



УДК 577.182.66'17

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В РЯДУ ПОЛИЕНОВЫХ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ****2*. СИНТЕЗ МЕТИЛ-4,6-ДИДЕЗОКСИ-2,3-О-ИЗОПРОПИЛИДЕН-
4-С-МЕТИЛ- α -L-МАННОПИРАНОЗИДА****Роланович А. Ю., Чижов О. С., Свиридов А. Ф.***Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва*

Из *L*-рамнозы синтезировали метил-4,6-дидезокси-2,3-О-изопропилиден-4-С-метил- α -*L*-маннопиранозид — ключевое промежуточное соединение на пути к фрагменту С33 — С38 амфотерицина В.

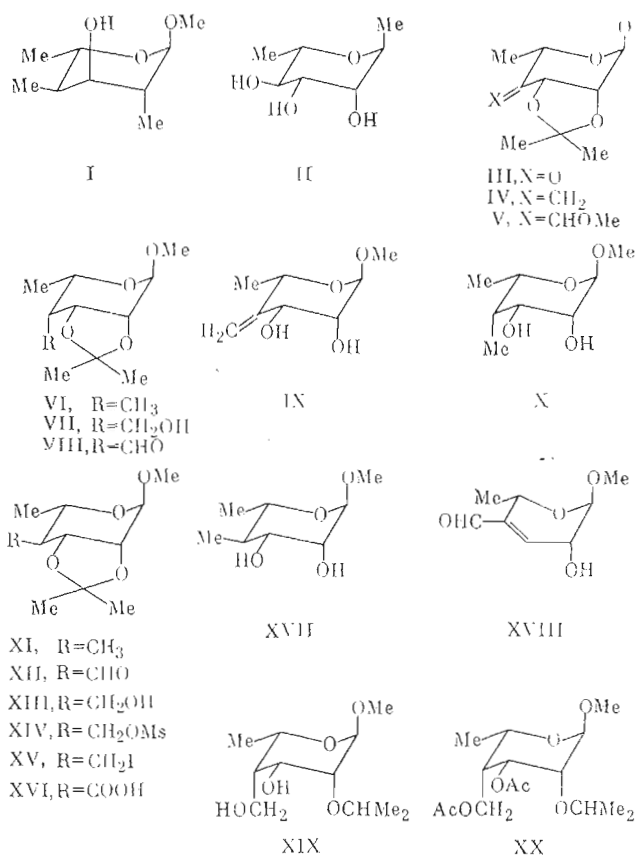
В предыдущем сообщении мы описали синтез С1—С6- и С7—С12-фрагментов амфотерицина В из левоглюкозана [1]. Предметом этой и следующих статей будет синтез хирального соединения (I), отвечающего фрагменту С33—С38, и его стереоизомеров; следует отметить, что синтез этого фрагмента из ахиральных предшественников уже осуществлен [2]. Для превращения исходного метил- α -*L*-рамно-пиранозида (II) в соединение (I), как показывает сопоставление их структур, необходимо заменить: 1) гидроксил при С4 на метил без обращения конфигурации, 2) конфигурацию при С3 на противоположную, 3) гидроксил при С2 на метил без изменения конфигурации. В настоящей работе мы рассматриваем пути решения первой задачи.

Одним из обычных способов синтеза разветвленных сахаров является окисление вторичного гидроксила сахара в кетогруппу, последующая ее замена на метиленовую реакцией с метилентрифенилфосфораном и дальнейшие превращения полученного метиленового производного (см. обзор [3]). Поэтому вначале метил- α -*L*-рамнозид (II) был превращен нами в изопропилиденное производное [4], а затем в известный кетон (III), который ранее получали, например, по методу [5]. Для окисления ацетонида в кетон (III) мы использовали методы Сверна [6] и Кори [7]. Взаимодействие кетона (III) с метилентрифенилфосфораном в кипящем бензоле протекало гладко, но выход метиленового производного (IV) составлял только 60%, что было связано с высокой летучестью этого соединения, обусловливавшей большие потери при выделении. Структура соединения (IV) следует из наличия в его спектрах ЯМР сигналов метиленовых протонов при 4,80 и 5,13 м.д. и олефиновых углеродов при 113 и 144 м.д.

Нетрудно было предсказать заранее, что гидрирование метиленового производного (IV) даст смесь стереоизомеров (VI) и (XI). Из-за экранирующего действия изопропилиденной группы следовало, однако, ожидать преимущественного присоединения водорода со стороны, противоположной этой группе, и, следовательно, образования ненужного аксиального изомера (VI) [8]. Можно было также предположить, что удаление изопропилиденной группы будет способствовать устранению стерических препятствий для адсорбции молекулы на катализаторе «нижней» стороной и образованию необходимого экваториального изомера (XVII). Метанолиз соединения (IV) в присутствии H^+ -формы катионита КУ-2 практически количественно привел к диолу (IX), структура которого была подтверждена отсутствием сигналов протонов и углеродных атомов изо-

* Сообщение 1 см. [1].

пропилиденовой группы в его спектрах ЯМР. Однако при гидрировании соединения (IX) над никелем Ренея был получен только аксиальный изомер (X), конфигурация которого следовала из величин констант спин-спинового взаимодействия $J_{3,4}$ 5 Гц и $J_{4,5}$ 3 Гц.



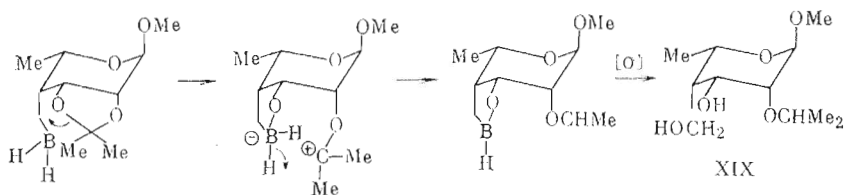
В связи с этим мы предприняли многостадийный стереонаправленный синтез соединения (XI). При гидроборировании метилового производного (IV) с последующим окислением щелочной перекисью водорода был получен с выходом 82% единственный продукт — аксиальный карбинол (VII), на конфигурацию которого указывает величина константы $J_{3,4}$ 4 Гц. Окисление карбинола (VII) реагентом Корн [7] привело к аксиальному альдегиду (VIII) с выходом 81% ($J_{4,5}$ 3,8 Гц, $J_{3,4}$ 6,5 Гц), сладкое превращение которого в экваториальный изомер (XII) ($J_{4,5}$ 9,5 Гц, $J_{3,4}$ 8,8 Гц) было осуществлено обработкой иридином в дихлорметане (1 : 2) при комнатной температуре. Необходимо отметить, что аксиальный альдегид (VIII) при стоянии на воздухе в течение нескольких дней количественно эпитермеризуется и окисляется в кислоту (XVI) ($J_{3,4}$ 9,3 Гц и $J_{4,5}$ 10,2 Гц). Альдегид (XII) был восстановлен алюмогидридом лития с выходом 93% в экваториальный карбинол (XIII) ($J_{3,4}$ 9,4 Гц), который далее был превращен в соответствующий мезитат (XIV) ($J_{3,4}$ 9,5, $J_{4,5}$ 10 Гц) с выходом 95%. При обработке подкисленным калием в ацетоне последний образовал соответствующий подид (XV), который без дальнейшей очистки был восстановлен алюмогидридом лития в эфире. Выход соединения (XI) ($J_{3,4}$ 9 Гц, $J_{4,5}$ 10 Гц) на двух последних стадиях составил 60%, а суммарный выход в этом восьмистадийном синтезе, считая на кетон (III), был 22%.

Попытка синтеза экваториального альдегида (XII) путем обработки кетона (III) трифенилметоксиметиленфосфораном и последующего гидролиза окончилась неудачей: хотя смесь *E*- и *Z*-изомеров непредельных эфиров (V) и образовалась с выходом около 40%, однако все попытки окис-

лотного гидролиза этой смеси приводили только к непределенному альдегиду (XVIII) и с очень низким выходом.

Более удачной оказалась попытка превращения кетона (III) в альдегид (XII) при обработке бис(этилендиоксиборил)метидом лития (реагент Матиссена [9]) с последующим окислением перборатом натрия. Этим способом экваториальный альдегид (XII) был получен с выходом 59%, что позволило сократить число стадий с 8 до 5 и довести суммарный выход соединения (XI) до 31%.

Поскольку альдегиды (VIII) и (XII) крайне неустойчивы к действию кислот, оснований и атмосферного кислорода, казалось желательным найти путь прямого превращения метилового производного (IV) в экваториальный спирт (XIII), минуя стадию приготовления альдегидов. В принципе такую возможность открывает термическая эимеризация органо-боранов [10] в термодинамически более устойчивый изомер. Однако при нагревании продуктов гидроборирования соединения (IV) с последующим окислением щелочной перекисью водорода вместо ожидаемого карбинола (XIII) был выделен только диол (XIX) с выходом 72%. Его структура вытекала из следующих данных: в спектре ^{13}C -ЯМР отсутствовал сигнал кетального углеродного атома изопропилиденовой группы при 108—111 м.д., а в спектре ^1H -ЯМР имелись сигналы O-изопропилильной группы (дублеты при 1,22 и 1,24 м.д. и синглет при 3,84 м.д.). Таким образом, соединение (XIX) образуется из ацетонида (IV) с восстановительным расщеплением диоксоланового цикла. То, что расщеплению подвергается связь кетального углеродного атома с кислородом при C3, следует из сравнительного анализа спектров ^1H -ЯМР диола (XIX) и его ацетата (XX). Так, в ацетате (XX) химический сдвиг 2-Н практически не меняется (δ 3,47 м.д.), а сигнал 3-Н сильно смещается в слабое поле (δ 5,12 м.д.). Наличие оксиметильной группы подтверждается сигналом при 58,3 м.д. в спектре ^{13}C -ЯМР диола (XIX), а ее конфигурация определяется величиной константы $J_{4,5}$ 2,5 Гц для ацетата (XX); в диоле (XIX) $J_{4,5}$ замаскирована сигналами 3-Н, 5-Н, $\text{C}_1\text{H}_2\text{OH}$ и C_1HMe_2 . Возможный механизм расщепления кетальной связи показан на схеме. Подобное восстановительное расщепление кеталей и ацеталей донорами гидрид-иона в присутствии кислот Льюиса хорошо известно [11]. Специфика данного случая состоит в том, что процесс протекает внутримолекулярно (чем объясняется его высокая региоспецифичность), причем органоборан выполняет одновременно и роль кислоты Льюиса, и роль донора гидрид-иона.



Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на блоке Кофлера, оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin - Elmer 141 (США) в хлороформе при 20—25° С. ^1H -ЯМР-спектры измеряли в дейтерохлороформе на приборах BS-467 (60 МГц) (ЧССР) и Bruker WM-250 (ФРГ), спектры ^{13}C -ЯМР — на приборе Bruker WM-250 с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. ТСХ проводили на пластинках с силикагелем L 5/40 мкм (ЧССР), система растворителей указана в каждом конкретном случае. Соединения обнаруживали опрыскиванием 5% H_2SO_4 в этаноле с последующим нагреванием до 150° С. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле L 40/100 мкм и Silpearl 20/40 мкм (ЧССР) с градиентным вымыванием, подобранным для каждого случая. Эфир, тетрагидрофуран, диглим, пиридин предварительно выдерживали над NaOH, эфир и тетрагидрофуран перегоняли затем над LiAlH_4 , а диглим и пиридин — над CaH_2 . Бензол кипятили и перегоняли над натрием. Хлористый метилен промывали конц. H_2SO_4 , затем водой и насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили над CaCl_2 , перегоняли над CaH_2 и сохраняли над молекулярными ситами 4А. Метанол абсолютровали метилатом магния из расчета 10 г Mg на 1 л метанола.

Метил-4,6-дидезокси-2,3-О-изопропилиден-4-С-метилен-α-L-ликсо-гексопиранозид (IV). К суспензии 31 г (86,8 ммоль) трифенилметилфосфонийбромида в 500 мл сухого бензола прибавляли под аргоном 40 мл 2,14 н. раствора бутyllития в гексане (85,6 ммоль), смесь перемешивали 15 мин, затем нагревали до кипения и в течение 2 мин при энергичном перемешивании прибавляли 12,3 г (57,0 ммоль) кетона (III) в 100 мл сухого бензола. Реакционную смесь кипятили еще 5 мин до полного превращения исходного вещества по ТСХ, нагревание прекращали и через 15 мин прибавляли 20 мл ацетона для разложения избытка фосфорана. Смесь перемешивали 30 мин и фильтровали через слой силикагеля, осадок промывали эфиром, фильтраты объединяли и растворители медленно отгоняли с дефлегматором до остаточного объема ~80 мл. Концентрат растворяли в 300 мл смеси пентан – эфир (4:1), отфильтровывали, осадок промывали 100 мл этой же смеси и растворители из фильтрата вновь отгоняли с дефлегматором. Остаток переносили в аппарат для возгонки, оставшиеся растворители удаляли в вакууме водоструйного насоса без нагревания и затем при 50°С/0,1 мм метиленовое производное (IV) выделяли из смеси возгонкой, выход 7,4 г (60,7%), т. пл. 41–42°С; $[\alpha]_D^{25} -79,7^\circ$ (с 1,79); R_f 0,4 (пентан – эфир, 4:1); спектр $^1\text{H-NMR}$ (δ, м. д.): 4,57 (2Н, с+д. 1-Н, 2-Н); 4,98 (1Н, д. 3-Н, $J_{3,2}$ 6,5); 4,26 (1Н, кв, 5-Н, $J_{5,6}$ 7,0); 1,34 (3Н, д. 6-Н); 3,31 (3Н, с, OCH_3); 5,13 (1Н, с)+4,80 (1Н, с) ($\text{CH}_2=\text{C4}$); 1,44 (3Н, с)+1,30 (3Н, с) (CH_2CCH_3); спектр $^{13}\text{C-NMR}$ (δ, м. д.): 96,6 (1-С); 76,1 (2-С); 75,1 (3-С); 144,2 (4-С); 66,7 (5-С); 21,5 (6-С); 55,6 (OCH_3); 110,1 (CH_2CCH_3); 27,2+25,7 (CH_2CCH_3); 113,0 ($\text{CH}_2=\text{C4}$). Найдено, %: С 62,1; Н 8,6. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61,7; Н 8,5.

Метил-4,6-дидезокси-4-С-метилен-α-L-ликсо-гексопиранозид (IX). 0,6 г ацетонида (IV) растворяли в 50 мл сухого метанола и прибавляли 1,5 г катионита КУ-2 (H⁺-форма), предварительно промытого метанолом. Реакцию проводили при перемешивании при 45°С в течение 3 ч. катионит отфильтровывали и после упаривания получали 0,46 г диола (IX) в виде сиропа, выход (98%); $[\alpha]_D^{24} -107,2^\circ$ (с 4,9); R_f 0,18 (бензол – этилацетат, 2:3); спектр $^1\text{H-NMR}$ (δ, м. д.): 4,58 (1Н, с, 1-Н); 3,83 (1Н, уш. с, 2-Н); 4,43 (1Н, уш. с, 3-Н); 4,26 (1Н, кв, 5-Н, $J_{5,6}$ 6,3); 1,37 (3Н, д, 6-Н); 3,40 (3Н, с, OCH_3); 5,27 (1Н, с)+5,10 (1Н, с) ($\text{CH}_2=\text{C4}$); 3,50–3,80 (2Н, м, 2-ОН, 3-ОН); спектр $^{13}\text{C-NMR}$ (δ, м. д.): 101,3 (1-С); 72,0 (2-С); 69,3 (3-С); 147,2 (4-С); 65,6 (5-С); 16,8 (6-С); 55,1 (OCH_3); 108,5 ($\text{CH}_2=\text{C4}$).

Метил-4,6-дидезокси-4-С-метил-α-L-гало-гексопиранозид (X). 0,30 г диола (IX) гидрировали в метаноле над никелем Ренея при 20°С в течение ~30 мин до прекращения поглощения водорода. Реакционную смесь фильтровали через небольшую колонку с силикагелем, упаривали, остаток растворяли в хлороформе и фильтровали еще раз для удаления мелкодисперсного никеля. При упаривании вещество кристаллизуется. Выход хроматографически однородного насыщенного диола (X) 0,28 г (92,3%), т. пл. 83,5–85°С, $[\alpha]_D^{25} -92,1^\circ$ (с 3,48), R_f 0,3 (бензол – этилацетат – метанол, 12:8:1); спектр $^1\text{H-NMR}$ (δ, м. д.): 4,70 (1Н, д, 1-Н, $J_{1,2}$ 2,3); 3,68 (1Н, дд, 2-Н, $J_{2,3}$ 3,8); 3,93 (1Н, дд, 3-Н, $J_{3,4}$ 5,0); 1,80–1,94 (1Н, м, 4-Н); 3,99 (1Н, дк, 5-Н, $J_{5,4}$ 3,0); 1,23 (3Н, д, 6-Н, $J_{6,5}$ 6,5); 3,38 (3Н, с, OCH_3); 1,03 (3Н, д, 4- CH_3 , $J_{\text{CH}_2, 4-\text{H}}$ 7,0); 3,10–3,34 (2Н, м, 2-ОН, 3-ОН); спектр $^{13}\text{C-NMR}$ (δ, м. д.): 100,8 (1-С); 70,8 (2-С); 69,0 (3-С); 38,1 (4-С); 67,3 (5-С); 17,4 (6-С); 54,9 (OCH_3); 8,4 (4- CH_3). Найдено, %: С 54,7; Н 9,4. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 54,6; Н 9,1.

Метил-4,6-дидезокси-2,3-О-изопропилиден-4-С-гидроксиметил-α-L-гало-гексопиранозид (VII). В раствор 3,41 г (1,59 ммоль) ацетонида (IV) в 100 мл сухого тетрагидрофурана, охлажденного до –10°С, в течение 4 ч барботировали в токе аргона 4–5-кратный избыток диборана, полученного из NaBH_4 и I⁻ по методике [12]. Контроль за полнотой протекания реакции осуществляли по ТСХ (исчезновение исходного ацетонида, алкилбораны на старте). К полученному раствору алкилборанов прибавляли 50% водный тетрагидрофуран до полного разложения избыточного диборана, температуру поднимали до 0°С, прибавляли 2 н. NaOH до полного растворения выпавшего осадка и затем 10 мл 30% H_2O_2 . Реакционную смесь выдерживали 2 ч, упаривали, разбавляли 100 мл хлороформа, промывали водой (2×30 мл), раствором FeSO_4 , снова водой, сушили MgSO_4 и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке в системе этилацетат – гексан (1:1). Получали 3,03 г хроматографически однородного кристаллического спирта (VII), выход 81,9%, т. пл. 72,5–73,5°С (бензол – гексан), $[\alpha]_D^{24} -74,3^\circ$ (с 4,7), R_f 0,3 (этилацетат – гексан, 1:1). Спектр $^1\text{H-NMR}$ (δ, м. д.): 4,64 (1Н, д, 1-Н, $J_{1,2}$ 2,0); 4,01 (1Н, дд, 2-Н, $J_{2,3}$ 7,0); 4,53 (1Н, дд, 3-Н, $J_{3,4}$ 4,0); 4,32–4,44 (1Н, м, 4-Н); 4,09 (1Н, дд, 5-Н, $J_{5,4}$ 7,0); 1,34 (6Н, д+с, 6-Н, CH_2CCH_3 , $J_{6,5}$ 7,0); 3,43 (3Н, с, OCH_3); 3,70–3,86 (2Н, м, CH_2OH); 3,82–3,96 (1Н, м, CH_2OH); 1,53 (с, CH_3CCH_3); спектр $^{13}\text{C-NMR}$ (δ, м. д.): 98,9 (1-С); 71,9 (2-С); 74,2 (3-С); 38,4 (4-С); 66,3 (5-С); 17,4 (6-С); 55,3 (OCH_3); 109,1 (CH_2CCH_3); 26,4+24,5 (CH_3CCH_3); 60,4 (CH_2OH). Найдено, %: С 56,8; Н 8,7. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 56,9; Н 8,6.

Метил-4,6-дидезокси-2,3-О-изопропилиден-4-С-формил-α-L-гало-гексопиранозид (VIII). К кипящему раствору 2,00 г (8,62 ммоль) спирта (VII) в 100 мл хлористого метилена при перемешивании в течение 1 ч порциями прибавляли 2,82 г (13,09 ммоль) $\text{C}_5\text{H}_5\text{-N-CrO}_3\text{-HCl}$. Смесь выдерживали 15 мин (до полного исчезновения исходного по ТСХ), охлаждали и выливали в 100 мл сухого эфира. После выпадения осадка смесь фильтровали через небольшой слой силикагеля и упаривали. Получали 1,61 г (81,2%) альдегида (VIII) в виде сиропа (продукт неустойчив, на воздухе окисляется

до кислоты (XVI)), $[\alpha]_D^{24} -70,0^\circ$ (с 8,3); R_f 0,44 (бензол — эфир, 1:1); спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 4,96 (1H, с, 1-H); 4,13 (1H, д, 2-H, $J_{2,3}$ 6,5); 4,56 (1H, дд, 3-H, $J_{3,4}$ 6,5); 2,60–2,70 (1H, м, 4-H); 4,08 (1H, дк, 5-H, $J_{5,4}$ 3,8); 1,23 (3H, д, 6-H, $J_{6,5}$ 6,5); 3,39 (3H, с, OCH_3); 9,80 (1H, д, $J_{\text{CHO}, 4-\text{H}}$ 5,0); 1,40 (3H, с) + 1,32 (3H, с) (CH_3CCH_3); спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): 99,6 (1-C); 73,1 (2-C); 71,4 (3-C); 53,1 (4-C); 63,4 (5-C); 18,7 (6-C); 55,2 (OCH_3); 109,5 (CH_3CCH_3); 25,8+24,8 (CH_3CCH_3); 202,7 (4-CHO).

Метил-4,6-дидезокси-2,3-О-изопропилиден-4-С-оксиметил- α -L-манно-гексопиранозид (XIII). 0,10 г (2,63 ммоль) алюмогидрида лития перемешивали под аргоном 20 мин в 50 мл сухого эфира, раствор профильтровывали и к фильтрату прибавляли 0,80 г (3,5 ммоль) альдегида (XII) в 10 мл сухого эфира в течение 15 мин. Через 15 мин в раствор медленно прибавляли насыщенный раствор NH_4Cl до прекращения выделения водорода. Раствор упаривали, остаток экстрагировали хлороформом, промывали водой, сушили над MgSO_4 и упаривали. Спирт (XIII) получали в виде сиропа, выход 0,75 г (92,9%), $[\alpha]_D^{25} -12,3^\circ$ (с 10,6), R_f 0,3 (бензол — этилацетат, 1:1); спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 4,90 (1H, уш. с, 1-H); 4,03 (1H, дд, 2-H, $J_{2,1}$ 0,5, $J_{2,3}$ 5,0); 4,30 (1H, дд, 3-H, $J_{3,4}$ 9,4); 3,66–3,83 (3H, м, 5-H, 4- CH_2OH); 1,47–1,65 (1H, м, H-4); 1,52 (3H, с, CH_3CCH_3); 3,38 (3H, с, OCH_3); 2,92–2,75 (1H, м, CH_2OH); 1,35 (3H, с, CH_3CCH_3); 1,28 (3H, д, 6-H, $J_{6,5}$ 6,3); спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): 98,4 (1-C); 72,9 (2-C); 74,0 (3-C); 47,2 (4-C); 63,8 (5-C); 18,7 (6-C); 54,7 (OCH_3); 108,9 (CH_3CCH_3); 28,2+26,4 (CH_3CCH_3); 60,4 (4- CH_2OH).

Метил-4,6-дидезокси-2,3-О-изопропилиден-4-С-мезилоксиметил- α -L-манно-гексопиранозид (XIV). К раствору 1,60 г (6,90 ммоль) спирта (XIII) в 30 мл сухого хлористого метилена прибавляли под аргоном раствор 1,06 г (10,5 ммоль) сухого триэтиламина в 5 мл хлористого метилена. Смесь охлаждали до 0°C , прибавляли раствор 0,96 г (8,40 ммоль) метансульфохлаорида в 5 мл хлористого метилена, через 15 мин разбавляли 50 мл хлороформа, промывали водой (5×10 мл), сушили MgSO_4 и упаривали. Мезилат (XIV) получали в виде сиропа, выход 2,03 г (95%); $[\alpha]_D^{24} 0^\circ$ (с 15,0); R_f 0,5 (бензол — этилацетат, 3:2); спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 4,88 (1H, с, 1-H); 4,02 (1H, д, 2-H, $J_{2,3}$ 5,0); 4,17 (1H, дд, 3-H, $J_{3,4}$ 9,5); 1,60–1,72 (1H, м, 4-H); 3,74 (1H, дк, 5-H, $J_{5,4}$ 10,0); 1,27 (3H, д, 6-H, $J_{6,5}$ 6,0); 3,34 (3H, с, OCH_3); 4,29–4,42 (2H, м, 4- CH_2OH); 1,45 (3H, с) + 1,32 (3H, с) (CH_3CCH_3); 3,00 (3H, с, CH_3SO_2); спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): 98,3 (1-C); 73,9 (2-C); 71,2 (3-C); 45,6 (4-C); 63,0 (5-C); 18,3 (6-C); 54,8 (OCH_3); 109,2 (CH_3CCH_3); 28,3+26,3 (CH_3CCH_3); 66,8 (4- CH_2OMs); 37,1 (CH_3SO_2).

Метил-4,6-дидезокси-2,3-О-изопропилиден-4-С-метил- α -L-манно-гексопиранозид (XV). К раствору 1,90 г (6,12 ммоль) мезилата (XIV) в 100 мл сухого ацетона прибавляли 5,10 г (30,7 ммоль) иодида калия, смесь кипятили под аргоном 24 ч, охлаждали, прибавляли 50 мл хлороформа и осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали, растворяли в хлороформе, фильтровали через небольшой слой силикагеля и снова упаривали. Сирообразный остаток тщательно сушили в вакууме, растворяли в 40 мл сухого эфира, прибавляли 0,23 г (6,76 ммоль) алюмогидрида лития, реакционную смесь выдерживали при 20°C в течение 48 ч, избыток алюмогидрида лития разлагали насыщенным раствором NH_4Cl и смесь упаривали. Остаток экстрагировали 50 мл хлороформа, экстракт промывали водой (3×10 мл), сушили MgSO_4 , упаривали и хроматографировали на колонке в системе бензол — эфир, 4:1. Выход ацетонида (XV) 0,79 г (60%), сироп; $[\alpha]_D^{24} 0^\circ$ (с 8,2); R_f 0,36 (бензол — толуол, 3:1); спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 4,90 (1H, уш. с, 1-H); 3,96 (1H, дд, 2-H, $J_{2,1}$ 0,5, $J_{2,3}$ 5,0); 3,77 (1H, дд, 3-H, $J_{3,4}$ 9,0); 1,43–1,60 (1H, м, 4-H); 1,51 (3H, с, CH_3CCH_3); 4,45 (1H, дк, 5-H, $J_{5,4}$ 10,0); 1,20 (3H, д, 6-H, $J_{6,5}$ 6,0); 3,37 (3H, с, OCH_3); 0,94 (3H, д, 4- CH_3 , $J_{\text{CH}_3, 4-\text{H}}$ 6,5); 1,35 (3H, с, CH_3CCH_3); спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): 98,7 (1-C); 74,2 (2-C); 78,1 (3-C); 40,5 (4-C); 67,3 (5-C); 18,6 (6-C); 54,8 (OCH_3); 108,8 (CH_3CCH_3); 28,3+26,5 (CH_3CCH_3); 14,1 (4- CH_3).

Метил-4,6-дидезокси-2,3-О-изопропилиден-4-С-формил- α -L-манно-гексопиранозид (XVI). а) К раствору 2 г альдегида (VIII) в 10 мл сухого хлористого метилена прибавляли 5 мл сухого пиридина, смесь выдерживали при 20°C в течение 5 ч. Время эпимеризации определяли по данным спектроскопии ^1H -ЯМР: образец альдегида (VIII) эпимеризовали в системе дейтерохлороформ — пиридин- d_5 , 2:1, проводя контрольную съемку через каждые 20 мин. Растворители упаривали, сирообразный остаток представлял собой чистый альдегид (XVI), выход количественный; $[\alpha]_D^{24} +0,8^\circ$ (с 12,5); R_f 0,38 (бензол — эфир, 1:1); спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 4,87 (1H, с, 1-H); 4,03 (1H, д, 2-H, $J_{2,3}$ 5,5); 4,55 (1H, дд, 3-H, $J_{3,4}$ 8,8); 2,55 (1H, дд, 4-H); 3,87 (1H, дк, 5-H, $J_{5,4}$ 9,5); 1,30 (3H, д, 6-H, $J_{6,5}$ 6,3); 3,36 (3H, с, OCH_3); 9,77 (1H, д, 4-CHO, $J_{\text{CHO}, 4-\text{H}}$ 2,3); 1,52 (3H, с) + 1,33 (3H, с) (CH_3CCH_3); спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): 99,1 (1-C); 72,3 (2-C); 70,3 (3-C); 59,5 (4-C); 62,1 (5-C); 49,6 (6-C); 55,0 (OCH_3); 109,6 (CH_3CCH_3); 28,0+26,0 (CH_3CCH_3); 201,4 (4-CHO).

б) К раствору 5,9 г (26,11 ммоль) трис(этилендиоксиборил)метана [9] в 60 мл емеси сухого CH_2Cl_2 и сухого тетрагидрофурана (1:1) под аргоном при -78°C по каплям прибавляли 9,15 мл 2,85 н. (26,11 ммоль) раствора бутиллития в гексане. Смесь выдерживали 3 ч при этой температуре, прибавляли раствор 4,00 г (18,52 ммоль) кетона (III) в 10 мл сухого тетрагидрофурана, нагревали до 0°C и выдерживали при этой температуре 1,5 ч. Растворители удаляли в вакууме, прибавляли 50 мл сухого

эфира, тщательно перемешивали и давали отстояться выпавшему осадку. Раствор декаантировали и экстракцию осадка повторяли дважды. Объединенные эфирные экстракты упаривали, прибавляли 40 мл хлористого метилена, 40 мл воды и 4,0 г борной кислоты (буфер), после непродолжительного перемешивания смесь охлаждали до 0°С и небольшими порциями прибавляли $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Полноту окисления контролировали ТСХ. По окончании реакции прибавляли 40 мл хлористого метилена, водную фазу отделяли, органический слой несколько раз промывали водой, сушили CaSO_4 , упаривали и хроматографировали на силикагеле в системе бензол – эфир, 4 : 1. Выход альдегида (XII) 2,51 г (58,9%).

Метил-4,6-дидезокси-2,3-изопропилиден-4-С-карбоксит-α-L-манно-гексопиранозид (XVI). При стоянии на воздухе аксиальный альдегид (VIII) количественно превращается за 5–7 сут в экваториальную кислоту (XVI), т. пл. 174–175°С (бензол), $[\alpha]_D^{24} +4,3^\circ$ (с 5,5); спектр $^1\text{H-NMR}$ (δ, м. д.): 4,96 (1H, с, 1-H); 4,03 (1H, д, 2-H, $J_{2,3}$ 5,3); 4,55 (1H, дд, 3-H, $J_{3,4}$ 9,3); 2,45 (1H, дд, 4-H); 3,85 (1H, дк, 5-H, $J_{5,4}$ 10,2); 1,28 (3H, д, 6-H, $J_{6,5}$ 6,3); 3,39 (3H, с, OCH_3); 8,88 (1H, ш. с, COOH); 1,55 (3H, с); 1,36 (3H, с, CH_3CCH_3); спектр $^{13}\text{C-NMR}$ (δ, м. д.): 98,3 (1-C); 72,9 (2-C); 73,6 (3-C); 53,4 (4-C); 63,4 (5-C); 19,1 (6-C); 54,9 (OCH_3); 109,7 (CH_3CCH_3); 28,1+26,2 (CH_3CCH_3); 178,0 (COOH). Найдено, %: С 53,5; Н 7,3. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 53,6; Н 7,3.

Метил-4,6-дидезокси-2-О-изопропил-4-С-оксиметил-α-L-гало-гексопиранозид (XIX). Реакцию проводили в условиях, аналогичных примененным при получении спирта (VII), но температуру раствора при пропускании диборана поддерживали комнатной, а по окончании пропускания диборана раствор нагревали до 55°С, выдерживали 3 ч, охлаждали до 20°С, обрабатывали как при синтезе спирта (VII) и хроматографировали на колонке в системе бензол – эфир, 1 : 2. Из 1,12 г (5,23 ммоль) метиленового производного (IV) получили 0,91 г диола (XIX); выход 71,6%; т. пл. 91–92°С (бензол); $[\alpha]_D^{24} -36,3^\circ$ (с 2,8), R_f 0,2 (бензол – эфир, 1 : 2); спектр $^1\text{H-NMR}$ (δ, м. д.): 4,70 (1H, д, 1-H, $J_{1,2}$ 4,5); 3,54 (1H, дд, 2-H, $J_{2,3}$ 4,0); 3,76–4,13 (5H, м, 3-H, 5-H, CH_2OH , CH_3CHCH_3); 1,93 (1H, м, 4-H); 1,33 (3H, д, 6-H, $J_{6,5}$ 6,5); 1,23 (6H, д, CH_3CHCH_3 , $J_{\text{спин}} 6,5$); 3,34 (3H, с, OCH_3); 3,08 (1H, д, 3-OH, $J_{\text{OH, 3-H}}$ 9,8); 3,26–3,32 (1H, м, CH_2OH); спектр $^{13}\text{C-NMR}$ (δ, м. д.): 100,1 (1-C); 75,1 (2-C); 72,7 (3-C); 44,4 (4-C); 65,8 (5-C); 17,7 (6-C); 54,5 (OCH_3); 22,7+22,9 (CH_3CHCH_3); 68,3 (CH_3CHCH_3); 58,3 (CH_2OH). Найдено, %: С 56,0; Н 9,5. $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 56,4; Н 9,4.

Метил-3-О-ацетил-4-С-ацетоксиметил-4,6-дидезокси-2-О-изопропил-α-L-гало-гексопиранозид (XX). 0,15 г (0,64 ммоль) диола (XIX) растворяли в 1 мл сухого пиридина и прибавляли 0,5 мл уксусного ангидрида, оставляли на ночь при 20°С, непрореагировавший Ac_2O разлагали метанолом. Раствор упаривали в вакууме с толуолом, остаток хроматографировали на колонке в системе бензол – эфир, 2 : 1. Выход диацетата (XX) 0,20 г (95%), сироп; спектр $^1\text{H-NMR}$ (δ, м. д.): 4,58 (1H, д, 1-H, $J_{1,2}$ 1,8); 3,44–3,51 (1H, м, 2-H); 5,12 (1H, дд, 3-H, $J_{3,2}$ 3,3; $J_{3,4}$ 5,5); 2,07–2,16 (4H, м, 4-H, CH_3COO), 4,03 (1H, дк, 5-H, $J_{5,4}$ 2,5; $J_{5,6}$ 6,5); 1,24 (3H, д, 6-H); 3,34 (3H, с, OCH_3); 4,03–4,56 (2H, м, CH_2OAc); 3,67 (1H, септет, CH_3CHCH_3); 1,45 (6H, дд, CH_3CHCH_3 , $J_{\text{спин}} 5,0$); 2,00 (3H, с, CH_3COO).

ЛИТЕРАТУРА

1. Свиридов А. Ф., Романович А. Ю., Чижов О. С. // Биоорг. химия. 1987. Т. 13. № 12. С. 1665–1671.
2. Brooks D. W., Kellogg R. P. // Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 48. P. 4991–4994.
3. Свиридов А. Ф., Шмырина А. Я., Чижов О. С., Кочетков Н. К. // Биоорг. химия. 1982. Т. 8. № 3. С. 293–325.
4. Jary J., Capek K., Rovar J. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1963. V. 28. № 8. P. 2178–2181.
5. Gunner S. W., Overend W. G., Williams N. R. // Carbohydr. Res. 1967. V. 4. P. 498–504.
6. Omuro K., Swern D. // Tetrahedron. 1978. V. 34. № 11. P. 1651–1660.
7. Corey E. J., Sugys J. W. // Tetrahedron Lett. 1975. № 31. P. 2647–2650.
8. Романович А. Ю., Чижов О. С., Свиридов А. Ф. // Биоорг. химия. 1987. Т. 13. № 12. С. 1678–1680.
9. Matteson D. S., Moody R. J. // J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 6. P. 1091–1095.
10. Lhom J., Ourisson G. // Tetrahedron. 1968. V. 24. № 8. P. 3210–3218.
11. Liptak A., Nanasi P. // Tetrahedron Lett. 1977. № 11. P. 921–924.
12. Biswas K. M., Jackson A. H. // J. Chem. Soc. (C). 1970. № 12. P. 1667–1674.

Поступила в редакцию

8.X.1986

После доработки

6.V.1987

SYNTHETIC STUDIES IN POLYENE MACROLIDE ANTIBIOTICS.

2. SYNTHESIS OF METHYL 4,6-DIDEOXY-2,

3-O-ISOPROPYLIDENE-4-C-METHYL-α-L-MANNOPYRANOSIDE

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

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

The synthesis of methyl 4,6-dideoxy-2,3-O-isopropylidene-4-C-methyl-α-L-mannopyranoside, a key intermediate on the preparation of C33 – C38 fragment of amphotericin B, from L-rhamnose is described.