



УДК 547.455.627

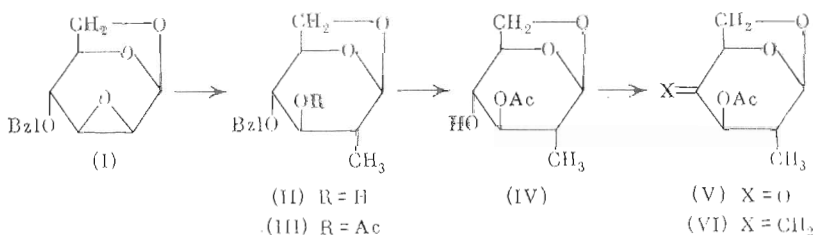
ПЕРЕГРУППИРОВКА 1,6-АНГИДРО-3-О-АЦЕТИЛ-2-
ДЕЗОКСИ-2-С-МЕТИЛ- β -D-КСИЛОПИРАНОЗ-4-УЛОЗЫ
В 1,6-АНГИДРО-4-О-АЦЕТИЛ-2-ДЕЗОКСИ-2-С-
МЕТИЛ- β -D-КСИЛОПИРАНОЗ-3-УЛОЗУ

Шмырина А. Я., Шашков А. С., Свиридов А. Ф.,
Чижов О. С., Кочетков Н. К.

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

При действии метилентрифенилфосфорана 1,6-ангидро-3-О-ацетил-2-дезоксид-2-С-метил- β -D-ксилопираноз-4-улоза превращается в 1,6-ангидро-4-О-ацетил-2-дезоксид-2-С-метил- β -D-ксилопираноз-3-улозу. Предложен механизм перегруппировки.

В ходе исследований по синтезу фрагментов макролидных антибиотиков на основе моносахаридов нами была получена 1,6-ангидро-3-О-ацетил-2-дезоксид-2-С-метил- β -D-ксилопираноз-4-улоза(V) по следующей схеме:



Действием диметилмагния в эфире 1,6 : 2,3-диангидро-4-О-бензил- β -D-маннопиранозид (I) [1] был превращен в 1,6-ангидро-4-О-бензил-2-дезоксид-2-С-метил- β -D-глюкопиранозид (II), ацетат которого (III) при гидрировании над никелем Ренея дал 1,6-ангидро-3-О-ацетил-2-дезоксид-2-С-метил- β -D-глюкопиранозид (IV). Окисление последнего хромовым ангидридом в смеси пиридина и хлористого метилена [2] или четырехокисью рутения [3] приводит к кетону (V).

Строение соединений (II)—(V) подтверждено их ПМР- и ¹³C-ЯМР-спектрами.

При попытке превратить кетон (V) в метиленовое производное (VI) взаимодействием с метилентрифенилфосфораном вместо нормальной реакции Виттига и наблюдалась изомеризация соединения (V) в 1,6-ангидро-4-О-ацетил-2-дезоксид-2-С-метил- β -D-ксилопираноз-3-улозу (VII), которая была выделена с выходом 62%. Структуры других продуктов реакции не исследовались.

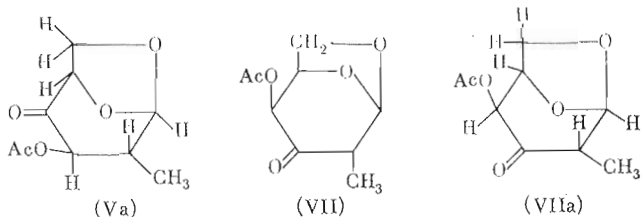
Строение соединения (VII) следует из сравнения его ИК-, ПМР-, ^{13}C -ЯМР- и масс-спектров со спектрами исходного кетона (V).

В ИК-спектрах обоих соединений имеются полосы поглощения, показывающие присутствие ацетокси-групп (1759 см^{-1} в обоих случаях) и кето-групп (1747 см^{-1} для соединения (V) и 1732 см^{-1} в случае соединения (VII)).

В масс-спектрах обоих веществ наблюдаются пики M^+ -ионов при m/e 200, тогда как положение и интенсивности пиков фрагментных ионов различаются весьма существенно (см. «Экспериментальную часть»). Это обстоятельство указывает на то, что соединения (V) и (VII) являются структурными изомерами: масс-спектры стереоизомеров обычно различаются лишь интенсивностями некоторых пиков. Характер происшедших структурных изменений наиболее ясно виден по ПМР-спектрам.

В ПМР-спектре кетона (V) дублет при 0,87 м. д. (3H) принадлежит С-метильной группе, мультиплет при 1,57—1,93 м. д. (1H) — протону при 2-С, синглет при 1,8 м. д. (3H) — CH_3 -группе ацетила, мультиплет при 3,18 и 3,61 м. д. (2H) относится к протонам при 6-С, дублет дублетов при 4,1 м. д. (1H) может принадлежать только 5-Н, дублет при 5,1 м. д. (1H) — протону при 1-С, а дублет в самом слабом поле при 5,17 м. д. — 3-Н.

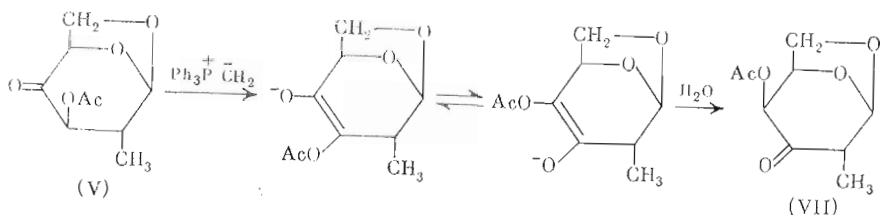
Низкое значение $J_{1,2} (< 0,5\text{ Гц})$ и относительно высокое $J_{2,3}$ (8,2 Гц) указывает на то, что соединение (V) принимает в растворе конформацию ванны B_3 (Va)



ПМР-спектр соединения (VII) подтверждает наличие в нем также 12 протонов. Дублет при 0,8 м. д. (3H) указывает на сохранение С-метильной группы, а синглет при 1,76 м. д. — на присутствие О-ацетильной группы. Сравнительно небольшие изменения в положении и характере расщепления сигналов 6-Н, 6'-Н (мультиплет при 3,1—3,9 м. д., 2H) и 1-Н (узкий дублет при 5,1 м. д.) говорят о сохранении 1,6-ангидрокольца и относительной конфигурации 1-С — 2-С. Из трех оставшихся сигналов однопротонный квартет при 2,5 м. д. должен принадлежать протону при 2-С, причем характер его расщепления свидетельствует об отсутствии протона при 3-С, а большой сдвиг в слабое поле ($\sim 0,6$ м. д.) указывает на присутствие у 3-С карбонильной группы. О том же говорит и большой положительный сдвиг сигнала 2-С в ^{13}C -ЯМР-спектре соединения (VII) (+12,2 м. д. по сравнению со спектром кетона (V)).

Положение и мультиплетность сигналов при 4,25 м. д. (1H, триплет) и 5,43 м. д. (1H, дублет) хорошо согласуются с этим выводом: первый из них должен принадлежать 5-Н, имеющему приблизительно одинаковые константы спин-спинового взаимодействия с 4-Н и 6-Н ($J_{4,5}$ 5,3 Гц, $J_{5,6}$ 4,7 Гц), а дублет в наиболее слабом поле — 4-Н, сильно взаимодействующему только с 5-Н. Сдвиг сигнала 5-Н на 0,43 м. д. в сильное поле по сравнению с ПМР-спектром (V) также говорит о перемещении карбонильной группы от 4-С к 3-С. Величины $J_{1,2}$ и $J_{4,5}$ находятся в соответствии с ожидаемыми для конформации (VIIa), причем относительно высокое значение $J_{4,5}$ указывает на *цис*-расположение 4-Н и 5-Н.

Перегруппировку кетона (V) в (VII) можно объяснить енолизацией под действием метилтрифенилфосфорана [4] с последующей миграцией ацетокси-группы от 3-С к 4-С и обратным превращением енола в кетон при обработке реакционной смеси водой:



Аналогичные перегруппировки α -ацетоксикетонов под действием различных оснований хорошо известны [5, 6]. Интересно отметить, что слабые основания, например пиридин, неспособны катализировать превращение кетона (V) в соединение (VII): растворенный в пиридине кетон (V) остался неизменным в течение 30 ч.

Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на приборе UR-20 в CCl_4 , масс-спектры — на приборе MAT CN-6 «Varian» и MAT 111 «Gnom» на колонке 3% SE-30, спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР — на приборе WP-60 «Bruker» (значения δ даны в м.д., а J — в Гц). Спектры ^{13}C соединений снимали с рабочей частотой по углероду 15,08 МГц при тотальном подавлении спин-спинового взаимодействия углерода с протонами или в условиях селективного двойного резонанса, когда отнесение линий в протонном спектре не вызывало сомнений.

Для отнесения линий в спектрах ПМР соединения (III) применялась методика съемки с добавлениями $\text{Eu}(\text{dpm})_3$.

1,6-Ангидро-4-O-бензил-2-дезоксид-2-C-метил- β -D-глюкопиранозид (II). К раствору 1 г (4,3 ммоль) (I) [1] в 50 мл абс. эфира прибавили раствор 0,465 г (8,6 ммоль) $\text{Mg}(\text{CH}_3)_2$ [7] в 100 мл абс. эфира в токе аргона и перемешивали смесь при кипячении до исчезновения исходного вещества (контроль с помощью ТСХ, примерно 12–13 ч). Реакционную смесь обработали раствором NH_4Cl в водном аммиаке при pH 8–9. Эфирный слой отделили, а водный экстрагировали хлороформом. Вытяжки объединили, высушили Na_2SO_4 и упарили. Продукт реакции кристаллизовали из смеси бензол — петролейный эфир. Выход 0,75 г (74%), т. пл. 80,5–81,5°, $[\alpha]_D^{21} = -33,2^\circ$ (с 10, хлороформ). Найдено, %: С 67,14; Н 7,18. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67,205; Н 7,20. Спектр ПМР (CDCl_3), δ : 5,28 (1H, уширенный синглет, 1-H), 1,77 (1H, кватер с уширенными компонентами, $J_{\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5}$ 7,1; 2-H), 3,57 (1H, мультиплет, $J_{\text{CH}-\text{OH}}$ 6,3; 3-H), 3,28 (1H, уширенный синглет, 4-H), 4,50 (1H, дублет с уширенными компонентами, $J_{5,6}$ 5,5; $J_{5,6'}$ 1,1; 5-H), 3,64; 4,05 (AB-часть ABX-спектра, $J_{6,6'}$ 7,2; 6-H, 6'-H), 2,85 (1H, дублет; 2-OH), 4,57 (2H, синглет, CH_2Ph), 7,28 (5H, уширенный синглет, Ph), 1,01 (3H, дублет, CH_3 -группа при 2-C).

Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3), δ : 104,42 (1-C), 41,10 (2-C), 71,2 (3-C), 79,41 (4-C), 74,5 (5-C), 65,2 (6-C), 71,2 (CH_2Ph), 128,4; 127,7; 127,5 (C_6H_5), 15,01 (CH_3 при 2-C).

0,1 г вещества (II) гидролизовали 0,2 н. H_2SO_4 в течение 10 ч при 105°. Гидролизат обработали BaCO_3 до нейтральной реакции, фильтровали, восстановили NaBH_4 и после упаривания досуха остаток упарили несколько раз с метанолом для удаления остатков H_3BO_3 . Далее полиол ацетилировали смесью Ac_2O — пиридин (1 : 1) при комнатной температуре в течение 10 ч и анализировали методом хромато-масс-спектрометрии. Масс-спектр ацетата полиола содержал следующий набор пиков: m/e (%): 293(0,7), 289(0,8), 281(0,5), 265(2), 233(0,6), 229(0,6), 212(2,5), 205(1,2), 191(0,2), 173(2,5), 170(1,5), 169(2), 159(2), 152(8), 145(3), 143(6), 131(6), 110(36), 91(100), 73(25), 43(77).

1,6-Ангидро-4-O-бензил-3-O-ацетил-2-дезоксид-2-C-метил- β -D-глюкопиранозид (III). К 2 г (8 ммоль) вещества (II) прибавили 4 мл абс. пиридина и 4 мл Ac_2O и оставили при комнатной температуре на 12 ч. Непро-

реагировавший As_2O разложили метанолом и упарили в вакууме. Остаток очищали хроматографией на SiO_2 . Выход ацетата (III) 2,18 г (95%), $[\alpha]_D^{20} +4^\circ$ (с 2,0, хлороформ). Найдено, %: С 67,00; Н 6,90. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67,12; Н 6,85.

Спектр ПМР (CDCl_3), δ : 5,30 (1H, мультиплет, $J_{2,3}$ 1,3, $J_{1,3}$ 1,3, $J_{1,4} < 0,5$; 1-H), 1,87 (1H, кватрет с уширенными компонентами, $J_{2,3}$ 1,2; $J_{2,4}$ 1,2, $J_{2,5}$ 0,5, $J_{\text{CH}_3-\text{C}_2\text{H}}$ 7,4; 2-H), 4,73 (1H, мультиплет, $J_{4,5}$ 1,2, $J_{3,5}$ 1,3; 3-H), 3,23 (1H, мультиплет, $J_{4,5}$ 1,5; 4-H), 4,52 (1H, мультиплет, $J_{5,6}$ 5,5, $J_{5,6'}$ 1,1; 5-H), 3,70; 3,93 (2H, АВ-часть АВХ-спектра, $J_{6,6'}$ 7,2; 6,6'-H), 1,18 (3H, дублет, $J_{\text{CH}_3-\text{C}_2\text{H}}$ 7,4; CH_3 — 2-C), 2,05 (3H, синглет, CH_3CO), АВ-спектр с центром 4,70 м.д. (2П, J_{AB} 11,8; $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), уширенный синглет с центром 7,3 м.д. (5H, Ph).

Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3), δ : 103,75 (1-C), 38,31 (2-C), 71,7 (3-C), 75,77 (4-C), 74,55 (5-C), 61,78 (6-C), 71,2 ($\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 128,52; 128,4; 127,87 (C_6H_5), 167,7 (CO), 15,0 (CH_3), 21,2 ($\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$).

1,6-Ангидро-3-О-ацетил-2-дезоксид-2-С-метил- β -D-глюкопиранозид (IV). Раствор 2,18 г (7,4 ммоль) ацетата (III) в 50 мл метанола гидрировали над Ni/Re при небольшом избыточном давлении водорода до полного удаления бензильной группы (контроль с помощью ТСХ, около 70 ч). Никель отфильтровали, растворитель упарили и остаток очищали хроматографией на SiO_2 . Выход вещества (IV) 1 г (71,7%), $[\alpha]_D^{20} -51,2^\circ$ (с 10, хлороформ). Найдено, %: С 53,54; Н 6,90. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53,44; Н 6,93.

Спектр ПМР (CDCl_3), δ : 5,28 (1H, мультиплет, 1-H), 1,83 (1H, кватрет с уширенными компонентами, $J_{\text{CH}_3-\text{C}_2\text{H}}$ 7,4; 2-H), 4,55 (1H, мультиплет, 3-H), 3,58 (1H, дублет с уширенными компонентами, $J_{4-\text{H}-\text{OH}}$ 6,5; 4-H), 4,50 (1H, дублет с уширенными компонентами, $J_{5,6}$ 5,5, $J_{5,6'}$ 1,1; 5-H), 3,75; 4,05 (2H, АВ-часть АВХ-спектра, $J_{6,6'}$ 7,4; 6,6'-H), 1,18 (3H, дублет, CH_3-C), 2,05 (3H, синглет, CH_3CO), 3,30 (1H, дублет, OH).

Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3), δ : 104,0 (1-C), 38,37 (2-C), 76,07 (3-C), 70,24 (4-C), 75,1 (5-C), 64,84 (6-C), 15,54 (CH_3 при 2-C), 170,6 ($\underline{\text{COCH}_3}$), 21,25 (COCH_3).

1,6-Ангидро-2-дезоксид-2-С-метил-3-О-ацетил- β -D-ксилогексопиранозид-4-улоза (V). а) Раствор 1 г (5 ммоль) ацетата (IV) в 10 мл очищенного от спирта хлороформа смешали с суспензией 0,02 г активной двуокиси рутения [3] в 10 мл воды и к полученной смеси по каплям прибавили 150 мл насыщенного раствора метатеордата натрия. Реакцию вели при комнатной температуре, за ходом реакции следили с помощью ТСХ. По окончании реакции (~ 3 ч) хлороформный слой отделили, а водный экстрагировали хлороформом (2 \times 50 мл). Хлороформные вытяжки объединили, промыли раствором тиосульфата натрия, водой, высушили Na_2SO_4 , отфильтровали и упарили, остаток возгоняли при 96°/3 мм. Выход 0,507 г (50,8%), т. пл. 72—74°, $[\alpha]_D^{21} -1,6^\circ$ (с 5,0, хлороформ). Найдено, %: С 54,7; Н 5,9. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 54,00; Н 6,00.

Спектр ПМР (CDCl_3), δ : 5,35 (1H, уширенный синглет, $J_{1,2}$ 0,5; 1-H), 1,90 (1H, дублет кватретов, $J_{2,3}$ 8,2, $J_{\text{CH}_3-\text{C}_2\text{H}}$ 7; 2-H), 5,15 (1H, дублет, 3-H), 4,68 (1H, дублет дублетов, $J_{5,6}$ 7,4, $J_{5,6'}$ 0,7; 5-H), 3,68, 3,88 (2П, АВ-часть АВХ-спектра, $J_{6,6'}$ 7; 6,6'-H), 1,25 (3H, дублет, CH_3 —2-C), 2,13 (3H, синглет, CH_3CO).

Спектр ПМР в $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$ при тех же константах спин-спинового взаимодействия отличается положением линий резонанса из-за эффекта растворителя: 5,09 (1-H), 1,80 (2-H), 5,17 (3-H), 4,08 (5-H), 3,24 (6-H), 3,62 (6'-H), 0,88 (CH_3 —2-C), 1,80 (CH_3CO).

Спектр ^{13}C -ЯМР (бензол), δ : 106,06 (1-C), 41,22 (2-C), 78,68 (3-C), 204,96 (4-C), 77,59 (5-C), 67, 69 (6-C), 16,57 (CH_3 при 2-C), 169,75 ($\underline{\text{COCH}_3}$), 20,15 (COCH_3).

Масс-спектр, m/e (%): 200(4,5, M^+), 171(4), 167(1, 2), 158(20), 157(64), 155(8), 149(3), 143(2,5), 142(11), 141(100), 140(13), 131(4) 130(8), 129(58),

127(20), 126(83), 115(15), 114(6), 113(37), 112(41), 111(14), 110(16), 101(25), 100(68), 97(55), 95(20), 87(64), 85(23), 84(58), 83(40), 73(27), 72(18), 71(24), 70(24), 43(120).

ИК-спектр, см^{-1} (СО): 1747, 1759.

б) Тщательно высушенный над P_2O_5 в вакууме CrO_3 (12 г, 0,12 моль) прибавили к непрерывно перемешиваемому раствору 9,49 г (0,12 моль) абс. пиридина в 150 мл абс. CH_2Cl_2 . Смесь перемешали в атмосфере аргона без доступа влаги 15 мин при комнатной температуре [2], затем прибавили 2 г (0,01 моль) ацетата (IV) в 10 мл абс. CH_2Cl_2 и перемешали 15 мин. Раствор декантировали с осадка, упарили в вакууме. Остаток экстрагировали эфиром. Эфирный раствор высушили Na_2SO_4 и упарили, остаток возгоняли при $96^\circ/3$ мм. Выход 1,77 г (90%). Вещество идентично по физико-химическим характеристикам описанному выше.

1,6-Ангидро-2-дезоксид-2-С-метил-4-О-ацетил- β -D-ксилопиранозид-3-улоза (VII). Раствор бутиллития, приготовленный из 0,2 г (28 ммоль) Li и 1,384 г (1,1 мл, 10,1 ммоль) бутилбромида, прибавили к 2,57 г (10 ммоль) $\text{PPh}_3\text{CH}_2\text{Br}$ и перемешали 4 ч в токе аргона. Смесь отфильтровали в токе аргона и полученный раствор $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ [8] в 100 мл абс. эфира прибавили к раствору 1,2 г (6 ммоль) кетона (V) в 30 мл абс. эфира. Смесь перемешали 48 ч при комнатной температуре, вылили в воду со льдом, эфирный слой отделили, а водный экстрагировали эфиром (3×100 мл). Эфирные вытяжки объединили, высушили Na_2SO_4 и упарили досуха. Полученный продукт ацетилировали 10 ч 10 мл смеси пиридин — Ac_2O (1 : 1). Смесь обрабатывали метанолом и упарили досуха. Смесь дважды хроматографировали на колонке SiO_2 . Получено 0,75 г (62,5%) кетона (VII), т. пл. $61-62^\circ$ (из CCl_4 — гексан), $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +127^\circ$ (c 0,6, хлороформ). Найдено, %: С 53,85; Н 6,2. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 54,00; Н, 6,00.

Спектр ПМР ($\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$), δ : 5,10 (1H, дублет, $J_{1,2}$ 1,2; 1-H), 2,50 (1H, кватер с уширенными компонентами, $J_{2,4}$ 0,5, $J_{\text{CH}_3-\text{C}_2\text{H}}$ 7,5; 2-H), 5,43 (1H, дублет с уширенными компонентами, $J_{4,5}$ 5,3, $J_{4,6}$ 1,2; 4-H), 4,25 (1H, триплет с уширенными компонентами, $J_{5,6}$ 4,7, $J_{5,6'}$ 0,8; 5-H), 3,35; 3,76 (2H, АВ-часть АВХУ-спектра, $J_{6,6'}$ 7,8; 6,6'-H), 0,80 (3H, дублет, $\text{CH}_3-2\text{-C}$), 1,76 (3H, синглет, CH_3CO).

Спектр ^{13}C -ЯМР (бензол), δ : 105,39 (1-C), 53,42 (2-C), 202,23 (3-C), 72,79 (4-C), 74,79 (5-C), 65,57 (6-C), 13,6 (CH_3), 162,2 (COCH_3), 20,0 (COCH_3 .)

Масс-спектр, m/e (%): 200 (9, 1), 155(49,1), 154(32,7), 149 (30,9), 140 (16,4), 112(100), 101(56,4), 95(72,7), 85(364), 83(27,3), 81(23,6), 71(49,1), 68 (41,8), 67(27,3), 61(40), 60(41,8), 57(78,2), 56(118,2), 55(70,9), 43 (>100).

а) Спектр ПМР раствора кетона (V) в пиридине, снятый с интервалом 0,5 и 30 ч, оказался неизменным.

б) Спектр ПМР раствора кетона (V) в смеси пиридин — Ac_2O (1 : 1), снятый в интервале 0,5 и 30 ч, оставался неизменным.

в) Спектр ПМР кетона (V), выделенного из смеси (б) по описанной выше методике, не изменялся.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trnka T., Černý M. (1971) Collect. Czech. Chem. Commun., 36, 2216—2225.
2. Ratcliffe R., Redehorst R. (1970) J. Org. Chem., 35, 4000—4003.
3. Methods in Carbohydr. Chem. (1972) v. 6, p. 340, Acad. Press, New York—London (Методы исследования углеводов (1975) с. 263, «Мир», М.).
4. Keuss H. A. C. M., Lakeman J. (1976) Tetrahedron, 32, 1541—1548.
5. Stothers J. B., Wang I. S. Y., Ouchi D., Warnhoff E. (1971) J. Amer. Chem. Soc., 93, 6702—6703.
6. Baker D. C., Defaye J., Gadelle A., Horton D. (1976) J. Org. Chem., 41, 3834—3840.
7. Christensen B. G., Strachan R. G., Trenner N. R., Arison B. H., Hirschmann R., Chemerda J. M. (1960) J. Amer. Chem. Soc., 82, 3995—4000.
8. Wittig G., Schoellkopf U. (1960) Org. Synth., 40, 66—68.

Поступила в редакцию
31.III.1977

REARRANGEMENT OF 1,6-ANHYDRO-3-O-ACETYL-2-DEOXY-2-C-METHYL- β -D-XYLOPYRANOS-4-ULOSE INTO 1,6-ANHYDRO-4-O-ACETYL-2-DEOXY-2-C-METHYL- β -D-XYLOPYRANOS-3-ULOSE

SHMYRINA A. Ya., SHASHKOV A. S., SVIRIDOV A. F.,
‡CHIZHOV O. S., KOCHETKOV N. K.

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

1,6-Anhydro-3-O-acetyl-2-deoxy-2-C-methyl- β -D-xylopyranos-4-ulose on treatment with methylenetriphenylphosphoran transforms into 1,6-anhydro-4-O-acetyl-2-deoxy-2-C-methyl- β -D-xylopyranos-3-ulose. The mechanism for the rearrangement is proposed.
