



УДК 547.458.22.057:542.958

© 1991 г.

*Е. М. Климов, А. В. Демченко, Н. Н. Малышева,  
Н. К. Кочетков*

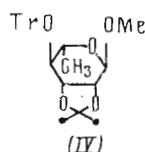
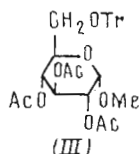
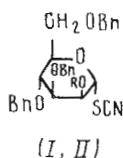
**СИНТЕЗ β-МАННОЗИДОВ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕМ  
α-МАННОЗИЛТИОЦИАНАТАМИ**

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

Описано применение нового метода тритил-тиоцианатной конденсации к синтезу труднодоступных β-D-маннозилгексоз. Взаимодействием α-D-маннопиранозилтиоцианатов, имеющих несоучаствующую группу (OMe, OSOCCl<sub>3</sub>) при С-2 с 6-О-триметильным производным D-глюкозы и 4-О-триметильным производным L-рампызы в присутствии TrClO<sub>4</sub> с хорошими выходами получены α- и β-связанные дисахариды.

Недавно нами найден новый подход к стереоспецифическому созданию 1,2-цис-гликозидной связи [1, 2], что создает возможность для решения одной из самых трудных задач синтетической химии углеводов. Он основан на конденсации новых гликозилирующих реагентов — 1,2-транс-гликозилтиоцианатов, не содержащих у С-2 группировки, способной к анхимерному соучастию, с О-триметильным эфиром гликозил-донора в присутствии перхлората трифенилметилия. Реакция, в результате которой строго стереоспецифически образуется только 1,2-цис-гликозидная связь, была успешно применена для синтеза дисахаридов глюкозного, галактозного и арабинозного рядов [2]. Для объяснения столь редкого случая абсолютной стереоспецифичности было предположено, что реакция проходит по согласованному пуш-пульному механизму, обеспечивающему чистое S<sub>N</sub>2-замещение у аномерного центра гликозил-донора.

Хорошо известно, что наиболее трудным случаем 1,2-цис-гликозилирования является синтез β-маннозидов. В этой связи представлялось интересным проверить возможность новой реакции гликозилирования для достижения этой цели, используя в качестве гликозил-доноров α-маннозилтиоцианаты, содержащие несоучаствующую группу при С-2, а именно 3,4,6-три-О-бензил-2-О-метил- (I) и 3,4,6-три-О-бензил-2-О-трихлорацетил-α-D-маннопиранозилтиоцианат (II). Ввиду невозможности их получения через крайне неустойчивые β-маннопиранозилгалогениды, для их синтеза специально был разработан метод раскрытия α-окисного кольца 1,2-ангидро-D-гексопираноз [3]. Аномерная чистота исходных маннопиранозилтиоцианатов (I) и (II) была подтверждена данными <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии с использованием ЯЭО. В качестве агликонов — гликозил-акцепторов были использованы О-триметильные производные моносахаридов, известные своей высокой реакционной способностью в реакциях гликозилирования, — метил-2,3,4-три-О-ацетил-6-О-триметил-α-D-глюкопиранозид (III) [4] и метил-2,3-О-изопропилиден-4-О-триметил-α-L-рампиранозид (IV) [5].

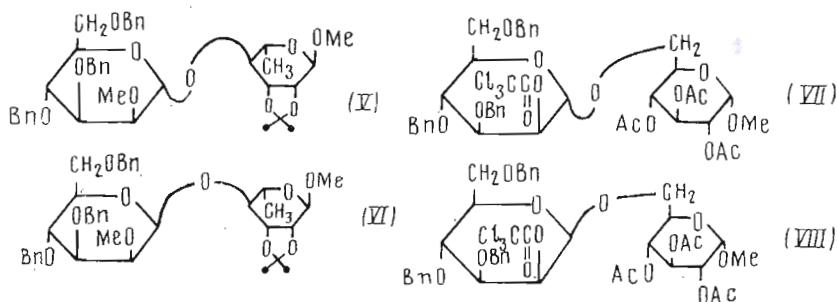


(I) R=OMe  
(II) R=OSOCCl<sub>3</sub>

## Синтез производных маннозил-гексоз методом тритил-тиоцианатной конденсации

Опыт	Тиоцианат (А)	О-Тритиловый эфир (Б)	Соотношение А : Б	Время реакции, ч	Температура, °С	Дисахариды	Выход %
1	I	IV	0,9 : 1	2,5	-10	V VI	33 35
2	II	III	1,1 : 1	2,5	20	VII VIII	38 20

Реакции гликозилирования проводились в стандартных условиях [1, 2] в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии 0,1 мол-экв. перхлората трифенилметилля. Они протекают достаточно быстро при комнатной температуре, причем в случае взаимодействия тиоцианата (I) с тритиловым эфиром (IV) настолько быстро, что через несколько минут производное (IV) полностью исчезает из реакционной смеси, прежде всего за счет аномально быстрой побочной реакции детритилирования, протекающей параллельно гликозилированию (ср. [2]). После обычной обработки реакционной смеси (см. «Экспериментальную часть») образовавшиеся дисахаридные производные (V)–(VIII) выделялись препаративной колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$ .



В каждой из исследованных реакций образовывалась смесь примерно в эквивалентных количествах обоих аномерных дисахаридов, содержащих соответственно  $\beta$ - и  $\alpha$ -маннозидную связь (см. табл. 1). Структура полученных дисахаридных производных, выделенных в индивидуальном состоянии, подтверждалась данными  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии (см. табл. 2), а также величинами оптического вращения. Для однозначного определения конфигурации образовавшейся гликозидной связи все четыре дисахариды были депротектированы, что привело к свободным дисахаридам (IX–XII), и определены, весьма диагностичные для конфигурации гликозидной связи, химические сдвиги C-3 и C-5 (соответственно 73,9–74,5 и 77,0–77,8 м.д. для  $\beta$ -маннозидной и 70,6–71,4 и 74,2–74,5 м.д. для  $\alpha$ -маннозидной связей) маннопиранозного остатка в  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектрах этих дисахаридов [6], (см. табл. 2). Следует заметить, что гликозилирование  $\alpha$ -маннозилтиоцианатами, как и в других случаях тритил-тиоцианатной конденсации, сопровождается побочными превращениями исходных реагентов — детритилированием гликозил-акцептора с освобождением гидроксильной группы и изомеризацией тиоцианатной группировки гликозил-донора в изотиоцианатную (ср. [2, 3]). В тех случаях, когда хроматографическое поведение этих соединений позволяло выделить их препаративно в индивидуальном состоянии, они были идентифицированы методом  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии и сравнением с известными образцами.

Таким образом, при гликозилировании  $\alpha$ -маннозилтиоцианатами стереоспецифичность реакции полностью теряется. Скорее всего, это объяс-

Химические сдвиги ( $\delta$ , м.д.) в  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектрах производных маннозилгексоз

Соединение	Остаток	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	OMe	OCH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	CMe <sub>2</sub>	CMe <sub>2</sub>	OSiCH <sub>3</sub>	OSiCH <sub>3</sub>
V	$\alpha$ -D-Man	98,2	78,3	80,1	72,1	74,9	69,0	59,2	72,5; 73,6 75,3	127,6-128,4				
	$\alpha$ -L-Rha	98,4	76,1	77,1	80,7	64,9	17,7	54,9			26,4; 28,2	109,2		
VI	$\beta$ -D-Man	100,2	78,1	78,8	75,3	77,6	69,7	61,5	71,9; 73,7 75,3	127,9-128,5				
	$\alpha$ -L-Rha	98,1	76,2	78,1	82,6	64,5	17,8	54,9			26,4; 28,2	109,2		
VII	$\alpha$ -D-Man	96,9	73,7	77,8	73,7	72,1	69,0	55,4	72,2; 73,3 75,1	127,4-128,4				
	$\alpha$ -D-Glc	96,7	70,9	70,4	69,0	67,9	65,8	55,4					20,7	169,5-170,1
VIII	$\beta$ -D-Man	98,9	73,4	79,9	73,9	75,8	68,9	68,9	71,9; 73,4 75,3	127,6-128,5				
	$\alpha$ -D-Glc	96,4	71,1	70,2	69,4	68,4	68,9	55,3						
IX	$\alpha$ -D-Man	99,6	82,2	70,1	67,9	74,0	61,7	59,7						
	$\alpha$ -L-Rha	102,1	71,2	71,1	81,3	68,3	17,9	55,7						
X	$\beta$ -D-Man	101,5	81,4	73,9	67,7	77,0	61,9	62,1						
	$\alpha$ -L-Rha	102,3	71,2	71,1	80,7	68,1	17,7	55,4						
XI	$\alpha$ -D-Man	101,0	71,2	71,4	68,1	74,2	62,3	56,5						
	$\alpha$ -D-Glc	100,8	72,6	74,8	70,8	72,1	66,7	56,5						
XII	$\beta$ -D-Man	102,1	71,9	74,5	68,4	77,8	62,6	56,7						
	$\alpha$ -D-Glc	100,8	72,7	74,6	71,1	72,1	69,8	56,7						

яется тем, что в данном случае синхронность пуш-пульного процесса из-за неблагоприятно действующих стереоэлектронных факторов нарушается и гликозилирование частично проходит через образование маннозилкатиона, что, естественно, происходит нестереоспецифически. Другими словами, имеет место эффект, хорошо известный и для других попыток стереонаправленного синтеза  $\beta$ -маннозидной связи [7]. Нельзя также исключить, что высоколабильный  $\alpha$ -маннозилтиоцианат в растворе в ходе реакции претерпевает очень быструю изомеризацию неизвестного типа, причем продукты этой изомеризации могут нарушать нормальный процесс гликозилирования. Для получения более определенного ответа необходимо тщательное изучение свойств и превращений гликозилтиоцианатов, химия которых практически не разработана.

### Экспериментальная часть

Хлористый метилен перегоняли над  $P_2O_5$  и дважды над  $CaH_2$  (один раз непосредственно перед использованием). ТСХ проводили на стеклянных пластинках с закрепленным слоем  $SiO_2$  (Merck), а препаративную колонную хроматографию на  $SiO_2$  марки L 40/100 (ЧСФР). Удельное вращение определяли на приборе DIP-360 Jasco (Япония).  $^1H$ -ЯМР-спектры снимали на приборе Bruker WM-250, а  $^{13}C$ -ЯМР-спектры на приборе Bruker AM-300 в  $CDCl_3$  или  $D_2O$ . Химические сдвиги определены относительно  $Me_4Si$  ( $\delta$ , м.д.), константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах.

*Синтез дисахаридов. Общая процедура.* Смесь 0,2 ммоль тиоцианата (I или II), 0,2 ммоль О-тримильного производного (III или IV) и 0,02 ммоль  $TrClO_4$  растворяли при перемешивании на магнитной мешалке в 2,0 мл абс.  $CH_2Cl_2$ . Реакция начиналась немедленно. В случае исчезновения в реакционной смеси одного из реагентов его прибавляли дополнительно. Реакцию проводили до исчезновения в смеси обоих исходных (частный контроль ТСХ). Прибавляли каплю пиридина, разбавляли 30 мл  $CHCl_3$  и промывали водой ( $3 \times 20$  мл). Органический слой отделяли, упаривали и остаток хроматографировали на  $SiO_2$  (элюция градиентная, гексан — этилацетат).

*Опыт 1. Метил-2,3-О-изопропилиден-4-О-(3,4,6-три-О-бензил - 2-О-метил- $\alpha$ -D-маннопиранозил)- $\alpha$ -L-рамнопиранозид (V).* Сироп,  $[\alpha]_D^{20} +48^\circ$  (с 3,  $CHCl_3$ ). Спектр  $^1H$ -ЯМР: 7,25—7,42 (15H, ароматические протоны), 5,06 (д, 1H,  $J_{1',2'} 1,5$ , H-1'), 4,85 (с, 1H, H-1), 4,74 (с, 2H,  $CH_2$ ), 4,71 (дд, 2H,  $J_{H,H} 10,5$ ,  $CH_2$ ), 4,61 (дд, 2H,  $J_{H,H} 12$ ,  $CH_2$ ), 4,11 (м, 1H,  $J_{4',5'} 10$ , H-4'), 4,07 (д, 1H,  $J_{2,3} 6$ , H-2), 4,03 (м, 1H,  $J_{3,4} 6$ , H-3), 3,98—4,05 (м, 1H, H-5'), 3,87 (дд, 1H,  $J_{3',4'} 10$ , H-3), 3,87 (дд, 1H,  $J_{5',6'a} 3$ , H-6'a), 3,67 (дд, 1H,  $J_{5',6'b} 10$ , H-6'b), 3,62 (м, 1H, H-5), 3,50 (дд, 1H,  $J_{2',3'} 3$ , H-2'), 3,50 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3,39 (дд, 1H,  $J_{4,5} 6$ , H-4), 3,38 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 1,28, 1,50 (2с, 6H,  $СMe_2$ ), 1,26 (д, 3H,  $J_{5,6} 6,5$ , H-6). Спектр  $^{13}C$ -ЯМР см. табл. 2.

*Метил-2,3-О-изопропилиден-4-О-(3,4,6-три-О-бензил - 2-О-метил- $\beta$ -D-маннопиранозил)- $\alpha$ -D-рамнопиранозид (VI).* Сироп,  $[\alpha]_D^{30} -48^\circ$  (с 1,4,  $CHCl_3$ ). Спектр  $^1H$ -ЯМР: 7,19—7,41 (15H, ароматические протоны), 4,88 (с, 1H, H-1), 4,88 (с, 1H, H-1'), 4,74 (дд, 2H,  $J_{H,H} 11$ ,  $CH_2$ ), 4,73 (дд, 2H,  $J_{H,H} 12$ ,  $CH_2$ ), 4,61 (дд, 2H,  $J_{H,H} 12$ ,  $CH_2$ ), 4,18 (м, 1H, H-3), 4,10 (д, 1H,  $J_{2,3} 5,5$ , H-2), 3,83 (м, 1H,  $J_{4',5'} 9,5$ , H-4'), 3,71—3,77 (м, 2H, H-6'a, 6'b), 3,70 (д, 1H,  $J_{2',3'} 3,5$ , H-2'), 3,70 (м, 1H,  $J_{4',5'} 10$ , H-4), 3,65 (дд, 1H,  $J_{3,5} 5,5$ , H-5), 3,64 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3,57 (дд, 1H,  $J_{3',4'} 9,5$ , H-3'), 3,40 (м, 1H, H-5'), 3,39 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 1,33, 1,48 (2с, 6H,  $СMe_2$ ), 1,37 (д, 3H, H-6). Спектр  $^{13}C$ -ЯМР см. табл. 2. Кроме того, в опыте 1 были выделены метил-2,3-О-изопропилиден- $\alpha$ -L-рамнопиранозид [5] и 3,4,6-три-О-бензил-2-О-метил- $\alpha$ -D-маннопиранозилизотиоцианат [3], идентичные по константам и спектрам  $^1H$ -ЯМР заведомым образцам.

*Опыт 2. Метил-2,3,4-три-О-ацетил-6-О-(3,4,6-три-О-бензил - 2-О-три-хлорацетил- $\alpha$ -D-маннопиранозил) -  $\alpha$ -D-глюкопиранозид (VII).* Сироп,  $[\alpha]_D^{24} +78^\circ$  (с 5,  $CHCl_3$ ). Спектр  $^1H$ -ЯМР: 7,20—7,40 (15H, ароматические протоны), 5,49 (м, 1H,  $J_{3,4} 8$ , H-3), 5,41 (дд, 1H,  $J_{2',3'} 3$ , H-2'), 5,07 (м, 1H,  $J_{4,5} 10$ , H-4), 5,01 (д, 1H,  $J_{1',2'} 2$ , H-1'), 4,93 (д, 1H,  $J_{1,2} 4$ , H-1),

4,92 (дд, 1H,  $J_{2,3}$  12, H-2), 4,72 (дд, 2H,  $J_{H, H11}$ , CH<sub>2</sub>), 4,66 (дд, 2H,  $J_{H, H11}$ , CH<sub>2</sub>), 4,57 (дд, 2H,  $J_{H, H12}$ , CH<sub>2</sub>), 4,06 (дд, 1H,  $J_{3',4'}$  9, H-3'), 3,95 (м, 1H, H-5), 3,93 (м, 1H,  $J_{4',5'}$  9, H-4'), 3,80 (дд, 1H,  $J_{5,6a}$  5, H-6a), 3,69–3,85 (м, 3H, H-5', 6'a, 6'b), 3,59 (дд, 1H,  $J_{5,6b}$  2,5,  $J_{6a,6b}$  11, H-6b), 3,36 (с, 3H, ОСН<sub>3</sub>), 2,00–2,12 (3с, ОСОСН<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР см. табл. 2.

*Метил-2,3,4-три-О-ацетил-6-О-(3,4,6-три-О-бензил-2-О-трихлорацетил-α-D-маннопиранозил)-α-D-глюкопиранозид (VIII)*. Сироп,  $[\alpha]_D^{27} +28^\circ$  (с 5, СНCl<sub>3</sub>). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 7,20–7,40 (15H, ароматические протоны), 5,63 (д, 1H,  $J_{2',3'}$  3, H-2'), 5,48 (м, 1H,  $J_{3,4}$  9,5, H-3), 4,92 (д, 1H,  $J_{1,2}$  3,5, H-1), 4,90 (м, 1H,  $J_{4,5}$  9,5, H-4), 4,69 (дд, 2H,  $J_{H, H11}$ , CH<sub>2</sub>), 4,65 (дд, 1H,  $J_{2,3}$  6,5, H-2), 4,65 (дд, 2H,  $J_{H, H11}$ , CH<sub>2</sub>), 4,61 (с, 1H, H-1'), 4,60 (дд, 2H,  $J_{H, H12}$ , CH<sub>2</sub>), 3,92–4,01 (м, 2H, H-5,6a), 3,88 (м, 1H,  $J_{4',5'}$  9,5, H-4'), 3,76–3,80 (м, 2H, H-6'a, 6'b), 3,74 (дд, 1H,  $J_{3',4'}$  9,5, H-3'), 3,53 (дд, 1H,  $J_{5,6b}$  8,  $J_{6a,6b}$  11, H-6b), 3,44–3,52 (м, 1H, H-5'), 3,38 (с, 3H, ОСН<sub>3</sub>), 2,00–2,10 (3с, 9H, ОСОСН<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР см. табл. 2. Кроме того, в опыте 2 выделен и охарактеризован метил-2,3,4-три-О-ацетил-α-D-глюкопиранозид, идентичный по константам и спектрам заведомому образцу [4].

*Свободные дисахариды (IX) и (X). Общая процедура.* Производные (V), (VI) растворяли в 1 мл смеси СНCl<sub>3</sub>–CF<sub>3</sub>COOH, 9:1. Через 15–20 мин смесь упаривали и соупаривали с толуолом (3×5 мл) до удаления CF<sub>3</sub>COOH. Остаток растворяли в 20 мл С<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ОН и гидрогенолизом над 10%–ным Pd/C (40°С) удаляли бензильные группы. После лиофилизации из воды получали: из (V) – метил-4-О-(2-О-метил-α-D-маннопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (IX),  $[\alpha]_D^{28} -3,5^\circ$  (с 1, вода); из (VI) – метил-4-О-(2-О-метил-β-D-маннопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (X),  $[\alpha]_D^{28} -64,8^\circ$  (с 1, вода).

*Свободные дисахариды (XI) и (XII). Общая процедура.* Защищенные дисахариды (VII) и (VIII) растворяли в 30 мл этанола и бензильные группы удаляли гидрогенолизом над 30 мг 10%–ного Pd/C при 40°С. Смесь фильтровали, осадок промывали этанолом, фильтрат упаривали, остаток высушивали в вакууме и подвергали дезацелированию в 1 мл 0,01 М раствора MeONa/MeOH. Получили после лиофилизации из воды: из (VII) – метил-6-О-(α-D-маннопиранозил)-α-D-глюкопиранозид (X),  $[\alpha]_D^{28} +54,2^\circ$  (с 1,18, вода); из (VIII) – метил-6-О-(β-D-маннопиранозил)-α-D-глюкопиранозид (XII),  $[\alpha]_D^{27} +26,4^\circ$  (с 1,17, вода).

#### 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. Кочетков Н. К., Малышева Н. Н., Демченко А. В., Колотыркина Н. Г., Климов Е. М. // Биоорганич. химия. 1991. Т. 17. № 12. С. 1655–1659.
4. Helferich B., Becker J. // Ann. 1924. V. 440. P. 1–8.
5. Betaneli V. I., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1979. V. 76. № 1. P. 252–256.
6. Bock K., Pedersen C., Pedersen H. // Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 1984. V. 42. P. 193–225.
7. Paulsen H. // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1982. V. 21. P. 155–173.

Поступила в редакцию  
8.IV.1991

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

### THE SYNTHESIS OF β-MANNOSIDES BY GLYCOSYLATION OF α-MANNOSYL THIOCYANATES

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

A new method of the trityl-thiocyanate condensation is used for synthesizing low available β-D-mannopyranosyl-hexoses. α-D-Mannopyranosyl thiocyanates with a non-participating group (OMe, OCOCCl<sub>3</sub>) at C-2 react with the 6-O-trityl-D-glucose and 4-O-trityl-L-rhamnose derivatives in the presence of triphenylmethilium perchlorate to give mixtures of α- and β-linked disaccharides with satisfactory yields.