



УДК 547.455.627 : 543.422.23

**СИНТЕЗ МЕТИЛ-3-О-МЕТИЛ-  
И 3,6-ДИ-О-МЕТИЛ-β-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИДОВ****Усов А. И., Яроцкий С. В.***Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского  
Академии наук СССР, Москва*

Синтезированы метил-3-О-метил- и метил-3,6-ди-О-метил-β-D-галактопиранозиды. Улучшена методика получения метил-4,6-бензилиден-β-D-галактопиранозидов и показано, что обработка его N-бензоилимидазолом позволяет избирательно получить метил-3-О-бензил-4,6-О-бензилиден-β-D-галактопиранозид. Структуры полученных соединений доказаны с помощью спектроскопии <sup>13</sup>C-ЯМР.

В синтезе производных галактозы особую проблему представляет введение заместителей в положение 3. Использование в качестве исходного соединения 1,2 : 5,6-ди-О-изопропилиденгалактофуранозы [1] неудобно по двум соображениям. Во-первых, такое производное получается с низкими выходами; во-вторых, после введения требуемого заместителя в положение 3 и удаления защищающих изопропилиденовых групп получается вещество, которое не имеет фиксированной конфигурации гликозидного центра. Поэтому для синтеза соединений с известной конфигурацией гликозидного центра приходится исходить из гликозидов. В случае метилгалактопиранозидов описаны пути получения защищенных производных со свободной 3-ОН-группой [2, 3], но они многостадийны и имеют ограниченное применение из-за небольшого суммарного выхода или образования в ходе синтеза побочных продуктов.

Целью настоящей работы было получение 3-О-метил- и 3,6-ди-О-метил-производных метил-β-D-галактопиранозидов. Эти вещества необходимы как заведомые образцы для идентификации метилпроизводных галактозы, выделяемых непосредственно из природных источников или получаемых при изучении методом метилирования полисахаридов, в состав которых входит галактоза.

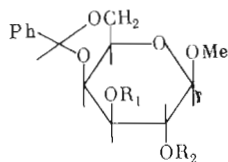
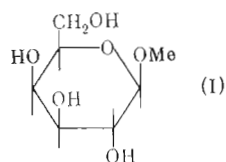
Исходным веществом служил метил-β-D-галактопиранозид (I), для получения которого из ацетобромгалактозы мы воспользовались очень удобной методикой [4]. Далее соединение (I) превращали в 4,6-О-бензилиденное производное (II), используя реакцию с бензальдегидом в диметилсульфоксиде с  $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в качестве катализатора. Применение этой системы для получения циклических ацеталей сахаров описано ранее на примере синтеза метил-4,6-О-пропилиден-α-D-глюкопиранозидов [5]. На этой стадии был достигнут почти количественный выход, что позволяет рекомендовать такой способ для синтеза циклических бензилиденовых производных углеводов.

Соединение (II) подвергали мягкой обработке эквимолекулярным количеством N-бензоилимидазола. 2-ОН- и 3-ОН-группы в бензилиденном про-

изводном (II) ориентированы экваториально, и при обработке метил- $\alpha$ -*D*-галактопиранозидом хлористым бензоилом не было обнаружено сколько-нибудь заметного различия в их реакционной способности [6], однако известно, что частичное бензоилирование бензил-4,6-*O*-бензилиден- $\beta$ -*D*-галактопиранозидом *N*-бензоилимидазолом приводит количественно к 3-*O*-бензоату [7]. В случае  $\beta$ -метилгликозида (II) также образуется с высоким выходом метил-3-*O*-бензоил-4,6-*O*-бензилиден- $\beta$ -*D*-галактопиранозид (III), причем в реакционной смеси полностью отсутствовал 2-*O*-бензоат. Меньший выход желаемого продукта по сравнению с  $\beta$ -бензилгликозидом объясняется, видимо, меньшими стерическими затруднениями для бензоилирования 2-ОН-группы, вследствие чего образуется небольшое количество 2,3-ди-*O*-бензоата.

Бензоат (III) тозилровали до соединения (IV), из которого омылением в мягких условиях удаляли 3-*O*-бензоильную группу, в результате чего получали метил-2-*O*-тозил-4,6-*O*-бензилиден- $\beta$ -*D*-галактопиранозид (V). Метилирование последнего иодистым метилом по методу Пурди [8] и удаление защищающих групп привело к кристаллическому метил-3-*O*-метил- $\beta$ -*D*-галактопиранозиду (VIII).

3,6-Ди-*O*-метильные производные галактозы были обнаружены в гидролизатах некоторых метилированных полисахаридов [9, 10], а их надежная идентификация может быть проведена только путем сравнения с известными синтетическими образцами. До настоящего времени был описан лишь один путь синтеза 3,6-ди-*O*-метилгалактозы [11], к недостаткам которого следует отнести сложность и низкий суммарный выход. Нам удалось сократить путь к требуемому продукту. Для этого тозилат (VI) подвергали мягкому кислотному гидролизу для удаления бензилиденовой группировки, после чего тритилированием был получен метил-2-*O*-тозил-3-*O*-метил-6-*O*-тритил- $\beta$ -*D*-галактопиранозид (X). Тозилирование соединения (X), удаление тритильной группы и метилирование свободной 6-ОН-группы приводит к метил-2,4-ди-*O*-тозил-3,6-ди-*O*-метил- $\beta$ -*D*-галактопиранозиду (XII), который после детозилирования дал желаемый метил-3,6-ди-*O*-метил- $\beta$ -*D*-галактопиранозид (XIII) (схема).



(II)  $R_1 = R_2 = H$

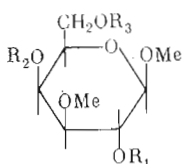
(III)  $R_1 = Bz, R_2 = H$

(IV)  $R_1 = Bz, R_2 = Tos$

(V)  $R_1 = H, R_2 = Tos$

(VI)  $R_1 = Me, R_2 = Tos$

(VII)  $R_1 = Me, R_2 = H$



(VIII)  $R_1 = R_2 = R_3 = H$

(IX)  $R_1 = Tos, R_2 = R_3 = H$

(X)  $R_1 = Tos, R_2 = H, R_3 = Trt$

(XI)  $R_1 = R_2 = Tos, R_3 = H$

(XII)  $R_1 = R_2 = Tos, R_3 = Me$

(XIII)  $R_1 = R_2 = H, R_3 = Me$

В ходе синтеза необходимо было контролировать введение или удаление различных групп и селективность реакций на отдельных стадиях. Строение всех полученных соединений было подтверждено с помощью спектроскопии  $^{13}C$ -ЯМР. Для отнесения сигналов в спектрах мы использовали закономерности, установленные для различных производных углеводов [12]. Известно, что введение заместителя по гидроксильной группе вызывает сдвиг сигнала непосредственно связанного с ней атома углерода

Химические сдвиги сигналов  $^{13}\text{C}$  \*

Вещество	АТОМЫ									
	C <sub>(1)</sub>	C <sub>(2)</sub>	C <sub>(3)</sub>	C <sub>(4)</sub>	C <sub>(5)</sub>	C <sub>(6)</sub>	C <sub>(7)</sub> **	1-OMe	3-OMe	6-OMe
(I)	105,12	72,04	74,13	69,97	76,38	62,23				
(II)	104,00	71,68	72,79	75,54	66,85	69,21	101,57	58,32		
(III)	104,24	68,79	73,76	74,37	66,66	69,15	100,87	57,13		
(IV)	101,75	77,41	72,37	74,07	66,60	68,91	100,96	57,25		
(V)	101,45***	80,99	70,97	75,89	66,54	68,85	101,33***	56,83		
(VI)	101,81	79,65***	79,53***	72,97	66,66	69,09	101,33	56,67	57,49	
(VII)	104,54	70,00	81,72	72,79	67,02	69,63	101,63	57,05	57,31	
(VIII)	105,09	70,97	83,30	65,51	76,22	62,29		57,40	58,25	
(IX)	102,29	80,93	81,59	66,05	75,40	61,56		56,09	57,37	
(X)	101,57	80,09	81,29	66,29	73,70	62,96		56,52	57,40	
(XI)	101,87	79,41	79,41	74,61	73,46	60,47		56,89	57,86	
(XII)	101,81	79,23	79,53	74,65	71,97	70,12		56,89	57,75	59,08
(XIII)	106,67	70,79	81,07	68,03	76,31	70,30		54,79	56,89	58,45

\* В м.д. относительно тетраметилсилана. Растворы в  $\text{CDCl}_3$ ; соединения (I) и (VIII) — в  $\text{D}_2\text{O}$ . \*\* C<sub>(7)</sub> — C-атом бензальдегида в бензилиденном цикле. \*\*\* Могут быть переставлены местами.

в слабое поле ( $\alpha$ -эффект), сигналы соседних атомов углерода при этом смещаются в сильное поле ( $\beta$ -эффект). На сигналы более удаленных атомов углерода введение заместителя значительного влияния не оказывает. Особый интерес представляет интерпретация спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединений (II), (III), (IV) и (V). Данные анализа полученных спектров приведены в таблице. Замещение 4-ОН- и 6-ОН-групп в метилпиранозиде (I) при образовании 4,6-О-бензилиденового производного (II) приводит к сдвигу сигналов C<sub>(4)</sub> и C<sub>(6)</sub> в слабое поле, причем величина сдвигов хорошо согласуется с закономерностями, установленными для 4,6-О-бензилиденных производных других метилгексопиранозидов [12]. Введение бензоатной группы в положение 3 дает нормальный для сложных эфиров карбоновых кислот  $\alpha$ -эффект для C<sub>(3)</sub> и  $\beta$ -эффекты для атомов C<sub>(2)</sub> и C<sub>(4)</sub>, тогда как сигнал гликозидного атома C<sub>(1)</sub> остается практически неизменным. В спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР тозилата (IV) наблюдается смещение сигнала C<sub>(2)</sub> в слабое поле, а сигналов C<sub>(1)</sub> и C<sub>(3)</sub> — в сильное поле, однозначно свидетельствующее о том, что тозилная группа занимает положение 2. Удаление бензоатной группы приводит к смещению сигнала C<sub>(3)</sub> в сильное поле, а сигнал C<sub>(1)</sub> сохраняет свое положение в спектре. Это означает, что в соединении (V) тозилная группа также находится в положении 2, а 3-ОН-группа свободна. Отнесение сигналов в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР других соединений также не вызывает сомнений и полностью подтверждает их строение.

Окончательным доказательством строения полученных соединений является полная идентичность спектра пиранозида (VIII) описанному ранее [13] спектру метил-3-О-метил- $\beta$ -D-галактопиранозида и совпадение констант для соединений (VIII) и (XIII) с известными.

Таким образом, спектроскопия  $^{13}\text{C}$ -ЯМР позволяет надежно контролировать ход углеводного синтеза.

### Экспериментальная часть

Спектры  $^{13}\text{C}$ -ЯМР получали на спектрометре Bruker-Physik WP-60 при 15,08 МГц. При использовании в качестве растворителя  $\text{CDCl}_3$  внутренним стандартом служил тетраметилсилан (TMS), при использовании  $\text{D}_2\text{O}$  — метанол. В последнем случае химические сдвиги пересчитывали относительно TMS по соотношению  $\delta_{\text{TMS}} = \delta_{\text{MeOH}} + 50,12$  м.д., полученному в отдельном эксперименте. Оптическую активность измеряли на автоматическом поляриметре Perkin-Elmer-141. Температуры плавления опреде-

ляли на блоке Кофлера. ТСХ выполняли на пластинках с силикагелем *L* в системе растворителей хлороформ — ацетон, 9 : 1.

*Метил-β-D-галактопиранозид (I)*. Раствор 100 г ацетобромгалактозы [14] в 1,2 л сухого метанола выдерживали 48 ч при 20°, упаривали до 200 мл и прибавляли 250 мл этанола. Через 48 ч отделяли выпавший кристаллический осадок и высушивали. Выход 31,5 г (66,9%), т. пл. 175°,  $[\alpha]_D^{20} - 0,6^\circ$  (*c* 1,0; вода); по данным работы [15], т. пл. 178°,  $[\alpha]_D^{20} - 0,42^\circ$  (вода).

*Метил-4,6-O-бензилиден-β-D-галактопиранозид (II)*. К раствору 5 г соединения (I) в 25 мл сухого диметилсульфоксида прибавляли 5,25 мл свежеперегнанного бензальдегида и 0,25 мл свежеперегнанного  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  и перемешивали 4 ч при 65°. Раствор охлаждали до 20°, прибавляли 0,5 г  $\text{NaHCO}_3$ , перемешивали еще 2 ч и оставляли на ночь. Далее раствор фильтровали, растворитель отгоняли в вакууме, полученный сироп растворяли при нагревании в 400 мл хлороформа, промывали водным  $\text{NaHCO}_3$ , водный слой дополнительно экстрагировали 5 × 150 мл хлороформа, экстракты объединяли, упаривали, остаток кристаллизовали из абсолютного этанола. Выход 7 г (96,9%).  $R_f$  0,2, т. пл. 190—191°,  $[\alpha]_D^{20} - 31,0^\circ$  (*c* 1,5;  $\text{CHCl}_3$ ); по данным работы [16], т. пл. 194—195°,  $[\alpha]_D^{20} - 32^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

*Метил-3-O-бензоил-4,6-O-бензилиден-β-D-галактопиранозид (III)*. К раствору 6,8 г имидазола в 75 мл сухого хлороформа прибавляли 5,7 мл хлористого бензоила в 25 мл сухого хлороформа. Через 30 мин осадок отфильтровывали, к фильтрату приливали раствор 13 г соединения (II) в 100 мл сухого хлороформа и кипятили 8 ч. Охлажденный раствор промывали водным  $\text{NaHCO}_3$ , водой, упаривали, полученный сироп хроматографировали на колонке (4 × 30 см) с силикагелем, элюировали хлороформом, получали 12,6 г (71%) соединения (III).  $R_f$  0,6, т. пл. 156—158° (из  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20} + 83,6^\circ$  (*c* 1,0;  $\text{CHCl}_3$ ). Найдено, %: С 65,56; Н 5,79.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 65,28; Н 5,70.

*Метил-2-O-тозил-3-O-бензоил-4,6-O-бензилиден-β-D-галактопиранозид (IV)*. К раствору 11 г соединения (III) в 40 мл сухого пиридина прибавляли при -10° раствор 11,5 г *n*-толуолсульфохлорида в 40 мл сухого пиридина. Смесь выдерживали 24 ч при 0° и 48 ч при 20°, выливали в 300 мл воды, экстрагировали 2 × 300 мл хлороформа, экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали, полученный сироп хроматографировали хлороформом на колонке (4 × 30 см) с силикагелем. После кристаллизации из этанола получали 13,8 г (87%) соединения (IV).  $R_f$  0,8, т. пл. 112—113°,  $[\alpha]_D^{20} + 108,5^\circ$  (*c* 1,4;  $\text{CHCl}_3$ ). Найдено, %: С 62,40; Н 5,14; S 5,94.  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{S}$ . Вычислено, %: С 62,25; Н 5,18; S 5,93.

*Метил-2-O-тозил-4,6-O-бензилиден-β-D-галактопиранозид (V)*. К раствору 13 г соединения (IV) в 200 мл смеси сухой метанол — сухой хлороформ (1 : 1) прибавляли 15 мл 0,25 н. метилата натрия в метаноле и выдерживали 3 ч при 20°. Затем смесь обрабатывали катионитом КУ-2 (H<sup>+</sup>-форма), упаривали, остаток хроматографировали хлороформом на колонке (4 × 30 см) с силикагелем, получали 6,6 г (62%) продукта (V).  $R_f$  0,6, т. пл. 161—164° (из метанола),  $[\alpha]_D^{20} - 51,5^\circ$  (*c* 1,0;  $\text{CHCl}_3$ ). По данным работы [17], т. пл. 164°,  $[\alpha]_D^{20} - 52,8^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

*Метил-2-O-тозил-3-O-метил-4,6-O-бензилиден-β-D-галактопиранозид (VI)*. Перемешивали 6 г соединения (V) с 20 мл иодистого метила и 10 г  $\text{Ag}_2\text{O}$  при кипячении, контролируя реакцию с помощью ТСХ. Через 6 ч осадок отфильтровывали, раствор упаривали, остаток кристаллизовали из метанола, получали 6,1 г (98,5%) соединения (VI).  $R_f$  0,8, т. пл. 144—145°,  $[\alpha]_D^{20} + 21,5^\circ$  (*c* 1,0;  $\text{CHCl}_3$ ). По данным работы [17], т. пл. 141—142°,  $[\alpha]_D^{20} + 22,4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

*Метил-3-O-метил-4,6-O-бензилиден-β-D-галактопиранозид (VII)*. К 6 г соединения (VI) приливали раствор метилата натрия в метаноле (из 2,5 г натрия в 50 мл метанола) и кипятили 6 ч. Затем приливали 100 мл воды, отгоняли метанол, водный раствор экстрагировали 5 × 100 мл хлороформа, экстракты объединяли и упаривали. Остаток хроматографировали

смесью хлороформ — ацетон (10 : 1) на колонке (4 × 30 см) с силикагелем, получали 3,4 г (86%) соединения (VII).  $R_f$  0,6, т. пл. 206—207° (из метанола),  $[\alpha]_D^{20} +31,2^\circ$  ( $c$  1,0;  $\text{CHCl}_3$ ). По данным работы [2], т. пл. 210°,  $[\alpha]_D^{20} +33^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

*Метил-3-О-метил-β-D-галактопиранозид (VIII)*. Кипятили 0,9 г соединения (VII) в 30 мл смеси ацетон — вода — 1 н. HCl (20 : 10 : 1), контролируя реакцию с помощью ТСХ. Через 1,5 ч получали однородное по ТСХ вещество ( $R_f$  0,4). Раствор нейтрализовали  $\text{PbCO}_3$ , фильтровали, экстрагировали гексаном для удаления бензальдегида, упаривали досуха, остаток экстрагировали метанолом, экстракт упаривали, после кристаллизации из смеси метанол — вода (3 : 1) получали 0,6 г (95%) соединения (VIII). Т. пл. 210—212°,  $[\alpha]_D^{20} +32,6^\circ$  ( $c$  1,0; вода). По данным работы [2],  $[\alpha]_D^{20} +31,9^\circ$  (вода).

*Метил-2-О-тозил-3-О-метил-β-D-галактопиранозид (IX)*. Из 0,35 г соединения (VI) и 20 мл смеси ацетон — вода — 1 н. HCl, как описано в предыдущем опыте, получали 0,25 г (89%) соединения (IX).  $R_f$  0,2, т. пл. 147—149° (из метанола),  $[\alpha]_D^{20} +10,5^\circ$  ( $c$  0,8; метанол).

*Метил-2-О-тозил-3-О-метил-6-О-тримил-β-D-галактопиранозид (X)*. К раствору 0,24 г соединения (IX) в 5 мл сухого пиридина прибавляли 0,6 г трифенилхлорметана и выдерживали 18 ч при 20°. К раствору доливали 100 мл хлороформа, промывали водным  $\text{NaHCO}_3$ , водой и упаривали. Остаток хроматографировали хлороформом на колонке (1,5 × 30 см) с  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Получали 0,3 г (75%) соединения (X).  $R_f$  0,7, т. пл. 92—94° (из метанола),  $[\alpha]_D^{20} -4,6^\circ$  ( $c$  2,8;  $\text{CHCl}_3$ ).

*Метил-2,4-ди-О-тозил-3-О-метил-β-D-галактопиранозид (XI)*. К раствору 0,25 г соединения (X) в 5 мл сухого пиридина прибавляли 0,5 г *n*-толуолсульфохлорида и выдерживали 48 ч при 20°. Смесь выливали в 100 мл хлороформа и тщательно промывали водой, 1 н. HCl (при этом удаляется тримильная группа), водным  $\text{NaHCO}_3$ , водой и упаривали. Остаток хроматографировали хлороформом на колонке (1,5 × 30 см) с силикагелем, получали в виде сиропа 0,12 г (57%) продукта (XI).  $R_f$  0,6,  $[\alpha]_D^{20} +30,6^\circ$  ( $c$  1,2;  $\text{CHCl}_3$ ).

*Метил-2,4-ди-О-тозил-3,6-ди-О-метил-β-D-галактопиранозид (XII)*. При метилировании 0,11 г соединения (XI) иодистым метилом с  $\text{Ag}_2\text{O}$ , как описано для соединения (VI), получали 0,1 г (89%) продукта (XII).  $R_f$  0,2, т. пл. 169—171° (из  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20} +33,8^\circ$  ( $c$  0,8;  $\text{CHCl}_3$ ).

*Метил-3,6-ди-О-метил-β-D-галактопиранозид (XIII)*. При обработке 90 мг соединения (XII) метилатом натрия в метаноле, как описано для соединения (VII), получали 28 мг (74%) сиропообразного продукта (XIII).  $R_f$  0,2,  $[\alpha]_D^{20} -10,6^\circ$  ( $c$  1,0; ацетон). По данным работы [11],  $[\alpha]_D^{20} -11,88^\circ$  (ацетон).

Авторы выражают глубокую признательность А. С. Шашкову за съемку спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, большую помощь в их интерпретации и общий интерес к работе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Morgenlie S. (1973) Acta chem. scand., 27, 3609—3610.
2. Reber F., Reichstein T. (1945) Helv. chim. acta, 28, 1164—1176.
3. Stoffyn A., Stoffyn P. (1967) J. Org. Chem., 32, 4001—4005.
4. Honig H., Weidmann H. (1975) Synthesis, 804.
5. Boffi C., Ferrari L. (1969) Staerke, 21, 100.
6. Williams J. M., Richardson A. C. (1967) Tetrahedron, 23, 1369—1378.
7. Chittenden G. J. F. (1971) Carbohydr. Res., 16, 495—497.
8. Purdie T., Irvine J. C. (1903) J. Chem. Soc., 83, 1021—1037.
9. Rao C. V. N., Choudhury D., Baghi P. (1961) Can. J. Chem., 39, 375—381.
10. Penman A., Rees D. A. (1973) J. Chem. Soc., Perkin I, 2182—2187.
11. Penman A., Rees D. A. (1973) J. Chem. Soc., Perkin I, 2188—2191.
12. Шашков А. С., Чижов О. С. (1976) Биоорган. химия, 2, 437—496.
13. Voelter W., Breitmaier E., Rathbone E. B., Stephen A. M. (1973) Tetrahedron, 29, 3845—3848.

14. Bárczai-Martos M., Kórosy F. (1950) *Nature*, 165, 369.
15. Fischer E. (1895) *Chem. Ber.*, 28, 1145—1167.
16. Sorkin E., Reichstein T. (1945) *Helv. chim. acta*, 28, 1—17.
17. Wiggins L. W. (1944) *J. Chem. Soc.*, 522—526.

Поступила в редакцию  
6. XII. 1976

## SYNTHESIS OF METHYL 3-O-METHYL- AND METHYL- 3,6-DI-O-METHYL- $\beta$ -D-GALACTOPYRANOSIDES

USOV A. I., YAROTSKY S. V.

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

The synthesis of methyl 3-O-methyl- and methyl-3,6-di-O-methyl- $\beta$ -D-galactopyranosides has been carried out. Methyl 4,6-O-benzylidene- $\beta$ -D-galactopyranoside was prepared by an improved procedure and its treatment with N-benzoylimidazole was shown to give selectively methyl 4,6-O-benzylidene-3-O-benzoyl- $\beta$ -D-galactopyranoside. The structures of compounds on each stage of the synthesis were proved by  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy.

---