



УДК 547.455.65.057

3-С-РАЗВЕТВЛЕННЫЕ САХАРА

II. СИНТЕЗ 3-ДЕЗОКСИ-3-С-АЦЕТИЛ- И 3-ДЕЗОКСИ-3-С-МЕТОКСИ-КАРБОНИЛПИРАНОЗИДОВ С *D*-ГЛЮКО- И *D*-МАННО-КОНФИГУРАЦИЕЙ

Немалъцев Ю. В., Афанасьев В. А., Шапков А. С.*

Институт органической химии Академии наук КиргССР, Фрунзе;
* Институт органической химии им. П. Д. Зелинского Академии наук СССР, Москва

При взаимодействии ацетилацетона или метилового эфира ацетоуксусной кислоты с (2*S*, 4*R*)-2-метокси-4-оксиметил-3-оксапентадиалем-1,5 получены 3-дезоксиг-3-С-ацетилпиранозиды, смесь их 6-О-ацетатов и 3-дезоксиг-3-С-метоксикарбонилпиранозиды с α -*D*-глюко- и α -*D*-манно-конфигурацией. Структура полученных соединений установлена методами ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии.

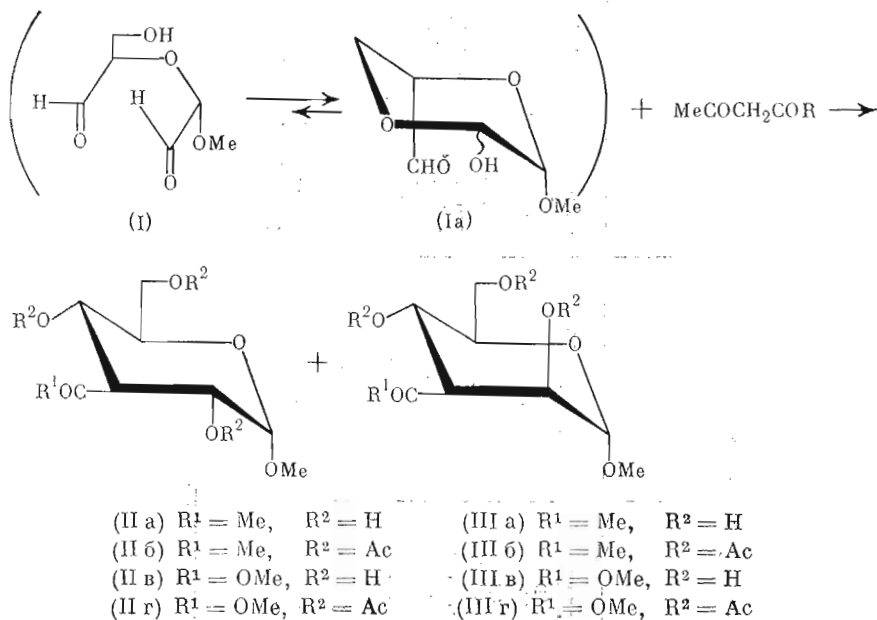
Ранее нами [1] при изучении реакции циклизации цианацетамидом двух диальдегидов — (2*S*)-2-бензилокси- и (2*S*, 4*R*)-2-метокси-4-оксиметил-3-оксапентадиалей-1,5 было показано, что стереохимическим результатом циклизации является преимущественное образование гем-ди-С-3-замещенных сахаров — 3-дезоксиг-3-С-карбамоил-3-С-цианпиранозидов с α -*D*-, β -*L*-ксило- и α -*D*-глюко-конфигурацией — термодинамически наиболее устойчивых соединений. При этом установлено, что абсолютная конфигурация соединений и возможность образования ациклических диастереомерных соединений зависят от структуры исходного диальдегида, а выходы — от времени проведения реакции и порядка смешения реагентов.

В настоящем сообщении описываются результаты изучения реакции циклизации (2*S*, 4*R*)-2-метокси-4-оксиметил-3-оксапентадиала-1,5 (I), получаемого периодатным окислением метил- α -*D*-глюкозида, ацетилацетоном и метилацетоацетатом. В отличие от цианацетамида эти СН-кислоты в условиях проведения циклизации способны подвергаться сложноефирному распаду. Поэтому при циклизации соединения (I) ацетилацетоном и метилацетоацетатом следовало ожидать образования разветвленных сахаров, имеющих один заместитель в положении 3.

При взаимодействии диальдегида (I) с ацетилацетоном или метилацетоацетатом, катализируемом метилат-анионом, из реакционных смесей были выделены соответственно метил-3-дезоксиг-3-С-ацетил- и метил-3-дезоксиг-3-С-метоксикарбонилпиранозиды с α -*D*-глюко-(IIа), (IIв) и α -*D*-манно-(IIIа), (IIIв) конфигурацией (см. схему 1).

Структура и конфигурация соединений установлена на основании их ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектров. Конфигурация заместителей при С1 и С5 в ходе реакции не затрагивается, что вытекает из величин химических сдвигов ядер ^{13}C для С5, OCH_3 , ацетатов продуктов циклизации (IIб), (IIIб), (IIг), (IIIг) (таблица). Аксиальная ориентация метоксильной группы при С1 подтверждается также и величинами констант спин-спинового взаимодействия $^1J_{\text{C}_1-\text{H}_1}$, равных 172,0—173,9 Гц [2]. Экваториальное расположение ацетоксильных групп при С4, ацетильной, метоксикарбонильной — при С3 в соединениях (IIб), (IIIб), (IIг), (IIIг) и ацетоксильных групп при С2 для (IIб), (IIг) определяется из больших величин $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4}$, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3}$, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2}$, которые лежат в пределах 9,5—11,7 Гц («Экспериментальная часть»). Аксиальное положение ацетоксильной группы при С2 в соединениях (IIIб), (IIIг) следует из малой величины $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$, равной 1,6 Гц (аксиальная ориентация метоксильной группы при С1 определена). Для последних соединений по сравнению с (IIб), (IIг) аксиальное расположение ацетоксильных групп при С2 подтверждается также и высокопольными сдвигами сигналов С4.

Схема 1



Выходы продуктов реакции диальдегида (I) с ацетилацетоном составляют (%): (IIa) — 22, (IIIa) — 22, а для реакции с метилацетоацетатом — (IIв) — 44, (IIIв) — 4.

Поскольку при проведении циклизации диальдегида (I) ацетилацетоном или метилацетоацетатом в метаноле в присутствии метилат-аниона образуются соединения (IIa), (IIIa), (IIв), (IIIв), имеющие один заместитель в положении 3 пиранозного кольца, нами была предпринята попытка синтезировать гем-ди-С-3-ацетильное производное (соединение (IV) на схеме 2) путем изменения условий проведения циклизации.

Варьирование условий циклизации диальдегида (I) ацетилацетоном с последующим ТСХ-анализом реакционных смесей позволило выбрать два варианта проведения циклизации, при которых конечные продукты (IIa) и (IIIa) находились в незначительных количествах (растворитель — вода, катализатор — 1 н. NaOH) либо отсутствовали в реакционной смеси (диметилформамид — натриевая соль ацетилацетона). ТСХ реакционных смесей в ходе их обработки метилат-анионом в метаноле выявил в обоих случаях расходование компонента смесей, имеющего *R_f* 0,33, и образование продуктов (IIa) и (IIIa). Компонент с *R_f* 0,33 (соединение (VIa) на схеме 2) был выделен и при обработке части его метилат-анионом превращен в соединения (IIa) и (IIIa). По данным спектра ¹³C-ЯМР, компонент (VIб), полученный после ацетилирования продукта (VIa), оказался не гем-ди-С-3-ацетильным производным (IV), а смесью ацетатов (IIб) и (IIIб). Спектр исходной смеси (VIa) показал, что она состоит из 6-О-ацетатов соединений (IIa) и (IIIa) в отношении 1:1. Присутствие ацетоксильной группы определено по наличию сигналов при 20,8 м.д. (CH₃COO) и 172,2, 172,8 м.д. (CH₃COO), место замещения — по низкопольному сдвигу сигналов С6.

Вероятный механизм образования 6-О-ацетатов соединений (IIa) и (IIIa) можно представить следующим образом (см. схему 2). Вначале происходит образование гем-ди-С-3-ацетильных производных (IV) аналогично тому, как при циклизации диальдегида (I) цианацетамидом образуются гем-ди-С-3-разветвленные сахара, имеющие два заместителя — циан- и карбамоильную группы [1]. После этого следует внутримолекулярная атака С6-гидроксильной группы на карбонил ацетильной группы у С3. В результате происходит миграция ацетильного остатка к С6 с одновременным образованием карбаниона при С3. Остающаяся ацетильная группа в промежуточном соединении (V) за счет инверсии карбаниона занимает эквато-

Спектры ¹³C-ЯМР 3-дезоксиг-3-С-замещенных пиранозидов (б, м.д.) *

Соединение	C1	C2	C3	C4	C5	C6	ОСН ₃	СН ₃ СО	СН ₃ СОО
(IIб)	95,4 (173,9)	70,3 (л)	52,2 (л)	67,4 (л)	67,6 (л)	62,2 (т)	55,25 (к)	31,0; 205,75	20,6; 20,45; 169,0; 169,6; 170,6
(IIIб)	96,95 (172,0)	69,2 (л)	51,6 (л)	63,8 (л)	68,4 (л)	63,1 (т)	55,0 (к)	28,5; 205,3	20,65; 169,45; 170,5; 170,65
(IIг)	95,7 (172,0)	69,5 (л)	46,9 (л)	67,1 (л)	67,45 (л)	62,2 (т)	55,4; 52,4 (к) (к)	—	20,5; 20,6; 20,7; 169,25; 169,6; 169,7; 170,6
(IIIг)	96,9	69,9	44,7	64,0	68,3	62,95	55,1; 52,2	—	20,75; 169,4; 169,45; 169,8; 170,6
(IIа)	100,0	70,7	58,65	68,4	73,5	62,3	55,5	33,45; 212,95	—
(IIIа)	101,35	70,0	57,05	62,8	73,9	62,7	55,05	29,1; 210,8	—
(VIа) ^{4*}	99,7	70,4 ^{2*}	58,5	68,2	70,8 ^{3*}	64,35 ^{3*}	55,5	33,5; 212,55	20,8; 172,8
(VIа) ^{5*}	101,2	69,6	56,9	62,8	71,2	64,85 ^{3*}	55,0	33,05; 210,4	172,7
(VIб) ^{4*}	95,5	70,3	52,3	67,4	67,6	62,2	55,3	30,8; 205,6	20,5; 20,6; 168,9
(VIб) ^{5*}	96,9	69,15	51,5	63,8	68,4	63,1	54,9	28,45; 205,1	169,3; 169,5; 169,95; 170,55

* В скобках приведены значения ¹³Cδ-¹Hδ в Гц и характеристика сигналов: л — дублет, т — триплет, к — кватрлет.

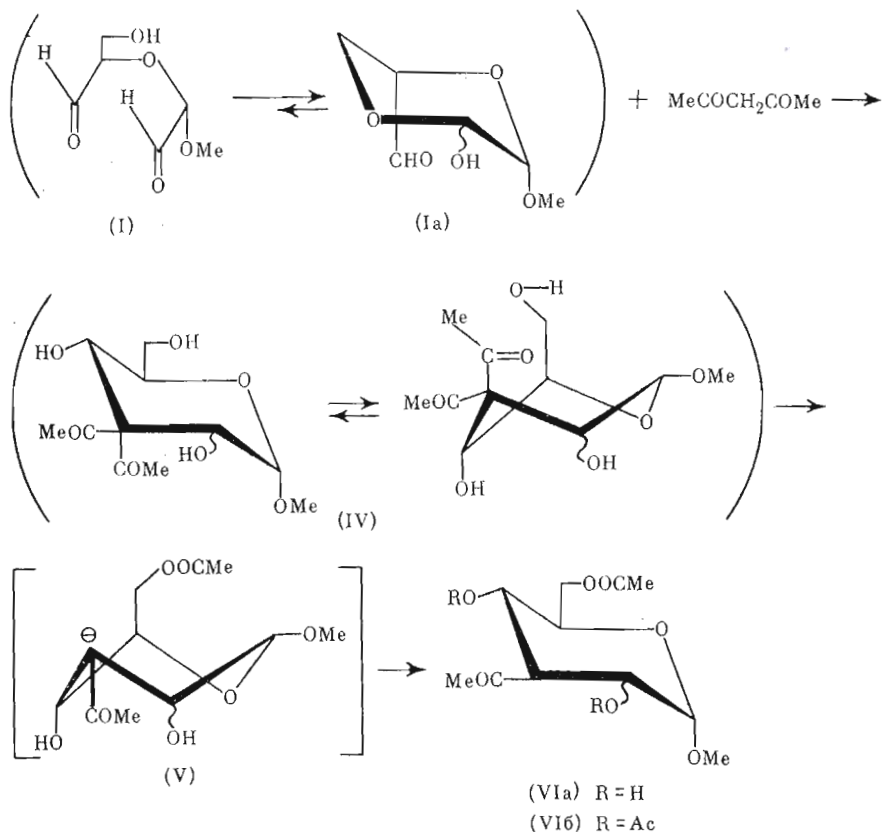
^{2*}, ^{3*} Отнесение сигналов может быть обратным.

^{4*} α-D-2-эпио-конфигурация.

^{5*} α-D-манно-конфигурация.

риальное — термодинамически более выгодное — положение. Последующее протонирование карбаниона приводит к смеси (VIa).

Схема 2



Таким образом, использование в циклизации СН-кислот с активным метиленовым звеном, у которого один из заместителей ацетильная группа, позволяет получать разветвленные сахара с одним заместителем в положении 3 углеводов.

Экспериментальная часть

Спектры ¹H-ЯМР для соединений, растворенных в С²НCl₃, получены на приборах Varian DA-60-IL с рабочей частотой по ¹H 60 МГц для соединений (IIб), (IIIб) и Bruker WM-250 (рабочая частота 250 МГц) для (IIг) и (IIIг); в качестве внутреннего стандарта использовали гексаметилдисилоксан; химические сдвиги приведены в δ-шкале относительно тетраметилсилана. Для соединений (IIб) и (IIIб) сняты спектры с возрастающими добавками трис(6,6,7,7,8,8,8-гептафтор-2,2-диметил-3,5-октандионат) европия (Eu(fod)₃) с целью определения констант спин-спинового взаимодействия в перекрывающихся сигналах. Спектры ¹³C-ЯМР соединений (IIг), (IIIг), (VIб) в С²НCl₃ и (IIа), (IIIа), (VIа) в С²H₅O²Н снимали на приборе Bruker WM-250 с рабочей частотой 62,89 МГц; спектры соединений (IIб), (IIIб) — на приборе Bruker WP-60 с рабочей частотой 15,08 МГц. Отнесение сигналов в спектрах (IIб), (IIг), (IIIб), (IIIг) выполнено с применением методики селективного гетероядерного резонанса ¹³C-{¹H₂}. Спектры ¹³C-ЯМР без развязки от протонов получены с использованием методики «Gated decoupling» на приборе Bruker WM-250 (объем памяти 32 К; время сбора данных 1,1 с, время насыщения 3 с, длительность импульса 6 мкс). ИК-спектры получены на приборе UR-20.

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли ТСХ на силуфоле в системах: хлороформ — этанол, 7:1 (А), бензол — ацетон, 2:1 (Б), бензол — этилацетат, 5:1 (В). Пла-

стинки для препаративной ТСХ готовили нанесением водной суспензии силикагеля LS 5/40 на стеклянные пластинки (20×20 см) аппликатором с шириной щели 2 мм. После высушивания пластинки активировались в течение 1 ч при 110°С. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле L 40/100. Углы вращения определяли на поляриметре СМ-2У 4.1, температуры плавления — на нагревательном столике Voetius. Упаривание осуществляли в вакууме при 23–40°С. Для аналитических целей соединения очищали перекристаллизацией или препаративный ТСХ. Диальдегид (I) синтезирован по известной методике [3].

Метил-3-дезоксиг-3-С-ацетил-α-D-пиранозиды (IIa) и (IIIa). К раствору диальдегида (I), полученного из 1,94 г метил-α-D-глюкозида, в 30 мл абс. метанола добавляли 1,5 мл ацетилацетона, охлаждали до –5°С и при интенсивном перемешивании прибавляли раствор метилата натрия (0,23 г натрия в 10 мл метанола). Смесь выдерживали до максимального накопления продуктов реакции (ТСХ, система А). Если после 2 ч в смеси обнаруживали диальдегид, прибавляли еще 0,3 мл ацетилацетона. Затем смесь деионизировали катионитом КУ-2 (H⁺-форма), фильтровали, промывали катионит метанолом, фильтрат и промывную жидкость объединяли и упаривали до сиропа. Остаток растворяли в минимальном объеме хлороформа, наносили на колонку с силикагелем. При элюировании хлороформом, содержащим от 0 до 15% этанола, получали индивидуальные соединения (IIa) и (IIIa).

Соединение (IIa), выход 0,483 г (22%), R_f 0,10 (система А), $[\alpha]_D^{+154}$ (с 1,0, этанол) т. пл. 150–151°С (этилацетат). ИК (KBr, см⁻¹): 3420, 3360, 3270 (ОН), 2865 (ОСН₃), 1703 (СО), 930, 880, 835 (СН). Найдено, %: С 48,9; Н 7,1. С₉Н₁₆О₆. Вычислено %: С 49,09; Н 7,32.

Соединение (IIIa), выход 0,481 г (22%), R_f 0,14 (система А), $[\alpha]_D^{+63}$ (с 1,8, этанол). ИК (KBr, см⁻¹): 3400 (ОН), 2860 (ОСН₃), 1711 (СО), 925, 893, 860 (СН). Найдено, %: С 48,8; Н 7,4.

Метил-3-дезоксиг-3-С-метоксикарбонил-α-D-пиранозиды (IIв) и (IIIв). Синтез и выделение соединений (IIв) и (IIIв) проводили аналогично описанному для (IIa) и (IIIa). К раствору диальдегида (I) в метаноле прибавляли 1,5 мл метилацетоацетата. Получали индивидуальные соединения (IIв) и (IIIв).

Соединение (IIв), выход 1,05 г (44%), R_f 0,15 (система А), $[\alpha]_D^{+145}$ (с 4,6, метанол) т. пл. 114–115°С (этилацетат). ИК (KBr, см⁻¹): 3455, 3320 (ОН), 2840 (ОСН₃), 1735 (СО), 900, 858 (СН). Найдено, %: С 45,6; Н 6,7. С₉Н₁₆О₇. Вычислено, %: С 45,76; Н 6,83.

Соединение (IIIв), выход 0,1 г (4%), R_f 0,20 (система А), $[\alpha]_D^{+47}$ (с 9,16, метанол). ИК (KBr, см⁻¹): 3400 (ОН), 2850 (ОСН₃), 1740 (СО), 920, 870 (СН). Найдено, %: С 45,5; Н 6,9.

6-О-Ацетаты метил-3-дезоксиг-3-С-ацетил-α-D-пиранозидов (IIa) и (IIIa) — смесь (VIa). Метод I. К раствору диальдегида (I), полученного из 1,94 г метил-α-D-глюкозида, в 30 мл воды добавляли 1,5 мл ацетилацетона. После гомогенизации смеси и охлаждения до 5°С при перемешивании добавляли 10 мл 1 н. раствора NaOH. Реакционную смесь выдерживали 15–20 мин (отсутствие диальдегида проверяли с помощью ТСХ в системе А, обнаружение — анилинфталатом; в смеси имелись соединения (IIa) и (IIIa) в незначительных количествах). Далее смесь обрабатывали как обычно. Элюировали бензолом, содержащим от 0 до 30% ацетона. Получали вещество (VIa) с выходом 0,53 г, R_f 0,33 (система А), $[\alpha]_D^{+119}$ (с 3,63, этанол).

Метод II. К раствору диальдегида (I), полученного из 1,94 г метил-α-D-глюкозида, в 10 мл абс. диметилформамида прибавляли 1,5 г натриевой соли ацетилацетона в 30 мл диметилформамида. Охлаждали до 0–5°С и при перемешивании выдерживали 4–5 ч (отсутствие диальдегида проверяли ТСХ в системе А, обнаружение — анилинфталатом; соединения (IIa) и (IIIa) в реакционной смеси отсутствуют). Далее смесь обрабатывали как обычно. Получали вещество (VIa) с выходом 0,834 г.

Ацетилирование. К 100 мг соединения или смеси, растворенных в охлажденном пиридине (1 мл), прибавляли уксусный ангидрид (1 мл).

Смесь выдерживали 12 ч при 4° С, обрабатывали этанолом для разрушения избытка ангидрида и концентрировали, прибавляя порциями гексан и толуол. Остаток перекристаллизовывали или очищали препаративной ТСХ. Таким способом были получены соединения (IIб), (IIIб), (IIг), (IIIг).

Соединение (IIб), выход 97%, R_f 0,15 (система В), $[\alpha]_D +116$ (с 1,0, хлороформ), т. пл. 89–90° С (этилацетат–гексан). $^1\text{H-NMR}$: 2,02 (с, CH_3COO), 2,03 (с, CH_3COO), 2,07 (с, CH_3COO), 2,18 (с, CH_3CO), 3,40 (с, OCH_3), 4,90 (д, ^1H , $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ 3,2 Гц), 4,98 (дд, H_2 , $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3}$ 11,2 Гц), 3,37 (дд, H_3 , $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4}$ 10,6 Гц), 5,10 (дд, H_4 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5}$ 9,5 Гц), 3,85 (ддд, H_5 , $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6}$ 2,8 Гц, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6'}$ 5,0 Гц), 4,84 (м, H_6 , H_6' , 2J 12,5 Гц).

Соединение (IIIб), выход 98%, R_f 0,15 (система В), $[\alpha]_D +70$ (с 0,925, хлороформ), т. пл. 99–100° С (этилацетат–гексан), $^1\text{H-NMR}$: 1,99 (с, CH_3COO), 2,05 (с, CH_3COO), 2,09 (с, CH_3COO), 2,17 (с, CH_3CO), 3,42 (с, OCH_3), 4,64 (д, H_1 , $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ 1,6 Гц), 5,30 (дд, H_2 , $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3}$ 3,0 Гц), 3,27 (дд, H_3 , $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4}$ 10,8 Гц), 5,47 (дд, H_4 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5}$ 10,0 Гц), 3,82 (м, H_5 , $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6}$ 3,5 Гц, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6'}$ 5,2 Гц), 4,2 (м, H_6 , H_6' , 2J 12,2 Гц).

Соединение (IIг), выход 98%, R_f 0,16 (система В), $[\alpha]_D +107$ (с 6,2, хлороформ), т. пл. 72–73° С (этилацетат–гексан), $^1\text{H-NMR}$: 2,05 (с, CH_3COO), 2,06 (с, CH_3COO), 2,10 (с, CH_3COO), 3,43 (с, OCH_3), 3,67 (с, COOCH_3), 4,96 (д, H_1 , $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ 3,5 Гц), 5,11 (дд, H_2 , $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3}$ 11,7 Гц), 3,16 (дд, H_3 , $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4}$ 10,3 Гц), 5,13 (дд, H_4 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5}$ 10,3 Гц), 3,93 (ддд, H_5 , $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6}$ 2,5 Гц, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6'}$ 4,5 Гц), 4,25 (дд, H_6 , 2J 12,7 Гц), 4,12 (дд, H_6').

Соединение (IIIг), выход 80%, R_f 0,18 (система В), $[\alpha]_D +30$ (с 12,3, хлороформ), сироп (препаративная ТСХ), $^1\text{H-NMR}$: 2,05 (с, CH_3COO), 2,09 (с, CH_3COO), 2,11 (с, CH_3COO), 3,43 (с, OCH_3), 3,67 (с, COOCH_3), 4,69 (д, H_1 , $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ 1,6 Гц), 5,27 (дд, H_2 , $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3}$ 3,4 Гц), 3,21 (дд, H_3 , $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4}$ 11,0 Гц), 5,49 (дд, H_4 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5}$ 10,1 Гц), 3,87 (ддд, H_5 , $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6}$ 2,8 Гц, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6'}$ 5,5 Гц), 4,25 (дд, H_6 , 2J 11,7 Гц), 4,14 (дд, H_6').

ЛИТЕРАТУРА

1. Немальцев Ю. В., Афанасьев В. А., Шашков А. С., Чижов О. С. Биоорган. химия, 1983, т. 9, № 5, 688–695.
2. Bock K., Lundt I., Pedersen A. C. Tetrahedron Lett., 1973, № 13, p. 1037–1040.
3. Baer H. H., Fisher H. O. L. J. Amer. Chem. Soc., 1960, v. 82, № 14, p. 3709–3713.

Поступила в редакцию

21.IX.1983

После доработки

25.XI.1983

C-3 BRANCHED-CHAIN SUGARS. II. THE SYNTHESIS OF 3-DEOXY-3-C-ACETYL- AND 3-DEOXY-3-C-METHOXYCARBONYLPYRANOSIDES WITH *D*-GLUCO- AND *D*-MANNO-CONFIGURATION

NEMAL'TSEV Y. V., AFANAS'EV V. A., SHASHKOV A. S.

Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences of the Kirghiz SSR, Frunze; N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

Interaction of (2*S*, 4*R*)-2-methoxy-4-hydroxymethyl-3-oxapentadiol-1,5 with acetylacetone or methylacetoacetate gave 3-deoxy-3-C-acetylpyranosides, their 6-O-acetyl derivatives and 3-deoxy-3-C-methoxycarbonylpyranosides with *D*-gluco- and *D*-manno-configuration. ^1H and ^{13}C NMR data were used to prove the structure of the compounds obtained.