



УДК 547.455.057 : 542.953.3

© 1992 г. *В. И. Бетанели, О. В. Брюханова,
А. Я. Отт, Н. К. Кочетков*СИНТЕЗ ПОЛИМАННУРОНИДОВ ПУТЕМ
ТРИТИЛ-ЦИАНОЭТИЛИДЕНОВОЙ КОНДЕНСАЦИИ*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва*

Мономер для поликонденсации – метил[4-О-ацетил-3-О-тритил-1,2-О-[1-(экзо-циано)этилиден]-β-D-маннопиран]уронат получен дезацетилированием метил[3,4-ди-О-ацетил-1,2-О-[1-(экзо-циано)этилиден]-β-D-маннопиран]уроната кислотным метанолизом с последующим тритилированием. Его поликонденсация в присутствии перхлората трифенилметилия дала защищенный полиманнуронид со средней степенью поликонденсации 11–12, который содержит как α-, так и β-маннопиранозидные связи в соотношении 1,6 : 1. Снятие защитных групп привело к свободному полиманнурониду соответствующей структуры.

Синтез полисахаридов регулярного строения, который является одной из фундаментальных проблем синтетической химии биополимеров, был достигнут посредством поликонденсации О-тритиловых эфиров 1,2-О-цианоэтилиденных производных (ЦЭП) моно- и олигосахаридов [1]. Наряду с синтезом нейтральных полисахаридов и полисахаридов, содержащих аминсахара, этим путем удалось получить и соединения, содержащие остатки глюко- и галактуроновой кислот, хотя молекулярная масса полученных в этом случае продуктов поликонденсации оказалась очень невысокой [2, 3]. В большинстве случаев, в том числе и при поликонденсации урановых кислот, реакция проходила с полной стереоспецифичностью и полученные продукты реакции были регио- и стереорегулярными.

Природные биополимеры, содержащие маннурановую кислоту, хорошо известны, и химический синтез их представляет существенный интерес. С другой стороны, не менее интересным было выяснение стереонаправленности поликонденсации производных D-маннурановой кислоты, поскольку известно (см., например, [4]), что стереоспецифичность тритил-цианоэтилиденной конденсации зависит от стереохимии исходного мономера. В модельных опытах по синтезу диманнурановых кислот установлено [5], что гликозилирование ЦЭП D-маннурановой кислоты проходит с существенным нарушением стереоселективности и образуются смеси α- и β-связанных производных диманнурановой кислоты, т. е. наряду с 1,2-транс-гликозидными связями образуются соединения с изомерными 1,2-цис-связями.

В данной работе мы пытались синтезировать полиманнурониды путем поликонденсации соответствующих мономеров и проверить, как недостаточная стереоселективность модельной реакции тритил-цианоэтилиденной конденсации ЦЭП D-маннурановой кислоты скажется на стереохимии продуктов поликонденсации соединений аналогичной структуры.

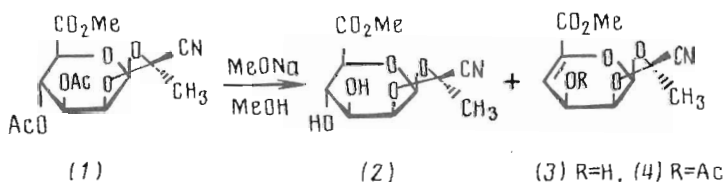
С этой целью была изучена поликонденсация мономера, содержащего одновременно тритильную и цианоэтилиденную группы – метил[4-О-ацетил-3-О-тритил-1,2-О-[1-(экзо-циано)этилиден]-β-D-маннопиран]уроната. Синтез этого соединения, полученного введением

Данные спектров $^{13}\text{C-NMR}^*$ (CDCl_3 , δ , м.д.) производных 1,2-O-[1-(эко-циано)этилен]- β -D-маннопиранурановой кислоты (2) — (11)

Шифр соединения	H_1 $J_{1,2}$	H_2 $J_{2,3}$	H_3 $J_{3,4}$	H_4 $J_{4,5}$	H_5	CO_2CH_3	$\text{C}-\text{CH}_3$	OAc	C_6H_5	Примечания
(2)	5,40д 3,3	4,39г 3,6	3,91—3,98м	4,11—4,19м	3,97м	3,72с	1,77с			2,68—2,77м, 1Н, ОН, 3,33—3,46м, 1Н, ОН
(2)	5,48д 3,1	4,46г 3,6	3,79дд 9,1	3,96г 8,2	3,86д	3,71с	1,78с			Добавка CD_3OD
(3)	5,99д 4,4	4,79м 3,6	4,67дд 2,0	6,31г		3,81с	1,78с			3,01ус, 1Н, ОН
(4)	6,03д 4,1	4,88м 3,7	5,67дд 2,2	6,25г		3,82с	1,80с	2,20с		
(5)	5,66д 4,0	4,62г 3,6	3,96—4,07м 9,8	5,46дд 7,4	4,16д	3,77с	1,90с	2,12с		2,78д, 1Н, ОН
(6)	5,61д 3,2	4,64г 3,6	5,15дд 9,7	4,35г 8,0	4,05д	3,83с	1,87с	2,12с		3,19—3,16м, 1Н, ОН
(7)	6,00д 4,5	4,82м	4,52—4,57м	6,32г 8,5	3,95д	3,78с 3,80с	1,58с			
(8)	5,72д 4,4	4,62г 3,7	3,82—3,91м 10,1	5,54дд 7,7	4,14д	3,76с 3,78с	1,73с	2,12с		2,52—2,72м, 1Н, ОН
(9)	5,74г 3,8	4,69д 3,5	5,20дд 10,1	5,77дд 7,2	4,21д	3,75с 3,77с	1,74с	2,05с 2,13с		
(10)	5,18д 3,5	3,67г 3,1	3,77дд 9,0	4,46м 8,0	3,78д	3,78с	1,92с			2,28д, $J_{4, \text{OH}} = 2,9$
(11)	5,20д 3,5	3,78г 3,2	3,87дд 9,4	5,72дд 7,6	3,83д	3,72с	1,82с	1,97с		7,27—7,42м, 9Н 7,59—7,64м, 6Н 7,26—7,38м, 9Н 7,47—7,54м, 6Н

* Многократность сигналов: с — синглет, д — дублет, дд — дублет дублетов, т — триплет, м — мультиплет, у — уширенный сигнал данной мультиплетности, значение константы спин-спинового взаимодействия ($J_{i, i+1}$) приведено в Гц.

О-тримильной группы в соответствующее ЦЭП *D*-маннуроной кислоты, представлял определенные трудности. Первым шагом было дезацетилирование метил [3,4-ди-О-ацетил-1,2-О-[1-(экзо-циано)этилиден]-β-*D*-маннопиран]уроната (1), получение которого описано ранее [6]. Попытки осуществить дезацетилирование действием метилата натрия в различных условиях: в смеси метанол — пиридин (2 : 1), метанол — хлороформ (9 : 1) с варьированием концентрации и количества MeONa — не дали удовлетворительных результатов. Наряду с образованием целевого диола (2), полученного с выходом 24%, основным продуктом реакции было непредельное соединение (3) и его 3-О-ацетильное производное (4), образующиеся в результате элиминирования по 4,5-связи, хорошо известного в химии уруновых кислот [7]. В «Экспериментальной части» приведены условия щелочного дезацетилирования диацетата (1) в диол (2).



Успех был достигнут с применением кислотного метанолиза [8]. При обработке диацетата (1) 2% HCl в метаноле при комнатной температуре была получена смесь диола (2) (34%) и моноацетата (57%), который, по данным ЯМР-спектроскопии, оказался 4-О-ацетильным производным (5). В спектре ¹H-ЯМР этого соединения присутствует один сигнал CH₃ ацетильной группы — 2,12 м. д., сигнал H4 соединения (5) сместился в сильное поле на 1,21 м. д. по сравнению с таковым для диола (2), в то время как положение сигналов всех других протонов практически не изменилось (табл. 1). В спектре ¹³C-ЯМР также присутствует сигнал, соответствующий CH₃ ацетильной группы (20,8 м. д.); сигнал атома C4 сместился в слабое поле на 1,1 м. д. при сохранении практически без изменений положения остальных сигналов, кроме сигнала атома C5, сместившегося в сильное поле на 1,3 м. д. (табл. 2).

Оба соединения были без труда разделены колоночной хроматографией. При этом наряду с небольшим количеством непрореагировавшего диацетата (1) были выделены в малых количествах изомерный 3-О-ацетат (6) и продукты гидролиза цианоэтилиденной группы — метоксикарбонильные производные (7) — (9) (см., например, [9]). Если проводить реакцию более длительное время (до полного исчезновения исходного диацетата (1)), выход соединений (2) и (5) падает при заметном увеличении количества метоксикарбонильных производных (7) — (9).

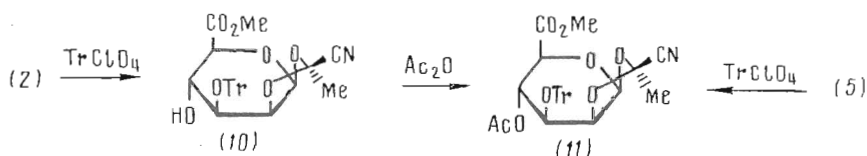
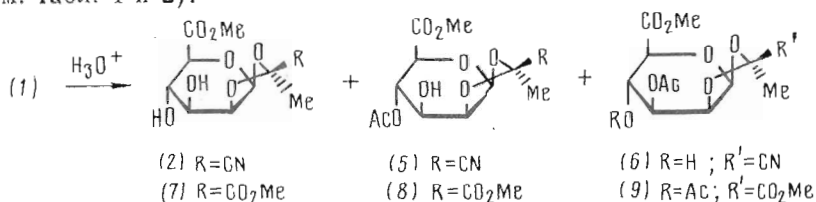
Моноацетат (5) в кристаллическом или сиропообразном виде был непосредственно использован для синтеза мономера в реакции поликонденсации. При обработке его перхлоратом трифенилметилия, взятом в небольшом избытке, в присутствии 2,4,6-коллидина в сухом CH₂Cl₂ был получен 3-тримильный эфир (11), очищенный кристаллизацией. Он легко может быть получен также и из диола (2). Оказалось, что при обработке диола (2) TrClO₄ в присутствии 2,4,6-коллидина образуется лишь один из возможных эфиров — 3-тримильный эфир (10) с выходом 96%. Причина такой неожиданно высокой избирательности реакции тримильрования бициклического диола (2) недостаточно ясна. Ацетилирование 3-тримильного эфира (10) уксусным ангидридом в пиридине дает мономер (11) с высоким выходом. Образцы мономера (11), полученного обоими путями, оказались идентичными, и структура их, а также сое-

Данные спектров ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) производных метил[1,2-О-[1-(экзо-циано)этилиден]- β -D-маннопиран]уроната (2) *

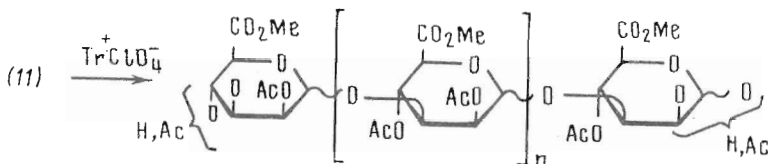
Шифр соединения	C1	C2	C3	C4	C5	CO_2CH_3	$\text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}$			COCH_3	CO
(2)	98,0	78,6	70,0	68,0	74,6	53,1	25,4	100,7	116,5		170,0
(3)	98,2	79,6	68,7	117,0	140,6	52,7	25,0	100,3	116,6		161,5
(4)	98,3	77,5	67,4	113,1	141,9	52,7	25,2	100,8	116,6	20,7	161,1; 170,0
(5)	98,1	78,0	70,0	69,1	73,3	53,0	24,8	100,2	116,3	20,8	168,2; 170,8
(6)	97,9	76,9	70,8	65,5	74,9	53,1	25,5	100,7	116,8	20,9	169,5; 170,6
(8)	98,7	77,7	65,1	69,0	72,9	52,7	21,6	106,5		21,6	168,8; 170,6
(10)	97,8	78,2	75,2	66,7	72,0	52,8	25,5	100,3	116,6		169,3
(11)	97,5	78,1	73,9	67,5	69,8	52,8	25,3	100,5	116,5	20,9	168,0; 169,7

* В таблицу не вошли сигналы тритильной группы соединений (10) (83,5; 127,9; 128,3; 129,6; 144,0) и (11) (88,8; 127,7; 128,1; 129,1; 144,0).

динений (2)–(10) была подтверждена данными ЯМР-спектроскопии (см. табл. 1 и 2).



Поликонденсация мономера (11) была проведена в стандартных условиях тритил-цианоэтилиденной конденсации: в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в присутствии 4% катализатора TrClO_4 с применением вакуумной техники. Именно такое количество TrClO_4 было установлено как оптимальное при гликозилировании модельных соединений – производных ЦЭП D-маннуроновой кислоты [5].



Через 25 ч, согласно данным ТСХ, мономер исчез из реакционной смеси, равно как и продукты поликонденсации, содержащие тритильную группу (отсутствие ярко-желтой окраски при проявлении пластинки ТСХ). После разрушения катализатора избытком водного пиридина и обычной обработки (см. «Экспериментальную часть») смесь фракционировали на силикагеле. В результате были выделены две фракции про-

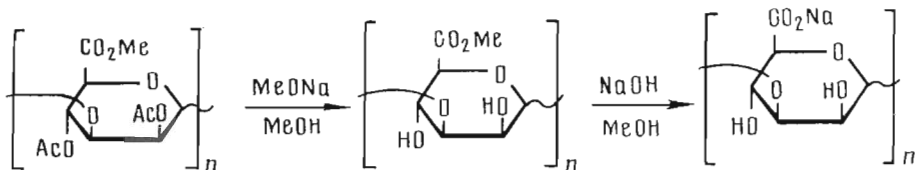
дуктов поликонденсации: 1) R_f 0,60–0,85 (толуол – ацетон, 7:3), $[\alpha]_D^{25} +6,8^\circ$ (с 2), выход 6,6%; 2) R_f 0,11–0,69, $[\alpha]_D^{25} +1,3^\circ$ (с 2), выход 71%. Обе фракции были исследованы с помощью ЯМР-спектроскопии и показали идентичные результаты. Как и в работе [2], продукты поликонденсации первоначально исследовали без удаления защитных групп.

В спектрах ^1H -ЯМР обеих фракций присутствуют все сигналы, соответствующие хим. сдвигам и интегральным интенсивностям кольцевых протонов (3,58–5,40 м. д.) и функциональных групп (1,96–2,20 м. д. для ОАс и 3,67–3,80 м. д. для CO_2CH_3 -групп). Аналогичные сигналы присутствуют и в ^{13}C -ЯМР-спектрах фракций (65,9–78,1 (C2–C5), 91,8–101,5 (C1), 20,0–21,0 (OCOSCH_3), 52,1–53,2 (COOSCH_3), 167–179 (CO)). Сигналов в области 114–117 м. д. не наблюдается, что говорит об отсутствии CN-группы, т. е. продукты поликонденсации не содержат цианоэтилиденовой группировки.

Наиболее существенно определение конфигурации межмолекулярных гликозидных связей, образовавшихся в результате поликонденсации. В ^{13}C -ЯМР-спектре обнаружены сигналы в области 97,8–99,8 м. д., соответствующие α -маннуронозидным связям, и сигналы в области 94,9–96,8 м. д., соответствующие β -связям. Таким образом, поликонденсация мономера (11) прошла нестереоспецифично, и образовавшиеся связи имеют как 1,2-*транс*-, так и 1,2-*цис*-конфигурацию. Соотношение количества α : β -связанных звеньев, вычисленное по соответствующему интегралу в ^{13}C -ЯМР-спектре, равно 1,6:1, т. е. примерно соответствует результатам, полученным в модельном синтезе диманнуроновых кислот [5].

Ввиду сложности полученных ЯМР-спектров и отсутствия в них четких сигналов кольцевых атомов ориентировочная оценка степени полимеризации была сделана как по сравнению интегралов аномерной области 1,2-*транс*- и 1,2-*цис*-связей (94,9–101,5 м. д.) и сигнала восстанавливающего звена (91,8 м. д.), так и методом толуилирования, исходя из предположения, что в молекуле содержатся две OH-группы [2]. Свободные гидроксильные группы (находящиеся предположительно в восстанавливающем моносахаридном звене при C1 и невосстанавливающем при C3) ацилировали избытком *n*-толуилхлорида в пиридине и по интегральным интенсивностям CH_3 -групп толуильного остатка и сигналов метоксильных групп остатков *D*-маннуроновой кислоты определяли степень поликонденсации. Полученные обоими методами данные привели к величинам степени полимеризации ~ 10 для фракции 1 и ~ 12 –13 для фракции 2. Таким образом, средняя степень полимеризации полученного полиманнуронида составляет ~ 11 –12, что более чем вдвое превышает степень полимеризации полиурионидов, полученных при поликонденсации *O*-трифлиловых эфиров ЦЭП *D*-глюкуроновой кислоты [2].

Удаление защитных групп в полиманнурониде с $\overline{\text{СП}}=12$ –13, полученном при поликонденсации, проводили двумя способами. При первом сначала действовали метилатом натрия в метаноле, что привело к дезацетилированному полисахариду с выходом 78%. В спектрах ЯМР полученного соединения отсутствуют сигналы ацетильной группы. При этом в них не появилось сигналов атомов при двойной связи. Это означает, что дезацетилирование не сопровождается реакцией элиминирования. Затем дезацетилированный полиманнуронид обработали водно-метанольным раствором NaOH (удаление OMe-групп). Эта реакция также проходит без образования продуктов элиминирования, судя по данным ТСХ и ЯМР-спектроскопии. Выход свободного полиманнуронида составил около 60% на обе стадии.



По второму способу защитные группы удаляли в одну стадию действием водно-метанольного раствора NaOH на полностью защищенный полиманнуронид с $\overline{СП}=12-13$. Таким образом был получен свободный полиманнуронид с выходом 82%, который представляет собой твердую бесцветную пену, растворимую только в воде. В его ^{13}C -ЯМР-спектре содержатся только группы сигналов кольцевых атомов углерода (67–81,6; 91,8–103,5 м. д.) и CO-групп (175–176,2 м. д.).

Авторы выражают признательность д-ру хим. наук А. С. Шашкову и Е. Д. Даевой за большую помощь при снятии и расшифровке спектров ЯМР полученных соединений.

Экспериментальная часть

Оптическое вращение измерено на поляриметре DIP-360 (Jasco, Япония) в CHCl_3 , если специально не оговорено. Температуры плавления без поправок определены на приборе Voetius РНМК (ГДР). Спектры ЯМР сняты при 25° С на приборе Bruker WM-250 и AM-300 с рабочей частотой 250 и 300 МГц по ^1H и 62,89 и 75 МГц по ^{13}C соответственно (внутренний стандарт – тетраметилсилан, для растворов в D_2O – метанол, δ -шкала). Отнесение ключевых сигналов в спектрах ПМР выполнено при помощи селективного гомоядерного резонанса, в спектрах ^{13}C -ЯМР – методом селективного гетероядерного резонанса.

Колоночную хроматографию (КХ) осуществляли на Kieselgel 60 (Merck, ФРГ) с градиентным вымыванием. ТСХ проводили на пластинках с закрепленным слоем Kieselgel 60 F₂₅₄. Зоны обнаруживали под действием УФ-излучения с последующим опрыскиванием ~10% H_2SO_4 в этаноле и нагреванием при 150° С.

Реакции проводили при ~20° С, если специально не оговорено. Перед проведением синтеза в абсолютных растворителях реагенты сушили несколько часов при ~20° С в вакууме над P_2O_5 . Органические растворы перед упариванием в вакууме при 40±5° С сушили фильтрованием через вату.

Приготовление растворителей и TiCl_4 – см. в работе [5]. Bu'OK – препарат фирмы Fluka AG, CH-9470 Buchs (Швейцария).

Деацетилирование метил [3,4-ди-О-ацетил-1,2-О-[1-(экзо-циано)этилиден]-β-D-маннопиран]уроната (1) в условиях щелочного гидролиза
 а) *под действием метилата натрия.* Растворили 343 мг (1 ммоль) диацетата (1) в 5,5 мл смеси абс. метанол – хлороформ (10:1) и после охлаждения до 0° С добавили 2 мл (0,2 ммоль) 0,1 н. CH_3ONa в CH_3OH (ТСХ-контроль, толуол – ацетон, 2:1). Через 10 мин к реакционной смеси добавили 0,1 мл 1 н. AsOH в толуоле и спустя 30 мин упарили до сиропа. Методом КХ (бензол → 35% ацетона в бензоле) получили 60 мг (24%) метил [1,2-О-[1-(экзо-циано)этилиден]-β-D-маннопиран]уроната (2), R_f 0,25 (толуол – ацетон, 7:3), $[\alpha]_D^{30} +5,1^\circ$ (с 1), 149 мг (59%) метил [4-дезоксид-1,2-О-[1-(экзо-циано)этилиден]-β-L-трео-гекс-4-енопиран]уроната (3), R_f 0,50, $[\alpha]_D^{30} -6,8^\circ$ (с 1).

б) *Под действием грет-бутилата калия.* Растворили 171 мг (0,5 ммоль) диацетата (1) в 9 мл абс. CH_3OH и добавили порциями 2,5 мл (0,5 ммоль)

0,2 н. Bu'OK в CH_3OH . Через 15 мин (ТСХ-контроль, толуол — ацетон, 2:1) к реакционной смеси добавили 0,2 мл 1 н. AsOH в толуоле и обрабатывали аналогично описанному выше. Получили 43 мг (34%) диола (2), R_f 0,47 (толуол — ацетон, 1:1), 22 мг (16%) метил[3-О-ацетил-1,2-О-[1-(эзо-циано)этилиден]- β -D-маннопиран]уронат (6), R_f 0,60 (толуол — ацетон, 2:1) и 49 мг (42%) метил[4-дезоксид-1,2-О-[1-(эзо-циано)этилиден]- β -L-трео-гекс-4-енопиран]уроната (3).

Деацетилирование метил[3,4-ди-О-ацетил-1,2-О-[1-(эзо-циано)этилиден]- β -D-маннопиран]уроната (1) в условиях кислотного метанолиза. Растворили 2,33 г (6,8 ммоль) диацетата (1) в 30 мл 2% HCl в CH_3OH (к 30 мл абс. CH_3OH добавили 1,3 мл AsCl). Через 75 мин (ТСХ-контроль, толуол — этилацетат, 1:1) реакционную смесь разбавили 120 мл CHCl_3 и немедленно промыли 20 мл охлажденного водного насыщенного NaHCO_3 . Органический раствор отделили, из водного слоя дополнительно экстрагировали хлороформом (3×30 мл) диол (2). Объединенный органический раствор упарили до сиропа. КХ продуктов реакции (бензол → этилацетат) привела к 593 мг (34%) диола (2), R_f 0,15, $R_{\text{исх}}$ 0,27, $[\alpha]_D^{25}$ $-7,8^\circ$ (с 2) и 1,16 г (57%) моноацетата (5), R_f 0,29, $R_{\text{исх}}$ 0,52, $[\alpha]_D^{23}$ $-5,5^\circ$ (с 2). Аналитический образец имел т. пл. 95–96,5° С (эфир — гексан), $[\alpha]_D^{23}$ $-3,9^\circ$ (с 1,6). Найдено, %: С 48,09; Н 4,91; N 4,32. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_8\text{N}$. Вычислено, %: С 47,84; Н 4,98; N 4,65. Кроме того, были выделены 27 мг (1,4%) метил[3-О-ацетил-1,2-О-[1-(эзо-циано)этилиден]- β -D-маннопиран]уроната (6), R_f 0,40, $[\alpha]_D^{27}$ -27° (с 1,8), 121 мг (5,6%) метил[4-О-ацетил-1,2-О-[1-(эзо-метоксикарбонил)этилиден]- β -D-маннопиран]уронат (8), R_f 0,21, $[\alpha]_D^{26}$ $-21,7^\circ$ (с 2), 37 мг (2%) метил[1,2-О-[1-(эзо-метоксикарбонил)этилиден]- β -D-маннопиран]уронат (7), R_f 0,07; 12 мг (0,5%) метил[3,4-ди-О-ацетил-1,2-О-[1-(эзо-метоксикарбонил)этилиден]- β -D-маннопиран]уроната (9), R_f 0,49, $R_{\text{исх}}$ 0,87, $[\alpha]_D^{25}$ $-28,1^\circ$ (с 0,5).

Метил[3-О-третил-1,2-О-[1-(эзо-циано)этилиден]- β -D-маннопиран]уронат (10). Растворили 78 мг (0,3 ммоль) диола (2) в 2 мл CH_2Cl_2 , добавили 0,5 мл (0,76 ммоль) 2,4,6-коллидина и 120 мг (0,35 ммоль) TiClO_4 (ТСХ-контроль, толуол — этилацетат, 1:1). Через 15 мин добавили 0,05 мл смеси пиридин — метанол (3:1). Спустя 30 мин раствор разбавили 20 мл хлороформа, промыли охлажденными водными растворами 5% KHSO_4 (20 мл) и насыщенного NaHCO_3 (8 мл), водой (20 мл). Из остатка с помощью КХ (50% бензола в гексане → бензол → 50% этилацетата в бензоле) выделили 147 мг (97%) тритилового эфира (10), R_f 0,67, $R_{\text{исх}}$ 12,0 (толуол — этилацетат, 2:1), $[\alpha]_D^{22}$ $-12,4^\circ$ (с 2).

Метил[4-О-ацетил-3-О-третил-1,2-О-[1-(эзо-циано)этилиден]- β -D-маннопиран]уронат (11). А. Растворили 1,5 г (5 ммоль) ацетата (5) в 15 мл CH_2Cl_2 , добавили 1 мл (7,7 ммоль) 2,4,6-коллидина и 2,22 г (6,5 ммоль) TiClO_4 (ТСХ-контроль, толуол — этилацетат, 4:1, R_f 0,57, $R_{\text{исх}}$ 5,9). Через 20 мин реакционную смесь обесцветили 0,15 мл смеси пиридин — метанол (3:1). Спустя 30 мин раствор разбавили 70 мл хлороформа, промыли охлажденным водным 10% KHSO_4 (50 мл). К раствору добавили 150 мл гексана, промыли насыщенным водным NaHCO_3 (30 мл) и водой (2×60 мл). Экстракт упарили, высушили в вакууме. Из остатка (4,1 г) с помощью КХ (гексан → бензол → 20% этилацетат в бензоле) выделено 2,38 г (88%) бесцветного сиропообразного тритилового эфира (11), R_f 0,53 (толуол — этилацетат, 6:1), $[\alpha]_D^{27}$ $-8,9^\circ$ (с 2). Растворили сироп в 30 мл сухого эфира, добавили гексан (45 мл) до помутнения раствора и оставили на ночь при 4° С. Отфильтровали призматические кристаллы, промыли 60 мл смеси гексан — эфир (1,5:1) и высушили. Выход кристаллов 1,8 г, $[\alpha]_D^{30}$ $-9,6^\circ$ (с 2), т. пл. 168,5–

170°С (эфир — гексан). Найдено, %: С 69,59; Н 5,46; N 2,55. $C_{31}H_{29}O_8N$. Вычислено, %: С 68,51; Н 5,34; N 2,58.

Б. Растворили 150 мг (0,58 ммоль) диола (2) в 2 мл CH_2Cl_2 , добавили 0,12 мл (0,9 ммоль) 2,4,6-коллидина и 240 мг (0,7 ммоль) $TlClO_4$. Через 20 мин (ТСХ-контроль, толуол — этилацетат, 2:1, R_f 0,67, $R_{исх}$ 12) в реакционную смесь добавили 0,05 мл смеси пиридин — метанол (3:1) до обесцвечивания раствора. Спустя 30 мин добавили 3 мл абс. пиридина, упарили из раствора CH_2Cl_2 и при охлаждении до 5°С и встряхивании добавили 0,3 мл (3 ммоль) As_2O_3 .

Через 17 ч (ТСХ-контроль, толуол — этилацетат, 8:1, R_f 0,5, $R_{исх}$ 1,3) к реакционной смеси при охлаждении до ~5°С и перемешивании добавили 0,2 мл (0,01 ммоль) воды. Вылили реакционную смесь в 100 мл ледяной воды, экстрагировали продукт реакции хлороформом (45+25 мл), затем добавили 150 мл гексана и промыли органический раствор охлажденными растворами 5% $KHSO_4$ (2×70 мл) и насыщенным $NaHCO_3$ (20 мл), водой (70 мл).

Раствор упарили, остаток высушили в вакууме до бесцветной пены весом 415 мг. Из нее с помощью КХ (гексан → 20% этилацетата в бензоле) выделено 307 мг (97%) эфира (11), бесцветный сироп, $[\alpha]_D^{26} -9,1^\circ$ (с 2).

Спектральные данные совпали с таковыми для заведомого образца, полученного методом А (см. табл. 1, 2).

Поликонденсация метил[4-О-ацетил-3-О-тригил-1,2-О-[1-(экзо-циано)-этилиден]-β-D-маннопиран]уроната (11). Реакцию проводили в ампулах с двумя пальцеобразными отростками, снабженных вакуумным краном и шлифом, позволяющим присоединять их к вакуумной установке (10⁻³ торр). В один отросток ампулы помещали раствор мономера — 190 мг (0,35 ммоль) в смеси 0,15 мл CH_2Cl_2 и 2 мл бензола, в другой — раствор 5 мг (0,014 ммоль) $TlClO_4$ в 2 мл CH_3NO_2 (мольное соотношение мономер — катализатор 25:1). Ампулу присоединяли к вакуумной установке и раствор лиофилизovali, затем мономер дважды лиофилизovali из 1,5 мл бензола, сушили 1 ч при 50°С. В ампулу перегнали 3,6 мл CH_2Cl_2 , закрыли кран, соединяющий с вакуумной установкой, перемешали растворы мономера и катализатора и оставили светло-желтые растворы в темноте на 90 ч. Ампулу вскрыли в атмосфере сухого аргона и исследовали с помощью ТСХ в системе толуол — этилацетат, 6:1 (контроль присутствия мономера), и хлороформ — метанол, 3:1 (наличие тритильной группы в углеводсодержащих продуктах поликонденсации). По окончании реакции (через 25 ч) в реакционную смесь ввели 0,05 мл 2% водного пиридина и оставили на 1 ч. Реакционные смеси из трех таких опытов объединили, разбавили 70 мл хлороформа и экстрагировали водой (4×50 мл). Органический слой отделили, упарили, остаток подвергли КХ на силикагеле. КХ (бензол → бензол — ацетон, 4:1 → ацетон) получены две фракции продуктов поликонденсации 3-тригилевого эфира (11) в виде коричневатой пены: 1) 25 мг (6,6%), $[\alpha]_D^{29} +6,8^\circ$ (с 2), R_f 0,60—0,85 (хлороформ — ацетон, 2:1); 2) 269 мг (71%), $[\alpha]_D^{28} +1,3^\circ$ (с 2), R_f 0,11—0,69.

n-Толуилирование продуктов поликонденсации. Растворили 25 мг (0,12 ммоль) продукта поликонденсации в 1 мл абс. CH_3CN , добавили 0,1 мл (1,2 ммоль) пиридина и 0,1 мл дважды перегнанного *n*-толуилхлорида (т. кип. 112,5—115°С/28 мм рт. ст.) и оставили на 20 ч. Реакционную смесь охладили до 0°С, добавили 0,1 мл абс. CH_3OH и выдержали 1 ч. Затем упарили, растворили остаток в 20 мл хлороформа, промыли водными растворами 5% $KHSO_4$ (10 мл) и насыщенного $NaHCO_3$ (5—8 мл), водой (3×20 мл). Органический слой отделили, упарили остаток (подвижный сироп коричневого цвета), подвергли КХ (бензол →

→ хлороформ — ацетон, 4:1 → хлороформ — ацетон, 1:1) и выделили продукты толуилирования с количественным выходом, которые исследовали с помощью ¹H-ЯМР-спектроскопии.

Удаление защитных групп полиманнуронида с СП=12–13. А. Растворили 100 мг (0,36 ммоль) полиманнуронида с СП=12–13 в 2,5 мл абс. СН₃ОН и добавили 0,5 мл 0,1 н. СН₃ОНа в метаноле (ТСХ-контроль: толуол — этилацетат, 1:4; хлороформ — метанол, 3:1). Через 30 мин добавили 0,3 мл 1 н. АсОН в толуоле и спустя 30 мин реакционную смесь упарили до сиропа, КХ которого (этилацетат → хлороформ → метанол) привела к 54 мг (78%) дезацетилированного полиманнуронида, *R_f* 0,03–0,34 (1% АсОEt в метаноле), $[\alpha]_D^{27} +7,6^\circ$ (с 1). ¹H-ЯМР (δ, D₂O): 3,43с (OMe), 3,83–5,46м (кольцевые H1–H5). ¹³C-ЯМР (δ, D₂O): 54,3 (CO₂CH₃), 67,8–80,1 (C2–C5), 92,0, 95,3, 99,5, 102–104 (C1), 174–176 м.д. (CO). Растворили 50 мг дезацетилированного полиманнуронида в 5 мл СН₃ОН, охладили до 5°С, добавили 0,2 мл 10% раствора NaOH и оставили на ночь при 4°С. К реакционной смеси добавили КУ-2×8 (H⁺), перемешивали 15 мин, смолу отделили фильтрованием, промыли водой (2×10 мл), раствор упарили до 2 мл и добавили дауэкс-50×8 (K⁺). Через 30 мин после перемешивания смолу отделили фильтрованием, промыли водой (2×15 мл), раствор упарили и высушили до сухой пены белого цвета. Выход 42 мг (92%), *R_f* 0,01–0,5 (АсОEt — АсОН — H₂O 3:2:2,5), $[\alpha]_D^{29} +15,8^\circ$ (с 1, H₂O). ¹H-ЯМР (δ, D₂O): 3,80–6,19м (сигналы кольцевых протонов). ¹³C-ЯМР: 67–81,6 (C2–C5 повторяющегося звена), 91,8, 94,3, 96,8–98,3, 100,0–103,5 (C1), 129,3, 130,1 (неидентифицированные сигналы), 175–176,2 (CO).

Б. Растворили 40 мг полиманнуронида с СП=12–13 в 2 мл СН₃ОН, при 5°С добавили 0,8 мл водного 10% NaOH и оставили на 6 ч. Нейтрализовали смолой КУ-2×8 (H⁺). Через 1 ч обработали как описано выше. Выход свободного полиманнуронида в виде твердой белой пены составил 20 мг (82%), *R_f* 0,38–0,84 (АсОEt — АсОН — H₂O 3:2:3), $[\alpha]_D^{27} +13,2^\circ$ (с 2, H₂O). Данное соединение по спектральным характеристикам идентично соединению, полученному по способу А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kochetkov N. K. // Tetrahedron. 1987. V. 43. № 11. P. 2389–2436.
2. Бетанели В. И., Литвак М. М., Кочетков Н. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 5. С. 1172–1177.
3. Бетанели В. И., Литвак М. М., Стручкова М. И., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Биооргани. химия. 1983. Т. 9. № 1. С. 87–103.
4. Малышева Н. Н., Климов Е. М., Кочетков Н. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1983. № 5. С. 1170–1174.
5. Бетанели В. И., Брюханова О. В., Отт А. Я., Макарова З. Г., Кочетков Н. К. // Биооргани. химия. 1992. Т. 18. № 6. С. 802–817.
6. Betanelli V. I., Ott A. Ya., Brukhanova O. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1988. V. 179. P. 37–50.
7. Gree G. M., Mackie D. W., Perlín A. S. // Can. J. Chem. 1969. V. 47. P. 511–512.
8. Вугатова Н. Е., Овчинников М. В., Васкинский Л. В., Кочетков Н. К. // Carbohydr. Res. 1983. V. 124. С8–С11.
9. Байрамова Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 5. С. 1120–1126.
10. Бетанели В. И., Брюханова О. В., Отт А. Я., Кочетков Н. К. // Биооргани. химия. 1990. Т. 16. № 3. С. 390–401.

Поступила в редакцию
15.X.1991

**SYNTHESIS OF POLYMANNURONIDES BY TRITYL-CYANOETHYLIDENE
CONDENSATION**

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

A (1→3)-linked polymannuronide derivative (DP=11-12) has been synthesized by polycondensation of methyl 4-O-acetyl-3-O-trityl-1,2-O-[1-(exo-cyano)ethylidene]-β-D-mannopyranuronate catalyzed by triphenylmethylium perchlorate. This reaction was not stereoselective, the ratio of α- and β-links being about 1,6:1. Saponification of the polymannuronide with DP=11-12 gave deprotected polymannuronide.