



УДК 547.455.623 : 542.952

ПОЛИ(3-4)-2-О-МЕТИЛ-1,6-АНГИДРО- β -D-ГЛЮКОПИРАНОЗА — ПЕРВЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ КЛАССА (3-4)-СВЯЗАННЫХ ПОЛИМЕРНЫХ УГЛЕВОДОВ

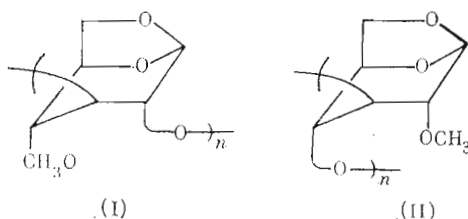
Горковенко А. А., Берман Е. Л., Пономаренко В. А.

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

Осуществлен синтез первого представителя (3-4)-связанных полимерных углеводов поли(3-4)-2-О-метил-1,6-ангидро- β -D-глюкопиранозы и проведено сравнение полученного полимера с поли(2-3)-4-О-метил-1,6-ангидро- β -D-глюкопиранозой.

Достижения в области синтеза стереорегулярных полимеров на основе углеводов различного строения базируются на разработанных методах синтеза таких полисахаридов, которые сформированы из углеводных мономерных звеньев с использованием гликозидной связи (см. обзоры [1—3]). Несомненный интерес представляет изучение свойств углеводных полимеров, структурные звенья которых соединены простой эфирной связью («негидролизуемые полисахариды», по терминологии Шерха [1]). Примеры такого рода соединений в настоящее время ограничиваются лишь продуктами ионной полимеризации производных 5,6-ангидроглюкозы [4, 5] и 3,5-ангидроксилозы [6], протекающей с раскрытием ангидроциклов. Недавно [7] нами осуществлен регио- и стереоспецифический синтез (2-3)-связанного полимерного углевода поли(2-3)-4-О-метил-1,6-ангидро- β -D-глюкопиранозы (I).

Данная работа посвящена синтезу первого представителя класса (3-4)-связанных полимеров — поли(3-4)-2-О-метил-1,6-ангидро- β -D-глюкопиранозы (II) — анионной полимеризацией 1,6 : 3,4-диангидро-2-О-метил- β -D-галактопиранозы (III), а также сравнению свойств полученного полимера и ранее синтезированной поли(2-3)-4-О-метил-1,6-ангидро- β -D-глюкопиранозы (I).



Полимеризацию мономера (III) проводили в условиях, аналогичных получению (I) [7], в растворе тетрагидрофурана под действием бутилцеллозольволята калия при 50° С при полном исключении кислорода и влаги воздуха. В процессе проведения полимеризации наблюдалось выпадение полимера из раствора. Полученный с выходом 88% полимер нерастворим в хлороформе, диметилформамиде, диметилсульфоксиде и других наиболее распространенных органических растворителях, но растворим в указанных выше растворителях с небольшими добавками (0,5—2%) трифторуксусной кислоты или в самой кислоте. Снижение растворимости полимера (II) по сравнению с полимером (I) связано с его высокой кристаллическостью. Рентгенограмма полимера (II) характеризуется набором интенсивных рефлексов и существенно отличается от рентгенограммы полимера (I) (рис. 1). Из-за нерастворимости полимера (II) в обычных орга-

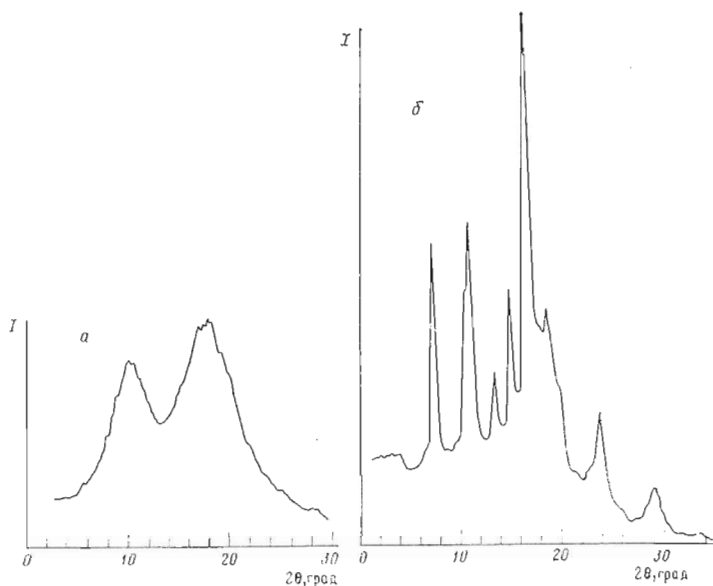
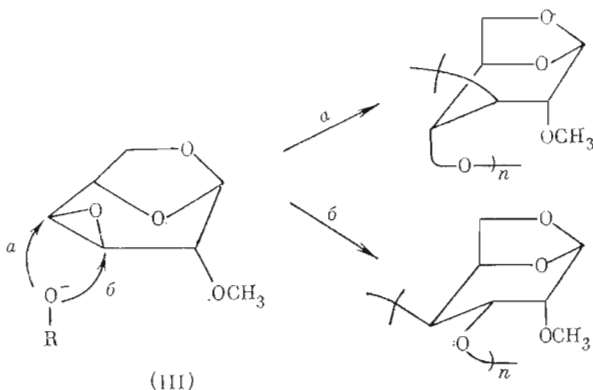


Рис. 1. Дифракционные кривые поли(2-3)-4-О-метил-1,6-ангидро-β-D-глюкопиранозы (I) (а) и поли(3-4)-2-О-метил-1,6-ангидро-β-D-глюкопиранозы (II) (б)

нических растворителях степень его полимеризации оценивали по молекулярной массе 1,6-ди-О-ацетилпроизводного (IV) (см. ниже). Она составляет 30 мономерных единиц. Ранее [7] на примере полимера (I) было показано, что ацетоллиз полимера с раскрытием 1,6-ангидроциклов не приводит к существенной фрагментации основной цепи.

В соответствии с правилом диаксиального раскрытия эпоксидов углеводов [8] следует ожидать атаку растущим активным центром (алкоксанион) молекулы мономера (III) по атому С4 (путь а) с образованием глюкополимера (II). Альтернативная атака алкоксанионом в направлении С3 (путь б) менее вероятна и должна привести к диэкваториальному раскрытию и формированию *гуло*-изомерных звеньев.



Спектр ^{13}C -ЯМР полученного полимера (рис. 2) свидетельствует о стереоспецифичности полимеризационного процесса, в результате которого реализуется путь а. Конфигурацию звеньев полимерной цепи устанавливали анализом спектра ^1H -ЯМР полимера.

Отнесение сигналов в спектрах ^1H -ЯМР полимеров (I) и (II) затруднено в связи со специфическим уширением пиков и малой величиной констант спин-спиновой взаимодействия (КССВ) протонов Н1 и Н2, Н2 и Н3, Н3 и Н4. С помощью селективного гомоядерного двойного резонанса полимеров (I) и (II) удалось надежно отнести сигналы Н5, Н6 и Н6', а также сигнал Н1 по специфическому химическому сдвигу в область слабого поля.

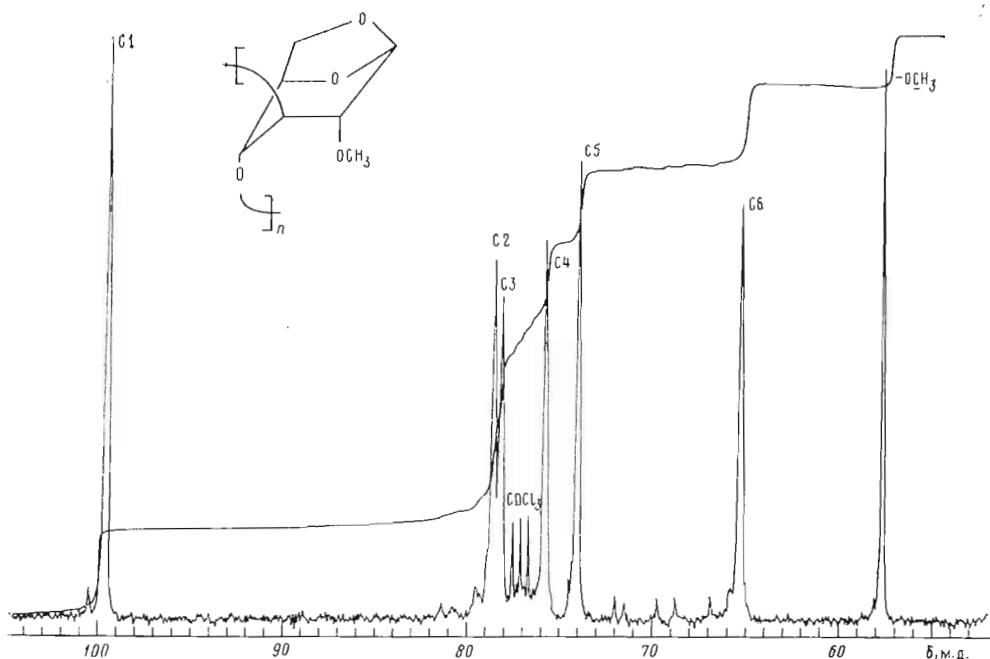


Рис. 2. Спектр ^{13}C -ЯМР поли(3-4)-2-О-метил-1,6-ангидро- β -D-глюкофурозы (II)

Эксперименты с ядерным эффектом Оверхаузера (ЯЭО) позволили найти положение других протонов. Так, насыщение аномерного протона полимера (I) вызывает изменение интенсивности сигнала протона со сдвигом 3,52 м. д. (15%) в разностном спектре с ЯЭО, а насыщение протона Н5 изменяет интенсивность сигнала с химическим сдвигом 3,20 м. д. (3%). Отсюда следует, что двухпротонный сигнал при 3,52 м. д. включает в себя резонансную линию Н2, а сигнал при 3,20 м. д. принадлежит протону Н4. Насыщение протона с химическим сдвигом 3,20 м. д., как и ожидается, вызывает изменение интенсивности сигнала протона Н5 (6%). Аналогичным образом найдено положение сигналов Н2 и Н4 в полимере (II) (см. табл. 1).

В соответствии с малыми значениями КССВ Н2 и Н3, Н3 и Н4, характерными для экваториального расположения этих протонов [9], полимеры (I) и (II) являются *глюко*-производными 1,6-ангидрогексоз. Для случаев диаксимальной ориентации указанных протонов (*альтро*- и *гуло*-конфигурации для полимеров (I) и (II) соответственно) ожидаемые КССВ должны быть ~ 10 Гц [10].

В спектре ^{13}C -ЯМР полимера (I) имеется семь сигналов равной интенсивности. Отнесение части из них выполнено с применением методики селективного гетероядерного двойного резонанса. Экспериментально не обоснованным является лишь отнесение сигналов С2 и С3, поскольку в спектре

Таблица 1

Данные спектров ^1H -ЯМР синтезированных полимерных углеводов

Полимер	Химические сдвиги сигналов, м.д.								КССВ, Гц	
	Н1	Н2	Н3	Н4	Н5	$6\text{H}_{\text{энд}}\text{о}$	$6\text{H}_{\text{экзо}}$	ОСН ₃	$J_{\text{C},\text{H}}^{\text{ЯЭО}}$	$J_{\text{C},\text{H}}^{\text{ЯЭ}}$
(I)	5,49с	3,52шир.с(2H)		3,20шир.с	4,53д	3,80д	3,67дд	3,43с(3H)	5,0	7,5
(II)	5,60с	3,23шир.с	3,61*шир.с	3,64*шир.с	4,75д	4,03д	3,80дд	3,48с(3H)	5,0	7,5

* Отнесение может быть обратным.

Химические сдвиги атомов углерода в спектрах ^{13}C -ЯМР, м. д.

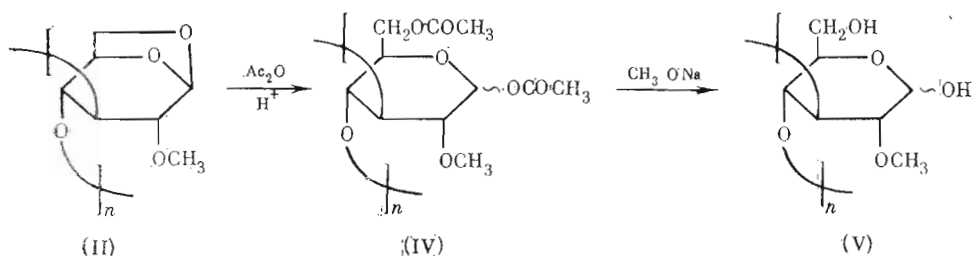
Соединение	C1	C2	C3	C4	C5	C6	ОСН ₃	Литература
Поли(2-3)-4-О-метил-1,6-ангидро-β-D-гликопираноза (I)	101,3	80,2 *	78,15 *	82,8	74,3	66,5	56,9	
Поли(3-4)-2-О-метил-1,6-ангидро-β-D-гликопираноза (II)	99,8	78,0	77,1 *	75,3 *	73,8	65,3	57,9	
2,3,4-Три-О-метил-1,6-ангидро-β-D-гликопираноза	100,0	78,4	79,1	78,4	73,3	65,3	58,0 57,9 57,2	[11]

* Отнесение может быть обратным.

^1H -ЯМР этого полимера сигналы H2 и H3 совпадают (табл. 1 и 2). Аналогично проведено отнесение атомов углерода в спектре ^{13}C -ЯМР полимера (II). В табл. 2 представлены данные ^{13}C -ЯМР-спектроскопии полимеров (I) и (II) в сравнении с их низкомолекулярным аналогом — триметил-левоглюкозаном.

Помимо семи основных сигналов в спектре ^{13}C -ЯМР полимера (II) в отличие от спектра ^{13}C -ЯМР полимера (I) [7] имеется ряд минорных пиков, которые, вероятно, обусловлены присутствием аномальных звеньев в полимерной цепи. Образование этих звеньев может быть вызвано изменением направления атаки алкоксианиона молекулы мономера в направлении C3 (путь б на схеме 1). Повышение температуры полимеризации приводит к возрастанию концентрации аномальных звеньев. Так, относительная интенсивность минорных пиков в полимере (II), полученном при 80° С, выше таковой для полимера, полученного при 50° С. Это хорошо согласуется с общим характером влияния температуры на стереоселективность химических реакций.

Раскрытие 1,6-ангидроцикла полимера (II) осуществляли в смеси уксусного ангидрида с трифторуксусной кислотой (7 : 1 по объему) под действием H_2SO_4 .



В спектре ^{13}C -ЯМР поли(3-4)-1,6-ди-О-ацетил-*D*-гликопиранозы (IV), представленном на рис. 3, отсутствует поглощение при 99,8 м. д., что свидетельствует о полной конверсии полимера (II) в диацетат (IV). Сравнение интегральных интенсивностей пиков аномальной области с интенсивностью других пиков указывает на то, что поглощение при 88,5 и 93,8 м. д. является резонансом α- и β-аномерных форм гликозидного атома, находящихся в отношении 2 : 1.

Деацетилирование полимера (IV) гладко протекает в смеси тетрагидрофурана с метанолом под действием метилата натрия. Поли(3-4)-2-О-метил-*D*-гликопираноза (V) представляет собой светло-желтый порошок, растворимый в воде и диметилсульфоксиде. Спектр ^{13}C -ЯМР полимера (V), снятый непосредственно после деацетилирования, представляет собой набор широких линий. Отсутствие сигналов при 21 и 170 м. д. свидетельствует о полном превращении полимера (IV) в полиглюкозу (V). Наблю-

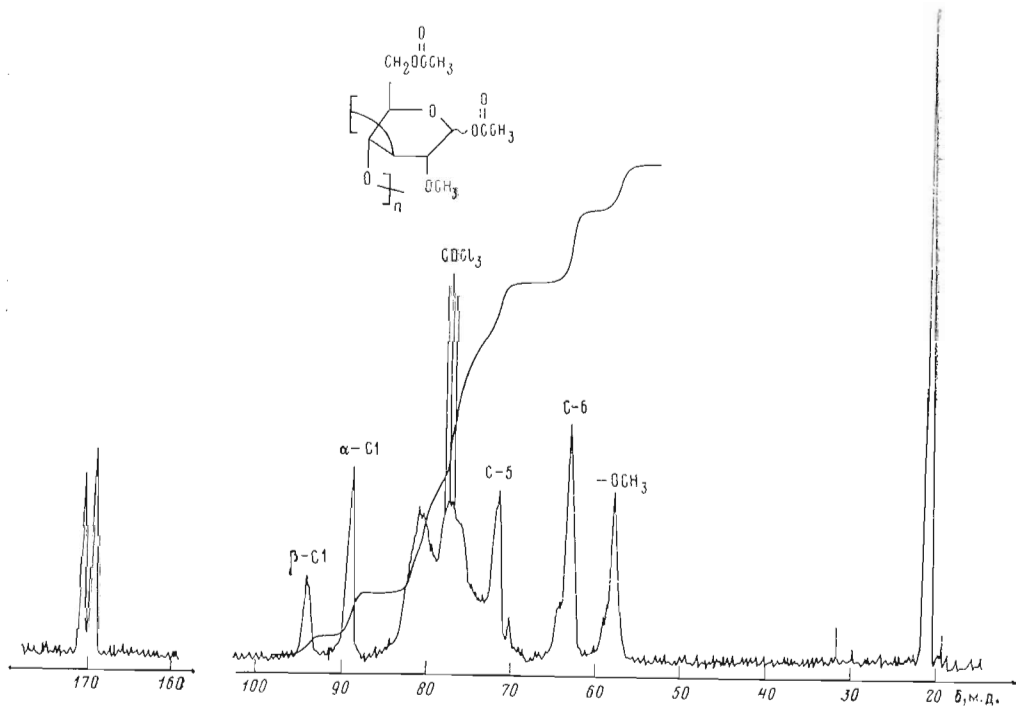


Рис. 3. Спектр ^{13}C -ЯМР поли(3-4)-1,6-ди-О-ацетил-2-О-метил-*D*-глюкопиранозы (IV)

даемое в аномерной области поглощение при 89 и 97 м. д. связано с наличием α - и β -аномерных звеньев, находящихся между собой в отношении 2 : 1.

Таким образом, предложенный в настоящей работе метод синтеза поли(3-4)-2-О-метил-1,6-ангидро- β -*D*-глюкопиранозы (II) позволяет получить ряд поли(3-4)-2-О-алкил-1,6-ангидро- β -*D*-глюкопираноз, которые затем можно трансформировать в поли(3-4)-*D*-глюкозу и ее производные.

Экспериментальная часть

Спектры ^{13}C - и ^1H -ЯМР получены на спектрометрах фирмы Bruker (ФРГ) AM-300 и WM-250 с рабочей частотой по протонам 300 и 250 МГц, по углероду 75,5 и 62,9 МГц в условиях полного подавления спин-спинового взаимодействия с протонами (число накоплений 10 000, импульс 45°, объем памяти 16К, частота повторения импульса 0,5 с) в CDCl_3 (полимер (II) с добавкой 5% CF_3COOH ; внутренний стандарт — Me_4Si) и D_2O (внутренний стандарт — CH_3OH) при 40° С. Эксперимент с ЯЭО выполнен в разностном варианте. ЯЭО определялись как отношения интенсивности сигнала протона, изменяющего свою интенсивность, к сигналу насыщаемого протона. Все эффекты Оверхаузера имели отрицательный знак. Удельное вращение измеряли на поляриметре А1-ЕПО (СССР). Молекулярную массу измеряли эбулиоскопически на приборе ЭП СКБ ИОХ АН СССР в растворе CHCl_3 . Дифракционные кривые полимеров снимались на приборе ДРОН-1 (СССР). Излучение медное, фильтрованное никелем. Синтез инициатора, очистку мономера и полимеризацию осуществляли в цельнопаяных системах с использованием вакуумной техники (10^{-3} мм рт. ст.) аналогично [7].

2-О-Метил-1,6 : 3,4-диангидро- β -D-галактопираноза (III). В растворе 4,5 г 1,6 : 3,4-диангидро- β -*D*-галактопиранозы [12] в 11 мл диметилформамида суспендировали 12 г свежеприготовленной окиси серебра, прибавляли 35 мл иодистого метила и перемешивали 1 ч. Смесь фильтровали через слой силикагеля 5×40 мкм (1,5 см), промывали 200 мл хлороформа, фильтрат упаривали. Кристаллизацией из смеси эфир— гексан

получали 4,3 г (87%) производного (III). Продукт перекристаллизовывали из эфира $[\alpha]_D^{20} -76^\circ$ (*c* 0,2; CHCl_3), т. пл. 90,5—91,5° С. Лит. $[\alpha]_D^{20} -77^\circ$ (CHCl_3), т. пл. 91—93° С [13].

Поли(3-4)-2-О-метил-1,6-ангидро-β-D-глюкопираноза (II). Раствор 0,40 г ($2,54 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения (III) в 3,2 мл тетрагидрофурана выдерживали 8 сут над 0,5 г CaH_2 в ампуле с тонкостенной стеклянной перегородкой при 20° С. Затем ампулу припаивали к вакуумной системе, откачивали, тонкостенную перегородку вскрывали посредством остеклованного магнитного бойка и содержимое ампулы перегоняли в реакционный сосуд, содержащий инициатор в тонкостенной ампуле ($4,9 \cdot 10^{-5}$ моль бутилцеллозольволята калия в 1 мл тетрагидрофурана) и боек. После окончания перегонки последовательно отпаивали исходную ампулу с CaH_2 и реакционный сосуд от вакуумной системы. Разбивали тонкостенную ампулу с инициатором и реакционную смесь выдерживали при 50° С 7 ч. Затем реакционный сосуд вскрывали, содержимое вымывали хлороформом (5 мл), полимер осаждали этанолом (50 мл), сушили в вакууме ($1 \cdot 10^{-3}$ мм рт. ст.) 24 ч при 20° С до постоянной массы. Выход 0,35 г (88%). $[\alpha]_D^{20} -191,4^\circ$ (*c* 0,6; CF_3COOH), $[\alpha]_D^{20} -123,1^\circ$ (*c* 0,6; $\text{CHCl}_3 + 2,5\% \text{CF}_3\text{COOH}$).

Поли(2-3)-4-О-метил-1,6-ангидро-β-D-глюкопираноза (I). Получали согласно [7] в растворе 1,8 М 4-О-метил-2,3 : 1,6-диангидро-β-D-маннопиранозы и $6,0 \cdot 10^{-3}$ М бутилцеллозольволята калия в тетрагидрофуране при 60° С. $\bar{M}_n = 20,5 \cdot 10^3$.

Поли(3-4)-1,6-ди-О-ацетил-2-О-метил-D-глюкопираноза (IV). В поляриметрическую кювету (*l* 10 см) к раствору 0,41 г ($2,59 \cdot 10^{-3}$ моль) полимера (II) в смеси 1 мл трифторуксусной кислоты и 7 мл уксусного ангидрида прибавляли $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль (98%) H_2SO_4 . Процесс проводили при 25° С. Кинетику контролировали по изменению оптического вращения. По достижении стационарного значения $\alpha +3,91^\circ$ (через 30 мин) добавляли еще $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль (98%) H_2SO_4 . Через 1,5 ч смесь выливали в 75 мл воды со льдом, выпавший полимер отфильтровывали, промывали водой, метанолом, эфиром, сушили в вакууме 24 ч до постоянной массы. Выход 0,52 г (77%). $[\alpha]_D^{20} +40,3^\circ$ (*c* 0,2; CHCl_3), $\bar{M}_n = 7700$.

Поли(3-4)-2-О-метил-D-глюкопираноза (V). К раствору 0,39 г ($1,5 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения (IV) в смеси 2,4 мл абс. тетрагидрофурана с 2,0 мл абс. метанола прибавляли раствор метилата натрия (из 0,07 г Na и 2 мл метанола) и через 10 мин еще 10 мл абс. метанола. Смесь выдерживали 8 ч при 20° С, выпавший полимер отфильтровывали, последовательно промывали метанолом, хлороформом, эфиром. Выход 0,17 г (64%). $[\alpha]_D^{20} +10,0^\circ$ (*c* 6,4; H_2O).

Авторы благодарны А. С. Шашкову за съемку и анализ спектров ЯМР и обсуждение результатов, а также Д. Я. Цванкину за рентгеноструктурный анализ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schuerch C. Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem., 1981, v. 39, p. 157—212.
2. Кочетков Н. К. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1982, № 7, с. 1543—1572.
3. Kochetkov N. K. Sov. Scientific Reviews, Sect B, Chem. Rev., 1983, v. 4, p. 1—69.
4. Nevin R. S., Sarkanen K., Schuerch C. J. Amer. Chem. Soc., 1962, v. 84, № 1, p. 78—82.
5. Uryu T., Kitano K., Tachikawa H., Ito K., Matsuzaki K. Macromol. Chem., 1978, v. 179, № 8, p. 1773—1778.
6. Uryu T., Koyama J., Matsuzaki K. J. Polym. Sci., Polym. Lett., 1979, v. 17, № 10, p. 673—678.
7. Берман Е. Л., Горковетко А. А., Зубов В. П., Пономаренко В. А. Биоорг. химия, 1985, т. 11, № 8, с. 1125—1129.
8. Williams N. R. Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem., 1970, v. 25, p. 109—179.
9. Свиридов А. Ф., Шмырина А. Я., Чижов О. С., Шашков А. С., Кочетков Н. К. Биоорг. химия, 1980, т. 6, № 11, с. 1647—1656.
10. Свиридов А. Ф., Яшунский Д. В., Ермоленко М. С., Кочетков Н. К. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1984, № 3, с. 723—725.
11. Гуляев Н., Шмырина А. Я., Свиридов А. Ф., Шашков А. С., Чижов О. С. Биоорг. химия, 1977, т. 3, № 1, с. 50—54.

12. *Macleod J. M., Schroeder L. R.* Carbohydr. Res., 1973, v. 30, № 2, p. 337—347.
13. *Černý M., Buben J., Pacak J.* Collect. Czech. Chem. Commun., 1963, v. 28, № 6, p. 1569—1578.

Поступила в редакцию
31.VII.1985

**POLY(3-4)-2-O-METHYL-1,6-ANHYDRO- β -D-GLUCOPYRANOSE, THE FIRST
EXAMPLE OF (3-4)-LINKED POLYMER CARBOHYDRATES**

GORKOVENKO A. A., BERMAN E. L., PONOMARENKO V. A.

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

Poly(3-4)-2-O-methyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose, a first representative of (3-4)-linked polymer carbohydrates, was synthesized by anionic polymerisation of the galactopyranose dianhydro derivative. The obtained polymer was compared with poly(2-3)-4-O-methyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose.