



УДК 543.422.25:547.458.057:577.114.012

© 1992 г. В. Ю. Амочаева, Н. Э. Нифантьев,
А. С. Шапков, Н. Б. Кочетков

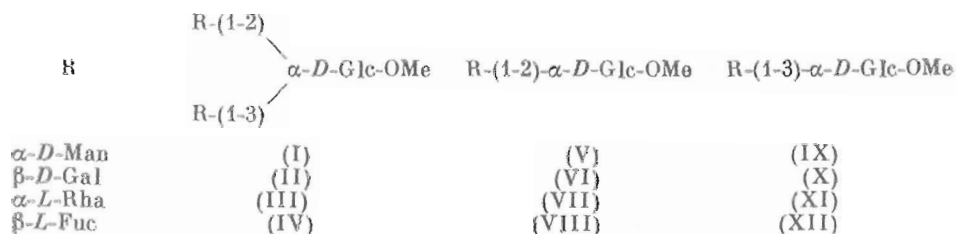
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРОВ ЯМР И КОНФОРМАЦИЙ РАЗВЕТВЛЕННЫХ ОЛИГОСАХАРИДОВ

10*. СИНТЕЗ 2-О-, 3-О- И 2,3-ДИ-О-ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТИЛ- α -D-ГЛЮКОПИРАНОЗИДА

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

В рамках программы исследования разветвленных олигосахаридов синтезирована серия 2-О-, 3-О- и 2,3-ди-О-гликозилированных производных метил- α -D-глюкопиранозидов, содержащих при О2 и/или О3 α -D-манно-, β -D-галакто-, α -L-рамно- и β -L-фукопиранозильные заместители.

В рамках программы по синтезу и исследованию особенностей спектров ЯМР и конформаций разветвленных олигосахаридов, осуществляемой с целью дальнейшего развития компьютерного метода установления строения полисахаридов [2, 3], нами начато исследование соединений с 2,3-диэкваториальным разветвлением. Для использования в качестве моделей была синтезирована серия 2,3-ди-О-гликозилированных производных метил- β -D-глюкопиранозидов и β -D-галактопиранозидов [1, 4, 5]. В дополнение к этим соединениям нам необходимо было располагать и рядом производных метил- α -D-глюкопиранозидов — трисахаридами (I)–(IV) и соответствующими им дисахаридами (V)–(XII). Дигалактозилглюкозид (II) [4] и дифукозилглюкозид (IV) [1] были получены ранее. В настоящей работе описывается синтез трисахаридов (I) и (III) и дисахаридов (V)–(XII).

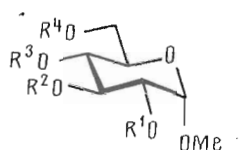


Для получения трисахаридов (I) и (III) было проведено бисгликозилирование диола (XIII) с помощью 2,3,4,6-тетра-О-бензоил- α -D-маннопиранозилбромид (XXVI) и 2,3,4-три-О-бензоил- α -L-рамнопиранозилбромид (XXVII) в условиях реакции Гельфериха. Продукты гликози-

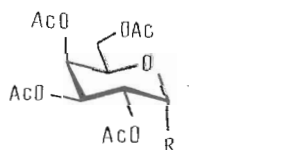
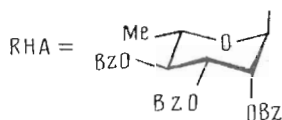
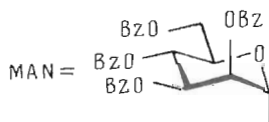
* Сообщение 9 см. [1].

лирования были выделены из реакционных смесей после гидролиза в виде диолов (XVI) и (XVII) (выходы 84 и 73%). Дебензоилированием с помощью метилата натрия в абсолютном метаноле соединения (XVI) и (XVII) были переведены в соответствующие целевые трисахариды (I) и (III). α -Конфигурацию мапнопиранозильных остатков в трисахаридах (I) и рамнопиранозильных в соединении (III) подтверждали характеристическими величинами химических сдвигов сигналов соответствующих C5-атомов в спектрах ^{13}C -ЯМР, равных в случае димапнозида (I) 74,4 м.д., а в случае дирамнозида (III) — 70,1 и 70,6 м.д.

Мономапнозилрованные и мопорамнозилрованные производные метил- α -D-глюкопиранозида (соединения (V), (VII), (IX) и (XI)) были получены аналогично трисахаридам (XVI) и (XVII), но с использованием в качестве гликозидакценторов 3- и 2-бензоатов (XIV) и (XV) [6].

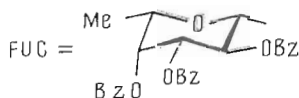
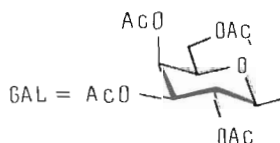


Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
(XIII)	H	H	-PhCH-	-
(XIV)	H	Bz	-PhCH-	-
(XV)	Bz	H	-PhCH-	-
(XVI)	MAN	MAN	H	H
(XVII)	RHA	RHA	H	H
(XVIII)	MAN	Bz	H	H
(XIX)	Bz	MAN	H	H
(XX)	RHA	Bz	H	H
(XXI)	Bz	RHA	H	H
(XXII)	Bz	GAL	H	H
(XXIII)	GAL	H	H	H
(XXIV)	FUC	Bz	H	H
(XXV)	Bz	FUC	H	H



(XXVIII) $R = \text{OC}(=\text{NH})\text{CCL}_3$

(XXIX) $R = \text{F}$



Взаимодействие гликозилбромидов (XXVI) и (XXVII) с соединениями (XIV) и (XV) и последующий гидролиз приводил к соответствующим дисахаридным производным (XVIII)–(XXI) с выходами 85–96%. Соединения (XVIII)–(XXI) были далее переведены в целевые дисахариды (V), (IX), (VII) и (XI), строение которых, как и в случае трисахаридов (I) и (III), было подтверждено данными спектров ^{13}C -ЯМР.

Данные спектров ¹H-ЯМР дисахаридов (XVIII)–(XXII) в фториде (XXIX) (CDCl₃; δ, м.д.; J, Гц)

Соединение	Остаток	H1	H2	H3	H4	H5	H6a	H6b	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a,6b}
(XVIII)	Glc Man	4,91 5,10	4,99 *	*	5,86	4,14	3,92	4,33	3,3 1,5	9,6	9,7	9,7	4,0	2,5	12,1
(XIX)	Glc Man	4,90 5,58	5,11 5,69	4,29 5,56	5,43	3,59 4,24			3,6 2,0	10,0 3,2	10,2	10,2			
(XX)	Glc Rha	4,87 5,05	3,78 5,24	4,47 5,66	3,62–3,70 4,47	3,76 4,21	3,76 1,20		3,9 2,0	9,8 3,5	9,8	9,8	6,3		
(XXI)	Glc Rha	5,02 5,26	4,98 5,39	4,22 5,70	3,74 5,53	3,66 4,50	3,82–3,85 1,35		3,6 2,0	9,2 3,4	9,2 10,1	8,6 10,0	5,8		
(XXII)	Glc Gal	4,92–4,99 4,64	4,99 5,10	4,42 4,84	5,34	4,02			7,6	10,2	3,3	1,0			
(XXIX)**		5,60	5,18	5,36	5,53	4,41	4,11–4,17		2,6	10,5	3,3	1,6	6,8	6,0	11,5

* 5,49–5,67 (м. зп. H3Glc, H2,3Man). ** J_{H1,2} 52,0, J_{H2,3} 23,0 Гц. Другие значения: ароматические δ 7,1–8,2; AcO 1,95–2,20; OMe 3,34–3,36.

Выход и оптическое вращение олигосахаридов (I), (III) и (V)–(XII)

Исходное соединение, мг	Продукт дезацили- рования	Выход, мг (%)	$[\alpha]_D$, град (вода) ^а
(XVI) 187	(I)	63 (88)	+128 (с 1,3)
(XVII) 243	(III)	87 (81)	-4 (с 1,7)
(XVIII) 147	(V)	51 (93)	+129 (с 1,0)
(XIX) 120	(IX)	41 (85)	+150 (с 0,8)
(XX) 128	(VII)	50 (87)	+43 (с 1,0)
(XXI) 135	(XI)	58 (95)	+37 (с 1,1)
(XXII) 163	(X)	56 (69)	+98 (с 1,1)
(XXIII) 38	(VI)	21 (80)	+70 (с 1,0)
(XXIV) 103	(VIII)	39 (85)	+91 (с 1,1)
(XXV) 157	(XII)	57 (89)	+100 (с 1,0)

^а Оптическое вращение измеряли при 26–29° С.

Для получения 3-О-β-D-галактозилглюкозида (X) было проведено гликозилирование 2-бензоата (XV) с помощью трихлорацетимидата (XXVIII) [5], ранее успешно использовавшегося нами в синтезах 3-О-β-D-галактозиллированных ди- и трисахаридных производных [5]. В результате взаимодействия соединений (XXVIII) (1,5 экв.) и (XV) в присутствии 0,3 экв. триметилсилилтрифлата [5] и последующего гидролиза был получен дисахарид (XXII) с выходом 43%. Гликозилирование α-глюкозида (XV) протекало заметно менее эффективно, чем его β-изомера [5], в случае которого выход дисахаридного продукта составлял 94%. Выход дисахарида (XXII) удалось повысить до 87% при использовании в реакции соединений (XV) и (XXVIII) более мягкого промотора — эфира трифтористого бора [7]. β-Конфигурацию галактозного остатка в соединении (XXII) подтверждали характеристической величиной $K_{CSB} J_{1',2'}$ в спектре ¹H-ЯМР, составлявшей 7,8 Гц (табл. 1). Диол (XXII) далее дезацилированием был переведен в целевой дисахарид (X).

Интересно, что при галактозилировании в присутствии эфира трифтористого бора протекало побочное образование 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-галактопиранозилфторида (XXIX), который был выделен с выходом 21%. Строение фторида (XXIX) подтверждено на основании спектра ¹H-ЯМР (табл. 1), который совпадал со спектром соединения (XXIX), синтезированного ранее [8].

Дисахариды (VI), (VIII) и (XII) были получены после удаления защитных групп в производных (XXIII) [5], (XXIV) [1] и (XXV) [1].

Спектры ЯМР соединений (I)–(XII) будут подробно рассмотрены в следующем сообщении данной серии.

Экспериментальная часть

Методики очистки растворителей и реагентов, условия съемки спектров ЯМР и определения физико-химических констант приведены в работе [9]. Оптическое вращение защищенных производных измеряли в хлороформе, а свободных олигосахаридов (I), (III) и (V)–(XII) — в воде.

Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60 (Merck), вещества обнаруживали опрыскиванием 50–70% H₂SO₄ с последующим нагреванием при ~150° С. Системы растворителей для ТСХ: этилацетат — толуол, 1:1 (А), 1:6 (Б). Колонную хроматографию выполняли на силикагеле L 40/100 мкм (ЧСФР), используя градиентное элюирование от бензола к этилацетату.

Метил-2,3-ди-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- α -D-маннопиранозил)- α -D-глюкопиранозид (XVI). Смесь 56 мг (0,2 ммоль) диола (XIII) [10], 101 мг (0,4 ммоль) цианида ртути, 70 мг бромида ртути, молекулярных сит 4 Å и 2 мл абсолютного ацетонитрила перемешивали 30 мин в атмосфере сухого аргона и далее при перемешивании в течение 1 ч прибавляли раствор бензобромманнозы (XXVI) (приготовлена [9] из 560 мг (0,8 ммоль) пента-О-бензоил-D-маннопиранозы) в 0,8 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали 16 ч, фильтровали через слой целита, который промывали 20 мл ацетонитрила и 20 мл хлороформа. Фильтрат концентрировали, распределяли между 50 мл хлороформа и 50 мл насыщенного водного раствора бромида калия, хлороформный слой отделяли, промывали раствором бромида калия и водой, фильтровали через слой ваты и концентрировали. Остаток растворяли в 10 мл хлороформа, прибавляли 2 мл 90% трифторуксусной кислоты, выдерживали 40 мин при комнатной температуре, разбавляли 30 мл хлороформа, промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и снова водой, фильтровали через слой ваты и концентрировали. Из остатка колоночной хроматографией выделяли 197 мг (73%) трисахарида (XVI). Сироп, $[\alpha]_D^{26} +3^\circ$ (с 1,0), R_f 0,47 (A).

Метил-2,3-ди-О-(2,3,4-три-О-бензоил- α -L-рамнопиранозил)- α -D-глюкопиранозид (XVII) получали в условиях синтеза трисахарида (XVI) из 85 мг (0,3 ммоль) диола (XIII) и бензобромрамнозы (XXVII) (приготовлена [9] из 696 мг (1,2 ммоль) тетра-О-бензоил-L-рамнопиранозы), причем бромид (XXVII) прибавлялся в виде раствора в 5 мл хлористого метилена. Выход диола (XVII) 281 мг (84%). Сироп, $[\alpha]_D^{26} +177,5^\circ$ (с 1,0), R_f 0,42 (A).

Метил-3-О-бензоил-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- α -D-маннопиранозил)- α -D-глюкопиранозид (XVIII) получали в условиях синтеза трисахарида (XVI) из 77 мг (0,2 ммоль) моногидроксильного производного (XIV) [6] и бензобромманнозы (XXVI), приготовленной из 280 мг (0,4 ммоль) пента-О-бензоил-D-маннопиранозы. Выход 149 мг (85%). Сироп, R_f 0,2 (A).

Метил-2-О-бензоил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-бензоил- α -D-маннопиранозил)- α -D-глюкопиранозид (XIX) получали в условиях синтеза трисахарида (XVI) из 69 мг (0,18 ммоль) моногидроксильного производного (XV) [6] и бензобромманнозы (XXVI), приготовленной из 252 мг (0,36 ммоль) пента-О-бензоил-D-маннопиранозы. Выход 136 мг (86%). Сироп, $[\alpha]_D^{26} +67^\circ$ (с 1,0), R_f 0,44 (A).

Метил-3-О-бензоил-2-О-(2,3,4-три-О-бензоил- α -L-рамнопиранозил)- α -D-глюкопиранозид (XX) получали в условиях синтеза трисахарида (XVII) из 77 мг (0,2 ммоль) моногидроксильного производного (XIV) и бензобромрамнозы (XXVII), приготовленной из 232 мг (0,4 ммоль) тетра-О-бензоил-L-рамнопиранозы. Выход 135,5 мг (90%). Сироп, $[\alpha]_D^{26} +178^\circ$ (с 1,0), R_f 0,27 (A).

Метил-2-О-бензоил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил- α -L-рамнопиранозил)- α -D-глюкопиранозид (XXI) получали в условиях синтеза трисахарида (XVII) из 77 мг (0,2 ммоль) моногидроксильного производного (XV) и бензобромрамнозы (XXVII), приготовленной из 232 мг (0,4 ммоль) тетра-О-бензоил-L-рамнопиранозы. Выход 148,5 мг (96%). Сироп, $[\alpha]_D^{26} +178^\circ$ (с 1,0), R_f 0,36 (A).

Метил-2-О-бензоил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-галактопиранозил)- α -D-глюкопиранозид (XXII). Опыт 1. Смесь 148 мг (0,3 ммоль) трихлорацетимидата (XXVIII) [5], 96,5 мг (0,25 ммоль) моногидроксильного производного (XV), молекулярных сит 4 Å и 2 мл хлористого метилена перемешивали 30 мин в атмосфере сухого аргона, прибавляли 20 мкл (~0,4 ммоль) триметилсилилтрифлата, перемешивали 20 мин

и прибавляли еще 50 мг (0,1 ммоль) имидата (XXVIII). Реакционную смесь перемешивали 10 мин, фильтровали через слой целита, который промывали 20 мл хлороформа. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой, фильтровали через слой ваты и концентрировали. Остаток подвергали кислотному гидролизу, как при синтезе трисахарида (XVI), и колоночной хроматографией выделяли 81 мг (43%) дисахарида (XXII). Сироп, $[\alpha]_D^{21} +66^\circ$ (с 1,0), R_f 0,53 (этилацетат).

Опыт 2. Смесь 96,5 мг (0,25 ммоль) моногидроксильного производного (XV), 148 мг (0,3 ммоль) трихлорацетимидата (XXVIII), молекулярных сит 4 Å и 2 мл хлористого метилена перемешивали 30 мин при $-30 \div -25^\circ\text{C}$, прибавляли 2 мл 0,1 М раствора эфирата трехфтористого бора в хлористом метилене. Смесь перемешивали 10 мин при прежнем охлаждении, прибавляли раствор 40 мг (0,08 ммоль) имидата (XXVIII) в 0,4 мл хлористого метилена, перемешивали 20 мин и далее обрабатывали как в опыте 1, включая кислотный гидролиз. Колоночной хроматографией выделяли 136 мг (87%) дисахарида (XXII) и 29 мг (21%) фторида (XXIX), R_f 0,56 (А). Спектры ^1H -ЯМР соединений (XXII) и (XXIX) приведены в табл. 1.

Получение свободных олигосахаридов. Раствор ацилированного продукта в 6 мл 0,1 М метилата натрия в абс. метаноле выдерживали 16–20 ч при 20°C , деионизовали катионитом КУ-2 (H^+), фильтровали и концентрировали. Остаток распределяли между 10 мл воды и 10 мл хлороформа, водный слой отделяли, промывали хлороформом (4×15 мл) и концентрировали. Из остатка гель-фильтрацией на колонке с фраттогелем TSK HW-40 (S) (25–40 мкм, V_0 50 мл) при элюции деионизованной водой выделяли метилгликозиды свободных олигосахаридов, представляющие собой сиропообразные вещества (см. табл. 2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nifant'ev N. E., Amochaeva V. Y., Shashkov A. S., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1992. In Press.
2. Lipkind G. M., Shashkov A. S., Nifant'ev N. E., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1992. In Press.
3. Lipkind G. M., Shashkov A. S., Knirel Y. A., Vinogradov E. V., Kochetkov N. K. // Carbohydr. Res. 1988. V. 175. № 1. P. 59–75.
4. Нифантьев Н. Э., Амочаева В. Ю., Шашков А. С. // Биоорганич. химия. 1992. Т. 18. № 4. С. 562–569.
5. Нифантьев Н. Э., Амочаева В. Ю., Шашков А. С., Кочетков Н. К. // Биоорганич. химия. 1992. Т. 18. № 5. С. 699–716.
6. Box L. L., Box V. G. S., Roberts E. V. E. // Carbohydr. Res. 1979. V. 69. № 1. P. C1–C3.
7. Schmidt R. R. // Angew. Chem. 1986. B. 98. № 3. S. 213–236.
8. Voznyi Y. V., Koikov L. M., Galoyan A. A. // Carbohydr. Res. 1984. V. 132. № 2. P. 339–341.
9. Нифантьев Н. Э., Бакиновский Л. В., Липкинд Г. М., Шашков А. С., Кочетков Н. К. // Биоорганич. химия. 1991. Т. 17. № 4. С. 517–530.
10. Dehost J.-L., Gelas J., Horton D., Mols O. // Carbohydr. Res. 1984. V. 125. № 2. P. 329–335.

Поступила в редакцию
14.IV.1992

V. Yu. AMOCHAEVA, N. E. NIFANT'EV, A. S. SHASHKOV, N. K. KOCHETKOV

SYNTHESIS, NMR AND CONFORMATIONAL STUDIES OF BRANCHED OLIGOSACCHARIDES. 10. SYNTHESIS OF 2-O-, 3-O-, AND 2,3-DI-O-GLYCOSYLATED METHYL α -D-GLUCOPYRANOSIDE DERIVATIVES

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

The programme of spectral (NMR) and conformational studies of branched oligosaccharides, initiated synthesis of trisaccharides (I) and (III) and disaccharides (V)–(XII).