



УДК 547.455.627'.261 : 543.422.23

СИНТЕЗ И СПЕКТРЫ ^{13}C -ЯМР МОНО- И ДИМЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ МЕТИЛ- α -D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИДА

*Шапков А. С., Усов А. И., Яроцкий С. В.,
Рабовский А. Б.*

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

Получены и интерпретированы спектры ^{13}C -ЯМР моно- и ди-О-метилловых эфиров метил- α -D-галактопиранозидов. Установлено, что метилирование экваториальной гидроксильной группы вызывает отрицательные β -эффекты на соседних атомах углерода, величина которых определяется пространственным положением заместителя у β -углеродного атома. Напротив, при метилировании аксиального гидроксила β -эффекты положительные. Эти результаты важны для интерпретации спектров ^{13}C -ЯМР олиго- и полисахаридов.

Спектроскопия ^{13}C -ЯМР может дать весьма ценную информацию о строении олиго- и полисахаридов, однако для интерпретации спектров, как правило, требуется предварительное изучение модельных соединений. Ими обычно служат метиловые эфиры метилгликозидов, поскольку известно [1], что метилирование и гликозилирование определенной гидроксильной группы моносахарида вызывают близкие по значению и одинаковые по направленности изменения в спектрах ^{13}C -ЯМР. Принято считать [2—4], что метилирование ОН-группы приводит к сдвигу сигнала связанного с ней атома углерода на 8—11 м. д. в слабое поле (α -эффект); при этом сигналы соседних С-атомов смещаются в сильное поле (β -эффект) на величину до

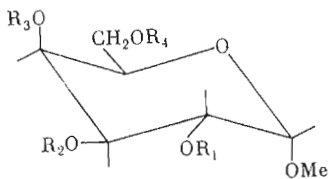
Таблица 1

Сигналы атомов углерода в спектрах ^{13}C -ЯМР метиловых эфиров
метил- α -D-галактопиранозидов (δ , м.д.)

Соседние	C1	C2	C3	C4	C5	C6	1-OMe	2-OMe	3-OMe	4-OMe	6-OMe
(I)	101,39	70,18	70,91	71,46	72,12	62,65	55,67				
(II)	99,02	79,65	70,73	71,15	72,00	62,78	55,49	58,65			
(III)	101,27	69,15	81,05	66,90	71,94	62,65	55,55		57,52		
(IV)	101,39	70,55	72,00	81,05	72,43	61,99	55,61			61,99	
(V)	101,27	70,18	70,97	71,21	69,94	73,16	55,67				59,31
(VI)	99,02	78,74	80,62	67,21	71,94	62,71	55,43	58,89	57,31		
(VII)	98,84	79,96	71,25	81,17	72,31	62,11	55,49	58,65		61,97	
(VIII)	98,84	79,47	70,48	71,15	70,18	73,22	55,55	58,65			59,44
(IX)	101,51	69,82	82,26	77,10	72,55	62,11	55,67		58,22	61,38	
(X)	101,63	70,61	72,06	81,29	72,25	72,55	55,79			61,86	59,31

1,5 м. д. в случае экваториального и до 4,5 м. д. в случае аксиального положения заместителя при этих углеродных атомах; положение сигналов более удаленных атомов углерода меняется незначительно.

Данная работа посвящена интерпретации спектров ^{13}C -ЯМР моно- и диметилловых эфиров метил- α -*D*-галактопиранозида, с тем чтобы использовать их впоследствии при изучении природных галактанов. В процессе выполнения работы были получены сведения, позволяющие уточнить приведенные выше общие представления о влиянии метилирования на вид спектра производного моносахарида.



- | | |
|-------------------------------|--------------------------------|
| (I) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ | (VI) $R_1=R_2=Me; R_3=R_4=H$ |
| (II) $R_1=Me; R_2=R_3=R_4=H$ | (VII) $R_1=R_3=Me; R_2=R_4=H$ |
| (III) $R_2=Me; R_1=R_3=R_4=H$ | (VIII) $R_1=R_4=Me; R_2=R_3=H$ |
| (IV) $R_1=R_2=R_4=H; R_3=Me$ | (IX) $R_1=R_4=H; R_2=R_3=Me$ |
| (V) $R_1=R_2=R_3=H; R_4=Me$ | (X) $R_1=R_2=H; R_3=R_4=Me$ |

Изученные соединения и их спектры ^{13}C -ЯМР представлены в табл. 1. Строение метилпроизводных метил- α -*D*-галактопиранозида следует из методов синтеза (см. «Экспериментальную часть») и для известных веществ подтверждено константами; для не описанных ранее производных (VIII) — (X) положение метильных групп было дополнительно подтверждено масс-спектрами соответствующих ацетатов полиолов [5]. Отнесение сигналов в спектрах ^{13}C -ЯМР было выполнено путем сопоставления спектров всего ряда соединений друг с другом и с известным спектром метил- α -*D*-галактопиранозида [3].

Для анализа спектров удобно пользоваться табл. 2, где представлены изменения химических сдвигов атомов углерода моносахаридного остатка при переходе от метил- α -*D*-галактопиранозида (I) к его моно-*O*-метилпроизводным (II) — (V) и от монозамещенных эфиров к ди-*O*-метилпроизводным (VI) — (X). Из данных табл. 2 следует:

1) величина α -эффекта при метилировании гидроксильной группы составляет 9,2—10,6 м. д. независимо от ее пространственной ориентации и наличия или отсутствия метоксильных групп при соседних атомах углерода. Аналогичные данные известны для метильных эфиров глюкозы и маннозы (см., например, [4, 6]);

2) напротив, величина β -эффекта зависит от ориентации как метилируемой гидроксильной группы, так и заместителей при атомах углерода, для которых наблюдается β -эффект;

а) при метилировании экваториальной гидроксильной группы β -эффект для соседнего углеродного атома проявляется в смещении его сигнала в сильное поле на 0,2—1,0 м. д., если этот атом углерода несет экваториальный заместитель (ОН или ОСН₃), и на 2,2—4,6 м. д., если этот заместитель аксиальный. При этом смещение на 2,25—2,55 м. д. относится к С1, а на 3,95—4,56 м. д. — к С4. Такая же большая величина β -эффекта (—4,4 м. д.) была отмечена ранее для С2 при переходе от α , β -*D*-маннопиранозы к ее 3-*O*-метилпроизводному [4];

б) при метилировании аксиального гидроксильного атома при С4 сигналы соседних атомов углерода, несущих экваториальные заместители, смещаются не в сильное, а в слабое поле на 0,3—1,2 м. д., причем сигнал С3 смещается на 1,1—1,2 м. д., а сигнал С5 — на 0,3—0,6 м. д. Аналогичное явление отме-

Изменения химических сдвигов сигналов С-атомов (δ , м.д.) в спектрах ^{13}C -ЯМР при введении О-метильных групп в метил- α -D-галактопиранозид и его монометилизированные *

Переход	C1	C2	C3	C4	C5	C6
(I) — (II)	-2,37	+9,47	-0,18	+0,31	-0,12	+0,13
(I) — (III)	-0,12	-1,03	+10,14	-4,56	-0,18	0,00
(I) — (IV)	0,00	+0,37	+1,09	+9,59	+0,31	-0,66
(I) — (V)	-0,12	0,00	+0,06	-0,25	-2,18	+10,51
(II) — (VI)	0,00	-0,91	+9,89	-3,94	-0,18	+0,06
(II) — (VII)	-0,18	+0,31	+0,52	+10,02	+0,31	-0,54
(II) — (VIII)	-0,18	-0,18	-0,25	-0,31	-1,82	+10,44
(III) — (VI)	-2,25	+9,59	-0,43	+0,31	0,00	+0,06
(III) — (IX)	+0,24	+0,67	+1,21	+10,20	+0,61	-0,54
(IV) — (VII)	-2,55	+9,41	-0,75	+0,12	-0,12	+0,12
(IV) — (IX)	+0,12	-0,73	+10,26	-3,95	+0,12	+0,12
(IV) — (X)	+0,24	+0,06	+0,06	+0,24	-0,18	+10,56
(V) — (VIII)	-2,43	+9,29	-0,49	-0,06	+0,24	+0,06
(V) — (X)	+0,36	+0,43	+1,09	+10,08	+0,31	-0,61

* «+» — сдвиг сигнала в слабое поле, «-» — в сильное поле.

чалось ранее при сравнении спектров ^{13}C -ЯМР 2-О-метил- β -D-маннопиранозы и β -D-маннопиранозы [4];

в) при метилировании первичной гидроксильной группы сигнал С5 смещается в сильное поле на 2 м. д., если при С4 находится гидроксильная группа, и только на 0,2 м. д., если С4 несет метоксил;

3) величины γ -эффектов колеблются от $-0,7$ до $+0,7$ м. д. и не зависят непосредственно от взаимной ориентации заместителей при рассматриваемых атомах углерода;

4) дальние эффекты малы по абсолютной величине ($\pm 0,25$ м. д.), и нам не удалось заметить закономерности в изменении их значений.

Полученные результаты лишней раз подтверждают хорошо известные данные о том, что введение алкильного заместителя к кислородному атому гидроксильной группы проявляется в спектре в виде значительного сдвига в слабое поле сигнала α -углеродного атома. Чтобы объяснить наблюдаемые β - и γ -эффекты, логично предположить, что указанное влияние замещения не ограничивается только α -углеродным атомом, но передается по С—С-связям и дальше, образуя положительные составляющие β - и γ -эффектов, хотя и быстро уменьшается по величине.

Отрицательная составляющая β -эффекта обусловлена, по всей вероятности, пространственным взаимодействием протонов метоксильной группы с протонами углеродных атомов моносахаридного остатка. Это взаимодействие приводит к перераспределению электронной плотности связей С—Н, в результате которого она увеличивается на атоме углерода и уменьшается на протонах. Механизм такого перераспределения, вызывающего смещение сигналов С-атомов в сильное поле, разобран Грантом и Чини [7, 8] на примере γ -*gauche*-взаимодействия в циклических системах. Наблюдаемый β -эффект будет положительным (сигнал β -углеродного атома сместится в слабое поле) в тех случаях, когда пространственные взаимодействия незначительны и не могут компенсировать влияние α -углеродного атома. Рассмотрение молекулярных моделей показывает (исходя из того, что производные метил- α -D-галактопиранозиды имеют конформацию 4C_1), что именно с таким положением мы сталкиваемся при метилировании аксиальной гидроксильной группы при С4: в этом случае протоны метильной группы ни при каких обстоятельствах не взаимодействуют с протонами при С3 и С5.

Напротив, при метилировании экваториальной гидроксильной группы существует γ -*gauche*-взаимодействие протонов CH_3O с протонами β -углерод-

ных атомов, особенно значительное при аксиальном положении β -заместителей. Это приводит к соответствующим отрицательным β -эффектам; меньшие абсолютные величины β -эффекта на C1 можно объяснить пониженной электронной плотностью этого атома углерода, несущего два кислородных заместителя.

Для объяснения γ -эффектов необходимо учитывать влияние на λ -углеродный атом как α -, так и β -атома, помня при этом, что, хотя метилирование изменяет состояние α -атома углерода гораздо сильнее, чем β -атома, последний расположен к γ -атому углерода на одну связь ближе. Поэтому в тех случаях, когда β -эффекты достигают больших отрицательных значений, можно ожидать также отрицательных γ -эффектов (как для сигнала C5 при переходе (I) \rightarrow (III) или (II) \rightarrow (VI), см. табл. 2). Кроме того, в ряде случаев на химический сдвиг γ -углеродного атома может, по-видимому, оказывать влияние и непосредственное протон-протонное взаимодействие (δ -влияние, аналогичное рассмотренному выше γ -гош-взаимодействию). Подобным взаимодействием протонов метильной группы при C4 и протонов при C6 объясняются, по всей вероятности, отрицательные γ -эффекты для C6 при введении метильной группы в положение 4 (переходы (I) \rightarrow (IV), (II) \rightarrow (VII), (III) \rightarrow (IX) и (V) \rightarrow (X), табл. 2).

На основании изложенного выше, а также учитывая имеющиеся литературные данные, можно заключить, что метилирование экваториальной гидроксильной группы вызывает отрицательные β -эффекты на соседних атомах углерода (в некоторых случаях близкие к нулю), величина которых определяется пространственным положением заместителя (гидроксила или метоксила) у β -углеродного атома. Напротив, при метилировании аксиального гидроксила (C2 в маннозе, C4 в галактозе) наблюдаются положительные β -эффекты до +1,2 м. д. Эти результаты весьма важны для интерпретации спектров ^{13}C -ЯМР олиго- и полисахаридов. В производных моносахаридов с более подвижной конформацией пиранозного цикла зависимость спектра ^{13}C -ЯМР от наличия или отсутствия заместителя в определенном положении может оказаться еще более сложной.

Экспериментальная часть

Спектры ^{13}C -ЯМР измерены на спектрометре Bruker-Physik WP-60 при 15,08 МГц с полным подавлением по протонам (растворы в CD_3OD , температура съемки 30°). Химические сдвиги даны в м. д. и измерены относительно тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Хромато-масс-спектрометрия выполнена на приборе Varian MAT 111. Оптическая активность определена на автоматическом поляриметре Perkin-Elmer 141. Температура плавления измерена на блоке Кофлера. ТСХ выполнена на пластинках с силикагелем Л в системе растворителей хлороформ — ацетон, 4 : 1.

Метил-2-О-метил- α -D-галактопиранозид (II). Метил-3,4-О-изопропилиден-6-О-третил- α -D-галактопиранозид [9] метилировали $\text{CH}_3\text{I}/\text{Ag}_2\text{O}$ по Пурди [10], получали метил-2-О-метил-3,4-О-изопропилиден-6-О-третил- α -D-галактопиранозид, т. пл. 127—128°, $[\alpha]_D^{20} +67,0^\circ$ (*c* 0,9; CHCl_3). Найдено, %: С 73,60; Н 7,04. $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 73,47; Н 6,94. Это вещество кипятили 1 ч в смеси ацетон — вода — 1 н. HCl (20 : 10 : 1), нейтрализовали PbCO_3 , фильтрат упаривали, получали соединение (II), гомогенное по данным ТСХ, сироп, $[\alpha]_D^{20} +165,0^\circ$ (*c* 1,1; метанол). По данным работы [11]: $[\alpha]_D^{20} +180^\circ$ (метанол).

Метил-3-О-метил- α -D-галактопиранозид (III). Метил-3,4-О-изопропилиден-6-О-третил- α -D-галактопиранозид [9] обрабатывали избытком *n*-толуолсульфохлорида в пиридине, образовавшееся вещество кипятили 1 ч в смеси ацетон — вода — 1 н. HCl (20 : 10 : 1), получали метил-2-О-тозил- α -D-галактопиранозид [12]. Обработка последнего диметилацетатом бензальдегида в диоксане в присутствии катионита КУ-2 (H^+) [13] приводила к

метил-2-О-тозил-4, 6-О-бензилиден- α -D-галактопиранозиду, т. пл. 183—184°; $[\alpha]_D^{20} + 120,2^\circ$ (с 0,73; CHCl_3). По данным работы [12] : т. пл. 187—188°, $[\alpha]_D^{13} + 116,6 \pm 2^\circ$ (CHCl_3). Метилирование последнего $\text{CH}_3\text{I}/\text{Ag}_2\text{O}$ по Пурди [10], обработка полученного вещества смесью ацетон — вода — 1 н. HCl и последующее кипячение в 2,5 М метилате натрия в метаноле давало соединение (III), сироп, $[\alpha]_D^{20} + 164,7^\circ$ (с 2,9; CHCl_3). По данным работы [12] : $[\alpha]_D^{20} + 163,5^\circ$ (CHCl_3).

Метил-4-О-метил- α -D-галактопиранозид (IV) получен метилированием метил-2, 3, 6-три-О-бензоил- α -D-галактопиранозид [14] диазометаном в CH_2Cl_2 в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ с последующим омылением бензоатных групп 0,1 н. метилатом натрия в метаноле аналогично получению метил-4-О-метил- β -D-галактопиранозид [15]. Т. пл. 122—124°, $[\alpha]_D^{20} + 178,0^\circ$ (с 1,08; CHCl_3). По данным работы [16] : т. пл. 125—127°; $[\alpha]_D^{20} + 169,9^\circ$, (CHCl_3).

Метил-6-О-метил- α , β -D-галактопиранозид (V). 1,2; 3, 4-ди-О-изопропилиден- α -D-галактопиранозу [17] метилировали по Пурди [10], полученное вещество кипятити 8 ч в 1 н. HCl в метаноле, нейтрализовали PbCO_3 , фильтрат упаривали, получали метил-6-О-метил- α , β -D-галактопиранозид с большим преобладанием α -аномера. $[\alpha]_D^{20} + 155,0^\circ$ (с 0,6; H_2O). По данным работы [18], метил-6-О-метил- α -D-галактопиранозид имеет $[\alpha]_D^{20} + 165^\circ$ (H_2O).

Метил-2, 3-ди-О-метил- α -D-галактопиранозид (VI) получен по методике [19], сироп, $[\alpha]_D^{20} + 162,0^\circ$ (с 1,6; метанол). По данным работы [19] : $[\alpha]_D^{19} + 167^\circ$ (CHCl_3).

Метил-2, 4-ди-О-метил- α -D-галактопиранозид (VII). Метил-3, 6-ди-О-бензоил- α -D-галактопиранозид [14] метилировали диазометаном в CH_2Cl_2 в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (ср. [15]). Последующее омыление бензоатных групп 0,1 н. метилатом натрия в метаноле приводило к производному (VII). Сироп, гомогенен по данным ТСХ, $[\alpha]_D^{20} + 133,6^\circ$ (с 1,2; CHCl_3). По данным работы [20] : $[\alpha]_D^{20} + 142^\circ$ (H_2O).

Метил-2, 6-ди-О-метил- α -D-галактопиранозид (VIII). Метил-3, 4-О-изопропилиден- α -D-галактопиранозид [21] метилировали по Пурди [10], продукт кипятити 1 ч в смеси ацетон — вода — 1 н. HCl (20 : 10 : 1), получали соединение (VIII).

Метил-3, 4-ди-О-метил- α -D-галактопиранозид (IX). Метил-3, 4-О-изопропилиден- α -D-галактопиранозид [21] обрабатывали избытком *n*-толуолсульфохлорида в пиридине, продукт кипятити 1 ч в смеси ацетон — вода — 1 н. HCl (20 : 10 : 1), получали метил-2, 6-ди-О-тозил- α -D-галактопиранозид, т. пл. 152—154°; $[\alpha]_D^{20} + 56,5^\circ$ (с 1,2; CHCl_3). По данным работы [22] : т. пл. 144—145°, $[\alpha]_D^{20} + 52,1^\circ$ (CHCl_3). Метилирование этого вещества по Пурди [10] и последующее детозилирование кипячением в 2,5 М метилате натрия в течение 3 ч приводили к соединению (IX).

Метил-4, 6-ди-О-метил- α -D-галактопиранозид (X). Метил-4, 6-О-бензилиден- α -D-галактопиранозид [13] обрабатывали избытком хлористого бензоила в пиридине, полученный продукт кипятити 1 ч в смеси ацетон — вода — 1 н. HCl (20 : 10 : 1) для удаления бензилиденевой группировки. Далее вещество обрабатывали раствором диазометана в CH_2Cl_2 в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (ср. [15]), омыляли бензоатные группы действием 0,1 н. метилата натрия в метаноле и получали соединение (X).

Установление строения соединений (VIII), (IX) и (X). По 2 мг веществ (VIII), (IX) и (X) гидролизovali 1 н. HCl 5 ч при 100°, затем обрабатывали NaBH_4 и ацетилировали укусным ангидридом в пиридине. Полученные ацетаты частично метилированных полиолов были идентифицированы методом хромато-масс-спектрометрии [5] как 1, 3, 4, 5-тетра-О-ацетил-2, 6-ди-О-метилдальцит, 1, 2, 5, 6-тетра-О-ацетил-3, 4-ди-О-метилдальцит и 1, 2, 3, 5-тетра-О-ацетил-4, 6-ди-О-метилдальцит соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шашков А. С., Чижов О. С. (1976) Биоорган. химия, 2, 437—496.
2. Dorman D. E., Angyal S. J., Roberts J. D. (1970) J. Amer. Chem. Soc., 92, 1351—1354.
3. Voelter W., Breitmaier E., Rathbone E. B., Stephen A. M. (1973) Tetrahedron, 29, 3845—3848.
4. Gorin P. A. J. (1975) Carbohydr. Res., 39, 3—10.
5. Bjornedal H., Hellerqvist C. G., Lindberg B., Svensson S. (1970) Angew. Chem., Internat. Ed., 9, 610—619.
6. Usui T., Yamaoka N., Matsuda K., Tuzimura K., Sugiyama H., Seto S. (1973) J. Chem. Soc., Perkin I, 2425—2432.
7. Grant D. M., Paul E. G. (1964) J. Amer. Chem. Soc., 86, 2984—2990.
8. Cheney B. V., Grant D. M. (1967) J. Amer. Chem. Soc., 89, 5319—5327.
9. Усов А. И., Дерябин В. В., Чижов О. С., Каденцев В. И., Золотарев Б. М., Кочетков Н. К. (1975) Изв. АН СССР. Сер. хим., 1084—1088.
10. Херст Е. Л., Персиваль Е. (1967) в сб. Методы химии углеводов, под ред. Н. К. Кочеткова, с. 85—89, «Мир», М.
11. Bell D. J., Williamson S. (1938) J. Chem. Soc., 1196—1200.
12. Reber F., Reichstein T. (1946) Helv. chim. acta, 28, 1164—1176.
13. Романович А. Ю., Свиридов А. Ф., Яроцкий С. В. (1977) Изв. АН СССР. Сер. хим., 2160—2161.
14. Williams J. M., Richardson A. C. (1967) Tetrahedron, 23, 1369—1378.
15. Gros E. G., Mastronardi I. O. (1969) Carbohydr. Res., 10, 318—321.
16. Flowers H. M. (1975) Carbohydr. Res., 39, 245—251.
17. Шмидт О. Т. (1967) в сб. Методы химии углеводов, под ред. Н. К. Кочеткова, с. 162—168, «Мир», М.
18. Cadotte J. E., Dutton G. G. S., Goldstein I. J., Lewis B. A., Smith F., Van Cleave J. W. (1957) J. Amer. Chem. Soc., 79, 691—695.
19. Bell D. J., Greville G. D. (1955) J. Chem. Soc., 1136—1140.
20. Smith F. (1939) J. Chem. Soc., 1724—1738.
21. Ault R. G., Haworth W. H., Hirst E. L. (1935) J. Chem. Soc., 1012—1020.
22. Iselin B., Reichstein T. (1946) Helv. chim. acta, 29, 508—512.

Поступила в редакцию
13.IV.1978

SYNTHESIS AND ¹³C-NMR SPECTRA OF MONO- AND DIMETHYL ETHERS
OF METHYL α -D-GALACTOPYRANOSIDE

SHASHKOV A. S., USOV A. I., YAROTSKY S. V., RABOVSKY A. B.

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

¹³C-NMR spectra of mono- and dimethyl ethers of methyl α -D-galactopyranoside were obtained and interpreted. The negative β -effects for the signals of the neighbouring carbon atoms were observed upon methylation of equatorial hydroxy group. The value of β -effect depends on the spatial orientation of the substituent at the β -carbon. On the other hand, if the axial hydroxy group is methylated the β -effects are positive. These results are of value for interpretation of ¹³C-NMR spectra of oligo- and polysaccharides.