



УДК 577.182.66'17

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В РЯДУ ПОЛИЕНОВЫХ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ3*. ГИДРИРОВАНИЕ МЕТИЛ-6-ДЕЗОКСИ-2,3-О-ИЗОПРОПИЛИДЕН-4-
МЕТИЛЕН- α -L-ЛИКСО-ГЕКСОПИРАНОЗИДА

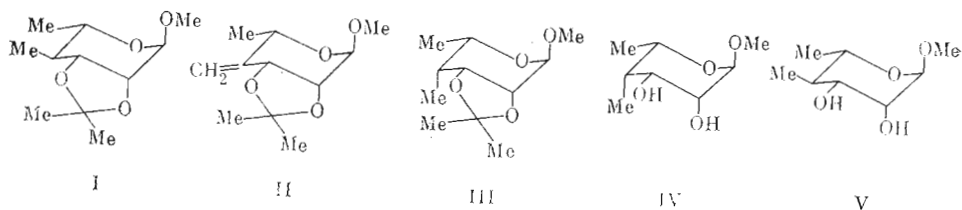
Романович А. Ю., Чижов О. С., Свиридов А. Ф.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва

Найдены условия гидрирования метил-6-дезоксиде-2,3-изопропилиден-4-метилена- α -L-ликсо-гексопиранозиды, при которых метил-4,6-дидезокси-2,3-О-изопропилиден-4-С-метил- α -L-манно-пиранозид, являющийся ключевым промежуточным соединением в синтезе С33—С38-фрагмента амфотерицина В, образуется с выходом 57%.

В предыдущем сообщении этой серии [1] был описан синтез метил-4,6-дидезокси-2,3-О-изопропилиден-4-С-метил- α -L-манно-гексопиранозиды (I), ключевого промежуточного продукта в синтезе С33—С38-фрагмента амфотерицина В, из метиленового производного (II). Вещество (I) по изученным схемам получается с умеренным выходом (не более 31%) и в результате сравнительно большого числа стадий. В связи с этим представлялось целесообразным изучить прямое гидрирование метиленового производного (II). Неблагоприятная стерическая ситуация в молекуле ацетонида (II) способствует преимущественному образованию ненужного аксиального изомера (III), однако подбор условий, при которых экваториальное соединение (I) получалось с выходом, хотя бы сравнимым с его выходом по многостадийной схеме, позволил бы значительно сократить путь к целевому С33—С38-фрагменту и сделать его более доступным.

Руководствуясь этими соображениями, мы исследовали гидрирование метиленацетонида (II) в различных условиях. Продукты реакции анализировали методами газовой хроматографии и ^1H -ЯМР, используя полученный по многостадийной схеме образец вещества (I) в качестве эталона. Результаты проведенных экспериментов представлены в таблице.



Как видно из таблицы, уже первый и особенно третий опыты дали обнадеживающие результаты. Поэтому в дальнейшем мы сосредоточили свое внимание на никеле Ренея, что и позволило в конце концов найти оптимальные условия (опыт 9), а соотношение изомеров (III):(I) довести до 2:3. Следует подчеркнуть, что предварительная обработка катализатора (опыты 4 и 7), замена растворителя (опыт 6) или повышение температуры гидрирования (опыт 8) приводят к худшим результатам. Необходимо отметить также воспроизводимость результатов на различных партиях катализатора.

* Сообщение 2 см. [1].

Гидрирование соединения (II) в различных условиях

| Номер опыта | Катализатор | Растворитель | Температура, °С | Время реакции, мин | Соотношение изомеров (III):(I) |
|-------------|----------------------------------|--------------|-----------------|--------------------|--------------------------------|
| 1 | 5% Pd/C | Метанол | 20 | 15 | 5* |
| 2 | Никеля борид | » | 20 | 90 | 22 |
| 3 | Никель Ренея | » | 20 | 15 | 2,5 |
| 4 | Никель Ренея + ZrSO ₄ | » | 20 | 60 | 22 |
| 5 | Никель Ренея | Бензол | 20 | 60 | 1,3 |
| 6 | » | Гексан | 20 | 45 | 5 |
| 7 | » | Бензол | 20 | 60 | 20** |
| 8 | » | » | 50 | 60 | 1*** |
| 9 | » | » | 5 | 120 | 0,66*** |

* ГЖХ показывает присутствие неидентифицированных побочных продуктов.

** Катализатор тщательно промыт бензолом для удаления метанола.

*** Без атмосферы водорода, избыток катализатора.

Таким образом, вопреки неблагоприятному прогнозу путем подбора условий гидрирования удалось найти метод получения ключевого промежуточного соединения (I) из доступного метиленового производного (II) в одну стадию с удовлетворительным выходом. Некоторые трудности были связаны с разделением изомерных ацетонидов (I) и (III). Хроматография на силикагеле позволила получать в чистом виде лишь менее подвижный изомер (III) в тех случаях, когда он сильно преобладал в реакционной смеси. Однако смесь спиртов (IV) и (V), полученных метанолизом изопропилиденовых производных (I) и (III) в присутствии КУ-2 (H⁺-форма), легко поддавалась хроматографическому разделению, в результате чего изомеры (IV) и (V) были выделены в индивидуальном виде.

Экспериментальная часть

Катализаторы Pd/C [2], борид никеля [3] и никель Ренея [4] получали по методам, описанным в литературе. Никель Ренея хранили под слоем метанола. Опыты 1–7 проводили в атмосфере водорода, а в опытах 8 и 9 гидрирование осуществляли за счет водорода, сорбированного катализатором. В опыте 4 ZrSO₄ (100 мг) растворяли в метаноле, прибавляли 1 г никеля Ренея, встряхивали 20 мин и вносили метилен (II). Процесс гидрирования контролировали газовой хроматографией на приборе ЛХМ 8 МД при 170°С на колонке длиной 3 м, заполненной 15% Carbowax 20 М на хроматоне N-AW-DMCS. Спектры ¹H-ЯМР и ¹³C-ЯМР измеряли на приборе WM-250 Bruker (растворы в CDCl₃, внутренний стандарт – тетраметилсилан δ, J в герцах). Удельное вращение измеряли на поляриметре Perkin – Elmer 141 М при 24°С. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. ТСХ проводили на силикагеле L (5–40 мкм), система растворителей указана в каждом конкретном случае. Соединения обнаруживали окислением 5% H₂SO₄ в этаноле с последующим нагреванием до 150°С. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле L (40–100 мкм, ЧССР).

Метил-4,6-дидезокси-2,3-О-изопропилиден-4-С-метил-α-L-гало-гексопиранозид (III) и метил-4,6-дидезокси-2,3-О-изопропилиден-4-С-метил-α-L-манно-гексопиранозид (I). К раствору 3,20 г (15,0 ммоль) метиленацетонида (II) в 400 мл бензола при 5°С порциями при интенсивном перемешивании прибавляли свежеприготовленный никель Ренея. Через каждые 20 мин проводили контроль газовой хроматографией и добавляли новую порцию катализатора. Через 2 ч после израсходования ~15 г катализатора реакционную смесь отфильтровывали через небольшой слой силикагеля и фильтрат упаривали. Получали 3,07 г смеси ацетонидов (I) и (III) в соотношении 3 : 2 по данным ГЖХ и ЯМР. Данные ¹H- и ¹³C-ЯМР для ацетонида (III) определяли по результатам опытов 2 и 4, где содержание изомера (I) было минимальным: спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 4,65 (1H, д, 1-H, J_{1,2} 2,3), 3,92–4,02 (2H, дл+дк, 2-H, 5-H, J_{3,4} 7,0), 4,31 (1H, дд, 3-H J_{3,2} 7,0, J_{3,4} 4,3), 2,23 (1H, м, 4-H), 1,30 (3H, д, 6-H, J_{5,6} 6,8), 3,43 (3H, с, ОСН₃), 1,03 (3H, д, 4-СН₃, J_{СН₃, 4-Н} 7,4), 1,52 (3H, с), 1,33 (3H, с, СН₃ССН₃); спектр ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): 99,3 (1-С), 74,8 (2-С), 74,9 (3-С), 32,0 (4-С), 68,5 (5-С), 17,6 (6-С), 55,6 (ОСН₃), 109,4 (СН₃ССН₃), 26,6+25,1 (СН₃ССН₃).

Идентификацию ацетонида (I) осуществляли сравнительным анализом спектров ¹H- и ¹³C-ЯМР смеси ацетонидов (I)+(III) со спектрами индивидуальных соединений (III) и (I) (см. работу [1]).

Метил-4,6-дидезокси-4-С-метил-α-L-гало-гексопиранозид (IV) и метил-4,6-дидезокси-4-С-метил-α-L-манно-гексопиранозид (V). К раствору 2,5 г смеси ацетонидов (I) и (III) в 150 мл сухого метанола прибавляли около 2 г КУ-2 (H⁺-форма), предвари-

тельно высушенного в вакууме. Смесь перемешивали 2 ч при 40°С, катюнит отфильтровывали, промывали 50 мл этанола и объединенные фильтраты упаривали. Остаток хроматографировали в системе бензол – этилацетат – метанол (12 : 8 : 1). Выделяли 0,74 г диола (IV) (36,5%) и 1,10 г диола (V) (54,2%) соответственно, R_f 0,31 и 0,24 (бензол – этилацетат – метанол, 12 : 8 : 1); физико-химические характеристики соединения (IV) приведены в работе [1]; диол (V) имеет т. пл. 99–100,5°С (эфир – гексан); $[\alpha]_D^{24} -39,3^\circ$ (с 7,0); спектр $^1\text{H-NMR}$ (δ , м. д.): 4,64 (1H, д, 1-Н, $J_{1,2}$ 1,7), 3,68 (1H, м, 2-Н), 3,04–3,50 (3H, м, 3-Н, 5-Н, OH), 1,55 (1H, м, 4-Н), 1,27 (3H, д, 6-Н, $J_{6,5}$ 6,5), 2,99 (3H, с, OCH₃), 0,91 (3H, д, 4-CH₃, $J_{\text{CH}_3, 4-\text{H}}$ 7,0), 3,93 (1H, м, OH); спектр $^{13}\text{C-NMR}$: 102,3 (1-С), 70,2 (2-С), 71,6 (3-С), 39,7 (4-С), 69,9 (5-С), 13,4 (6-С), 8,5 (4-CH₃), 54,4 (OCH₃). Найдено, %: С 54,5, Н 9,1. С₈Н₁₆О₄. Вычислено, %: С 54,6, Н 9,1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романович А. Ю., Чижов О. С., Свиридов А. Ф. // Биоорг. химия. 1987. Т. 13. № 12. С. 1672–1677.
2. Mazingo R. // Org. Syn., Coll. 1955. V. 3. P. 685–690.
3. Brown C. A., Brown H. C. // J. Amer. Chem. Soc. 1963. V. 85. № 7. P. 1005–1006.
4. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. М.: Мир, 1970. Т. II. С. 434–435.

Поступила в редакцию

8.X.1986

После доработки

6.V.1987

SYNTHETIC STUDIES IN POLYENE MACROLIDE ANTIBIOTICS.

3. HYDROGENATION OF METHYL 6-DEOXY-2,

3-O-ISOPROPYLIDENE-4-METHYLENE- α -L-LYXOHHEXOPYRANOSIDE

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

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

Experimental conditions of hydrogenation of the title compound are found (excess of Raney catalyst in benzene solution, 5°С, 2h) to afford methyl 4,6-dideoxy-2,3-O-isopropylidene-4-C-methyl- α -L-mannopyranoside, the key intermediate in the synthesis of C33 – C38 fragment of amphotericin B, with the yield as high as 57%.