



УДК 543.422.25:547.458.057:577.114.012

СИНТЕЗ И СПЕКТРЫ ЯМР МЕТИЛ-3-О-(*D*-  
МАННОПИРАНОЗИЛ- И *L*-РАМНОПИРАНОЗИЛ)-  
 $\beta$ -*D*-ТАЛОПИРАНОЗИДОВНифантьев Н. Э., Мамля С. С., Шашков А. С.,  
Кочетков Н. К.*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского  
Академии наук СССР, Москва*

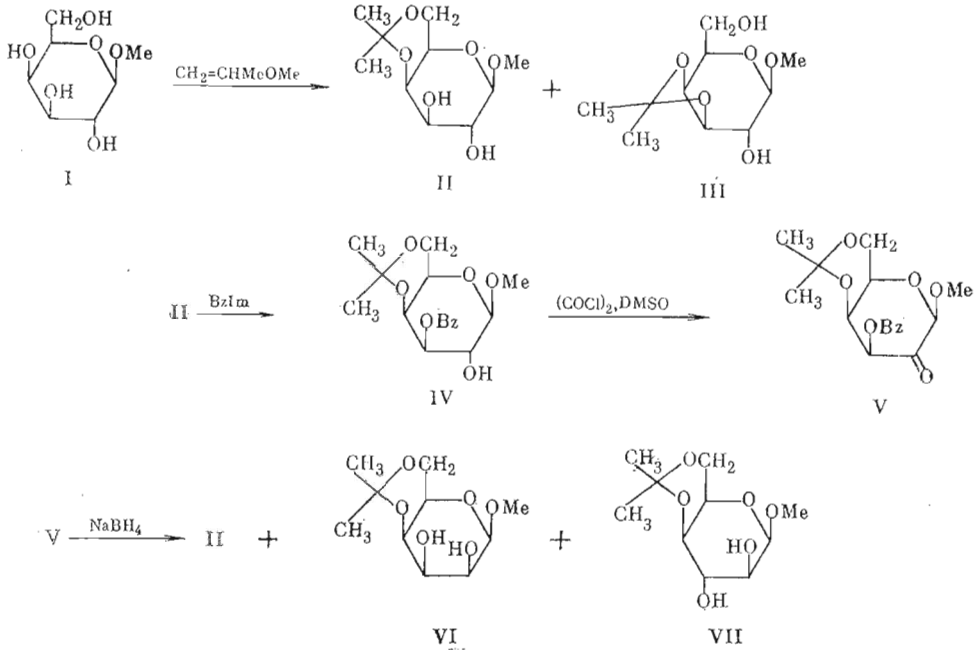
Стереоселективным гликозильрованием метил-2,4,6-три-*O*-ацетил- $\beta$ -*D*-талопиранозидов и последующим удалением ацильных защитных групп получены 1,2-*цис*- и 1,2-*транс*-связанные метил-3-*O*-(*D*-маннопиранозил- и *L*-рамнопиранозил)- $\beta$ -*D*-талопиранозиды. Для указанных дисахаридов получены спектры  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, из которых определены спектральные  $\alpha$ - и  $\beta$ -эффекты гликозильрования талозы по  $\text{O}3$ . Исходное моногидроксильное производное талозы синтезировали из метил- $\beta$ -*D*-галактопиранозидов по схеме, включающей обращение конфигурации при  $\text{C}2$ .

Эффекты замещения в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР используются для определения конфигурации пираноз в составе дисахаридного фрагмента олиго- или полисахарида [1]. Достаточно полно изучена зависимость эффектов от конфигурации пираноз для случаев, когда в гликозильрованной пиранозе оба атома углерода, соседние с участвующим в образовании межзвеньевой связи ( $\beta$ -агликоновые углероды), несут экваториальные заместители, а также для случаев, когда один из таких атомов несет экваториальный, а другой — аксиальный заместители. В дисахаридах с 1-3-связанной талопиранозой реализуется до сих пор не изученная ситуация, когда оба  $\beta$ -агликоновых углерода имеют аксиальные заместители. Подобные дисахаридные фрагменты уже обнаружены в составе природных полисахаридов [2, 3], поэтому задача установления закономерностей в изменении эффектов гликозильрования в зависимости от структуры гликозильрующей пиранозы становится актуальной в практическом аспекте. С целью выявления этих спектральных закономерностей нами синтезированы дисахариды (XXVI) — (XXIX) и изучены их спектры  $^{13}\text{C}$ -ЯМР. Отметим, что в соединениях (XXVI) — (XXIX) варьируются конфигурация 1-3-гликозидной связи и конфигурация гликозильрующего сахара.

Наиболее удобным путем получения требуемых дисахаридов (XXVI) — (XXIX) представлялось стереонаправленное 1,2-*транс*- и 1,2-*цис*-гликозильрование избирательно защищенного производного метил- $\beta$ -*D*-талопиранозидов (X) по  $\text{O}3$ . В качестве гликозил-акцептора в этих реакциях мы использовали метил-2,4,6-три-*O*-ацетил- $\beta$ -*D*-талопиранозид (XVI), синтезированный из метил- $\beta$ -*D*-галактопиранозидов (I) [4] по схеме, включающей обращение конфигурации при атоме  $\text{C}2$ . Сначала галактозид (I) действием метилизопропенилового эфира в присутствии  $\text{TsOH}$  [5, 6] был превращен в 4,6-ацетонид (II) (схема 1). В этой реакции наблюдалось также образование небольшого количества 3,4-изопропилиденового производного (III). Бензоилированием с помощью бензоилимидазола из диола (II) далее был получен бензоат (IV) с выходом 91%. На наличие бензоильной группы в соединении (IV) именно при  $\text{O}3$  указывает более слабый сигнал  $\text{H}3$  в спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР (табл. 1) по сравнению с сигналом  $\text{H}2$ .

Спирт (IV) далее окисляли действием комплекса  $\text{DMSO}$ -оксалилхлорид [7], а образующуюся в результате этого улозу (V) затем восстанавливали и дебензоилировали при обработке боргидридом натрия в изопропанол. В результате была получена смесь галакто-, тало- и идопроизвод-

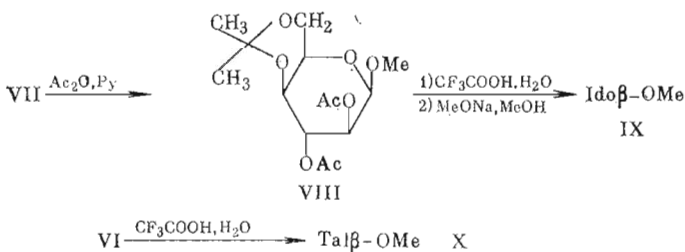
Схема 1



ных (II), (VI) и (VII) (схема 1). При восстановлении улозы (V) соотношение выходов галакто- и талопродуктов (II) и (VI) составляло 60:21,4. Однако синтезированного талозида (VI) оказалось достаточно для получения необходимых количеств целевых дисахаридов (XXVI) — (XXIX). Образование побочного идозида (VII) (выход 2,5%) протекало, вероятно, через стадию енолизации улозы (V), в процессе которой возможно обращение конфигурации при C3.

Строение ацетонидов (VI) и (VII) установлено с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР и подтверждено химическими превращениями. Величины констант спин-спинового взаимодействия ( $K_{\text{ССВ}}$ )  $J_{\text{C}_1, \text{H}_1}$  (158,7 Гц в обоих случаях) в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР продуктов (VI) и (VII) и вицинальных  $K_{\text{ССВ}}$   $^3J_{\text{H}, \text{H}}$  в спектрах  $^1\text{H}$ -ЯМР (с учетом данных спектра галактозида (II)) свидетельствовали о  $\beta$ -D-тало-конфигурации в первом соединении и  $\beta$ -D-идо-конфигурации во втором. В спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР талозида (VI), полученном в сухом дитерохлороформе, сигналы H2 и H3 дополнительно расщеплены на протонах свободных OH-групп. Таким образом, изопропилиденная группа в соединении (VI) находится, как это и ожидалось, при O4 и O6. По данным спектра  $^1\text{H}$ -ЯМР идозида (VII) нельзя было определить положение изопропилиденной группы, как это было сделано в случае талозида (VI), так как сигнал H3 перекрывается с сигналом H6a. Поэтому ацетонид (VII) ацетилированием ацетангидридом в пиридине был превращен в диацетат (VIII) (схема 2). Более слабополюное положение сигналов H2 и H3 по сравнению с сигналами H4, H6a и H6b в спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения (VIII) подтверждает то, что изопропилиденная группа в нем, а следовательно, и в диоле (VII) расположена при O4 и O6.

Схема 2



Данные спектров <sup>1</sup>H-ЯМР метилгликозидов (II)–(IV), (VI)–(VIII), (XII)–(XIV) и (XVI) в CDCl<sub>3</sub>

## 1) Химические сдвиги, δ, м. д.

Соединение	H1	H2	H3	H4	H5
(II)	4,01д	3,60дд	3,51дд	4,08дд	3,27ддд
(III)	4,13д	3,55дд	4,11дд	4,18дд	3,88ддд
(IV) *	4,28д	4,07дд	5,01дд	4,46дд	3,44ддд
(VI)	4,27д	3,83ддд	3,59дд	4,16ддд	3,29ддд
(VII)	4,68д	3,62ддд	4,05т	3,92ддд	3,68ддд
(VIII)	4,62д	4,78ддд	5,03т	3,76ддд	3,54ддд
(XII) **	4,23ус	*	3,33т	*	3,49ут
(XIII) **	4,25д	3,76ддд	3,41т	5,40ддд	3,72дт
(XIV)	4,37д	3,90ддд	3,77т	5,27ддд	3,78дт
(XVI)	4,49д	5,30ддд	4,01дд	5,20ддд	3,87дт

Соединение	H <sub>6a</sub>	H <sub>6b</sub>	OCH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>
(II)	3,85дд	4,01дд	3,47	1,37; 1,39	
(III)	3,85дд	4,01дд	3,57	1,35; 1,52	
(IV) *	3,97дд	4,08дд	3,57	1,36; 1,43	
(VI)	4,03дд	4,12дд	3,60	1,46(×2)	
(VII)	4,02дд	4,11дд	3,60	1,45; 1,46	
(VIII)	3,99дд	4,08дд	3,53	1,39; 1,43	
(XII) **	4,40д	4,40д	3,55		2,07
(XIII) **	4,26д	4,26д	3,50		2,03; 2,07
(XIV)	4,20д	4,20д	3,58		2,04; 2,13
(XVI)	4,27д	4,27д	3,56		2,07; 2,15; 2,17

\* C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: 7,36–7,50 м. д. (3H) и 8,00–8,13 м. д. (2H). \*\* CH<sub>2</sub>Ph: 4,50д и 4,67д (<sup>2</sup>J 11,8 Гц), 4,80д и 4,96 д (<sup>2</sup>J 10,8 Гц); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: 7,20–7,50 м. д. (10H). \*\*\* 3,90–3,97 м. д., 2H, H2 и H4.  
 \*\* CH<sub>2</sub>Ph: 4,42д и 4,67д (<sup>2</sup>J 12,0 Гц), 4,72д 4,93д (<sup>2</sup>J 12,2 Гц); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: 7,16–7,47 м. д. (10H).

## 2) Константы спин-спинового взаимодействия (J), Гц

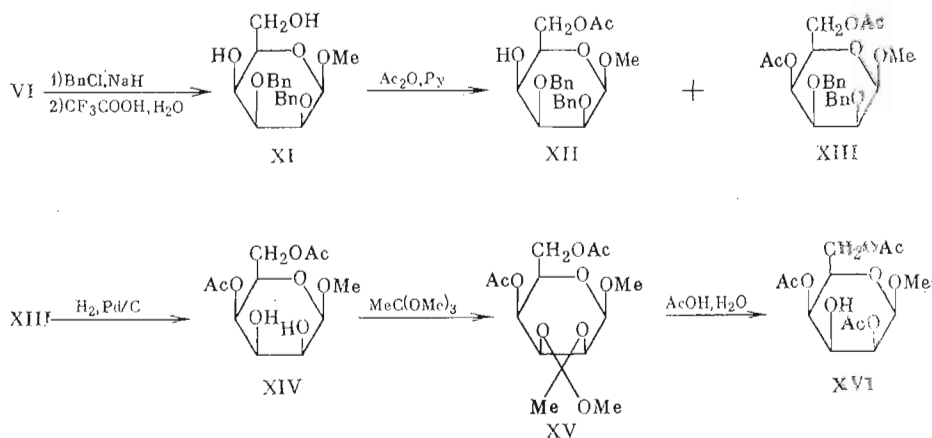
Соединение	J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3</sub>	J <sub>3,4</sub>	J <sub>4,5</sub>	J <sub>5,6a</sub>	J <sub>5,6b</sub>	J <sub>6a, 6b</sub>	J <sub>2,4</sub>
(II)	7,1	9,5	3,4	<1	1,6	2,0	12,5	
(III)	8,1	7,2	5,5	2,0	4,0	8,5	12,6	
(IV)	7,6	10,1	3,7	1,0	1,6	2,0	13,0	
(VI)	1,1	3,2	3,5	<1	1,6	2,1	12,5	<1
(VII)	1,0	3,0	3,0	<1	1,6	1,9	12,5	0,7
(VIII)	1,3	2,9	2,9	2,0	1,8	2,4	13,0	0,8
(XII)	<1	2,7	2,7	<1	6,5	6,5	0	
(XIII)	1,1	3,1	3,1	1,6	6,4	6,4	0	<1
(XIV)	1,2	3,5	3,5	1,4	6,1	6,1	0	<1
(XVI)	1,4	3,1	3,1	1,6	6,1	6,1	0	<1

Для подтверждения *идо*-конфигурации соединения (VIII) помимо вицинальных КССВ <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> были привлечены данные по КССВ <sup>3</sup>J<sub>C,H</sub>. С целью их получения были сняты спектры двумерной J-δ-спектроскопии, позволяющей найти малые КССВ данного протона с углеродами [8]. В эксперименте с облучением протона H3 найдена большая трансoidная КССВ <sup>3</sup>J<sub>H3,C1</sub> (5,7 Гц), а с облучением протона H2 — трансoidная КССВ <sup>3</sup>J<sub>H2,C4</sub> (4,3 Гц). Это доказывает экваториальную ориентацию обоих протонов в пиранозном цикле.

Дополнительным подтверждением *тало*- и *идо*-конфигурации в соединениях (VI) и (VIII) служило превращение их в свободные метилгликозиды (X) и (IX) (схема 2), величины удельных вращений которых совпали с литературными данными (см. «Экспериментальную часть»).

В продолжение синтеза моногидроксильного производного (XVI) бензилированием соединения (VI) и последующим кислотным гидролизом был получен диол (XI) (схема 3), ацетилирование которого уксусным ангидридом в пиридине при 20°С в течение 17 ч привело к смеси моно- и диацетата (XII) и (XIII) в соотношении ~6:1. Их строение установлено с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H-ЯМР. Интересной особенностью соединений (XII) и (XIII) является несколько более высокая подвижность спирта (XII), чем его ацетата (XIII), при хроматографии на силикагеле в системе толуол (или бензол) — этилацетат. Исчерпывающее ацетилирование спирта (XII), находящегося в смеси с соединением (XIII), удалось провести при нагревании при 50°С с ацетангидридом и пиридином в присутствии 4-диметиламинопиридина. Каталитическим гидрогенолизом на Pd/C полученный дибензиловый эфир (XIII) был далее переведен в диол (XIV). Последний действием триметилортоацетата в присутствии TsOH превращали в циклический ортоэфир (XV), кислотный гидролиз которого проходил с региоселективным высвобождением экваториальной OH-группы при C3 и приводил, таким образом, к целевому моногидроксильному производному (XVI). Наличие в этом соединении свободной гидроксильной группы при C3 подтверждает более сильнопольное положение в спектре ПМР (табл. 1) сигнала H3, чем сигналов H2, H4 и обоих H6.

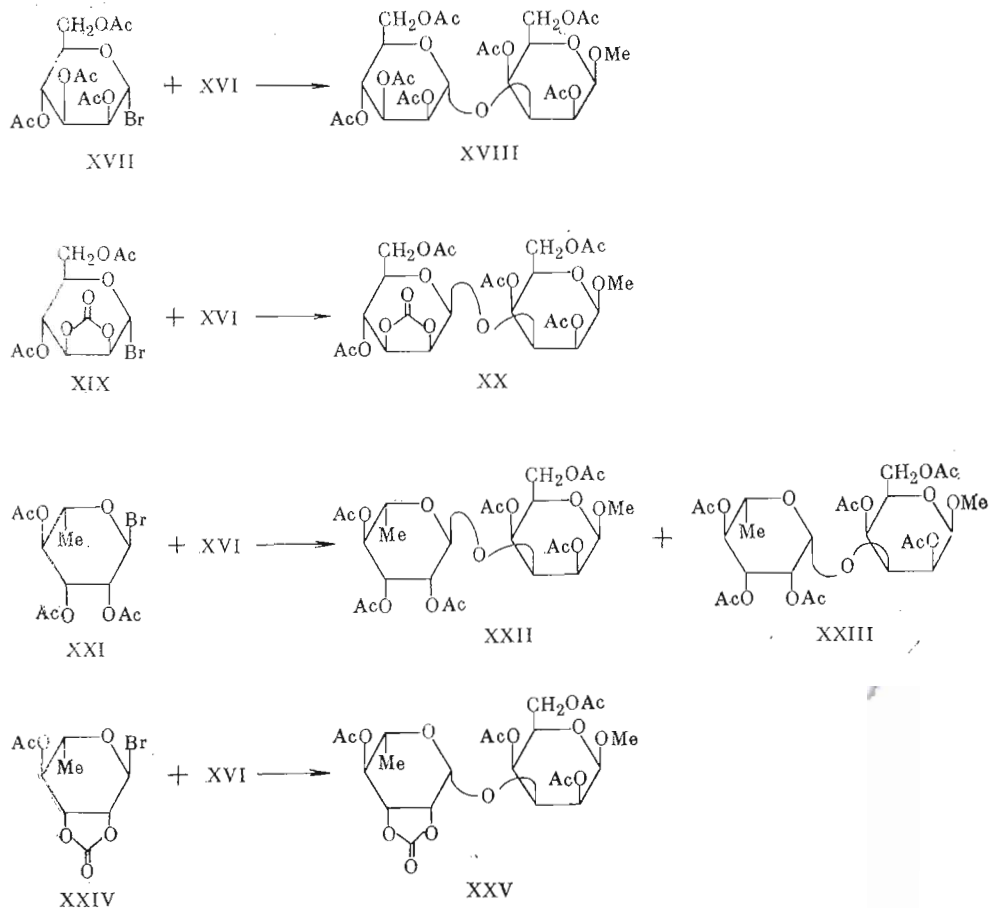
Схема 3



Следующим этапом в синтезе целевых дисахаридов (XXVI) — (XXIX) было гликозилирование спирта (XVI). Синтез 1,2-*транс*-связанных гликозилалозидов был проведен по реакции Гельфериха, а именно конденсацией ацетобромманнозы (XVII) и ацетобромрамнозы (XXI) со спиртом (XVI) в присутствии цианида и бромида ртути (II) в ацетонитриле (схема 4). Первая из этих реакций стереоспецифично привела к образованию дисахаридов (XVIII), а во второй помимо основного продукта (XXII) наблюдалось также некоторое образование побочного 1,2-*цис*-связанного дисахаридов (XXIII). На  $\beta$ -конфигурацию рамнозы в последнем соединении указывает малая величина  $K_{\text{ССВ}} J_{\text{H1}', \text{H2}'}$ , составляющая <1 Гц.  $\alpha$ -Конфигурацию маннозного и рамнозного аномерных центров в дисахаридов (XVIII) и (XXII) подтверждают величины константы  $J_{\text{C1}', \text{C2}'}$  в спектрах <sup>13</sup>C-ЯМР этих соединений, равные 173 Гц.

При получении 1,2-*цис*-связанных дисахаридов (XXVII) и (XXIX) нами использованы методы  $\beta$ -D-маннозилирования [6, 9, 10] и  $\beta$ -L-рамнозилирования [11], в которых в качестве гликозил-доноров применяются ацетилгалогенозы (XIX) и (XXIV), имеющие несочаствующую 2,3-O-карбонильную группу, а в качестве промотора — окись серебра. Взаимодействием бромидов (XIX) и (XXIV) со спиртом (XVI) дисахариды (XX) и (XXV) получены с выходами 18 и 61% соответственно. При сравнении этих величин видно, что рамнозилбромид (XXIV) является более эффективным гликозилирующим агентом, чем маннозилбромид (XIX).

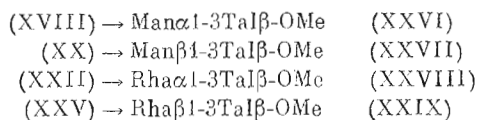
Схема 4



На основании данных спектров  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (табл. 2) нельзя было однозначно подтвердить  $\beta$ -конфигурацию маннозного и рамнозного аномерных центров в соединениях (XX) и (XXV). Так, величины КССВ  $J_{\text{C}1',\text{H}1'}$  в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР дисахаридов (XX) (173,3 Гц) и (XXV) (176,0 Гц) имели более высокие значения, чем обычно наблюдаемые для  $\beta$ -гликозидов. Это свидетельствовало о возможности наличия в соединениях (XX) и (XXV)  $\alpha$ -гликозилталозной связи.  $\beta$ -Конфигурация маннозного и рамнозного аномерных центров в дисахаридах (XX) и (XXV) была нами подтверждена в дальнейшем на основании данных спектров ЯМР дезацилированных производных (XXVII) и (XXIX). Завышение значений КССВ  $J_{\text{C}1',\text{H}1'}$  в спектрах соединений (XX) и (XXV) по сравнению с обычно наблюдаемыми для  $\beta$ -гликозидов величинами, видимо, является следствием искажения креслообразной конформации маннозного и рамнозного пиранозных циклов, вызванного наличием циклической 2,3-О-карбонильной группировки.

Дезацилированием соединений (XVIII), (XX), (XXII) и (XXV) действием метилата натрия в метаноле были получены целевые свободные дисахариды (XXVI)–(XXIX) (схема 5).

Схема 5



Строение их однозначно следовало из данных спектров  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (табл. 3, 4). Так, более слабополюное положение сигналов С3 талозы

Химические сдвиги (м. д.) и константы  
в спектрах  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР защищенных  
(XXII) и (XXV)

Соединение	Остаток			
		H1	H2	H3
(XVIII)	Tal	4,48д	5,40ддд	3,97г
	Man	5,01д	5,12дд	5,10дд
(XX)	Tal	4,50д	5,52ддд	4,28г
	Man	5,27д	4,74дд	4,82дд
(XXII)	Tal	4,45д	5,37ддд	3,95г
	Rha	4,91д		5,01-5,13м
(XXV)	Tal	4,46д	5,46ддд	4,10г
	Rha	5,20д	4,72дд	4,76дд

$\text{OCH}_3$	$\text{COCH}_3$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$
3,57	1,93-	1,4	3,6	3,6	1,4	6,4	6,4
	2,25	1,2	3,0	8,4	9,6	2,4	4,6
3,56	2,02-	1,2	3,6	3,6	1,5	6,4	6,4
	2,27	3,1	8,8	6,0	10,5	2,4	4,9
3,56	1,93-	1,3	3,6	3,6	1,6	5,8	6,7
	2,23	1,5				6,0	
3,53	2,01-	1,2	3,5	3,5	1,5	6,5	6,5
	2,18	3,0	8,6	6,0	10,2	6,1	

в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, чем сигналов C2, C4 и C6, свидетельствовало о наличии в дисахаридах (XXVI)–(XXIX) 1-3-гликозилталоидной связи. Конфигурации аномерных центров устанавливали по величинам  $K_{\text{ССВ}}$   $J_{\text{C1',H1'}}$  и  $J_{\text{C1',H1'}}$ .

На заключительном этапе нашей работы были определены спектральные  $\alpha$ - и  $\beta$ -эффекты гликозилирования. Эффекты в остатках талопиранозы рассчитывали как разность химических сдвигов соответствующих атомов углерода в метилталопиранозиде (X) и его остатках в составе дисахаридов (XXVI)–(XXIX). Эффекты для C1' манно- и рамнопиранозы рассчитаны при сравнении спектров дисахаридов и свободных сахаров с той же конфигурацией гликозидного центра, приведенных в работе [12].

Как видно из сопоставления эффектов гликозилирования (табл. 5), для определения относительной абсолютной конфигурации в дисахаридных фрагментах с 3-О-замещенной талозой в качестве гликозилированной пиранозы характеристическими являются только  $\beta$ -эффекты для C2 и C4. При наборе структурных факторов  $\alpha, D-D$  и  $\beta, L-D$  наблюдаются малые по абсолютной величине отрицательные эффекты для C2 и большие ( $\sim -3$  м.д.) для C4. При альтернативном наборе [1] –  $\beta, D-D$  и  $\alpha, L-D$  – картина обратная. Для  $\alpha$ -эффектов для C3 видна тенденция увеличения их при  $\beta$ -конфигурации гликозилирующей пиранозы, как и в случаях гликозилированных по O3 манно- и галактопираноз [1].

Подробное экспериментальное и теоретическое изучение конформаций синтезированных дисахаридов является предметом дальнейших исследований.

### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на столике Кофлера. Оптические вращения измеряли на поляриметре А1-ЕПН (СССР) при  $20 \pm 2^\circ \text{C}$ . Спектры  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР получены на спектрометре Bruker AM-300 (ФРГ). Спектры защищенных производных снимали в дейтерохлороформе с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта, спектры ЯМР соединений (IX), (X) и (XXVI)–(XXIX) – в  $^2\text{H}_2\text{O}$ , причем при съемке спектров  $^1\text{H}$ -ЯМР в качестве внутреннего стандарта

спин-спинового взаимодействия (Гц)  
дисахаридов (XVIII), (XX),  
в  $\text{CDCl}_3$

Н-ЯМР				
	H4	H5	H6 <sub>a</sub>	H6 <sub>b</sub>
	5,27ддд	3,83дт	4,24дд	4,33дд
	5,32дд	4,10ддд	4,15дд	4,26дд
	5,49ддд	3,94дт	4,27д	4,27д
	5,80дд	3,87ддд	3,95дд	4,48дд
	5,30ддд	3,90дт	4,27дд	4,32дд
		~3,98	1,24(×3)	
	5,30ддд	3,82дт	4,23д	4,23д
	5,49дд	3,72дк	1,24(×3)	
Спектр $^{13}\text{C}$ -ЯМР				
	$J_{6a, 6b}$	$J_{2,4}$	C1	$J_{C1, H1}$
	11,2	0,6	100,2	156,2
	12,6		95,7	173,0
	0	<1	100,1	153,8
	12,4		90,0	173,3
	11,1	0,6	100,1	156,0
			95,0	173,0
	0	<1	100,4	159,0
			90,9	176,0

применяли натрий-4,4-диметил-4-силантансульфонат, а при съемке спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР — метанол (δ 50,15 м. д. относительно тетраметилсилана).

Дихлорметан промывали конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , водой, сушили  $\text{CaCl}_2$  и перегоняли над  $\text{CaH}_2$ . Хлороформ сушили  $\text{CaCl}_2$  и перегоняли над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Диметилформамид сушили KOH и затем дважды перегоняли над  $\text{CaH}_2$  при 20–30 мм рт. ст. (температура бани 50–55° С). Ацетонитрил перегоняли над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и далее над  $\text{CaH}_2$ . Диметилсульфоксид сушили KOH и перегоняли над  $\text{CaH}_2$ . Для всех опытов использовали свежеперегнаные растворители.

Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel-60 (Merck), вещества обнаруживали опрыскиванием 50–70%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  с последующим нагреванием при 150° С. Системы растворителей для ТСХ: метанол — этилацетат, 1:19 (А); метанол — хлороформ, 1:9 (Б); этилацетат — толуол, 1:1 (В); этанол — хлороформ, 1:19 (Г); бензол — ацетон, 7:3 (Д). Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле L40/100 мкм (ЧССР), используя градиентное элюирование от этилацетата к метанолу (система Е) или от бензола к этилацетату (система Ж).

*Метил-4,6-О-изопропилиден-β-D-галактопиранозид (II)*. К смеси 10 г (51,5 ммоль) метил-β-D-галактопиранозид (I) [4], 100 мг абс. диметилформамида и 20 мг безводной *n*-толуолсульфокислоты при охлаждении водой со льдом прибавляли 7,3 мл (89 ммоль) метилизопропилового эфира (Fluka), перемешивали около 5 ч до полного растворения и оставляли на 17 ч при 3° С. К раствору прибавляли 0,4 мл пирридина, концентрировали в вакууме и из остатка кристаллизацией из 75 мл этилацетата с 75 мл гептана выделяли 9 г 4,6-ацетонида (II). Из маточного раствора колоночной хроматографией (система Е) выделяли еще 2,02 г соединения (II) и 0,48 г 3,4-О-изопропилиденового производного (III). Соединение (II): выход 91%, т. пл. 160–162° С,  $[\alpha]_D^{25}$  –29,2° (с 1,0, хлороформ) и –16,6° (с 1,0, этанол),  $R_f$  0,16 (А) и 0,40 (Б). Лит. данные [13]: т. пл. 161–163° С (этилацетат — эфир),  $[\alpha]_D^{25}$  –17° (с 0,7, этанол). Соединение (III): выход 4%, т. пл. 125–127° С (этилацетат — гексан),  $[\alpha]_D^{25}$  +16,7° (с 0,6, хлороформ) и +19,1° (с 0,7, вода),  $R_f$  0,33 (А). Лит. данные [14]: т. пл. 132–134° С (ацетон — эфир — этилацетат),  $[\alpha]_D^{25}$  +21° (с 1,1, вода).

*Метил-3-О-бензоил-4,6-О-изопропилиден-β-D-галактопиранозид (IV)*. К раствору 3,40 г (50,0 ммоль) имидазола (Fluka) в 50 мл сухого хлороформа при перемешивании по каплям за 20 мин прибавляли 2,88 мл (24,8 ммоль) бензоилхлорида в 15 мл сухого хлороформа. Смесь перемешивали 30 мин, фильтровали в колбу с 5,62 г (24 ммоль) диола (II) и полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли 150 мл хлороформа, промывали 100 мл насыщенного водного раствора соды и водой. Органический слой отделяли, фильтровали через слой ваты, концентрировали и из остатка колоночной хроматографией (система Ж) выделяли 7,40 г монобензоата (IV). Выход 91%,

Данные спектров  $^1\text{H}$ -ЯМР дисахаридов (XXVI)–(XXIX), талозида (X) и идозида (IX) ( $^2\text{H}_2\text{O}$ ,  $70^\circ\text{C}$ )

1) Химические сдвиги,  $\delta$ , м. д.

Соединение	Оста-ток	H1	H2	H3	H4	H5	H6 <sub>a</sub>	H6 <sub>b</sub>	ОСН <sub>2</sub>
(IX)		4,78д	3,74дт	4,03т	3,72ддд	4,04ддд	3,84дд	3,89дд	3,58
(X)		4,51д	3,98дт	3,77т	3,88дт	3,63ддд	3,82дд	3,89дд	3,60
(XXVI)	Tal	4,54д	4,10дд	3,84т	4,10дд	3,63ддд	3,83дд	3,87дд	3,60
	Man	5,12д	4,07дд	3,95дд		3,73 <sub>м</sub>		3,79 <sub>м</sub>	
(XXVII)	Tal	4,50д	4,13дт	3,97т	4,06дт	3,64ддд	3,81дд	3,91дд	3,58
	Man	4,89д	4,09дд	3,68дд	3,61т	3,38ддд	3,74дд	3,92дд	
(XXVIII)	Tal	4,49д	4,14дт	3,76т	3,94дт	3,63ддд	3,74дд	3,86дд	3,57
	Rha	5,02д	4,04дд	3,88дд	3,46т	3,79дк	1,27д		
(XXIX)	Tal	4,53д	4,13дт	3,93т	4,05дт	3,61ддд	3,82дд	3,90дд	3,60
	Rha	4,89д	4,09дд	3,63дд		3,42 <sub>м</sub>	1,32д		

2) Константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ ), Гц

Соединение	Оста-ток	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{1,5}$	$J_{5,6_a}$	$J_{5,6_b}$	$J_{6_a, 6_b}$	$J_{1,4}$
(IX)		1,8	4,6	4,6	2,6	5,2	7,0	12,0	0,9
(X)		1,2	3,4	3,4	1,2	4,6	7,4	11,7	1,2
(XXVI)	Tal	1,2	3,5	3,5	1,0	4,6	7,4	11,8	
	Man	1,9	3,6	8,9					
(XXVII)	Tal	1,2	3,2	3,2	1,2	4,5	7,5	11,8	1,2
	Man	1,1	3,0	9,0	9,0	6,4	2,6	12,4	
(XXVIII)	Tal	1,2	3,1	3,1	1,2	4,4	7,4	11,8	1,2
	Rha	1,9	3,6	9,8	9,8	6,4			
(XXIX)	Tal	1,2	3,1	3,1	1,2	4,6	7,5	11,7	1,2
	Rha	1,1	3,4	9,7		6,2			

Таблица 4

Данные спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР дисахаридов (XXVI)–(XXIX), талозидов (VI) и (X) и идозидов (VII) и (VIII) в  $^2\text{H}_2\text{O}$  при  $40^\circ\text{C}$

Соединение	Оста-ток	Химический сдвиг, м. д.						ОСН <sub>2</sub>	КССВ, Гц $J_{\text{C1, H1}}$
		C1	C2	C3	C4	C5	C6		
(VI) *		101,8	70,9	68,9	68,6	66,9	62,7	57,1	158,7
(VII) *		100,0	69,8	69,8	68,8	66,4	63,2	57,1	158,7
(VIII) *		98,6	66,7	69,5	64,9	66,7	62,5	57,0	
(IX)		101,6	70,8	71,0	69,8	76,6	62,6	58,0	163,6
(X)		102,7	71,9	69,4	70,1	77,0	62,3	58,0	161,1
(XXVI)	Tal	102,6	71,2	74,5	66,8	76,9	62,3	58,0	158,7
	Man	98,9	71,2	71,5	67,9	73,9	62,2		170,9
(XXVII)	Tal	102,6	69,5	75,8	69,7	76,8	62,2	58,1	158,7
	Man	99,1	71,9	74,0	68,0	77,5	62,2		158,7
(XXVIII)	Tal	102,8	68,9	74,2	69,6	77,1	62,3	58,1	158,7
	Rha	99,3	71,4	71,3	73,2	70,4	17,8		170,9
(XXIX)	Tal	102,5	71,4	75,3	67,4	76,9	62,3	58,1	161,1
	Rha	98,6	72,0	73,7	73,2	73,4	17,9		161,1

\* Спектр получен в  $\text{C}^2\text{HCl}_2$ .

т. пл.  $133\text{--}135^\circ\text{C}$  (эфир – гексан),  $[\alpha]_D +52,3^\circ$  (с 0,9, хлороформ),  $R_f$  0,30 (В). Найдено, %: С 60,42; Н 6,66.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 60,35; Н 6,55.

Метил-4,6-О-изопропилиден-β-D-галопиранозид(VI). К раствору 2 мл (22,9 ммоль) оксалилхлорида (Merck) в 45 мл абс. дихлорметана в атмосфере сухого аргона при  $-60^\circ\text{C}$  и при перемешивании за 7 мин по каплям прибавляли раствор 3 мл (41 ммоль) абс. диметилсульфоксида в 7 мл абс. дихлорметана и перемешивали 10 мин при  $-60^\circ\text{C}$ . К полученной смеси за 5 мин при перемешивании прибавляли 6,05 г (17 ммоль) спирта (IV), перемешивали 15 мин, за 5 мин прибавляли



Эффекты гликозилирования в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР 3-О-гликозильных производных метил- $\beta$ -D-галопиранозида (XXVI)–(XXIX)

Соединение	Набор определяющих структурных факторов*	$\alpha$ -Эффекты гликозилирования		$\beta$ -Эффекты гликозилирования	
		C1'	C3	C2	C4
(XXVI)	$\alpha$ , D-D	3,9	5,0	-0,6	-3,3
(XXIX)	$\beta$ , L-D	4,0	5,8	-0,4	-2,7
(XXVII)	$\beta$ , D-D	4,5	6,3	-2,3	-0,4
(XXVIII)	$\alpha$ , L-D	4,3	4,8	-2,9	-0,5

\* До дефиса — аномерная и абсолютная конфигурация гликозилирующей пиранозы, после дефиса — абсолютная конфигурация гликозилированной пиранозы (галопиранозы) (см. [1]).

7 мл (50,4 ммоль) сухого триэтиламина. Переменивали 5 мин, охлаждение снимали, разбавляли 50 мл воды и 50 мл хлороформа. Органический слой отделяли, а водный экстрагировали  $2 \times 10$  мл хлороформа. Экстракты объединяли, промывали 50 мл 1 М водной соляной кислоты, водным раствором соды и водой, концентрировали, а остаток упаривали с 30 мл изопропилового спирта. Полученная в результате улоза (V) имеет  $R_f$  0,22–0,31 (B) (удлинение пятна происходит, видимо, из-за гидратации кетогруппы) и проявляется на пластинках для ТСХ серым цветом после опрыскивания серной кислотой и нагревания. Подвижности соединений (IV) и (V) при ТСХ совпадают, но было видно, что полученный продукт не содержит спирта (IV), который проявляется коричневым цветом. Улозу (V) растворяли в 50 мл изопропилового спирта, прибавляли 1 г боргидрида натрия, переменивали 1 ч при  $20^\circ\text{C}$  и затем нагревали 3,5 ч при  $60^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь концентрировали, прибавляли 10 мл хлороформа и  $\sim 10$  г силикагеля L100/160 мкм (ЧССР) и перемишляли до окончания выделения пузырей. Полученную суспензию наносили на колонку с силикагелем L100/160 мкм и, элюируя системой метанол — хлороформ (1:9), выделяли  $\sim 3,5$  г смеси производных (II), (VI) и (VII). Из полученной смеси двумя последующими хроматографиями на силикагеле L40/100 мкм при градиентном элюировании от хлороформа к метанолу и в системе E выделяли 0,85 г талозида (VI), 2,38 г (выход 60%) галактозида (II) и 0,1 г идозида (VII). Соединение (VI): выход 21,4%, т. пл.  $134$ – $136^\circ\text{C}$  (этилацетат — гексан),  $[\alpha]_D -63,8^\circ$  (с 1,3, хлороформ),  $R_f$  0,20 (A) и 0,57 (B). Найдено: %: C 51,35; H 7,75.  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 51,27; H 7,75. Соединение (VII): выход 2,5%, т. пл.  $125$ – $127^\circ\text{C}$  (этилацетат — гексан),  $[\alpha]_D -83,6^\circ$  (с 3,1, хлороформ),  $R_f$  0,42 (A) и 0,53 (B).

*Метил-2,3-ди-О-ацетил-4,6-О-изопропилиден- $\beta$ -D-идопиранозид (VIII)*. Раствор 92 мг (0,39 ммоль) диола (VII) в 3 мл пиридина и 1,0 мл ацетангидрида выдерживали 72 ч при  $20^\circ\text{C}$ , прибавляли 2 мл метанола, через 10 мин разбавляли 20 мл хлороформа и промывали водой ( $4 \times 20$  мл). Органический слой концентрировали, упаривали с толуолом ( $4 \times 3$  мл) и получали 121 мг диацетата (VIII), выход количественный, т. пл.  $176$ – $178^\circ\text{C}$  (этилацетат — гексан),  $[\alpha]_D -72,3^\circ$  (с 0,58, хлороформ),  $R_f$  0,35 (B).

*Метил- $\beta$ -D-идопиранозид (IX)*. Раствор 110 мг (0,35 ммоль) ацетонида (VIII) в 2 мл 90% трифторуксусной кислоты выдерживали 20 мин при  $20^\circ\text{C}$ , упаривали и снова упаривали три раза со смесью 3 мл хлороформа и 3 мл толуола. Продукт далее деацетилировали в условиях синтеза дисахарида (XXVI) (см. ниже) и получали 60 мг идозида (IX), выход 89%,  $[\alpha]_D -45,7^\circ$  (с 0,72, вода). Лит. данные [15]:  $[\alpha]_D -48,5^\circ$  (с 1,39, вода).

*Метил- $\beta$ -D-галопиранозид (X)*. Раствор 12 мг (0,051 ммоль) ацетонида (VI) в 1 мл 90% трифторуксусной кислоты выдерживали 20 мин при  $20^\circ\text{C}$ , упаривали и еще раз упаривали с водой ( $3 \times 1$  мл) и получали 9,9 мг талозида (X), выход количественный,  $[\alpha]_D -28,8^\circ$  (с 0,55, вода). Лит. данные [16]:  $[\alpha]_D -28,5^\circ$  (с 1,5, вода).

*Метил-2,4,6-три-О-ацетил- $\beta$ -D-галопиранозид (XVI)*. К раствору 700 мг (3 ммоль) диола (VI) в 5 мл абс. диметилформамиде прибавляли 200 мг ( $\sim 6$  ммоль) 80% суспензии гидрида натрия в минеральном масле (Merck), перемишляли 20 мин и при охлаждении водой со льдом прибавляли 0,73 мл (6,4 ммоль) бензилхлорида. Перемишляли 10 мин, избыток гидрида натрия разлагали 1,5 мл метанола, выливали в 50 мл воды и экстрагировали  $5 \times 20$  мл хлороформа. Экстракт промывали  $2 \times 200$  мл воды и концентрировали. Полученный дибензилловый эфир ( $R_f$  0,35 (B)) растворяли в 4 мл 90% трифторуксусной кислоты, выдерживали 20 мин при  $20^\circ\text{C}$ , упаривали с толуолом ( $3 \times 4$  мл) и получали диол (XI),  $R_f$  0,17 (B). Диол (XI) ацетилировали действием 3 мл ацетангидрида в 5 мл пиридина при  $20^\circ\text{C}$  в течение 17 ч. Прибавляли 5 мл метанола и через 20 мин упаривали 3 раза с 12 мл смеси толуол — этанол — гептан (2:1:1). Из остатка грубой колоночной хроматографией (система Ж) выделяли продукт с  $R_f$  0,71 (B), представляющий собой смесь соединений (XII) и (XIII) ( $\sim 6:1$ ), имеющих  $R_f$  0,33 и 0,28 (этилацетат — толуол, 1:2). Полученную смесь деацетилировали 3 мл ацетангидрида в 5 мл пиридина

при 50° С в течение 13 ч в присутствии 5 мг 4-диметиламинопипридина, прибавляли 5 мл метанола, через 20 мин разбавляли 100 мл хлороформа и промывали 0,5 М водной соляной кислотой, насыщенным водным раствором соды (2×100 мл) и водой (2×100 мл). Полученный диацетат (XIII) (~1,2 г) подвергали каталитическому гидрогенолизу на 70 мг 10% Pd/C в 50 мл этанола при 37° С в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтр концентрировали. Полученный диол (XIV) ( $R_f$  0,06 (B) и 0,25 (Г)) растворяли в 10 мл абс. ацетонитрила, прибавляли 5 мл триметилортоацетата и 10 мг TsOH·H<sub>2</sub>O, затем перемешивали 20 мин при 20° С (образующееся 2,3-О-(1-метокси)этилиденовое производное (XV) имеет  $R_f$  0,23 (B) и 0,57 (Г)). К реакционной смеси прибавляли 7 мл 80% водной уксусной кислоты, перемешивали 20 мин, выливали в 100 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×30 мл). Экстракт промывали водой, водным раствором соды, снова водой, фильтровали через слой ваты и концентрировали. Из остатка колоночной хроматографии (система Ж) выделяли 0,72 г триацетата (XVI), выход 75% (считая на ацетонид (VI)), т. пл. 114–116° С (этилацетат – гексан),  $[\alpha]_D -51,6^\circ$  (с 1,0, хлороформ),  $R_f$  0,13 (B), 0,27 (Г). Найдено, %: С 48,93; Н 6,35. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>. Вычислено, %: С 48,75; Н 6,29. Спектры ПМР промежуточных продуктов (XI)–(XIV) и соединения (XVI) приведены в табл. 1.

*Метил-2,4,6-три-О-ацетил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-маннопиранозил)-β-D-галопиранозид (XVIII)*. К раствору 100 мг (0,31 ммоль) спирта (XVI), 177 мг (0,7 ммоль) цианида ртути и 10 мг бромиды ртути в 2,6 мл абс. ацетонитрила в атмосфере сухого аргона при перемешивании за 3 ч прибавляли раствор 290 мг (0,7 ммоль) ацетобромманнозы (XVII) в 5 мл ацетонитрила. Перемешивали 1 ч, разбавляли 70 мл хлороформа и 50 мл насыщенного водного раствора бромиды калия, органический слой отделяли, промывали раствором бромиды калия (2×40 мл) и водой (2×40 мл), а затем концентрировали. Из остатка колоночной хроматографией (система Ж) выделяли 150 мг дисахарида (XVIII), выход 75%, пена,  $[\alpha]_D +12,1^\circ$  (с 1,2, хлороформ),  $R_f$  0,14 (B).

*Метил-2,4,6-три-О-ацетил-3-О-(4,6-ди-О-ацетил-2,3-О-карбонил-β-D-маннопиранозил)-β-D-галопиранозид (XX)*. К смеси 130 мг (0,4 ммоль) спирта (XVI), 500 мг (2,16 ммоль) окиси серебра, 1 г молекулярных сит 3 А и 5 мл абс. дихлорметана в атмосфере сухого аргона при перемешивании за 2 ч прибавляли раствор 530 мг (1,5 ммоль) маннозилбромиды (XIX) [6] в 5 мл дихлорметана. Перемешивали 20 ч при 20° С, фильтровали через слой силикагеля (2×1 см), силикагель промывали 30 мл системы Г. Фильтрат концентрировали и из остатка колоночной хроматографией при градиентном элюировании от бензола к ацетону выделяли 170 мг фракции с  $R_f$  0,28–0,35 (Д), рехроматографией которой смесью гептан – этилацетат (градиент от 50 до 100% этилацетата) выделяли 43 мг дисахарида (XX), выход 18%, пена,  $[\alpha]_D -47,0^\circ$  (с 2,0, хлороформ),  $R_f$  0,10 (B), 0,32 (Д) и 0,16 (этилацетат – гептан, 3 : 1).

*Метил-2,4,6-три-О-ацетил-3-О-(2,3,4-три-О-ацетил-α-L-рамнопиранозил)-β-D-галопиранозид (XXII)*. В условиях синтеза дисахарида (XVIII) из 77 мг (0,24 ммоль) спирта (XVI) и 175 мг ацетобромманнозы (XXI) в присутствии 125 мг (0,5 ммоль) цианида ртути и 10 мг бромиды ртути получали 100 мг дисахарида (XXII) и 26 мг его смеси с β-рамнозилизомером (XXIII) в соотношении 2 : 3 (ПМР). Соединение (XXII): выход 70%, пена,  $[\alpha]_D -58,6^\circ$  (с 2,0, хлороформ),  $R_f$  0,29 (B).

*Метил-2,4,6-три-О-ацетил-3-О-(4-О-ацетил-2,3-О-карбонил-β-L-рамнопиранозил)-β-D-галопиранозид (XXV)*. В условиях синтеза дисахарида (XX) из 130 мг (0,4 ммоль) спирта (XVI) и 240 мг (0,8 ммоль) рамнозилбромиды (XXIV) [11] в присутствии 500 мг окиси серебра и 1 г молекулярных сит получали 130 мг дисахарида (XXV), который выделяли колоночной хроматографией при элюировании системой Ж. Соединение (XXV): выход 61%, пена,  $[\alpha]_D +8,0^\circ$  (с 1,0, хлороформ),  $R_f$  0,17 (B), 0,45 (Г).

Данные спектров <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР защищенных дисахаридов (XVIII), (XX), (XXII) и (XXV) приведены в табл. 2.

*Метил-3-О-(α-D-маннопиранозил)-β-D-галопиранозид (XXVI)*. Полученный дисахарид (XVIII) растворяли в 5 мл абс. метанола, прибавляли 1 мл 1 М раствора метилата натрия в метаноле и выдерживали 20 ч при 20° С. Раствор деионизовали катионитом КУ-2 (H<sup>+</sup>), фильтровали, упаривали и еще раз упаривали с 3 мл воды. Остаток растворяли в 1 мл воды, фильтровали через патрон SEP-PAK C-18 (Waters), патрон промывали 10 мл воды. Фильтрат концентрировали и получали 69 мг дисахарида (XXVI), выход 84%,  $[\alpha]_D +48,6^\circ$  (с 1,9, вода).

*Метил-3-О-(β-D-маннопиранозил)-β-D-галопиранозид (XXVII)*. Дезацелированием полученного соединения (XX) в условиях синтеза биозида (XXVI) получали 20 мг дисахарида (XXVII), выход 80%,  $[\alpha]_D -40,5^\circ$  (с 0,8, вода).

*Метил-3-О-(α-L-рамнопиранозил)-β-D-галопиранозид (XXVIII)*. Дезацелированием полученного соединения (XXII) в условиях синтеза биозида (XXVI) получали 51 мг дисахарида (XXVIII), выход 87%,  $[\alpha]_D -67,8^\circ$  (с 2,8, вода).

*Метил-3-О-(β-L-рамнопиранозил)-β-D-галопиранозид (XXIX)*. Дезацелированием полученного соединения (XXV) в условиях синтеза биозида (XXVI) получали 63 мг дисахарида (XXIX), выход 76%,  $[\alpha]_D +37,8^\circ$  (с 3,5, вода).

Данные спектров <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР свободных дисахаридов (XXVI)–(XXIX) приведены в табл. 3 и 4.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kochetkov N. K., Chizhov O. S., Shashkov A. S. // Carbohydr. Res. 1984. V. 133. № 1. P. 173-185.
2. Хоменко В. А., Набережных Г. А., Исаков В. В., Соловьева Т. Ф., Оводов Ю. С., Книрель Ю. А., Виноградов Е. В. // Биооргани. химия. 1986. Т. 12. № 12. С. 1641-1648.
3. Wilkinson S. G., Galbraith L., Anderton W. J. // Carbohydr. Res. 1983. № 2. P. 245-252.
4. Усов А. И., Яроцкий С. В. // Биооргани. химия. 1977. Т. 3. № 6. С. 746-751.
5. Copeland C., Stick R. V. // Austral. J. Chem. 1978. V. 31. № 6. P. 1371-1374.
6. Betaneli V. I., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1980. V. 84. № 2. P. 211-224.
7. Omura K., Swern D. // Tetrahedron. 1978. V. 34. № 11. P. 1651-1660.
8. Шашков А. С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1983. № 6. С. 1328-1336.
9. Gorin P. A. J., Perlin A. S. // Can. J. Chem. 1961. V. 39. № 12. P. 2474-2485.
10. Rebault G. M., Dutton G. G. S. // Carbohydr. Res. 1974. V. 37. № 2. P. 309-311.
11. Backinowsky L. V., Balan N. F., Shashkov A. S., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1980. V. 84. № 2. P. 225-235.
12. Bock K., Pedersen C. // Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 1983. V. 41. P. 27-66.
13. Gorin P. A. J., Mazurek M., Duarte H., Iacomini M., Duarte J. D. // Carbohydr. Res. 1982. V. 100. № 1. P. 1-15.
14. Stoffyn A., Stoffyn P. // J. Org. Chem. 1967. V. 32. № 12. P. 4001-4006.
15. Bentley R. // J. Amer. Chem. Soc. 1960. V. 82. № 11. P. 2811-2817.
16. Angyal S. J., Bodkin C. L., Parrish F. W. // Austral. J. Chem. 1975. V. 28. № 7. P. 1541-1549.

Поступила в редакцию  
19.V.1987

SYNTHESIS AND NMR SPECTRA OF METHYL 3-O-(D-MANNOPYRANOSYL-  
AND L-RHAMNOPYRANOSYL)- $\beta$ -D-TALOPYRANOSIDES

NIFANT'EV N. E., MAMYAN S. S., SHASHKOV A. S.,  
KOCHETKOV N. K.

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

Anomeric methyl 3-O-(D-mannopyranosyl- and L-rhamnopyranosyl)- $\beta$ -D-talopyranosides were synthesised by the stereoselective 1,2-*cis*- and 1,2-*trans* manno- and rhamnosylation of methyl 2,4,6-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-talopyranoside, which has been prepared from methyl  $\beta$ -D-galactopyranoside by a synthetic scheme including conversion of the C2 configuration. From  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra of the disaccharides obtained the spectral  $\alpha$ - and  $\beta$ -effects of O3-glycosylation of talopyranose were determined.