



УДК 547.458.2.057 : 542.954

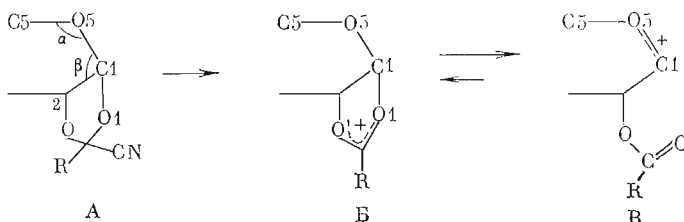
ВЛИЯНИЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ  
ИСХОДНЫХ РЕАГЕНТОВ НА СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИИ  
ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ 1,2-О-ЦИАНОАЛКИЛИДЕНОВЫМИ  
ПРОИЗВОДНЫМИ

Декапрелевич М. О., Чижов О. С.

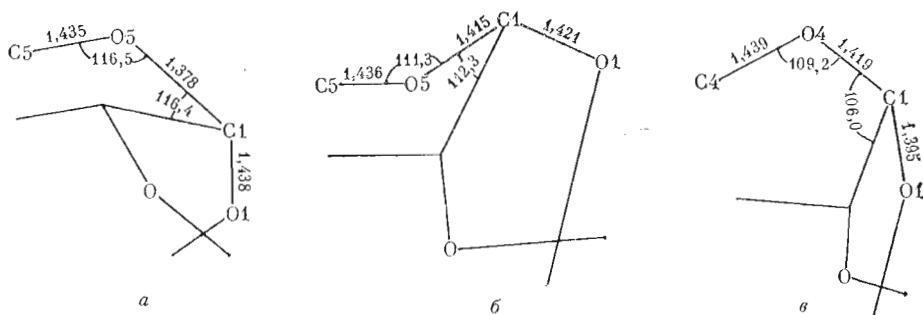
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского  
Академии наук СССР, Москва

На основании данных рентгеноструктурного анализа установлена зависимость стереоселективности протекания реакции гликозилирования от соотношения длин связей ацетального фрагмента  $l_{O5-C1}$ ,  $l_{C1-O1}$  и валентных углов  $C5-O5-C1$  ( $\alpha$ ),  $O5-C1-C2$  ( $\beta$ ) исходного гликозилирующего реагента. Показано, что относительно более высокой стереоселективности в реакции гликозилирования следует ожидать, если геометрические параметры ацетального фрагмента в исходном гликозилирующем реагенте будут соответствовать  $l_{O5-C1} \geq l_{C1-O1}$  при  $\alpha, \beta \sim 109^\circ$ .

Реакция гликозилирования тритиловых эфиров углеводов 1,2-О-цианоалкилиденновыми производными гликопираноз протекает, как правило, стереоспецифично. Однако в последнее время стали известны случаи нарушения такой стереоспецифичности, что было объяснено смещением равновесия «ортоэфирный катион Б  $\rightleftharpoons$  гликозильный катион В» вправо (схема) [1—4]. В случае катиона Б атака нуклеофила возможна только «сверху», что способствует стереоселективному протеканию реакции гликозилирования.



Поскольку подход атакующего реагента — тритилового эфира агликона — к гликозидному центру катиона В возможен с любой стороны плоскости  $O5-C1-C2$  («снизу» или «сверху»), наличие в реакционной смеси плоской структуры В будет приводить к снижению стереоселективности. Резонно предположить, что образование катиона В будет облегчаться при наличии геометрических факторов неустойчивости структуры В, обусловленных, например, удлинением в исходном продукте А связи  $C1-O1$  по сравнению со связью  $O5-C1$  и увеличением валентных углов  $C5-O5-C1$  ( $\alpha$ ) и  $O5-C1-C2$  ( $\beta$ ) до значений, характерных для углов при  $sp^2$ -гибридизованных атомов. И напротив, геометрические факторы в исходном продукте А, препятствующие раскрытию диоксоланового кольца по связи  $C1-O1$ , будут способствовать смещению равновесия  $B \rightleftharpoons B'$  в сторону ортоэфирного катиона Б, в результате чего вероятность стереоселективного протекания реакции гликозилирования будет значительно выше. Для подтверждения этой гипотезы было проведено рентгеноструктурное исследование соединений типа А. Полученные нами экспериментальные результаты (соединения 1—3, 11—13, 16) и литературные данные для родственных молекул (4—10, 14, 15, 17—20) приведены в таблице. На ос-



Усредненные значения геометрических параметров ацетального фрагмента в производных сахаров, 1,2-*цис*-сочлененных с диоксолановым кольцом, структурного типа I (2e1a) — а, II (2a1e) — б, III — в

новании этих данных удалось установить зависимость стереоселективности протекания реакции гликозилирования от геометрии ацетального фрагмента исходного продукта А. Показано, что соединения, приведенные в таблице, могут быть условно разделены на три структурных типа, отличающихся друг от друга соотношением длин связей O5—C1 и C1—O1 и валентными углами ( $\alpha$ ,  $\beta$ ). Выделенные структурные типы приведены на рисунке, а — в.

К первому структурному типу (рисунок, а) можно отнести производные пираноз с 2e1a-*цис*-сочлененным диоксолановым кольцом, характеризующиеся соотношением усредненных длин связей  $l_{O5-C1} \ll l_{C1-O1}$  (усреднение по молекулам 1—10 из таблицы дает  $l_{O5-C1} = 1,378$ ,  $l_{C1-O1} = 1,438$  Å) и значениями валентных углов  $\alpha$ ,  $\beta$ , существенно превышающими тетраэдрические (116,5; 116,4°). Для этого структурного типа можно ожидать меньшей стабильности катиона Б (см. схему) вследствие относительного ослабления связи C1—O1, которое коррелирует с ее относительным удлинением. Как показывают многочисленные квантово-химические расчеты, указанная корреляция для органических соединений выполняется достаточно хорошо [19]. В результате для структурного типа I можно ожидать относительно низкую стереоселективность протекания реакции гликозилирования.

Ко второму структурному типу (рисунок, б) можно отнести производные пираноз с 2a1e-*цис*-сочлененным диоксолановым кольцом, характеризующиеся выравниванием усредненных длин связей  $l_{O5-C1} \approx l_{C1-O1}$  (усреднение по соединениям 11—15,  $l_{O5-C1} = 1,415$ ,  $l_{C1-O1} = 1,421$  Å) и значениями валентных углов  $\alpha$ ,  $\beta$ , близкими к тетраэдрическим (111,3; 112,7°). В соответствии с приведенными выше рассуждениями в данном случае можно ожидать повышения стабильности катиона Б и, как следствие, относительно высокую стереоселективность реакции гликозилирования.

К третьему структурному типу (рисунок, в) относятся производные фураноз с 1,2-*цис*-сочлененным диоксолановым кольцом (таблица), характеризующиеся в отличие от первых двух типов укорочением связи C1—O1 по сравнению с ацетальной O5—C1 ( $l_{O5-C1} > l_{C1-O1}$ ) и углами  $\alpha$ ,  $\beta$ , несколько меньшими тетраэдрических (молекулы 16—20). Усреднение для данного типа соединений дает  $l_{O1-C1} = 1,419$ ,  $l_{C1-O1} = 1,395$  Å,  $\alpha = 109,2^\circ$ ,  $\beta = 106,0^\circ$ . Укорочение длины связи C1—O1 в фуранозах будет способствовать дальнейшему повышению стабильности структуры Б и, следовательно, высокой стереоселективности реакции гликозилирования.

Реакции гликозилирования с участием соединений структурного типа I (2e1a), рисунок, а) протекают с пониженной стереоселективностью, в результате чего наряду с 1,2-*транс*-гликозидами образуются и 1,2-*цис*-гликозиды. Так, например, при поликонденсации 4,6-ди-О-ацетил-3-О-тритил-1,2-О-цианоэтилиден- $\alpha$ -D-глюкопиранозы в образующихся полимерных цепях присутствуют как ожидаемые 1,2-*транс*-связи, так и аномерные 1,2-*цис*-связи в соотношении 1 : 1 [20]. Поликонденсация 4-О-ацетил-

**Геометрические параметры ацетального фрагмента производных сахаров,  
содержащих 1,2-*цис*-сочлененное диоксолановое кольцо**

Помер соединения	Производные пираноз	Длины связей, Å			Валентные углы, град		Ссылка
	Название соединения	C5—O5	O5—C1	C1—O1	C5—O5—C1	O5—C1—C3	
<b>Структурный тип, сочленение 2e1a *</b>							
1	4-О-Ацетил-3-О-тритил-1,2-О-[1-( <i>экзо</i> -циано)этилиден]-β- <i>L</i> -арабинопираноза	1,434	1,379	1,459	117,2	117,0	5
2	3-О-Ацетил-4-О-тритил-1,2-О-[1-( <i>экзо</i> -циано)этилиден]-β- <i>L</i> -арабинопираноза	1,434	1,375	1,468	119,4	116,5	5
3	3,4,6-Три-О-ацетил-1,2-О-[1-( <i>эндо</i> -циано)этилиден]-α- <i>D</i> -глюкопираноза	1,440	1,366	1,427	116,4	117,9	6
4	3,4,6-Три-О-ацетил-1,2-О-[1-( <i>экзо</i> -циано)этилиден]-α- <i>D</i> -глюкопираноза	1,407	1,384	1,437	114,3	114,8	9
5	3,4,6-Три-О-ацетил-1,2-О-[1-( <i>экзо</i> -этокс)этилиден]-α- <i>D</i> -глюкопираноза	1,420	1,399	1,429	114,5	109,2	10
6	1,2-О-Аминопропилиден-α- <i>D</i> -глюкопираноза-III	1,450	1,360	1,440	118,0	120,0	11
7	3,4,6-Три-О-ацетил-1,2-О-[1-( <i>экзо</i> -амино)этилиден]-α- <i>D</i> -глюкопираноза	1,439	1,393	1,420	115,7	115,9	12
8	3,4,6-Три-О-ацетил-1,2-О-[1-( <i>экзо</i> -трет-бутокс)]-этилиден-α- <i>D</i> -глюкопираноза	1,438	1,389	1,425	115,8	116,8	12
9	3,4,6-Три-О-ацетил-1,2-О-[1-( <i>эндо</i> -циано)этилиден]-α- <i>D</i> -глюкопираноза	1,423	1,400	1,425	116,2	116,5	
10	3,4,6-Три-О-ацетил-1,2-О-[1-( <i>эндо</i> -циано)этилиден]-α- <i>D</i> -галактопираноза **	1,451	1,354	1,429	115,6	118,1	13
		1,450	1,365	1,450	117,3	117,9	
	Усредненные значения ***	1,435 (13)	1,378 (15)	1,438 (15)	116,5	116,4	
<b>Структурный тип II, сочленение 2a1e</b>							
11	3,4-Ди-О-ацетил-1,2-О-[1-( <i>эндо</i> -циано)этилиден]-β- <i>L</i> -раминопираноза	1,455	1,414	1,442	107,0	113,4	6
12	3,4-Ди-О-ацетил-1,2-О-[1-( <i>экзо</i> -циано)этилиден]-β- <i>L</i> -раминопираноза	1,420	1,409	1,411	109,0	112,4	6
13	3-О-Ацетил-4-О-тритил-1,2-О-[1-( <i>экзо</i> -циано)этилиден]-β- <i>L</i> -раминопираноза	1,459	1,401	1,430	115,6	111,9	7
14	3,4,6-Три-О-ацетил-1,2-О-[1-( <i>экзо</i> -циано)этилиден]-α- <i>D</i> -рибозинопираноза	1,424	1,404	1,413	110,4	113,3	14
15	3,4,6-Три-О-ацетил-1,2-О-[1-( <i>экзо</i> -метокс)этилиден]-β- <i>D</i> -манноза	1,421	1,447	1,410	114,7	112,5	15

Усредненные значения	1,436 (17)	1,415 (17)	1,421 (13)	111,3	112,7	
----------------------	---------------	---------------	---------------	-------	-------	--

Структурный тип III

Номер соединения	Производные фураноз	Длины связей, Å			Валентные углы, град		Ссылка
		C4—O4	O4—C1	C1—O1	C4—O4—C1	O4—C1—O2	
16	3,5-Ди-О-ацетил-1,2-О-[1-(эндо-циано)этилиден]-β-L-арабинофураноза	1,432	1,440	1,400	107,9	104,2	8
17	1,2-О-(2,2,2-Трихлорэтилиден)-α-D-глюкофураноза	1,454	1,419	1,417	108,9	106,9	16
18	1,2-О-Изопропилиден-D-глюкофураноза **	1,448	1,423	1,399	108,8	106,8	17
		1,450	1,420	1,402	108,2	107,1	
19	5-О-Ацетил-3-О-бензил-6-дезоксип-6-формиламино-1,2-О-изопропилиден-D-глицеро-L-галактофурануросат	1,441	1,402	1,387	109,0	107,5	18
20	5-О-Ацетил-3-О-бензил-6-дезоксип-6-формиламино-1,2-О-изопропилиден-L-глицеро-D-алло-гептофурануросат **	1,420	1,430	1,380	110,6	106,5	18
		1,430	1,400	1,380	111,3	105,2	
		1,439 (15)	1,419 (11)	1,395 (12)	109,2	106,0	
	Усредненные значения						

\* Под «ea» мы подразумеваем или чисто экваториальную, или псевдоэкваториальную ориентацию заместителей при углеродном атоме C<sub>2</sub> и соответственно аксиальную (или псевдоаксиальную) при C<sub>1</sub>.

\*\* Приведены данные для двух независимых молекул в ячейке.

\*\*\* В скобках указаны среднеквадратичные погрешности.

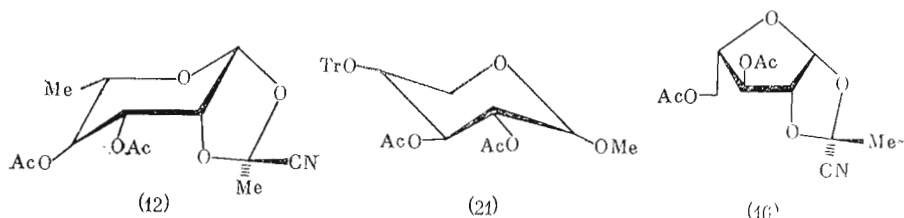
6-О-бензоил-3-О-тритил-1,2-О-цианоэтилиден-α-D-галактопиранозы привела к полимеру, в котором на долю 1,2-цис-связей приходилось не менее 30% [21]. Синтез (1 → 3)- и (1 → 4)-α-арабинопирананов посредством поликонденсации 4-О-ацетил-3-О-тритил-1,2-О-цианоэтилиден-β-L-арабинопиранозы (1) и 3-О-ацетил-4-О-тритил-1,2-О-цианоэтилиден-β-L-арабинопиранозы (2) также проходил с нарушением стереоспецифичности, в результате чего соотношение 1,2-транс- и 1,2-цис-гликозидных связей составило 3 : 1 [22, 23].

Реакции с участием соединений второго и третьего структурных типов (рисунок, б, в) проходили, как правило, стереоселективно, т. е. в результате реакции были получены дисахариды и полисахариды, имеющие 1,2-транс-конфигурацию гликозидных связей. Так, поликонденсацией мономеров с (2a1e)-конфигурацией — 4-О-ацетил-3-О-тритил-1,2-О-цианоэтилиден-β-L-рамнопиранозы, 3-О-ацетил-4-О-тритил-1,2-О-цианоэтилиден-β-L-рамнопиранозы (13) и 3,6-ди-О-бензоил-4-О-тритил-1,2-О-цианоэтилиден-β-D-маннопиранозы — были получены (1 → 3)- и (1 → 4)-α-L-рамнаны [1] и (1 → 4)-α-D-маннан [24] регулярного строения. Взаимодействие тритиловых эфиров сахаров с 1,2-О-цианоэтилиденовыми производными β-L-арабино-, α-D-галакто- и α-D-глюкофуранозы (третий структурный тип) привело также к дисахаридам, имеющим 1,2-транс-конфигурацию гликозидных связей. Например, взаимодействие тритиловых эфиров — 1,2,3,6-тетра-О-ацетил-4-О-тритил-β-D-глюкопиранозы, метил-2,3-ди-О-ацетил-4-О-тритил-β-L-арабинопираноза, метил-2,3-ди-О-ацетил-4-О-тритил-β-D-ксилопираноза с 5-О-ацетил-1,2-О-эндо-цианоэтили-

ден- $\beta$ -*L*-арабинофуранозой протекало стереоселективно [25]. Поликонденсацией 5-*O*-ацетил-3-*O*-тритил-1,2-*O*-эзо-цианоэтилиден- $\beta$ -*L*-арабинофуранозы был получен (1  $\rightarrow$  3)- $\alpha$ -*L*-арабинофуранан регулярного строения [25—27].

Таким образом, предложенная нами рабочая гипотеза хорошо согласуется с данными химического эксперимента по синтезу олиго- и полисахаридов.

Однако, как показал эксперимент, стереоселективность реакции гликозилирования в некоторых случаях зависит не только от геометрии исходного продукта А, но и от стереохимии второго реагента (агликона). Так, например, гликозилирование 3,4-ди-*O*-ацетил-1,2-*O*-эзо-цианоэтилиден- $\beta$ -*L*-рамнопиранозой (12) (структурный тип II) метил-2,3-ди-*O*-ацетил-4-*O*-тритил- $\beta$ -*D*-ксилопиранозида (21) [28] привело к образованию аномерных дисахаридов [2] в соотношении 9 : 1.



При взаимодействии этого же тритилового эфира (21) с 3,5-ди-*O*-ацетил-1,2-*O*-эндо-цианоэтилиден- $\beta$ -*L*-арабинофуранозой (16) (структурный тип III) было выделено наряду с 89% 1,2-*транс*-связанного дисахарида ~3% 1,2-*цис*-связанного дисахарида [25]. Авторы объясняют этот факт недостаточной реакционной способностью *O*-тритильных групп в ксилозидах [2]. На основании рентгеноструктурных и расчетных данных (метод цилиндрических проекций) нами было показано [29], что понижение реакционной способности тритилового эфира (21) может быть обусловлено экранированием его реакционного центра соседними атомами, валентно с ним не связанными. Расчетом найдено, что область, свободная от экранирования, составляет всего 4,7 Å. Следовательно, подход гликозилирующего реагента к реакционному центру агликона будет в данном случае затруднен, что и приведет к нарушению стереоселективности реакции гликозилирования.

Необходимо отметить, что на стереоселективность реакции гликозилирования наряду с такими факторами, как геометрия ацетального фрагмента исходного реагента А и пространственная доступность реакционного центра агликона, может оказывать влияние и природа заместителя при ацетальном атоме углерода диоксоланового кольца. Однако имеющийся литературный материал пока не позволяет сделать однозначных количественных выводов.

Таким образом, при прочих равных условиях относительно более высокой стереоселективности в реакции гликозилирования следует ожидать, если геометрические параметры ацетального фрагмента в исходном гликозилирующем реагенте А будут соответствовать структурным типам II и III, т. е.  $l_{O_5-C_1} \gg l_{C_1-O_1}$  при  $\alpha, \beta \rightarrow 109^\circ$ .

Авторы выражают благодарность В. И. Бетанели за полезную дискуссию в обсуждении результатов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kochetkov N. K. // Tetrahedron. 1987. V. 43. № 11. P. 2389—2436.
2. Kochetkov N. K. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. № 7. С. 1543—1572.
3. Kochetkov N. K. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1984. № 1. С. 243—256.
4. Бакиновский Л. В., Нифантьев Н. Э., Kochetkov N. K. // Биоорганич. химия. 1983. Т. 9. № 8. С. 1089—1096.
5. Декаприлевич М. О., Воронцова Л. Г., Чижов О. С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. № 1. С. 72—76.
6. Воронцова Л. Г., Декаприлевич М. О., Чижов О. С., Бакиновский Л. В., Бета-

- пели В. И., Овчинников М. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1980. № 10. С. 2312—2319.
7. Воронцова Л. Г., Декаприлевич М. О., Чижов О. С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 3. С. 604—608.
  8. Декаприлевич М. О., Чижов О. С. // Биооргани. химия. 1988. Т. 14. № 4. С. 532—535.
  9. Foces-Foces C., Cano F. H., Garsia Blanco S. // Acta crystallogr. 1976. V. B32. № 11. 3029—3033.
  10. Heitmann J. A., Richards G. F., Schroeder L. R. // Acta crystallogr. 1974. V. B30. № 10. P. 2322—2323.
  11. Trotter J., Fawcett J. K. // Acta crystallogr. 1966. V. 21. № 3. P. 366—375.
  12. Cano F. H., Foces-Foces C., Alemany A., Bernabe M., Jimeno M. L., Martin-Lomas M. // Carbohydr. Res. 1985. V. 139. P. 65—73.
  13. Cano F. H., Foces-Foces C., Bernabe M., Jimenez-Barbero J., Martin-Lomas M., Penades-Ullate P. // Tetrahedron. 1985. V. 41. № 18. P. 3875—86.
  14. Cano F. H., Foces-Foces C., Jimenez-Barbero J., Bernabe H., Alemany A., Martin-Lomas M. // Tetrahedron. 1986. V. 42. № 9. P. 2539—2549.
  15. Flippen J. L. // Cryst. Struct. Commun. 1976. V. 5. P. 157—159.
  16. Taga T., Kaji T., Osaki K. // Acta crystallogr. 1982. V. B38. № 6. 1874—1876.
  17. Takagi S., Jeffrey G. A. // Acta crystallogr. 1979. V. B35. № 6. P. 1522—1525.
  18. Voeyens J. C. A., Brink A. J., Hall R. H., Jordann J. A. // Acta crystallogr. 1977. V. B33. № 10. P. 3059—3066.
  19. Дьюар М. Теория молекулярных орбиталей в органической химии. Пер. с англ. М.: Мир, 1972.
  20. Кочетков Н. К., Малышева Н. Н., Климов Е. М. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1983. № 5. С. 1170—1176.
  21. Кочетков Н. К., Отт А. Я. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1983. № 5. С. 1177—1180.
  22. Кочетков Н. К., Отт А. Я., Шашков А. С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. № 1. С. 196—199.
  23. Кочетков Н. К., Отт А. Я., Шашков А. С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. № 1. С. 200—209.
  24. Кочетков Н. К., Климов Е. М., Малышева Н. Н., Шашков А. С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. № 8. С. 1884—1887.
  25. Непогодьева С. А., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Биооргани. химия. 1986. Т. 12. № 8. С. 1139—1143.
  26. Непогодьева С. А., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Биооргани. химия. 1986. Т. 12. № 6. С. 803—811.
  27. Непогодьева С. А., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Биооргани. химия. 1986. Т. 12. № 7. С. 940—946.
  28. Воронцова Л. Г., Декаприлевич М. О., Чижов О. С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 7. С. 1563—1567.
  29. Воронцова Л. Г., Декаприлевич М. О., Чижов О. С. // Биооргани. химия. 1986. Т. 12. № 2. С. 257—264.

Поступила в редакцию  
24.VIII.1987  
После доработки  
7.XII.1987

## THE EFFECT OF GEOMETRY OF STARTING REAGENTS ON STEREOSELECTIVITY OF GLYCOSYLATION WITH 1,2-O-CYANOALKYLIDENE DERIVATIVES

DEKAPRILEVICH M. O., CHIZHOV O. S.

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

A dependence of stereoselectivity of glycosylation on the ratio of bond lengths  $l_{O_5-C_1}$ ,  $l_{C_1-O_1}$  and bond angles  $C_5-O_5-C_1$  ( $\alpha$ ),  $O_5-C_1-C_2$  ( $\beta$ ) in the acetal moiety of the glycosylating agent has been established on the basis of the X-ray data. A higher stereoselectivity of glycosylation is to be expected when  $l_{O_5-C_1} \geq l_{C_1-O_1}$  with  $\alpha$ ,  $\beta \rightarrow 109^\circ$ .