



УДК 542.91:547.455

## О ВЛИЯНИИ ПРИРОДЫ АНИОНА КАТАЛИЗАТОРА НА СТЕРЕОХИМИЮ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ МЕТИЛ-2,3-ДИ-О-АЦЕТИЛ-4-О-ТРИТИЛ-β-D-КСИЛОПИРАНОЗИДА 1,2-О-(1-ЦИАНО)ЭТИЛИДЕНОВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ D-КСИЛОПИРАНОЗЫ

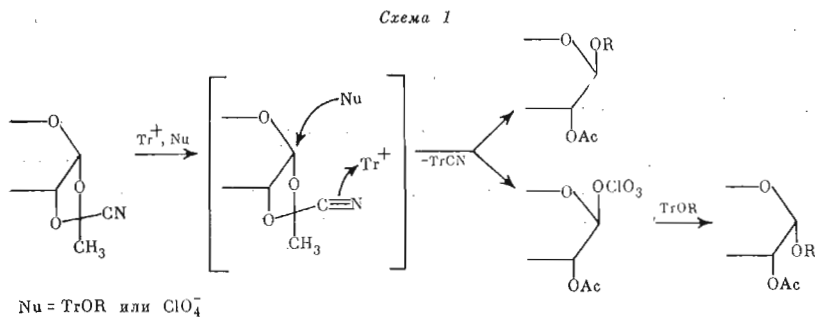
Бакиновский Л. В., Нифантьев Н. Э., Кочетков Н. К.

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

Изучено влияние природы аниона катализатора на стереохимию гликозилирования метил-2,3-ди-О-ацетил-4-О-тритил-β-D-ксилопиранозидом 1,2-О-(1-циано)этилиденновыми производными D-ксилопиранозы. Показано, что использование тетрафторбората трифенилметилля позволяет проводить реакции наиболее стереоизбирательно.

Недавно при изучении гликозилирования метил-2,3-ди-О-ацетил-4-О-тритил-β-D-ксилопиранозидом (I) различными 1,2-О-(1-циано)этилиденновыми производными D-ксилозы, D-глюкозы, D-галактозы и L-рамнозы (содержащими ацетильные, бензоильные и бензильные защитные группы) в присутствии перхлората трифенилметилля как катализатора мы обнаружили образование значительных количеств (~10–25%) дисахаридов с 1,2-*цис*-гликозидной связью [1]. Такое отклонение от обычных результатов гликозилирования 1,2-О-(1-циано)этилиденновыми производными сахаров, приводящего к стереоспецифичному образованию продуктов с 1,2-*транс*-гликозидной связью [2], обусловлено, по-видимому, недостаточной реакционной способностью тритилового эфира (I).

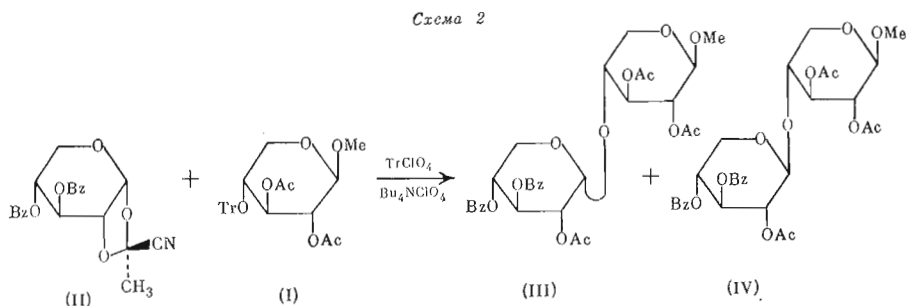
Представляется вероятным, что нарушение стереоспецифичности в этом случае вызвано способностью перхлорат-аниона как нуклеофила конкурировать с тритиловым эфиром в реакции гликозилирования. В результате наряду с 1,2-*транс*-гликозидом может образовываться ковалентно связанный 1,2-*транс*-гликозилперхлорат, например, по изображенному ниже пути (ср. [2]), который при последующем взаимодействии с тритиловым эфиром должен давать 1,2-*цис*-гликозид (см. схему 1).



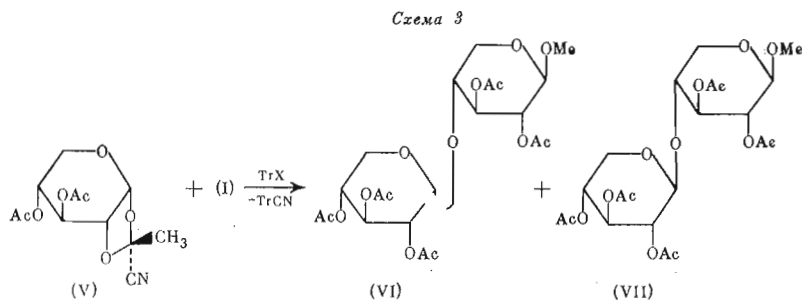
Возможность существования ковалентно связанных гликозилперхлоратов подтверждается данными работы [3] о взаимодействии полностью ацетилированных 2-дезоксиглюко- и -маннопиранозилхлоридов с перхлоратом серебра, приводящем к образованию соответствующих нестабильных α-гликозилперхлоратов, строение которых доказано с помощью спектров <sup>1</sup>H-ЯМР.

Можно было ожидать, что повышение концентрации перхлорат-аниона в реакционной среде приведет к увеличению содержания 1,2-*транс*-

гликозилперхлората и, как следствие этого, к возрастанию выхода 1,2-*цис*-гликозида. Для проверки этого предположения мы провели конденсации 3,4-ди-*O*-бензоил-1,2-*O*-(1-экзо-циано)этилиден- $\alpha$ -*D*-ксилопиранозы (II) с тритиловым эфиром (I), катализируемые 10% количеством перхлората трифенилметилия в отсутствие или в присутствии различных количеств перхлората тетрабутиламмония, использованного в качестве донора перхлорат-анионов (в этих аналитических экспериментах концентрации реагентов были ниже, чем в препаративных). При изучении состава реакционных смесей с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии оказалось, что в отсутствие аммонийной соли и при введении ее в 50 и 100% мольных количествах (по отношению к ацеталу (II)) соотношения 1,2-*цис*- и 1,2-*транс*-связанных продуктов (III) и (IV) (см. схему 2) составляли 1:5,9; 1:4,3 и 1:3,9 соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что повышение концентрации перхлорат-анионов действительно способствует образованию 1,2-*цис*-связанного дисахарида.



Далее мы осуществили серию препаративных конденсаций 3,4-ди-*O*-ацетил-1,2-*O*-(1-эндо-циано)этилиден- $\alpha$ -*D*-ксилопиранозы (V) с тритиловым эфиром (I). Как видно из таблицы, при уменьшении количества перхлората трифенилметилия, использованного для инициирования взаимодействия соединений (I) и (V), от 10 до 1% (см. опыты 1 и 2) происходит замедление реакции, но наблюдается относительное уменьшение образования  $\alpha$ -связанного дисахарида (VI) (см. схему 3). Осуществление конденсации при катализе 10% перхлората трифенилметилия в присутствии мольного количества перхлората тетрабутиламмония (опыт 3) в отличие от гликозилирования ацеталем (II) (см. выше) существенно не изменяет соотношения образующихся ксилобиозидов (VI) и (VII) по сравнению с опытом 1, проведенным в отсутствие аммонийной соли. Причина отсутствия влияния избытка перхлорат-анионов на стереохимию гликозилирования в этом случае остается невыясненной.



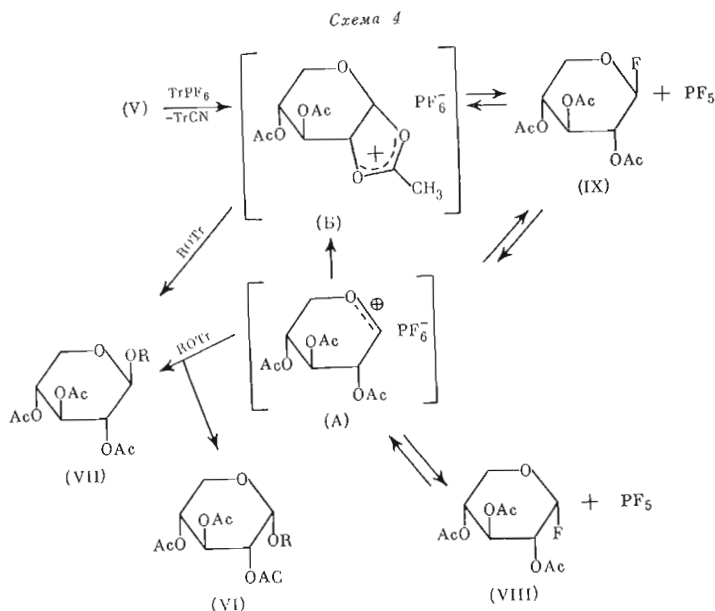
Использование в качестве катализатора трифторметансульфоната (трифлата) трифенилметилия, содержащего анион, обладающий по сравнению с перхлорат-анионом меньшей нуклеофильностью [4, 5], должно было изменить соотношение 1,2-*цис*- и 1,2-*транс*-связанных дисахаридов (VI) и (VII) в пользу последнего. При проведении гликозилирования тритилового эфира (I) ацеталем (V) (опыт 4) за 18 ч реакция не прошла до конца. Суммарный выход дисахаридов (VI) и (VII) составил только 65% (из реакционной смеси было выделено 14% непрореагировавшего соеди-

**Условия и результаты конденсаций соединений (I) и (V)  
при использовании различных катализаторов**

Номер опыта	Катализатор (мольное количество)	Время реакции, ч	Выход (VI), %	Выход (VII), %	Соотношение (VI):(VII)
1	TrClO <sub>4</sub> (0,1)	18	28	59	1 : 2,1
2	TrClO <sub>4</sub> (0,01)	40	18	75	1 : 4,2
3	TrClO <sub>4</sub> (0,1) + Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (1,0)	18	28	67	1 : 2,4
4	TrSO <sub>3</sub> CF <sub>3</sub> (0,1)	18	10	55	1 : 5,5
5	TrPF <sub>6</sub> (0,1)	48	14	59	1 : 4,3
6	TrBF <sub>4</sub> (0,1)	18	3,5	89	1 : 25,5

нения (V)), однако, как и ожидалось, реакция прошла более стереоизбирательно, чем в опыте 1.

Большой интерес представляло изучить использование в качестве катализаторов солей трифенилметилия с комплексными анионами, которые не могут давать ковалентно связанных эфиров. При использовании в качестве катализатора гексафторфосфата трифенилметилия (опыт 5) с суммарным выходом 73% были получены ксилобиозиды (VI) и (VII), соотношение которых составляло 1 : 4,3. Кроме этого, из реакционной смеси с выходом 8,5% выделен 2,3,4-три-О-ацетил- $\alpha$ -D-ксилопиранозилфторид (VIII), строение которого было подтверждено данными спектров <sup>1</sup>H- и <sup>19</sup>F-ЯМР. Образование в этой реакции 1,2-*цис*-связанного дисахарида (VI) мы объясняем следующим образом (см. схему 4).

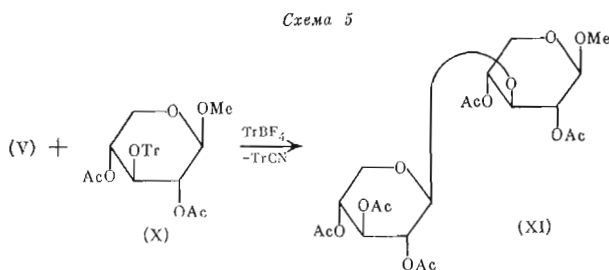


Как известно (см., например, обзор [6]), гексафторфосфат трифенилметилия, как и другие трифенилметилиевые соли с комплексными фторсодержащими анионами, обладает некоторой фторирующей активностью, что в нашем случае должно приводить к образованию 2,3,4-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилопиранозилфторида (IX) (см. схему 4). В свою очередь фторид (IX) под действием пентафторфосфорана как кислоты Льюиса может превращаться в реакционноспособный гликозилкатион (A), который далее взаимодействует с тритильным эфиром (I), давая дисахариды (VI) и (VII). Промежуточное переходное состояние (A) может также изомеризоваться в дноксолиевое производное (B) или обратимо превращаться во фториды (VIII) и (IX), из которых первый термодинамически более выгоден из-за аномерного эффекта. Аналогичные процессы протекали при взаимодействии 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозилхлорида с тетрафторборатом серебра, приводящем к образованию нестабильного дноксо-

леневого производного типа (Б), из которого далее образовывалась равновесная смесь гликозилфторидов с преобладанием фторида с  $\alpha$ -конфигурацией [7].

Наиболее стереонизбирательное гликозилирование тритилового эфира (I) было проведено нами с использованием в качестве катализатора тетрафторбората трифенилметилия (опыт 6) (применение этой соли для иницирования гликозилирования 3,4,6-три-О-ацетил-1,2-О-(1-циано)этилиден- $\alpha$ -D-глюкопиранозой 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-6-О-тритил- $\beta$ -D-глюкопиранозы было описано в работе [8]). В этом случае с суммарным выходом 92,5% были получены дисахариды (VI) и (VII), соотношение которых составляло 1:25,5. То, что мы не обнаружили в реакционной смеси фторида (VIII), можно объяснить меньшей фторирующей активностью тетрафторборат-аниона по сравнению с гексафторфосфат-анионом. Поэтому и содержание гликозилкатиона типа (A) (см. схему 4) резко снижено и вследствие этого доля 1,2-*цис*-связанного дисахариды (VI) в продуктах гликозилирования значительно ниже, чем при использовании гексафторфосфата трифенилметилия. Этим, видимо, объясняется большая избирательность при гликозилировании в опыте 6 по сравнению с опытом 5.

Нами были проведены еще две реакции с использованием тетрафторбората трифенилметилия, т. е. в условиях опыта 6. Так, при конденсации соединений (I) и (II) с выходом 4 и 86%, т. е. в соотношении 1:21,5, были получены ксилобиозиды (III) и (IV), тогда как при использовании перхлората трифенилметилия (в условиях опыта 1) соотношение дисахаридов (III) и (IV) составляет 1:7,7 [4]. При взаимодействии ацетала (V) с метил-2,4-ди-О-ацетил-3-О-тритил- $\beta$ -D-ксилопиранозидом (X) с выходом 95% нами был получен образец метил-2,4-ди-О-ацетил-3-О-(2,3,4-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилопиранозил)- $\beta$ -D-ксилопиранозида (XI) (см. схему 5), в спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР которого отсутствовали сигналы его 1,2-*цис*-связанного аномера, что свидетельствует о его более чем 98% аномерной чистоте (см. [9]). Проведение этой же реакции в условиях опыта 1 дает образец ксилобиозида (XI), содержащего, по данным спектра  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, примерно 5% 1,2-*цис*-связанного аномера [9].



Приведенные в этой статье данные свидетельствуют о том, что важным влиянием, которое может оказывать природа аниона катализатора на стереохимический исход при гликозилировании 1,2-О-(1-циано)этилиденовыми производными сахаров тритиловых эфиров углеводов. Наибольшая стереонизбирательность наблюдается при использовании в качестве катализатора гликозилирования тетрафторбората трифенилметилия.

### Экспериментальная часть

Перхлорат и тетрафторборат трифенилметилия получены по методу [10]. Эти соли и гексафторфосфат трифенилметилия (Merck) дополнительно очищены переосаждением из нитрометана абсолютным эфиром по методу [11]. Перхлорат тетрабутиламмония (т. пл. 211–212° С (вода)) получен согласно [12].

Конденсации тритиловых эфиров с 1,2-О-(1-циано)этилиденовыми производными и выделение дисахаридных продуктов проведены как описано в работах [4, 9]. Синтезированные в данной работе дисахариды (III).

(IV), (VI), (VII) и (IX) идентичны при ТСХ с заведомыми образцами, описанными в работах [4, 9].

*Трифторметансульфонат трифенилметилия.* К раствору 0,52 г (2 ммоль) трифенилметанола и 0,38 мл (4 ммоль) уксусного ангидрида в 5 мл абс. бензола тремя порциями за 15 мин прибавляли 0,18 мл (2,0 ммоль) трифторметансульфонокислоты (т. кип. 162° С) и оставляли на 10 мин. Бензольный раствор сливали, оставшийся маслянистый продукт растворяли в 5 мл абс. нитрометана, прибавляли 10 мл абс. бензола и 20 мл абс. пентана. Раствор сливали, повторяли переосаждение и остаток высушивали в вакууме. Получали 0,52 г маслянистого продукта, который далее использовали как катализатор (см. опыт 4 в таблице). Трифторметансульфонат трифенилметилия не удалось получить по методу синтеза солей трифенилметилия, описанному в работе [10], так как при прибавлении абсолютного эфира реакционная смесь сразу чернеет.

*Метил-2,3-ди-О-ацетил-4-О-(2-О-ацетил-3,4-ди-О-бензоил- $\alpha$ - и - $\beta$ -D-ксилопиранозил)- $\beta$ -D-ксилопиранозиды (III) и (IV).* а) *Аналитические эксперименты.* В условиях, описанных в работе [1], проводили взаимодействие 0,1 ммоль ацеталя (II) с 0,11 ммоль тритилового эфира (I) в 1 мл хлористого метилена при катализе 0,01 ммоль перхлората трифенилметилия в отсутствие или в присутствии различных количеств перхлората тетрабутиламмония. Через 48 ч к реакционной смеси прибавляли 0,3 мл смеси пиридин — вода (3 : 1), разбавляли 30 мл хлороформа, промывали водой (5×20 мл), упаривали, соупаривали с толуолом (2×5 мл) и высушивали в вакууме. Остаток растворяли в 50 мл абс. метанола и полученные растворы анализировали с помощью жидкостного хроматографа Altex-330 (США). (Детектор УФ-254, колонка Ultrasphere-ODS (5 мкм), 4,6×250 мм (Altex), элюент — метанол — вода (3 : 1), скорость элюции 1,5 мл/мин, объем вводимой пробы 20 мкл.) Времена удерживания ксилобиозидов (VI) и (VII) соответственно 4,7 и 3,3 мин.

б) Аналогично провели взаимодействие 0,5 ммоль ацеталя (II) и 0,55 ммоль тритилового эфира (I) в 2 мл хлористого метилена в присутствии 0,05 ммоль тетрафторбората трифенилметилия как катализатора (время реакции 18 ч). Выходы ксилобиозидов (III) и (IV) составили 4 и 86% соответственно.

*Метил-2,3-ди-О-ацетил-4-О-(2,3,4-три-О-ацетил- $\alpha$ - и - $\beta$ -D-ксилопиранозил)- $\beta$ -D-ксилопиранозиды (VI) и (VII).* В условиях, описанных в работе [1], осуществляли взаимодействие 0,5 ммоль ацеталя (V) (т. пл. 59—61° С (эфир — гексан),  $[\alpha]_D +36,0^\circ$  (с 1, хлороформ),  $R_f$  0,48 (эфир — бензол, 1 : 1)) и 0,55 ммоль тритилового эфира (I) в 2 мл хлористого метилена. Катализаторы, времена реакций и выходы продуктов конденсаций даны в таблице. При проведении опыта 5 из реакционной смеси был выделен 2,3,4-три-О-ацетил- $\alpha$ -D-ксилопиранозилфторид (VIII) с выходом 8,5% (т. пл. 62—64° С (эфир — гексан),  $[\alpha]_D +58,0^\circ$  (с 1, хлороформ),  $R_f$  0,45 (эфир — бензол, 1 : 2)). Синтезированный фторид (VIII) идентичен при ТСХ заведомому образцу. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт — тетраметилсилан,  $\delta$ , м.д.): 2,05 (ушир. с, 6H, 2 OAc), 2,11 (с, 3H, OAc), 3,78 (т, 1H,  $J_{5 \text{ акс.}, 5 \text{ экв.}} = J_{4,5 \text{ акс.}} = 11,0$  Гц, H-5 акс.), 3,99 (дд, 1H,  $J_{4,5 \text{ экв.}}$  6,0 Гц,  $J_{5 \text{ акс.}, 5 \text{ экв.}}$  11,0 Гц, H-5 экв.), 4,90 (ддд, 1H,  $J_{1,2}$  2,7 Гц,  $J_{2,3}$  10,0 Гц,  $J_{2, \text{ F}}$  24,1 Гц, H-2), 5,05 (м, 1H, H-4), 5,51 (т, 1H,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 10,0$  Гц, H-3), 5,79 (дд, 1H,  $J_{1,2}$  2,7 Гц,  $J_{1, \text{ F}}$  53,3 Гц, H-1). Спектр  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (56,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , внешний стандарт —  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\delta$ , м.д.): 73,5 (дд,  $J_{\text{F, H-1}}$  53,3 Гц,  $J_{\text{F, H-2}}$  24,1 Гц) (ср. с данными спектров  $^1\text{H}$ - и  $^{19}\text{F}$ -ЯМР 2,3,4-три-О-бензоил- $\alpha$ -D-ксилопиранозилфторида, приведенными в работе [13]). Лит. данные [14]: т. пл. 87° С (эфир — гексан),  $[\alpha]_D +66,5^\circ$ .

*Метил-2,4-ди-О-ацетил-3-О-(2,3,4-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилопиранозил)- $\beta$ -D-ксилопиранозид (XI).* Взаимодействие 0,5 ммоль ацеталя (V) с 0,55 ммоль 3-О-тритилового производного (X) в 2 мл хлористого метилена в присутствии 0,05 ммоль тетрафторбората трифенилметилия проводили как описано выше. Выход ксилобиозид (XI) составил 95%,  $[\alpha]_D -90,0^\circ$  (с 2, хлороформ),  $R_f$  0,24 (эфир — бензол, 1 : 1) (ср. [9]).

Авторы выражают благодарность канд. хим. наук Я. В. Возному за любезно предоставленный образец 2,3,4-три-О-ацетил- $\alpha$ -D-ксилопиранозилфторида.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бакиновский Л. В., Нифантьев Н. Э., Кочетков Н. К. Биоорганич. химия, 1983, т. 9, № 8, с. 1089—1096.
2. Кочетков Н. К. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1982, № 7, с. 1543—1572.
3. Igarashi K., Nonna T., Irisawa J. Carbohydr. Res., 1970, v. 15, № 3, p. 329—337.
4. Зефирова Н. С., Козьмин А. С., Сорокин В. Д., Жданкин В. В. Ж. орган. химии, 1982, т. 18, № 8, с. 1768—1769.
5. Kevill D. N., Lin G. M. L. Tetrahedron Lett., 1978, № 11, p. 949—952.
6. Penczek S. Makromol. Chem., 1974, B. 175, № 4, S. 1217—1252.
7. Igarashi K., Nonna T., Irisawa J. Carbohydr. Res., 1970, v. 13, № 1, p. 49—55.
8. Vochkov A. F., Kochetkov N. K. Carbohydr. Res., 1975, v. 39, № 2, p. 355—357.
9. Бакиновский Л. В., Нифантьев Н. Э., Беганели В. И., Стручкова М. И., Кочетков Н. К. Биоорганич. химия, 1983, т. 9, № 1, с. 74—86.
10. Dauben H. J., Jr., Honnen L. R., Harmon K. M. J. Org. Chem., 1960, v. 25, № 8, p. 1442—1445.
11. Kochetkov N. K., Betanelli V. I., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V. Tetrahedron, 1981, v. 37, Suppl. № 9, p. 149—156.
12. Reynolds M. B., Kraus C. J. Amer. Chem. Soc., 1948, v. 70, № 5, p. 1709—1713.
13. Hall L. D., Manville J. F. Chem. Ind., 1965, v. 23, p. 991—993.
14. Brauns D. H. J. Amer. Chem. Soc., 1923, v. 45, № 3, p. 833—835.

Поступила в редакцию  
15.VII.1983

ON THE INFLUENCE OF THE NATURE OF THE CATALYST  
COUNTER-ION UPON STEREOCHEMICAL OUTPUT  
OF GLYCOSYLATION OF METHYL 2,3-DI-O-ACETYL-4-O-TRI-  
TYL- $\beta$ -D-XYLOPYRANOSIDE BY 1,2-O-(1-CYANO)ETHYLIDENE  
DERIVATIVES OF D-XYLOPYRANOSE

BACKINOWSKY L. V., NIFANT'EV N. E., KOCHETKOV N. K.

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

The influence of the nature of the catalyst counter-ion upon stereochemical output of glycosylation of methyl 2,3-di-O-acetyl-4-O-trityl- $\beta$ -D-xylopyranoside by 1,2-O-(1-cyano)ethylidene derivatives of D-xylopyranose is examined. The highest stereoselectivity was attained with triphenylmethyl tetrafluoroborate as a catalyst.