



УДК 547.456.26.057 : 542.91

© 1990 г.

*Н. Э. Нищантьев, Л. В. Бакиновский, Н. К. Кочетков*

## ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ ТРИТИЛОВЫХ ЭФИРОВ САХАРОВ МЕТИЛ-4-О-АЦЕТИЛ-2,3-О-ИЗОПРОПИЛИДЕН-1-ТИО- $\alpha$ - L-РАМНОПИРАНОЗИДОМ ПРИ КАТАЛИЗЕ ПЕРХЛОРАТОМ ТРИФЕНИЛМЕТИЛИЯ

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва*

Гликозилирование тритиловых эфиров сахаров метил-4-О-ацетил-2,3-О-изопротиллиден-1-тио- $\alpha$ -L-рамнопиранозидом в присутствии перхлората трифенилметилия как катализатора протекает стереоспецифично и приводит к  $\alpha$ -связанным дисахаридам.

Использование тиогликозидов как гликозил-доноров в синтезе олигосахаридов нашло широкое применение в настоящее время. В качестве промоторов гликозилирования спиртов используются соли тяжелых металлов или электрофильные агенты, такие, как, например, метилтрифлат, диметил(метилтио)сульфоний-, сульфенил- или селененил-трифлаты [1—3], смесь трифторметансульфонокислоты и сульфурилхлорида [4], нитрозилтетрафторборат [5] и некоторые другие. В работе [6] описано гликозилирование тритиловых эфиров сахаров тиогликозидами фруктофуранозы под действием перхлората трифенилметилия как промотора. В настоящей работе мы сообщаем о новых примерах подобной реакции с использованием

 Данные спектров  $^1\text{H}$ -ЯМР соединений (I), (VI)–(VIII) ( $\delta$ , м.д., Гц)

Соединение	Остаток *	H-1 $J_{1,2}$	H-2 $J_{2,3}$	H-3 $J_{3,4}$	H-4 $J_{4,5}$	H-5 $J_{5,6}$	H-6	Прочие сигналы
I		5,41с	4,19д, 5,2	4,15дд, 7,4	4,93дд, 10,0	4,03дк, 6,5	1,18д	1,33; 1,57 ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C), 2,10; 2,12 (SCH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CO)
VI	В	4,60д, 1,8	4,02дд, 3,1	5,21дд, 10,0	5,03т, 10,0	3,76дк, 6,2	1,14д	1,30; 1,47 ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C), 1,96; 1,97; 2,02 (CH <sub>3</sub> CO), 3,30 (OCH <sub>3</sub> )
	Н	5,05с	4,23д, 5,2	4,18дд, 7,4	4,81дд, 10,1	3,73дк, 6,0	1,04д	
VII	В	5,54д, 5,0	4,33дд, 2,3	4,62дд, 8,0	4,24дд, 1,7	3,96ддд, 6,6; 6,1	3,62дд; 3,87дд, 10,0 **	1,34 (×3), 1,45; 1,55; 1,57
	Н	5,05с	4,19д, 5,5	4,14дд, 7,5	4,86дд, 10,2	3,78дк, 6,1	1,15д	((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C), 2,10 (CH <sub>3</sub> CO)
VIII	В	4,86с	4,08д, 5,5	4,20дд, 7,0	3,57дд, 9,7	3,65дк, 5,6	1,28д	1,33; 1,35; 1,54; 1,57 ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C)
	Н	4,14с	4,16д, 5,2	4,12дд, 7,3	4,88дд, 10,1	3,74дк, 6,2	1,15д	2,10 (CH <sub>3</sub> CO), 3,37 (OCH <sub>3</sub> )

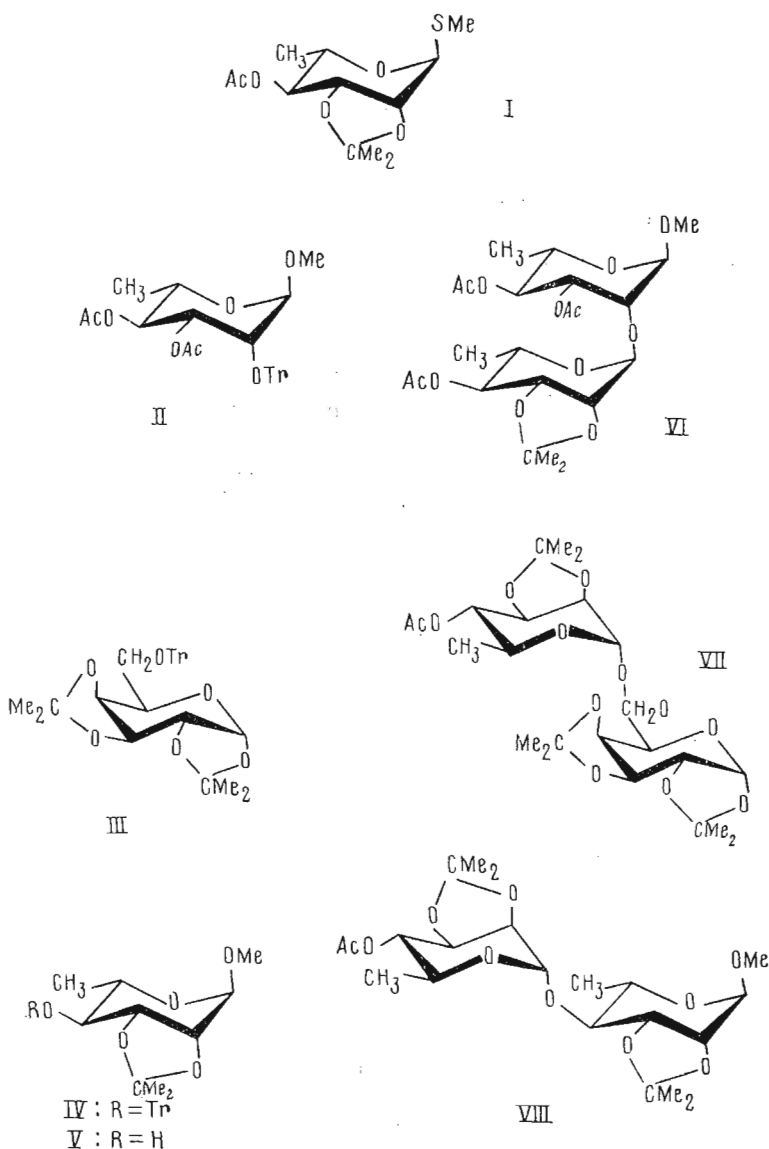
\* В — «восстанавливающий», Н — невосстанавливающий остаток.

 \*\*  $J_{6a, 6b}$ .

тиорамнозида (I) как гликозил-донора и тритиловых эфиров (II)—(IV) [7—9] в качестве гликозил-акцепторов. Исследование гликозилирования тиогликозидом (I) проведено с целью получения удобных предшественников для синтеза разветвленных олигосахаридов, содержащих 2,3-бис-О-гликозилированный остаток  $\alpha$ -L-рамнопиранозы.

Предварительные эксперименты показали, что тиорамнозид (I) легко вступает во взаимодействие с тритиловыми эфирами в хлористом метиле в присутствии 1 экв. перхлората трифенилметилия, но реакция сопровождается значительным детритилированием и образованием продуктов деструкции. Реакция может быть проведена и с меньшим количеством перхлората трифенилметилия, например с 0,2 экв., что не уменьшает эффективности гликозилирования и лишь незначительно замедляет его скорость. При этом также наблюдались нежелательные побочные процессы.

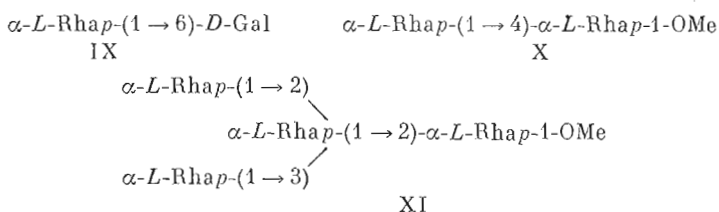
В нитрометане детритилирование гликозил-акцептора происходит в меньшей степени и может быть полностью подавлено прибавлением к реакционной смеси небольшого количества 2,4,6-коллидина (ср. [6]). В найденных оптимальных условиях гликозилирования тритиловых эфиров (II), (III) и (IV) выходы соответствующих дисахаридов (VI), (VII) и (VIII) составили 69, 90 и 85%. Соединение (VIII) было ранее получено взаимо-



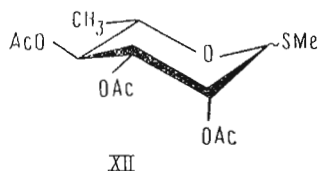
действием моногидроксильного производного (V) с тиорамнозидом (I) в присутствии нитрозил-тетрафторбората с выходом ~70% [5].

Строение дисахаридных производных (VII) и (VIII) установлено сведением их путем удаления защитных групп к известным соединениям, робинобиозе (IX) и метилрамнобиозиду (X). Тем самым доказана  $\alpha$ -конфигурация гликозидной связи в продуктах рамнозилирования, (VII) и (VIII).

Для ответа на вопрос о конфигурации межзвеньевой гликозидной связи в производном дисахарида (VI) были использованы данные спектроскопии  $^1\text{H}$ -ЯМР. Как видно из таблицы, величины химических сдвигов протонов невосстанавливающего остатка в производном (VI) и КССВ близки к таковым в дисахаридах (VII) и (VIII) с установленной  $\alpha$ -конфигурацией рамнозидной связи (исключение составляет необычно высокополюлярный сдвиг H-1' в спектре дисахарида (VIII)). Таким образом, в соединении (VI) гликозидная связь имеет также  $\alpha$ -конфигурацию. Этот вывод был впоследствии подтвержден анализом спектра  $^{13}\text{C}$ -ЯМР тетрасахарида (XI), полученного из дисахарида (VI) (этот синтез будет описан в отдельном сообщении). В спектре тетрасахарида (XI) величины  $^1J_{\text{C-1, H-1}}$  для всех четырех рамнозных остатков составили 170,5—173,3 Гц, что характерно для  $\alpha$ -гликозидов.



Таким образом, во всех изученных реакциях гликозилирование тиорамнозидом (I) протекало эффективно и стереоспецифично, даже минорных количеств  $\beta$ -связанных дисахаридов обнаружено не было. Важно также отметить дифференцирующую роль примененного промотора, перхлората трифенилметилия, по отношению к гликозил-донорам. Так, в отличие от тиорамнозида (I) с электронодонорной функцией при O-2 тиорамнозид (XII) не вступал во взаимодействие с тригловыми эфирами даже при нагревании до 60° С и при давлении до 10 кбар (ср. [6]). Эта особенность тиогликозидов может быть плодотворно использована в практике гликозидного синтеза, так как, варьируя природу заместителя при O-2, можно исключать или придавать им гликозилирующую способность.



### Экспериментальная часть

Температуру плавления определяли на столике Кофлера. Оптическое вращение измеряли в хлороформе (кроме оговоренных случаев) на цифровом поляриметре DIP-360 Jasco. Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР снимали на приборе Bruker WM-250 в дейтерохлороформе с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Хлористый метилен промывали конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , водой, сушили  $\text{CaCl}_2$  и перегоняли над  $\text{CaH}_2$ . Нитрометан перегоняли над мочевиной (при 100 мм рт. ст.) и при атмосферном давлении над  $\text{P}_2\text{O}_5$  (дважды) и затем над  $\text{CaH}_2$ . 2,4,6-Коллидин перегоняли над  $\text{KOH}$  и над  $\text{CaH}_2$ . Перхлорат трифенилметилия готовили по методике [11] и очищали как описано в работе [12]. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel-60 (Merck) в системе этилацетат — толуол, 1 : 4; вещества обнаруживали опрыскиванием 50—70% серной кислотой с последующим нагреванием

при  $\sim 150^\circ \text{C}$ . Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 мкм (ЧССР) с градиентным элюированием от бензола к этилацетату. Растворы упаривали в вакууме при  $40^\circ \text{C}$ .

*Метил-4-О-ацетил-2,3-О-изопропилиден-1-тио- $\alpha$ -L-рамнопиранозид (I)*. К раствору тиорамнозида (XII) ( $\alpha : \beta \sim 8 : 1$ ) (4,4 г, 13,75 ммоль) [10] в 20 мл абс. метанола добавляли 0,2 мл 1 М метилата натрия в абс. метаноле, через 1 ч раствор нейтрализовали добавлением твердой  $\text{CO}_2$  и концентрировали. Остаток перемешивали 1 ч с 5 мл 2,2-диметоксипропана и 50 мг  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  при  $20^\circ \text{C}$ . После окончания ацетонирования (контроль с помощью ТСХ) к реакционной смеси добавляли 1 мл пиридина, раствор упаривали и остаток обрабатывали 17 ч 2 мл уксусного ангидрида и 3 мл пиридина при  $20^\circ \text{C}$ . Реакционную смесь обрабатывали обычным образом и кристаллизацией из этилацетата с гексаном при  $5^\circ \text{C}$  выделяли тиорамнозид (I). Выход 2,35 г (62%), т. пл.  $96\text{--}97^\circ \text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{21} -117,0^\circ$  (с 1, 2),  $R_f$  0,41. Найдено, %: С 52,19; Н 7,10; S 11,45.  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 52,16; Н 7,30; S 11,60. Данные спектра  $^1\text{H}$ -ЯМР приведены в таблице.

*Метил-3,4-ди-О-ацетил-2-О-(4-О-ацетил-2,3-О-изопропилиден- $\alpha$ -L-рамнопиранозил)- $\alpha$ -L-рамнопиранозид (VI)*. К раствору 138 мг (0,5 ммоль) тиорамнозида (I), 277,2 мг (0,55 ммоль) тритилового эфира (II) [7] и 10 мкл (0,1 ммоль) 2,4,6-коллидина в 4 мл нитрометана прибавляли в атмосфере аргона при перемешивании 70 мг ( $\sim 0,2$  ммоль) перхлората трифенилметилля и перемешивали 3 ч при  $20^\circ \text{C}$ . К реакционной смеси добавляли 0,5 мл смеси пиридин — вода (3 : 1), разбавляли 70 мл хлороформа, промывали водой ( $3 \times 30$  мл), растворитель упаривали и соупаривали с 5 мл толуола. Из остатка колоночной хроматографией выделяли дисахарид (VI). Выход 170 мг (69%), сироп,  $[\alpha]_D^{23} -26,2^\circ$  (с 1,7),  $R_f$  0,20.

*6-О-(4-О-Ацетил-2,3-О-изопропилиден- $\alpha$ -L-рамнопиранозил)-1,2 : 3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопираноза (VII)*. В условиях синтеза рамнобиозида (VI) из 69 мг (0,25 ммоль) тиорамнозида (I) и 123 мг (0,275 ммоль) тритилового эфира (III) [8] в присутствии 35 мг перхлората трифенилметилля и 5 мкл 2,4,6-коллидина получили дисахарид (VII). Выход 110 мг (90%), сироп,  $[\alpha]_D^{25} -54,3^\circ$  (с 0,20),  $R_f$  0,24.

34 мг (0,07 ммоль) продукта (VII) дезацетилировали метилатом натрия в абс. метаноле, раствор деионизовали катионитом КУ-2 ( $\text{H}^+$ ) и упаривали. Остаток растворяли в 3 мл хлороформа, прибавляли 1 мл 90% трифторуксусной кислоты, выдерживали 1 ч при  $20^\circ \text{C}$ , упаривали и высушивали в вакууме. Получено 20,5 мг (90%) робинобиозы (IX),  $[\alpha]_D^{26} -0,8^\circ$  (с 1,54, вода, 20 ч). Лит. данные [13]:  $[\alpha]_D^{25} 0^\circ$  (вода, 15 ч).

*Метил-2,3-О-изопропилиден-4-О-(4-О-ацетил-2,3-О-изопропилиден- $\alpha$ -L-рамнопиранозил)- $\alpha$ -L-рамнопиранозид (VIII)*. В условиях синтеза дисахарида (VI) из 69 мг (0,25 ммоль) тиогликозида (I) и 126,5 мг (0,275 ммоль) тритилового эфира (IV) [9] в присутствии 35 мг перхлората трифенилметилля и 5 мкл 2,4,6-коллидина получили рамнобиозид (VIII). Выход 95 мг (85%), сироп,  $[\alpha]_D^{25} -43,2^\circ$  (с 1,0),  $R_f$  0,31.

Этот продукт дезацетилировали и затем дезацетонировали как описано выше. Выход метилрамнобиозида (X) 65 мг (94%), сироп,  $[\alpha]_D^{29} -108,8^\circ$  (с 0,65, вода). Лит. данные [14]:  $[\alpha]_D -109^\circ$  (с 2,5, вода).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fügedi P., Garegg P. J., Lönn H., Norberg T. // Glycoconjugate J. 1987. V. 4. № 2. P. 97—108.
2. Dasgupta F., Garegg P. J. // Carbohydr. Res. 1988. V. 177. P. C13—C17.
3. Ito Y., Ogawa T. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 9. P. 1061—1064.
4. Lönn H. // Glycoconjugate J. 1987. V. 4. № 2. P. 117—118.
5. Pozsgay V., Jennings H. J. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. № 20. P. 4635—4637.
6. Балаи Н. Ф., Бакиновский Л. В., Бетанели В. И., Кочетков Н. К. // Биоорганическая химия. 1981. Т. 7. № 10. С. 1566—1577.
7. Backinowsky L. V., Tsvetkov Yu. E., Balan N. F., Byranova N. E., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1980. V. 85. № 2. P. 209—221.
8. Hockett R. C., Fletcher H. G., Jr., Ames J. B. // J. Amer. Chem. Soc. 1941. V. 63. № 9. P. 2516—2519.

9. *Betaneli V. I., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K.* // Carbohydr. Res. 1979. V. 76. № 2. P. 252—256.
10. *Lipták A., Szabo L., Harangi J.* // J. Carbohyd. Chem. 1988. V. 7. № 3. P. 687—699.
11. *Dauben H. J., Jr., Honnen L. R., Harmon K. M.* // J. Org. Chem. 1960. V. 25. № 8. P. 1442—1445.
12. *Kochetkov N. K., Betaneli V. I., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V.* // Tetrahedron. 1981. V. 37. Suppl. 9. P. 149—156.
13. *Zemplén G., Gerecs A.* // Ber. 1935. B. 68. № 11. S. 2054—2059.
14. *Bebault G. M., Dutton G. G. S., Warfield C. K.* // Carbohydr. Res. 1974. V. 34. № 1. P. 174—179.

Поступила в редакцию  
29.I.1990

N. E. NIFANT'EV, L. V. BACKINOWSKY, N. K. KOCHETKOV  
GLYCOSYLATION OF SUGAR TRITYL ETHERS WITH METHYL  
4-O-ACETYL-2,3-O-ISOPROPYLIDENE-1-THIO- $\alpha$ -  
L-RHAMNOPYRANOSIDE UNDER CATALYSIS WITH  
TRIPHENYLMETHYLUM PERCHLORATE

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

Glycosylation of sugar trityl ethers with the title glycosyl donor in the presence of  $\text{TrClO}_4$  as a catalyst affords stereospecifically  $\alpha$ -linked disaccharides.