



УДК 577.182.66'17

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В РЯДУ ПОЛИЕНОВЫХ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ6 *. СИНТЕЗ МЕТИЛ-2,4,6-ТРИДЕЗОКСИ-2,4-ДИМЕТИЛ-
α-L-альтро-ГЕКСОПИРАНОЗИДА,
ФРАГМЕНТА С33--С38 АМФОТЕРИЦИНА В

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

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

Описан синтез метил-2,4,6-тридезоксигексопиранозидов, имеющего конфигурацию фрагмента С33--С38 амфотерицина В.

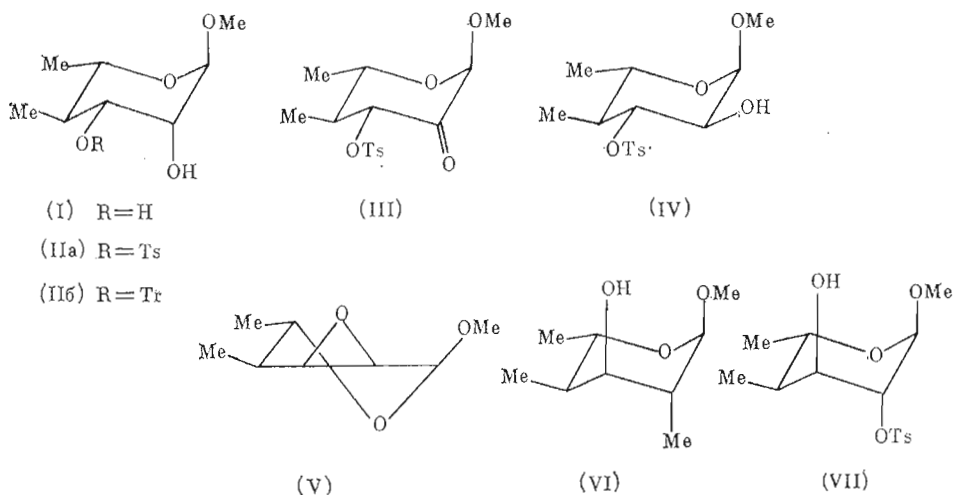
Обнаруженные в предыдущем сообщении [1] особенности в конформации и химическом поведении метил-2,4,6-тридезоксигексопиранозидов делают бесперспективным его использование для синтеза фрагмента С33--С38 амфотерицина В. В связи с этим мы были вынуждены рассмотреть другие пути к целевому алтросиду (VI), в котором метильная группа при С2 и гидроксильная при С3 располагаются *транс*-диаксиально. Такое их расположение наводит на мысль использовать для получения соединения (VI) эпоксид (V), раскрытие которого метил-анионом (или его эквивалентом) сразу дало бы желаемую конфигурацию, поскольку известно, что 2,3-эпоксида моносахаридов реагируют с нуклеофилами преимущественно с образованием диаксиальных продуктов [2]. Для синтеза эпоксида (V) можно было бы использовать монотозилаты (IV) или (VII), имеющие необходимое для замыкания эпоксидного кольца *транс*-расположение тозильной и гидроксильной групп. Тозилат (IV) можно получить из тозилата (IIa) обращением конфигурации при С2, например окислением (IIa) в кетон (III) и последующим его восстановлением каким-либо комплексным гидридом.

На основании результатов, полученных ранее [1], следует ожидать, что атака гидрид-иона по карбонильной группе в кетоне (III) будет происходить преимущественно «снизу» и приведет к спирту (IV). В свою очередь данные работ [1, 3] позволяют надеяться, что экваториальный гидроксил при С3 в диоле (I) будет тозилироваться достаточно селективно, что позволит получить тозилат (IIa) без больших трудностей. Для синтеза тозилата (VII) можно было бы использовать тритильный эфир (IIб) [3]. Его тозилирование, удаление тритильной группы и окисление в соответствующий кетон с последующим восстановлением могло бы привести к продукту (VII) и его эпимеру по С3, однако в этом случае стереохимия восстановления представляется не столь очевидной. Поэтому путь I→IIa→III→IV→V→VI казался более предпочтительным для получения алтросида (VI) и действительно привел к успеху, как описано ниже.

Тозилирование исходного диола (I) дало в качестве единственного продукта с 90% выходом монотозилат (IIa), структура которого подтверждается анализом ¹H- и ¹³C-спектров ЯМР. Положение тозильной группы следует из сдвига сигнала НЗ (4,49 м. д.) в слабое поле. Окисление монотозилата (IIa) хромовым ангидридом в пиридине по Саретту [4] привело к кетону (III), выделенному с выходом 90%. Восстановле-

* Сообщение 5 см. [1].

ние этого кетона свежеприготовленным раствором боргидрида цинка в эфире [5] проходит за 20 мин и с выходом 91% дает смесь эимерных по С2 спиртов (IV) и (IIa) с соотношением 10:1, определенным из ^1H -ЯМР-спектра, в пользу нужного экваториального изомера (IV), для которого $J_{2,1}$ 4,0, $J_{2,3}$ 9,6 по сравнению с $J_{2,1}$ 2,3, $J_{2,3}$ 3,0 для аксиального изомера спирта (IIa). Следует отметить, что использование раствора боргидрида цинка в эфире, хранившегося длительное время, резко снижает стереоселективность реакции.



Обработка смеси тозилатов (IV), (IIa) метилатом натрия в метаноле после хроматографии с высоким выходом дает тало-эпоксид (V), в ^1H -ЯМР-спектре которого отсутствуют сигналы тозильной и гидроксильной группы, а хим. сдвиги сигналов С2 и С3 в ^{13}C -ЯМР-спектре имеют значения, характерные для 2,3-эпоксипиранозидов [6]. Высокие выходы на стадиях тозилрования, окисления, восстановления и образования эпоксидов и в конечном счете отсутствие побочных продуктов позволили первые три стадии провести без хроматографического разделения и получить эпоксид (V) с общим выходом 75%, считая на диол (I). Обработка эпоксидов (V) 1,5 экв. метилсульфенилметилидом натрия в диметилсульфоксиде при комнатной температуре [7] приводит к образованию смеси сульфоксидов, которые без выделения обессеривали никелем Ренея в метаноле. Выход 2-С-метилпроизводного (VI), стереохимия асимметрических центров которого соответствует фрагменту С33—С38 амфотерицина В, составил ~70%. Его структура следовала из анализа ^1H - и ^{13}C -спектров ЯМР. В спектре ^{13}C -ЯМР появляются новые по сравнению со спектром (V) сигналы при 15,0 и 38,7 м.д., а в ^1H -ЯМР-спектре — дублет при 1,03 м.д. и кватерет с уширенными компонентами при 2,09 м.д., что свидетельствует об образовании еще одного СН—СН₃-звена. Низкие значения констант $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ и $J_{3,4}$ подтверждают расположение С-метильной группы при С2 и *альтро*-конфигурацию соединения (VI) (см. «Экспериментальная часть»).

Экспериментальная часть

Приборы и оборудование для получения аналитических характеристик описаны в работе [1]. Оптическое вращение определяли на поляриметре Jasko Dip 360 в хлороформе. Реакции при получении соединений (III), (IV), (VI) проводили в атмосфере аргона.

Метил-4,6-дибезокси-3-О-тозил-4-С-метил- α -L-манно-гексопиранозид (IIa). К 0,80 г (4,55 ммоль) диола (I) в 10 мл абс. пиридина прибавляли 1,00 г (5,25 ммоль) хлористого тозила. Реакционную смесь оставляли на 14 ч при 20°С. Раствор упаривали с толуолом, остаток растворяли в хлороформе, промывали водой (3×5 мл), 5% H₂SO₄, раствором NaHCO₃, снова водой, сушили MgSO₄. Раствор упаривали, остаток хроматографировали на колонке в системе бензол — этилацетат (2:1). Выход монотозилата

(IIa) 1,35 г (90,0%), сироп, R_f 0,56 (бензол – этилацетат – изопропанол, 12 : 8 : 1), $[\alpha]_D^{23}$ –26,8° (с 3,1). $^1\text{H-NMR}$: 4,63д (1H, H1, $J_{1,2}$ 2,3), 3,83м (1H, H2), 4,49дд (1H, H3, $J_{3,2}$ 3,0, $J_{3,4}$ 11,0), 1,90м (1H, H4), 3,47дк (1H, H5, $J_{5,4}$ 10,3), 1,20д (3H, H6, $J_{6,5}$ 6,3), 0,71д (3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$, $J_{\text{CH}_3, 4}$ 6,8), 3,30с (3H, OCH_3), 2,58м (1H, OH), 7,86–7,28 (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2,42с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$). $^{13}\text{C-NMR}$: 100,8 (C1), 68,0 (C2), 63,0 (C3), 36,6 (C4), 69,4 (C5), 16,8 (C6), 12,8 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), 54,8 (OCH_3), 144,9; 133,9; 129,9; 127,8 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 21,8 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$).

Метил-4,6-дидезокси-3-О-тозил-4-С-метил- α -L-арабино-гексопиранозидулоза-2 (III). К раствору 3,54 мл (44,4 ммоль) абс. пиридина в 50 мл хлористого метилена при интенсивном перемешивании в течение 15 мин порциями добавляли 2,22 г (22,2 ммоль) хромового ангидрида. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин и прибавляли раствор 1,22 г (3,7 ммоль) спирта (IIa) в 10 мл абс. хлористого метилена. Через 1 ч реакционную смесь перенесли в стакан и добавляли сухой эфир до тех пор, пока выпадение хромовых соединений не прекращалось. Осадок давали отстояться (~1 ч), раствор декантировали и фильтровали через небольшой слой силикагеля, затем упаривали. Остаток хроматографировали на колонке бензолом. Выход кетона (III) 1,09 г (90,1%), сироп, R_f 0,41 (бензол), $[\alpha]_D^{23}$ –65,3° (с 3,4). $^1\text{H-NMR}$: 4,63с (1H, H1), 5,12д (1H, H3, $J_{3,4}$ 11,7), 1,97м (1H, H4), 4,01дк (1H, H5, $J_{5,4}$ 10,3), 1,27д (3H, H6, $J_{6,5}$ 6,5), 1,00д (3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$, $J_{\text{CH}_3, 4}$ 6,5), 3,40с (OCH_3), 7,89–7,27м (4H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2,43с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$). $^{13}\text{C-NMR}$: 101,2 (C1), 194,6 (C2), 61,6 (C3), 47,9 (C4), 69,4 (C5), 18,4 (C6), 14,3 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), 55,2 (OCH_3), 145,0; 133,6; 129,8; 128,1 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 21,7 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$).

Метил-4,6-дидезокси-3-О-тозил-4-С-метил- α -L-глюко-гексопиранозид (IV). 1,27 г (0,387 ммоль) кетона (III) растворяли в 20 мл абс. эфира и медленно прибавляли 5 мл эфирного раствора 0,45 н. свежеприготовленного боргидрида цинка. После прибавления реакционный раствор выдерживали 30 мин, прибавляли ~1 мл метанола (для разложения избытка боргидрида цинка), упаривали. Остаток растворяли в хлороформе и фильтровали через небольшую колонку с силикагелем. Выход 1,16 г (91,3%), сироп, соотношение (IV) : (II) (10 : 1) определяли по $^1\text{H-NMR}$ -спектру, на хроматографической пластинке одно пятно с R_f 0,30 (бензол – этилацетат, 3 : 1). $^1\text{H-NMR}$: 4,74д (1H, H1, $J_{1,2}$ 4,0), 3,65–3,46м (2H, H2, 5H, $J_{4,5}$ 11,0), 4,57дк (1H, H3, $J_{3,2}$ 9,6, $J_{3,4}$ 10,8), 1,54м (1H, H4), 1,20д (3H, H6, $J_{6,5}$ 6,6), 0,98д (3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$, $J_{\text{CH}_3, 4}$ 6,6), 3,40с (3H, OCH_3), 2,47–2,37 (4H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, OH), 7,88–7,25м (4H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$). $^{13}\text{C-NMR}$: 99,7 (C1), 66,5 (C2)*, 65,4 (C3), 42,4 (C4), 71,5 (C5)*, 16,7 (C6), 13,2 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), 54,9 (OCH_3), 144,3; 129,3; 127,2 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 21,3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$).

Метил-4,6-дидезокси-2,3-ангидро-4-С-метил- α -L-гало-гексопиранозид (V). К раствору 1,13 г (3,42 ммоль) спирта (IV) в 30 мл абс. хлористого метилена при 20° С прибавляли раствор метилата натрия (0,35 г натрия в 5 мл абс. метанола). Реакция начиналась практически сразу после прибавления метилата (выпадал осадок тозилата натрия) и заканчивалась за 15–20 мин (контроль ТСХ). Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой силикагеля, фильтр промывали хлористым метиленом, фильтрат промывали водой (2×10 мл), сушили сульфатом магния, упаривали. Остаток хроматографировали на небольшой колонке в системе пентан – эфир, 3 : 1. Выделили 0,480 г (88,8%) эпоксида (V), сироп, R_f 0,49 (гексан – этилацетат, 3 : 2), $[\alpha]_D^{23}$ –133,2° (с 6,0). $^1\text{H-NMR}$: 4,86д (1H, H1, $J_{1,2}$ 3,5), 3,34дд (1H, H2), 3,14дд (1H, H3, $J_{3,2}$ 3,7, $J_{3,4}$ 1,8), 1,67н (1H, H4), 3,52дк (1H, H5, $J_{5,4}$ 10,0), 1,22д (3H, H6, $J_{6,5}$ 6,5), 1,03д (3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$, $J_{\text{CH}_3, 4}$ 6,9), 3,40с (3H, OCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 95,2 (C1), 52,7 (C2), 55,7 (C3), 36,3 (C4), 65,6 (C5), 18,5 (C6), 14,0 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), 55,1 (OCH_3).

Метил-2,4,6-тридезокси-2,4-диметил- α -L-альтро-гексопиранозид (VI). К раствору 110 мг (0,696 ммоль) эпоксида (V) в 2 мл абс. диметилсульфоксида при 20° С прибавляли 0,522 мл (1,044 ммоль) 2 н. раствора диметилнатрия в диметилсульфоксиде. Реакционную смесь перемешивали ~3 ч (окончание реакции определяли ТСХ в системе бензол – этилацетат, 3 : 1; продукт реакции на старте). После окончания реакции в реакционную смесь прибавляли концентрированный водный раствор хлористого аммония, разбавляли хлороформом, сушили MgSO_4 . Раствор фильтровали, упаривали. Диметилсульфоксид удаляли в вакууме масляного насоса ($^1\text{H-NMR}$ -спектр сырого продукта показывал полное исчезновение исходного и образование смеси сульфоксидов, эимерных по сере). Остаток растворяли в метаноле и обессеривали избытком никеля Ренея при 20° С. Время реакции зависело от полноты удаления диметилсульфоксида и колебалось от 6 до 12 ч. По окончании реакции раствор декантировали, катализатор промывали метанолом, объединенный раствор концентрировали, остаток растворяли в хлористом метилене, фильтровали через слой силикагеля, упаривали. Остаток хроматографировали на колонке в системе пентан – эфир, 2 : 1. Выделили 86 мг (71,1%) дезоксипроизводного (VI), сироп, R_f 0,35 (бензол – этилацетат, 2 : 1), $[\alpha]_D$ –96,4° (с 2,6). $^1\text{H-NMR}$: 4,52с (1H, H1), 3,70дк (1H, H5, $J_{3,4}$ 10,5), 3,45–3,28 (5H), 3,35 (OCH_3 , H3, OH), 2,09к с уширенными компонентами (H1, H2), 1,62дк (1H, H4, $J_{4,3}$ 2,2), 1,22д (3H, H6, $J_{6,5}$ 6,4), 1,03д (3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$, $J_{\text{CH}_3, 2}$ 7,4), 0,93д (3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$, $J_{\text{CH}_3, 4}$ 6,9). $^{13}\text{C-NMR}$: 103,5 (C1), 38,7 (C2), 73,9 (C3), 36,2 (C4), 65,2 (C5), 19,1 (C6), 15,0 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 14,0 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), 54,9 (OCH_3).

* Отнесение может быть обратным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романович А. Ю., Чижов О. С., Свиридов А. Ф. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. № 8. С. 1109–1112.
2. Свиридов А. Ф., Шмырина А. Я., Чижов О. С., Кочетков Н. К. // Биоорган. химия. 1982. Т. 8. № 3. С. 293–325.
3. Романович А. Ю., Чижов О. С., Свиридов А. Ф. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. № 8. С. 1103–1108.
4. Ganner S. W., Overend W. G., Williams N. R. // Carbohydr. Res. 1967. V. 4. P. 498–504.
5. Gehsler W. J., Johnson F., David A., Sloun B. // J. Amer. Chem. Soc. 1960. V. 82. P. 6074–6081.
6. Свиридов А. Ф., Шмырина А. Я., Шашков А. С., Чижов О. С. // Биоорган. химия. 1980. Т. 6. № 11. С. 1647–1656.
7. Sharma M., Brown R. K. // Can. J. Chem. 1968. V. 46. № 5. P. 757–766.

Поступила в редакцию
25.I.1988

**SYNTHETIC STUDIES IN THE SERIES
OF POLYENE MACROLIDE ANTIBIOTICS. 6. SYNTHESIS
OF METHYL 2,4,6-TRIDEOXY-2,4-DIMETHYL- α -L-*altro*-
HEXOPYRANOSIDE, 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 methyl 2,4,6-trideoxy-2,4-dimethyl- α -L-*altro*-hexopyranoside, having the configuration of the C33–C38 fragment of amphotericin B, is described.