



УДК 547.458.22.057:542.953

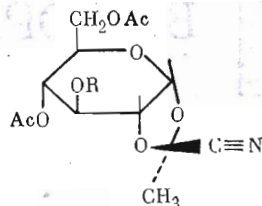
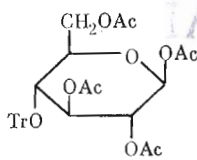
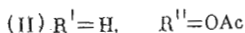
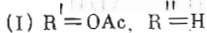
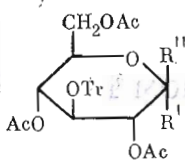
**НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ
1,2-О-ЦИАНЭТИЛИДЕНОВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ САХАРОВ.
НАРУШЕНИЕ СТЕРЕОСПЕЦИФИЧНОСТИ РЕАКЦИИ****Кочетков Н. К., Малышева Н. Н., Стручкова М. И.,
Климов Е. М.***Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва*

Описан синтез ацетатов 1,2-О-цианэтилиденовых производных 6-О-метил- и 6-дезоксид- α -D-глюкопиранозы. Гликозилирование тетраацетатов 3-О-тритил- и 4-О-тритил-D-глюкопиранозы указанными соединениями, а также 3,4,6-три-О-ацетил- и 4,6-ди-О-ацетил-3-О-феноксацетил-1,2-О-цианэтилиден- α -D-глюкопиранозой в присутствии перхлората тритилия протекает с нарушением стереоспецифичности и приводит к смеси дисахаридов с 1,2-*транс*- и 1,2-*цис*-ориентацией гликозидной связи. Для количественной оценки содержания дисахаридов в полученных смесях использован метод ^{13}C -ЯМР-спектроскопии. Во всех случаях отмечено протекание конкурирующей реакции, приводящей к замене 1,2-О-цианэтилиденовой группировки на 1,2-ди-О-ацетильную с образованием пер-О-ацетильных производных моносахаридов.

1,2-О-Цианэтилиденовые производные сахаров широко используются в олигосахаридном синтезе для создания 1,2-*транс*-гликозидной связи (см., например, [1-4]). Поликонденсация цианэтилиденовых производных, содержащих в молекуле О-тритильную группировку, основанная на этой реакции, позволила предложить первый достаточно широкий по своим возможностям синтез гомо- и гетерополисахаридов [5, 6]. В подавляющем большинстве случаев для гликозилирования цианэтилиденовыми производными характерна абсолютная стереоспецифичность как в олигосахаридном синтезе, так и при реакции поликонденсации. Однако недавно при попытке получения β -(1 \rightarrow 3)-глюкана [7] и β -(1 \rightarrow 3)-галактана [8] посредством поликонденсации 1,2-О-цианэтилиденовых производных 4,6-ди-О-ацетил-3-О-тритил-D-глюкозы и -D-галактозы мы столкнулись с первым случаем нарушения стереоспецифичности: полученные продукты поликонденсации содержали примерно равные количества 1,2-*транс* и 1,2-*цис*-гликозидных связей. Менее сильное, но также вполне отчетливое нарушение стереоспецифичности наблюдалось при получении β -(1 \rightarrow 3)- и β -(1 \rightarrow 4)-ксиланов при поликонденсации соответствующих ацетатов О-тритиловых эфиров 1,2-О-цианэтилиденовых производных D-ксилопиранозы [9]. С целью выяснения возможных причин такого отклонения в ходе реакции гликозилирования цианэтилиденовыми производными был проведен ряд синтезов дисахаридов, моделирующих элементарный акт гликозилирования, которые и обсуждаются в настоящей статье.

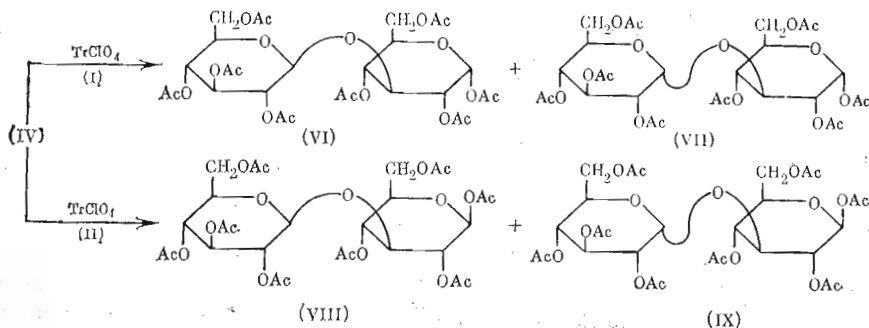
Прежде всего было изучено гликозилирование 1,2,4,6-тетра-О-ацетил-3-О-тритил- α -(I), - β -глюкопиранозы (II) и 1, 2, 3, 6-тетра-О-ацетил-4-О-тритил- β -D-глюкопиранозы (III) с помощью триацетата цианэтилиденового производного глюкозы (IV), а также 3-О-феноксацетильного производного (V).

Синтез производных (I) и (II) осуществлен исходя из 3-О-бензил-D-глюкопиранозы, которая после ацетилирования и гидрогенолиза бензильной группы над Pd/C дает 1,2,4,6-тетра-О-ацетат D-глюкопиранозы. Тритилирование последнего действием перхлората тритилия (TrClO_4) [10] приводит к смеси эфиров (I) и (II), которая была выделена из реакционной смеси хроматографией на SiO_2 с последующей кристаллизацией из спирта. 4-О-Тритиловый эфир (III) получен изомеризацией 1,2,3,4-тетра-



O-ацетил- β -D-глюкопиранозы [11] в 1,2,3,6-тетра-O-ацетил- β -D-глюкопиранозу [12] с последующим тритилированием.

Взаимодействие α - и β -ацетатов (I) и (II) с 3,4,6-три-O-ацетил-1,2-O-экто-цианэтилиден- α -D-глюкопиранозой (IV) [13] в стандартных условиях гликозилирования (10 мол. % TrClO_4 , 15 ч, 20° C) [14] протекало нестереоспецифично и привело к смеси ацетатов α -ламинарибозы (VI) и α -нигерозы (VII) в соотношении 64 : 36 (общий выход 77%) и соответственно к смеси β -ацетатов (VIII) и (IX) в соотношении 54 : 46 (общий выход 55%).



Соотношение аномерных дисахаридов (VI) и (VII), а также (VIII) и (IX) определялось на основании сравнения интегральных интенсивностей сигналов аномерных C-атомов невосстанавливающего звена в ^{13}C -ЯМР-спектрах смесей дисахаридов, выделенных препаративной хроматографией на SiO_2 . Так, в области резонанса аномерных атомов углерода присутствуют только сигналы C-1'-атомов с хим. сдвигами 100,9 и 95,9 м.д. в первом случае и соответственно 101,1 и 96,2 м.д. во втором с указанным выше соотношением интегральных интенсивностей, а также сигналы C-1 атомов углерода восстанавливающего звена с хим. сдвигами 89,2 и 91,9 м.д. для каждой пары дисахаридов.

Полученные смеси дисахаридов разделяли далее колоночной хроматографией на индивидуальные вещества, строение которых доказывалось сравнением с известными образцами и с помощью ^{13}C -ЯМР-спектроскопии (табл. 1, 2). Аналогичная процедура доказательства структуры полученных соединений использовалась и во всех остальных примерах, приведенных ниже.

В обоих вышеупомянутых случаях гликозилирования в присутствии катализатора TrClO_4 в качестве побочного продукта с выходом 20 и 28% соответственно был выделен пента-O-ацетат α -D-глюкопиранозы (X), структура которого однозначно доказана сравнением с известным образцом и подтверждена ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектрами, идентичными спектрам заведомого образца.

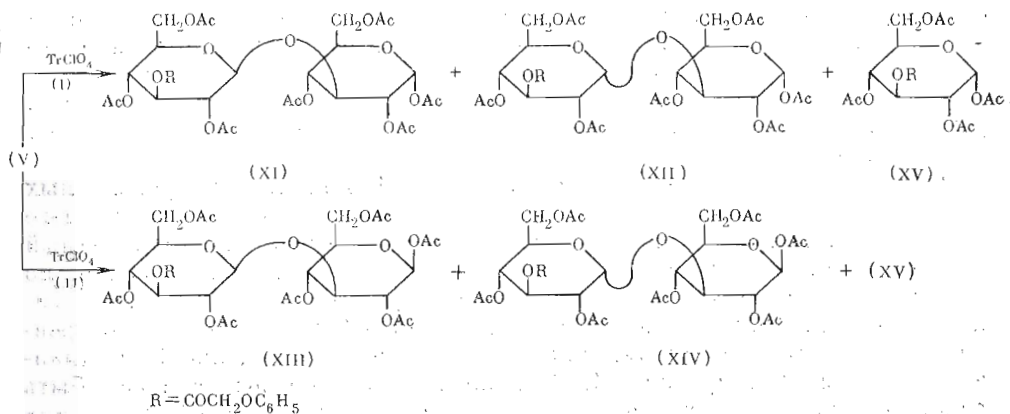
Гликозилирование O-тритильного производного (I) с помощью 4,6-ди-O-ацетил-3-O-феноксацетил-1,2-O-экто-цианэтилиден- α -D-глюкопиранозы (V), описанной нами ранее [7], протекало также нестереоспецифично с образованием производных α -ламинарибозы (XI) и α -нигерозы (XII) в соотношении $\sim 1:1$ (общий выход 42%). Взаимодействие же производ-

Химические сдвиги ^{13}C в спектрах производных α - и β -D-глюкозы (δ , м. д.)

Соединение	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Заместители *
(I)	89,7	70,4	71,5	68,8	70,8	61,9	88,8(-C-), 144,8 (-C \diagdown), 129,1-127,3 (HC \diagdown)
(II)	92,2	71,8	73,6	69,6	73,2	62,2	89,3(-C-), 144,5 (-C \diagdown), 129,2-127,4 (HC \diagdown)
(III)	91,4	71,8	75,2	70,4	74,7	63,1	89,1(-C-), 144,4 (-C \diagdown), 129,2-127,5 (HC \diagdown)
(XV)	89,1	69,1	71,1	67,8	69,9	61,4	64,9(CH ₂), 114,6(o), 129,7(<i>m</i>), 122,1(<i>n</i>) (C ₆ H ₅ OCH ₂ O)
(XVIII)	97,6	74,0	69,1	67,9	68,6	71,6	59,6(OCH ₃)
(XIXa)	97,9	74,8	70,3	73,5	65,4	18,4	24,5(CH ₃ -C-CN), 99,7(C-CN), 116,6(CN)
(XIXб)	98,5	76,8	71,1	72,2	67,7	17,7	27,4(CH ₃ -C-CN), 99,7(C-CN), 117,4(CN)
(XXII)	89,3	69,5	71,0	68,8	70,1	71,3	59,6(OCH ₃)
(XXIVa)	89,3	69,8	70,1	73,5	68,0	17,4	

* Сигналы группы -COCH₃ расположены в области 168—171 и 20—21 м. д.

ного (V) с β -ацетатом (II) привело к еще более неожиданному результату. Производные β -ламинарибозы (XIII) и β -нигерозы (XIV) образовались в соотношении $\sim 1:2$ (общий выход 45%), т. е. реакция протекала в основном в сторону образования 1,2-*цис*-гликозидов. В обоих случаях с выходом $\sim 30\%$ образовалась также тетра-О-ацетил-3-О-феноксиацетил- α -D-глюкопираноза (XV), строение которой подтверждено методом ^{13}C -ЯМР-спектроскопии.



Образование 1-О-ацетильных производных (XI), (XV) в качестве побочных продуктов остается непонятным, так как для этого необходим перенос нуклеофильной ацетоксигруппы. Идентификация 3-О-феноксиаце-

Химические сдвиги ^{13}C (δ , м. д.) в спектрах производных
1 → 3(1 → 4)-связанных дисахаридов *

Соединение	1	2	3	4	5	6
(VI)	89,3 101,0	70,1 71,3	76,3 73,0	67,6 68,1	71,3 71,8	61,7 61,7
(VII)	89,3 96,0	69,2 69,1	74,1 71,0	68,1 68,1	70,1 71,0	61,6 61,6
(VIII)	91,9 101,0	71,3 71,3	79,0 72,8	69,0 69,0	72,8 72,8	62,0 62,0
(IX)	91,9 96,3	71,3 70,4	78,0 71,9	69,0 69,0	72,8 70,7	62,0 62,0
(XI)	89,3 100,8	70,0 71,3	76,4 74,1	67,5 67,9	71,3 71,6	61,7 61,7
(XII)	89,2 96,0	70,1 69,2	74,2 70,9	68,0 68,0	70,9 70,7	61,5 61,5
(XIII)	91,9 100,9	71,9 71,2	79,0 74,1	68,0 67,8	74,1 73,0	61,7 61,8
(XIV)	91,9 96,2	70,5 68,8	77,7 71,3	68,4 67,9	72,9 70,9	61,2 61,6
(XVI)	91,7 100,7	71,6 70,5	72,4 73,6	76,0 67,9	72,1 73,0	61,7 61,7
(XVII)	91,4 95,9	71,1 68,7	73,1 70,2	75,3 68,1	72,7 69,4	62,6 62,6
(XX)	92,0 101,0	71,5 71,5	79,0 73,0	67,6 69,2	73,2 73,2	61,9 72,1
(XXI)	92,0 96,0	71,1 69,2	77,0 70,7	68,9 69,2	72,9 69,5	61,6 71,1
(XXII)	91,8 100,8	71,6 69,4	77,7 72,9	66,2 73,5	72,9 71,6	61,7 17,5 *
(XXIV)	91,8 96,3	71,4 68,9	77,7 70,1	66,2 73,5	72,9 67,8	61,7 16,9 *

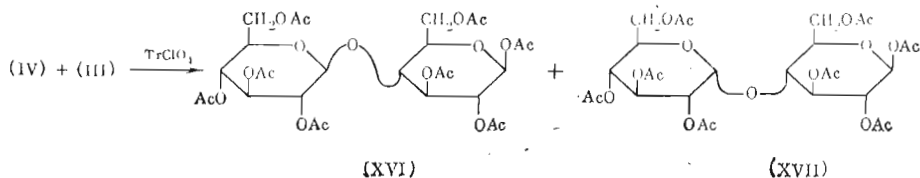
* Верхняя строка — сигналы соответствующих атомов восстанавливающего звена, нижняя — невозстанавливающего. Сигналы (δ , м. д.) группы COCH_2 наблюдаются в области 168—171 и 20—21; группы $\text{COCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ (XI—XIV) — при 64,6—65,1 (CH_2), 114,6, 129—130, 122 (соответственно *o*-, *m*- и *p*-положения бензольного кольца) и 157,7 (O—C), сигнал группы CO попадает в область сигналов CO ацетильной группы; группы OCH_3 (XX, XXI) — 59,2 и 59,6.

тильного производного (XV), а не пентаацетата глюкозы (X) в реакциях гликозилирования 3-О-феноксиацетильным производным (V) ясно указывает на то, что соединения этого типа образуются из гликозилирующего реагента. Более того, наличие в реакционной смеси 1-О-ацетильных производных не связано с реакцией гликозилирования вообще, так как пентаацетат α -D-глюкопиранозы, например, — продукт взаимодействия цианэтилиденового производного (IV) с перхлоратом тритилия (10 мол. % TrClO_4 , CH_2Cl_2 , 20° С, 15 ч, выход 56 %). Отсюда следует, что источником ацетоксильных групп не являются эти группировки из агликонового компонента (I), (II) или (III). Очевидно, ацетоксигруппа переносится в результате нуклеофильной атаки одной из ацетоксигрупп самого же субстрата, однако подтверждение этому предположению можно будет найти в результате детального исследования реакционной смеси и выделения всех продуктов реакции.

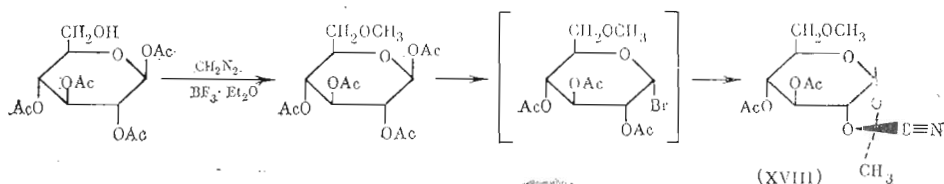
Особенно существенно, что образование 1-О-ацильных производных типа (X), (XV) возрастает параллельно падению выхода нормального продукта гликозилирования — дисахарида. Иными словами, этот побочный процесс заметно проявляется в тех случаях, когда гликозилирование по каким-то причинам затруднено, т. е. нуклеофильная атака ацетоксигруппы по С-1 конкурирует с нуклеофильной атакой О-тритильной группировки агликонового компонента. Наконец, подобное превращение 1,2-О-цианэтилиденовой группировки в 1,2-О-диацетильное производное может быть одной из причин прекращения роста цепи с восстанавливающего конца в реакции поликонденсации.

Были проведены аналогичные опыты по взаимодействию цианэтилиденового производного (IV) с тетра-О-ацетил-4-О-тритил- β -D-глюкопира-

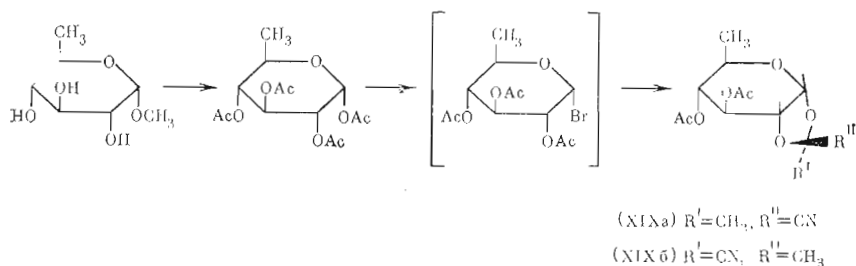
ной (III). В этом случае гликозилирование также протекало нестереоспецифично и привело к смеси окта-О-ацетатов β -целлобиозы (XVI) и β -мальтозы (XVII) в соотношении $\sim 1:2$ (общий выход 54%), т. е. реакция снова неожиданно привела к преимущественному образованию α -связанного дисахарида, причем и в этом случае также был выделен пентаацетат α -D-глюкозы (X) с выходом 32%.



Чтобы проследить возможное влияние структуры гликозилирующего цианэтилиденового производного, в частности его способной к соучастию 6-О-ацетильной группы, на стереохимический результат реакции, мы синтезировали 3,4-ди-О-ацетил-6-О-метил-1,2-О-экто-цианэтилиден- α -D-глюкопиранозу (XVIII) и 3,4-ди-О-ацетил-6-дезоксид-1,2-О-цианэтилиден- α -D-глюкопиранозу (XIX) и исследовали гликозилирование ими тритильного производного (II). Цианэтилиденное производное (XVIII) было получено из 1,2,3,4-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозы, которая метилированием диазометаном в присутствии эфира трехфтористого бора превращалась в 6-О-метильное производное и далее обычным образом [15] в соединение (XVIII), структура которого подтверждена данными ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спект-



роскопии. Цианэтилиденные производные хинозовы (XIXa) и (XIXб) были получены ацетоллизом α -метилхинозовида [16] с последующим переводом тетраацетата α -хинозовы в цианэтилиденное производное стандартным методом. Эта реакция привела к смеси диастереомерных 1,2-О-экто- (XIXa) и 1,2-О-эндо-цианэтилиденных (XIXб) производных, которые были разделены препаративной хроматографией на SiO_2 . Строение соединений (XIXa) и (XIXб) также доказано на основании данных ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии.



Гликозилирование цианэтилиденным производным (XVIII) О-тритильного эфира (II) протекало также нестереоспецифично и привело к смеси дисахаридов, исследование которой методом ^{13}C -ЯМР-спектроскопии показало присутствие 6-О-метильных производных гептаацетатов β -ламинарибиозы (XX) и β -лигезозы (XXI) в соотношении 66:34 (общий вы-

Напротив, структура агликона имеет, по-видимому, решающее значение. Действительно, сравнение данных предыдущих исследований [9] и приведенных в этой статье показывает, что нарушение стереоспецифичности гликозилирования связано с некоторыми особенностями агликона, в том числе, вероятно, с его пониженной реакционной способностью, причем это сопровождается проявлением побочной конкурирующей реакции образования 1-О-ацетоксипроизводного, вклад которой быстро нарастает с замедлением реакции гликозилирования.

Интересно, что замена аниона катализатора изменяет ситуацию в отношении стереохимии, несмотря на то что реакция идет еще медленнее. Приведенные в этой статье результаты подтверждают предположение, высказанное ранее [17], о причинах этого явления. Очевидно, в присутствии $TlBF_4$ и в отсутствие хотя и слабого, но все же нуклеофильного аниона ClO_4^- , несмотря на низкую скорость реакции, атаке подвергается только ацилоксониевый катион, что приводит к образованию 1,2-транс-связанного дисахарида. В большом количестве образуется побочный продукт реакции, 1-О-ацетат, вследствие низкой реакционной способности О-третилового эфира, причем этот ацетат имеет также β -конфигурацию. Напротив, гликозилирование в присутствии $TlClO_4$ приводит к нарушению стереохимии за счет конкурирующей атаки ацилоксония ClO_4^- -ионом и последующей атакой β -перхлората сахара О-третиловым эфиром с образованием α -связанного дисахарида или ацетоксониевым нуклеофилом, дающим α -1-О-ацетат.

Остается пока неясным, чем можно объяснить пониженную реакционную способность агликона. Очевидно, здесь могут сказываться как электронные факторы, понижающие нуклеофильность О-третилового эфира, так и чисто стерические препятствия при его атаке. Этот интересный и очень важный вопрос требует дальнейших систематических исследований.

Экспериментальная часть

Приготовление растворителей осуществляли как в работе [3]. ТСХ проводили в незакрепленном слое SiO_2 марки L 5/40 (ЧССР) в системах: бензол — эфир, 1 : 1 (А) и этилацетат — метанол, 98 : 2 (В). Preparативную хроматографию проводили на SiO_2 марки L 100/160 (ЧССР).

Спектры 1H -ЯМР снимали на приборе Bruker WM-250, а спектры ^{13}C -ЯМР — на приборе Bruker WP-60 с рабочей частотой по углероду 15,08 МГц, растворитель — $CDCl_3$. Химические сдвиги измеряли в миллионных долях относительно внутреннего стандарта — ТМС.

Растворы упаривали в вакууме при $\leq 40^\circ C$. Удельное вращение определяли на поляриметре Perkin — Elmer 141, а температуры плавления — в блоке Кюфлера.

1,2,4,6-Тетра-О-ацетил-3-О-третил- α -(I) и β -(II)-D-глюкопираноза. 10,8 г (40 ммоль) 3-О-бензил-D-глюкопиранозы [18] (на основании данных ^{13}C -ЯМР-спектроскопии, смесь α - и β -аномеров (С-1 89,6 и 92,1 соответственно) в соотношении 42 : 58) растворили в 20 мл пиридина, прибавили 16 мл As_2O_3 и оставили на 14 ч ($20^\circ C$), прибавили 30 мл метанола и упарили. Остаток несколько раз упарили с толуолом до отсутствия запаха пиридина и хроматографировали на SiO_2 (элюция градиентная, бензол — эфир). Получили 16,5 г (94%) хроматографически однородной смеси α - и β -аномеров.

8,8 г (20 ммоль) полученной смеси растворили в 150 мл метанола, прибавили 4,0 г 5% Pd/C и гидрировали 4 ч до исчезновения исходного продукта при $20^\circ C$ (контроль методом ТСХ в системе А). Катализатор отфильтровали, растворитель упарили и остаток хроматографировали на SiO_2 (элюция градиентная, эфир — MeOH). Получили 6,1 г (87,6%) 1,2,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопиранозы, являющейся, по данным ^{13}C -ЯМР-спектроскопии, смесью α - и β -аномеров.

6,0 г (17,2 ммоль) полученной смеси растворили в 150 мл CH_2Cl_2 , прибавили 4,3 г (4,8 мл, 35 ммоль) γ -коллидина и 8,8 г (26 ммоль) $TlClO_4$. Смесь перемешивали до получения прозрачного раствора и оставили на

3 ч (20° С), прибавили 150 мл CHCl_3 , промыли водой (5×100 мл) и упарили. Колоночной хроматографией на SiO_2 (элюция градиентная, бензол — эфир) получили 8,37 г (82,5%) хроматографически однородного вещества, R_f 0,8 (А). Кристаллизацией из спирта получили 2,8 г 3-О-тримильного производного α -D-глюкопиранозы (I), т.пл. 121—122° С (этанол), $[\alpha]_D +8,5^\circ$ (с 2, CHCl_3). Маточник упарили и кристаллизацией из абс. эфира выделили 3,4 г 3-О-тримильного производного β -D-глюкопиранозы (II), т.пл. 126—127° С (эфир), $[\alpha]_D +0,5^\circ$ (с 2, CHCl_3).

1,2,3,6-Тетра-О-ацетил-4-О-тримиль- β -D-глюкопиранозу (III) получили из 6,96 г (20 ммоль) 1,2,3,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозы [12] и 11,3 г (30 ммоль) TiCl_4 , как описано для получения тримильных эфиров (I) и (II). Выход хроматографически однородного вещества 10,88 г (92,2%). После кристаллизации из эфира т.пл. 91—92° С, $[\alpha]_D +6,2^\circ$ (с 8,65, CHCl_3).

1,2,3,4-Тетра-О-ацетил-6-О-метил- β -D-глюкопираноза. К раствору 0,5 г 1,2,3,4-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозы [11] в 50 мл CH_2Cl_2 прибавили при 0° С 0,2 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и затем раствор диазометана в CH_2Cl_2 , пока смесь не приобрела устойчивый светло-желтый цвет. Смесь выдержали 90 мин при 0° С и образовавшийся белый осадок отфильтровали, фильтрат промыли раствором NaHCO_3 , водой, высушили и упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюция градиентная, бензол — этилацетат). Получили 4,6 г (88%) хроматографически однородного вещества, R_f 0,5 (А). После перекристаллизации 6-О-метилового эфира из смеси абс. эфир — петролейный эфир, т.пл. 96,5—97,5° С, $[\alpha]_D +18,5^\circ$ (с 0,97, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР: 5,72 (д, 1H, $J_{1,2}$ 8 Гц, H-1); 5,08—5,3 (м, 3H, H-2, H-3, H-4); 3,78 (м, 1H, H-5); 3,55 (дд, 1H, $J_{5,6}$ 2,5 Гц, H-6); 3,45 (дд, 1H, $J_{5,6}$ 4,5; $J_{6,6'}$ 10,5 Гц, H-6); 3,34 (с, OCH_3); 2,02 с, 2,03 с, 2,05 с, 2,1 с, (12H, 4 OAc).

3,4-ди-О-Ацетил-6-О-метил-1,2-О-экто-цианэтилиден- α -D-глюкопираноза (XVIII). 1,7 г (4,7 ммоль) 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-6-О-метил- β -D-глюкопиранозы растворили в 5 мл абс. бензола и прибавили 10 мл насыщенного раствора HBr в AcOH . Смесь оставили на 1 ч (20° С), после чего вылили в 50 мл ледяной воды. Вещество экстрагировали хлороформом (2×50 мл), объединенные экстракты промыли водой, раствором NaHCO_3 , снова водой, упарили и остаток высушили в вакууме (2 ч). Полученную хроматографически однородную галогенозу (1,86 г, R_f 0,7 (А)) растворили в 16 мл ацетонитрила, прибавили 1,4 г (28 ммоль) тонкоизмельченного, высушенного в вакууме (15 ч, 100° С) NaCN , 0,9 г бромида тетра-*n*-бутиламмония и оставили на 20 ч (20° С) при перемешивании на магнитной мешалке. Реакционную смесь упарили досуха, прибавили 50 мл CHCl_3 и фильтровали через небольшой слой SiO_2 (3×3 см), который промыли еще 50 мл CHCl_3 . Хлороформный раствор упарили и остаток хроматографировали на SiO_2 (элюция градиентная, петролейный эфир — этилацетат). Получили 0,5 г хроматографически однородной смеси (по данным ^1H -ЯМР) 1,2-О-экто-цианэтилиденных производных 3,4-ди-О-ацетил-6-О-метил- и 3,4,6-три-О-ацетил- α -D-глюкопиранозы. Последняя (в количестве ~25%), вероятно, образовалась в результате обмена 6-О-метильной группы на О-ацетильную в процессе получения галогенозы. Кроме того, из реакционной смеси было выделено 0,45 г смеси аналогичных *эндо*-диастереомеров. Дальнейшая работа проводилась со смесью 1,2-О-экто-цианэтилиденных производных. Для выделения 6-О-метильного производного из этой фракции смесь подвергли дезацетилированию, для чего ее растворили в 2 мл пиридина и прибавили 0,7 мл 0,1 н. раствора метилата натрия в метаноле. Через 15 мин обработали катионитом КУ-2 (H^+ -форма), смолу отфильтровали, промыли метанолом, фильтрат упарили и остаток, содержащий, по данным ТСХ, два вещества с R_f 0,7 и 0,6 (Б), хроматографировали. Получили 0,2 г хроматографически однородного вещества с R_f 0,7, которое далее ацетилировали (2 мл As_2O_3 , 2 мл пиридина, 20° С, 15 ч). После обычной обработки реакционной смеси и колоночной хроматографии получили 250 мг (17%) производного (XVIII), т.пл. 112—113° С (эфир — петролейный эфир), $[\alpha]_D +6^\circ$ (с 1, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР: 5,83 (д, 1H, $J_{1,2}$ 5 Гц, H-1); 5,22 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 3 Гц, H-3);

4,98 (дд, 1Н, $J_{4,5}$ 9 Гц, Н-4); 4,4 (дд, 1Н, $J_{2,3}$ 3 Гц, Н-2); 3,8 (ддд, 1Н, $J_{5,6}$ 2,5 Гц, Н-5); 3,54 (дд, 1Н, $J_{6,6}$ 10,5 Гц, Н-6); 3,46 (дд, 1Н, $J_{6,5}$ 5 Гц, Н-6); 3,38 (с, -ОСН₃); 2,13 с, 2,1 с (6Н, 2 ОАс); 1,93 с (3Н, ССН₃). Найдено, %: С 51,33; Н 5,71; N 4,40. С₁₄Н₁₉О₈N. Вычислено, %: С 51,07; Н 5,80; N 4,25.

1,2,3,4-Тетра-О-ацетил-6-дезоксид-α-D-глюкопираноза. Раствор 5,22 г (29 ммоль) α-метилхиновозида [16] в 50 мл 3% Н₂SO₄ в Ас₂O оставили при 40° С на 1,5 ч, вылили в 600 мл насыщенного раствора NaHCO₃, перемешивали 30 мин и экстрагировали хлороформом (4×100 мл). Экстракт промыли водой (2×50 мл) и упарили. Получили 8,8 г (93%) хроматографически однородного вещества с R_f 0,75 (А). После перекристаллизации из смеси эфир — пентан т.пл. 119–120° С, $[\alpha]_D^{+113}$ (с 2, СНCl₃).

Спектр ¹Н-ЯМР: 6,21 (д, 1Н, $J_{1,2}$ 3,6 Гц, Н-1); 5,32 (т, 1Н, $J_{3,4}$ 10 Гц, Н-3); 5,01 (дд, 1Н, $J_{2,3}$ 10 Гц, Н-2); 4,81 (т, 1Н, $J_{4,5}$ 10 Гц, Н-4); 3,97 (ддд, 1Н, $J_{5,6}$ 6 Гц, Н-5); 2,12 с, 2,01 с, 1,98 с, 1,96 с (12Н, 4 ОАс); 1,16 (д, 1Н, С-СН₃). ¹³С-ЯМР-спектр: 89,3 (С-1), 69,8 (С-2), 70,1 (С-3), 73,5 (С-4), 68,0 (С-5), 17,4 (С-6). Найдено, %: С 51,21; Н 6,1. С₁₄Н₂₀О₉. Вычислено, %: С 50,59; Н 6,07.

3,4-Ди-О-ацетил-6-дезоксид-1,2-О-экзо-(XIXa) и эндо-(XIXб)-цианэтилиден-α-D-глюкопиранозы получали в условиях синтеза производного (XVIII) из 8,55 г (25 ммоль) тетра-О-ацетил-α-D-хиновозы при том же относительном содержании остальных реагентов на стадии получения как галогенозы, так и 1,2-О-цианэтилиденовых производных (XIXa) и (XIXб) из нее. После обработки и колопочной хроматографии (элюция градиентная, петролейный эфир — этилацетат) выделили 3,98 г (48%) соединения (XIXa) и 1,7 г (20,3%) соединения (XIXб).

(XIXa): некристаллизующийся сироп, $[\alpha]_D^{+27,8}$ (с 1,5, СНCl₃). Спектр ¹Н-ЯМР: 5,77 (д, 1Н, $J_{1,2}$ 5 Гц, Н-1); 5,16 (т, 1Н, $J_{3,4}$ 3 Гц, Н-3); 4,7 (ддд, 1Н, $J_{4,5}$ 9,5 Гц, Н-4); 4,36 (ддд, 1Н, $J_{2,3}$ 3 Гц, $J_{2,4}$ 1 Гц, Н-2); 3,78 (ддд, 1Н, $J_{5,6}$ 6 Гц, Н-5); 2,13 с, 2,11 с (6Н, 2 ОАс); 1,91 (с, 3Н, ССН₃); 1,27 (д, 3Н, $J_{6,5}$ 6 Гц, ССН₃). Найдено, %: С 52,09; Н 5,92; N 4,54. С₁₃Н₁₇NO₇. Вычислено, %: С 52,17; Н 5,72; N 4,68.

(XIXб): т.пл. 129–130° С (эфир), $[\alpha]_D^{+130}$ (с 3,3, СНCl₃). Спектр ¹Н-ЯМР: 5,67 (д, 1Н, $J_{1,2}$ 5 Гц, Н-1); 5,46 (дд, 1Н, $J_{3,4}$ 6,5 Гц, Н-3); 4,75 (дд, 1Н, $J_{4,5}$ 9 Гц, Н-4); 4,32 (т, 1Н, $J_{2,3}$ 4,8 Гц, Н-2); 4,11 (ддд, 1Н, $J_{5,6}$ 6 Гц, Н-5); 2,11 с, 2,10 с (6Н, 2 ОАс); 1,77 (с, 3Н, ССН₃); 1,29 (д, 3Н, $J_{6,5}$ 6 Гц, ССН₃). Найдено, %: С 52,41; Н 5,60; N 4,82. С₁₃Н₁₇NO₇. Вычислено, %: С 52,17; Н 5,72; N 4,68.

Взаимодействие 1,2-О-экзо-цианэтилиденовых производных с О-третиловыми эфирами D-глюкопиранозы. Синтезы дисахаридов выполняли с использованием высоковакуумной техники по стандартной методике. В один из отростков двурогой ампулы помещали раствор смеси какого-либо цианэтилиденового производного и О-третилового эфира в бензоле, а в другой — раствор катализатора реакции (TrClO₄ или TrBF₄) в MeNO₂. Растворы замораживали и лиофилизировали, после чего в отросток с углеводными производными вновь перегоняли бензол и лиофилизацию повторяли. После дополнительного высушивания лиофилизированных веществ в вакууме в ампулу перегоняли 2 мл СН₂Cl₂, предварительно дважды перегнанного в высоком вакууме над СаН₂, содержимое отростков перемешивали и оставляли на 20 ч (20° С), затем ампулу открывали и прибавляли 1 мл смеси метанол — пиридин, 1:1. Смесь разбавляли 50 мл СНCl₃ и промывали водой (5×20 мл). Растворители упаривали и остаток хроматографировали на SiO₂, выделяя смесь всех дисахаридных производных, которая исследовалась методом ¹³С-ЯМР-спектроскопии для точного определения соотношения образовавшихся дисахаридов с 1,2-транс- и 1,2-цис-ориентацией гликозидной связи. В тех случаях, когда это было возможно, смеси разделялись препаративной хроматографией на индивидуальные вещества, которые анализировались и охарактеризовывались.

Опыт 1. 0,52 г (1,45 ммоль) (IV) и 0,71 г (1,2 ммоль) (I) в присутствии 50 мг (0,145 ммоль) TrClO₄ дали 628 мг (77%) смеси (VI) и (VII) в соотношении 64:36. После разделения смеси получены соединения

(VI) — т.пл. 85–86° С (этанол), $[\alpha]_D +18,2^\circ$ (с 2, CHCl_3), лит. данные [19]: т.пл. 77–78° С, $[\alpha]_D +20^\circ$ (CHCl_3) — и (VII) — т.пл. 111–112° С (этанол), $[\alpha]_D +181,6^\circ$ (с 2, CHCl_3).

Кроме того, из реакционной смеси было выделено 113 мг (20%) пентацетата α -D-гликопиранозы (X) с т.пл. 112–112,5° С (эфир), $[\alpha]_D +108^\circ$ (с 0,5, CHCl_3), лит. данные [20]: т.пл. 114,5° С, $+101,2^\circ$ (CHCl_3).

Опыт 2. Реакция 285 мг (0,8 ммоль) (IV) с 520 мг (0,88 ммоль) (II) в присутствии 28 мг (0,08 ммоль) TrClO_4 дала 298 мг (55%) смеси (VIII) и (IX) в соотношении 54:46. После разделения получили (VIII) — т.пл. 160–161° С (этанол), $[\alpha]_D -28,5^\circ$ (с 2, CHCl_3), лит. данные [21]: т.пл. 160° С, $[\alpha]_D -29,3^\circ$ (CHCl_3) — и (IX) — т.пл. 148–150° С (этанол), $[\alpha]_D +77,5^\circ$ (с 2, CHCl_3), лит. данные [21]: т.пл. 150° С, $[\alpha]_D +79,4^\circ$ (CHCl_3). Кроме того, из реакционной смеси также выделен ацетат (X) (87 мг, 28%), т.пл. 112–113° С (этанол), $[\alpha]_D +106,5^\circ$ (с 2, CHCl_3). ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектры всех выделенных соединений идентичны спектрам заводских образцов.

Опыт 3. Взаимодействие 4,15 г (2,5 ммоль) феноксиацетильного производного (V) с 1,62 г (2,75 ммоль) тритилового эфира (I) в присутствии 85 мг (0,25 ммоль) TrClO_4 привело к 825 мг (42%) смеси дисахаридов (XI) и (XII) в соотношении 55:45. Чистый (XI) имел т.пл. 111–113° С (этанол), $[\alpha]_D +2,4^\circ$ (с 1,75, CHCl_3). Найдено, %: С 53,11; Н 5,52. $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_{20}$. Вычислено, %: С 52,98; Н 5,49. Чистый (XII) имел т.пл. 163–164° С (этанол), $[\alpha]_D +104^\circ$ (с 0,5, CHCl_3). Найдено, %: С 52,67; Н 5,40. $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_{20}$. Вычислено, %: С 52,98; Н 5,49.

Кроме того, из реакционной смеси выделен феноксиацетат (XV), строение которого подтверждено ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектрами (345 мг, 28%), т.пл. 109–110° С (эфир), $[\alpha]_D +52^\circ$ (с 2, CHCl_3). Найдено, %: С 54,68; Н 5,58. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 54,77; Н 5,43.

Опыт 4. 1,92 г (4,3 ммоль) (V) при взаимодействии с 2,95 г (5 ммоль) (II) в присутствии 147 мг (0,43 ммоль) TrClO_4 привело к смеси (XIII) и (XIV) (1,48 г, 45%) в соотношении 33:67. (XIII) после выделения из смеси дисахаридов имел т.пл. 117–118° С (этанол), $[\alpha]_D -7,5^\circ$ (с 2, CHCl_3). Найдено, %: С 53,09; Н 5,61. $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_{20}$. Вычислено, %: С 52,98; Н 5,49. (XIV) имел т.пл. 146–147° С (этанол), $[\alpha]_D +68^\circ$ (с 2, CHCl_3). Найдено, %: С 52,78; Н 5,35. $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_{20}$. Вычислено, %: С 52,98; Н 5,49. Из реакционной смеси также выделено 620 мг ацетата (XV), идентичного, по константам и данным ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектров, образцу (XV), выделенному в опыте 3.

Опыт 5. Из 250 мг (0,7 ммоль) (IV) и 455 мг (0,77 ммоль) (III) в присутствии 24 мг (0,07 ммоль) TrClO_4 получено 256 мг (54%) смеси (XVI) и (XVII) в соотношении 32:68. После разделения (XVI) имел т.пл. 198–200° С (этанол), $[\alpha]_D -12,7^\circ$ (с 1,8, CHCl_3), лит. данные [22]: т.пл. 197,3° С, $[\alpha]_D -15,7^\circ$ (CHCl_3), а (XVII) — т.пл. 160–161° С (этанол), $[\alpha]_D +58,8^\circ$ (с 1,9, CHCl_3), лит. данные [23]: т.пл. 159–161° С, $[\alpha]_D +62,6^\circ$ (с 2, CHCl_3), а также пентацетат (X) (87 мг, 32%), т.пл. 112–113° С (эфир), $[\alpha]_D +104,6^\circ$ (с 2, CHCl_3).

Опыт 6. Из 230 мг (0,7 ммоль) (XVIII) и 455 мг (0,77 ммоль) (II) в присутствии 24 мг (0,07 ммоль) TrClO_4 получено 408 мг (90%) смеси дисахаридов (XX) и (XXI) в соотношении 66:34. (XX): т.пл. 170–171° С (из эфира), $[\alpha]_D +5,1^\circ$ (с 2, CHCl_3). Найдено, %: С 50,04; Н 5,82. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_{18}$. Вычислено, %: С 49,84; Н 5,88. (XXI): т.пл. 115–116° С (эфир — петролейный эфир), $[\alpha]_D +60^\circ$ (с 2,9, CHCl_3). Найдено, %: С 49,86; Н 5,92. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_{18}$. Вычислено, %: С 49,84; Н 5,88. Кроме того, из реакционной смеси было выделено 20 мг вещества, которое, по данным ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектров, является тетра-О-ацетил-6-О-метил- α -D-гликопиранозой (XXII), однако это вещество не удалось получить в аналитически чистом состоянии.

Опыт 7. Реакция 320 мг (1,07 ммоль) (XIXa) с 695 мг (4,18 ммоль) (II) в присутствии 37 мг (0,107 ммоль) TrClO_4 дала 570 мг (86%) смеси дисахаридов (XXIII) и (XXIV) в соотношении 35:65. Эту смесь дисахаридов не удалось разделить на индивидуальные вещества. Кроме того,

из реакционной смеси было выделено ~20 мг вещества, которое, по данным ^{13}C -ЯМР-спектроскопии, представляет собой аномерную смесь тетра-О-ацетатов хиозовы (сигналы в области резонанса С-1 с хим. сдвигами 89,2 м.д. (α -аномер) и 91,7 м.д. (β -аномер)).

Опыт 8. Взаимодействие 285 мг (0,8 ммоль) (IV) с 520 мг (0,88 ммоль) (II) в присутствии 26 мг (0,08 ммоль) TrBF_4 привело только к дисахариду (VIII), 103 мг (19%), т. пл. 159–160° С (эфир), $[\alpha]_D -30,1^\circ$ (с 1,2, CHCl_3) и пентаацетату β -D-глюкопиранозы, 195 мг (67%), т. пл. 132–133° С, $[\alpha]_D +10^\circ$ (с 0,5 CHCl_3), лит. данные [24]: т. пл. 135,5° С $[\alpha]_D +3,8^\circ$. ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектры выделенных соединений идентичны спектрам заведомых образцов.

Опыт 9. Реакция между 285 мг (0,8 ммоль) (IV) и 520 мг (0,88 ммоль) (III) в присутствии 26 мг (0,08 ммоль) TrBF_4 привела к образованию пентаацетата β -D-глюкопиранозы (180 мг, 58%) и дисахарид (XVI) (57 мг, 10,5%). Полученные вещества по константам и данным ^1H и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии идентичны известным образцам.

Превращение цианэтилиденового производного (IV) в присутствии TrClO_4 . 357 мг (1,0 ммоль) (IV) и 34,2 мг (0,1 ммоль) TrClO_4 в 2 мл CH_2Cl_2 выдерживали 20 ч в условиях синтеза дисахаридов. Реакционную смесь обрабатывали так же, как в дисахаридных синтезах, и выделяли хроматографией на SiO_2 0,27 г вещества. После двух перекристаллизаций из спирта получили 217 мг (56%) пентаацетата α -D-глюкопиранозы, т. пл. 112–113° С, $[\alpha]_D +106,4^\circ$ (с 1, CHCl_3). ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектры идентичны спектрам известного образца. Смешанная проба с известным образцом депресси температуры плавления не дает.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bochkov A. F., Kochetkov N. K.* Carbohydr. Res., 1975, v. 39, p. 355–357.
2. *Кочетков Н. К., Климов Е. М.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1981, № 1, с. 200–204.
3. *Кочетков Н. К., Малышева Н. Н.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1981, № 1, с. 196–200.
4. *Kochetkov N. K., Malysheva N. N.* Carbohydr. Res., 1982, № 1, p. 173–179.
5. *Кочетков Н. К.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1982, № 7, с. 1543–1572.
6. *Kochetkov N. K.* Sov. Scientific Reviews, Sect. B. Chemistry Reviews, 1982, v. 4, № 1, p. 1–69.
7. *Кочетков Н. К., Малышева Н. Н., Климов Е. М.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1983, № 5, с. 1170–1177.
8. *Кочетков Н. К., Отт А. Я.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1983, № 5, с. 1177–1180.
9. *Бакиновский Л. В., Пифантьев Н. Э., Шашков А. С., Кочетков Н. К.* Биоорганическая химия, 1984, т. 10, № 9, с. 1212–1228.
10. *Vozney Ya. V., Kochetkov N. K.* Carbohydr. Res., 1977, v. 54, № 2, p. 300–303.
11. *Helferich B., Klein W.* Ann., 1926, B. 450, S. 219–228.
12. *Bonner W. A. J.* Amer. Chem. Soc., 1958, v. 80, № 14, p. 3697–3700.
13. *Belanelli V. I., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K.* Carbohydr. Res., 1979, v. 68, № 1, p. C11–C13.
14. *Belanelli V. I., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K.* Carbohydr. Res., 1979, v. 76, № 1, p. 252–256.
15. *Бетанели В. И., Овчинников М. В., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1979, № 12, с. 2751–2758.
16. Методы исследования углеводов/Ред. Хорлин А. Я. М.: Мир, 1975, с. 142.
17. *Бакиновский Л. В., Пифантьев Н. Э., Кочетков Н. К.* Биоорганическая химия, 1984, т. 10, № 2, с. 226–231.
18. *Prentice N., Cuendet L. S., Smith F. J.* Amer. Chem. Soc., 1956, v. 78, № 7, p. 4439–4440.
19. *Bächli P., Percival E. G. V.* J. Chem. Soc., 1952, № 4, p. 1243–1246.
20. *Bredereck H., Wagner A., Luck W., Kleeberg U., Renner J.* Chem. Ber., 1959, B. 92, № 10, S. 2405–2410.
21. *Matsuda K.* Chem. and Ind. (London), 1958, p. 1627.
22. *Thompson A., Anno K., Wolfrom M. L., Inatome M. J.* Amer. Chem. Soc., 1954, v. 76, № 5, p. 1309–1311.
23. *Goldstein J. J., Linberg B.* Acta chem. scand., 1962, v. 16, № 2, p. 383–386.
24. *Fisher E.* Ber., 1916, B. 49, S. 584–585.

Поступила в редакцию
31.VIII.1984

SOME REACTIONS OF GLYCOSYLATION BY 1,2-O-CYANOETHYLIDENE
SUGAR DERIVATIVES. VIOLATION OF THE REACTION STEREOSPECIFICITY

KOCHETKOV N. K., MALYSHEVA N. N., STRUCHKOVA M. I.,
KLIMOV E. M.

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

Synthesis of acetylated 1,2-O-cyanoethylidene derivatives of 6-O-methyl- and 6-deoxy- α -D-glucopyranose is described. Tritylium perchlorate - catalyzed glycosylation of 3-O-trityl- and 4-O-trityl-tetra-O-acetyl-D-glucopyranose by above mentioned compounds as well as by 3,4,6-tri-O-acetyl- and 4,6-di-O-acetyl-3-O-phenoxyacetyl-1,2-O-cyanoethylidene- α -D-glucopyranose gave rise to disaccharides with violation of stereospecificity. The ratio of 1,2-*trans*- and 1,2-*cis*-disaccharides was established by ^{13}C -NMR spectroscopy. A competitive transformation of 1,2-O-cyanoethylidene to 1,2-di-O-acetyl derivative was observed in all cases.