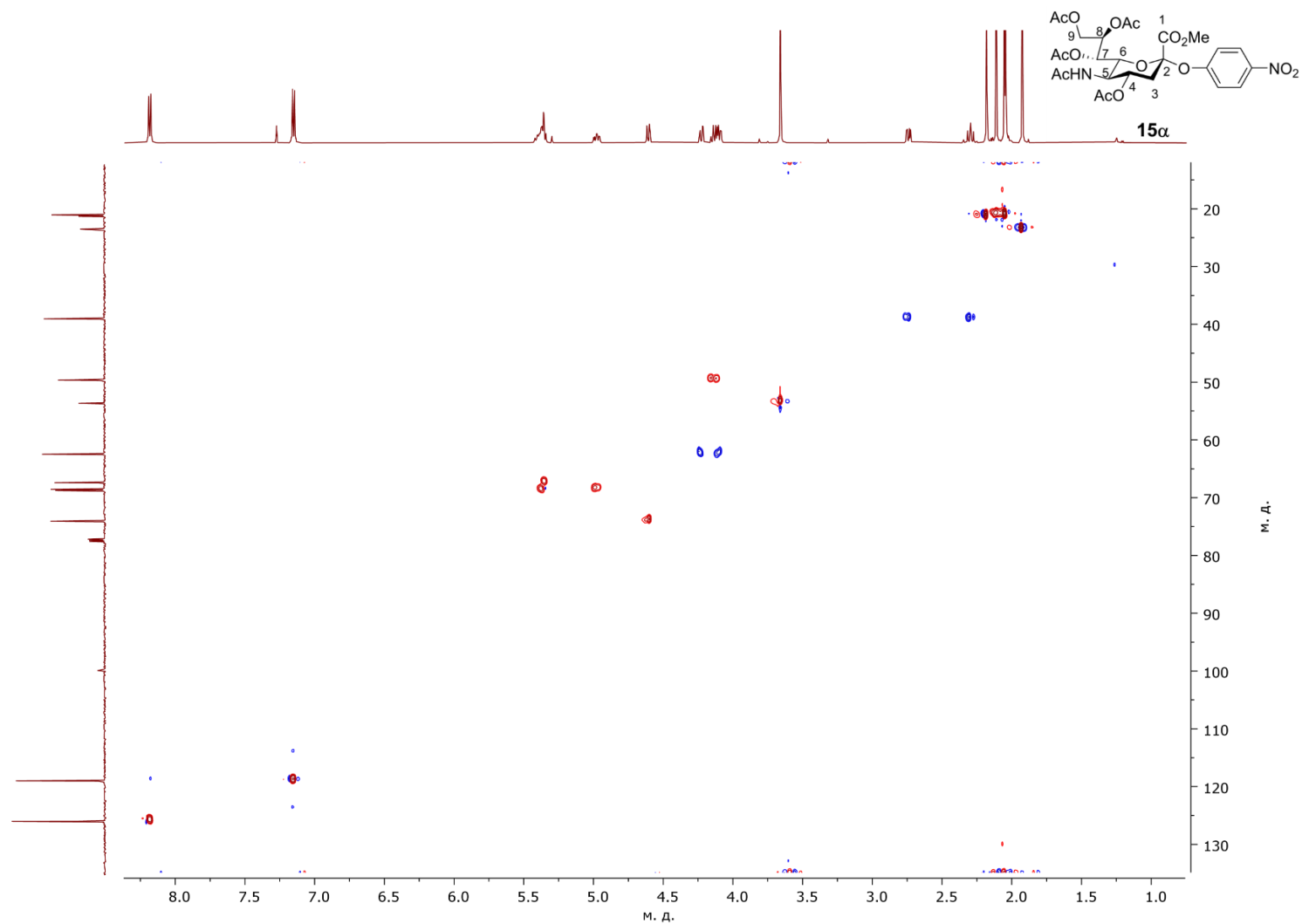
**Рис. 73А.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-нитрофенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **15α**.



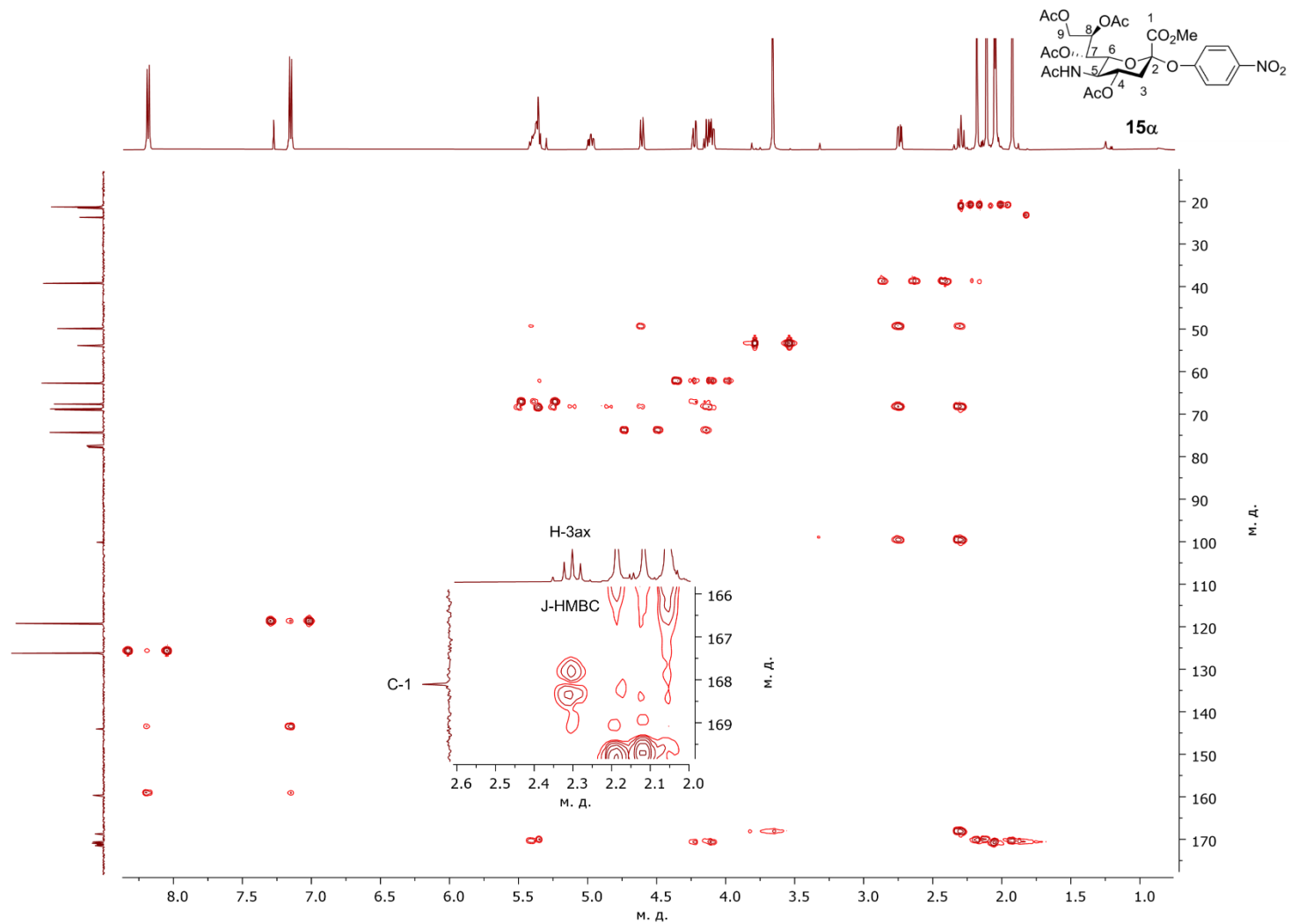
**Рис. 74А.** Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150.92 МГц, CDCl<sub>3</sub>) метил-[4-нитрофенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро-α-*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **15α**.



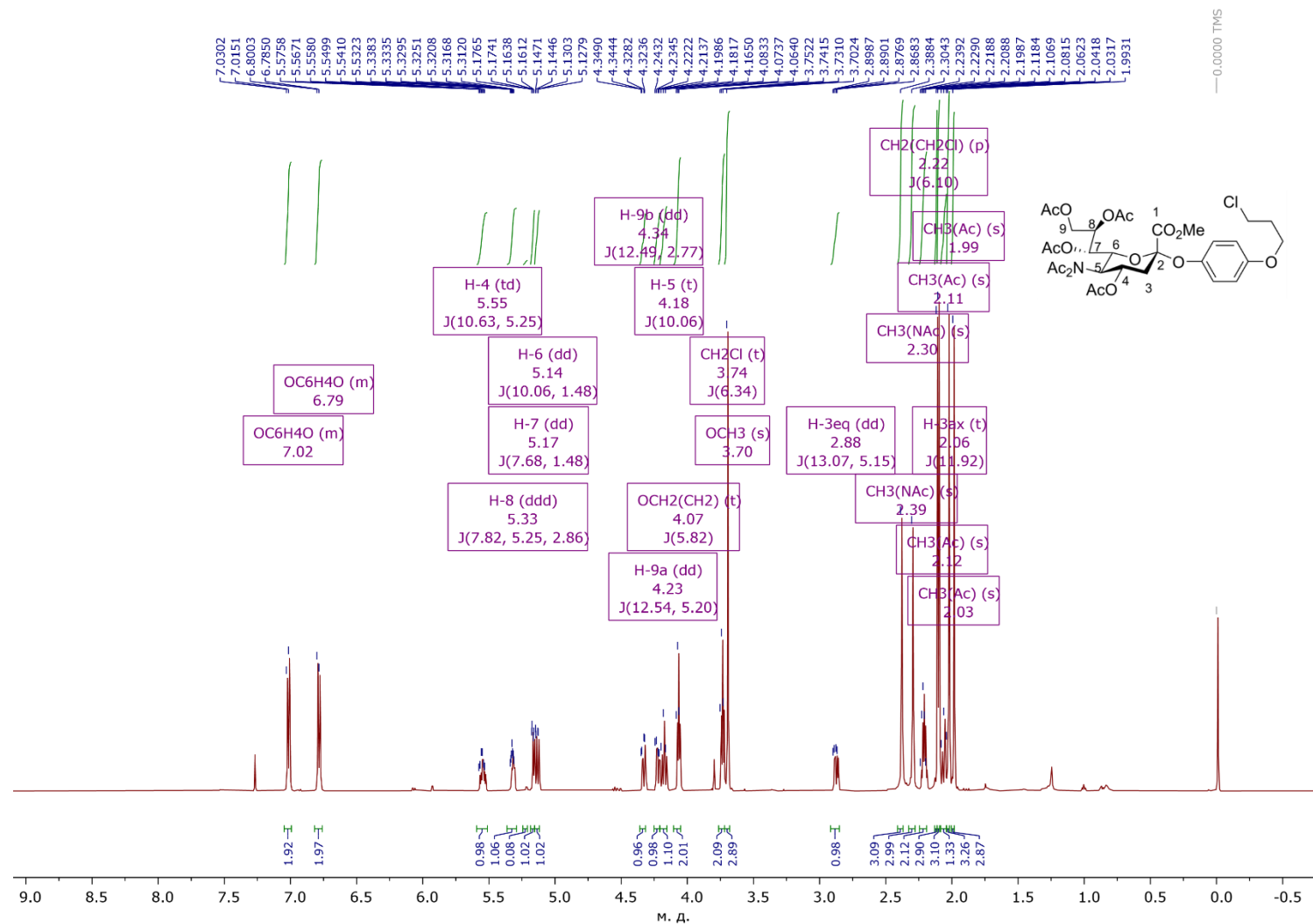
**Рис. 75А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) COSY метил-[4-нитрофенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галактонон-2-улопиранозид]оната **15α**.



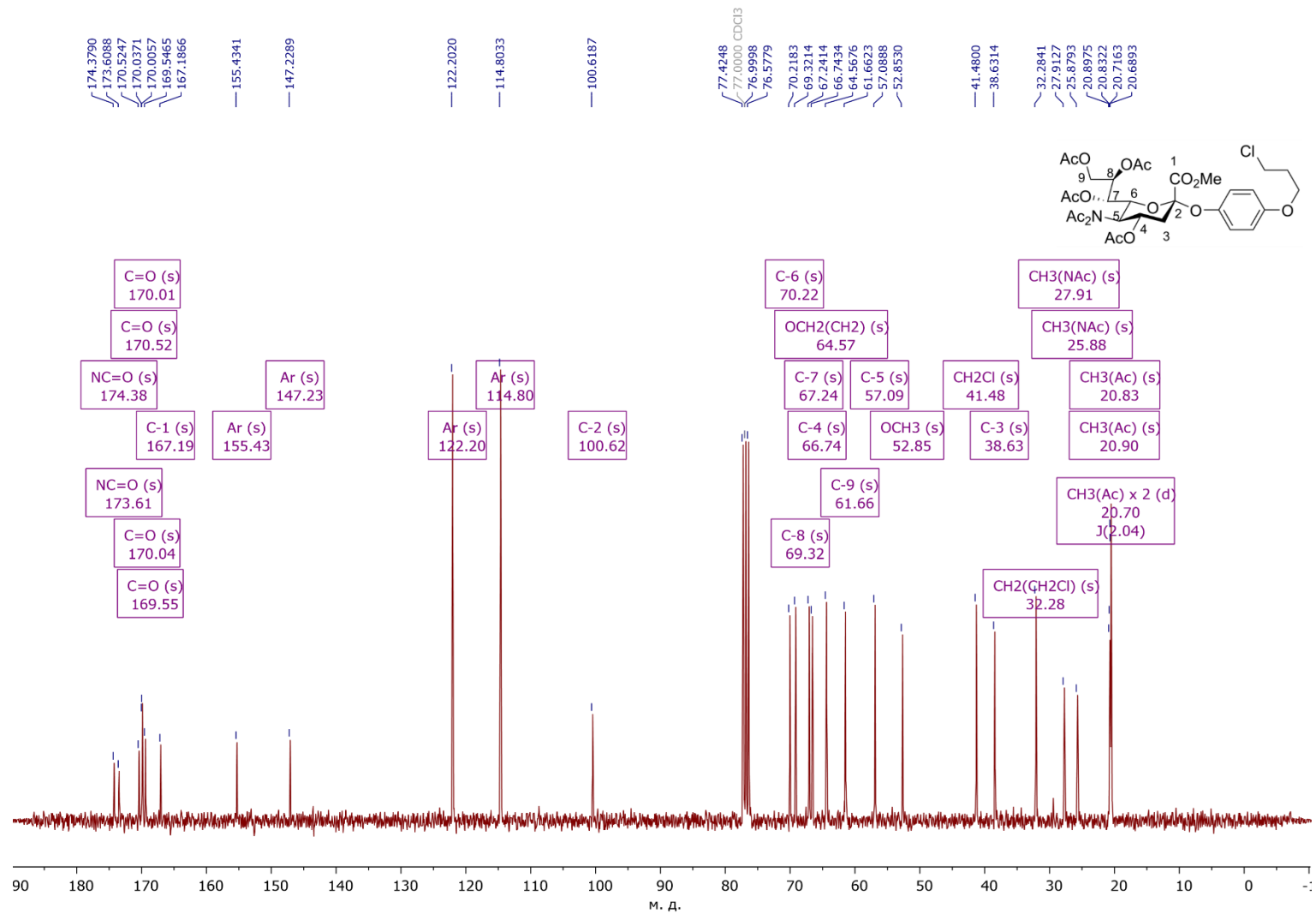
**Рис. 76А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HSQC метил-[4-нитрофенил-5-ацетамино-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **15α**.



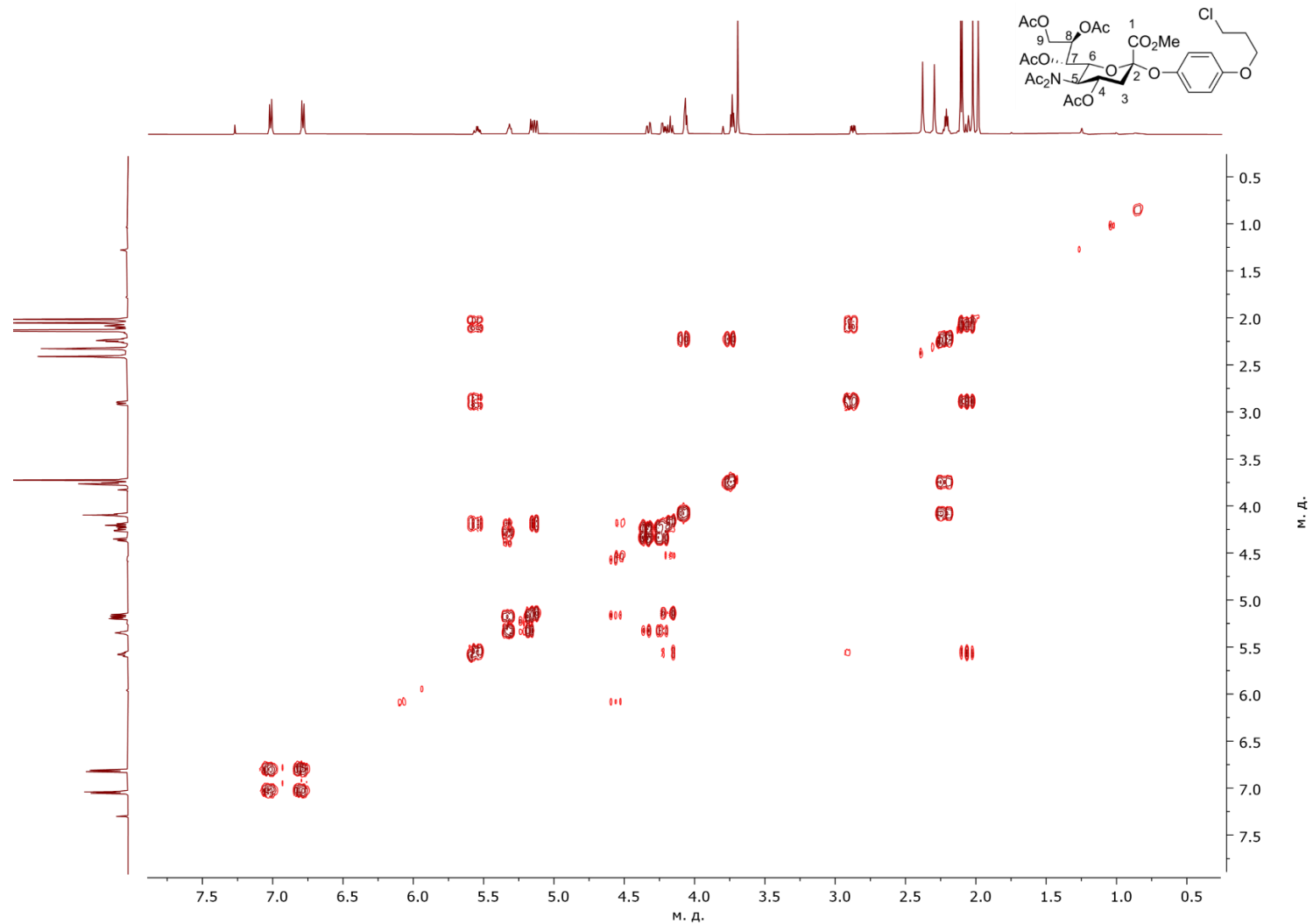
**Рис. 77А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) НМВС метил-[4-нитрофенил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната **15α**. Также на врезке показан кросс-пик С-1 и Н-3ах из эксперимента J-НМВС.



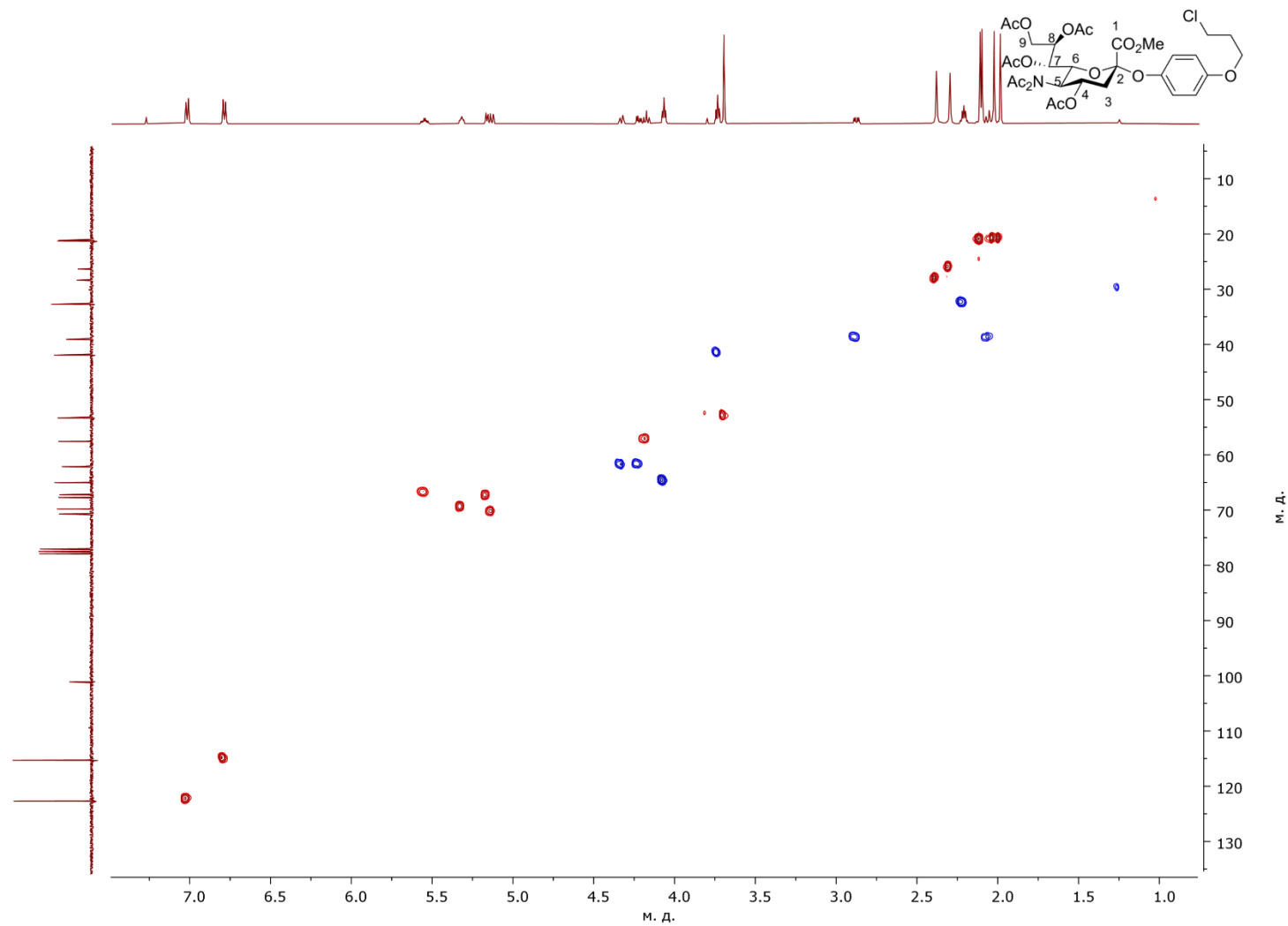
**Рис. 78А.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-(*N,N*-диацетиламино)-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопираниозид]оната.



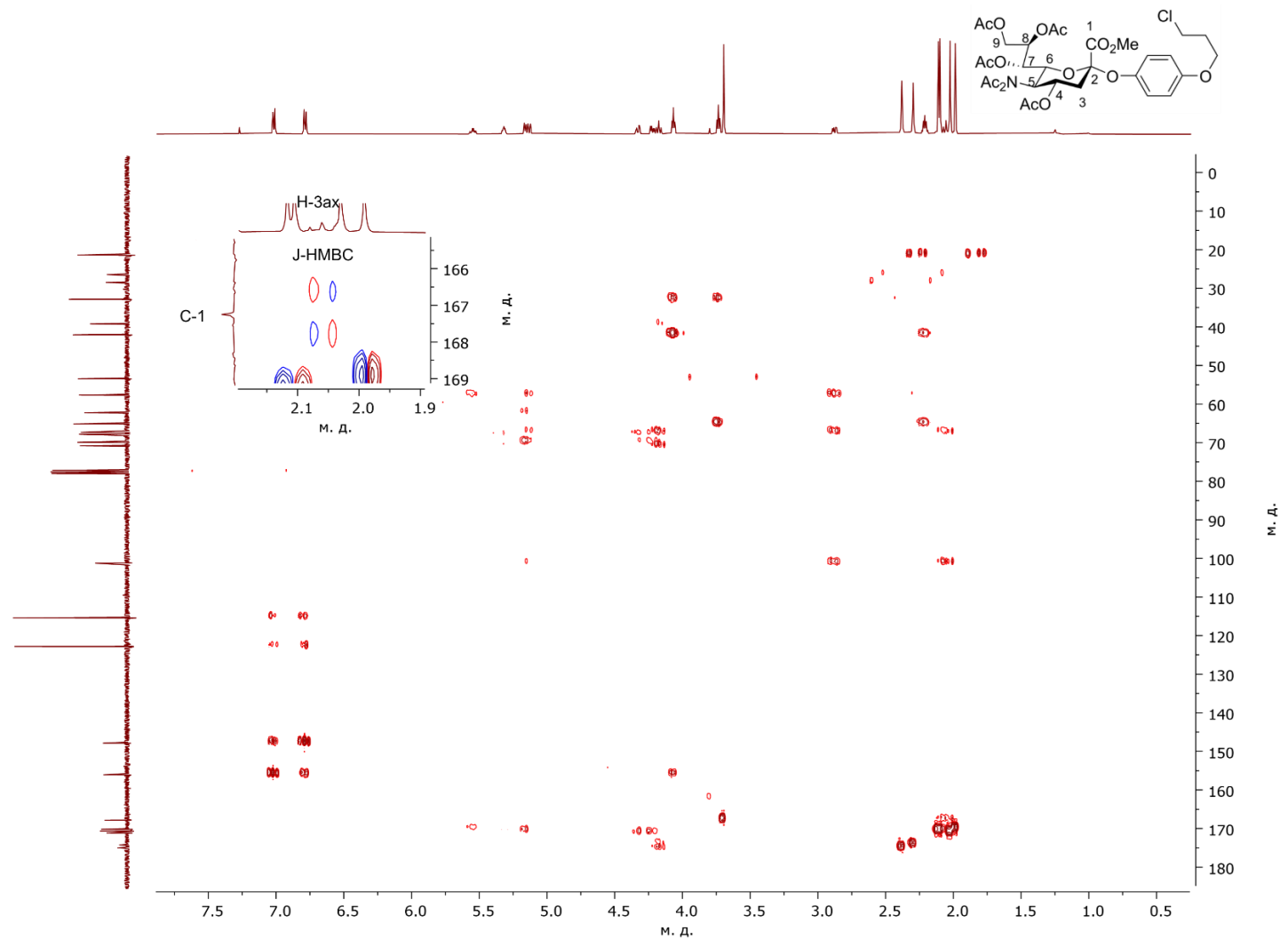
**Рис. 79А.** Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150.92 МГц, CDCl<sub>3</sub>) метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-(*N,N*-диацетиламино)-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната.



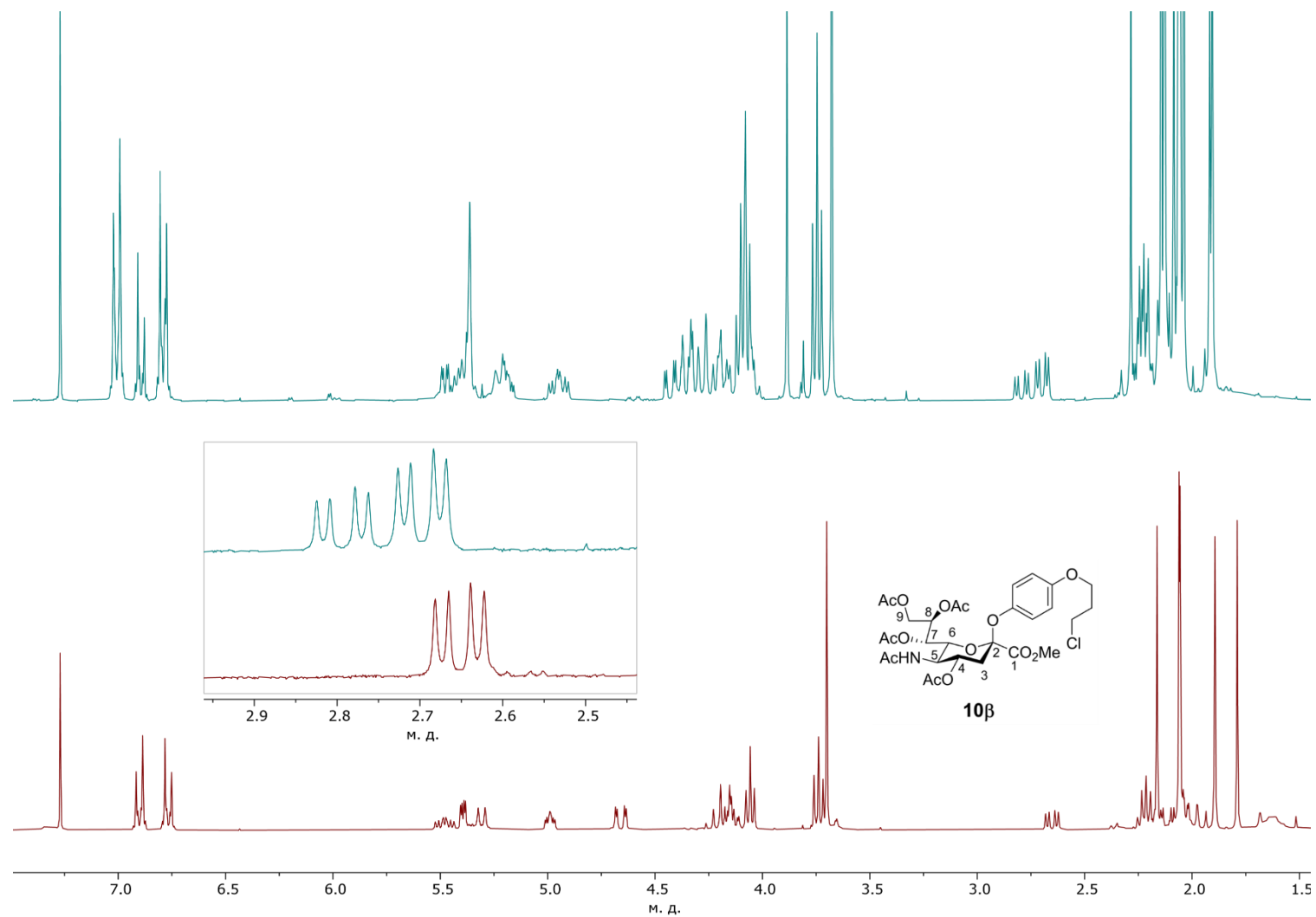
**Рис. 80А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) COSY метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-(*N,N*-диацетиламино)-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната.



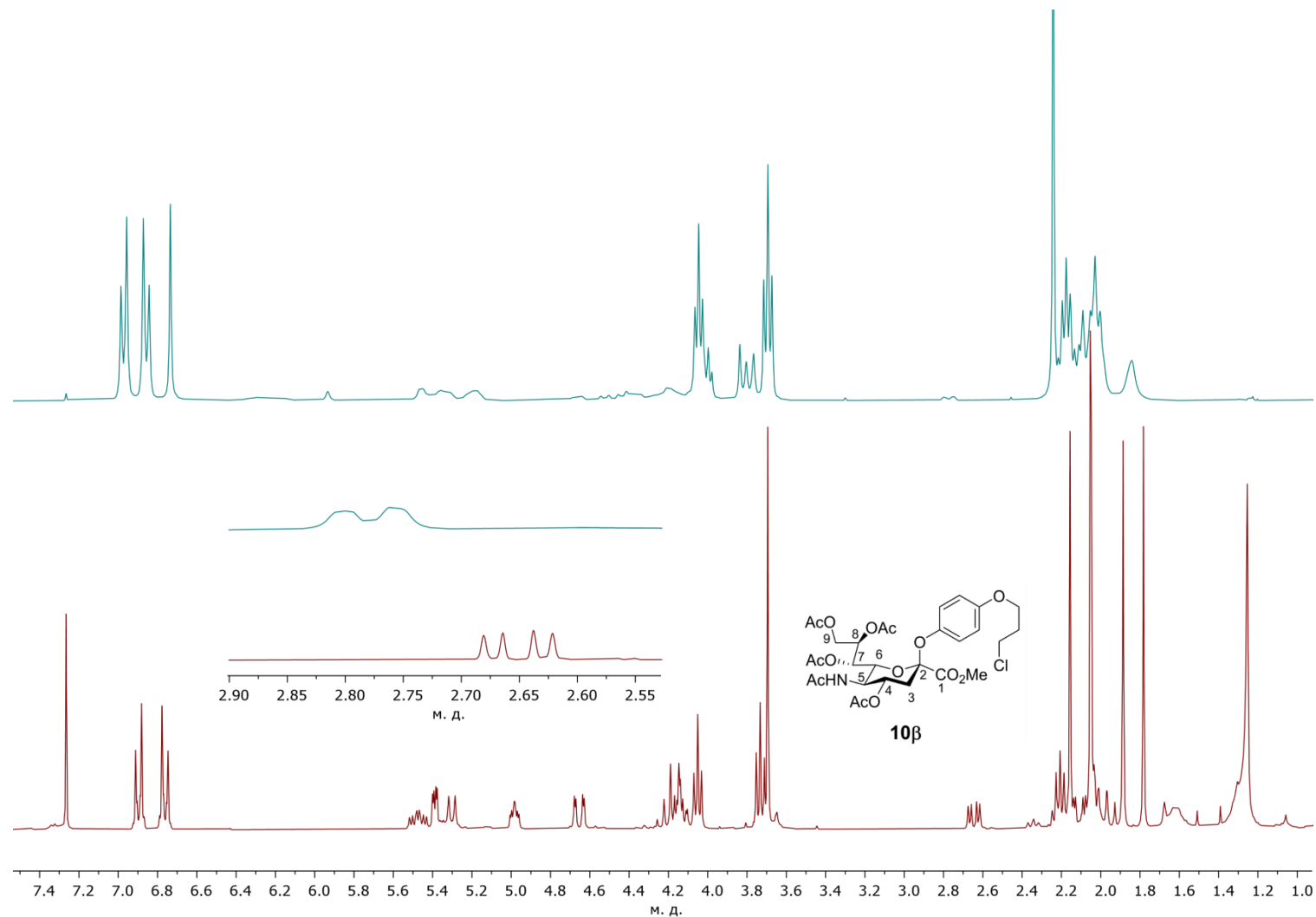
**Рис. 81А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HSQC метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил-5-(*N,N*-диацетиламино)-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната.



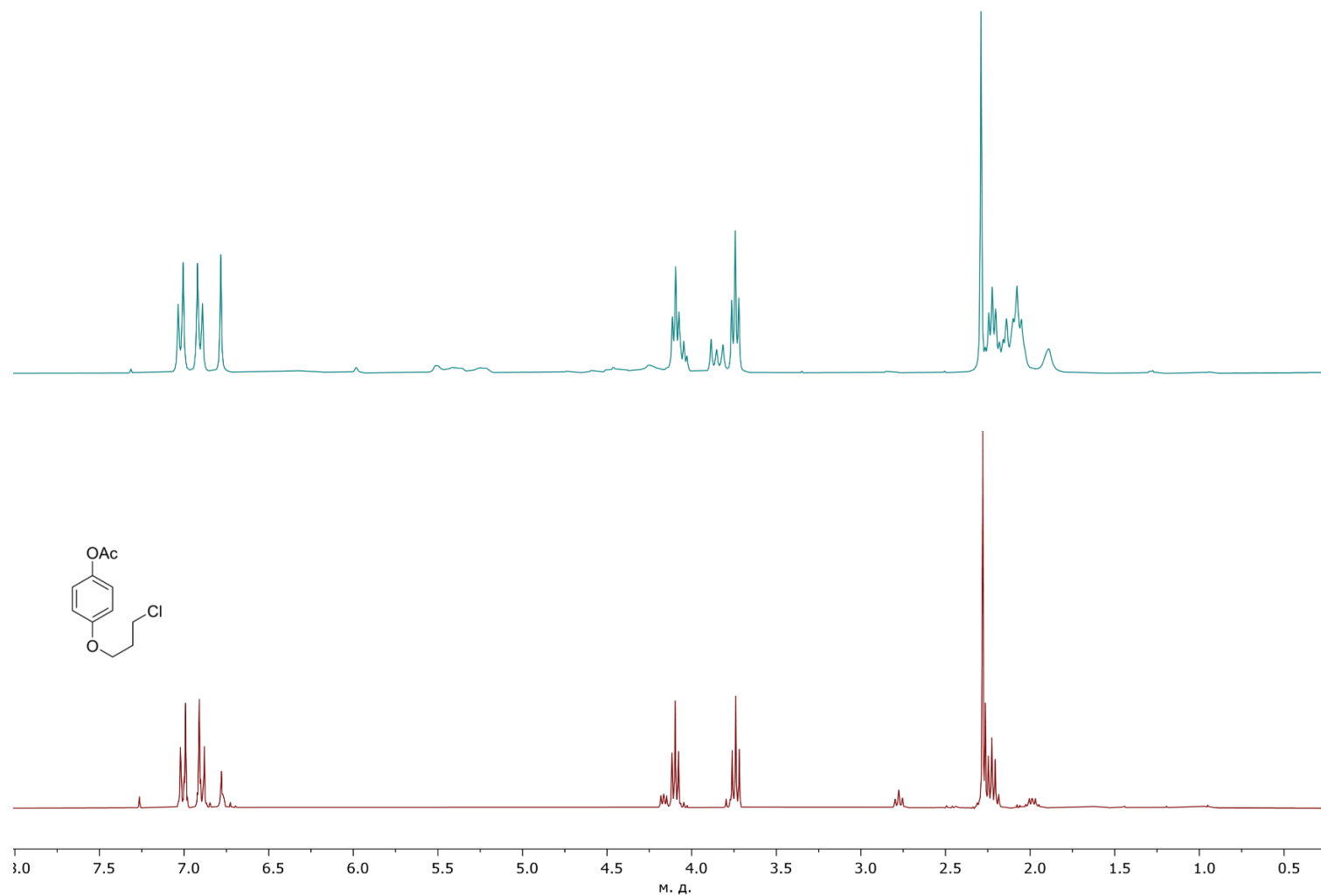
**Рис. 82А.** Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) НМВС метил-[4-(3-хлорпропокси)фенил]-5-(*N,N*-диацетиламино)-4,7,8,9-тетра-*O*-ацетил-3,5-дидезокси-*D*-глицеро- $\alpha$ -*D*-галакто-нон-2-улопиранозид]оната.



**Рис. 83А.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) реакционной массы после реакции смешения арилсиалозида **10α** и HCl (бирюзовая линия,верху) в сравнении со спектром арилсиалозида **10β** (красная линия, внизу). β-изомера не наблюдается.



**Рис. 84А.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) реакционной массы после реакции смешения сиалилхлорида **7** и  $\text{HCl}$  (бирюзовая линия,верху) в сравнении со спектром арилсиалозида **10β** (красная линия, внизу).  $\beta$ -изомера не наблюдается.



**Рис. 85А.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) реакционной массы после реакции смешения сиалилхлорида **7** и  $\text{HCl}$  (бирюзовая линия, вверху) в сравнении со спектром ацетата 4-(3-хлорпропокси)фенола (красная линия, внизу).