



УДК 547.458.26.057:542.91

ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ
МЕТИЛ-3-О-БЕНЗИЛ-4-О-ТРИТИЛ- β -D-КСИЛОПИРАНОЗИДОВ
3,4-ДИ-О-АЦЕТИЛ-1,2-О-[1-(ЭНДО-ЦИАНО)
ЭТИЛИДЕН]- α -D-КСИЛОПИРАНОЗОЙ

Нифантьев Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К.

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

С целью проверки предположения о причине нарушения стереоспецифичности гликозилирования метил-2,3-ди-О-ацетил-4-О-тритил- β -D-ксилопиранозида (I) 1,2-О-(1-циано)этилиденновыми производными сахаров изучено гликозилирование 2,3-ди-О-бензильного (II) и 2-О-ацетил-3-О-бензильного (IV) аналогов соединения (I). Показано, что замена ацетильной защитной группы при О-3 в соединении (I) на бензильную способствует значительному увеличению стереоселективности гликозилирования. В реакции с дибензиловым эфиром (II) обнаружена аномеризация под действием перхлората трифенилметилля.

Ранее при исследовании гликозилирования метил-2,3-ди-О-ацетил-4-О-тритил- β -D-ксилопиранозида (I) 1,2-О-(1-циано)этилиденновыми производными D-ксилозы и других моносахаридов было обнаружено, что помимо целевых 1,2-транс-связанных дисахаридов образуется 10–30% 1,2-цис-связанных продуктов [1]. Нами было высказано предположение, что нарушение стереоспецифичности обусловлено пониженной реакционной способностью тритилового эфира (I) или стерическими факторами и проявляющимся в этих условиях конкурентным участием в реакции аниона катализатора как нуклеофила [2]. Строение соединения (I) было изучено с помощью рентгеноструктурного анализа [3, 4] и было показано, что ксилозид (I) имеет конформацию, в которой О-4 экранирован карбонильным атомом кислорода ацетильной группы при О-3, что должно препятствовать атаке электрофила по О-4.

В связи со сказанным представляло интерес изучить стереохимический результат гликозилирования 4-О-тритилированного производного метил- β -D-ксилопиранозида, несущего при О-3 не содержащую карбонильной функции защитную группу, например бензильную. С этой целью мы изучили гликозилирование тритиловых эфиров (II) и (IV) ацеталем (VI).

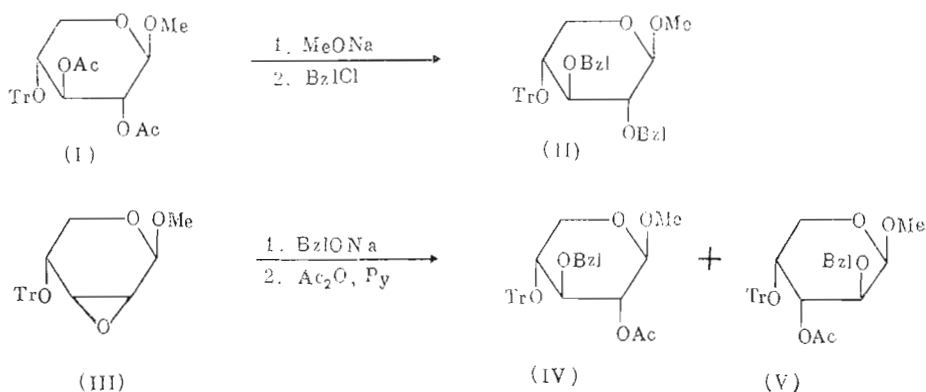
Соединение (II) получали из диацетата (I) [1] путем дезацетилирования и последующего бензилирования (схема 1). Монобензиловый эфир (IV) был получен нами в две стадии с использованием региоизбирательного раскрытия ангидроцикла в тритилированном рибопиранозиде (III) [5] с последующим ацетилированием (схема 1).

В результате с выходами 64,7 и 20,4% были получены тритилированные ксилозид (IV) и арабинозид (V). Строение последнего подтверждалось данными спектра ¹³C-ЯМР (табл. 1). Что касается спектра ¹H-ЯМР соединения (IV), то значения КССВ для него (табл. 1) имели меньшие величины, чем КССВ для производных метил- β -D-ксилопиранозида (I) [1] и (II) (табл. 1). В то же время в спектрах продуктов его гликозилирования (VII) и (VIII) (см. ниже) величины КССВ имеют «нормальные» значения для сахаров с ксило-конфигурацией в конформации ⁴C₁. Эти данные говорят о том, что соединение (IV) является производным метил- β -D-ксилопиранозида, но его конформация отличается от ⁴C₁. Положение ацетильной и бензильной защитных групп в производных (IV) и (V) однозначно следовало из величин химических сдвигов сигналов H-2 и H-3 в спектрах ¹H-ЯМР.

Соедине- ние	Остаток *	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5 _a	H-5 _e
(II)		4,32 д	3,41 дд	3,90 т	3,78 тд	2,95 дд	2,81 дд
(IV)		4,40 д	4,84 дд	3,45 т	3,67 ддд	2,94 дд	3,27 дд
(V)		4,80 д	4,23 дд	5,07 дд	3,94 тд	2,88 дд	3,20 дд
(VII)	в	4,26 д	4,86 дд	3,54 т	3,84 ддд	3,22 дд	3,98 дд
	н	4,53 д	4,90 дд	5,14 т	4,94 тд	3,26 дд	4,06 дд
(VIII)	в	4,30 д	4,90 дд	3,60 т	3,72 ддд	3,38 дд	4,16 дд
	н	5,15 д	4,87 дд	5,51 т	4,98 ддд	3,67 т	3,85 дд
(XII)		4,38 д	3,48 дд	3,70 м **	3,33 м	3,70 м **	4,06 дд

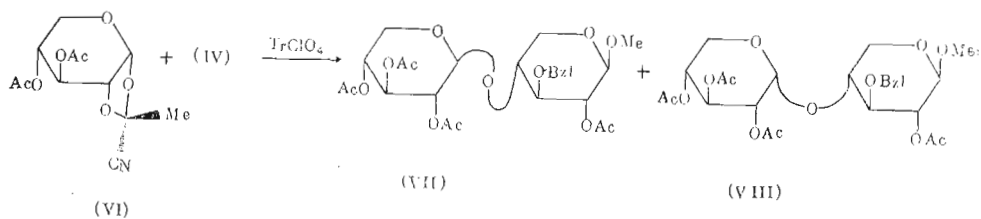
* в — «восстанавливающий», н — невосстанавливающий остаток.
 ** 2H (H-3 и H-5_a).

Схема 1



Гликозилирование тритилового эфира (IV) ацеталем (VI) проводили в присутствии 0,1 эквивалента катализатора, перхлората трифенилметилля, в условиях, обычно применяющихся при гликозилировании 1,2-О-(1-циано)этилиденовыми производными сахаров. Реакция протекала с высокой стереоизбирательностью и эффективностью, общий выход дисахаридов (VII) и (VIII) (схема 2) составлял 87%, а их соотношение — 28:1. Как и ожидалось, реакция протекала значительно более стереоизбирательно, чем гликозилирование диацетата (I), для которого соотношение получаемых β- и α-связанных дисахаридов составляло 2,1:1 [1].

Схема 2



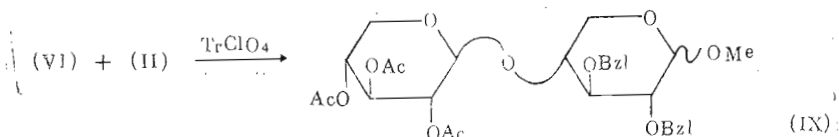
Строение дисахаридов (VII) и (VIII) однозначно следовало из данных их спектров ¹H- и ¹³C-ЯМР (табл. 1 и 2).

(V), (VII), (VIII) и (XII) (CDCl₃; δ, м.д.; J, Гц)

$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5a}$	$J_{4,5e}$	$J_{5a,5e}$
7,2	8,6	8,6	8,6	4,8	12,0
5,2	6,3	6,3	6,2	3,5	12,3
3,1	10,0	3,5	3,5	1,5	12,6
7,0	8,5	8,5	8,0	5,0	11,8
7,0	8,6	8,6	8,6	5,5	12,0
6,9	8,5	8,5	9,0	5,0	12,0
3,5	10,0	10,0	11,0	6,0	11,0
7,5	9,1			4,8	12,0

Гликозилирование тритилового эфира (II), так же как и эфира (IV), протекало с высокой 1,2-транс-стереоизбирательностью, значительно превышающей стереоизбирательность при гликозилировании диацетата (I). По данным спектра ¹H-ЯМР, в реакционной смеси присутствовало лишь следовое количество продукта с невосстанавливающим α-ксилопиранозильным остатком, который не удалось выделить в индивидуальном состоянии. При исследовании главного продукта реакции (IX) (схема 3) с помощью спектроскопии ¹³C-ЯМР было обнаружено, что он представляет собой смесь α- и β-аномеров (10 : 1) (табл. 2).

Схема 3



Для доказательства строения продукт (IX) каталитическим гидрогенолизом и последующим дезацетилированием был переведен в смесь метилксилобиозидов (X) и (XI). Спектр ¹³C-ЯМР β-биозида (XI) (табл. 3) совпал с приведенным в работе [6]. Спектр α-биозида (X) не был ранее описан в литературе, поэтому мы его рассчитали, исходя из данных спектра ¹³C-ЯМР метил-α-D-ксилопиранозида с учетом спектральных эффектов гликозилирования, приведенных в работе [6]. Рассчитанный и экспериментально полученный спектры ксилобиозида (X) совпали (см. табл. 3).

Таблица 2

Характеристические данные спектров ¹³C-ЯМР соединений (II), (IV), (VII), (IX), (XII) и (XIII) (CDCl₃; δ, м.д.; J, Гц)

Соединение	Остаток *	C-1	C-5	OCH ₃	J _{C-1, H-1}
(II)		104,9	64,6	56,6	
(IV)		100,8	62,3	55,9	161
(VII)	в	101,9	62,2	56,3	
	н	99,9	62,2		
(IX) ^{2*}	в	98,5	59,0	55,4	166
	н	99,6	61,8		160
(IX) ^{3*}	в	105,3	63,1	57,0	161
	н	99,9	62,1		159
(XII)		105,1	63,6	56,5	161
(XIII) ^{2*}		98,5	59,9	55,2	168
(XIII) ^{3*}		105,4	64,0	56,7	

* в — «восстанавливающий», н — невосстанавливающий остаток.

* Основной продукт.

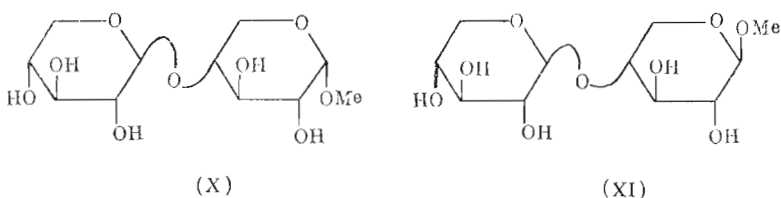
* Минорный продукт.

Спектры ^{13}C -ЯМР ксилобиозидов (X) и (XI) (D_2O ; δ , м.д.; J , Гц)

Соединение	Остаток *	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	OCH_3	$J_{\text{C-1, H-1}}$
(X) **	в	100,5	72,5	72,5	77,8	60,0	56,4	171
	н	103,1	74,0	76,9	70,4	66,5	58,4	
(XI)	в	105,1	74,0	75,0	77,7	64,1	58,4	156
	н	103,1	74,0	76,9	70,4	66,5		160

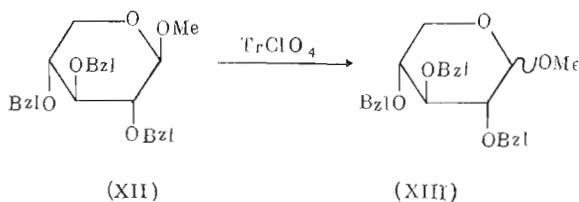
* в — «восстанавливающий», н — невосстанавливающий остаток.

** Верхняя строка — экспериментальные, нижняя — рассчитанные величины химических сдвигов.



Образование смеси метил- α - и - β -ксилобиозидов (продукт (IX)) в реакции соединений (II) и (VI) является, видимо, следствием аномеризации в прямом продукте реакции (β -IX) и (или) в тритиловом эфире (II) под действием перхлората трифенилметилия. Ранее аномеризация гликозидов под действием тритиловых солей не наблюдалась. Поэтому, чтобы подтвердить возможность протекания такого превращения, мы провели взаимодействие метил-2,3,4-три-*O*-бензил- β -*D*-ксилопиранозида (XII) с 0,1 эквивалентом перхлората трифенилметилия в условиях гликозилирования. В результате была получена смесь α - и β -аномеров (XIII) (схема 4) в соотношении 8,1 : 1 по данным спектра ^{13}C -ЯМР. Аномеризация ксилозида (XII) сопровождалась его деструкцией, что определило сравнительно невысокий выход продукта (XIII), составляющий 61%. Необходимо отметить, что выход продукта (IX) был также невысок (51%), что скорее всего связано

Схема 4



с аналогичными побочными процессами, сопровождающими аномеризацию и ставящими под сомнение возможность использования найденных условий аномеризации в препаративных целях.

Сравнение результатов взаимодействия ацеталя (VI) с тритиловыми эфирами (I), (II) и (IV) показывает, что использование бензильной защитной группы при *O*-3 вместо ацетильной действительно способствует увеличению стереоизбирательности гликозилирования. Этот факт в дальнейшем, видимо, может быть использован для повышения стереоизбирательности гликозилирования 1,2-*O*-(1-циано)этилиденовыми производны-

ми сахаров наряду с уже имеющимися методами — применением в качестве катализатора солей тритилия с комплексными анионами (например, тетрафторбората трифенилметилия [2]), а также техники высокого давления [7].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в исследуемых реакциях гликозилирования нежелательно использование тритиловых эфиров сахаров с бензильной защитной группой при O-2 из-за их аномеризации и деструкции под действием перхлората трифенилметилия. Этим выводом данное исследование дополняет работу [8], в которой изучалась устойчивость бензилированных сахаров в условиях гликозилирования 1,2-O-(1-циано)этилидевыми производными и в которой образование сложной смеси продуктов в результате гликозилирования метил-2,4,6-три-O-бензил-3-O-тритил- α -D-галактопиранозидом рассматривалось лишь как следствие окисления первичной бензилоксигруппы под действием перхлората трифенилметилия.

Экспериментальная часть

Методики очистки растворителей и реагентов, условия съемки спектров ЯМР и определения физико-химических констант описаны в работе [9]. Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel-60 (Merck), вещества обнаруживали опрыскиванием 50–70% H_2SO_4 с последующим нагреванием при $\sim 150^\circ C$. Системы растворителей для ТСХ: этилацетат — толуол, 1:4 (А), этилацетат — гексан, 7:33 (Б), 13:33 (В). Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле L 40/100 мкм (ЧССР), используя градиентное элюирование от гексана к этилацетату (Г) и от бензола к этилацетату (Д).

Метил-2,3-ди-O-бензил-4-O-тритил- β -D-ксилопиранозид (II). К раствору 1 г (2 ммоль) диацетата (I) [R_f 0,60 (А)] в 10 мл абс. метанола прибавляли 0,2 мл 4 М раствора метилата натрия в абс. метаноле, выдерживали около 20 мин до окончания деацетилирования (R_f соответствующего диола 0,22 (А)) и упаривали. К раствору остатка в 5 мл абс. диметилформамида прибавляли 150 мг (5 ммоль) 80% суспензии гидроксида натрия в минеральном масле, перемешивали 10–15 мин, прибавляли 0,61 мл (5 ммоль) бензилхлорида и перемешивали 1 ч до окончания бензилирования. Избыток реагентов разложили метанолом, реакционную смесь разбавляли 50 мл хлороформа и 50 мл воды. Органический слой отделяли, а водный экстрагировали хлороформом (2 \times 40 мл). Экстракты объединяли, промывали водой, концентрировали и из остатка колоночной хроматографией (система Г) выделяли 0,95 г дибензилового эфира (II), сироп, выход 81%, $[\alpha]_D^{30} +21,7^\circ$ (с 1, хлороформ), R_f 0,79 (А), 0,35 (Б). Данные спектров 1H - и ^{13}C -ЯМР приведены в табл. 1 и 2.

Метил-2-O-ацетил-3-O-бензил-4-O-тритил- β -D-ксилопиранозид (IV) и метил-3-O-ацетил-2-O-бензил-4-O-тритил- β -D-арабинопиранозид (V). Раствор 1,20 г (3,1 ммоль) ангидридриоза (III) [R_f 0,45 (В)] в 10 мл абс. бензилового спирта прибавляли к раствору 940 мг (30 ммоль) 80% суспензии гидроксида натрия в минеральном масле в 20 мл абс. бензилового спирта и полученный раствор нагревали 20 ч в атмосфере сухого аргона при $105^\circ C$ до исчезновения исходного (III). Бензиловый спирт отгоняли в вакууме, а остаток ацетилировали 15 мл ацетангидрида в 23 мл пиридина в присутствии 10 мг 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь обрабатывали обычным образом и колоночной хроматографией (система Г) выделяли 1,08 г ксилозида (IV) и 0,34 г арабинозида (V). (IV): выход 64,7%, сироп, $[\alpha]_D^{30} -39,1^\circ$ (с 1, хлороформ), R_f 0,40 (В). (V): выход 20,4%, т. пл. $174-175^\circ C$ (этилацетат — гексан), $[\alpha]_D^{30} -121,2^\circ$ (с 1, хлороформ), R_f 0,32 (В). Найдено, %: С 75,74; Н 6,35. $C_{32}H_{34}O_6$. Вычислено, %: С 75,82; Н 6,36. Данные спектров 1H - и ^{13}C -ЯМР приведены в табл. 1 и 2.

Метил-2-O-ацетил-3-O-бензил-4-O-(2,3,4-три-O-ацетил- β - (VII) и метил-2-O-ацетил-3-O-бензил-4-O-(2,3,4-три-O-ацетил- α -D-ксилопиранозид)- β -D-ксилопиранозид (VIII). Взаимодействие 142,5 мг (0,5 ммоль) ацетала (VI) [R_f 5] с 295,9 мг (0,5 ммоль) тритилового эфира (IV) в присутствии 17 мг (0,05 ммоль) перхлората трифенилметилия в 2 мл абс. дихлорметана проводили при $20^\circ C$ в течение 17 ч с использованием вакуумной техники [1]. Получили дисахариды (VII) и (VIII), которые разделяли колоночной хроматографией (система Д). (VII): выход 235 мг (84%), т. пл. $139-140^\circ C$ (этилацетат — гексан), $[\alpha]_D^{30} -66,7^\circ$ (с 1, хлороформ), R_f 0,26 (этилацетат — толуол, 1:3). Найдено, %: С 56,33; Н 6,22. $C_{26}H_{34}O_{13}$. Вычислено, %: С 56,31; Н 6,18. (VIII): выход 8 мг (3%), сироп, $[\alpha]_D^{30} +32,5^\circ$ (с 0,8, хлороформ), R_f 0,28 (этилацетат — толуол, 1:3). Спектры ЯМР соединений (VII) и (VIII) приведены в табл. 1 и 2.

Гликозилирование ацетала (VI) тритилового эфира (II). Взаимодействие 322 мг (0,55 ммоль) эфира (II) с 142,5 мг (0,5 ммоль) ацетала (VI) в 2 мл абс. дихлорметана в присутствии 17 мг (0,05 ммоль) перхлората трифенилметилия проводили в условиях синтеза дисахаридов (VII) и (VIII). Колоночной хроматографией (система Д) из реакционной смеси выделяли 155 мг продукта (IX) и 15 мг смеси соединений (IX) с его (α 1 \rightarrow 4)-изомером. (IX): выход 51%, R_f 0,20 (этилацетат — бензол, 7:33).

Продукт (IX) подвергали каталитическому гидрогенолизу на 10% Pd/C в этаноле при 40° С, а затем дезацетиллированию с помощью метилата натрия в метаноле и с количественным выходом получали смесь дисахаридов (X) и (XI), спектры ¹³C-ЯМР которых приведены в табл. 3.

Метил-2,3,4-три-О-бензил-β-D-ксилопиранозид (XII) получали бензилированием 330 мг (2 ммоль) метил-β-D-ксилопиранозида в 5 мл абс. диметилформамида с помощью 1,5 мл (13 ммоль) бензилхлорида и 600 мг (20 ммоль) 80% суспензии гидрида натрия в минеральном масле. Продукт обрабатывали обычным образом и колоночной хроматографией (система Г) выделяли 860 мг трибензилового эфира (XII), выход количественный, т. пл. ~30° С, $[\alpha]_D^{30} +8,0^\circ$ (с 1, хлороформ), R_f 0,52 (В) и 0,26 (Б). Данные спектров ¹H- и ¹³C-ЯМР приведены в табл. 1 и 2.

Аномеризация ксилопиранозида (XII). Взаимодействие 217 мг (0,5 ммоль) соединения (XII) с 17 мг (0,05 ммоль) перхлората трифенилметилля проводили в условиях синтеза продукта (IX). Колоночной хроматографией (система Г) выделяли 133 мг смеси (XIII), выход 61,3%, R_f 0,21–0,26 (Б). Данные спектра ¹³C-ЯМР приведены в табл. 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакиновский Л. В., Нифантьев Н. Э., Кочетков Н. К. // Биоорган. химии. 1983. Т. 9. № 8. С. 1089–1096.
2. Бакиновский Л. В., Нифантьев Н. Э., Кочетков Н. К. // Биоорган. химии. 1984. Т. 10. № 2. С. 226–231.
3. Воронцова Л. Г., Декаприлевич М. О., Чижов О. С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 7. С. 1563–1567.
4. Воронцова Л. Г., Декаприлевич М. О., Чижов О. С. // Биоорган. химии. 1986. Т. 12. № 2. С. 257–263.
5. Бакиновский Л. В., Нифантьев Н. Э., Бетанели В. И., Стручкова М. И., Кочетков Н. К. // Биоорган. химии. 1983. Т. 9. № 1. С. 74–86.
6. Kovac P., Hirsch J., Shashkov A. S., Usov A. I., Yarotsky S. V. // Carbohydr. Res. 1980. V. 85. № 2. P. 177–185.
7. Koshelkov A. K., Zhulin V. M., Klimov E. M., Malysheva N. N., Makarova Z. G., Ott A. Ya. // Carbohydr. Res. 1987. V. 164. № 2. P. 241–254.
8. Овчинников М. В., Байрамова Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. // Биоорган. химии. 1983. Т. 9. № 3. С. 391–400.
9. Бакиновский Л. В., Нифантьев Н. Э., Шашков А. С., Кочетков Н. К. // Биоорган. химии. 1984. Т. 10. № 9. С. 1212–1228.

Поступила в редакцию
15.VI.1988

GLYCOSYLATION OF METHYL-3-O-BENZYL-4-O-TRITYL- β-D-XYLOPYRANOSIDES BY 3,4-DI-O-ACETYL-1,2-O- [1-(endo-CYANO)ETHYLIDENE]-α-D-XYLOPYRANOSE NIFANT'EV N. E., BASKINOWSKY L. V., KOCHETKOV N. K.

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

Comparison of the stereochemical results of glycosylation of methyl-2,3-di-O-acetyl-, -2,3-di-O-benzyl-, and -2-O-acetyl-3-O-benzyl-4-O-trityl-β-D-xylopyranosides has shown that the benzyl protecting group at O-3 increases the 1,2-*trans*-stereoselectivity of the glycosylation. In the reaction with di-O-benzyl derivative the anomerisation at C-1 under the action of triphenylmethylum perchlorate took place.