



УДК 547.455/56.057

ФТОРИДЫ САХАРОВ КАК ГЛИКОЗИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

II. СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЛИКОЗИДОВ С ПОМОЩЬЮ ЭФИРАТА ТРЕХФТОРИСТОГО БОРА

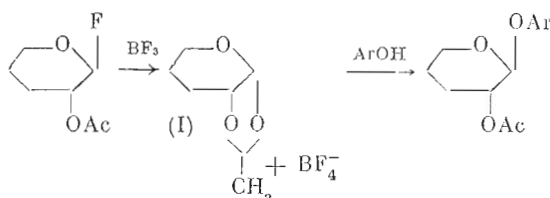
Возный Я. В., Галмцева И. С., Галоян А. А.

Институт биохимии Академии наук АрмССР, Ереван

Предложен способ синтеза арилгликозидов, включая гликозиды нитрофенолов, путем взаимодействия 1,2-*транс*-гликозилфторидов с фенолами в присутствии эфирата трехфтористого бора и стерически затрудненного основания. На примере синтеза арилпроизводных β -*D*-глюкопиранозы, β -*D*-галактопиранозы, α -*D*-маннопиранозы, β -*D*-ксилопиранозы, α -*L*-арабинопиранозы и α -*L*-рамнопиранозы изучена стереоспецифичность реакции. Показана применимость и эффективность метода для фенолов в широкой области рК (4,1–10,0).

В предыдущем сообщении [1] описан синтез арилгликозидов путем взаимодействия 1,2-*транс*-гликозилфторидов с фенолятами. Этот способ, наиболее пригодный для получения гликозидов с электроподононными заместителями в ароматическом ядре, имеет недостатки: использование 4–5-кратного избытка фенола и невысокую эффективность для фенолов с электроноакценторными заместителями.

Основой настоящего подхода послужил известный способ генерации ацилксониевого интермедиата (I) [2] из 1,2-*транс*-гликозилфторидов и трехфтористого бора, который, однако, не применялся для построения гликозидной связи:



Препаративно удобным способом взаимодействия 1,2-*транс*-гликозилфторидов с фенолами оказался метод постепенного прибавления раствора эфирата трехфтористого бора к смеси реагентов в неполярном растворителе. В качестве растворителей применены бензол или хлористый метилен, а для нейтрализации отщепляющейся борфтористоводородной кислоты наиболее подходящим оказался стерически затрудненный амин — 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидон, который дает лучшие результаты в сравнении с 2,4,6-триметилпиридином.

В качестве исходных соединений использовались 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозилфторид (II), 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-галактопиранозилфторид (III), 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -*D*-маннопиранозилфторид (IV), 2,3,4-три-*O*-ацетил- α -*L*-арабинопиранозилфторид (V), 2,3,4-три-*O*-ацетил- β -*D*-ксилопиранозилфторид (VI) и 2,3,4-три-*O*-ацетил- α -*L*-рамнопиранозилфторид (VII). В табл. 1 приведены результаты реакции соединений (II) — (VII) с фенолом в среде бензола при 20°С в течение 3 ч.

Использованы сокращения, рекомендованные номенклатурной комиссией IUPAC — IUB; 4Nph и 2Nph — 4- и 2-нитрофенил-, 2,4N₂ph — 2,4-динитрофенил-, Gl — гликозил-.

Выходы полностью ацетилированных фенолгликопиранозидов и соотношение аномеров (бензол, 20° С, 3 ч)

Исходный ацетат Glp(β)F		Выход * 1,2-транс-изомера, %	Соотношение ** аномеров 1,2-цис : 1,2-транс
Номер	Glp		
(II)	Glcβ	78	1 : 38
(III)	Galβ	78	1 : 12
(IV)	Manα	78	1 : 7
(V)	Araα	68	1 : 11
(VI)	Xylβ	72	1 : 10
(VII)	Rhaα	72	1 : 17

* Определяли препаративной колоночной хроматографией. Константы совпали с описанными в литературе [3, 4].

** По данным ГРХ.

Таблица 2

Константы и выходы ацетилированных нитрофенолгликопиранозидов (бензол, 20° С, 3–4)

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	[α] _D , град	Лит. данные
DGlcβ4Nph	62	178–179	–39	[6]
DGalβ4Nph	64	147	–10,1	[5, 6]
DManα4Nph	80	155–156	+108	[7]
DManα2Nph	63	131–133,5	+100	[8]
L Araα4Nph	59	102–103	–6,8 *	[9]
DXylβ4Nph	66	139, 149 ^{2*}	–74,4	[10]
DXylβ2Nph	60	111–112	–54,7	[10]
LRhaα4Nph	69	141,5–142	–116	[7]
DManα2,4N ₂ ph	64	180–181	+146	^{3*}
L Araα2,4N ₂ ph	45	133–135	–15,5	[12]
L Araβ2,4N ₂ ph	32	148	+238	^{4*}

* Лит. значение –62°. После дезацетилирования и кристаллизации т. пл. 206° С, [α]_D –22,2°, что соответствует данным работы [9].

^{2*} Первый фазовый переход при 139° С, после кристаллизации расплава –149° С.

^{3*} После дезацетилирования (см. «Эксп. часть») константы совпали с данными работы [11].

^{4*} Найдено, %: С 45,99; Н 4,10; N 6,59. С₂₀H₂₂N₂O₁₄. Вычислено, %: С 46,16; Н 4,10; N 6,33.

Как видно из табл. 1, природа моносахарида сказывается скорее на соотношении образующихся аномеров арилгликозидов, чем на их суммарном выходе, который мало зависит от различий в структуре соединений (II)–(VII). Это свойство является весьма ценным, поскольку эффективность ряда известных способов синтеза арилгликозидов [4, 5] сильно зависит от природы исходного моносахарида.

В ходе изучения применимости настоящего способа для фенолов с электроноакцепторными заместителями выяснилось, что соединения (II)–(VII) гладко реагируют с 2-нитро- и 4-нитрофенолом с образованием 1,2-транс-нитрофенолгликозидов (табл. 2). ТСХ-анализ свидетельствует о присутствии в ряде случаев небольших количеств 1,2-цис-аномеров.

Далее представляло интерес изучить взаимодействие гликозилфторидов с 2,4-динитро- и 2,4,6-тринитрофенолом. Оказалось, что последний в реакцию не вступает; образовались 2,4-динитрофенилманнопиранозид протекает стереоспецифично, а для арабинопиранозы соотношение аномеров составляет ~3 : 4 (две последние строки табл. 2).

Одной из причин появления 1,2-цис-производных могла быть аномеризация в условиях реакции первоначально образующихся 1,2-транс-арилгликозидов. Специально проведенный опыт по аномеризации 4-нитрофенил-2,3,4-три-О-ацетил-α-L-арабинопиранозид показал, что исключить эту возможность нельзя, хотя процесс протекает существенно медленнее, чем синтез 1,2-транс-арилгликозидов, и вклад 1,2-цис-аномера, полученного

аномеризацией основного продукта реакции, незначителен. Еще меньшую роль играет аномеризация в случае 2,4-динитрофенилгликозидов, поскольку попытки ее проведения на примере 2,4-динитрофенил-2,3,4-три-О-ацетил- α -L-арабинопиранозида не увенчались успехом.

Таким образом, 1,2-транс-гликозилфториды могут служить удобными исходными соединениями для синтеза арилгликозидов. Они устойчивы при хранении и вместе с тем легко дают ацилоксониевый ион (I), который считается главным промежуточным соединением во многих синтезах гликозидов. Их взаимодействие с фенолами носит достаточно универсальный характер, поскольку мало зависит от природы моносахарида и пригоден для фенолов с различной кислотностью (рК 4,1–10,0).

Экспериментальная часть

Исходные ацетилгликозилфториды получены по известному методу [1]. ГЖХ осуществляли на приборе «Цвет-104». Колонки длиной 1 м (диаметр 3 мм) с фазой 3% EGSP-Z на Ипертоне Super (0,12–0,16 мм). Температура испарителя 350°С, колонок – 200°С. Детектор пламенно-ионизационный. Во всех случаях 1,2-цис-аномеры имеют меньшие времена удерживания. Для соединений (II)–(IV) используют соотношение гликозилфторид – фенол – 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидон – эфират BF_3 1 : 1,1 : 1,2 : 2,4. Для соединений (V)–(VII) содержание эфирата BF_3 уменьшается (1 : 1,1 : 1,2 : 1,6).

2,4-Динитрофенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозид. К смеси 0,70 г соединения (IV), 0,41 г 2,4-динитрофенола и 0,37 г 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидона в 2 мл абс. бензола прибавляли при перемешивании раствор 0,6 мл эфирата трехфтористого бора в 1 мл бензола. Перемешивали 4 ч при 20°С, хроматографировали на колонке с силикагелем в системе от бензола к эфиру. Выделяли 0,66 г (64%) кристаллизующегося при упаривании вещества. Константы приведены в табл. 2 (перекристаллизовали из этанола).

2,4-Динитрофенил- α -D-маннопиранозид. К охлажденной смеси 7,5 мл абс. метанола и 0,6 мл хлористого ацетил-а прибавляли 0,11 г 2,4-динитрофенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозида. Перемешивали до полного растворения и оставляли на 18 ч при 5°С. Упаривали, колоночной хроматографией на силикагеле в системе от этилацетата к смеси этанол – этилацетат (1 : 10) и последующей кристаллизацией из смеси ацетон – эфир выделяли 60 мг (81%) 2,4-динитрофенил- α -D-маннопиранозида. Т. пл. 148–150°С, $[\alpha]_D^{25} +165^\circ$ (с 0,43, метанол).

Аномеризация 4-нитрофенил-2,3,4-три-О-ацетил- α -L-арабинопиранозида. Раствор 0,20 г 4-нитрофенил-2,3,4-три-О-ацетил- α -L-арабинопиранозида, 0,10 г 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидона и 0,3 мл эфирата трехфтористого бора в 1 мл хлористого метилена выдерживали при 20°С. Через 1 сут отмечено образование β -аномера в следовых количествах (ТСХ-контроль). Прибавляли 0,153 г 4-нитрофенола и оставляли при 20°С на 4 сут. Разбавляли хлороформом, промывали водным карбонатом натрия, водой, упаривали. Хроматографировали на колонке с силикагелем в системе от бензола к 30% эфира в бензоле. Выделили 0,05 г (25%) 4-нитрофенил-2,3,4-три-О-ацетил- β -L-арабинопиранозида с т. пл. 179–180°С, $[\alpha]_D^{25} +238^\circ$ (с 0,42, хлороформ) и 0,03 г исходного 4-нитрофенил-2,3,4-три-О-ацетил- β -L-арабинопиранозида [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Возный Я. В., Каличева И. С., Галоян А. А. Биоорг. химия, 1982, т. 8, № 10, с. 1388–1392.
2. Paulsen H., Trawtwein W. P., Espinosa F. G., Heuyns K. Chem. Ber., 1967, B. 100, S. 2822–2836.
3. Conchie J., Levvy G. A., Marsh C. A. Adv. Carbohydr. Chem., 1957, v. 12, p. 157–187.
4. Kamiya S., Esaki S., Hama M. Agr. Biol. Chem., 1967, v. 31, № 4, p. 397–401.
5. Dess D., Kleine H. P., Weinberg D. V., Kaufman R. J., Sidhu R. S. Synthesis, 1981, p. 883–885.

6. Garegg P. J., Hultberg H., Ortega C., Samuelsson B. Acta chem. scand., 1982, B36, p. 513-514.
7. Westphal O., Feier H. Chem. Ber., 1956, B. 89, S. 582-588.
8. Vervoort A., De Bruyne C. K. Carbohydr. Res., 1970, v. 12, p. 277-280.
9. Feier H., Westphal O. Chem. Ber., 1956, B. 89, S. 589-593.
10. Loontjens F. G., De Bruyne C. K. Naturwissenschaften, 1964, B. 51, S. 259.
11. Hengstenberg W., Wallenfels D. K. Angew. Chem., 1965, B. 77, № 14, S. 623-624.
12. Ballardie F., Capon B., Sutherland J. D. G. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1973, p. 2418-2419.

Поступила в редакцию
17.I.1984

SUGAR FLUORIDES AS GLYCOSYLATING AGENTS. II. SYNTHESIS OF AROMATIC GLYCOSIDES USING BORON TRIFLUORIDE ETHERATE

VOZNY Ya. V., KALICHEVA I. S., GALOYAN A. A.

*Institute of Biochemistry, Academy of Sciences
of the Armenian SSR, Yerevan*

A method for synthesis of arylglycosides, including glycoside nitrophenols, has been proposed. It involves interaction of 1,2-*trans*-glycosyl fluorides with phenols in the presence of boron trifluoride etherate and a sterically hindered base. The stereospecificity of the reaction is examined in the synthesis of β -D-glucopyranose, β -D-galactopyranose, α -D-mannopyranose, β -D-xylopyranose, α -L-arabinopyranose, and α -L-rhamnopyranose aryl derivatives. The efficacy and applicability of this procedure for phenols of widely ranging pK (4,1-10,0) is demonstrated.