



УДК 547.458.057

© 1992 г. Н. К. Бочетков, И. А. Кряжевский,
Е. Е. Трусихина**ТРИТИЛ-ЦИАНОБЕНЗИЛИДЕНОВАЯ КОНДЕНСАЦИЯ.
СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНОГО
 β -1,3-ГАЛАКТОПИРАНАНА**

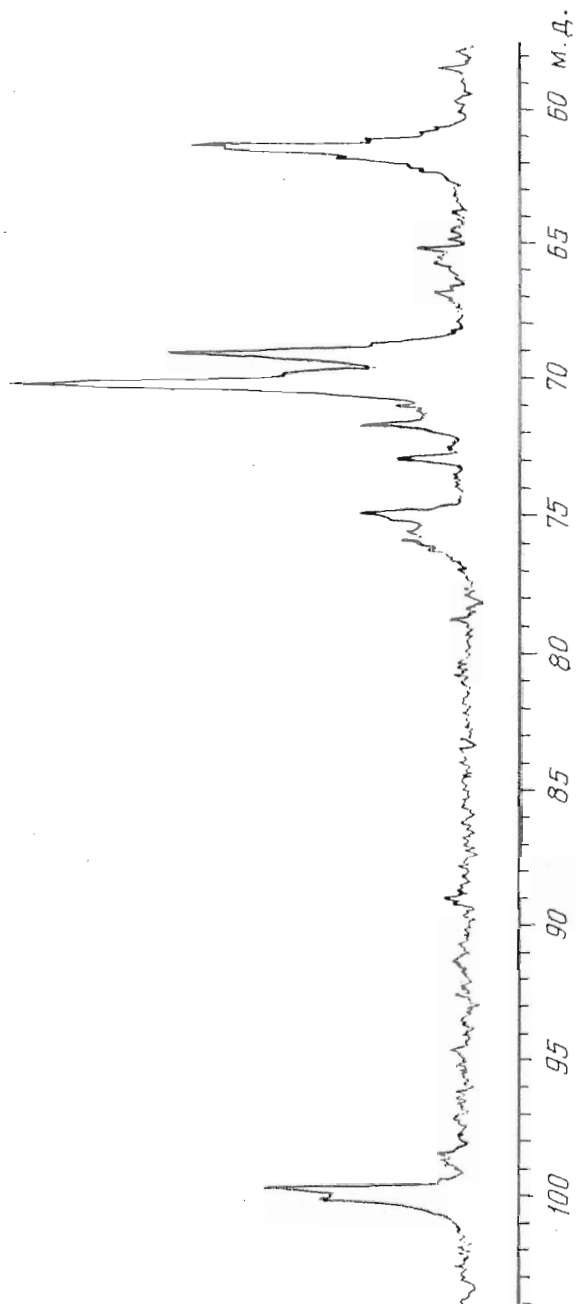
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва

Проведена поликонденсация 4,6-ди-О-ацетил-3-О-тритил-1,2-О-(α -экс-циано)-*пара*-метоксибензилиден- α -D-галактопиранозы в присутствии трифенилметилтрифлата. Получен полностью стерео- и региорегулярный защищенный β -1,3-галактопиранан.

Химический синтез полисахаридов регулярного строения — сложная задача. Единственной приемлемой стратегией такого синтеза в настоящее время представляется поликонденсация (или полимеризация) мономера, соответствующего по структуре повторяющемуся звену регулярной полисахаридной цепи. Главным затруднением при решении этой задачи является необходимость соблюдения полной регио- и особенно стереоспецифичности в процессе формирования полисахаридной цепи.

В нашей лаборатории разработан достаточно общий подход к решению этой проблемы посредством поликонденсации О-тритиловых эфиров цианоэтилиденовых производных моно- и олигосахаридов под действием солей тритилия («тритил-цианоэтилиденная поликонденсация»), который позволил впервые синтезировать значительное количество гомо- и гетерорегулярных полисахаридов, соединенных межмономерной 1,2-*транс*-гликозидной связью [1]. Наиболее серьезным ограничением метода является отсутствие полной стереоспецифичности процесса поликонденсации при синтезе полисахаридов, включающих в себя вторичные гидроксильные группы с *арабино*- и *ксило*-конфигурацией пиранозного звена моносахарида [2–4]. Так, например, синтез этим методом β -1,3-галактопиранана привел к нерегулярному полисахариду, содержащему наряду с 1,2-*транс*-гликозидной связью не менее 30% 1,2-*цис*-гликозидной связи [2]. Это несомненно связано с нарушением элементарного акта поликонденсации, т. е. с нарушением стереоспецифичности формирования гликозидной связи в звене растущей цепи, и, следовательно, вопрос сводится к нахождению условий, в которых реакция гликозилирования проходит с полной стереоспецифичностью.

Недавно на примере синтеза дисахаридов нами было найдено, что использование в реакции гликозилирования тритиловых эфиров сахаров вместо 1,2-О-цианоэтилиденовых производных 1,2-О-цианобензилиденовых производных, содержащих электронодонорный заместитель (например, *пара*-метоксигруппу), в несколько раз повышает стереоспецифичность реакции гликозилирования [5]; при использовании в качестве промотора вместо обычно применяемого перхлората тритилия его трифлата эта реакция становится практически полностью стереоспеци-

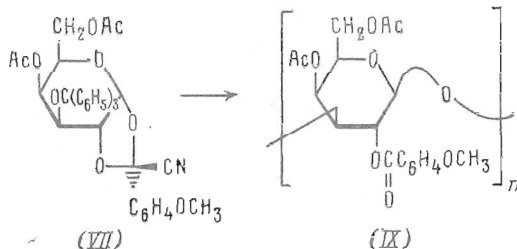


Спектр в DMSO- d_6 β -1,3-галактопиранана (IX)

продукт поликонденсации был выделен в виде белого порошка (выход 91%). При растворении продукта в хлороформе и метаноле оставался небольшой осадок более высокомолекулярного полимера; необходимо отметить плохую растворимость, характерную для высокомолекулярных 1,3-гликанов и их производных.

^{13}C -ЯМР-спектр полученного полимера (рисунок) содержит в аномерной области сигналы при 99,7–101,2 м. д., отвечающие β -конфигурации галактозидных связей [2]. В области ~ 92 м. д. сигналы отсутствуют, что говорит об отсутствии α -галактозидных связей [2]. Эти данные показывают, что полученный полимер (IX) представляет собой производное стереорегулярного β -1,3-галактопиранана и, следовательно, поликонденсация мономера (VII) прошла стереоспецифично (схема 2).

Схема 2



Попытка удаления защитных групп с полученного производного галактана (IX) или его восстановленного производного обработкой CH_3ONa в CH_3OH привела к значительной деструкции полимера, что характерно для 1,3-гликанов [2]; это затруднило определение молекулярной массы продукта поликонденсации. Степень полимеризации защищенного полисахарида ориентировочно оценена по хроматографической подвижности сравнением с ранее синтезированным образцом [2, 9] и составляет ~ 8 .

Анализ методом метилирования полученных свободных олигосахаридов с последующей идентификацией частично метилированных ацетатов полиолов методом ГЖХ-МС приводит к 1,3,5-три-О-ацетил-2,4,6-три-О-метил-*D*-дульциту и 1,5-ди-О-ацетил-2,3,4,6-тетра-О-метил-*D*-дульциту, что свидетельствует о наличии в продукте поликонденсации только 1,3-галактозидных связей и, следовательно, о полной региорегулярности полисахарида и реакции поликонденсации.

Приведенные результаты показывают, что в отличие от поликонденсации соответствующих цианоэтилиденных производных поликонденсация цианобензилиденных производных открывает реальный путь к стереоспецифическому синтезу регулярных полисахаридов, содержащих гликозидные связи со вторичными гидроксильными группами пираноз. Это позволяет расширить возможности полисахаридного синтеза указанным методом, хотя границы применимости его новой модификации еще предстоит исследовать.

Экспериментальная часть

Оптическое вращение измеряли на поляриметре DIP-360 (Jasco, Япония). Спектры ЯМР сняты на приборах Bruker WM-250 с рабочей частотой 250 МГц по ^1H и 62,89 МГц по ^{13}C соответственно (внутрен-

ний стандарт — тетраметилсилан; δ -шкала). Отнесение ключевых сигналов выполнено при помощи селективного гомоядерного резонанса, в спектрах ^{13}C -ЯМР — методом селективного гетероядерного резонанса.

Колоночную хроматографию (КХ) осуществляли на силикагеле L 100/250 мкм (Сhemapol, ЧСФР), а тонкослойную (ТСХ) — на пластинках с закрепленным слоем силикагеля 60F₂₅₄ (Merck, Германия), используя следующие системы растворителей: хлороформ — метанол, 9:1 (А); бензол — этилацетат, 7:3 (Б), бензол — этилацетат, 9:1 (В); 3% метанола в хлороформе (Г).

1,2-О-[(α -экто-циано)-пара-Метоксибензилиден]- α -D-галактоза (I). 3,9 г (8,7 ммоль) триацетата (II) растворяли [7] в сухом пиридине (8 мл), добавляли 0,05 М раствор MeONa в MeOH (8,8 мл) при 20°С. через 10 мин 1 М раствор AcOH в толуоле (0,45 мл) и упаривали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем и промывали гексаном (150 мл), а затем эфиром (170 мл). Эфирный раствор упаривали, остаток высушивали в вакууме над P₂O₅. Выход (I) 2,18 г (79%), сироп, R_f 0,32 (А); [α]_D²⁶ +44° (с 1,4, CHCl₃). ^1H -ЯМР (CDCl₃): 3,68дд (1H, J_{3,4} 4,0 Гц, H-3), 3,69–3,84 (3H, H-5, H-6a, H-6b), 3,74с (3H, OMe), 3,86дд (1H, J_{4,5} 2,0 Гц, H-4), 4,35т (1H, J_{2,3} 5,5 Гц, H-2), 5,90д (1H, J_{1,2} 5,0 Гц, H-1), 6,87 (2H, аром.), 7,5 (2H, аром.).

6-О-Ацетил-1,2-О-[(α -экто-циано)-пара-метоксибензилиден]-3,4-О-(1-этоксигилиден)- α -D-галактопираноза (IV). 840 мг (2,6 ммоль) триола (I) растворяли в 5 мл сухого CH₃CN, добавляли триэтилортоацетат (0,6 мл, 3,27 ммоль) и 50 мг камфор-10-сульфокислоты. Через 10 мин реакционную смесь разбавляли смесью хлороформ — гексан, 1:2 (60 мл), и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл). Органический слой сушили, упаривали в вакууме, получали бесцветный сироп ортоэфира (III) (800 мг), R_f 0,57 (Б). Ортоэфир (III) растворяли в 1,8 мл пиридина, добавляли Ac₂O (1,2 мл, 13,2 ммоль) и оставляли на ночь при 20°С. Затем обрабатывали 0,5 мл MeOH и через 30 мин реакционную смесь выливали в 40 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, экстрагировали смесью хлороформ — гексан, 1:2 (60 мл), промывали водой (2×20 мл), сушили, упаривали до образования сиропообразного остатка, колоночная хроматография которого (гексан → бензол → бензол — этилацетат, 9:1) дала 390 мг (36%) (IV) в виде смеси *экзо*- и *эндо*-OEt-изомеров (2:1); R_f 0,51/0,46 (В).

^1H -ЯМР (CDCl₃, *экзо*-/*эндо*-OEt): 1,19/1,20 (т, 3H, CH₂CH₃), 1,62/1,54 (с, 3H, C-CH₃), 2,06/2,07 (с, 3H, OAc), 3,54/3,72 (кв, 2H, CH₂CH₃), 3,85/3,69 (м, 1H, H-5), 3,85 с (OMe), 4,35/3,90 (дд, 1H, J_{4,5} 2,0/—Гц, H-4), 4,61 дд/4,16 м (1H, J_{6b,5} 7,0/—, J_{6b,6a} 12,0/—Гц, H-6b), 4,84 дд/4,19 м (1H, J_{3,4} 8,0/—Гц, H-3), 4,24 дд/4,27 м (1H, J_{6a,5} 7,0/—Гц, H-6a), 4,70/4,69 (дд, 1H, J_{2,3} 2,5/2,0 Гц, H-2), 5,90/5,94 (д, 1H, J_{1,2} 5,0/5,0 Гц, H-1), 6,98 (2H, аром.), 7,59 (2H, аром.).

3-О-Тритил-4,6-ди-О-ацетил-1,2-О-[(α -экто-циано)-пара-метоксибензилиден]- α -D-галактопираноза (VII). 384 мг (0,92 ммоль) соединения (IV) растворяли в 2 мл 95% AcOH и через 15 мин соупаривали со смесью толуол — гептан — этанол, 5:1:1 (3×20 мл). Остаток сушили в вакууме над P₂O₅, растворяли в 2 мл сухого CH₂Cl₂, добавляли 0,2 мл (1,5 ммоль) 2,4,6-коллидина и порциями в течение 10 мин 350 мг (1,02 ммоль) перхлората тритилия. Через 20 мин к реакционной смеси добавляли 0,05 мл 2% водного пиридина, через 20 мин выливали в насыщенный раствор NaHCO₃, экстрагировали смесью хлороформ — гексан, 1:2 (90 мл), промывали H₂O (3×40 мл), сушили, упаривали. Колоночная хроматография (гексан → бензол → бензол — этилацетат, 1:4) остатка дала тритиловый эфир (VII) в виде сиропа с выходом 131 мг (22%)

(R_f 0,48 (B), $[\alpha]_D^{24}$ 26° (с 2,0, хлороформ)) и тритиловый эфир (VIII) с выходом 24 мг (4%) (R_f 0,40 (B)).

Для (VII) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,00 и 2,21 (с, 3H каждый, Ac), 3,69 (1H, $J_{5,6a}$ 7,3 Гц, H-5), 3,79дд (1H, $J_{3,4}$ 3,25 Гц, H-3), 3,84с (3H, OMe), 3,85дд (1H, $J_{6b,5}$ 5,5 Гц, H-6b), 3,96дд (1H, $J_{6a,6b}$ 11,5 Гц, H-6a), 4,19дд (1H, $J_{4,5}$ 2,0 Гц, H-4), 4,55дд (1H, $J_{2,3}$ 6,0 Гц, H-2), 5,92д (1H, $J_{1,2}$ 4,5 Гц, H-1), 6,82д (2H, аром.), 7,23д (2H, аром.), 7,25–7,45 (15H, Ph). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 20,6 и 20,7 (CH_3CO), 55,5 (OMe), 61,7 (C-6), 67,6 (C-4), 70,5 (C-5), 71,8 (C-3), 77,0 (C-2), 88,2 (C(Ph)₃), 98,9 (C-1), 116,9 (CN), 114,0; 127,1; 127,6; 127,9; 128,4; 129,1; 143,5 и 161,2 (аром.), 169,4 и 170,3 (CO).

Для (VIII) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,02 и 2,17 (2с, 3H каждый, Ac), 3,86с (3H, OMe), 4,01уд (1H, H-4), 4,48дд (1H, $J_{3,4}$ 2,8 Гц, H-3), 4,69дд (1H, $J_{2,3}$ 7,0 Гц, H-2), 5,80д (1H, $J_{1,2}$ 4,5 Гц, H-1), 6,81д (2H, аром.), 7,22д (2H, аром.), 7,25–7,45 (15H, Ph).

Поликонденсацию проводили с использованием вакуумной техники [1]. В разные отростки Л-образной ампулы помещали 340 мг (0,52 ммоль) мономера (I) в 1,5 мл MeNO_2 и 23 мг (0,06 ммоль) трифлата тритиля в 0,5 мл MeNO_2 . После лиофилизации в отросток с мономером перегоняли 1 мл бензола и после полного растворения вещества лиофилизацию повторяли. Остаток сушили 2 ч при 50°С. В ампулу перегоняли 2 мл CH_2Cl_2 , смешивали содержимое обоих отростков и полученный ярко-желтый прозрачный раствор оставляли при 20°С на 17 ч в темноте. Прибавляли 2 мл 90% F_3CCOOH , выдерживали 30 мин, далее добавляли 2 мл пиридина, содержащего 2% воды, и разбавляли 50 мл хлороформа. Органический раствор промывали водой (2×30 мл), сушили, упаривали. Остаток растворяли в минимальном количестве хлороформа и пересаждали гексаном из небольшого объема хлороформа. Получали 188 мг сухого белого порошка (91%), R_f 0–0,2 (Г); $[\alpha]_D^{27}$ +33° (с 1,8, DMSO).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kochetkov N. K. // *Tetrahedron*. 1987. V. 43. P. 2389–2436.
2. Kochetkov N. K., Ott A. Ya. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1983. № 5. С. 1177–1180.
3. Kochetkov N. K., Ott A. Ya., Shashkov A. S. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1986. С. 196–199.
4. Бакиновский Л. В., Ифантьев Н. Э., Шашков А. С., Кочетков Н. К. // *Биоорганическая химия*. 1984. Т. 10. № 9. С. 1212–1228.
5. Betaneli V. I., Kryazhevskikh I. A., Ott A. Ya., Kochetkov N. K. // *Биоорганическая химия*. 1989. Т. 15. № 2. С. 217–230.
6. Betaneli V. I., Kryazhevskikh I. A., Kochetkov N. K. // *Докл. АН СССР*. 1992. Т. 322. № 3. С. 540–543.
7. Betaneli V. I., Kryazhevskikh I. A., Ott A. Ya., Kochetkov N. K. // *Биоорганическая химия*. 1988. Т. 14. № 5. С. 664–669.
8. Betaneli V. I., Ovchinnikov M. V., Baskinowsky L. V., Kochetkov N. K. // *Carbohydr. Res.* 1979. V. 76. P. 252–256.
9. Жулик В. М., Климов Е. М., Макарова З. Г., Ott A. Ya., Kochetkov N. K. // *Докл. АН СССР*. 1987. Т. 294. № 4. С. 881–883.

Поступила в редакцию
8.V.1992

N. K. KOCHETKOV, I. A. KRYAZHEVSKIKH, E. E. TRUSIKHINA
TRITYL-CYANOBENZYLIDENE CONDENSATION.
STEREOSPECIFIC SYNTHESIS OF β -1,3-GALACTOPYRANAN

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

The completely stereospecific polycondensation of 4,6-di-O-acetyl-3-O-trityl-1,2-O-(α -exo-cyano)-*p*-methoxybenzylidene- α -D-galactopyranose afforded protected β -1,3-galactopyranan.