



УДК 543.422.25:547.458.057:577.114.012

СИНТЕЗ МЕТИЛ-3-О-(β -D-ФУКОПИРАНОЗИЛ)- β -D-ХИНОВОПИРАНОЗИДА И ЕГО 3'-О-, 2,3'-ДИ-О- И 2',3'-ДИ-О-МЕТИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

© 1997 г. Е. А. Хатунцева, А. А. Шерман, А. С. Шашков,
Я. Дабровский*, Н. Э. Нифантьев#

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 117913, Москва, В-334, Ленинский просп., 47;

* Институт медицинских исследований общества Макса Планка, Гейдельберг, ФРГ

Поступила в редакцию 24.06.96 г.

Метил-3-О-(β -D-фукопиранозил)- β -D-хиновопиранозид и его 3'-О-, 2,3'-ди-О- и 2',3'-ди-О-метилированные производные синтезированы региоизбирательным гликозилированием метил-2-О-бензил- β -D-хиновопиранозидов в условиях реакции Гельфериха с последующим метилированием с помощью диазометана или йодистого метила.

Ключевые слова: фукозилерование, метилирование, метил- β -D-хиновопиранозид, дисахарид.

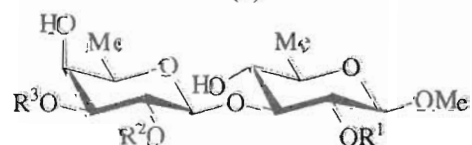
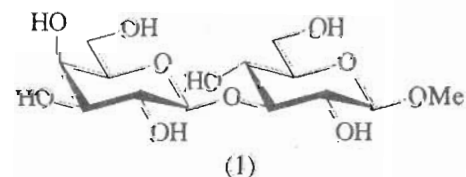
Один из подходов в конформационном анализе олигосахаридов основан на исследовании внутримолекулярных водородных связей, возникающих между ОН-группами пространственно сближенных моносахаридных остатков и стабилизирующих отдельные конформации всей молекулы либо ее фрагментов. Наличие водородных связей может быть выявлено с помощью спектроскопии ^1H -ЯМР благодаря расщеплению сигналов ОН-групп после частичного дейтерирования и возникновения в растворе смеси изотопомеров $\text{ROH}\cdots\text{HOR}'$, $\text{ROD}\cdots\text{HOR}'$ и $\text{ROH}\cdots\text{DOR}'$ (R и R' – моносахаридные остатки фрагментов олигосахаридов) [1–4].

При исследовании спектров ^1H -ЯМР метил-3-О-(β -D-галактопиранозил)- β -D-глюкопиранозидов (1) в $\text{DMSO}-d_6$ при проведении частичного дейтерирования была обнаружена водородная связь между ОН-группами при C4(Glc) и C2(Gal) [4]. Этот факт явился экспериментальным подтверждением существования для дисахаридов (1) так называемой обращенной (“анти”) конформации.

Однако исследование водородных связей с использованием частичного дейтерирования осложнено тем, что наблюдаемые изотопные эффекты очень малы и часто меньше спектрального разрешения. Кроме того, регистрация и интерпретация расщеплений, вызванных дейтерированием, бывает затруднена из-за возможного существования в молекуле других водородных связей, например в случае дисахаридов (1) между протонами ОН-групп при C2 и C3 (Gal), а также при C4 и C6 (Glc). Поэтому для исключения возможных ошибок при анализе водородных связей в олигосахаридовых же-

лательных использовать в качестве модельных соединений избирательно дезоксигенированные или метилированные производные. Именно с этой целью для продолжения изучения водородных связей, наблюдавшихся в случае дисахаридов (1), нами синтезированы его 6,6'-дидезоксианалог (2) и его избирательно метилированные производные, содержащие MeO-группы при C3' (3), C2 и C3' (4), а также при C2' и C3' (5). В данной статье рассматривается получение соединений (2)–(5).

На первом этапе синтеза дисахаридов (2)–(5) для выбора препаративного пути получения фукозил-акцептора нами исследовалась возможность региоизбирательной защиты ОН-групп при C2 и/или C4 в метил- β -D-хиновопиранозиде (6) путем бензилирования и бензоилирования дибутилстаннилиденового производного (см. обзор [5]), образующегося



- (2) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$
(3) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Me}$
(4) $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$
(5) $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$

Автор для переписки (тел.: 135-87-84, факс: 135-53-28; e-mail: nen@NMR1.ioc.ac.ru).

Данные спектров ¹H-ЯМР соединений (7)–(18), (20), (21), (22), (25), (26), (31) и (32) (CDCl₃, δ, м. д.; J, Гц)

Соединение	Остаток	H1	H2	H3	H4	H5	H6	1-OCH ₃	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}
(7)	Qui	4.52	4.98	3.72	3.38	3.46	1.41	3.52	7.7	9.4	9.1	9.1	6.0
(8)	Qui	4.30	3.60	5.11	3.45	3.49	1.39	3.58	7.8	9.3	9.3		5.6
(9)	Qui	4.60	5.44	5.36	3.55–3.65		1.46	3.53	7.7	9.6			5.8
(10)	Qui	4.43	3.77	5.53	5.26	3.79	1.34	3.63	7.8	9.3	9.3	9.3	6.1
(11)	Qui	4.29	3.20	3.47	3.19	3.35	1.33	3.57	7.9	9.5	9.5	9.5	6.1
(12)	Qui	4.17	3.57	3.37	3.24	3.38	1.32	3.54	7.8	9.2	9.2	9.2	6.0
(13)	Qui	4.33	3.38–3.46		4.23	3.35	1.32	3.59	7.8	9.1	9.1	9.1	6.0
(14)	Qui	4.28	3.24	3.70	3.13	3.41	1.34	3.58	7.5	9.0	9.0	9.0	6.0
(15)	Qui	4.40	3.42	5.15	4.73	3.61	1.34	3.59	7.8	9.6	9.6	9.6	6.0
(16)	Qui	4.44	5.03	3.87	4.90	3.62	1.34	3.51	7.8	9.3	9.3	9.3	6.1
(17)	Qui	4.33	3.51	3.63	4.77	3.55	1.33	3.58	7.8	9.1	9.1	9.1	6.0
(18)	Qui	4.34	3.36	5.15	3.25								
(20)	Fuc	6.90	6.00	6.10	5.92	4.66	1.34		3.5	9.5	3.0	<1	6.5
(21)	Qui	4.30	3.33	3.68	3.40		1.41	3.45	6.5	7.5			6.0
	Fuc	5.14	5.88	5.64	5.78	4.21	1.43		7.5	10.0	3.0	<1	6.1
(22)	Qui	4.23	3.33	4.04	4.64	3.63							
(25)	Qui	4.35	3.48	4.17	4.98	3.65	1.30	3.54	7.0	9.5	9.5	9.5	6.0
	Fuc	5.12–5.25		3.96	5.34	3.70	0.95			9.5	3.5	<1	6.0
(26)*	Qui	4.22	3.30	4.04	4.85	3.55	1.19		7.5	9.5	9.5	9.5	6.0
	Fuc	5.00	5.23	3.37	5.35	3.58	0.83	3.41	7.5	10.0	3.0	<1	6.0
(31)	Qui	4.31	3.37	3.83	3.25	3.41	1.15	3.49	6.5	7.5	7.5	7.5	6.0
	Fuc	4.93	5.85	5.63	5.79	4.25	1.46		6.5	8.5	3.0	<1	6.2
(32)	Qui	4.32	3.41	5.12	3.46								

Примечание. Другие сигналы: PhCH₂ 4.53–4.79; Ar 6.90–8.20; Ac 1.90–2.20.

* δ_{3'-O-CH₃} 3.29 м. д.

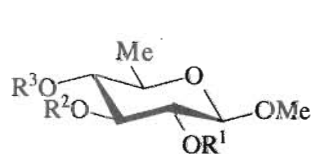
в процессе взаимодействия триола (6) с дибутиловооксидом.

При бензоилировании эквимольным количеством хлористого бензоила наблюдалось образование 2-О- и 3-О-бензоилхиновозида (7) и (8) в соотношении 3 : 2 (общий выход 30–40%), а также дизамещенных продуктов – 2,3- и 3,4-дibenзоатов (9) и (10) приблизительно в равном соотношении и с общим выходом около 10–15% (по данным ТСХ). Интересно, что региоизбирательность бензоилирования хиновозида (6) отличалась от таковой, наблюдавшейся при бензоилировании в аналогичных условиях метил-β-D-ксилопиранозида, имеющего одинаковую с хиновозидом (6) стереохимическую конфигурацию атомов С пиранозного кольца, бензоилирование которого приводило к образованию 4-О-бензоилированного продукта с выходом 93% [6].

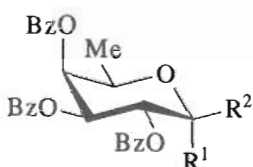
Строение и соотношение бензоилированных продуктов (7)–(10) определено с помощью спектроскопии ¹H-ЯМР (таблица). Положение бензо-

ильных защит установлено на основании слабopольных величин химических сдвигов сигналов протонов, присоединенных к атомам С, несущим ВzO-группу.

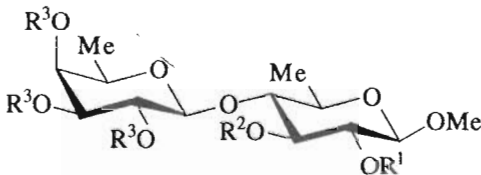
Бензилирование бромистым бензолом (1.5 экв.) станнилиденового производного, образующегося из хиновозида (6), протекало значительно более региоизбирательно и приводило к предпочтительному образованию 2-О-бензилированного продукта (11), выход которого достигал 75%. Кроме этого соединения в качестве минорных продуктов нами также получены 3-О-, 2,3-ди-О- и 2,4-ди-О-бензилхиновозиды (12)–(14) с выходами 8, 8 и 5% соответственно. Скорость бензилирования зависит от температуры проведения реакции. Так, при кипячении в бензоле она завершается через 25–30 ч, тогда как в толуоле – уже через 2 ч. Условия генерации станнилиденового интермедиата (кипячение в толуоле или в метаноле, но с последующей сменой растворителя) не влияют на соотношение образующихся бензилированных продуктов.



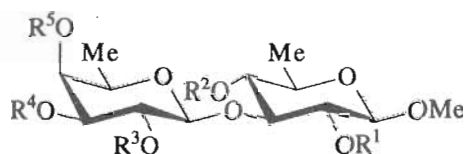
- (6) $R^1 = R^2 = R^3 = H$
 (7) $R^1 = Bz, R^2 = R^3 = H$
 (8) $R^1 = R^3 = H, R^2 = Bz$
 (9) $R^1 = R^2 = Bz, R^3 = H$
 (10) $R^1 = H, R^2 = R^3 = Bz$
 (11) $R^1 = Bn, R^2 = R^3 = H$
 (12) $R^1 = R^3 = H, R^2 = Bn$
 (13) $R^1 = R^2 = Bn, R^3 = H$
 (14) $R^1 = R^3 = Bn, R^2 = H$
 (15) $R^1 = Bn, R^2 = R^3 = R$
 (16) $R^1 = R^3 = R, R^2 = Bn$
 (17) $R^1 = R^2 = Bn, R^3 = R$
 (18) $R^1 = R^3 = Bn, R^2 = R$



- (19) $R^1 = Br, R^2 = H$
 (20) $R^1 = OBz, R^2 = H$



- (31) $R^1 = Bn, R^2 = H, R^3 = Bz$
 (32) $R^1 = Bn, R^2 = R, R^3 = Bz$
 (33) $R^1 = Bn, R^2 = R^3 = H$
 (34) $R^1 = R^2 = R^3 = H$



- (21) $R^1 = Bn, R^2 = H, R^3 = R^4 = R^5 = Bz$
 (22) $R^1 = Bn, R^2 = R, R^3 = R^4 = R^5 = Bz$
 (23) $R^1 = Bn, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$
 (24) $R^1 = Bn, R^2 = R^3 = R^5 = H, R^4 = 4-(MeOBn)$
 (25) $R^1 = Bn, R^2 = R^3 = R^5 = Bz, R^4 = H$
 (26) $R^1 = Bn, R^2 = R^3 = R^5 = Bz, R^4 = Me$
 (27) $R^1 = H, R^2 = R^3 = R^5 = Bz, R^4 = Me$
 (28) $R^1 = Bn, R^2 = R^3 = R^5 = H, R^4 = Me$
 (29) $R^1 = Bn, R^2 = R^5 = H, R^3 = R^4 = Me$
 (30) $R^1 = R^4 = Me, R^2 = R^3 = R^5 = Bz$

Bn – бензил
 R = $CCl_3CONHC(O)-$

Нами проводилось также бензилирование 3,4-диола (11), как и в предыдущем случае, с предварительной генерацией станилиденового интермедата. В результате этой реакции проходило избирательное образование 2,3-дибензильного эфира (13) с выходом 74%.

Доказательство строения полученных бензилированных хиновозидов, и в частности определение положения бензильных групп в них, не могло быть проведено с помощью спектроскопии 1H -ЯМР из-за отсутствия специфического спектрального эффекта бензилирования и расположения сигналов протонов пиранозного кольца, присоединенных к атомам С, несущим ОН- и ВпО-группы, в общей и достаточно узкой области спектра – при 3.20–3.60 м. д. (таблица). Однако положение свободных ОН-групп легко определялось при сравнении спектров соединений (11)–(14) и соответствующих им уретановых производных (15)–(18), полученных при обработке соединений (11)–(14) трихлорацетилизацианатом [7] (эти опыты проводились в ампулах для 1H -ЯМР).

На следующем этапе синтеза дисахаридов (2)–(5) проводилось гликозилирование хиновозида (11) 2,3,4-три-О-бензоил- α -D-фукопиранозилбромидом (19) (1.1 экв.) в условиях реакции Гельфериха. Выбор диольного, а не моногидроксильного гликозил-акцептора для этой реакции обусловлен тем, что в моносахаридных производных с глюкоконфигурацией и имеющих нормальную 4C_1 -конформацию пиранозного кольца, ОН-группа при С3 обычно обладает большей реакционной способностью в реакциях нуклеофильного замещения, чем ОН-группа при С4.

Как и предполагалось, гликозилирование диола (11) протекало с предпочтительным образованием (1 \rightarrow 3)-связанного дисахарида (21), выход

которого составил 44%. Изомерный (1 \rightarrow 4)-связанный продукт (31) получен с выходом 20%.

Строение продуктов (21) и (31) было установлено с помощью спектроскопии 1H -ЯМР. В частности, β -конфигурация фукопиранозильных остатков однозначно подтверждалась величинами $J_{1,2}$ (7.5 и 6.5 Гц, таблица). При обработке дисахарида (21) трихлорацетилизацианатом и превращении его в производное (22) в спектре 1H -ЯМР наблюдался заметный слабопольный сдвиг сигнала Н4 (δ 3.40 \rightarrow 4.64 м. д.), что однозначно подтверждало положение ОН-группы в (21) при С4. Аналогично было подтверждено положение ОН-группы при С3 в дисахариде (31): при переходе от (31) к (32) наблюдается сдвиг сигнала Н3 δ 3.83 \rightarrow 5.12 м. д.

Дебензоилированием соединений (21) и (31) были получены тетраолы (23) и (33), дебензилирование которых привело к свободным дисахаридам (2) и (34).

Синтез частично метилированных дисахаридов (3) и (4) был проведен по схеме, включавшей на первом этапе избирательное 3'-О-(4-метоксибензилирование) тетраола (23) с использованием станилиденового метода. Образующийся при этом метоксибензильный эфир (24) истощающе бензоилировали, а затем метоксибензильную защитную группу удаляли при обработке церий(IV)аммонийнитратом в водном ацетонитриле. Положение свободной ОН-группы при С3' в полученном соединении (25) подтверждалось характерной сильнопольной величиной химического сдвига сигнала Н3' в спектре 1H -ЯМР (таблица).

Моногидроксильное производное (25) метилировали диазометаном и получали 3'-О-метилый эфир (26), положение МеО-группы в котором подтверждено данными спектра 1H -ЯМР (таблица).

Бензильную защиту в эфире (26) удаляли с помощью каталитического гидрогенолиза, дебензоилирование образующегося при этом производного (27) приводило к целевому дисахариду (3). Метилированием продукта (27) действием диазометана и последующим дебензоилированием был получен 2,3'-диметилированный дисахарид (4).

Для получения 3'-метилированного дисахарид (3) нами также изучалось метилирование йодистым метилом дибутилстаннилденового производного, образующегося при взаимодействии тетраола (23) с дибутилоловооксидом. Данная реакция протекала только при нагревании, и поэтому из-за низкой температуры кипения йодистого метила было необходимо использовать его большой избыток, а также проводить синтез в герметично закрытом сосуде, что затрудняло контроль реакции и ее остановку после завершения стадии монометилирования. Учитывая, что нам необходимо было синтезировать как монометиловый эфир (3), так и диметиловый эфир (5), метилирование тетраола (23) было остановлено не сразу по завершении образования 3'-монометилового производного (28), а после накопления в реакционной смеси достаточного количества 2',3'-диметилированного (29), выход которых в наших условиях составил 41 и 46% соответственно. Количество и положение О-метильных групп в соединении (29) подтверждено данными его спектра ¹³C-ЯМР. Так, в спектре присутствуют сигналы трех MeO-групп (δ 57.1, 58.0, 60.9). Кроме того, сигналы C4 фукопиранозного и хиновозного остатков (δ 68.4 и 70.4 соответственно) находятся в области, характерной для сигналов углеродов, связанных со свободными OH-группами. Дебензилирование соединений (28) и (29) привело к целевым дисахаридам (3) и (5). Кроме того, монометиловый эфир (28) был также превращен в 2,3'-диметилированный дисахарид (4) путем последовательных синтетических превращений (28) → (27) → (30) → (4).

Детальное исследование спектров ¹H- и ¹³C-ЯМР синтезированных соединений (2)–(5), а также их конформационный анализ с использованием теоретических расчетов и экспериментов по ядерным эффектам Оверхаузера будут описаны в отдельном сообщении.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методики очистки растворителей и реагентов, условия съемки спектров ЯМР и определения физико-химических констант приведены в работе [8]. Оптическое вращение свободных олигосахаридов (2)–(5) измеряли в воде, а защищенных производных – в хлороформе.

Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60 (Merck, ФРГ), вещества обнаруживали опрыскиванием

10% ортофосфорной кислотой с последующим нагреванием при ~150°C. Системы растворителей для ТСХ: этилацетат–толуол, 1 : 8 (А); 1 : 5 (Б); 1 : 1 (В); этилацетат (Г). Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле, 5/40 мкм Silica (Woelm, США), используя градиентное элюирование от бензола к этилацетату.

Данные спектров ¹H-ЯМР синтезированных соединений (7)–(18), (20), (21), (22), (25), (26), (31) и (32) приведены в таблице. Положение свободных OH-групп в соединениях (11)–(14) и (21) определялось при сравнении спектров этих соединений и соответствующих им уретановых производных (15)–(18) и (22), полученных при обработке соединений (11)–(14) и (21) трихлорацетилизацианатом [7] в ампулах для ¹H-ЯМР.

Бензоилирование метил-β-D-хиновопиранозида (6). Смесь 53.4 мг (0.3 ммоль) триола (6) (Sigma Chemical Co., США) и 74.7 мг (0.3 ммоль) дибутилоловооксида в 5 мл абсолютного метанола кипятили ~1.5 ч до полного растворения. Реакционную смесь упаривали и соупаривали с сухим бензолом (2 × 5 мл), остаток растворяли в 3 мл сухого бензола, прибавляли 36 мкл (0.3 ммоль) хлористого бензоила и выдерживали 2 ч до окончания бензоилирования. Реакционную смесь концентрировали, соупаривали с 2 мл толуола и 5 мл воды и из остатка колоночной хроматографией выделяли фракция продуктов ди- (9) и (10) и монобензоилирования (7) и (8).

Бензилирование метил-β-D-хиновопиранозида (6). Смесь 181 мг (1.01 ммоль) триола (6) и 258 мг (1.04 ммоль) дибутилоловооксида в 16 мл абсолютного толуола кипятили до полного растворения. Раствор концентрировали до объема 3 мл, прибавляли 325 мг (1.01 ммоль) тетрабутиламмонийбромид и 0.18 мл (1.52 ммоль) бензилбромид, кипятили 2 ч и концентрировали на роторном испарителе. Колоночной хроматографией из остатка выделяли следующие продукты:

метил-2-О-бензил-β-D-хиновопиранозид (11), выход 204 мг (75%), сироп, $[\alpha]_D^{29} +2.5^\circ$ (c 1), R_f 0.35 (B);

метил-3-О-бензил-β-D-хиновопиранозид (12), выход 22 мг (8%), сироп, $[\alpha]_D^{29} -52.5^\circ$ (c 0.5), R_f 0.57 (B);

метил-2,3-ди-О-бензил-β-D-хиновопиранозид (13), выход 29 мг (8%), сироп, $[\alpha]_D^{25} -17^\circ$ (c 1), R_f 0.78 (B);

метил-2,4-ди-О-бензил-β-D-хиновопиранозид (14), выход 17 мг (5%), сироп, $[\alpha]_D^{28} +6^\circ$ (c 1), R_f 0.9 (B).

Метил-2,3-ди-О-бензил-β-D-хиновопиранозид (13). Бензилированием 106 мг (0.4 ммоль) диола (11) действием 0.1 мл (0.84 ммоль) бромистого бензила в условиях получения хиновозида (11), но при проведении реакции при кипячении в бензоле

в течение 30 ч получали 100 мг (74%) 2,3-добензилового эфира (12), имеющего спектр $^1\text{H-NMR}$, идентичный спектру аналогичного вещества, полученного при бензилировании триола (6).

1,2,3,4-Тетра-О-бензоил- α -D-фукопираноза (20) приготовлена исчерпывающим бензоилированием D-фукозы (Fluka, Швейцария) в обычных условиях (BzCl , Py, 20°C , CH_2Cl_2), выход количественный, $[\alpha]_D^{28} +315^\circ$ (с 1), R_f 0.80 (А).

Метил-2-О-бензил-3-О-(2,3,4-три-О-бензоил- β -D-фукопиранозил)- β -D-хиновопиранозид (21) и метил-2-О-бензил-4-О-(2,3,4-три-О-бензоил- β -D-фукопиранозил)- β -D-хиновопиранозид (31). Смесь 103.8 мг (0.387 ммоль) диола (11), 146 мг (0.6 ммоль) цианида ртути, 20 мг бромида ртути, 560 мг молекулярных сит 4 Å и 1.5 мл абсолютного ацетонитрила перемешивали 45 мин при 20°C в атмосфере сухого аргона. Шприцем через силиконовую пробку за 1 ч прибавляли раствор D-фукопиранозилбромида (19) (получали из 249 мг (0.43 ммоль) тетра-О-бензоил-D-фукопиранозы (20) действием раствора HBr в хлороформе как описано в [8] для получения тетра-О-бензоил- α -L-фукопиранозилбромида; бромид (19) использовали без специальной очистки сразу после получения) в 1.5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, разбавляли 75 мл хлороформа и 75 мл насыщенного водного раствора KBr, фильтровали через слой целита, который промывали 20 мл хлороформа. Органический слой отделяли, промывали раствором бромистого калия и водой, фильтровали через слой ваты и концентрировали. Из остатка колоночной хроматографией выделяли 28 мг (27%) исходного диола (11), 125 мг (44%) дисахарида (21) (сироп, $[\alpha]_D^{22} +145^\circ$ (с 2), R_f 0.34 (Б)) и 57 мг (20%) (1 \rightarrow 4)-связанного изомера (31) (сироп, $[\alpha]_D^{25} -61^\circ$ (с 1), R_f 0.29 (Б)).

Метил-2-О-бензил-3-О-(β -D-фукопиранозил)- β -D-хиновопиранозид (23). 181.5 мг (0.21 ммоль) дисахарида (21) растворяли в 2 мл абс. хлористого метилена, прибавляли 10 мл 0.1 М раствора метилата натрия в абс. метаноле и выдерживали 16–20 ч при 20°C . Раствор деионизовали катионитом КУ-2 (H^+), фильтровали и концентрировали, остаток промывали гептаном, высушивали в вакууме и получали 86 мг (91%) тетраола (23), R_f 0.22 (Г), который далее использовался без специальной очистки.

Метил-2-О-бензил-3-О-(3-О-(4-метоксибензил)- β -D-фукопиранозил)- β -D-хиновопиранозид (24). Смесь 79.3 мг (0.191 ммоль) тетраола (23) и 51 мг (0.21 ммоль) дибутилоловоксида в 8 мл абсолютного толуола кипятили до полного растворения. Раствор концентрировали до объема 2 мл, прибавляли 61.6 мг (0.191 ммоль) тетрабутиламмонийбромида и 0.028 мл (0.21 ммоль) 4-метоксибензилхлорида, выдерживали 36 ч при 55°C и концен-

трировали на ротормном испарителе. Из остатка колоночной хроматографией выделяли 53 мг (52%) метоксибензилового эфира (24). Сироп, $[\alpha]_D^{22} +38^\circ$ (с 1), R_f 0.56 (Г).

Метил-2-О-бензил-4-О-бензоил-3-О-(2,4-ди-О-бензоил- β -D-фукопиранозил)- β -D-хиновопиранозид (25). К раствору 46.7 мг (0.087 ммоль) дисахарида (24) в смеси 1.7 мл абс. хлористого метилена и 0.7 мл пиридина при 0°C прибавляли 0.06 мл (0.52 ммоль) хлористого бензоила, выдерживали 20 ч при 20°C , концентрировали и соупаривали с гептаном (3 \times 5 мл). Остаток растворяли в 1 мл смеси ацетонитрил–вода (9 : 1), прибавляли 238 мг (0.435 ммоль) церий(IV)аммонийнитрата и выдерживали 20 мин при 20°C . Смесь разбавляли хлористым метиленом (10 мл), промывали водой (2 \times 7 мл), фильтровали через вату и концентрировали. Колоночной хроматографией выделяли 38.5 мг (85%) моногидроксильного производного (25). Сироп, $[\alpha]_D^{21} -29.5^\circ$ (с 1), R_f 0.34 (Б).

Метил-2-О-бензил-4-О-бензоил-3-О-(2,4-ди-О-бензоил-3-О-метил- β -D-фукопиранозил)- β -D-хиновопиранозид (26). К раствору 15 мг (0.035 ммоль) дисахарида (28) в смеси 0.5 мл абс. хлористого метилена и 0.2 мл пиридина при 0°C прибавляли 0.024 мл (0.21 ммоль) хлористого бензоила, выдерживали 12 ч при 20°C . Прибавляли 0.5 мл метанола, концентрировали, соупаривали с гептаном (3 \times 5 мл) и из остатка колоночной хроматографией выделяли 22 мг (84%) производного (20). Сироп, $[\alpha]_D^{21} -9^\circ$ (с 1), R_f 0.71 (Б).

Метил-4-О-бензоил-3-О-(2,4-ди-О-бензоил-3-О-метил- β -D-фукопиранозил)- β -D-хиновопиранозид (27). К раствору 38.5 мг (0.053 ммоль) дисахарида (25) в абс. хлористом метиле (0.5 мл) при 0°C прибавляли 0.65 мкл (0.053 ммоль) эфирата трехфтористого бора и раствор диазометана в хлористом метиле (5 мл) и выдерживали 30 мин. К смеси прибавляли 1 мл уксусной кислоты, фильтровали через целит, концентрировали и остаток (0.042 ммоль) подвергали при $40\text{--}42^\circ\text{C}$ в течение 2 ч каталитическому гидрогенолизу над 10% Pd/C в 4 мл этилацетата и 8 мл этанола. Катализатор отфильтровывали, фильтрат концентрировали и получали 20.6 мг (91%) дисахарида (27), который далее использовали без специальной очистки.

Метил-2-О-бензил-3-О-(3-О-метил- β -D-фукопиранозил)- β -D-хиновопиранозид (28) и метил-2-О-бензил-3-О-(2,3-ди-О-метил- β -D-фукопиранозил)- β -D-хиновопиранозид (29). Смесь 35.5 мг (0.085 ммоль) тетраола (23) и 23.3 мг (0.093 ммоль) дибутилоловоксида в смеси 2 мл абс. хлористого метилена и 7 мл абсолютного толуола кипятили до полного растворения. Раствор концентрировали до объема 3 мл, переносили в герметично закрывающийся реакционный сосуд ReactiVial (Pierce,

США), прибавляли 27 мг (0.085 ммоль) тетрабутиламмонийбромид и 1 мл йодистого метила, выдерживали 24 ч при 80°C и концентрировали на роторном испарителе. Из остатка колоночной хроматографией выделяли 15 мг (41%) монометилового эфира (28) (сироп, $[\alpha]_D^{29} -9.5^\circ$ (с 0.25), R_f 0.30 (Г)) и 17.5 мг (46%) диметилированного продукта (29). Сироп, $[\alpha]_D^{29} -6^\circ$ (с 1), R_f 0.48 (Г).

Синтез дисахаридов (2)–(5) и (34)

Метил-3-О-(β-D-фукопиранозил)-β-О-хиновопиранозид (2). Тетраол (23) (7 мг, 0.017 ммоль) дебензилировали как описано для соединения (27). Из остатка гель-фильтрацией на колонке с фрактогелем TSK HW-40(S) (25–40 мкм, V_0 50 мл) при элюции деионизованной водой выделяли 5.5 мг (98%) дисахарид (2). Сироп, $[\alpha]_D^{25} -120^\circ$ (с 0.4).

Метил-3-О-(3-О-метил-β-D-фукопиранозил)-β-D-хиновопиранозид (3). Дисахарид (27) (8 мг, 0.012 ммоль) дебензилировали как описано для синтеза тетраола (23). Из остатка гель-фильтрацией на колонке с фрактогелем TSK HW-40(S) (25–40 мкм, V_0 50 мл) при элюции деионизованной водой выделяли 4 мг (96%) дисахарид (3). Сироп, $[\alpha]_D^{25} -6^\circ$ (с 0.1).

Метил-2-О-метил-3-О-(3-О-метил-β-D-фукопиранозил)-β-D-хиновопиранозид (4). 16.5 мг (0.022 ммоль) дисахарид (27) метилировали как при получении (27) из (25) и дебензилировали как описано для синтеза (23). Из остатка гель-фильтрацией на колонке с фрактогелем TSK HW-40(S) (25–40 мкм, V_0 50 мл) при элюции деионизованной водой выделяли 5.6 мг (72%) дисахарид (4), $[\alpha]_D^{25} -17^\circ$ (с 0.1).

Метил-3-О-(2,3-ди-О-метил-β-D-фукопиранозил)-β-D-хиновопиранозид (5). 17.5 мг (0.04 ммоль) соединения (29) дебензилировали как описано для синтеза (27). Из остатка гель-фильтрацией на колонке с фрактогелем TSK HW-40(S) (25–40 мкм, V_0 50 мл) при элюции деионизованной водой выделяли 12 мг (85%) диметилированного дисахарид (5), $[\alpha]_D^{20} -6^\circ$ (с 0.4).

Метил-4-О-(β-D-фукопиранозил)-β-D-хиновопиранозид (34). Тетраол (31) (10 мг, 0.024 ммоль) дебензилировали как описано для синтеза тетраола (23) и дебензилировали как при получении (27). Из остатка гель-фильтрацией на колонке с фрактогелем TSK HW-40(S) (25–40 мкм, V_0 50 мл) при элюции деионизованной водой выделяли 7.8 мг (98%) дисахарид (34). Сироп, $[\alpha]_D^{25} -71^\circ$ (с 0.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lemieux R.U., Bock K. // Jpn. J. Antibiot. 1979. V. 32. P. 163–177.
2. Christofides J.C., Davies D.B. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982. P. 560–562.
3. Reuben J. // J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 6180–6186.
4. Dabrowski J., Kozar T., Grosskurth H., Nifant'ev N.E. // J. Am. Chem. Soc. 1995. V. 117. P. 5534–5539.
5. Grindley T.B. // Synthetic Oligosaccharides: Indispensable Probes for Life Sciences / Ed. P. Kovac. Washington, DC: ACS, ACS Symp. ser., 1994. V. 560. P. 51–76.
6. Helm R.F., Ralph J., Anderson L. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. P. 7015–7021.
7. Taylor D.R. // Can. J. Chem. 1976. V. 54. P. 189–193.
8. Нифантьев Н.Э., Бакинский Л.В., Липкин Г.М., Шашков А.С., Кочетков Н.К. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. С. 517–530.

The Synthesis of Methyl 3-O-(β-D-Fucopyranosyl)-β-D-Quinovopyranoside and Its 3'-O-, 2,3'-Di-O-, and 2',3'-Di-O-Methyl Derivatives

E. A. Khatuntseva*, A. A. Sherman*, A. S. Shashkov*, J. Dabrowski, and N. E. Nifant'ev*

* Zelinskii Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninskii pr. 47, Moscow, 117913 Russia

** Max Plank Institute for Medical Research, D-69120 Heidelberg, Germany

Abstract—Methyl 3-O-(β-D-fucopyranosyl)-β-D-quinovopyranoside and its 3'-O-, 2,3'-di-O-, and 2',3'-di-O-methyl derivatives were obtained prepared by the regioselective Helferich glycosylation of methyl 2-O-benzyl-β-D-quinovopyranoside with the 2,3,4-tri-O-benzoyl-α-D-fucopyranosyl bromide followed by the methylation with diazomethane or methyl iodide.

Key words: fucosylation, methylation, methyl β-D-quinovopyranoside, disaccharide.