



УДК 577.182.66'17

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ ПОЛИЕНОВЫХ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

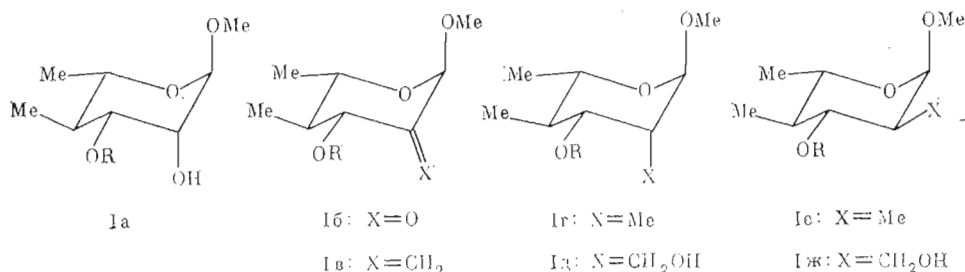
4*. СИНТЕЗ МЕТИЛ-2,4,6-ТРИДЕЗОКСИ-3-О-БЕНЗОИЛ-2,4-ДИ-С-МЕТИЛ- α -*L*-МАНО-ГЕКСОПИРАНОЗИДА И 2,4,6-ТРИДЕЗОКСИ-2,4-ДИ-С-МЕТИЛ-*L*-ДУЛЬЦИТА — СТЕРЕОИЗОМЕРОВ ФРАГМЕНТА С33—С38 АМФОТЕРИЦИНА В

Романович А. Ю., Чижов О. С., Свиридов А. Ф.

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

Описан синтез метил-2,4,6-тридезоксис-3-о-бензоил-2,4-ди-с-метил- α -*L*-манно-гексопиранозидов и 2,4,6-тридезоксис-2,4-ди-с-метил-*L*-дульцита — стереоизомеров фрагмента С33—С38 амфотерицина В.

В предыдущих сообщениях [1, 2] был описан синтез 4,6-дидезокси-4-С-метил- α -*L*-манно-гексопиранозидов (I); являющегося ключевым промежуточным соединением на пути к фрагменту С33—С38 амфотерицина В, из метил- α -*L*-маннопиранозидов. Таким образом, была решена первая задача — замена гидроксильной группы при С4 на метильную в метил- α -*L*-маннопиранозиде с сохранением конфигурации [1]. Следующая задача состояла в замене в соединении (I) гидроксила при С2 на метил также с сохранением конфигурации. Наиболее привлекательным казалось использование для ее решения схемы, которая была применена для получения соединения (I), а именно: избирательная защита гидроксила при С3 в соединении (I) подходящей группой R (Ia), окисление гидроксильной группы при С2 в карбонильную, превращение полученного таким образом кетона (Iб) в метиленовое производное (Iв). Гидрирование последнего должно привести к 2-С-метилпроизводным (Iг, Iе). Если бы соединение (Iг) оказалось единственным или сильно преобладающим, это был бы наиболее прямой путь к синтезу фрагмента С33—С38 амфотерицина В, однако такой результат нельзя ожидать с полной уверенностью, так как обе стороны двойной связи экранированы приблизительно в одинаковой степени.



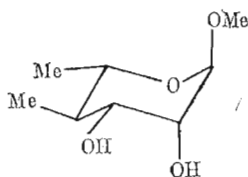
Этих вполне вероятных осложнений можно было бы избежать, применив вместо гидрирования для превращения метиленового производного (Iв) в искомый фрагмент амфотерицина В реакцию гидроборирования. В этом случае стереохимия присоединения не столь принципиальна. Спирт (Iд), обладающий необходимой конфигурацией при С2, нетрудно превратить в соответствующее 2-С-метилпроизводное. Его элимер (Iж) также можно использовать для получения целевого фрагмента, превратив центр

* Сообщения 2, 3 см. [1, 2].

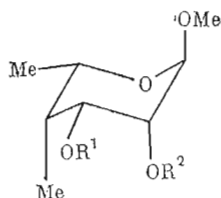
C1 в метильную группу (например, путем меркаптолиза с последующим обессериванием образовавшегося диалкилдитиоацетата) и сохранив гидроксиметильную группу при C2 для соединения с полиеновой частью молекулы амфотерицина В.

Таким образом, прямой путь — гидрирование (Iв) — выглядел рискованным, а более надежный обходный путь — гидроборирование (Iв) и последующие трансформации возможных его продуктов (Iд) и (Iж) — мог оказаться недостаточно эффективным. Поэтому представлялось желательным оценить эти два пути посредством модельных экспериментов на более доступном стереоизомере (II) — метил-4,6-дидезокси-4-С-метил- α -L-галактопиранозиде (II) [1, 2], что и служит предметом настоящего сообщения.

При бензоилировании соединения (II) наряду с дибензоатом (III) была получена смесь монобензоатов (IV) и (V), в которой преобладал, как и следовало ожидать, изомер (V), — продукт ацилирования экваториальной гидроксильной группы, однако его выход составил лишь 20%.



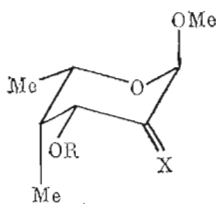
(I)



(II) $R^1=R^2=H$ (V) $R^1=Bz; R^2=H$

(III) $R^1=R^2=Bz$ (IX) $R^1=H; R^2=Tr$

(IV) $R^1=H; R^2=Bz$ (X) $R^1=Tr; R^2=H$

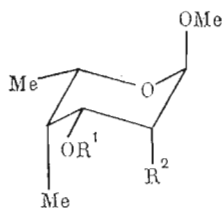


(VI) $X=O; R=Bz$

(VII) $X=CH_2; R=Bz$

(XI) $X=O; R=Tr$

(XII) $X=CH_2; R=Tr$



(VIII) $R^1=Bz; R^2=Me$

(XIII) $R^1=Tr; R^2=CH_2OH$

(XIV) $R^1=Tr; R^2=CH_2OAc$

Структура соединений (III)–(V) следовала из их 1H - и ^{13}C -ЯМР-спектров (см. «Экспериментальную часть»). При окислении монобензоата (V) хлорхроматом пиридиния в бензоле [3] был получен с практически количественным выходом соответствующий кетон (VI), который по реакции Виттига с метилентриметилфосфораном был превращен в производное (VII). Последнее при гидрировании на никеле Ренея дало только один из двух возможных изомеров — бензоат (VIII), конфигурация которого при C2 следовала из низкого значения $J_{2,3}=5,0$ Гц. Если бы метильная группа при C2 в соединении (VIII) имела экваториальную ориентацию, следовало бы ожидать значения $J_{2,3}$ в интервале 8–12 Гц, характерном для аксиально-аксиального расположения соседних протонов.

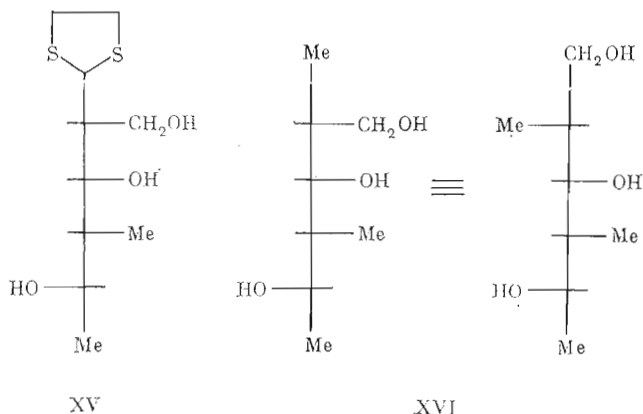
Таким образом, применение стандартной последовательности реакций: спирт \rightarrow кетон \rightarrow метиленовое производное \rightarrow метильное производное на модельном соединении (II) позволило осуществить замену гидроксильной группы при C2 на метильную с сохранением конфигурации. Замена гидрирования гидроборированием составила предмет второй серии модельных экспериментов. Однако такая модификация схемы требовала замены бен-

зоилокси группы при С3 на другую защитную группу, устойчивую в условиях гидроборирования.

В качестве такой защитной группы была выбрана тритильная, введение которой в соединение (II) было проведено по методу [4]. Структура главного продукта реакции (X), выделенного с высоким выходом (80%), следовала из сравнения его ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектров со спектрами побочно образующегося 2-О-тритильного производного (IX) (см. «Экспериментальную часть»). Окисление 3-тритилового эфира (X) хлорхроматом пиридания проходило гладко и привело к соответствующему кетону (XI), последний в реакции Виттига с метилентрифенилфосфораном дал метиленовое производное (XII). Гидроборирование соединения (XII) дибораном в тетрагидрофуране с последующим окислением щелочной перекисью водорода привело к гидроксиметиленовому производному (XIII), *L*-*тало*-конфигурация которого следовала из ^1H -ЯМР-спектров этого соединения и его ацетата (XIV) ($J_{2,3}=J_{3,4}=6,0$ Гц). Соединение (XIII) нетрудно превратить в 2-С-метильное *тало*-производное (замена ОН-группы при С2 в (II) на метильную с сохранением конфигурации).

Для осуществления замены ОН-группы на метильную с обращением конфигурации были осуществлены следующие превращения.

При обработке соединения (XIII) этандитиолом в присутствии безводного ZnCl_2 [5] образуется соответствующий дитиоацеталь (XV), обессеребривание которого никелем Ренея дало полиол (XVI).



Таким образом, вторая серия модельных экспериментов показала осуществимость модифицированной схемы замены гидроксильной группы при С2 на метильную в соединении (II) как с сохранением, так и с обращением конфигурации. Полученные результаты позволяют надеяться, что применение одной из этих схем к соединению (I) даст возможность превратить его в эквивалент фрагмента С33–С38 амфотерицина В независимо от стерической направленности присоединения диборана к метиленовой группе в соответствующем промежуточном соединении.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на блоке Кофлера, оптическое вращение — на поляриметре Perkin — Elmer 141 (США) в хлороформе. Спектры ^1H -ЯМР снимали на приборе BS-467 (60 МГц; ЧССР) и Bruker WM-250 (ФРГ), спектры ^{13}C -ЯМР — на приборе Bruker AM-300 (ФРГ). Приведены химические сдвиги (δ , м.д.) и J в герцах. Растворитель для съемки спектров ЯМР — дейтерохлороформ (внутренний стандарт — тетраметилсилан). ТСХ проводили на пластинках с силикагелем L 5/40 мкм (ЧССР), зоны обнаруживали опрыскиванием 5% H_2SO_4 в этаноле с последующим нагреванием \sim до 150°C . Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле Silpearl 20–40 мкм (ЧССР) с градиентным вымыванием и небольшим избыточным давлением. Системы растворителей для ТСХ и колоночной хроматографии подобраны для каждого случая и указаны в эксперименте.

Перхлорат тритилия получали по методу [4].

Диборан получали из боргидрида натрия и вода по методу [6]. (Использование для этой цели боргидрида натрия и эфира трехфтористого бора приводит к низким выходам.)

Метил-4,6-дидезокси-2,3-О-добензоил-4-С-метил-α-Л-гало-гексопиранозид (III), метил-4,6-дидезокси-2-О-бензоил-4-С-метил-α-Л-гало-гексопиранозид (IV) и метил-4,6-дидезокси-3-О-бензоил-4-С-метил-α-Л-гало-гексопиранозид (V). Раствор 1,5 г (8,52 ммоль) диола (II) в 40 мл смеси абс. пиридина и абс. толуола (1:1) охлаждали до -40°C и при непрерывном перемешивании прибавляли 1,44 г (10,60 ммоль) хлористого бензоила в 5 мл абс. пиридина. Реакционную смесь выдерживали в этих условиях 30 мин, далее оставляли на 14 ч при 0°C . Реакционную смесь несколько раз упаривали с толуолом, остаток растворяли в хлороформе, промывали (2×10 мл) 5% H_2SO_4 , раствором NaHCO_3 , водой, сушили MgSO_4 . После фильтрования через небольшую колонку с силикагелем и упаривания остаток хроматографировали на колонке в системе этилацетат – бензол (1:4).

Выделяли 1,50 г (45,8%) соединения (III), 0,24 г (10,1%) соединения (IV), 0,48 г (20,1%) соединения (V). R_f определяли в системе этилацетат – бензол (1:4).

Соединение (III): сироп, R_f 0,65, $[\alpha]_D^{22} +21,4^{\circ}$ (с 6,8), $^1\text{H-NMR}$: 4,88с (1H, H1); 5,46д с уширенными компонентами (1H, H2, $J_{2,3}$ 4,0), 5,63дд (1H, H3, $J_{3,4}$ 5,5), 2,21–2,36м (1H, H4), 4,28дк (1H, H5, $J_{5,4}$ 2,8, $J_{5,6}$ 6,5), 1,26–1,33д+д (3H, H6 +3H, $\text{CH}_3\text{-C4}$, $J_{\text{CH}_3,4}$ 7,0), 3,43с (3H, OCH_3), 7,26–8,17м (10H, 2PhCO). $^{13}\text{C-NMR}$: 99,6 (C1), 69,9 (C2)*, 69,3 (C3)*, 36,0 (C4), 65,6 (C5), 17,6 (C6), 54,7 (OCH_3), 7,9 ($\text{CH}_3\text{-C4}$), 165,2; 165,7 (2PhCO), 133,1; 132,9; 129,7; 129,5; 128,3; 128,2 (2PhCO).

Соединение (IV): сироп, R_f 0,48, $[\alpha]_D^{22} -17,7^{\circ}$ (с 2,8). $^1\text{H-NMR}$: 4,80д (1H, H1, $J_{1,2}$ 1,0), 5,19ддд (1H, H2, $J_{2,3}$ 4,0, $J_{2,4}$ 1,0), 4,26дд (1H, H3, $J_{3,4}$ 5,0), 1,90–2,05м (1H, H4), 4,10дк (1H, H5, $J_{5,6}$ 6,5, $J_{5,4}$ 2,5), 1,27д (3H, H6), 1,15д (3H, $\text{CH}_3\text{-C4}$, $J_{\text{CH}_3,4}$ 7,0), 3,39с (3H, OCH_3), 2,63м (1H, OH), 7,40–8,12м (5H, PhCO). $^{13}\text{C-NMR}$: 99,8 (C1), 72,5 (C2), 68,1 (C3), 38,5 (C4), 66,4 (C5), 17,9 (C6), 7,1 ($\text{CH}_3\text{-C4}$), 54,9 (OCH_3), 133,3; 130,0; 128,6 (PhCO), 165,2 (PhCO).

Соединение (V): т. пл. $162\text{--}164^{\circ}\text{C}$ (бензол – гексан), $[\alpha]_D^{22} -72,2^{\circ}$ (с 2,9), R_f 0,40; $^1\text{H-NMR}$: 4,78д (1H, H1, $J_{1,2}$ 2,3), 3,95м (1H, H2), 5,38дд (1H, H3, $J_{3,2}$ 3,5, $J_{3,4}$ 5,3), 2,18м (1H, H4), 4,17дк (1H, H5, $J_{5,4}$ 3,0, $J_{5,6}$ 6,7), 1,27д (3H, H6), 3,40с (3H, OCH_3), 1,16д (3H, $\text{CH}_3\text{-C4}$, $J_{\text{CH}_3,4}$ 7,0), 2,30м (1H, OH), 7,40–8,13м (5H, PhCO). $^{13}\text{C-NMR}$: 101,6 (C1), 69,2 (C2), 72,5 (C3), 36,3 (C4), 66,3 (C5), 17,6 (C6), 54,9 (OCH_3), 8,8 ($\text{CH}_3\text{-C4}$), 165,6 (PhCO), 133,2; 129,8; 128,5 (PhCO).

Метил-4,6-дидезокси-3-О-бензоил-4-С-метил-α-Л-липсо-гексопираноз-2-улоза (VI). К раствору 2,36 г (8,43 ммоль) спирта (V) в 150 мл абс. бензола при интенсивном перемешивании порциями добавляли 3,64 г (16,86 ммоль) хлорхромата пиридина за 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 45°C и при этой температуре перемешивали 3 ч. После охлаждения добавляли равный объем абс. эфира. После выпадения осадка солей хрома раствор декантировали, осадок промывали 50 мл абс. эфира, объединенный раствор фильтровали через небольшую колонку с силикагелем и упаривали. Остаток растворяли в абс. эфире и раствор пропускали еще раз через небольшую колонку с силикагелем и упаривали. Остатки растворителя удаляли в вакууме масляного насоса. Выход хроматографически однородного кетона (VI) 2,25 г (96,0%), сироп, $[\alpha]_D^{21} -104,6^{\circ}$ (с 10,5). $^1\text{H-NMR}$: 4,63–4,76с+дк (2H, H1, H5, $J_{5,4}$ 1,8), 6,02д (1H, H3, $J_{3,4}$ 5,8), 2,52–2,66м (1H, H4), 1,28д (3H, H6, $J_{6,5}$ 6,5), 3,48с (3H, OCH_3), 1,07д (3H, $\text{CH}_3\text{-C4}$, $J_{\text{CH}_3,4}$ 7,0), 7,40–8,13м (5H, PhCO). $^{13}\text{C-NMR}$: 101,4 (C1), 196,7 (C2), 75,7 (C3), 43,7 (C4), 67,0 (C5), 17,3 (C6), 55,3 (OCH_3), 6,3 ($\text{CH}_3\text{-C4}$), 158,3 (PhCO), 135,5; 130,4; 130,0 (PhCO).

Метил-2,4,6-тридезокси-3-О-бензоил-4-С-метил-2-С-метилена-α-Л-липсо-гексопиранозид (VII). К суспензии 2,43 г (6,82 ммоль) трифенилметилфосфонийбромида в 50 мл абс. бензола прибавляли 6,2 мл (6,50 ммоль) 1,05 н. раствора бутиллития в гексане. Смесь перемешивали 10 мин, нагревали до кипения и при интенсивном перемешивании быстро добавляли раствор 1,72 г (6,20 ммоль) кетона (VI) в 5 мл абс. бензола. В этих условиях реакционную смесь выдерживали 10 мин, затем охлаждали до $30\text{--}40^{\circ}\text{C}$ и добавляли 1,0 мл ацетона для разложения остатков иланда. Раствор фильтровали через небольшой слой силикагеля, упаривали, осадок хроматографировали на колонке в системе гексан – этилацетат (2:1). Выход метиленового производного (VII) 1,28 г (74,9%), сироп, R_f 0,46 (гексан – этилацетат, 2:1), $[\alpha]_D^{22} -149,1^{\circ}$ (с 6,6). $^1\text{H-NMR}$: 5,00с (1H, H1), 6,02ддд (1H, H3, $J_{3,4}$ 4,8), 2,22м (1H, H4), 3,39дк (1H, H5, $J_{5,4}$ 2,0), 1,21д (3H, H6, $J_{6,5}$ 6,5), 3,40с (3H, OCH_3), 0,92д (3H, $\text{CH}_3\text{-C4}$, $J_{\text{CH}_3,4}$ 6,8), 5,20д (1H, $\text{CH}_2\text{H}_b=\text{C2}$, $J_{\text{H}_b,3}$ 2,3), 5,17д (1H, $\text{CH}_2\text{H}_b=\text{C2}$, $J_{\text{H}_a,3}$ 2,5), 7,40–8,17м (5H, PhCO). $^{13}\text{C-NMR}$: 103,0 (C1), 140,0 (C2), 73,0 (C3), 39,7 (C4), 66,8 (C5), 17,8 (C6), 54,4 (OCH_3), 5,1 ($\text{CH}_3\text{-C4}$), 165,2 (PhCO), 131,1; 129,7; 128,6 (PhCO), 110,6 ($\text{CH}_2=\text{C2}$).

Метил-2,4,6-тридезокси-3-О-бензоил-2,4-С-диметил-α-Л-гало-гексопиранозид (VIII). К раствору 0,40 г (1,45 ммоль) метиленового производного (VII) в 30 мл бензола добавляли избыток никеля Реня, гидрировали 2 ч в атмосфере водорода при 45°C . Окончание реакции определяли ТСХ. Раствор фильтровали через слой силикагеля, упаривали, остаток хроматографировали в системе гексан – эфир, 1:2. Выход (VIII) 0,37 г (92,0%), сироп, R_f 0,30 (гексан – эфир, 5:2), $[\alpha]_D^{24} -59,9^{\circ}$ (с 9,0). $^1\text{H-NMR}$: 4,59д (1H, H1, $J_{1,2}$ 3,5), 2,10–2,20 (2H, H2, H4), 5,53дд (1H, H3, $J_{2,3}=J_{3,4}$ 5,0), 4,18дк (1H, H5, $J_{5,4}$ 4,0), 1,28д (3H, H6, $J_{6,5}$ 6,8), 3,40с (3H, OCH_3), 1,02д (3H, $\text{CH}_3\text{-C4}$, $J_{\text{CH}_3,4}$

* Звездочками отмечены сигналы, отнесение которых может быть обратным.

7,4), 1,12д (3Н, CH_3-C_2 , $J_{\text{CH}_3, 2}$ 7,4), 7,40–8,12м (5Н, PhCO). ^{13}C -ЯМР: 102,5 (C1), 37,4 (C2), 73,3 (C3), 36,8 (C4), 67,3 (C5), 17,1 (C6), 10,0 (CH_3-C_4), 13,3 (CH_3-C_2), 55,0 (OCH_3), 165,8 (PhCO), 132,9; 129,6; 128,5 (PhCO).

Метил-4,6-дидезокси-3-О-тригил-4-С-метил- α -L-гало-гексопиранозид (X) и метил-4,6-дидезокси-2-О-тригил-4-С-метил- α -L-гало-гексопиранозид (IX). К раствору 1,08 г (6,14 ммоль) диола (II) в 50 мл абс. хлористого метилена прибавляли 0,90 мл (6,82 ммоль) абс. коллидина. Раствор охлаждали до 0°С и порциями добавляли 2,31 г (6,75 ммоль) перхлората тритилия за 20 мин. Раствор перемешивали 5 мин при 0°С, затем нагревали до 20°С. Реакционную смесь перенесли в делительную воронку, добавляли 20 мл хлористого метилена, промывали водой (3×30 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, упаривали. Остаток хроматографировали на колонке в системе бензол – эфир, 4 : 1. Выделили 2,06 г (80,3%) 3-О-тригил-производного (X) и 0,42 г (16,3%) производного (IX).

Соединение (X): R_f 0,36 (бензол – эфир, 3 : 1), сироп, $[\alpha]_D^{25} -59,3^\circ$ (с 3,5).

^1H -ЯМР: 4,46с (1Н, Н1), 2,95д (1Н, Н2, $J_{2,3}$ 3,6), 3,93дд (1Н, Н3, $J_{3,4}$ 5,3), 1,18–1,34м+д (4Н, Н4, Н6), 3,69дк (1Н, Н5, $J_{5,4}$ 2,3, $J_{5,6}$ 6,8), 3,11с (3Н, OCH_3), 1,03д (3Н, CH_3-C_4 , $J_{\text{CH}_3, 4}$ 6,5), 2,30уш.с (1Н, ОН), 7,18–7,60м (15Н, Ph_3C). ^{13}C -ЯМР: 101,5 (C1), 68,9 (C2), 70,9 (C3), 37,7 (C4), 65,3 (C5), 18,0 (C6), 54,3 (OCH_3), 8,0 (CH_3-C_4), 87,5 (Ph_3C), 144,5; 128,6; 127,8; 127,1 (Ph_3C).

Соединение (IX): т. пл. 122–123°С (гексан – эфир), R_f 0,41 (бензол – эфир, 3 : 1), $[\alpha]_D^{25} +51,9^\circ$ (с 3,7). ^1H -ЯМР: 4,12уш.с (1Н, Н1), 3,45дд (1Н, Н2, $J_{2,1}$ 1,0, $J_{2,3}$ 4,0), 3,72ддд (1Н, Н3), 1,83м (1Н, Н4), 3,88дк (1Н, Н5, $J_{5,4}$ 2,5), 1,24д (3Н, Н6, $J_{6,5}$ 6,9), 2,98с (3Н, OCH_3), 1,31д (3Н, CH_3-C_4 , $J_{\text{CH}_3, 4}$ 7,5), 2,29д (1Н, ОН, $J_{\text{OH}, 3}$ 9,9), 7,15–7,48м (15Н, Ph_3C). ^{13}C -ЯМР: 99,7 (C1), 72,8 (C2), 68,1 (C3), 38,5 (C4), 65,8 (C5), 18,0 (C6), 8,0 (CH_3-C_4), 54,5 (OCH_3), 89,0 (Ph_3C), 144,5; 129,0; 127,8; 127,2 (Ph_3C).

Метил-4,6-дидезокси-3-О-тригил-4-С-метил- α -L-ликсо-гексопираноз-2-улоза (XI). К раствору 0,92 г (2,2 ммоль) тритилового эфира (X) в 50 мл абс. хлористого метилена при перемешивании порциями добавляли 1,0 г (4,64 ммоль) хлорхромата пиридиния за 10 мин. Реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали при перемешивании 2 ч. Нагревание прекращали, раствор охлаждали до 20°С, добавляли 50 мл абс. эфира. После выпадения осадка соединений хрома раствор декантировали. Осадок промывали эфиром, объединенный раствор фильтровали через слой силикагеля, упаривали. Остаток снова растворяли в эфире, фильтровали через небольшую колонку с силикагелем, упаривали. Остатки растворителя удаляли в вакууме. Выход кетона (XI) 0,86 г (93,9%), т. пл. 157–158°С (эфир – гексан), R_f 0,58 (хлороформ), $[\alpha]_D^{25} -48,8^\circ$ (с 5,2). Найдено, %: С77,90; Н6,84. Вычислено, %: С78,00; Н6,78. ^1H -ЯМР: 4,42с (1Н, Н1), 4,79д (1Н, Н3, $J_{3,4}$ 5,6), 0,92–1,08м+д (4Н, Н4+Н6), 4,12дд (1Н, Н5, $J_{5,4}$ 1,8, $J_{5,6}$ 6,5), 3,27с (3Н, OCH_3), 0,82д (3Н, CH_3-C_4 , $J_{\text{CH}_3, 4}$ 7,0), 7,18–7,58м (15Н, Ph_3C). ^{13}C -ЯМР: 102,0 (C1), 200,2 (C2), 76,5 (C3), 45,4 (C4), 67,3 (C5), 17,2 (C6), 5,7 (CH_3-C_4), 54,9 (OCH_3), 87,8 (Ph_3C), 144,3; 128,8; 127,9; 127,8; 127,1 (Ph_3C).

Метил-2,4,6-тридезокси-3-О-тригил-4-С-метил-2-С-метил- α -L-ликсо-гексопиранозид (XII). К суспензии 3,22 г (9,29 ммоль) трифенилметилфосфинийбромида в 100 мл абс. бензола прибавляли 5,6 мл (9,18 ммоль) 1,64 н. раствора бутиллития в гексане. Смесь перемешивали 10 мин, нагревали до кипения и при перемешивании в течение 1 мин прибавляли раствор 3,22 г (7,74 ммоль) кетона (XI) в 15 мл абс. бензола. Смесь перемешивали при кипении 5 мин, раствор охлаждали до 20°С и добавляли 5 мл абс. ацетона для разложения избытка фосфорана. Раствор фильтровали через небольшую колонку с силикагелем, фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали на колонке в системе бензол – эфир, 2 : 1. Выход метилевого производного (XII) 2,85 г (88,9%), т. пл. 96,5–97,5°С (эфир – гексан), $[\alpha]_D^{25} -43,3^\circ$ (с 4,6), R_f 0,38 (гексан). ^1H -ЯМР: 4,81с (1Н, Н1), 4,60ддд (1Н, Н3, $J_{3,4}$ 4,7), 0,35м (1Н, Н4), 3,75дд (1Н, Н5, $J_{5,4}$ 2,0, $J_{5,6}$ 6,5), 3,20с (3Н, OCH_3), 0,83д (3Н, Н6), 0,65д (3Н, CH_3-C_4 , $J_{\text{CH}_3, 4}$ 7,0), 5,56дд (1Н, $\text{CH}_a\text{H}_b=\text{C}_2$, $J_{\text{gem}}=J_{\text{H}_a, 3}$ 2,0), 5,17дд (1Н, $\text{CH}_a\text{H}_b=\text{C}_2$, $J_{\text{H}_b, 3}$ 2,0), 7,57–7,13м (15Н, Ph_3C). ^{13}C -ЯМР: 103,6 (C1), 142,9 (C2), 72,8 (C3), 40,4 (C4), 67,0 (C5), 17,9 (C6), 54,0 (OCH_3), 4,8 (CH_3-C_4), 87,6 (Ph_3C), 145,1; 128,8; 127,7; 127,0 (Ph_3C), 111,8 ($\text{CH}_2=\text{C}_2$).

Метил-2,4,6-тридезокси-3-О-тригил-4-С-метил-2-С-гидроксиметил- α -L-гало-гексопиранозид (XIII). Раствор 2,43 г (5,87 ммоль) метилевого производного (XII) в 150 мл абс. тетрагидрофурана охлаждали до 0°С и при этой температуре в течение 3 ч насыщали дибораном (5–10-кратный избыток), полученным из NaBH_4 и I_2 по методике [6]. Реакционную смесь оставляли на 14 ч при 20°С (контроль за полнотой протекания реакции возможен по ТСХ – исчезновение исходного, алкилбораны на старте), затем охлаждали до 0°С, добавляли несколько миллилитров водного тетрагидрофурана (1 : 1) для разложения избытка диборана, раствор 2 н. NaOH (~14 мл) и сразу же ~7 мл 30% H_2O_2 . Смесь перемешивали при 0°С еще 2 ч, концентрировали, добавляли 100 мл хлороформа. Хлороформный экстракт промывали водой (2×30 мл), раствором FeSO_4 , снова водой (2×30 мл), сушили над MgSO_4 , упаривали. Остаток хроматографировали на колонке в системе бензол – эфир, 1 : 1. Получили 1,96 г (77,3%) производного (XIII), сироп, $[\alpha]_D^{25} -38,6^\circ$ (с 3,4). ^1H -ЯМР: 4,49с (1Н, Н1), 1,20–1,04 (2Н, Н2, Н4), 4,17дд (1Н, Н3, $J_{3,4}=J_{3,2}$ 6,0), 3,75–3,55 (2Н, 5Н, $J_{5,4}$ 2,8, $J_{5,6}$ 6,5+ $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$, $J_{\text{gem}}=$

$=J_{H_{a,2}}$ 11,0), 4,12–4,03дд (1H, CH_2CH_2OH , $J_{H_{b,2}}$ 4,0), 0,96д+д (6H, $H_6+CH_3-C_4$, $J_{CH_3,4}=J_{6,5}$ 6,5), 3,15с (3H, OCH_3), 7,63–7,13м (15H, Ph_3C), 1,70м (1H, CH_2OH). ^{13}C -ЯМР: 100,9 (C1), 46,5 (C2), 70,8 (C3), 37,9 (C4), 65,0 (C5), 17,9 (C6), 7,63 ($\overline{CH_3-C_4}$), 61,5 (CH_2OH-C_2), 54,3 (OCH_3), 87,5 (Ph_3C), 144,9; 128,9; 127,8; 127,1 (Ph_3C).

Метил-2,4,6-тридезоксис-3-О-тригил-4-С-метил-2-С-ацетоксиметил- α -L-галактопиранозид (XIV). К раствору 0,10 г (0,23 ммоль) спирта (XIII) в 1 мл. абс. пиридина прибавляли 0,5 мл уксусного ангидрида. Смесь оставляли на ~14 ч при 20° С. Избыток уксусного ангидрида разлагали метанолом, реакционную смесь несколько раз упаривали в вакууме водоструйного насоса с толуолом, остатки растворителей удаляли в вакууме масляного насоса. Выход количественный. 1H -ЯМР: 4,44с (1H, H1), 1,36м (1H, H2), 4,18–4,07 (2H, дд H3, $J_{3,2}=J_{3,4}$ 6,0+СД), $J_{gem}=J_{H_{a,2}}$ 11,0), 3,66дк (1H, H5, $J_{3,4}$ 2,7, $J_{5,6}$ 7,0), 1,01–0,89 (7H, д CH_3-C_4 , $\overline{J_{CH_3,4}}$ 7,0+д CH_3-C_5+m 4H), 3,15с (3H, OCH_3), 4,60–4,51дд (1H, CH_2OH , $J_{H_{b,2}}$ 3,0), 2,00с (3H, OAc), 7,56–7,19м (15H, Ph_3C).

Этилендитиоацеталь-2,4,6-тридезоксис-2,6-оксиметил-4-С-метил-L-галактоза (XV). 0,87 г (2,01 ммоль) спирта (XIII) растворяли в 8 мл этандитиола. Раствор охлаждали до 0° С и добавляли 0,1 г безводного $ZnCl_2$. После растворения $ZnCl_2$ смесь выдерживали 2 ч при 0° С, осторожно добавляли 1 мл триэтиламина и упаривали с толуолом. Остаток хроматографировали на колонке в системе бензол – эфир – метанол, 10 : 10 : 1.

Выход тиоацетала (XV) 0,46 г (90,2%), $[\alpha]_D^{23}$ –21,2° (с 1,5), сироп, R_f 0,41 (бензол – эфир – метанол, 10 : 10 : 1). 1H -ЯМР: 5,06д (1H, H1, $J_{1,2}$ 4,0), 4,23–4,04 (3H), 4,00–3,83 (2H, CH_2OH , 2OH), 3,40–3,12 (6H, 4H этилендитиоацетала+H3, H5), 2,17м (1H, H2), 1,98м (1H, H4), 1,22д (3H, H6, $J_{6,5}$ 6,8), 0,94д (3H, CH_3-C_4 , $J_{CH_3,4}$ 7,3). ^{13}C -ЯМР: 47,2 (C1), 52,4 (C2), 76,7 (C3), 39,8 (C4), 69,3 (C5), 19,6 (C6), 11,8 (CH_3-C_4), 63,6 (CH_2OH-C_2), 39,0; 38,2 ($-CH_2-CH_2-$ тиоацетального цикла).

2,4,6-Тридезоксис-4,6-С-диметил-L-дульцит (XVI). 0,30 г (1,2 ммоль) тиоацетала (XV) перемешивали с избытком пикеля Ренея в 50 мл метанола при 20° С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через небольшую колонку с силикагелем, упаривали. Остаток растворяли в хлороформе, фильтровали еще раз, упаривали. Остаток хроматографировали на колонке в системе бензол – эфир – $MeOH$, 10 : 10 : 1.

Выход полиола (XVI) 0,18 г (93,8%), сироп, $[\alpha]_D^{23}$ –19,6° (с 1,4), R_f 0,22 (бензол – эфир – метанол, 10 : 10 : 1). 1H -ЯМР: 4,30–4,00 (4H, 3OH, H5), 3,97–3,84 (1H, H3), 3,75–3,55 (2H, CH_2OH), 1,88–1,66 (2H, H2, H4), 1,22д (3H, H6, $J_{6,5}$ 6,8), 0,91д (3H, CH_3-C_2 , $J_{CH_3,2}$ 7,1), 0,77д (3H, CH_3-C_4 , $J_{CH_3,4}$ 7,1). ^{13}C -ЯМР: 67,8 (C1), 36,6 (C2), 70,9 (C3), 70,9 (C5), 40,4 (C4), 18,4 (C6), 12,3 (CH_3-C_2), 9,0 (CH_3-C_4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Романович А. Ю., Чижов О. С., Свиридов А. Ф. // Биооргани. химия. 1987. Т. 13. № 12. С. 1672–1667.
2. Романович А. Ю., Чижов О. С., Свиридов А. Ф. // Биооргани. химия. 1987. Т. 13. № 12. С. 1678–1680.
3. Corey E. J., Sagys J. W. // Tetrahedron Lett. 1975. № 31. P. 2647–2650.
4. Betanely V. I., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1979. V. 76. P. 252–256.
5. Wander J. D., Horton D. // Adv. Carbohydr. Chem. 1967. V. 32. P. 15–123.
6. Biswas K. M., Jackson A. H. // J. Chem. Soc. (C). 1970. P. 1667–1674.

Поступила в редакцию
25.1.1988

SYNTHETIC STUDIES IN THE SERIES OF POLYENE MACROLIDE ANTIBIOTICS. 4. SYNTHESIS OF METHYL 2,4,6-TRIDEOXY-3-O-BENZOYL-2,4-DI-C- METHYL- α -L-TALOHEXOPYRANOSIDES AND 2,4,6-TRIDEOXY- 2,4-DI-C-METHYL-L-GALACTITOL, STEREOISOMERS OF THE C33–C38 FRAGMENT OF AMPHOTHERICIN B

ROMANOVICH A. Yu., CHIZHOV O. S., SVIRIDOV A. F.

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

Synthesis of methyl 2,4,6-trideoxy-3-O-benzoyl-2,4-di-C-methyl- α -L-talohexopyranoside and 2,4,6-trideoxy-2,4-di-C-methyl-L-galactitol, stereoisomers of the C33–C38 fragment of amphotericin B, is described.