



УДК 547.458.22.057:542.958

© 1991 г.

*Н. Б. Кочетков, Н. И. Малышева, А. В. Демченко,
Н. Г. Колотыркина, Е. М. Климов*

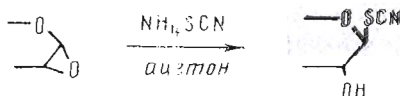
СИНТЕЗ 1,2-*транс*-ГЛИКОЗИЛТИОЦИАНАТОВ ИЗ 1,2-АНГИДРОСАХАРОВ

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

Разработан альтернативный путь к получению несоучаствующих углеводных тиоцианатов раскрытием α -окисного цикла 1,2-ангидросахаров под действием роданида аммония с последующим введением подходящей группы при С-2 (О-метил, О-бензил или О-трихлорацетил), неспособной к анхимерному соучастию в реакции нуклеофильного замещения у аномерного центра.

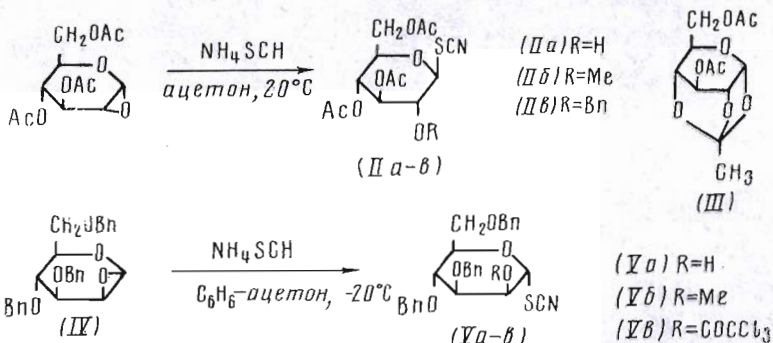
Недавно нами была открыта реакция стереоспецифического гликозилирования 1,2-*транс*-гликозилтиоцианатами с несоучаствующей группой при С-2 О-тримильных производных сахаров, приводящая строго стереоспецифически к образованию 1,2-*цис*-гликозидной связи [1, 2]. В этой связи ключевым оказывается вопрос о доступности гликозилтиоцианатов нужной структуры.

К началу нашей работы были известны только два представителя гликозилтиоцианатов — 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозилтиоцианат [3] и его 6-бром-6-дезоксипроизводное [4], которые не находили никакого синтетического применения. 1,2-*транс*-Гликозилтиоцианаты с неспособными к анхимерному соучастию заместителями при С-2, пригодные в качестве гликозилирующих агентов, не были известны вовсе. Мы разработали достаточно общий метод синтеза этих соединений с *глюко*-, *галакто*- и *арабино*-конфигурацией из соответствующих 1,2-*цис*-гликозилгалогенидов с несоучаствующей группой при С-2 [1, 2]. Однако иногда этот путь к несоучаствующим 1,2-*транс*-гликозилтиоцианатам через соответствующую галогенозу оказывается невозможным, например в случае сахаров с *манно*-конфигурацией, β -гликозилгалогениды которых крайне неустойчивы. Для того чтобы преодолеть это затруднение, нами был найден другой подход к синтезу несоучаствующих 1,2-*транс*-гликозилтиоцианатов, заключающийся в раскрытии оксиранового цикла производных 1,2-ангидросахаров роданидом аммония в ацетоне, приводящий к образованию 2-ОН-производных 1,2-*транс*-тиоцианатов*.



Реакция проводится в присутствии краун-эфира (18-краун-6) для активации роданид-аниона при нуклеофильной атаке на аномерный центр. Для превращения производных 1,2-*транс*-гликозилтиоцианатов в гликозил-доноры свободная гидроксильная группа при С-2 замещается несоучаствующей группировкой, например бензильной, метильной, трихлор-ацетильной.

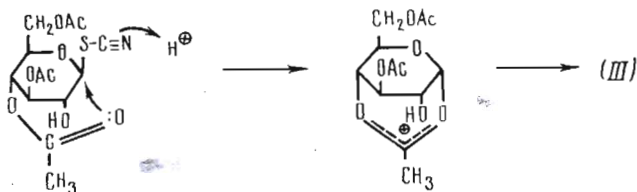
* Во время оформления этой статьи появились данные о введении других нуклеофильных заместителей по аномерному центру через 1,2-ангидросахара [5, 6].



В настоящей работе мы описываем раскрытие α -окисного кольца в производных *D*-глюкозы и *D*-маннозы и способы введения несоучаствующих группировок по С-2 в 2-ОН-производные 1,2-транс-гликозилтиоцианатов.

Реакция 3,4,6-три-*O*-ацетил-1,2-ангидро- α -*D*-глюкопиранозы (ангирида Бригля (I)) [7] с роданидом аммония проходит быстро и стереохимически однозначно при комнатной температуре. В результате образуется достаточно устойчивый кристаллический 3,4,6-три-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозилтиоцианат (IIa) с выходом 50%. Метилирование соединения (IIa) диазометаном в CH_2Cl_2 в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ с выходом 82% дает 2-*O*-метильное производное (IIб) с небольшой примесью (~10%) соответствующего аномерного α -глюкопиранозилтиоцианата, отделяющегося при хроматографической очистке и кристаллизации. Попытка бензилирования соединения (IIa) бензилтрихлорацетимидатом в присутствии трифторметансульфокислоты ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) [8] привела к 3,4,6-три-*O*-ацетил-2-*O*-бензил- β -*D*-глюкопиранозилтиоцианату (IIв) с выходом 30,3%. В ИК-спектре 2-*O*-бензильного эфира (IIв) присутствует полоса ν_{SCN} 2160 cm^{-1} , а его ^1H -ЯМР-спектр и константы идентичны описанным нами ранее [1, 2].

При бензилировании 2-ОН-производного (IIa) в качестве побочного продукта с выходом 16% выделена 3,6-ди-*O*-ацетил-1,2,4-*O*-ортоацетил- α -*D*-глюкопираноза (III), идентичная по удельному вращению и ^1H -ЯМР-спектру образцу, описанному ранее [9]. Структура трициклического ортоэфира (III) подтверждается легкостью кислотного гидролиза (0,01 н. H_2SO_4 , водный ацетон, 10 мин) (ср. [10]), а также его ^{13}C -ЯМР-спектром и масс-спектром химической ионизации (газы-реагенты — метан и изобутан). Так, в масс-спектре имеется интенсивный пик протонированного молекулярного иона с m/z 289, два ряда кластер-ионов $[M+29]^+$, $[M+41]^+$ и $[M+43]^+$, $[M+57]^+$ соответственно, пики $[\text{MH}-\text{AcOH}]^+$ и $[\text{MH}-2\text{Ac}\cdot\text{OH}]^+$, свидетельствующие об элиминировании из исходного двух молекул AcOH , а также пики, отвечающие отрыву кетена от протонированного молекулярного иона и последующих фрагментов. Очевидно, образование трициклического ортоэфира (III) в присутствии $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ инициируется атакой протона на атом азота тиоцианатной группировки с синхронным образованием 1,4-ацилоксониевого иона и далее протекает по обычному механизму образования ортоэфиров.



Более сложным оказалось раскрытие α -окисного цикла в 1,2-ангидро-3,4,6-три-*O*-бензил- β -*D*-маннопиранозе (IV) [11]. При проведении реакции в сухом ацетоне (20° С) сама реакция раскрытия оксиранового цикла

в производном (IV) проходила необычайно быстро и сопровождалась изомеризацией образующегося тиоцианата в соответствующий изотиоцианат (ср. [1, 2]), и в продуктах реакции методом ИК-спектроскопии удавалось обнаружить только изотиоцианат, $\nu_{N=C=S}$ 2040 см^{-1} . Для подавления этих нежелательных процессов мы проводили реакцию при -20°C в смеси ацетон — бензол, 1 : 1. Несмотря на то что образующийся высоколабильный тиоцианат (Va), по данным ИК-спектроскопии, все же содержал примесь изомерного изотиоцианата (полосы $\nu_{S-C=N}$ 2160 см^{-1} и $\nu_{N=C=S}$ 2040 см^{-1}), его гидроксильную группу удалось защитить метилированием диазومتаном в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ или трихлорацетилированием трихлорацетилбромидом в пиридине с образованием гораздо более стабильных несоучаствующих тиоцианатов (Vб) и (Vв), которые могут быть использованы в качестве гликозилдонов в реакциях тритил-тиоцианатной конденсации. Конфигурация аномерного центра тиоцианатов (Vб), (Vв) однозначно была доказана методом ^1H -ЯМР-спектроскопии с использованием ЯЭО. Так, при преобладании H-1 в этих соединениях наблюдается ответ только на H-2.

Таким образом, полученные в этой работе результаты открывают альтернативный путь к получению несоучаствующих тиоцианатов раскрытием α -окисного цикла 1,2-ангидросахаров под действием роданида аммония с последующим введением подходящей группы при C-2, неспособной к анхимерному соучастию в реакциях нуклеофильного замещения у аномерного центра.

Экспериментальная часть

Хлористый метилен перегоняли над P_2O_5 и дважды над CaH_2 . Ацетон марки ос.ч. ОП-2 использовали без дополнительной очистки. ТСХ проводили на стеклянных пластинках с закрепленным слоем SiO_2 (Merck), а препаративную колоночную хроматографию — на SiO_2 марки L 40/100 (ЧСФР). Растворы, содержащие тиоцианаты, упаривали при $\leq 30^\circ\text{C}$, а остальные при $\leq 40^\circ\text{C}$. Температуры плавления определяли в блоке Кофлера, а удельное вращение — на приборе DIP-360 (Jasco, Япония). ИК-спектры снимали на приборе UR-20 (Германия; прессовка с KBr), ^1H -ЯМР-спектры — на приборе Bruker WM-250, а ^{13}C -ЯМР-спектры — на приборе Bruker AM-300. Химические сдвиги определены относительно тетраметилсилана (CDCl_3 , δ , м.д.), константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах. Масс-спектрометрию с химической ионизацией проводили на приборе MS-30 Kratos.

3,4,6-Три-О-ацетил- β -D-глюкопиранозилтиоцианат (IIa). К раствору 0,288 г (1 ммоль) 1,2-ангидро-3,4,6-три-О-ацетил- α -D-глюкопиранозы (ангидрида Бригля, I) [7] в 5 мл сухого ацетона прибавляли 0,38 г (5 ммоль) тонкорастертого NH_4SCN (предварительно высушен в вакууме при 40°C в течение 10 ч) и 0,13 г (0,5 ммоль) 18-краун-6. Через 5 мин бесцветный раствор упаривали досуха, твердый остаток растворяли в 20 мл CHCl_3 и промывали 2 раза водой, CHCl_3 упаривали и остаток хроматографировали на SiO_2 (элюция градиентная, бензол — этилацетат). Получали 0,174 г (50%) тиоцианата (IIa), т. пл. $142\text{--}143^\circ\text{C}$ (эфир), $[\alpha]_D^{25} +16^\circ$ (с 2, CHCl_3). В ИК-спектре присутствует полоса ν_{SCN} 2160 см^{-1} . Спектр ^1H -ЯМР: 5,09—5,14 (м, 2H, H-3, H-4), 4,71 (д, 1H, $J_{1,2}$ 9,5, H-1), 4,15—4,30 (м, 2H, H-6a, H-6b), 3,80—3,90 (м, 2H, H-2, H-5), 2,11, 2,10, 2,05 (3с, 9H, OSOCH_3).

3,4,6-Три-О-ацетил-2-О-метил- β -D-глюкопиранозилтиоцианат (IIб). К раствору 0,20 г (0,58 ммоль) тиоцианата (IIa) в 3 мл сухого CH_2Cl_2 , охлажденному до 0°C , прибавляли две капли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и немедленно вливали охлажденный до 0°C высушенный раствор CH_2N_2 в CH_2Cl_2 до устойчивой окраски. Смесь выдерживали 1 ч 20 мин (0°C), упаривали и остаток хроматографировали на SiO_2 (элюция градиентная, бензол — этилацетат). Получали 170 мг (82%) хроматографически однородного продукта, в ИК-спектре которого присутствует полоса ν_{SCN} 2160 см^{-1} и отсутствует полоса в области ν_{NCS} 2050—2020 см^{-1} . ^1H -ЯМР-спектр идентичен спектру заведомого образца [1, 2], однако содержит минорные сигналы аномерного

α -тиоцианата, δ 5,30 (д, 1H, $J_{1,2}$ 4, H-1). На основании соотношения интегральных интенсивностей сигналов аномерных протонов β - и α -тиоцианатов содержание α -тиоцианата в образце составляет $\sim 10\%$. После перекристаллизации получали чистый (IIб), т. пл. 127–128° С (эфир), $[\alpha]_D^{27} -3,5^\circ$ (с 2, CHCl_3) [1]: т. пл. 127° С, $[\alpha]_D -4,8^\circ$ (CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР идентичен спектру заводского образца [1].

3,4,6-Три-О-ацетил-2-О-бензил- β -D-глюкопиранозилтиоцианат (IIв). К раствору 0,3 г (0,95 ммоль) (IIа) в 20 мл абс. CH_2Cl_2 прибавляли 0,61 мл бензилтрихлорацетимидата и при перемешивании 3 капли $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (Merck). Смесь перемешивали 7 ч (20° С), промывали холодным насыщенным раствором NaHCO_3 (2×20 мл) и водой (2×10 мл). CH_2Cl_2 упаривали и хроматографировали на SiO_2 (элюция градиентная, гексан–этилацетат). Получали 126 мг (31%) 2-О-бензилпроизводного (IIв), т. пл. 140° С (эфир), $[\alpha]_D^{26} +16^\circ$ (с 1, CHCl_3). [1]: т. пл. 140–141° С, $[\alpha]_D +16,3^\circ$ (CHCl_3). В ИК-спектре присутствует полоса $\nu_{\text{SCN}} 2160 \text{ см}^{-1}$. ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектры идентичны спектрам заводских образцов [1, 2].

Кроме того, в этом опыте выделяли 70 мг (16%) *3,6-ди-О-ацетил-1,2,4-О-ортоацетил- α -D-глюкопиранозы (III)*, некристаллизующийся сироп, $[\alpha]_D^{26} +29^\circ$ (с 2, CHCl_3). [9]: $[\alpha]_D +30^\circ$ (CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР: 5,81 (д, 1H, $J_{4,5}$ 1,5, H-4), 4,60–4,69 (м, 1H, H-5), 4,50–4,55 (м, 1H, $J_{2,3}$ 2, H-2), 4,32 (дд, 1H, $J_{5,6a}$ 7, H-6a), 4,22 (дд, 1H, $J_{5,6b}$ 7, $J_{6a,6b}$ 11,5, H-6b), 4,22 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 5, H-3), 2,13, 2,00 (2с, 6H, OCOCH_3), 1,67 (с, 3H, CCH_3). Спектр ^{13}C -ЯМР: 179,3–180,1 (COCH_3), 119,4 (CCH_3), 97,56 (C-1), 74,91 (C-5), 72,12 (C-2), 70,40 (C-3), 64,84 (C-4), 63,74 (C-6), 20,91 (COCH_3), 20,10 (CCH_3).

3,4,6-Три-О-бензил-2-О-метил- α -D-маннопиранозилтиоцианат (Vб). К 0,432 г (1 ммоль) 1,2-ангидро-3,4,6-три-О-бензил- β -D-маннопиранозы (IV) [11] прибавляли при -20°C охлажденный до -20°C раствор 80 мг (1,05 ммоль) NH_4SCN и 28 мг (0,105 ммоль) 18-краун-6 и выдерживали при этой температуре 1 ч 10 мин, после чего реакционную смесь упаривали досуха при 20° С. По данным ИК-спектроскопии (полосы $\nu_{\text{SCN}} 2160 \text{ см}^{-1}$ и $\nu_{\text{NCS}} 2040 \text{ см}^{-1}$), в смеси содержатся 2-ОН-производные маннозилтиоцианата (Va) и изомерного маннозилзотиоцианата, причем даже при комнатной температуре тиоцианат (Va) достаточно быстро изомеризуется в изотиоцианат, поэтому остаток быстро растворяли в 2 мл абс. CH_2Cl_2 , снова охлаждали до -20°C и метилировали раствором CH_2N_2 в CH_2Cl_2 в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ при -20°C . Препаративной хроматографией на SiO_2 (элюция градиентная, бензол–эфир) получали 143 мг (28%) высоколабильного метилового эфира (Vб), некристаллизующийся сироп, $[\alpha]_D^{28} +179^\circ$ (с 1,75, CHCl_3). В ИК-спектре присутствует полоса $\nu_{\text{SCN}} 2160 \text{ см}^{-1}$. ^1H -ЯМР-спектр: 7,30–7,40 (15H, ароматические протоны), 6,03 (д, 1H, $J_{1,2}$ 2,5, H-1), 4,73 (дд, 2H, $J_{H,H}$ 12, CH_2), 4,68 (дд, 2H, $J_{H,H}$ 11, CH_2), 4,61 (дд, 2H, $J_{H,H}$ 12,5, CH_2), 4,08 (дд, 1H, $J_{4,5}$ 9, H-4) 3,87–3,94 (м, 1H, H-5), 3,83 (дд, 1H, $J_{5,6a}$ 4, H-6a), 3,76 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 9, H-3), 3,73 (дд, 1H, $J_{5,6b}$ 2,5, $J_{6a,6b}$ 11, H-6b), 3,56 (дд, 1H, $J_{2,3}$ 3, H-2), 3,50 (с, 3H, OMe).

Кроме того, при хроматографии выделяли также 35 мг (7%) *3,4,6-три-О-бензил-2-О-метил- α -D-маннопиранозилзотиоцианата*, некристаллизующийся сироп, $[\alpha]_D^{27} +109^\circ$ (с 1,6, CHCl_3). В ИК-спектре присутствует полоса $\nu_{\text{NCS}} 2040 \text{ см}^{-1}$. ^1H -ЯМР-спектр: 7,25–7,45 (15H, ароматические протоны), 5,54 (д, 1H, $J_{1,2}$ 2, H-1), 4,75 (дд, 2H, $J_{H,H}$ 12, CH_2), 4,68 (дд, 2H, $J_{H,H}$ 11, CH_2), 4,58 (дд, 2H, $J_{H,H}$ 12, CH_2), 3,95 (дд, 1H, $J_{4,5}$ 8,5, H-4), 3,89 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 8,5, H-3), 3,82–3,89 (м, 1H, H-5), 3,77 (дд, 1H, $J_{5,6a}$ 4, H-6a), 3,68 (дд, 1H, $J_{5,6b}$ 2, $J_{6a,6b}$ 11, H-6b), 3,49 (с, 3H, OMe), 3,47 (дд, 1H, $J_{2,3}$ 3, H-2).

3,4,6-Три-О-бензил-2-О-трихлорацетил- α -D-маннопиранозилтиоцианат (Vв). Смесь тиоцианата (Va) и соответствующего изотиоцианата, полученную как описано в синтезе 2-О-метилового эфира (Vб), из 0,432 г (1 ммоль) производного (IV), растворяли в 2 мл абс. CH_2Cl_2 , охлаждали до -20°C , прибавляли 1 мл пиридина и затем по каплям смесь 0,25 мл

(1,2 ммоль) трихлорацетилбромида в 0,75 мл абс. CH_2Cl_2 . Смесь выдерживали 10 мин (-20°C), прибавляли 20 мл CHCl_3 , промывали водой (3×10 мл), упаривали и остаток хроматографировали на SiO_2 (элюция градиентная, гексан – этилацетат). Выделяли 0,252 мг (40%, считая на (IV)) 2-О-трихлорацетильного производного (Vb), некристаллизующийся сироп, $[\alpha]_D^{27} +110^\circ$ (с 2,2, CHCl_3). В ИК-спектре присутствует полоса ν_{SCN} 2160 cm^{-1} . ^1H -ЯМР-спектр: 7,25–7,35 (15H, ароматические протоны), 6,07 (д, 1H, $J_{1,2}$ 2, H-1), 5,45 (дд, 1H, $J_{2,3}$ 3, H-2), 4,68 (дд, 2H, $J_{\text{H,H}}$ 11, CH_2), 4,64 (дд, 2H, $J_{\text{H,H}}$ 12, CH_2), 4,62 (дд, 2H, $J_{\text{H,H}}$ 11,5, CH_2), 4,12 (дд, 1H, $J_{4,5}$ 9, H-4), 3,96–4,03 (м, 1H, H-5), 3,93 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 9, H-3), 3,90 (дд, 1H, $J_{5,6a}$ 3,5, H-6a), 3,77 (дд, 1H, $J_{5,6b}$ 2, $J_{6a,6b}$ 11, H-6b). ^{13}C -ЯМР-спектр: 127,6–128,7 (С ароматические), 85,45 (С-1), 77,12 (С-3), 75,93 (С-4), 75,52 (CH_2), 73,85 (С-2), 73,58 (CH_2), 73,07 (С-5), 72,94 (CH_2), 68,05 (С-6).

Кроме того, в этом опыте выделено 105 мг (17%) 3,4,6-три-О-бензил-2-О-трихлорацетил- α -D-маннопиранозилизотиоцианата, некристаллизующийся сироп, $[\alpha]_D +89^\circ$ (с 2,9, CHCl_3). В ИК-спектре присутствует полоса ν_{NCS} 2040 cm^{-1} . ^1H -ЯМР-спектр: 7,27–7,38 (15H, ароматические протоны), 5,67 (д, 1H, $J_{1,2}$ 2,5, H-1), 5,37 (дд, 1H, $J_{2,3}$ 2,5, H-2), 4,71 (дд, 2H, $J_{\text{H,H}}$ 11,5, CH_2), 4,69 (дд, 2H, $J_{\text{H,H}}$ 11, CH_2), 4,59 (дд, 2H, $J_{\text{H,H}}$ 12, CH_2), 4,10 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 9,5, H-3), 4,01 (дд, 1H, $J_{4,5}$ 9,5, H-4), 3,92–4,00 (м, 1H, H-5), 3,85 (дд, 1H, $J_{5,6a}$ 3,5, H-6a), 3,75 (дд, 1H, $J_{5,6b}$ 1,5, $J_{6a,6b}$ 11, H-6b).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочетков Н. К., Климов Е. М., Малышева Н. Н., Демченко А. В. // Биоорганич. химия. 1990. Т. 16. № 5. С. 701–710.
2. Kochetkov N. K., Klimov E. M., Malysheva N. N., Demchenko A. V. // Carbohydr. Res. 1991. V. 212. P. 77–91.
3. Fischer E., Helferich B., Ostmann P. // Ber. 1920. B. 53. № 5. S. 873–886.
4. Müller A., Wilhelms A. // Ber. 1941. B. 74. № 5. S. 698–705.
5. Chow K., Danishefsky S. // J. Org. Chem. 1990. V. 55. № 13. P. 4211–4214.
6. Gordon D. M., Danishefsky S. J. // Carbohydr. Res. 1990. V. 206. № 2. P. 361–366.
7. Brigl P. Z. // Z. Physiol. Chem. 1922. B. 122. № 2. S. 245–262.
8. Dahmen J., Freid T., Magnusson G., Noori G., Carlström A.-S. // Carbohydr. Res. 1984. V. 125. № 2. P. 237–245.
9. Бочков А. Ф., Возный Я. В., Калиневич В. М., Шашков А. С., Кочетков Н. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1975. № 2. С. 415–420.
10. Kochetkov N. K., Khorlin A. J., Bochkov A. F. // Tetrahedron. 1967. V. 23. № 2. P. 693–707.
11. Sondheimer S. J., Yamaguchi H., Schürerch C. // Carbohydr. Res. 1979. V. 74. № 2. P. 327–332.

Поступила в редакцию
8.IV.1991

N. K. KOCHETKOV, N. N. MALYSHEVA, A. V. DEMCHENKO, N. G. KOLTYRKINA,
E. M. KLIMOV

SYNTHESIS OF 1,2-TRANS-GLYCOSYL THIOCYANATES FROM 1,2-ANHYDRO SUGARS

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

Alternative route is developed to the synthesis of nonparticipating sugar 1-thiocyanates, including cleavage of the oxirane cycle of 1,2-anhydrosugars by means of ammonium thiocyanate followed by substitution at C-2 with a nonparticipating (O-benzyl, O-methyl, or O-trichloroacetyl) group.