



УДК 577.182.66'17

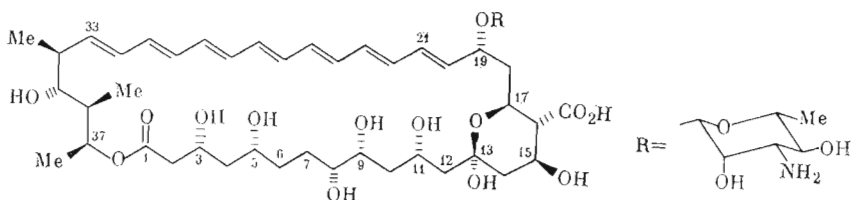
**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
В РЯДУ ПОЛИЕНОВЫХ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ****1. СИНТЕЗ C1—C6- И C7—C12-ФРАГМЕНТОВ АМФОТЕРИЦИНА В  
ИЗ УГЛЕВОДНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ***Свиридов А. Ф., Романович А. Ю., Чижов О. С.**Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского  
Академии наук СССР, Москва*

Обсуждается стратегия синтеза полиенового макролидного антибиотика амфотерицина В из углеводов в качестве исходных синтонов. Осуществлен синтез C1—C6- и C7—C12-фрагментов амфотерицина В из левоглюкозана.

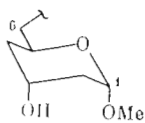
Полиеновые макролидные антибиотики, проявляющие высокую активность против патогенных дрожжей и грибов [1], обладают структурами, в которые входят высокофункционализированные макроциклические лактоны с липофильной полиеновой и гидрофильной полиольной частями и остатки сахаров. К настоящему времени известно более 40 представителей этой группы природных соединений. Однако ее единственным представителем, строение и абсолютная конфигурация которого были однозначно установлены методом рентгеноструктурного анализа, является амфотерицин В (I) [2]. В связи с этим именно он послужил целью наших синтетических исследований. В основе структуры амфотерицина В лежит 38-членное лактонное кольцо, содержащее 13 независимых хиральных центров и полукетальный хиральный центр при C13, конфигурация которого определяется центром C17 и конформацией соседней части молекулы.

В последнее время появился ряд работ, направленных на осуществление полного синтеза полиеновых макролидов. Так, исследовались вопросы макролактонизации [3] и стереонаправленного синтеза 1,3-диолов [4, 5], сочетанием химических и ферментативных методов были синтезированы некоторые фрагменты пимарицина [6] и C29—C37-фрагмент амфотерицина В [7], а используя альдольную конденсацию, Масамуне и сотр. [8, 9] осуществили синтез C1—C12- и C13—C20-фрагментов амфотерицина В. Эффективный синтез C13—C20-фрагмента амфотерицина В из диацетонглюкозы разработали Фразер-Рейд и сотр. [10, 11], предложены два подхода к синтезу C21—C37-фрагмента [12, 13], и, наконец, Николау и сотр. [14] провели химическую деградацию амфотерицина В и синтезировали его из выделенных фрагментов. В других работах, связанных с синтезом компактина и его аналогов [15—17] и мильбомцина [18], авторы близко подошли к синтезу соединения, которое может служить C1—C6-фрагментом амфотерицина В.

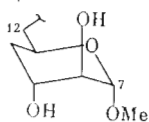
Исходя из общей программы полного синтеза макролидных антибиотиков на основе углеводов [19], мы разрабатываем схему получения фрагментов амфотерицина В. Синтез соединения такой степени сложности связан с преодолением значительных трудностей, однако благодаря удачной группировке хиральных центров ретросинтетический анализ выглядит относительно простым. Действительно, антибиотик легко представить в виде пяти ключевых фрагментов (II)—(VI), которые по своей структуре и стереохимии соответствуют C1—C6-, C7—C12-, C13—C20-, C21—C32- и C33—C37-участкам его молекулы. При этом четыре фрагмента (II)—(V) содержат все хиральные центры амфотерицина В и могут быть получены из углеводов. В настоящей статье обсуждается синтез фрагментов C1—C6 и C7—C12.



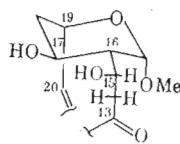
I



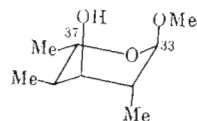
II



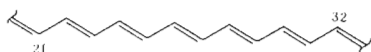
III



IV



V

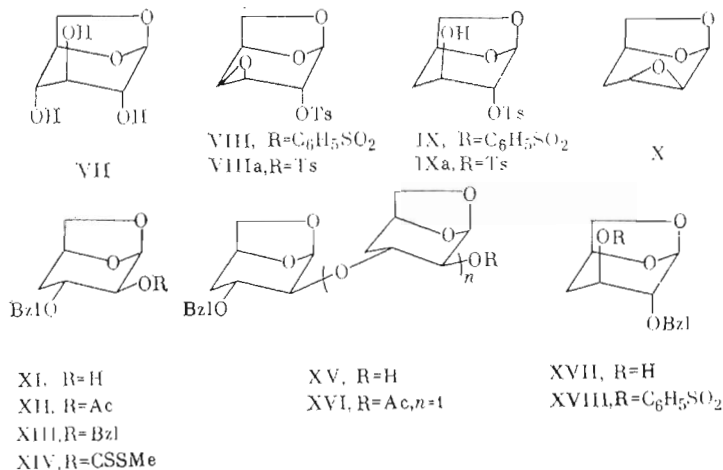


VI

При сравнении соединений (II)–(IV) видно, что они могут быть получены из единого предшественника – эпоксида (X), синтез которого из левоглюкозана (VII) был описан в 1962 г. [20]. В ходе настоящей работы мы существенно модифицировали метод получения этого соединения с целью более простого и удобного его приготовления в необходимых количествах. По методу [20] 2,4-дитозилат левоглюкозана в хлороформе обрабатывают трехкратным избытком метилата натрия, затем образовавшийся 3,4-эпоксид (VIIIa) восстанавливают водородом над никелем Ренея и выделенное 4-дезоксипроизводное (IXa) переводят в эпоксид (X), общий выход которого составляет около 30%, считая на левоглюкозан. По разработанному нами методу реакцию 2,4-дитозилата или 2,4-добензолсульфоната левоглюкозана с метилатом натрия проводят в хлористом метиле, который более устойчив к действию алкоголятов, чем хлороформ, что позволяет снизить количество применяемого метилата натрия до 1,3 эквивалента. Уменьшение концентрации метилата и понижение температуры реакции позволяет также исключить отщепление сульфонильной группы при C2 и тем самым увеличить выход соединения (VIII). При его восстановлении алюмогидридом лития промежуточное 4-дезоксипроизводное (IX) после разложения избытка реагента щелочью [21] замыкается в эпоксид (X), выделяемый перегонкой в вакууме. Общий выход целевого вещества (X) достигает при этом 72%, считая на левоглюкозан (VII). Необходимо также отметить, что наш метод позволяет обойтись без очистки эпоксида (VIII) от трудноотделяемой примеси три-О-тозилата (или три-О-бензолсульфоната) левоглюкозана.

При сопоставлении структур соединений (II) и (III) с эпоксидом (X) нетрудно заметить, что соединение (III) можно получить раскрытием эпоксида (X) по C3, а соединение (II) в свою очередь – дезоксигенированием диола (III) по C2. Из некоторых наших наблюдений [22, 23] и литературных данных [24] по раскрытию 4-дезоксид- $\alpha$ -оксидей типа (X) можно сделать заключение, что координационно насыщенные нуклеофилы (1,3-дигланиллитий, диметилнатрий, алюмогидрид лития) атакуют эти соединения по C2, давая в основном продукты *транс*-диаксиального раскрытия (*D*-ксило-изомеры). С другой стороны, при действии на  $\alpha$ -эпоксиды реагента, способного координироваться с кислородом  $\alpha$ -оксидного кольца (например,  $(\text{CH}_3)_2\text{Mg}$ ), атака направлена на C3 и образуются преимущественно или исключительно *D*-арабино-изомеры. Действительно, при раскрытии  $\alpha$ -эпоксида (X) бензиловым спиртом в присутствии эфи-

рата трехфтористого бора было получено в основном соединение (XI) и другого изомера (XVII) обнаружено не было. В качестве побочных соединений образуются олигомеры (XV,  $n=1-10$ ), количество которых зависит от мольного соотношения эпоксид (X) —  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Опытным путем было найдено, что оптимальным является соотношение 10:1, при котором выход спирта (XI) достигает 48%; при соотношении 10:2 он падает до 25%, а при более низких мольных соотношениях реакция проходит практически мгновенно и приводит к набору олигомеров (XV). Из соединения (XI) обычными методами были получены производные (XII) — (XIV).



Напротив, при действии на  $\alpha$ -эпоксид (X) бензилоксида натрия преимущественно образуется *D*-ксило-гексопиранозид (XVII), а нужное производное (XI) получается только с выходом 27%.

Строение полученных соединений установлено сопоставлением их спектров <sup>13</sup>C-ЯМР, представленных в таблице. Из приведенных данных видно, что наиболее существенные сдвиги в высоком поле в ацетате (XII), бензиловом эфире (XIII) или ксантогенате (XIV) по сравнению со спиртом (XI) претерпевают сигналы 1-С (3,1; 1,8 и 3,5 м.д. соответственно) и 3-С (1,8; 2,6 и 2,3 м.д. соответственно), сигнал 4-С при этом, наоборот, незначительно сдвигается в слабое поле. Это означает, что свободная гидроксильная группа в спирте (XI) находится при 2-С. Кроме того, в спектрах протонного магнитного резонанса константы спин-спиновой взаимодействия —  $J_{2,3}$  8,5 и  $J_{3,4}$  11,0 Гц для ацетата (XII) и  $J_{2,3}$  8,0,  $J_{3,4}$  6,5 Гц для ксантогената (XIV) — указывают на аксиальное расположение 2-Н и 3-Н. Бензолсульфонирование спирта (XVII) приводит к высокопольному сдвигу сигналов 2-С и 4-С, что однозначно указывает на положение свободного гидроксильного остатка при 3-С в соединении (XVII). Строение соединений (XV,  $n=1$ ) и (XVI) следует из сопоставления их спектров со спектрами производных (XI) — (XIII). В первом приближении спектр димера (XV,  $n=1$ ) можно рассматривать как комбинацию спектров соединений (XI) и (XIII), а спектр его ацетата (XVI) — как комбинацию спектров ацетата (XII) и бензилового эфира (XIII), что позволяет однозначно интерпретировать спектры, как это показано в таблице. Наиболее существенна разница в положении сигнала атома 3-С в правом кольце димера (XV,  $n=1$ ), очевидно, обусловленная разными эффектами бензильной группы и сахарного остатка, положение остальных сигналов в соединениях (XV,  $n=1$ ), (XVI) и (XI) — (XIII) отличается незначительно.

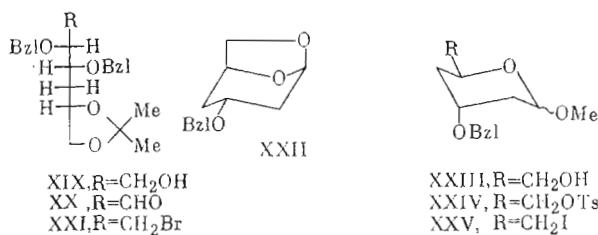
Для синтеза фрагмента C7 — C12 амфотерицина В исходным соединением явился дибензиловый эфир (XIII). Его гидролиз, как и в случае других O-замещенных производных левоглюкозана [24], протекал неудовлетворительно, и поэтому для раскрытия 1,6-ангидроцикла этого соединения был применен ацетоллиз. Последующее снятие O-ацетильных

Спектры  $^{13}\text{C}$ -ЯМР полученных соединений

Соединение	Химические сдвиги атомов углерода						
	1	2	3	4	5	6	Прочие
(XI)	102,2	72,9	74,9	34,6	76,7	68,0	71,8; 138,6–127,5 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )
(XII)	99,1	73,1	73,1	35,4	76,7	68,0	72,0; 138,2–127,5 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 21,0; 170,3 ( $\text{COCH}_3$ )
(XIII)	100,4	82,5	72,3	35,3	75,8	68,4	72,9; 73,0; 138,8–127,7 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )
(XIV)	98,7	84,9	72,6	35,5	73,0	68,5	72,0; 138,1–127,6 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 23,3 ( $\text{CH}_3\text{S}$ ); 215,7 ( $\text{C}=\text{S}$ )
(XV, $n=1$ ) А *	101,8	72,5	77,9	34,7	74,6	67,8	
В *	100,4	82,5	72,6	34,6	75,3	67,6	71,6; 138,1–127,1 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )
(XVI) А *	99,4	72,9	76,8	35,5	74,8	68,2	20,7; 170,0 ( $\text{COCH}_3$ )
В *	100,6	83,5	72,9	34,9	75,7	68,2	71,6; 138,3–127,4 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )
(XVII)	100,4	77,5	65,7	33,1	71,5	67,3	71,9; 137,8–127,7 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )
(XVIII)	99,9	74,5	74,7	31,5	70,6	66,9	72,1; 137,2–127,8 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ )

\* Сигналы А относятся к правому, а сигналы В — к левому кольцу соединений (XV,  $n=1$ ) и (XVI).

групп, восстановление боргидридом натрия, ацетонирование и хроматографическая очистка привели с выходом 80% к гекситу (XIX), который может служить C7 — C12-фрагментом амфотерицина В. Окислением по Сверну [25] из него был получен далее альдегид (XX), а обработкой четырехбромистым углеродом и трифенилфосфином в кипящем бензоле [26] — бромид (XXI). Строение соединений (XIX) — (XXI) следует из сопоставления их спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР. Основные различия в спектрах связаны со смещением сигналов атомов 1-С и 2-С, которые вызваны изменением функции при 1-С.



В синтезе C1 — C6-фрагмента амфотерицина В исходным соединением послужил ксантогенат (XIV). Его дезоксигенирование трибутилоловогидридом в присутствии азо(бис-изобутиронитрила) [27] с выходом 83% привело к дидезоксипроизводному (XXII). Оно было ранее описано в работе [28], однако наш способ получения выгодно отличается меньшим числом стадий, высокими выходами на каждой из них и, главное, однозначностью, поскольку ни на одной из стадий не образуются смеси изомеров, что позволяет избежать хроматографического разделения близких по свойствам продуктов. Метанолиз эфира (XXII) проходит легко и приводит к спирту (XXIII). Последний также был получен в связи с синтезом компактина и его аналогов [15–17], однако описанный нами синтез спирта (XXIII) позволяет получить его с лучшим выходом и при меньшем числе стадий.

Из сопоставления структур амфотерицина В и его фрагментов C1 — C6 и C7 — C12 видно, что конденсация соответствующих соединений-фрагментов (XIX) и (XXIII), приводящая к образованию связи C6 — C7 амфотерицина В не должна сопровождаться появлением новых хиральных центров и может быть осуществлена, например, по реакции Виттига с последующим гидрированием двойной связи. При этом синтонами-эквивалентами фрагментов C7—C12 и C1—C6 могут служить соответственно альдегид (XX) и иодид (XXV), полученный из спирта (XXIII) по методу, предложенному в работе [15].

## Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на столике Кофлера. Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР снимали на приборе Bruker WM 250 (растворы в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт — тетраметилсилан,  $\delta$ , J в Гц). Удельное вращение измерено на поляриметре Perkin — Elmer 141 M в  $\text{CHCl}_3$  при 20–23° С. Протекание реакций и контроль чистоты полученных соединений проводили методом ТСХ на силикагеле L (5–40 мкм) с использованием системы бензол — эфир. Зоны обнаруживали опрыскиванием 5% спиртовым раствором  $\text{H}_2\text{SO}_4$  с последующим нагреванием при 150° С. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле Silpearl (20–40 мкм) в градиенте бензол — эфир при избыточном давлении до 1 ат.

*1,6;2,3-Диангидро-4-дезоксид-ликсо-гексопираноза (X)*. К раствору 81 г (0,5 моль) левогликозана (VII) в 250 мл сухого ацетона и 250 мл сухого пиридина прибавляли 142 мл (1,05 моль) бензолсульфохлорида при интенсивном перемешивании с такой скоростью, чтобы температура реакции не превышала 25–30° С. Смесь выдерживали 2 сут при 20° С, разбавляли 0,5 л воды и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 раза по 250 мл). Экстракт промывали водой, 2 н.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , водой и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , фильтровали через слой силикагеля, сушили над  $\text{CaCl}_2$  и декантировали. К полученному раствору при охлаждении прибавляли раствор  $\text{MeONa}$ , приготовленный из 15 г натрия (0,65 моль) и 250 мл метанола, с такой скоростью, чтобы температура не превышала –5° С. После окончания реакции (контроль ТСХ, ~1 ч) смесь разбавляли 0,5 л воды, отделяли слой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×250 мл), экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , фильтровали через слой силикагеля, сушили над  $\text{CaCl}_2$ , фильтровали и концентрировали до объема 0,5 л. К полученному раствору неочищенного оксида (VIII) прибавляли 0,5 л сухого эфира и при 0° С порциями в течение 4–5 ч 19 г (0,5 моль)  $\text{LiAlH}_4$ . Смесь осторожно нагревали до 20° С и затем кипятили 3 ч. После охлаждения осторожно прибавляли 20 мл воды, затем 60 мл 3 н.  $\text{KOH}$  и 20 мл воды и перемешивали до тех пор, пока выпавший осадок полностью не коагулировал. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, фильтрат концентрировали. Из остатка хроматографией на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  выделяли 46 г эпоксида (X), выход 72%, спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР которого был идентичен спектру эталонного образца [29].

*1,6-Ангидро-4-дезоксид-3-О-бензил-β-D-арабино-гексопираноза (XI)*. К раствору 12,8 г (0,1 моль) эпоксида (X) в 50 мл абсолютного эфира прибавляли 21 мл (0,2 моль) бензилового спирта и затем 1,2 мл (0,01 моль)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Смесь выдерживали при 20° С 24 ч (контроль ТСХ), разбавляли 50 мл эфира, промывали водой, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали в вакууме. Остатки бензилового спирта удаляли в вакууме масляного насоса и смесь хроматографировали. Выход спирта (XI) 11,4 г (48%), т. пл. 99–101° С ( $\text{CHCl}_3$  — гексан),  $[\alpha]_D^{20} -128,6^\circ$  (с 1,4), спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР приведен в таблице. Найдено, %: С 65,83; Н 6,71.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 66,10; Н 6,78.

Выход эфира (XV,  $n=1$ ) 1,23 г (6,2%), сироп,  $[\alpha]_D^{22} -143^\circ$  (с 2,0). Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР приведен в таблице.

*1,6-Ангидро-4-дезоксид-3-О-бензил-2-О-ацетил-β-D-арабино-гексопираноза (XII)*. 0,24 г (1 ммоль) спирта (XI) растворяли в 1 мл  $\text{As}_2\text{O}_3$ , прибавляли 1 мл пиридина и через 1 сут 5 мл  $\text{MeOH}$ , упаривали несколько раз с толуолом. Остаток хроматографировали на колонке. Выход ацетата (XII) 0,25 г (90%), сироп,  $[\alpha]_D^{20} -133,5^\circ$  (с 7,7), спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР приведен в таблице, спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 5,45 (1H, д, 1-H,  $J_{1,2}$  1,5); 4,83 (1H, дд, 2-H,  $J_{2,3}$  8,5); 3,88 (1H, ддд, 3-H,  $J_{3,4a}$  7,0;  $J_{3,4b}$  11,0); 2,05–2,18 (1H, м, 4-H); 3,75 (3H, м, 5-H, 6-H<sub>2</sub>); 2,08 (3H, с,  $\text{COCH}_3$ ); 4,58 (2H, дд,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7,28–7,38 (5H, м, Ph).

Ацетат эфира (XVI) получали аналогичным образом из спирта (XV,  $n=1$ ), сироп,  $[\alpha]_D^{23} -165,6^\circ$  (с 1,85); спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР приведен в таблице.

*1,6-Ангидро-4-дезоксид-2,3-ди-О-бензил-β-D-арабино-гексопираноза (XIII)*. 9,34 г (0,04 моль) спирта (XI) растворяли в 20 мл диметилсульфоксида и прибавляли по каплям к 40 мл 1,3 н. раствора диметилнатрия (0,052 моль). Смесь перемешивали при 20° С 1 ч, затем охлаждали до 10° С и прибавляли 6 мл (0,052 моль) бензилхлорида. Через 1 ч реакционную смесь разбавляли 200 мл  $\text{CHCl}_3$ , промывали водой, насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ , упаривали и остаток хроматографировали. Выход эфира (XIII) 12,1 г (93%), сироп,  $[\alpha]_D^{23} -61,7^\circ$  (с 3,66), спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР приведен в таблице.

*1,6-Ангидро-4-дезоксид-3-О-бензил-2-О-метилтиокарбонил-β-D-арабино-гексопираноза (XIV)* и *1,6-ангидро-2,4-дидезокси-3-О-бензил-β-D-эритро-гексопираноза (XXII)*. 1,46 г 50% суспензии  $\text{NaN}$  в масле (0,03 моль) и 20 мг имидазола перемешивали 10 мин в 30 мл тетрагидрофурана, затем прибавляли 7,08 г (0,03 моль) спирта (XI) в 20 мл тетрагидрофурана и перемешивали еще 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 5° С, прибавляли 3,6 мл (0,06 моль)  $\text{CS}_2$  и через 30 мин 4 мл (0,06 моль)  $\text{CH}_3\text{I}$ . Через 30 мин смесь разбавляли 200 мл бензола, промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. По данным ТСХ, в продукте реакции присутствует только ксантогенат (XIV). Часть вещества очищали хроматографией, сироп,  $[\alpha]_D^{20} -73,7^\circ$  (с 3,0), спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 5,62 (1H, д, 1-H,  $J_{1,2}$  2); 5,68 (1H, дд, 2-H,  $J_{2,3}$  8); 4,08 (1H, м, 3-H,  $J_{3,4a}$  6,5;  $J_{3,4b}$  2); 2,15 (1H, м, 4-H,  $J_{4,5}$  13,5;  $J_{4e,5}$  6,5); 1,95 (1H, м, 4-H<sub>a</sub>,  $J_{4a,5}$  2); 4,60 (1H, м, 5-H); 3,75 (2H, м, 6-H<sub>2</sub>); 4,58 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7,30 (5H, м, Ph); 2,56 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{SCS}$ ); спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР приведен в таблице.

9,77 г (0,030 моль) ксантогената (XIV) растворяли в 100 мл толуола и прибавляли 10 г (0,034 моль)  $\text{Vb}_3\text{SnH}$ , к кипящей смеси прибавляли 0,282 г (1,7 ммоль) азо(бис-изобутиронитрила) в 20 мл толуола, кипячение продолжали еще 2 ч, охлаждали, разбавляли 300 мл гексана и фильтровали через слой силикагеля. Силикагель промывали смесью бензол-гексан (1:2) и затем эфиром. эфирный раствор упаривали и остаток хроматографировали. Выход эфира (XXII) 5,5 г (83,3%); т. пл. 38–40° С (эфир-гексан);  $[\alpha]_D^{20}$  –22,2° (с 1,0); спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР: 5,58 (1H, уш. с, 1-H); 2,28 (1H, ддд, 2-H<sub>c</sub>,  $J_{1,2e}$  1,5;  $J_{2,2}$  12,5;  $J_{2e,3}$  6); 1,62 (1H, ддд, 2-H<sub>a</sub>,  $J_{1,2a}$  1,2;  $J_{2a,3}$  9,5); 3,95 (1H, м, 3-H); 2,65 и 1,85 (2H, м, 4-H<sub>2</sub>); 4,60 (1H, м, 5-II); 3,78 (1H, д, 6-H<sub>экзо</sub>;  $J_6$  7); 3,68 (1H, ддд, 6-II<sub>эндо</sub>;  $J_{5,6}$  5); 4,50 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7,30 (5H, м, Ph); спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 101,1 (1-C); 38,7 (2-C); 69,4 (3-C); 36,2 (4-C); 73,0 (5-C); 68,2 (6-C); 70,1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 138,6–127,6 (Ph). Найдено, %: С 70,53; Н 7,42.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 70,90; Н 7,27.

*1,6-Ангидро-4-дезоксид-2-О-бензил-β-D-ксило-гексопираноза (XVII)*. К 180 мл бензильного спирта порциями прибавляли 12 г 50% суспензии NaH в масле (0,25 моль) при интенсивном перемешивании, затем по каплям раствор 14,5 г (0,113 моль) эпоксида (X) в бензильном спирте и нагревали смесь 20 ч при 80° С. Реакционную смесь обрабатывали  $\text{CO}_2$  (сухой лед), разбавляли 400 мл бензола, промывали насыщенным раствором NaCl, упаривали, бензильный спирт отгоняли в вакууме и остаток хроматографировали. Выход гидроксиэфира (XVII) 13,2 г (48,5%), сироп,  $[\alpha]_D^{20}$  –47,0 (с 2,0); спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР приведен в таблице. Из реакционной смеси удалось также выделить 7,3 г (27%) изомерного гидроксиэфира (XI).

*1,6-Ангидро-4-дезоксид-2-О-бензил-3-О-бензолсульфонил-β-D-ксило-пираноза (XVIII)*. 8 г (34 ммоль) гидроксиэфира (XVII) растворяли в 50 мл пиридина, прибавляли 9 мл бензолсульфонилхлорида, смесь выдерживали 14 ч при 20° С, затем разбавляли 200 мл бензола, промывали водой, 2 н.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , водой, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток хроматографировали. Выход бензолсульфоната (XVIII) 8,5 г (67%),  $[\alpha]_D^{25}$  –51,1° (с 1,0), спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР приведен в таблице.

*2,3-Ди-О-бензил-4-дезоксид-5,6-О-изопропилиден-D-арабино-гексит (XIX)*. К раствору 1,467 г (4,5 ммоль) соединения (XII) в 20 мл  $\text{Ac}_2\text{O}$  прибавляли каплю конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и перемешивали при 20° С 15 мин. Раствор охлаждали, разбавляли 30 мл воды, перемешивали 7 ч, экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (3×50 мл), промывали водой, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и упаривали. К раствору остатка в 20 мл метанола прибавляли 20 мл воды и порциями – 2 г  $\text{NaBH}_4$ . Через 2 ч смесь нейтрализовали 2 н. HCl, экстрагировали  $\text{CHCl}_3$ , экстракт промывали водой, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток несколько раз упаривали с толуолом, растворяли в 20 мл сухого ацетона, прибавляли 0,5 г  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , 10 мл 2,2-диметоксипропана, выдерживали при 20° С 10 ч, раствор упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле. Выход гексита (XIX) 1,471 г (80%); сироп,  $[\alpha]_D^{20}$  –1,8° (с 3,0); спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 61,0 (1-C); 79,6 (2-C); 75,7 (3-C); 33,5 (4-C); 72,5+72,1+71,6 (5-C, 2  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 68,7 (6-C); 107,9+26,4+25,1 (>  $\text{CMe}_2$ ); 137,7+138,0+127,7+127,3+127,0 (2Ph).

*2,3-Ди-О-бензил-4-дезоксид-5,6-О-изопропилиден-D-арабино-гексоза (XX)*. К охлажденному до –70° С раствору 0,5 мл (6 ммоль) оксалилхлорида в 10 мл хлористого метилена прибавляли 0,42 мл (20 ммоль) диметиласульфоксида в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и через 10 мин раствор 1 г (2,6 ммоль) гексита (XIX) в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Смесь перемешивали 20 мин, затем обрабатывали 4,3 мл (30 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$ , давали разогреться до 20° С, промывали водой, 2 н.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , снова водой, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке. Выход альдегида (XX) 0,78 г (80%); сироп; спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 202,2 (1-C); 83,6 (2-C); 76,2 (3-C); 34,2 (4-C); 73,0+72,5+72,1 (5-C, 2  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 69,2 (6-C); 108,7+26,8+25,4 (>  $\text{CMe}_2$ ); 137,7–126,6 (2Ph).

*2,3-Ди-О-бензил-1-бром-1,4-дидезокси-5,6-О-изопропилиден-D-арабино-гексит (XXI)*. Раствор 2,1 г (5,4 ммоль) спирта (XIX), 2 г (6 ммоль)  $\text{CBr}_4$  и 1,66 г (6,1 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 20 мл бензола кипятили 5 ч, фильтровали через слой силикагеля, силикагель промывали  $\text{CHCl}_3$ , фильтрат упаривали и остаток хроматографировали. Выход бромида (XXI) 1,10 г (45%); сироп,  $[\alpha]_D^{20}$  –11,0° (с 1,0); спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 31,8 (1-C); 79,9 (2-C); 76,6 (3-C); 33,8 (4-C); 73,3 (5-C); 69,5 (6-C); 72,9 и 72,7 (2  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 136,0–127,9 (2Ph); 108,9+27,0+25,6 (>  $\text{CMe}_2$ ).

*Аномерные метил-3-О-бензил-2,4-дидезокси-D-эритро-гексопиранозиды (XXIII)*. К раствору 2,86 г (13 ммоль) эфира (XXI) в 20 мл метанола прибавляли 0,5 мл хлористого ацетила и выдерживали при 20° С в течение 6 ч. Раствор нейтрализовали 1 мл  $\text{Et}_3\text{N}$  и упаривали досуха, остаток растворяли в 30 мл бензола, фильтровали, упаривали и хроматографировали. Выход смеси аномеров (XXIII) 2,64 г (80%); спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (основной β-аномер): 99,6 (1-C); 30,8 (2-C); 71,4 (3-C); 35,5 (4-C); 71,9 (5-C); 65,4 (6-C); 70,2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 138,3–127,3 (Ph); 56,0 ( $\text{OCH}_3$ ).

*Аномерные метил-3-О-бензил-2,4-дидезокси-6-О-тозил-D-эритро-гексопиранозиды (XXIV)*. К раствору 2,44 г (9,6 ммоль) смеси аномерных гидроксиэфиров (XXIII) в 20 мл пиридина прибавляли 2,85 г (1,5 ммоль) TsCl и выдерживали 14 ч при 20° С. В реакционную смесь прибавляли 20 мл воды, выдерживали 1 ч и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$ . Экстракт промывали водой, 2 н.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , водой, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , снова водой, упаривали и остаток хроматографировали. Выход смеси аномерных тозилатов (XXIV) 3,79 г (96%); спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (в скобках приведен хим. сдвиг для

минорного аномера): 99,5 (98,4) (1-C); 31,2 (32,0) (2-C); 71,3 (3-C); 35,3 (4-C); 68,5 (68,9) (5-C); 71,9 (72,3) (6-C); 70,3 (69,9) ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 21,5 ( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ); 144,7–127,3 (Ph,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

*Аномерные метил-3-О-бензил-2,4,6-тридезоксигидро-6-идо-Д-эритро-гексопиранозиды* (XXV). Раствор 1,01 г (2,5 ммоль) тозилатов (XXIV) и 3 г NaI в 20 мл ацетона кипятили в темноте в атмосфере аргона в течение 24 ч и упаривали. Остаток растворяли в 50 мл  $\text{CHCl}_3$ , промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали и остаток хроматографировали на колонке. Выход иодидов (XXV) 0,51 г (56%); си-роп,  $[\alpha]_D^{20} +43,5$  (с 1,0); спектр  $^1\text{H-NMR}$  соответствует спектру соединения, полученного в работе [15].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hamilton-Miller J. M. T. // *Bacteriol. Revs.* 1973. V. 37. P. 166–196.
2. Cannis P., Avitabile G., Mechlinski W., Schaffner C. P. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1971. V. 93. P. 4560–4564.
3. Floyd D. M., Fritz A. W. // *Tetrahedron Lett.* 1981. V. 22. № 30. P. 2847–2850.
4. Nicolaou K. C., Uenishi J. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982. № 22. P. 1292–1293.
5. Kiyooka S., Sasaoka H., Fujiyama R., Heathcock C. H. // *Tetrahedron Lett.* 1984. V. 25. № 46. P. 5331–5334.
6. Brooks D. W., Palmer J. T. // *Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. № 30. P. 3059–3062.
7. Brooks D. W., Kellogg R. P. // *Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. № 8. P. 4991–4994.
8. Masamune S., Ma P., Okumoto H., Ellingboe J. W., Ito Y. // *J. Org. Chem.* 1984. V. 49. № 15. P. 2834–2837.
9. Masamune S., Kaiho T., Carvey D. S. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1982. V. 104. № 20. P. 5521–5523.
10. Georges M., Tam T. F., Fraser-Reid B. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984. № 16. P. 1122–1123.
11. Liang D., Pauls H. W., Fraser-Reid B. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984. № 16. P. 1123–1125.
12. Williams J. M., McGarvey G. J. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 40. P. 4891–4894.
13. Boschelli D., Takemasa T., Nishitani Y., Masomune S. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 43. P. 5239–5242.
14. Nicolaou K. C., Chakraborty T. K., Daines R. A., Simpkins N. S. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986. № 15. P. 413–416.
15. Yang Y. L., Falk J. R. // *Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. № 42. P. 4305–4308.
16. Prugh J. D., Deana A. A. // *Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. № 3. P. 281–284.
17. Prugh J. D., Rooney C. S., Deana A. A., Ramjit H. G. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 25. P. 2947–2950.
18. Culshaw D., Grice P., Ley S. V., Strange G. A. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 27. P. 5837–5840.
19. Kochetkov N. K., Sviridov A. F., Ermolenko M. S. // *Tetrahedron Lett.* 1981. V. 22. № 43. P. 4315–4318.
20. Cerny M., Pacak J. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1962. V. 27. P. 94–105.
21. Micovic V. M., Mihailovic M. L. // *J. Org. Chem.* 1953. V. 18. № 9. P. 1190–1200.
22. Свиридов А. Ф., Яшунский Д. В., Кочетков Н. К. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1984. № 3. С. 723–725.
23. Свиридов А. Ф., Бердидмбетова Г. Е., Кочетков Н. К. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1982. № 11. С. 2572–2575.
24. Cerny M. // *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1977. V. 34. P. 24–164.
25. Omuro K., Swern D. // *Tetrahedron.* 1978. V. 34. № 11. P. 1651–1660.
26. Anisuzzaman A. K. M., Whistler R. L. // *Carbohydr. Res.* 1978. V. 61. P. 511–518.
27. Barton D. H. R., McCombie S. W. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1975. № 16. P. 1574–1585.
28. Halbych J., Trnka T., Cerny M. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1973. V. 38. № 7. P. 2151–2166.
29. Trnka T., Cerny M., Shmyrina A. Ya., Shashkov A. S., Sviridov A. F., Chizhov O. S. // *Carbohydr. Res.* 1979. V. 76. P. 39–44.

Поступила в редакцию

8.X.1986

После доработки

6.V.1987

## SYNTHETIC STUDIES IN POLYENE MACROLIDE ANTIBIOTICS. I. SYNTHESIS OF C1–C6 AND C7–C12 FRAGMENTS OF AMPHOTERICIN B FROM CARBOHYDRATE PRECURSORS

SVIRIDOV A. F., ROMANOVICH A. Yu., CHIZHOV O. S.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry,  
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Strategy of synthesis of polyene macrolide antibiotic amphotericin B using carbohydrates as starting material is discussed. The C1–C6 and C7–C12 fragments of amphotericin B are synthesised.