



УДК 547.455.627'38.07

СИНТЕЗ ТРЕХ О-АЦЕТИЛ-ДИ-О-БЕНЗИЛ-*D*-ГАЛАКТАЛЕЙ

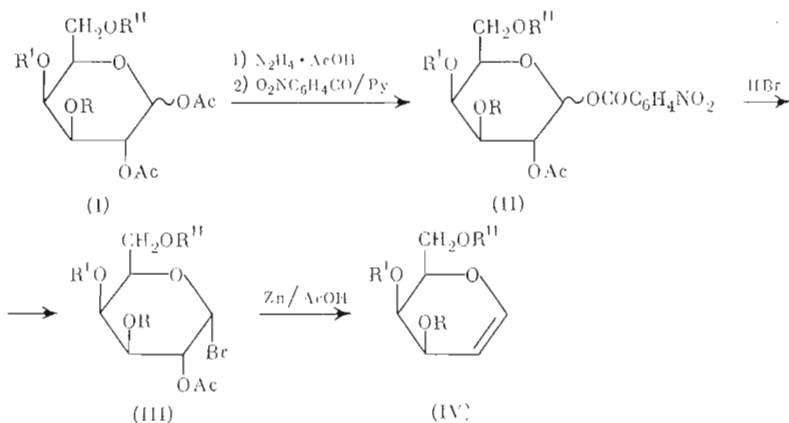
Бовин Н. В., Зурабян С. Э., Хорлин А. Я.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва

Осуществлен синтез трех изомерных О-ацетил-ди-О-бензил-*D*-галакталей из соответствующих три-О-ацетил-ди-О-бензил-*D*-галактопираноз.

Гликали широко применяются в синтетической химии углеводов, в частности в синтезе производных 2-амино-2-дезоксахаров [1-4]. В настоящей работе описан синтез трех изомерных О-ацетил-ди-О-бензил-*D*-галакталей (IVа-в). Наличие ацетильной группы в этих соединениях дает возможность получать многие другие производные, в том числе и гликозиды по О-3, О-4 и О-6. Кроме того, представляется интересным проследить влияние ацетильной группы в различных положениях *D*-галактала на реакционную способность двойной связи.

Схема синтеза галакталей (IVа-в) представлена ниже:

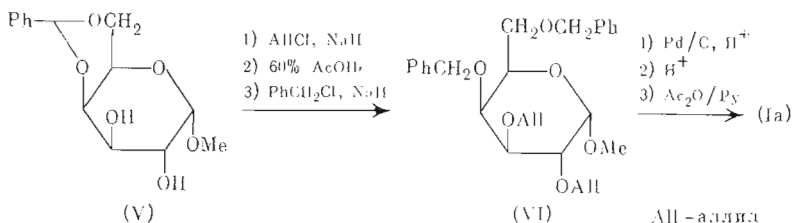


R=Ac, R'=R''=CH₂Ph (а); R=R''=CH₂Ph, R'=Ac (б);
R=R'=CH₂Ph, R''=Ac (в); R=R'=R''=H (г);
R=R''=CH₂Ph, R'=H (д); R=H, R'=R''=CH₂Ph (е)

Действием ацетата гидразина избирательно удаляют [5] 1-О-ацетильную группу в соединениях (Iа-в), затем полученные 1-гидроксипроизводные ацилируют *n*-нитробензоилхлоридом. Далее *n*-нитробензоаты (IIа-в) действием NBr переводят в бромиды (IIIа-в). Восстановительным элиминированием из последних получают гликали (IVа-в). Прямой синтез бромидов (IIIа-в) из ацетатов (Iа-в) реакцией с NBr в хлористом метиле или в уксусной кислоте осуществить не удалось из-за протекающего параллельно дебензилирования.

Все стадии синтеза от ацетатов к гликалям проводились без очистки промежуточных продуктов. Целевые гликали на последней стадии выделяли хроматографически (вещества с максимальной подвижностью), выходы 25-35%, считая на исходные ацетаты (I). При попытке получения галактала (IVб) селективным бензилированием *D*-галактала (IVг) бромистым бензолом (2 экв.) выяснилось, что вместо ожидаемого 3,6-ди-О-бензил-*D*-галактала (IVд) образуется 4,6-производное (IVе) (ср. с [6]), идентичное продукту деацетилирования производного (IVа).

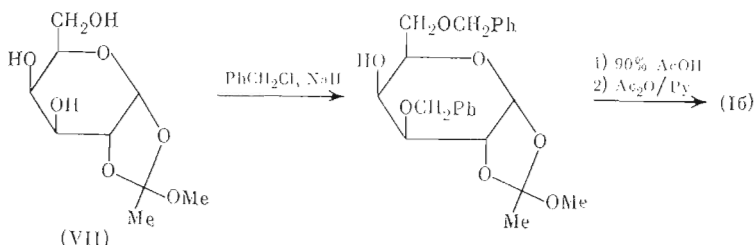
Исходный бромид (Ia) синтезирован из метил-4,6-О-бензилиден- α -D-галактопиранозида (V) по следующей схеме:



Снятие защитных аллильных групп в соединении (VI) проводилось по методу [7] 10% Pd/C в присутствии *n*-толуолсульфокислоты.

Исходный продукт (Iв) (α -аномер) получен селективным ацетилизмом [8] 1,2-ди-О-ацетил-3,4,6-три-О-бензил-D-галактопиранозы, которая в свою очередь синтезирована из ортоэфира (VII), как это описано для D-глюко-аналога [8].

Ключевой стадией синтеза соединения (Iб) явилось частичное бензилирование (2 экв. хлористого бензила) ортоэфира (VII):



Структура соединения (IVб), а следовательно, и ацетата (Iб) подтверждается тем, что это соединение отличается от гликалей (IVа) и (IVв) по ПМР-спектру, а также по значению R_f , т. е. ортоэфир (VII) в отличие от гликала (IVг) бензилируется, как и ожидалось, в положения О-6 и О-3.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе «Boetius», удельное вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 141» при 20° С в CHCl_3 (*c* 1). Спектры ПМР получены на приборе «Varian XL-100» при 100 МГц с Me_4Si в качестве внутреннего стандарта, ИК-спектры — на приборе «UR-20». Для ТСХ использовали пластинки с силикагелем 60 F-254 (Merck, ФРГ), для колоночной хроматографии — силикагель L 40—100 мкм (Сhemapol, ЧССР). Растворители упаривали в вакууме при 30—40° С.

Данные элементного анализа (С, Н) синтезированных соединений удовлетворительно совпали с вычисленными значениями.

1,2,3-Три-О-ацетил-4,6-ди-О-бензил- α -D-галактопираноза (Iа). 30 ммоль метил-4,6-О-бензилиден- α -D-галактопиранозида (V) [9] и 65 ммоль NaH перемешивали 1 ч в 150 мл DMF, затем постепенно добавляли 7 мл аллилхлорида. Через 15 ч приливали 5 мл MeOH, смесь разбавляли CHCl_3 , промывали водой и упаривали. Остаток нагревали 2 ч с 200 мл 60% AcOH при 100° С и упаривали. Остаток растворяли в 150 мл DMF и обрабатывали PhCH_2Cl и NaH (по 65 ммоль). Через 15 ч к смеси добавляли 5 мл MeOH, разбавляли CHCl_3 , промывали водой и упаривали. После хроматографии в системе толуол — ацетон (19 : 1) получено соединение (VI). Выход 86%, $[\alpha]_D^{+51}$. Спектр ПМР (δ , м.д., CCl_4): 3,34 с (3H, Me), 5,20 м (4H, 2 $\text{CH}_2=$), 5,85 м (2H, 2 $-\text{C}=\text{H}$), 7,21 с (10 H, 2 Ph). Смесь 20 ммоль эфира (VI), 10 г 10% Pd/C и 1 г TsOH кипятят 72 ч при перемешивании в 200 мл 90% водного диоксана. Катализатор отфильтровывали, промывали MeOH и фильтрат упаривали. Остаток кипятят 6 ч в смеси 130-мл AcOH, 30 мл воды и 50 мл 1 н. HCl и упаривали. Остаток ацетилировали смесью Ac_2O и пиридина обычным образом, после чего хрома-

тографией в системе толуол — эфир (9:1) выделяли α -аномер (Ia). Выход 63%, $[\alpha]_D +36^\circ$. Спектр ПМР (δ , м.д., CCl_4): 1,90 с (3H, Ac), 1,98 с (3H, Ac), 2,11 с (3H, Ac), 6,22 д (1H, $J_{1,2}$ 3,5 Гц, 1-H), 7,23 с (10 H, 2 Ph).

1,2,6-Три-О-ацетил-3,4-ди-О-бензил- α -D-галактопираноза (Iв). 1,2-Ди-О-ацетил-3,4,6-три-О-бензил-D-галактопиранозу получили из ортоэфира (VII) * по методу [8] и подвергали ацетилолизу в течение 20 ч, как описано в работе [8], контролируя ТСХ в системе толуол — ацетон (7:1). Выход ацетата (Iв) 81%, сироп, $[\alpha]_D +51^\circ$. Спектр ПМР (δ , м.д., CCl_4): 1,90 с (3H, Ac), 1,93 с (3H, Ac), 2,04 с (3H, Ac), 6,24 д (1H, $J_{1,2}$ 3,6 Гц, 1-H), 7,26 с (5H, Ph), 7,30 с (5H, Ph).

3-О-Ацетил-4,6-ди-О-бензил-D-галакталь (IVа). Смесь 8 ммоль ацетата (Ia) и 9 ммоль $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{AcOH}$ в 40 мл DMF перемешивали 5 ч при 30°C , разбавляли CHCl_3 , промывали водой, высушивали и упаривали досуха. Остаток растворяли в 50 мл CH_2Cl_2 , добавляли 4 мл пиридина и 10 ммоль *n*-нитробензоилхлорида. Через 15 ч смесь разбавляли CHCl_3 , промывали водой, 1 н. HCl, раствором NaHCO_3 , высушивали и упаривали досуха. Остаток растворяли в 50 мл насыщенного при $0-5^\circ\text{C}$ раствора HBr в CH_2Cl_2 , выдерживали 30 мин при 0°C , упаривали при 20°C и остаток обрабатывали AcOH. *n*-Нитробензойную кислоту отфильтровывали и фильтрат добавляли к энергично перемешиваемой при 0°C смеси 20 г Zn-пыли, 15 г AcONa , 0,5 г CuSO_4 и 60 мл 60% AcOH. Перемешивание продолжали 1 ч, смесь профильтровывали, фильтрат разбавляли вдвое водой и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракты промывали водой, раствором NaHCO_3 , высушивали и упаривали. Хроматографией остатка в системе толуол — этилацетат — гексан (20:2:3) выделяли наиболее подвижный продукт реакции (IVа). Выход 25% от (Ia), сироп, $[\alpha]_D -34^\circ$. Спектр ПМР (δ , м.д., CCl_4): 1,94 с (3H, Ac), 6,30 дд (1H, $J_{1,2}$ 6,4 Гц, $J_{1,3}$ 1,6 Гц, 1-H), 7,22 с (10 H, 2 Ph). ИК-спектр: 1650, 1740 cm^{-1} .

4-О-Ацетил-3,6-ди-О-бензил-D-галакталь (IVб). К раствору 20 ммоль ортоэфира (VII) в 100 мл DMF добавляли 44 ммоль PhCH_2Cl , затем при 20°C и энергичном перемешивании за 3 ч внесли 44 ммоль NaN. Через 15 ч смесь разбавляли CHCl_3 , промывали водой, упаривали, обрабатывали 90% AcOH, упаривали досуха и проацетилювали смесью Ac_2O и $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$. После стандартной обработки остаток хроматографировали в системе эфир — гексан (3:2), а затем в системе толуол — этилацетат (4:1) и получили аномерную смесь (Iб) (в спектре ПМР соотношение Ac: $\text{CH}_2\text{Ph} = 3:2$). Выход 56%. Далее из ацетата (Iб) получили гликаль (IVб), как это описано для соединения (IVа). Выход 29%, т. пл. 51°C (эфир — гексан), $[\alpha]_D -49^\circ$. Спектр ПМР (δ , м.д., CCl_4): 1,98 с (3H, Ac), 6,22 д (1H, $J_{1,2}$ 6,5 Гц, 1-H), 7,26 с (10 H, 2 Ph). ИК-спектр: 1640, 1735 cm^{-1} .

6-О-Ацетил-3,4-ди-О-бензил-D-галакталь (IVв). Аналогично описанному выше из ацетата (Iв) с выходом 35% получен галакталь (IVв), т. пл. 47°C (эфир — гексан), $[\alpha]_D -71^\circ$. Спектр ПМР (δ , м.д., CCl_4): 1,97 с (3H, Ac), 6,22 дд (1H, $J_{1,2}$ 6,1 Гц, $J_{1,3}$ 1,2 Гц, 1-H), 7,26 с (10 H, 2 Ph). ИК-спектр: 1655, 1735 cm^{-1} .

4,6-Ди-О-бензил-D-галакталь (IVе). Дезацетилированием галакталья (IVа) по Земплону или частичным бензилированием D-галакталья (IVг), как это описано при бензилировании соединения (VII), получен галакталь (IVе). Т. пл. 68°C (эфир), $[\alpha]_D -17^\circ$. Спектр ПМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 3,30 с (1H, OH), 6,29 дд (1H, $J_{1,2}$ 6,1 Гц, $J_{1,3}$ 1,5 Гц, 1-H), 7,31 с (10 H, 2 Ph); ИК-спектр: 1650, 3300 cm^{-1} .

ЛИТЕРАТУРА

1. Lemieux R. U., Nagabhushan T. L., O'Neill I. K. Can. J. Chem., 1968, v. 46, № 3, p. 413—418.
2. Lemieux R. U., Ratcliffe R. M. Can. J. Chem., 1979, v. 57, № 10, p. 1244—1251.
3. Бовин Н. В., Зурабян С. Э., Хорлин А. Я. Биорган. химия, 1979, т. 5, № 8, с. 1257—1258.

* Сообщение будет опубликовано в ближайших номерах «Изв. АН СССР. Сер. хим.».

4. Bovin N. V., Zurabyan S. E., Khorlin A. Ya. Carbohydr. Res., 1981, v. 98, № 1, p. 25-35.
5. Ezcoffier G., Gagnaire D., Uille J.-P. Carbohydr. Res., 1975, v. 39, № 2, p. 368-373.
6. Flowers H. M. Carbohydr. Res., 1975, v. 39, № 2, p. 245-251.
7. Boss R., Scheffold R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1976, v. 15, № 9, p. 558-559.
8. Eby R., Sondheimer S. J., Schuerch C. Carbohydr. Res., 1979, v. 73, № 1, p. 273-276.
9. Robertson G. J., Lamb R. A. J. Chem. Soc., 1934, № 9, p. 1321-1322.

Поступила в редакцию
5.XI.1981

SYNTHESIS OF THREE O-ACETYL-DI-O-BENZYL-D-GALACTALS

§ BOVIN N. V., ZURABYAN S. E., KHORLIN A. YA.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy
of Sciences of the U.S.S.R., Moscow*

Three isomers of O-acetyl-di-O-benzyl-D-galactal have been synthesized from corresponding tri-O-acetyl-di-O-benzyl-D-galactopyranose derivatives.