



УДК 547.455.8.057

**СИНТЕЗ 4-С-(1-ГИДРОКСИЭТИЛ) ГЕКСОПИРАНОЗ
(СТЕРЕОИЗОМЕРОВ ИЕРСИНИОЗЫ) НА ОСНОВЕ
ЛЕВОГЛЮКОЗАНА****2.* СИНТЕЗ 3,6-ДИДЕЗОКСИ-4-С-(1-ГИДРОКСИЭТИЛ)-D-КСИЛО-
ГЕКСОПИРАНОЗИДОВ****Зубков В. А., Свиридов А. Ф.*, Горшкова Р. П.,
Шапков А. С.*, Оводов Ю. С.**

*Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО
Академии наук СССР, Владивосток;
* Институт органической химии им. П. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва*

Осуществлен синтез 3,6-дидезокси-4-С-(1-гидроксиэтил)-D-ксило-гексопиранозидов с различной конфигурацией асимметрического центра боковой цепи. Установлена зависимость между величинами химических сдвигов протонов дезоксиэвена и конфигурацией асимметрического центра гидроксильной группы.

В предыдущем сообщении нами [1] описан синтез промежуточных соединений (I), (II), необходимых для полного синтеза изомеров 3,6-дидезокси-4-С-(1-гидроксиэтил)гексопираноз (иерсиниоз).

Для перехода от промежуточных к целевым соединениям необходим разрыв 1,6-ангидроцикла. Трудность этого этапа синтеза заключалась в подборе условий, при которых происходил бы полный разрыв ангидроцикла и не снималась защитная бензильная группа при С4. Поскольку данная группа находится при четвертичном атоме углерода, ее отщепление будет происходить значительно легче, чем остальных бензильных групп, а наличие незащищенной гидроксильной группы при С4 может привести к образованию α - и β -аномеров фуранозидов, которые в данном случае весьма нежелательны.

В ходе эксперимента выяснено, что оптимальными условиями разрыва ангидроцикла являются условия ацетоллиза (0,2% H_2SO_4 в Ac_2O). Полученные ацетилированные производные подвергали метанолизу, в результате чего были выделены с довольно высоким выходом метилгликозиды (III)–(VI). Метилгликозиды (III), (IV) имели различную хроматографическую подвижность и легко выделялись в индивидуальном состоянии.

Метилгликозиды (V) и (VI) удалось разделить лишь в виде ацетатов (VII) и (VIII). Каталитическим гидрированием [2] бензильные группы были легко сняты, в результате получены разветвленные производные 3-дезокси-глюкозы (X)–(XII), которые в природе не обнаружены, но не исключено их наличие в углеводных компонентах других граммотрицательных бактерий.

Далее соединения (III)–(VI) были обращены в бромиды (XIII)–(XVI) [3], из них каталитическим гидрированием с хорошим выходом получены α - и β -аномеры метилгликозидов иерсиниоз (XVII)–(XX) с заведомой конфигурацией асимметрического центра разветвления.

Следует особо остановиться на спектрах ЯМР полученных соединений (табл. 1, 2). Если спектры ^{13}C -ЯМР (табл. 2) для иерсиниоз с различной конфигурацией асимметрических центров боковой цепи имеют несущественные отличия, то спектры 1H -ЯМР весьма характерны. Особенно чувствительны к изменению конфигурации боковой цепи протоны при С3.

* Сообщение 1 см. [1]; Вн – бензил.

Рассмотрим две пары спектров: α -аномеры иерсиниоз (XVII) и (XIX) и соответственно пару β -аномеров (XVIII) и (XX). В спектрах α -аномеров сигналы H3a и H3e имеют хим. сдвиги 1,92 и 1,88 м.д. для иерсиниозы (XVII) и 1,77 и 1,94 м.д. для иерсиниозы (XIX), в β -аномерах — 1,70 и 2,09 м.д. для иерсиниозы (XVIII) и 1,63 и 2,18 м.д. — для иерсиниозы (XX).

Как видно из вышеприведенных данных, различия весьма существенны и могут в дальнейшем служить для определения конфигурации боковой цепи в сахарах подобного рода.

Экспериментальная часть

Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР снимали на приборе Bruker WM-250, внутренний стандарт — тетраметилсилан, $\delta=0$. В качестве растворителя для соединений (III) — (VIII), (XIII) — (XVI) использовали CDCl_3 , для (IX) — (XII), (XVII) — (XX) — D_2O . Оптическое вращение измеряли на приборе Perkin — Elmer 141 в CHCl_3 и H_2O . ТСХ выполняли на пластинках Silica gel 60 (Merck), разделение смесей проводили на силикагеле L (60–100 мкм) в системе бензол — эфир, 3 : 1.

Метил-2,4-ди-О-бензил-3-дезоксид-4-С-(L-глицеро-1-бензилоксиэтил) - α - и - β -D-глюкопиранозиды (III) и (IV). 0,33 г (0,8 ммоль) соединения (I) растворяли в 12,5 мл As_2O_3 , охлаждали до 0°C , добавляли 0,03 мл H_2SO_4 , смесь перемешивали 4 мин, разбавляли ледяной водой, перемешивали 2 ч, кислоту нейтрализовали NaHCO_3 , экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Хлороформную вытяжку промывали водой, насыщенным NaCl , упаривали, остаток растворяли в 10 мл 1% раствора HCl в MeOH и кипятили 2 ч, нейтрализовали NaHCO_3 , упаривали и остаток хроматографировали в системе бензол — эфир. Выход соединения (III) 51 мг (15%), сироп, R_f 0,5, $[\alpha]_D^{20} +49,1^\circ$ (с 1,0, CHCl_3). Выход соединения (IV) 51 мг (15%), сироп, R_f 0,55, $[\alpha]_D^{20} +17,4^\circ$ (с 0,5, CHCl_3).

Метил-2,4-ди-О-бензил-3-дезоксид-4-С-(D-глицеро-1-бензилоксиэтил) - α - и - β -D-глюкопиранозиды (V), (VI) получали аналогично гликозидам (III), (IV). Выход суммы спиртов 0,2 г.

Метил-6-О-ацетил-2,4-ди-О-бензил-3-дезоксид-4-С-(D-глицеро-1-бензилоксиэтил)- α - и - β -D-глюкопиранозиды (VII) и (VIII). Смесь спиртов (V) и (VI) (0,2 г) растворяли в 25 мл абс. пиридина, добавляли 20 мл абс. уксусного ангидрида. Смесь оставляли на 3 ч при 20°C , упаривали в вакууме, делили на силикагеле в градиенте бензол — эфир. Выход ацетата (VII) 77 мг (34%), R_f 0,5, $[\alpha]_D^{20} +12,1^\circ$. Выход ацетата (VIII) 105 мг (46%), R_f 0,55, $[\alpha]_D^{20} -3,6^\circ$.

Метил-2,4-ди-О-бензил-3-дезоксид-4-С-(D-глицеро-1-бензилоксиэтил) - α -D-глюкопиранозид (V). 77 мг (0,14 ммоль) ацетата (VII) растворяли в 30 мл MeOH , добавляли 0,4 мл (0,3 ммоль) триэтиламина, нагревали 1 ч при 60°C . Раствор упаривали в вакууме. Выход 67 мг (97%), $[\alpha]_D^{20} +8,2^\circ$ (с 0,2, CHCl_3).

Метил-2,4-ди-О-бензил-3-дезоксид-4-С-(D-глицеро-1-бензилоксиэтил) - β -D-глюкопиранозид (VI) получили аналогично (V) из ацетата (VIII). Выход 92 мг (98%), $[\alpha]_D^{20} -6,1^\circ$ (с 0,3, CHCl_3).

Метил-3-дезоксид-4-С-(L-глицеро-1-гидроксиэтил)- α -D-глюкопиранозид (IX). 25 мг (0,05 ммоль) соединения (III) растворяли в 3 мл MeOH , добавляли 50 мг Pd/C и гидрировали при перемешивании 3 ч при небольшом избыточном давлении водорода. Раствор фильтровали, упаривали, делили на силикагеле в градиенте CHCl_3 — MeOH . Выход 10 мг (90%), $[\alpha]_D^{20} +75,8^\circ$ (с 0,1, вода).

Метил-3-дезоксид-4-С-(L-глицеро-1-гидроксиэтил)- β -D-глюкопиранозид (X) получали аналогично (IX). Выход 10 мг (90%), $[\alpha]_D^{20} -26,0^\circ$ (с 0,1, вода).

Метил-3-дезоксид-4-С-(D-глицеро-1-гидроксиэтил)- α -D-глюкопиранозид (XI) получали аналогично (IX). Выход 10 мг (90%), $[\alpha]_D^{20} +110,0^\circ$ (с 0,1, вода).

Соединение	$\frac{\text{H1}}{J_{1,2}}$	$\frac{\text{H2}}{J_{2,3a}}$	$\frac{\text{H3a}}{J_{3a,3e}}$	$\frac{\text{H3}}{J_{2,3e}}$	$\frac{\text{H5}}{J_{5,6aH}}$	$\frac{\text{H6aH}}{J_{5,6aK}}$
(III)	4,59д 3,5	3,78дд 12,0	2,01дд 15,0	2,10дд 5,0	5,94дд 2,5	3,87дд 8,0
(IV)	4,36д	3,60ддд	1,86дд	2,29дд	3,90дд	3,83дд
(V)	7,6 4,82д	12,0 3,74дд	15,0 2,05дд	5,5 2,64дд	2,5 3,85дд	8,0 3,87дд
(VI)	3,5 4,36д	12,0 3,50дд	15,0 1,74дд	5,0 2,58дд	2,5 3,70дд	7,0 3,77дд
(VII)	7,5 4,75д	12,0 3,72ддд	15,0 2,02дд	5,0 2,45дд	2,5 4,10дд	7,0 4,36дд
(VIII)	3,5 4,33д	12,0 3,49ддд	15,0 1,72дд	2,5 2,57дд	8,5 3,93дд	12,0 4,40дд
(IX)	8,0 4,78д 4,0	12,0 4,08дд 12,0	15,0 1,79дд 15,0	5,0 1,89дд 6,0	2,5 4,06дд 3,0	8,0 3,68дд 8,5
(X)	4,30д 8,0	3,70ддд 12,0	1,70дд 15,0	2,03дд 6,0	3,93дд 3,0	3,69дд 9,0
(XI)	4,78д 3,5	4,04ддд 12,0	1,71дд 15,0	1,85дд 5,5	3,80дд 3,0	3,62дд 8,0
(XII)	4,36д 8,0	3,76ддд 12,0	1,64дд 15,0	2,16дд 6,0	3,67дд 3,0	3,90дд 9,0
(XIII)	4,81д	3,80м	2,08м	2,13м	4,24дд	3,56дд
(XIV)	3,5 4,6д	3,50м	1,70дд	2,54дд	1,5 3,82дд	11,0 3,66дд
(XV)	8,0 4,78	11,5 3,70м	15,0 1,98дд	6,0 2,43дд	3,0 4,02дд	9,5 3,60дд
(XVI)	3,5 4,34д	11,5 3,68м	15,0 1,95дд	6,0 2,26дд	3,0 4,17дд	10,0 3,56дд
(XVII)	8,0 4,78д 3,5	11,5 4,09ддд 11,0	15,0 1,92дд 13,0	6,0 1,88дд 6,5	3,0 4,21к 6,5	9,5
(XVIII)	4,30дд 8,5	3,68ддд 11,5	1,70дд 13,0	2,09дд 6,0	4,02к 6,5	
(XIX)	4,78д 3,5	4,09ддд 11,0	1,77дд 13,0	1,94дд 6,5	3,95к 6,5	
(XX)	4,30д 8,5	3,70ддд 11,0	1,63дд 13,0	2,18дд 6,0	3,82к 6,5	

* Символы а, е относятся к аксиальным и экваториальным атомам, эа и эк — к атомам в эндо- и экзо-положениях.

Метил-3-дезоксид-4-С-(D-глицеро-1-гидроксиэтил)-β-D-глюкопиранозид (XII) получали аналогично (IX). Выход 10 мг (90%), $[\alpha]_D^{20} - 52,6^\circ$ (с 0,1, вода).

Метил-2,4-ди-О-бензил-6-бром-3-дезоксид-4-С-(L-глицеро-1-бензилоксиэтил)-α-D-глюкопиранозид (XIII). К раствору 40 мг (0,07 ммоль) спирта (III) в 2 мл пиридина добавляли 50 мг (0,2 ммоль) $(\text{Ph})_3\text{P}$, 60 мг (0,2 ммоль) CBr_4 , нагревали 3 ч при 60°C , добавляли 0,2 мл MeOH, выливали в 5 мл 1 н. HCl, экстрагировали эфиром. Эфирную вытяжку промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили безводным Na_2SO_4 , упаривали, делили на силикагеле в градиенте бензол — эфир. Выход 36 мг (80%), $[\alpha]_D^{20} + 85,4^\circ$ (с 0,2, CHCl_3).

Метил-2,4-ди-О-бензил-6-бром-3-дезоксид-4-С-(L-глицеро-1-бензилокси-

неный (III) - (XX) (δ, м.д.) *

$\frac{H\delta_{э\tau}}{J_{6\delta H, 6\delta H}}$	$\frac{H1'}{J_{1', 2'}}$	H2'	$\underline{CH_2Ph}$	$\underline{CH_2Ph}$	OMe	Олс
3,99дд 11,5	3,74к 6,5	1,39д	4,28 4,54 4,59	7,30	3,48	
3,90дд 11,5	3,69к 6,5	1,31д	4,75 4,65 4,43	7,30	3,63	
3,98дд 11,5	3,77к 6,5	1,26д	4,60 4,65 4,75	7,30	3,63	
4,01дд 11,5	3,71к 6,5	1,24д	4,35 4,65 4,75	7,30	3,66	
4,50дд 6,5	3,70к 3,71	1,28д	4,30 4,55 4,60	7,30	3,56	2,10
4,45дд 11,5	3,71 6,5	1,26д	4,43 4,65 4,70	7,30	3,66	2,10
3,96дд 12,0	3,81к 6,5	1,21д	-	-	3,56	
3,94дд 13,0	3,79к 6,5	1,20д	-	-	3,65	
3,75дд 12,0	3,78к 6,5	1,25д			3,55	
3,75дд 13,0	3,85к 6,5	1,23д			3,67	
4,03дд 12,0	3,64к 6,5	1,32д	4,50 4,30 4,59	7,30	3,56	
3,68дд 11,0	3,68к 6,0	1,22д	4,50 4,60 4,75	7,30	3,66	
3,60дд 11,0	3,68к 6,5	1,24д	4,50 4,55 4,58	7,30	3,56	
3,62дд 11,0	3,53к 6,0	1,25	4,45 4,52 4,75	7,30	3,66	
1,23д 1,20д	3,82к 6,5	1,28д			3,57	
1,16д 1,19д	3,77к 6,5	1,23д			3,65	
	3,77к 6,5	1,18д			3,54	
	3,77к 6,5	1,20д			3,66	

этил)-β-D-глюкопиранозид (XIV) получали аналогично (XIII). Выход 30 мг (82%), $[\alpha]_D^{20} +34,1^\circ$ (с 0,1, CHCl₃).

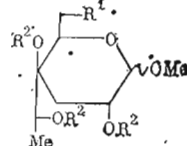
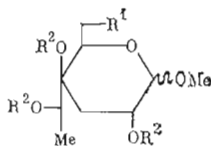
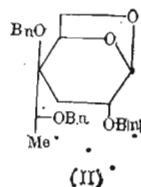
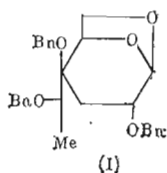
Метил-2,4-ди-O-бензил-6-бром-3-дезоксид-4-C-(L-глицеро-1-бензилокси-этил)-α-D-глюкопиранозид (XV) получали аналогично (XIII). Выход 45 мг (80%), $[\alpha]_D^{20} +27,1^\circ$ (с 0,2, CHCl₃).

Метил-2,4-ди-3-O-бензил-6-бром-3-дезоксид-4-C-(D-глицеро-1-бензилокси-этил)-β-D-глюкопиранозид (XVI) получали аналогично (XIII). Выход 75 мг (83%), $[\alpha]_D^{20} +16,9^\circ$ (с 0,2, CHCl₃).

Метил-3,6-дидезокси-4-C-(L-глицеро-1-гидроксиэтил)-α-D-ксило-гексопиранозид (XVII). К раствору 35 мг производного (XIII) в 10 мл MeOH добавляли 50 мг Pd/C, перемешивали в атмосфере водорода при небольшом избыточном давлении до исчезновения исходного (контроль ТСХ).

Химические сдвиги атомов ^{13}C соединений (III) – (XX)

Соединение	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	CH_2Ph	CH_2Ph	OMe
(III)	96,9	71,3	27,9	80,1	70,4	61,9	76,2	14,6	61,3 71,2 71,2	127–128	54,9
(IV)	106,5	74,0	32,8	79,6	78,9	61,6	76,1	14,2	65,6 71,3 73,0	127–128	56,7
(V)	97,5	71,6	25,1	81,4	70,0	61,7	80,1	15,2	71,5 70,9	127–128	55,3
(VI)	106,8	73,7	31,5	79,8	78,9	61,7	79,8	15,1	65,8 65,9 71,3 73,1	127–128	56,8
(IX)	99,7	66,0	32,5	76,5	72,0	61,3	71,3	16,9			56,3
(X)	107,1	68,0	36,8	76,6	80,0	61,4	71,0	17,4			58,2
(XI)	99,9	65,6	31,1	77,4	72,1	61,8	71,9	18,0			56,3
(XII)	107,2	67,9	36,6	77,5	80,5	61,8	71,6	18,2			58,3
(XIII)	97,0	71,5	27,9	80,3	72,1	33,0	75,9	14,0	64,0 71,1 71,6	127–128	55,4
(XIV)	106,4	73,0	32,4	80,0	79,8	32,1	76,4	13,1	66,7 70,7 73,0	127–128	56,8
(XV)	97,3	71,6	24,8	80,7	73,0	31,9	80,3	15,7	65,6 70,9 71,6	127–128	55,4
(XVI)	106,4	73,1	29,8	80,5	77,6	31,9	79,9	15,2	65,9 71,2 73,1	127–128	56,8
(XVII)	99,9	66,0	31,4	76,6	68,1	13,7	71,0	16,7			56,3
(XVIII)	107,1	68,0	35,8	76,5	76,1	13,9	70,7	17,4			58,3
(XIX)	99,9	65,6	31,03	77,4	68,1	13,8	71,9	18,0			56,3
(XX)	107,2	68,0	36,6	77,5	76,2	13,8	71,6	18,2			58,3



Аномер	R ¹	R ²
III α	OH	Bn
IV β	OH	Bn
IX α	OH	H
X β	OH	H
XIII α	Br	Bn
XIV β	Br	Bn
XVII α	H	H
XVIII β	H	H

Аномер	R ¹	R ²
V α	OH	Bn
VI β	OH	Bn
VII α	OAc	Bn
VIII β	OAc	Bn
XI α	OH	H
XII β	OH	H
XV α	Br	Bn
XVI β	Br	Bn
XIX α	H	H
XX β	H	H

Раствор фильтровали, упаривали, делили на силикагеле в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 10:1. Выход 10 мг (70%), сироп, $[\alpha]_D^{20} +76,7$ (с 0,1, вода).

Метил-3,6-дидезокси-4-С-(L-глицеро-1-гидроксиэтил)-β-D-ксило-гексопиранозид (XVIII) получали аналогично (XVII). Выход 8 мг (74%), сироп, $[\alpha]_D^{20} -53,0^\circ$ (с 0,8, вода).

Метил-3,6-дидезокси-4-С-(D-глицеро-1-гидроксиэтил)-α-D-ксило-гексопиранозид (XIX) получали аналогично (XVII). Выход 12 мг (68%), сироп, $[\alpha]_D^{20} +123,3^\circ$ (с 0,1, вода).

Метил-3,6-дидезокси-4-С-(D-глицеро-1-гидроксиэтил)-β-D-ксило-гексопиранозид (XX) получали аналогично (XVII). Выход 20 мг (69%), сироп, $[\alpha]_D^{20} -59,0^\circ$ (с 0,2, вода).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубков В. А., Свиридов В. А., Горшкова Р. П., Шашков А. С., Оводов Ю. С. // Биорган. химия. 1989. Т. 15. № 4.
2. McCloskey C. M. // Adv. Carbohydr. Chem. 1957. V. 12. P. 137-158.
3. Classon B., Garegg P. J., Samuelsson B. // Can. J. Chem. 1981. V. 59. № 2. P. 339-343.

Поступила в редакцию
28.VI.1988

SYNTHESIS OF 4-C-(1-HYDROXYETHYL)-HEXAPYRANOSIDES (ISOMERS OF YERSINIOSE) FROM LEVOGLUCOSANE. 2. SYNTHESIS OF 3,6-DIDEOXY-4-C-(1-HYDROXYETHYL)-D-XYLO-HEXAPYRANOSIDES

ZUBKOV V. A., SVIRIDOV A. F.*, GORSHKOVA R. P.,
SHASHKOV A. S.*, OVODOV Yu. S.

*Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far East Division
of the Academy of Sciences of the USSR, Vladivostok;*

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

Based on levoglucosan some isomeric 3,6-dideoxy-4-C-(1-hydroxyethyl)-D-xylo-hexapyranosides have been synthesised. The dependence of chemical shifts of protons at C3 on the side chain configuration has been established.