



УДК 577.182.66'17

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В РЯДУ ПОЛИЕНОВЫХ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ****5*. СИНТЕЗ МЕТИЛ-2,4,6-ТРИДЕЗОКСИ-2,4-ДИ-С-МЕТИЛ- α -L-глюко-ГЕКСОПИРАНОЗИДА И МЕТИЛ-2,4,6-ТРИДЕЗОКСИ-2,4-ДИ-С-МЕТИЛ- α -L-манно-ГЕКСОПИРАНОЗИИ А — 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 глюко- и манно-стереоизомеров фрагмента С33—С38 амфотерицина В.

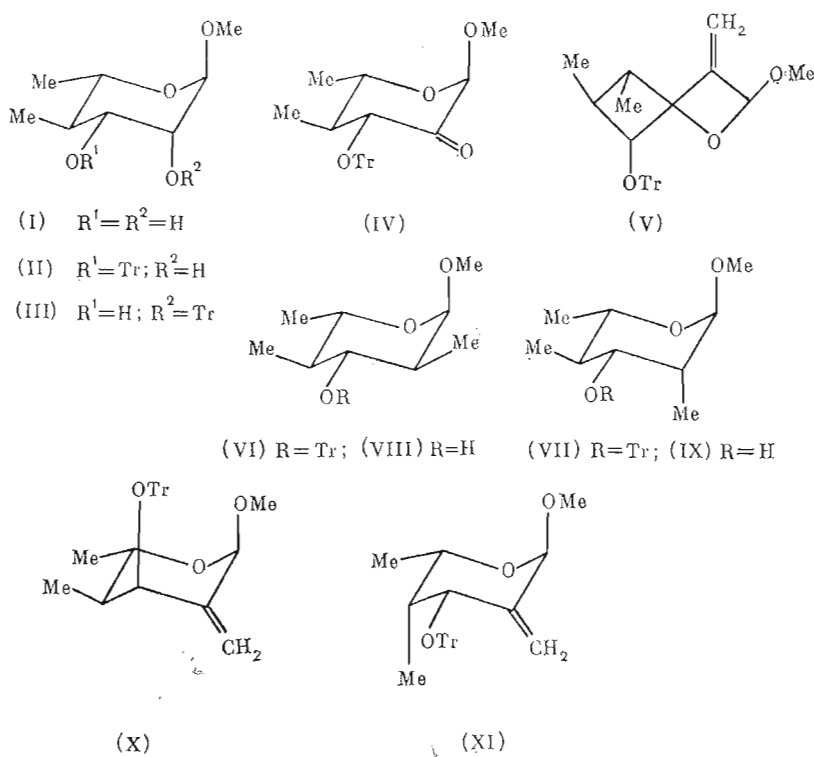
В предыдущих сообщениях этой серии [1, 2] был описан синтез диола (I), конфигурация центров С4 и С5 в котором полностью соответствует центрам С36 и С37 в амфотерицине В. Следующая задача при переходе от соединения (I) к фрагменту С33—С38 амфотерицина В состоит в замене гидроксильной группы при С2 на метильную с сохранением конфигурации. Такое превращение было осуществлено нами на примере метил-4,6-дидезоксиг-4-С-метил- α -L-гало-гексопиранозида — эписмера соединения (I) по С4 [3] — путем избирательной защиты экваториального гидроксила при С3, последующего окисления гидроксила при С2 в карбонил, превращения полученного таким способом кетона в метиленовое производное по реакции Виттига и гидрирования или гидроборирования метиленового производного.

Для реализации этого плана на диоле (I) его обрабатывали перхлоратом тритилия в присутствии эквимольного количества коллидина в абс. хлористом метиле [4] и выделили в качестве основного продукта 3-тритиловый эфир (II) с выходом ~84%; 2-тритиловый эфир (III) получен с выходом 14%. Сравнительный анализ спектров ЯМР тритиловых эфиров (II) и (III) позволяет однозначно определить структуры этих соединений. В ^1H -ЯМР-спектре 3-тритилового эфира (II) константа спин-спинового взаимодействия $J_{\text{OH, H}} = 5,0$ Гц относится к H2, а в 2-тритиловом эфире (III) $J_{\text{OH, H}} = 10,5$ Гц относится к H3. Окисление 3-тритилового эфира (II) хромовым ангидридом в пиридине по Саретту [5] проходило гладко и практически количественно дало кетон (IV). В его ^1H -ЯМР-спектре исчез сигнал H2, а в ^{13}C -ЯМР-спектре появился сигнал карбонильного углерода при 201,4 м. д. Обработка кетона (IV) метилентрифенилфосфораном по реакции Виттига привела с высоким выходом к метиленовому производному (V), в ^1H -ЯМР-спектре которого появились сигналы метиленовых протонов при 5,25 и 4,98 м. д. соответственно, а в ^{13}C -ЯМР-спектре исчез сигнал карбонильного углерода и появились сигналы углеродов двойной связи при 141,3 и 113,3 м. д.

Однако константа спин-спинового взаимодействия $J_{3,4} = 1,8$ Гц (вместо ожидаемых 8—10 Гц) позволяла предполагать, что либо полученное метиленовое производное существует преимущественно в *twist*-конформации (V), либо в условиях реакции Виттига происходит эимеризация по С3 и получается метиленовое производное (X), в котором заместитель при С3 имеет аксиальную ориентацию. Дальнейшие опыты (см. ниже) показали правильность первого предположения.

* Сообщение 4 см. [1].

Попытки гидроборирования этого соединения, гидрирование на никеле Ренея и гомогенное гидрирование с катализатором Вилкинсона в различных условиях не привели к желаемому результату: выделенные с низким выходом продукты реакций представляли собой сложные смеси и не содержали, судя по их ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектрам, метоксильные группы, что свидетельствовало о глубокой деструкции. Только при гидрировании на 5% Pd на угле [6] удалось выделить с низким выходом (~36%) смесь *C*-метильных производных (VIII) и (IX) в соотношении 1:1 (по ^1H -ЯМР-спектру). Константы спин-спинового взаимодействия ($J_{3,4}=10,5$; $J_{3,2}=5,0$ Гц для (IX) и $J_{3,4}=J_{3,2}=10,5$ Гц для (VIII)) показывают, что получена смесь *глюко*- (VIII) и *манно*- (IX) изомеров фрагмента С33–С38 амфотерицина В. Длительное восстановление метиленового производного (V) диимидом в метаноле [7] дало смесь производных (VI) и (VII) с выходом 84%. Соотношение *глюко*- и *манно*-изомеров, определенное по ^1H -ЯМР-спектру, составило 4:1. Этот результат, а также результат гидрирования на 5% Pd позволяют отбросить предположение об эпитермизации на С3 в условиях реакции Виттига. Если бы эпитермизация действительно имела место, должна была бы образоваться смесь *алло*- и *альтро*-изомеров, ни один из которых не содержал бы в своем ^1H -ЯМР-спектре триплета H3 с $J_{2,3}=J_{3,4}=10$ Гц. Метиленовое производное (V) существует в сильно искаженной конформации (*твист*-форма).



Различия в конформациях и поведении при гидрировании и гидроборировании метиленового производного (V) и его *L*-ликсо-изомера (XI), описанного в сообщении [4], представляют значительный интерес, но, поскольку использованная схема не дает реальных шансов на синтез искомого фрагмента амфотерицина В (необходимые для дальнейшей работы *манно*-изомеры (VIII) или (IX) удалось получить только с 17% выходом в виде трудноразделяемой смеси с *глюко*-изомером), мы не исследовали этот вопрос более подробно. Новый подход к решению этой задачи будет предметом следующего сообщения.

Экспериментальная часть

Приборы и оборудование для получения аналитических характеристик описаны в сообщении [1]. Реакции при получении соединений (II)–(V) проводили в атмосфере аргона.

Метил-4,6-дидезокси-3-О-тригил-4-С-метил-α-L-манно-гексопиранозид (II). Метил-4,6-дидезокси-2-О-тригил-4-С-метил-α-L-манно-гексопиранозид (III). К раствору 1,62 г (9,20 ммоль) диола (I) в 7,5 мл абс. хлористого метилена прибавляли 1,46 мл (11,05 ммоль) абс. коллидина. Смесь охлаждали до 0° С и порциями добавляли 3,48 г (10,16 ммоль) перхлората тритилия (~25 мин), следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 5° С. Реакционную смесь перемешивали еще 10 мин при 0° С, затем нагревали до 20° С. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, добавляли 30 мл хлористого метилена, промывали водой (3×40 мл). Органический слой сушили сульфатом магния, упаривали. Остаток хроматографировали на колонке в системе бензол – этилацетат, 5 : 1. Выделяли 3,22 г (83,7%) соединения (II) и 0,55 г (14,3%) соединения (III).

Соединение (III): т. пл. 158–159° С (бензол), R_f 0,56 (бензол – этилацетат, 4 : 1); $[\alpha]_D^{25} +49,3^\circ$ (с 2,2). $^1\text{H-NMR}$: 4,18д (1Н, Н1, $J_{1,2}$ 1,8); 3,50–3,25 (3Н, Н2, Н5, Н3; $J_{2,3}$ 4,0; $J_{3,4}$ 10,0; $J_{3,4}$ 10,5); 3,04с (3Н, OCH_3); 1,90м (1Н, Н4); 1,75д (1Н, ОН; $J_{\text{ОН},3}$ 10,5); 1,33д (3Н, Н6, $J_{6,5}$ 6,0); 0,98д (3Н, $\text{CH}_3\text{—C}_4$, $J_{\text{CH}_3,4}$ 6,7); 7,10–7,18м (15Н, Ph_3C). $^{13}\text{C-NMR}$: 99,7 (С1); 72,2 (С2); 70,7 (С3); 41,2 (С4); 69,7 (С5); 19,3 (С6); 13,3 ($\text{CH}_3\text{—C}_4$); 54,7 (OCH_3); 144,9; 129,2; 128,1; 127,5 (Ph_3C); 88,15 (Ph_3C).

Соединение (II): сироп, R_f 0,36 (бензол – этилацетат, 4 : 1), $[\alpha]_D^{25} -16,0^\circ$ (с 2,7). $^1\text{H-NMR}$: 4,50д (1Н, Н1, $J_{1,2}$ 2,3); 3,41м (1Н, Н2); 3,49дд (1Н, Н3, $J_{2,3}$ 3,0; $J_{3,4}$ 10,2); 1,87м (1Н, Н4); 3,28–3,13с+дк (4Н, Н5, OCH_3 , $J_{5,4}$ 10,5); 1,14д (3Н, Н6, $J_{6,5}$ 6,4); 0,50д (3Н, $\text{CH}_3\text{—C}_4$, $J_{\text{CH}_3,4}$ 7,0); 2,35д (ОН, $J_{\text{ОН},2}$ 5,0); 7,55–7,18м (15Н, Ph_3C). $^{13}\text{C-NMR}$: 101,3 (С1); 68,3 (С2); 73,9 (С3); 38,0 (С4); 67,0 (С5); 19,3 (С6); 13,6 ($\text{CH}_3\text{—C}_4$); 54,8 (OCH_3); 144,9; 129,3; 127,7; 127,2 (Ph_3C); 87,4 (Ph_3C).

Метил-4,6-дидезокси-3-О-тригил-4-С-метил-α-L-арабино-гексопиранозид - 2 - улоза (IV). К раствору 3,08 мл (38,20 ммоль) абс. пиридина в 60 мл абс. хлористого метилена при интенсивном перемешивании и 20° С порциями добавляли 1,91 г (19,10 ммоль) хромового ангидрида. Реакционную смесь перемешивали еще 20 мин и прибавляли раствор 1,33 г (3,18 ммоль) 3-тригилевого эфира (II) в 15 мл абс. хлористого метилена. Через 6 ч реакционную смесь переливали в стакан и добавляли абс. эфир (2–3 объема реакционного раствора) до тех пор, пока не прекращалось выпадение темно-коричневого осадка хромовых соединений. Осадку давали отстояться (~1 ч), раствор декантировали, фильтровали через небольшой слой силикагеля, упаривали. Остаток хроматографировали на колонке в системе бензол – этилацетат (6 : 1). Выход кетона (IV) 1,77 г (93,2%), т. пл. 114–115° С (гексан – эфир), R_f 0,48 (гексан – этилацетат, 5 : 1); $[\alpha]_D^{26} -14,1^\circ$ (с 4,1). $^1\text{H-NMR}$: 4,43с (1Н, Н1); 4,21д (1Н, Н3, $J_{3,4}$ 10,0); 2,08м (1Н, Н4); 3,69дк (1Н, Н5, $J_{5,4}$ 10,0); 1,20д (3Н, Н6, $J_{6,5}$ 6,5); 0,90д (3Н, $\text{CH}_3\text{—C}_4$, $J_{\text{CH}_3,4}$ 6,8); 3,22с (3Н, OCH_3); 7,53–7,18м (15Н, Ph_3C). $^{13}\text{C-NMR}$: 101,7 (С1); 201,4 (С2); 78,1 (С3); 49,9 (С4); 70,5 (С5); 18,8 (С6); 15,3 ($\text{CH}_3\text{—C}_4$); 54,8 (OCH_3); 88,4 (Ph_3C); 144,2; 129,5; 127,8; 127,4; 127,1 (Ph_3C). Найдено, %: С 77,80; Н 6,90. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 77,86; Н 6,77.

Метил-2,4,6-тридезокси-3-О-тригил-4-С-метил-2-С-метил-α-L-арабино-гексопиранозид (V). К суспензии 1,45 г (4,06 ммоль) трифенилметилфосфонийбромид в 30 мл абс. бензола прибавляли 9,8 мл (3,91 ммоль) 0,4 н. раствора бутиллития в гексане. Смесь перемешивали 10 мин, нагревали до кипения и в течение 1 мин прибавляли раствор 0,84 г (2,02 ммоль) кетона (IV) в 5 мл абс. бензола. Реакционную смесь перемешивали при кипении 25 мин, охлаждали до 20° С и прибавляли 1,5 мл абс. ацетона для разложения избытка илпда. Реакционную смесь разбавляли равным объемом сухого эфира, фильтровали через небольшой слой силикагеля, фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали на колонке в системе гексан – эфир, 5 : 2. Выход метилового производного (V) 0,75 г (89,7%), т. пл. 80,0–81,5° С (гексан – эфир); R_f 0,38 (гексан – этилацетат, 6 : 1); $[\alpha]_D^{22} -60,8^\circ$ (с 4,3). $^1\text{H-NMR}$: 4,57дд (1Н, Н1, $J_{1,н_2}=J_{1,н_3}$ 1,8; $J_{1,3}$ 0,8); 3,80м (1Н, Н3); 1,58ддк (1Н, Н4, $J_{4,3}$ 1,8; $J_{4,5}$ 9,5); 3,16ддк (1Н, Н5, $J_{5,3}$ 0,6); 1,18д (3Н, Н6, $J_{6,5}$ 6,5); 0,49д (3Н, $\text{CH}_3\text{—C}_4$, $J_{\text{CH}_3,4}$ 7,1); 3,42с (3Н, OCH_3); 5,25ддд (1Н, $\text{CH}_2\text{H}_b=\text{C}_2$, $J_{н_2,н_3}=J_{н_2,1}=J_{н_2,3}$ 0,7); 4,98ддд (1Н, $\text{CH}_2\text{H}_b=\text{C}_2$, $J_{н_3,н_2}=J_{н_3,1}$); 7,55–7,17м (15Н, Ph_3C). $^{13}\text{C-NMR}$: 99,7 (С1); 143,1 (С2); 79,1 (С3); 46,2 (С4); 70,8 (С5); 13,0 ($\text{CH}_3\text{—C}_4$); 20,0 (С6); 15,2 ($\text{CH}_3\text{—C}_4$); 113,3 ($\text{CH}_2=\text{C}_2$); 145,3; 129,3; 127,8; 128,0 (Ph_3C); 87,4 (Ph_3C).

Метил-2,4,6-тридезокси-3-О-тригил-2,4-С-диметил-α-L-глюко-гексопиранозид (VI) и метил-2,4,6-тридезокси-3-О-тригил-2,4-С-диметил-α-L-манно-гексопиранозид (VII). К раствору 0,13 г (0,31 ммоль) метилевого производного (V) в 5 мл метанола, содержащему 1,0 г 85% гидразингидрата, в течение 8 ч при 20° С прибавляли 1 мл 35% перекиси водорода. Реакционный раствор выдерживали еще 6 ч при 20° С, разбавляли равным объемом воды и экстрагировали хлороформом (3×5 мл). Хлороформный экстракт промывали водой, сульфатом железа, снова водой и сушили сульфатом магния. После упаривания остаток хроматографировали на колонке в системе гексан – эфир, 5 : 2.

Выход стереоизомеров (VI), (VII) 0,11 г (84,2%).

Соотношение (VI) : (VII) (4 : 1) определяли из ^1H -ЯМР-спектра, R_f 0,5 (гексан – эфир, 5 : 2) (одно пятно), ^1H -ЯМР: 7,55–7,14м (Ph₃C); 4,47д (H1*, $J_{1,2}$ 3,6); 4,42д (H1, $J_{1,2}$ 3,5); 3,29–3,16 (H5, OCH₃*, H*5, H*3); 3,11с (OCH₃); 2,95дд (3H, $J_{3,2}=J_{3,4}$ 8); 1,99м (H2); 1,76–1,53 (H4, H*4, H*2); 1,18–1,08 (H6, H*6); 0,70–0,57 (CH₃–C4, CH₃–C2, CH₃*–C2*, CH₃*–C4*). ^{13}C -ЯМР: 104,1 (C*1); 102,8 (C1); 78,2 (C3); 74,8 (C*3); 70,3 (C*5); 68,9 (C5); 54,7 (OCH₃, OC*H3); 45,2 (C4); 42,5 (C2); 38,6 (C*4); 36,8 (C*2); 19,7 (C6); 19,6 (C*6); 15,7 (CH₃–C2); 15,0 (CH₃–C2); 14,1 (CH₃*–C2*); 13,0 (CH₃*–C4*).

Метил-2,4,6-тридеокси-2,4-С-диметил-α-L-манно-гексопиранозид (VIII) и метил-2,4,6-тридеокси-2,4-С-диметил-α-L-манно-гексопиранозид (IX). 0,10 г (0,24 ммоль) метилового производного (V) растворяли в 5 мл метанола, раствор охлаждали до 0° С и прибавляли 0,10 г 5% Pd на угле. Гидрирование проводили в атмосфере H₂ при интенсивном перемешивании. Температуру медленно поднимали до тех пор, пока не начиналось поглощение водорода (5–8° С). В этих условиях реакционную смесь выдерживали ~4 ч, следя за исчезновением исходного (контроль ТСХ). Раствор декантировали, катализатор промывали метанолом, объединенный метанольный раствор упаривали, остаток хроматографировали на небольшой колонке в системе гексан – эфир, 1 : 1. Выделяли 15 мг (35,7%) смеси (VIII) и (IX) (1 : 1 по ^1H -ЯМР-спектру). R_f 0,18 (гексан – эфир, 1 : 1). ^1H -ЯМР: 4,57–4,51, H1 (VIII) и (IX), $J_{1,2}$ 3,5 (VIII); $J_{1,2}$ 1,5 (IX); 3,73дд, H3 (IX), $J_{3,4}$ 10,5, $J_{3,2}$ 5,0; 3,58–3,40, H5 (VIII) и (IX); 3,33 OCH₃ (VIII) и (IX); 3,27дд, H3 (VIII), $J_{3,4}=J_{3,2}=10,5$; 2,08м, H2 (IX); 1,76–1,42, H2, H4 (VIII) и H4 (IX); 1,28–0,94 – область дублетов CH₃–C2, CH₃–C4; H6 (VIII) и (IX).

ЛИТЕРАТУРА

1. Романович А. Ю., Чижов О. С., Свиридов А. Ф. // Биооргани. химия, 1987. Т. 13. № 12. С. 1672–1677.
2. Романович А. Ю., Чижов О. С., Свиридов А. Ф. // Биооргани. химия. 1987. Т. 13. № 12. С. 1678–1680.
3. Романович А. Ю., Чижов О. С., Свиридов А. Ф. // Биооргани. химия. 1988. Т. 14. № 8. С. 1103–1108.
4. Betanely V. I., Ovchinnikov M. V., Baskinowsky L. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1979. V. 76. P. 252–256.
5. Gunner S. W., Overend W. G., Williams N. R. // Carbohydr. Res. 1967. V. 4. P. 498–504.
6. Mazingo R. // Org. Syn. Coll. 1955. V. 3. P. 685–690.
7. Mori K., Ohki M., Sato A., Matsui M. // Tetrahedron. 1972. V. 28. № 14. P. 3739–3745.

Поступила в редакцию
25.1.1988

SYNTHETIC STUDIES IN THE SERIES OF POLYENE MACROLIDE ANTIBIOTICS. 5. SYNTHESIS OF METHYL 2,4,6-TRIDEOXY-2,4-DI-C-METHYL-α-L- GLUCOHXOPYRANOSIDE AND METHYL 2,4,6-TRIDEOXY-2,4-DI- C-METHYL-α-L-MANNOHXYRANOSIDE, STEREOISOMERS OF THE C33–C38 FRAGMENT OF AMPHOTERICIN B

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

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

The synthesis of the *gluco*- and *manno*-stereoisomers of amphotericin B is described.

* Звездочкой обозначены сигналы, относящиеся к соединению (VII).