



УДК 547.455.057:542.953.3

© 1990 г.

*В. И. Бетанели, О. В. Брюханова, А. Я. Отт,
Н. К. Кочетков*

ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-, 3- И 4-ТРИФЕНИЛМЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ МЕТИЛ(МЕТИЛ- α -D-МАННОПИРАНОЗИД)УРОНАТА

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва

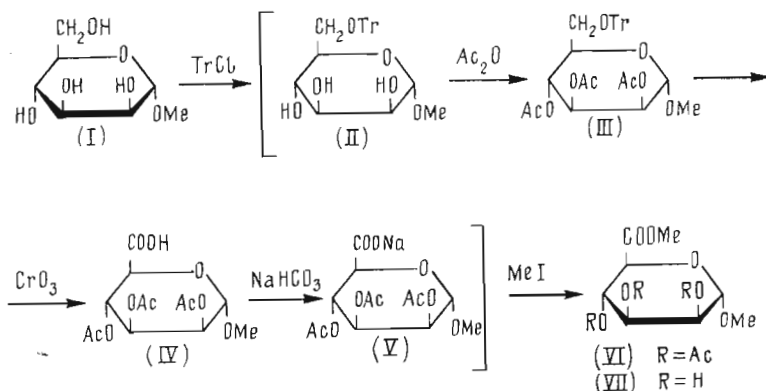
Осуществлен направленный химический синтез 2-, 3- и 4-третиловых эфиров производных метил(метил- α -D-маннопиранозид)уроната. Предложен эффективный способ получения (53% на 6 стадий) метил(метил- α -D-маннопиранозид)уроната из метил- α -D-маннопиранозида. Обнаружено непредсказуемое региоселективное тритилирование *a,e*-диола — метил(метил-4-O-ацетил- α -D-маннопиранозид)уроната, приводящее к изомеру с аксиальной тритилоксигруппой (препаративный выход 65%). Ацетилирование же этого диола, как и следовало ожидать, протекает избирательно по экваториальной гидроксильной группе. Реакция триола — метил(метил- α -D-маннопиранозид)уроната — с триметилортоацетатом протекает гладко и приводит к ортоэфиру — 2,3-O-(1-метокси)этилиденовому производному. Ацетилирование ортоэфира, гидролитическое раскрытие циклической ортоэфирной функции в нем и тритилирование привели к 3-третиловому эфиру (64% на 4 стадии). 4-Третиловый эфир получен (68% на 4 стадии) тритилированием бициклического ортоэфира, гидролитическим раскрытием ортоэфирной функции практически без затрагивания трифенилметильной и ацетилированием.

Тритил-цианоэтилиденная конденсация — один из наиболее общих методов создания O-гликозидной связи. Этим методом осуществлен химический синтез ряда ди-, олиго- и полисахаридов. Сущность конденсации состоит во взаимодействии 1,2-O-цианоалкилиденных производных с простыми тритиловыми эфирами сахаров [1].

Недавно [2] был опубликован способ получения 1,2-O-(1-циано)этилиденных производных алкилгликопирануранатов — гликозилирующих агентов в синтезах гликуронидов. В качестве гликозилируемых компонентов необходимы были простые тритиловые эфиры, производные метил(метил- α -D-маннопиранозид)уроната (VII). Настоящая работа посвящена химическому синтезу 2-, 3- и 4-третиловых эфиров — производных триола (VII).

Синтез ключевого триола (VII) осуществлен (схема 1) следующим образом:

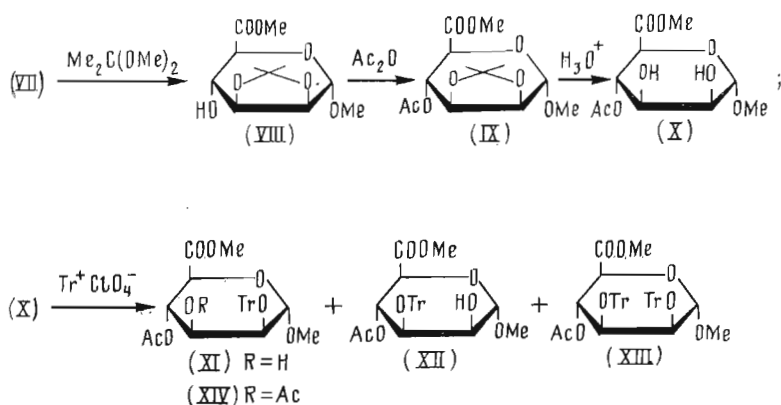
Схема 1



Исходный кристаллический метил- α -D-маннопиранозид (I) получили по известной, несколько упрощенной (без нейтрализации хлороводорода) методике [3]. Далее маннозид (I) тритилировали (TrCl/Py) в эфир (II), ацетилювали ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$) и полученный первичный тритиловый эфир (III) окислили реагентом Джонса в кислоту (IV), натриевую соль (V) которой алкилировали (MeI) в условиях межфазного катализа с получением эфира (VI). Все перечисленные выше превращения (схема 1) проходили с высокими выходами, как и отработанные ранее [2] синтезы ряда метилил бензилуронатов с D-манно-, D-глюко- и D-галакто-конфигурацией. Превращения типа алкилгликозид (I) $\rightarrow$ алкилуронат (VI) можно осуществлять и без выделения тритилового эфира (II), его ацетата (III), производного урсной кислоты (IV) и ее соли (V), контролируя каждую стадию с помощью ТСХ (см. «Экспериментальную часть»). Препаративный выход триацетата (VI) составил 55%, считая на маннозид (I). Деацетилюванием эфира (VI) по Земплеру был получен необходимый триол (VII) с выходом 97%. Строение производных (VI), (VII), а также (I)–(III) подтверждено спектрами ^1H - и ^{13}C -ЯМР.

Синтез 2-тритилового эфира (XIV) осуществили (схема 2) следующим образом:

Схема 2



Триол (VII) изопропилиденировали ацетоновым раствором 2,2-диметоксипропана в присутствии каталитических количеств *пара*-толуолсульфокислоты. Для полноты превращения (выход (VIII) составил 98%) достаточно 3–4-кратного мольного избытка 2,2-диметоксипропана, а катализатор можно использовать в виде моногидрата ($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$) — удобной кристаллической формы. Ацетилюванием ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$) ацетонида (VIII) с высоким выходом получено 4-О-ацетильное производное (IX), которое деизопропилидировали 90% водной трифторуксусной кислотой [4] в эфирном растворе. Необходимый 2,3-диол (X) получен с выходом 87%. Строение его, а также производных (VIII) и (IX) однозначно следовало из спектров ЯМР (табл. 1 и 2). Полагая, что 2,3-диол (X) имеет в растворе преимущественную конформацию пиранозного цикла $^4\text{C}_1$ (см., например, [5]), что подтверждается величинами $\text{KCCB } J_{1,2}=2,0$, $J_{4,3}=J_{5,4}=9,0$ Гц (табл. 1), приходим к аксиально-экваториальному (a, e) расположению гидроксильных групп в (X) при C-2 и C-3 соответственно.

Представляло интерес соотношение продуктов тритилирования (схема 2) a,e-диола (X) перхлоратом трифенилметилена. Первоначально мы предполагали, что 3-тритиловый эфир (XII) — изомер с экваториальной тритилоксигруппой — будет преобладать. Реакция примерно эквимольных количеств реагентов в хлористом метиле в присутствии 2,4,6-коллиндина (см., например, [1,6]) протекает, однако, с хорошей региоселективностью и приводит к преимущественному образованию 2-тритилового эфира (XI). Соотношение 2- (XI), 3- (XII) и 2,3-дитритилового (XIII) эфиров составило 9,3 : 1,7 : 1. Столь высокий выход (65%) тритильного производ-

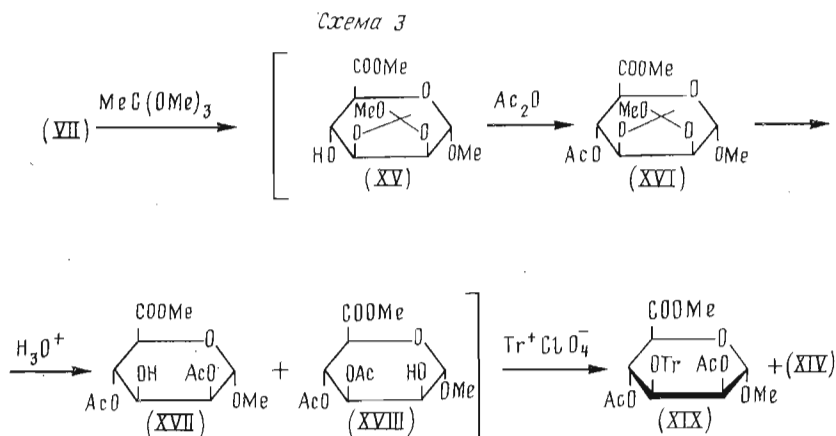
ного по аксиальной гидроксильной группе в диоле (X) мы рассматриваем как редкое и необычное явление в химии не только пиранозных форм сахаров, но и производных циклогексана с фиксированной конформацией цикла.

Неизменность величин КССВ кольцевых протонов в спектрах ^1H -ЯМР производных (VI), (VII), (X)–(XIII), на наш взгляд, также заслуживает внимания (см. табл. 1). Это явление говорит о стабильности конформации $^4\text{C}_1$ пиранозного цикла (см. выше) независимо от величины заместителей(ей), в первую очередь у C-2, при переходе от триола (VII) к тритилированным производным (XI)–(XIII).

Ацетилированием ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$) 2-тритилового эфира (XI) с высоким выходом получен необходимый диацетат (XIV), строение которого также не вызывало сомнения (табл. 1 и 2).

Интересно, что обратный порядок реакций (парциальное ацетилирование 2,3-диола (X) с последующим тритилированием образующихся изомерных диацетатов) приводит к трудноразделяемой смеси 2- (XIV) и 3-тритилового (XIX) эфиров в соотношении 4:1. Следовательно, ацетилирование *a,e*-диола (X) в отличие от тритилирования идет, как и можно было ожидать, преимущественно по экваториальной гидроксильной группе. Такой путь синтеза тритиловых эфиров (XIV) и (XIX) следует, однако, признать менее удобным вследствие относительно низких выходов их и образования заметных количеств побочного продукта — триацетата (VI).

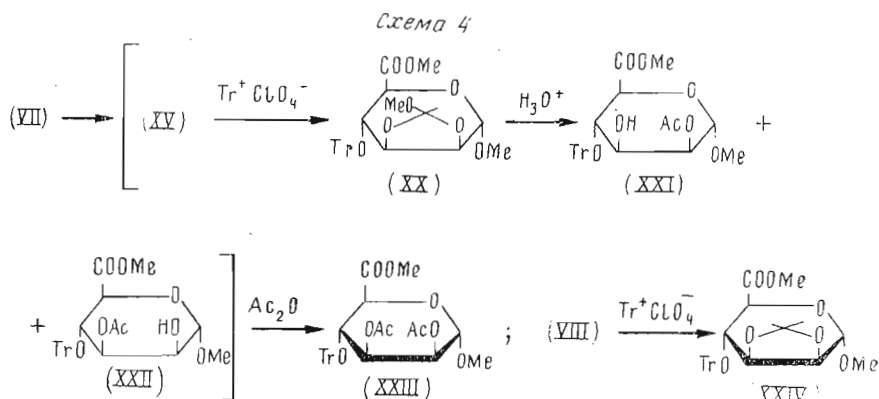
Синтез 3-тритилового эфира (XIX) осуществили (схема 3) следующим образом:



Обработкой триола (VII) триметилортоацетатом защитили 2,3-диольную группировку по аналогии с методикой [7]. Реакция проходит гладко за 20–30 мин в ацетонитриле при $\sim 20^\circ\text{C}$ и катализируется камфорсульфокислотой, причем достаточно 15–30% мольного избытка триметилортоацетата. Полученный ортоэфир (XV) превращали ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$) в ацетат (XVI), который, по данным ^1H -ЯМР, представляет собой метил[метил-4-О-ацетил-2,3-О-(1-метокси)этилиден- α -D-маннопиранозид]уронат в виде смеси C– CH_3 -*эндо*- и *экзо*-изомеров в соотношении 2:1. Далее водной уксусной кислотой провели гидролитическое раскрытие циклической ортоэфирной функции в производном (XVI). Хорошо известно [8], что такого рода циклические ортоэфиры, образованные из винцидальных *a,e*-диолов, претерпевают региоселективное раскрытие в кислой среде в соответствии с правилом: «аксиальный сложный эфир — экваториальная гидроксильная группа». Полученную смесь изомерных диацетатов (XVII) и (XVIII) с преобладанием первого тритилировали небольшим мольным избытком перхлората трифенилметилия в присутствии 2,4,6-коллидина. Выход 3- (XIX) и 2-тритилового (XIV) эфиров, считая на триол (VII), составил 87%, а соотношение — 7:1. Препаративный выход 3-тритилового

эфира (XIX), выделенного из этой смеси изомеров, 64%. Строение эфира (XIX) следовало из аналитических и спектральных (табл. 1 и 2) данных, а образец его изомера (XIV) не отличался от заведомого.

Синтез 4-третилового эфира (XXIII) осуществлен (предварительное сообщение см. [9]) следующим образом (схема 4):



Бидицический ортоэфир (XV) (см. схему 3) третиловали как описано выше в производное (XX), содержащее одновременно две кислотолабильные группировки — третиловую и циклическую ортоэфирную. Оказалось, однако, что можно осуществлять гидролитическое раскрытие последней практически без затрагивания третиловой (схема 4). В результате получается смесь моноацетатов третиловых эфиров (XXI) и (XXII) с преобладанием (примерно в 8 раз) изомера с аксиальной ацетоксильной группой и экваториальной гидроксильной. Оба изомера, как (XXI), так и (XXII), после ацетилирования приводят к целевому 4-третиловому эфиру (XXIII), который был выделен с выходом 68%, считая на триол (VII). Строение эфира (XXIII) однозначно следовало из аналитических и спектральных (табл. 1 и 2) данных. Низкий выход (~4%) триацетата (VI), обнаруженного в реакционной смеси, подтверждает устойчивость трифенилметилоксигруппы в условиях гидролиза ортоэфирной группировки.

Приведенный синтез 4-третилового эфира (XXIII) из триола (VII), на наш взгляд, наиболее короткий и эффективный: удобный ТСХ-контроль всех четырех стадий, возможность проведения каждой стадии с высоким выходом и без выделения промежуточных продуктов (XV), (XX) — (XXII) в индивидуальном виде.

Этот синтез (схема 4) — первый пример гидролитического раскрытия циклической ортоэфирной группировки в присутствии О-трифенилметильной практически без затрагивания последней, что открывает новые синтетические возможности.

Кроме трех изомерных третиловых эфиров (XIV), (XIX) и (XXIII) мы синтезировали бидицический 4-третиловый эфир (XXIV), который может потребоваться, например, для сравнения относительной реакционной способности третиловых эфиров в реакции гликозилирования. Третилованием ацетонида (VIII) перхлоратом трифенилметилия (схема 4) в присутствии 2,4,6-коллидина с выходом 95% получен 4-третиловый эфир (XXIV), строение которого однозначно следовало из аналитических и спектральных (табл. 1 и 2) данных.

Таким образом, осуществлен направленный химический синтез 2- (XIV), 3- (XIX), 4- (XXIII) и (XXIV) третиловых эфиров производных метил(метил- α -D-маннопиранозид)уроната (VII) — гликозилируемых компонентов в синтезах олигосахаридов, содержащих остатки манпуровой кислоты.

Спектры ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.) производных метилманнопирануроната (VI) – (XIV), (XIX), (XXII) – (XXIV)

Шифр	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	-COOMe -MeCO-	$\text{CH}_2\text{CO-}$	-COOCH_3	-OCH_3	-CPh_3	$\text{-C(C}_6\text{H}_5)_3$	=CMe_2	$\text{=C(CH}_3)_2$
(VI)	98,9	69,1	68,4	67,0	69,5	168,3 169,8 170,1	20,7 20,9	52,9	55,9	—	—	—	—
(VII)	401,6	70,1	71,0	68,4	74,4	174,0	—	52,6	55,4	—	—	—	—
(VIII)	99,0	74,8	78,6	69,4	70,3	170,6	—	52,6	55,7	—	—	—	—
(IX)	98,6	75,1	75,0	69,9	67,7	168,4	20,6	52,5	55,7	—	—	110,0 110,1	25,7; 27,3 26,1 27,4
(X)	100,9	69,7	68,8	70,0	69,3	169,6 169,1	20,7	52,5	55,6	—	—	—	—
(XI)	99,5	68,7	73,0	70,7	70,1	170,9 169,1 170,5	20,9	52,6	55,8	88,5	122,9 128,2 128,9 129,1 144,2	—	—
(XII)	100,6	71,5	68,3	70,3	69,0	168,8 170,0	20,9	52,7	55,5	88,0	127,6; 128,0; 129,0; 129,5; 144,3	—	—
(XIII)	99,7	73,6	71,4	69,0	70,4	169,6	21,0	52,8	55,6	88,2	126,9; 127,3; 127,6; 127,7; 129,6; 129,8; 144,7; 144,75	—	—
(XIV)	99,8	70,0	71,1	70,1	67,7	168,9 169,9 169,95	20,8 21,1	52,8	55,8	88,2	125,4; 127,6; 127,9; 128,2; 128,3; 129,2; 129,6; 144,2	—	—
(XIX)	98,4	71,3	69,2	68,4	70,1	168,8 170,1 170,4	20,9 21,3	52,7	55,7	88,0	127,5; 127,9; 129,1; 144,4	—	—
(XXII)	99,1	67,8	72,7	70,1	73,8	169,4 169,8	20,6	51,8	56,9	88,8	127,5; 128,0; 129,0; 143,9	—	—
(XXIII)	97,9	68,9	71,1	69,4	73,0	169,1 169,3 169,7	20,2 20,7	52,1	56,0	88,8	127,3; 127,8; 129,0; 144,1	—	—
(XXIV)	99,1	74,3	74,9	73,4	68,7	169,7	—	51,9	56,8	88,5	127,4; 128,0; 129,1; 143,9	109,4	25,8 27,2

Оптическое вращение измерили на поляриметре DIP-360 (Jasco, Япония) в хлороформе, если специально не оговорено. Температуры плавления без поправок определили на столике Кюфлера. Спектры ЯМР сняты при $\sim 30^\circ\text{C}$ на приборе Bruker WM-250 с рабочей частотой 250 МГц по ^1H и 62,89 МГц по ^{13}C (внутренний стандарт — тетраметилсилан, δ -шкала). Отнесение ключевых сигналов в спектрах ^1H -ЯМР выполнено при помощи селективного гомоядерного резонанса, в спектрах ^{13}C -ЯМР — методом селективного гетероядерного резонанса.

Колоночную хроматографию (КХ) осуществляли на силикагелях L 100/160, 160/250 и 100/250 (Chemapol, ЧССР) с градиентным вымыванием. Во избежание детритилирования в процессе КХ достаточно суспензию сорбента приготовить в растворителе(ях), содержащем $\sim 0,5\%$ пиридина. ТСХ проводили на силикагеле L 5/40 (Chemapol, ЧССР) и, начиная с опыта по ацетилированию диола (X), на пластинках с закрепленным слоем Kieselgel 60 (Merck, ФРГ). Зоны обнаруживали опрыскиванием $\sim 10\%$ H_2SO_4 в этаноле с последующим нагреванием при $\sim 150^\circ\text{C}$ до обугливания.

Реакцию осуществляли при комнатной температуре ($\sim 20^\circ\text{C}$), если специально не оговорено. Перед проведением синтеза в абсолютных растворителях (приготовление см. ниже) реагенты (кристаллы измельчали) сушили в вакууме над P_2O_5 в течение нескольких часов при $\sim 20^\circ\text{C}$. Органические растворы перед упариванием в вакууме при $40 \pm 5^\circ\text{C}$ сушили фильтрованием через вату.

Пиридин сушили КОН, перегнали над КОН, затем над P_2O_5 . Эфир сушили КОН, перегнали над КОН, затем над CaH_2 . Ацетонитрил сушили CaCl_2 , перегнали над P_2O_5 , затем над CaH_2 . Уксусный ангидрид перегнали при атмосферном давлении. Хлористый метилен для тритилирования и хлороформ для перекристаллизации промыли конц. H_2SO_4 , водой, насыщенным водным NaHCO_3 , водой, фильтровали через вату, перегнали над BaCO_3 , затем над CaH_2 .

Использовали *D*-маннозу (марки ч., ЧССР), триметилортоацетат, 2,2-диметоксипропан и камфор-10-сульфокислоту (ч., Fluka, Швейцария), ацетон (Apolda, ГДР), 2,4,6-коллидин (Merck, ФРГ), уксусную кислоту (х.ч.), трифторуксусную кислоту (99,2%) и моногидрат *пара*-толуолсульфокислоты (ч., СССР).

Трифенилхлорметан очищали следующим образом: к раствору 125 г продажного TrCl в 250 мл бензола добавили 25 мл ацетилхлорида и кипятили ~ 1 ч. После охлаждения до $\sim 20^\circ\text{C}$ и фильтрования через пористый фильтр к желтому раствору добавили 100 мл гептана, упарили до начала кристаллизации и оставили при $\sim 20^\circ\text{C}$ на 15 ч. Кристаллы отделили и промыли декантацией гептаном (4×60 мл), сушили в вакууме при $\sim 20^\circ\text{C}$ в течение 5–7 ч. Выход 80 г, R_f 0,3 (толуол — этилацетат, 25 : 1).

Трифенилметилия перхлорат синтезирован по несколько упрощенной методике [12] следующим образом. Растворили при слабом нагревании 18 г трифенилметанола (коммерческий препарат перекристаллизован из эфира с гексаном и высушен в вакууме, т. пл. $150\text{--}160^\circ\text{C}$) в смеси 150 мл As_2O и 40 мл эфира. К полученному бесцветному (или слегка окрашенному) прозрачному раствору при охлаждении (температура бани $8\text{--}10^\circ\text{C}$) и интенсивном перемешивании (встряхивании) добавили небольшими ($0,5\text{--}1$ мл) порциями 17 мл 57% водной хлорной кислоты с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси была в пределах $15 \pm 5^\circ\text{C}$. После добавления нескольких миллилитров HClO_4 начинают выпадать мелкие ярко-желтые кристаллы продукта. Для полноты кристаллизации $\text{Tr}^+\text{ClO}_4^-$ реакционную смесь выдержали в течение 30 мин в смеси воды со льдом. Кристаллы отделили и промыли декантацией абс. эфиром (7×40 мл) и высушили в вакууме. Выход 21 г (89%), продукт сохраняется в изоляции от света и в атмосфере аргона при $5\text{--}10^\circ\text{C}$ до года. Воз-

можное изменение окраски кристаллов не сказывается на их тритилирующей способности.

Метил- α -D-маннопиранозид(I). К 100 мл абс. метанола добавили 12,54 г (70 ммоль) D-маннозы и 0,5 мл ацетилхлорида, кипятили с обратным холодильником 30 ч (ТСХ-контроль). Уже при охлаждении реакционной смеси до $\sim 20^\circ\text{C}$ начинается кристаллизация маннозида(I), через 15 ч при $\sim 5^\circ\text{C}$ кристаллы отфильтровали, промыли 50 мл охлажденной смеси этилацетат — метанол, 1:1, высушили и получили 9,3 г маннозида(I). Маточник упарили до ~ 50 мл и получили дополнительную порцию кристаллов, которые промыли охлажденным метанолом (30 мл), смесью (2 $\times$ 30 мл) этилацетат — метанол, 2:1. Кристаллы объединили и высушили в вакууме при $\sim 50^\circ\text{C}$ в течение 5—7 ч.

Общий выход кристаллического метилманнозида (I) составил 11,2 г (83%), R_f 0,47, $R_{\text{ман}}$ 1,8 (хлороформ — метанол, 2:1), т. пл. $191\text{--}193^\circ\text{C}$ (метанол), $[\alpha]_D^{28} +80,3^\circ$ (с 1,2; H_2O), $+75,6^\circ$ (с 2,0; MeOH); лит. данные [3]: выход 60%, т. пл. $190\text{--}191^\circ\text{C}$ (этанол), $[\alpha]_D^{20} +79,2^\circ$ (8% водный раствор).

^1H -ЯМР (CD_3OD): 3,32с (3H, OMe), 3,38—3,46м (1H, H-5), 3,54т (1H, $J_{4,5}$ 9 Гц, H-4), 3,61дд (1H, $J_{3,4}$ 11 Гц, H-3), 3,65дд (1H, $J_{6a, 6b}$ 12 Гц, H-6b), 3,72дд (1H, $J_{2,3}$ 3 Гц, H-2), 3,78дд (1H, H-6a), 4,58д (1H, $J_{1,2}$ 2 Гц, H-1). ^{13}C -ЯМР (D_2O): 55,9 (OMe), 62,2 (C-6), 68,0 (C-4), 71,2 (C-2), 71,8 (C-3), 73,8 (C-5), 102,1 (C-1).

Метил(метил-2,3,4-три-O-ацетил- α -D-маннопиранозид)уронат (VI). Перемешивали 6,96 г (36 ммоль) маннозида (I) и 15,04 г (54 ммоль) трифенилхлорметана в 90 мл абс. пиридина при $\sim 40^\circ\text{C}$ до растворения и оставили при $\sim 20^\circ\text{C}$ на ночь. По данным ТСХ, весь маннозид (I) превратился в 6-третилловый эфир (II), R_f 0,4, R_f 5,0 (хлороформ — метанол, 8:1,5). ^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$): 3,34дд (1H, $J_{6a, 6b}$ 9,8 Гц, H-6b), 3,36с (3H, OMe), 3,44дд (1H, H-6a), 3,53дд (1H, $J_{4,5}$ 9,5 Гц, H-4), 3,65дд (1H, $J_{3,4}$ 8,7 Гц, H-3), 3,67м (1H, $J_{5, 6a}$ 3,2 Гц, $J_{5, 6b}$ 6,2 Гц, H-5), 3,77дд (1H, $J_{2,3}$ 3,0 Гц, H-2), 4,64д (1H, $J_{1,2}$ 4,1 Гц, H-1), 7,19м (9H, Ph), 7,50м (6H, Ph). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 54,9 (OMe), 64,9 (C-6), 70,0 (C-4), 70,4 (C-2), 70,5 (C-3), 71,8 (C-5), 87,4 (CPh_3), 100,8 (C-1), 127,2; 128,0; 128,8; 143,9 (Ph).

В реакционную смесь добавили 36 мл (360 ммоль) As_2O_3 и через 3 ч при $\sim 50^\circ\text{C}$ по данным ТСХ, закончилось образование ацетата (III), R_f 0,4 (толуол — этилацетат, 10:1). Реакционную смесь в течение 30 мин вылили при перемешивании в 1,5 л ледяной воды и перемешивали еще 1 ч. Белый осадок отфильтровали, растворили в 200 мл хлороформа, добавили 400 мл гексана и полученный раствор промыли последовательно охлажденными 10% водным KHSO_4 (2 $\times$ 100 мл), водой (2 $\times$ 100 мл), насыщенным водным NaHCO_3 (2 $\times$ 100 мл), водой (2 $\times$ 150 мл), сушили, упарили, остаток высушили в вакууме до бесцветного сиропа, представляющего собой смесь трифенилметанола и метил-2,3,4-три-O-ацетил-6-O-трифенил- α -D-маннопиранозид (III). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,74; 1,96 и 2,16 (3с, 3H каждый, Ac), 3,20д (2H, $J_{6a, 6b} = J_{6a, 5} = J_{6b, 5}$ 3,9 Гц, H-6a и H-6b), 3,47с (3H, OMe), 3,90м (1H, $J_{5, 4}$ 6,7 Гц, H-5), 4,76д (1H, $J_{1,2}$ 1,5 Гц, H-1), 5,24дд (1H, $J_{2,3}$ 2,7 Гц, H-2), 5,27т (1H, $J_{4,3}$ 7,1 Гц, H-4), 5,30м (1H, H-3), 7,26м (9H, Ph), 7,57м (6H, Ph); (C_6D_6): 1,54; 1,73 и 1,77 (3с, 3H каждый, Ac), 3,09с (3H, OMe), 3,39д (2H, $J_{6a, 6b}$ 3,4 Гц, H-6a и H-6b), 4,01м (1H, $J_{5, 6a} = J_{5, 6b}$ 3,4 Гц, H-5), 4,70д (1H, $J_{1,2}$ 1,5 Гц, H-1), 5,61дд (1H, $J_{2,3}$ 3,0 Гц, H-2), 5,76дд (1H, $J_{3,4}$ 10 Гц, H-3), 5,84т (1H, $J_{4,5}$ 10 Гц, H-4), 7,12м (9H, Ph), 7,63м (6H, Ph). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 20,5; 20,7 и 20,9 (CH_3CO), 55,1 (OMe), 62,8 (C-6), 66,8 (C-4), 69,6 (C-3), 70,0 (C-2), 70,3 (C-5), 86,8 (CPh_3), 98,4 (C-1), 127,0; 127,8; 128,8 и 144,0 (Ph), 169,3; 169,9 и 170,05 (CO). (C_6D_6): 20,6 (CH_3CO), 55,1 (OMe), 63,4 (C-6), 67,3 (C-4), 70,0 (C-3), 70,1 (C-2), 71,1 (C-5), 87,4 (CPh_3), 98,3 (C-1), 127,6; 127,9; 128,05; 128,4; 128,7; 129,6; 129,8 и 144,8 (Ph), 169,3; 169,9 и 170,0 (CO).

К раствору этого сиропобразного продукта в 60 мл дихлорметана и 90 мл ацетона при интенсивном перемешивании и температуре не выше $5\text{--}10^\circ\text{C}$ добавили по каплям 75 мл реагента Джонса (17,5 г оксида хро-

ма(VI) растворили в 50 мл воды и 14 мл конц. H_2SO_4 . Через 30 мин охлаждение прекратили и перемешивали еще 2 ч. По данным ТСХ, весь тритиловый эфир (III) превратился в кислую (IV), R_f 0,15–0,3, R_{III} 0,3–0,6 (толуол – этилацетат, 1:1). Реакционную смесь вылили при перемешивании в 1 л ледяной воды и экстрагировали хлороформом (100+70+50+50 мл). Объединенный органический раствор промыли водой ($2 \times 150+50$ мл), упарили до ~150 мл и при интенсивном встряхивании экстрагировали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (60+40 мл).

К полученному водному раствору натриевой соли (V) добавили 10 г (26 ммоль) иодида тетра-*n*-бутиламмония, 10 мл (160 ммоль) метилиодида, 25 мл дихлорметана и интенсивно перемешивали в течение 2 сут (ТСХ-контроль). Реакционную смесь экстрагировали 450 мл смеси хлороформ – гексан (1:2), в результате чего образовалось три слоя. Верхний органический раствор отделили, промыли водой (5×100 мл), упарили до сиропа, который подвергли КХ (бензол → 40% этилацетата в бензоле). Выход метилуроната (VI), считая на маннозид (I), составил 6,82 г (55%), бесцветный сироп, R_f 0,4 (толуол – этилацетат, 2:3), $[\alpha]_D^{26} +50,3^\circ$ (с 2,2).

Нижний органический раствор отделили, упарили досуха. Желтую кристаллическую массу промыли эфиром (3×15 мл) и высушили на фильтре. Выход кристаллического иодида тетра-*n*-бутиламмония 6 г, т. пл. 144–146° С.

Метил(метил- α -D-маннопиранозид)уронат (VII). К раствору 6,8 г (19,5 ммоль) триацетата (VI) в 40 мл абс. метанола добавили 1,4 мл 1 М $MeONa$ в абс. $MeOH$. Через 30 мин (ТСХ-контроль) весь триацетат (VI) исчез. К реакционной смеси добавили 2,1 мл 1 М CH_3COOH в толуоле и упарили до сиропа, который хроматографировали (эфир → 5% метанола в эфире). Выход триола (VII) составил 4,2 г (97%), R_f 0,42, R_{VI} 0,6 (эфир – метанол, 19:1), $[\alpha]_D^{25} +66,8^\circ$ (с 2,3).

Метил(метил-2,3-O-изопропилиден- α -D-маннопиранозид)уронат (VIII). К раствору 700 мг (3,2 ммоль) триола (VII) в 10 мл ацетона и 1,1 мл (10,4 ммоль) 2,2-диметоксипропана добавили 20 мг моногидрата паратолуолсульфокислоты и оставили на 4 ч (ТСХ-контроль). Реакционную смесь пропустили через слой (1×1 см) Al_2O_3 (нейтральная, III степени по Брокману; Reanal, ВНР), сорбент промыли 100 мл ацетона, раствор упарили и остаток высушили в вакууме до бесцветного сиропа. Выход ацетонида (VIII) составил 810 мг (98%), R_f 0,68, R_{VII} 2,6 (хлороформ – метанол, 8:1), $[\alpha]_D^{28} +15,1^\circ$ (с 2,0).

Метил(метил-4-O-ацетил- α -D-маннопиранозид)уронат (IX). Растворили 258 мг (1 ммоль) ацетонида (VIII) в 4 мл пиридина, добавили 0,5 мл (5 ммоль) As_2O и выдержали ~15 ч. Реакционную смесь постепенно вылили в 200 мл ледяной воды, перемешивали 30 мин и экстрагировали 80 мл смеси хлороформ – гексан, 1:3. Органический раствор промыли охлажденными водными растворами (по 30 мл): 10% $KHSO_4$, водой, насыщенным $NaHCO_3$, дважды водой, упарили, высушили в вакууме. Выход ацетата (IX) составил 298 мг (100%), бесцветный прозрачный сироп, R_f 0,5, R_{VIII} 1,35 (толуол – этилацетат, 1:1), $[\alpha]_D^{26} -10,45^\circ$ (с 1,7).

Метил(метил-4-O-ацетил- α -D-маннопиранозид)уронат (X). К раствору 4,58 г (15 ммоль) ацетата (IX) в 50 мл эфира добавили при 5–10° С 30 мл 90% водной CF_3COOH . Через 30 мин (ТСХ-контроль) реакционную смесь соупарили со смесью толуол – гексан – этанол, 5:1:1 (5×60 мл). КХ остатка (хлороформ → 5% метанола в хлороформе) привела к 3,46 г (87%) бесцветного сиропообразного диола (X), R_f 0,4, R_{IX} 0,6 (хлороформ – метанол, 9:1), $[\alpha]_D^{23} +48,9^\circ$ (с 2,0).

Тритилирование диола (X). При перемешивании к раствору 570 мг (2,16 ммоль) диола (X) в 12 мл абс. дихлорметана добавили 0,35 мл (2,8 ммоль) 2,4,6-коллиндина и порциями 830 мг (2,43 ммоль) $Tl^+ClO_4^-$. Спустя 10 мин ТСХ-контроль в системе толуол – этилацетат (2:1) показал наличие следовых количеств исходного диола (X) в реакционной смеси. Через 30 мин добавили 0,3 мл смеси пиридин – метанол (3:1), спустя

0,5 ч разбавили 40 мл хлороформа и промыли охлажденными водными растворами (по 40 мл): 5% KHSO_4 , водой, насыщенным NaHCO_3 , дважды водой, упарили до сиропа, который хроматографировали (бензол $\rightarrow$ 20% эфира в бензоле).

Выход метил(метил-4-О-ацетил-2-О-тригил- α -D-маннопиранозид)уроната (XI) составил 800 мг (65%), белая пена, R_f 0,46, $[\alpha]_D^{24} -49,3^\circ$ (с 2,0).

Выход метил(метил-4-О-ацетил-3-О-тригил- α -D-маннопиранозид)уроната (XII) составил 140 мг (11%), R_f 0,36. Аналитический образец (XII) имел т. пл. 204–205° С (эфир – гексан), $[\alpha]_D^{30} +73,2^\circ$ (с 2,0). Найдено, %: С 69,00; Н 6,07. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_8$. Вычислено, %: С 68,77; Н 5,93.

Выход метил(метил-4-О-ацетил-2,3-ди-О-тригил- α -D-маннопиранозид)уроната (XIII) составил 130 мг (7%), бесцветный прозрачный сироп, R_f 0,6, $[\alpha]_D^{28} -17,0^\circ$ (с 2,0).

Ацетилирование диола (X). Растворили 2,65 г (10 ммоль) диола (X) в 25 мл пиридина, охладили до -25°C и при перемешивании добавляли по каплям в течение 1 ч раствор 0,8 мл (11 ммоль) ацетилхлорида в 9 мл дихлорметана. Охлаждение убрали и через 15 ч ТСХ-контроль в системе толуол – этилацетат, 1:1 (пластинка фирмы Merck, после нанесения пробы откачана в вакууме над P_2O_5), показал наличие в реакционной смеси триацетата (VI), R_f 0,56, и смеси метил(метил-2,4- и 3,4-ди-О-ацетил- α -D-маннопиранозид)уронатов, R_f 0,3–0,4. Соотношение триацетата (VI) и суммы диацетатов составило $\sim 1:2$. Кроме того, в реакционной смеси было небольшое количество исходного диола (X), R_f 0,1. Смесь медленно вылили в 300 мл ледяной воды и экстрагировали хлороформом (2×80 мл). Органический раствор промыли последовательно охлажденными водными 3 М HCl (2×100 мл), водой (100 мл), насыщенным NaHCO_3 (100 мл), водой (2×100 мл), сушили, упарили до коричневого сиропа. Этот сироп (2,57 г) растворили в 25 абс. дихлорметана, добавили 1,1 мл (10 ммоль) 2,4,6-коллина и при встряхивании в три приема 3,08 г (9 ммоль) $\text{Tr}^+\text{ClO}_4^-$ в течение 10 мин (ТСХ-контроль в системе толуол – этилацетат, 6:1). Через 1 ч к реакционной смеси добавили 1 мл смеси пиридин – метанол (3:1) и спустя 30 мин разбавили 160 мл смеси гексан – хлороформ (3:1). Органический раствор промыли охлажденными водными растворами (по 50 мл): 10% KHSO_4 , водой, насыщенным NaHCO_3 , дважды водой, сушили, упарили до сиропа. КХ сиропа (петролейный эфир $\rightarrow$ 5% этилацетата в петролейном эфире) привела к 1,3 г (28%) 2-тригиллового эфира (XIV), 80 мг (2%) 3-тригиллового эфира (XIX), 858 мг (17%) смеси (XIV) и (XIX) в соотношении 1:1 и к 0,5 г (15%) триацетата (VI), идентичных заводским образцам по данным ТСХ.

Метил(метил-3,4-ди-О-ацетил-2-О-тригил- α -D-маннопиранозид)уронат (XIV). К раствору 162 мг (0,33 ммоль) моноацетата (XI) в 1 мл пиридина добавили 0,3 мл (3 ммоль) As_2O и выдержали 2 ч при 45°C (ТСХ-контроль). К охлажденной до $\sim 5^\circ\text{C}$ реакционной смеси добавили 0,3 мл метанола и через 30 мин разбавили 90 мл смеси хлороформ – гексан (1:2). Органический раствор промыли охлажденными водными растворами: 5% KHSO_4 (20 мл), водой (30 мл), насыщенным NaHCO_3 (10 мл), водой (2×50 мл), сушили, упарили. КХ остатка (петролейный эфир $\rightarrow$ 20% этилацетата в петролейном эфире) привела к 160 мг (90%) 2-тригиллового эфира (XIV), белая пена, R_f 0,49 (толуол – этилацетат, 6:1), $[\alpha]_D^{26} -42,6^\circ$ (с 2,0). Найдено, %: С 67,33; Н 6,00. $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_9$. Вычислено, %: С 67,88; Н 5,84.

Метил(метил-2,4-ди-О-ацетил-3-О-тригил- α -D-маннопиранозид)уронат (XIX). К раствору 460 мг (2,1 ммоль) триола (VII) в 5 мл абс. ацетонитрила добавили 20 мг камфор-10-сульфокислоты и 0,4 мл (3 ммоль) триметилортоацетата. Через 30 мин реакционную смесь вылили в делительную воронку с 25 мл хлороформа и 3 мл насыщенного водного NaHCO_3 и энергично встряхнули. После расслаивания органический раствор сушили, упарили до бесцветного сиропа, который высушили в вакууме. Выход 2,3-ортоэфира (XV), пахнущего триметилортоацетатом, составил 600 мг, R_f 0,58 (толуол – этилацетат, 1:2). Этот сиропобразный продукт раство-

рили в 3 мл пиридина, добавили 0,6 мл (6 ммоль) As_2O_3 , и через 1,5 ч весь ортоэфир (XV) исчез (ТСХ-контроль). Реакционную смесь вылили в 100 мл ледяной воды и экстрагировали 40 мл смеси хлороформ — гексан (1 : 3). Органический раствор промыли охлажденными водными растворами: 10% KHSO_4 (10 мл), водой (10 мл), насыщенным NaHCO_3 (5 мл), водой (20 мл), сушили, упарили в вакууме до сиропообразного ацетата (XVI) в виде смеси *экзо*- и *эндо*-ОМе-изомеров (2 : 1), R_f 0,5 R_{XV} 1,6 (толуол — этилацетат, 2 : 1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , *экзо*-ОМе/*эндо*-ОМе): 1,55/1,44 (2с, 3H, C-Me), 2,01/2,01 (с, 3H, Ac), 3,20/3,31 (2с, 3H, ортоэфирный ОМе), 3,36/3,37 (2с, 3H, ОМе), 3,67/3,67 (с, 3H, COOMe), 4,09/4,09 (д, 1H, H-5), 4,23/4,10 (2дд, 1H, $J_{2,3}$ 6,0/— Гц, H-2), 4,35/4,26 (2т, 1H, H-3), 4,94/4,98 (2д, 1H, $J_{1,2}$ 1,3/1,7 Гц, H-1), 5,03/5,39 (2дд, 1H, $J_{4,5}$ 7,0/7,2 Гц, $J_{4,5}$ 9,6/9,5 Гц, H-4).

Весь ортоэфир (XVI) растворили в 1,5 мл 95% водной CH_3COOH и через 10 мин соупарили со смесью толуол — гептан — этанол, 5 : 1 : 1 (3×15 мл). Остаток, содержащий смесь диацетатов (XVII) и (XVIII), R_f 0,2—0,3 (толуол — этилацетат, 1 : 1), высушили в вакууме.

Эту смесь (524 мг) диацетатов растворили в 8 мл абс. дихлорметана, добавили 0,28 мл (2,24 ммоль) 2,4,6-коллидина, 685 мг (2 ммоль) $\text{Tr}^+\text{ClO}_4^-$ и выдержали 1 ч. Желтый прозрачный раствор обесцветили 0,1 мл смеси пиридин — метанол (3 : 1) и через 30 мин упарили досуха. Прокристаллизовавшуюся массу экстрагировали бензолом (3×20 мл), кристаллы перхлората 2,4,6-коллидиния отделили и высушили (выход 410 мг). Органический раствор упарили, КХ остатка (петролейный эфир → бензол → 8% этилацетата в бензоле) привела к 740 мг (64%) 3-третилового эфира (XIX) и 270 мг смеси 2- и 3-третиловых эфиров в соотношении 1 : 1 в виде белых твердых остатков. Таким образом, выход 3-третилового эфира (XIX) составил 75%. Аналитический образец (XIX) имел R_f 0,39 (толуол — этилацетат, 6 : 1), т. пл. 186—187° С (эфир), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +28,9^\circ$ (с 2,1). Найдено, %: С 68,01; Н 5,85. $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_9$. Вычислено, %: С 67,88; Н 5,84.

Метил(метил-2,3-ди-О-ацетил-4-О-третил-α-D-маннопиранозид)уронат (XXIII). К раствору 418 мг (1,9 ммоль) триола (VII) в 4 мл абс. ацетонитрила добавили 15 мг камфор-10-сульфокислоты и 0,27 мл (2,2 ммоль) триметилортоацетата. Через 20 мин реакционную смесь разбавили 17 мл хлороформа и немедленно промыли 2 мл охлажденного насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Органический раствор сушили, упарили до сиропа, который высушили в вакууме. Выход 2,3-метилортоацетата (XV) составил 403 мг.

К сиропообразному ортоэфиру (XV) добавили 0,25 мл (2 ммоль) 2,4,6-коллидина, растворили в 7 мл абс. дихлорметана и прибавили 663 мг (1,94 ммоль) $\text{Tr}^+\text{ClO}_4^-$. Через 2 ч желто-коричневую прозрачную реакционную смесь обесцветили 0,5 мл смеси пиридин — метанол (3 : 1). Спустя 30 мин раствор разбавили 30 мл смеси хлороформ — гексан (1 : 3) и экстрагировали 5 мл охлажденного насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Органический раствор промыли 30 мл воды, сушили, упарили до сиропа 4-О-третилового производного ортоэфира (XX), R_f 0,51, R_{XV} 3,9 (толуол — этилацетат, 7 : 1).

К этому сиропообразному продукту добавили при охлаждении до ~5° С 2 мл 95% водной CH_3COOH и выдержали при ~20° С в течение 40 мин. Реакционную смесь упарили при ~35° С со смесью толуол — гептан — этанол, 5 : 1 : 1 (4×25 мл): до сиропа, представляющего собой смесь изомерных ацетатов 4-третилового эфира (XXI), R_{XX} 0,20, и (XXII), R_{XX} 0,45, в соотношении ~8 : 1.

Сиропообразный продукт растворили в 3 мл пиридина, добавили 0,5 мл (5 ммоль) As_2O_3 и оставили на 50 ч при ~20° С. К реакционной смеси при ~5° С добавили 0,5 мл воды и через 15 мин вылили в 50 мл ледяной воды, экстрагировали 40 мл смеси хлороформ — гексан (1 : 3). Водный слой дополнительно экстрагировали 10 мл хлороформа. Объединенный органический раствор промыли охлажденными водными растворами: 10% KHSO_4 (2×10 мл), насыщенным NaHCO_3 (5 мл), водой (20 мл), сушили, упарили до сиропа. После КХ (петролейный эфир → бензол → 7% этилаце-

тата в бензоле) получили 700 мг (68%) целевого 4-тритилового эфира (XXIII) в виде белого твердого хроматографически однородного остатка, R_f 0,39 (толуол — этилацетат, 6:1), $[\alpha]_D^{26} +139^\circ$ (с 2,0). Аналитический образец (XXIII) имел т. пл. 210–212° С (хлороформ — гексан), $[\alpha]_D^{28} +134^\circ$ (с 2,0). Найдено, %: С 67,80; Н 5,61. $C_{31}H_{32}O_9$. Вычислено, %: С 67,88; Н 5,84.

Кроме того, в результате КХ выделили 50 мг (1%) метил(метил-2,3,4-три-О-ацетил- α -D-маннопиранозид)уроната (VI), идентичного заведомому образцу, и 25 мг (0,3%) метил(метил-3-О-ацетил-4-О-тритил- α -D-маннопиранозид)уроната (XXII).

Метил(метил-2,3-О-изопропилиден-4-О-тритил- α -D-маннопиранозид)уронат (XXIV). К раствору 560 мг (2,14 ммоль) ацетонида (VIII) в 10 мл абс. дихлорметана добавили 0,5 мл (3,8 ммоль) 2,4,6-коллидина и 1,06 г (3,1 ммоль) $Tr^+ClO_4^-$. Через 20 мин желтый прозрачный раствор обесцветили 0,1 мл смеси пиридин — метанол (3:1). Спустя 30 мин реакционную смесь вылили в 100 мл ледяной воды и экстрагировали 50 мл смеси хлороформ — гексан (1:4). Органический раствор промыли охлажденными насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл), водой (20 мл), сушили, упарили до сиропа. После КХ (петролейный эфир → бензол → 5% этилацетата в бензоле) получили тритиловый эфир (XXIV) в виде кристаллической (т. пл. 141–142° С) массы; выход 1,25 г (95%), R_f 0,5, R_{VII} 4,3 (толуол — этилацетат, 7:1), $[\alpha]_D^{28} +93^\circ$ (с 2,0). Аналитический образец (XXIV) имел т. пл. 143–144° С (эфир — гексан), $[\alpha]_D^{80} +95^\circ$ (с 2,0). Найдено, %: С 71,80; Н 6,40. $C_{30}H_{32}O_7$. Вычислено, %: С 71,43; Н 6,35.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kochetkov N. K. // Tetrahedron. 1987. V. 43. № 11. P. 2389–2436.
2. Betanelli V. I., Ott A. Ya., Brukhanova O. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1988. V. 179. P. 37–50.
3. Fischer E., Beensch L. // Ber. 1896. B. 29. № 3. S. 2927–2931.
4. Christensen J. E., Goodman L. // Carbohydr. Res. 1968. V. 7. № 4. P. 510–512.
5. Стоддарт Дж. Стереохимия углеводов: Пер. с англ. М.: Мир, 1975. С. 220, 224.
6. Бетанели В. И., Брюханова О. В., Орт А. Я., Кочетков Н. К. // Биоорг. химия. 1989. Т. 15. № 2. С. 217–230.
7. Wessel H.-P., Bundle D. R. // Carbohydr. Res. 1983. V. 124. № 2. P. 301–311.
8. King J. F., Allbut A. D. // Can. J. Chem. 1970. V. 48. № 11. P. 1754–1767.
9. Бетанели В. И., Брюханова О. В. // Биоорг. химия. 1989. Т. 15. № 5. С. 712–713.
10. Mieczkowski J., Zamojski A. // Carbohydr. Res. 1977. V. 55. P. 177–192.
11. Шашков А. С., Гришковец В. И., Земляков А. Е., Чирва В. Я. // Биоорг. химия. 1984. Т. 10. № 1. С. 88–92.
12. Dauben H. J., Jr., Honnen L. R., Harmon K. M. // J. Org. Chem. 1960. V. 25. № 8. P. 1442–1445.

Поступила в редакцию
29.VI.1989

V. I. BETANELI, O. V. BRUKHANOVA, A. YA. OTT, N. K. KOCHETKOV

CHEMICAL SYNTHESIS OF 2-, 3- AND 4-TRIPHENYLMETHYL ETHERS OF METHYL (METHYL- α -D-MANNOPYRANOSID)URONATE DERIVATIVES

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

A directed chemical synthesis of 2-, 3- and 4-trityl ethers of methyl (methyl- α -D-mannopyranosid)uronate is performed. An efficient procedure to prepare methyl (methyl- α -D-mannopyranosid)uronate from methyl- α -D-mannopyranoside (53% for 6 steps) is suggested. An unpredictable regioselective tritylation of *a*, *e*-diol — methyl (methyl-4-O-acetyl- α -D-mannopyranosid)uronate — was found, the preparative yield of the axial trityloxy isomer being 65%. Acetylation of the diol, as could be expected, proceeds selectively at the equatorial hydroxyl group. The reaction of triol — methyl (methyl- α -D-mannopyranosid)uronate — with trimethylorthoacetate smoothly leads to the orthoester — 2,3-O-(1-methoxy)ethylidene derivative. Acetylation of the orthoester followed by the hydrolytical ring opening of the cyclic orthoester function and tritylation afforded 3-trityl ether (64% for 4 steps). 4-Trityl ether was obtained (68% for 4 steps) by tritylation of bicyclic orthoester followed by subsequent hydrolytical ring opening of the orthoester function, practically with no splitting of O-triphenylmethyl one, and acetylation.