



УДК 547.455.623'292 : 542.953

ОРТОЭФИРЫ САХАРОВ

16.* О МЕХАНИЗМЕ КАТАЛИЗИРУЕМОЙ БРОМНОЙ РТУТЬЮ
В НИТРОМЕТАНЕ ИЗОМЕРИЗАЦИИ ЗАЩИЩЕННЫХ 1,2-ОРТОАЦЕТАТОВ
 α -D-ГЛЮКОПИРАНОЗЫ

Бочков А. Ф.,** Бетанели В. И., Кочетков Н. Е.

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

На примере 1,2-алкилортоацетил-3,4,6-три-О-ацетил- α -D-глюкопираноз показано, что катализируемая бромной ртутью в нитрометане в отсутствие спирта изомеризация ортоэфиров сахаров в 1,2-*транс*-гликозиды, являющаяся эффективным вариантом ортоэфирного метода синтеза гликозидов, протекает по механизму, отличному от механизма изомеризации в условиях протонного катализа, и практически не сопровождается побочными реакциями, обнаруженными при протонно-катализируемой изомеризации. Предложен механизм реакции, объясняющий эти различия, существенным элементом которого является представление об атаке кислорода ортоэфира бромной ртутью как кислотой Льюиса (а не как донором положительно заряженных электрофилов) и последующем гликозилировании образующегося при такой атаке комплексного аниона, в котором алкоксильный остаток связан с атомом ртути. На примере синтеза 1—6-связанного дисахарида показано, что катализируемая бромной ртутью изомеризация может служить эффективным путем синтеза олигосахаридов.

Ортоэфирный метод гликозилирования [2—4] состоит в конденсации низших алкилортоацетатов или ортобензоатов сахаров с гликозилируемыми спиртами, ведущей к 1,2-*транс*-гликозидам, либо в изомеризации 1,2-ортоэфиров в 1,2-*транс*-гликозиды. Существующие методы синтеза ортоэфиров сахаров с достаточно сложными алкоксильными остатками в ортоэфирной группировке [5, 6] позволяют рассматривать изомеризацию как перспективный вариант ортоэфирного метода. Выполненное нами недавно [1, 7] подробное исследование этой реакции в условиях протонного катализа привело к выработке достаточно общей схемы механизма процессов, протекающих в таких системах. В настоящей работе это исследование распространено на реакции ортоэфиров, протекающие при катализе бромной ртутью в нитрометане, т. е. в условиях, сходных с применявшимися в первом варианте ортоэфирного метода [2, 4].

В модельных опытах были использованы 1,2-циклогексил- (I) [7], 1,2-трет-бутил- (II) [8] и 1,2-метилортоацетил-3,4,6-три-О-ацетил- α -D-глюкопиранозы (III) [2]. Техника эксперимента и анализа реакционных смесей на содержание гликозидов (IV—XII) и циклогексилацетата была аналогична описанной ранее [1], что позволяет непосредственно сравнивать данные настоящей и предыдущей работы. Результаты представлены в таблице.

* Сообщение 15 см. [1].

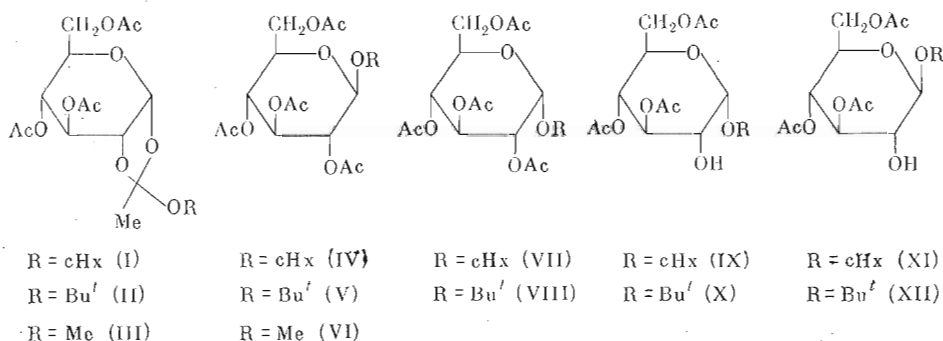
** Настоящий адрес: Институт химической физики АН СССР.

**Изомеризация ортоэфиров (I) и (II) в глюкозиды (IV) и (V) соответственно
(0,20 ммоль ортоэфира, 1 мл растворителя, 90°, 6 ч)**

Опыт	Условия реакции			Выходы продуктов, %, ГЖХ					
	Растворитель	Катализатор, моль на моль ортоэфира	Спирт, моль на моль ортоэфира	глюкозиды*				циклогексил-ацетат	(реакция 3)
				тетра-ОАс		три-ОАс			
				α-	β-	α-	β-		
		(реакция 1)		(реакция 2)					
Ортоэфир (I)									
1	PhCl	ПХК ** 0,02	cHxOH 0,2	0	28	10	0	63	53
2	MeNO ₂	{ HgBr ₂ 0,05 TsOH 0,01	cHxOH 0,2	0	21	10	2	66	54
3	MeNO ₂	HgBr ₂ 0,05	cHxOH 0,2	0	63	4	0	10	6
4	MeNO ₂	HgBr ₂ 0,05	0,0	1	82	2	3	5	0
5	MeNO ₂	HgBr ₂ 0,05	cHxOH 1,0	0	49	24	6	43	13
6	MeNO ₂	Hg(O ₂ CCF ₃) ₂ 0,05	0,0	0	8	0	0	7	7
Ортоэфир (II)									
7	PhCl	ПХК 0,02	0,0	3	40	2	2		
8	PhCl	ПХК 0,02	Bu ^t OH 0,2	1	56	1	1		
9	PhCl	ПХК 0,02	Bu ^t OH 1,0	4	76	6	0		
10	MeNO ₂	HgBr ₂ 0,05	Bu ^t OH 1,0	1	30	1	2		
11	MeNO ₂	HgBr ₂ 0,05	0,0	5	55	1	1		

* Соответственно (VII), (IV), (IX) и (XI) для ортоэфира (I); (VIII), (V), (X) и (XII) для ортоэфира (II).

**ПХК — перхлорат 2, 4, 6-коллядиния [4].



Как было показано нами [1, 7], протонно-катализируемая изомеризация ортоэфира (I) в 1,2-*транс*-глюкозид (IV) (реакция 1) сопровождается двумя побочными процессами: образованием глюкозидов со свободным гидроксидом при 2-С (IX, XI) с отщеплением стехиометрического количества циклогексилацетата (реакция 2) и отщеплением циклогексилацетата без образования глюкозидов (реакция 3). Типичные результаты такой изомеризации иллюстрируются в настоящей работе опытом 1. Переход к растворителю и катализаторам, предложенным для первоначального варианта ортоэфирного метода [9], очень мало сказывается на составе продуктов реакции, как видно из сравнения опытов 1 и 2. Однако переход к катализатору, состоящему только из бромной ртути (без протонной кислоты), приводит к резкому изменению соотношения продуктов (опыт 3): значительно возрастает выход глюкозида (IV), заметно падает выход продуктов реакции 2 и резко падает выход циклогексилацетата, образующегося по реакции 3. Переход к изомеризации в отсутствие спирта (опыт 4) приводит к еще большему уве-

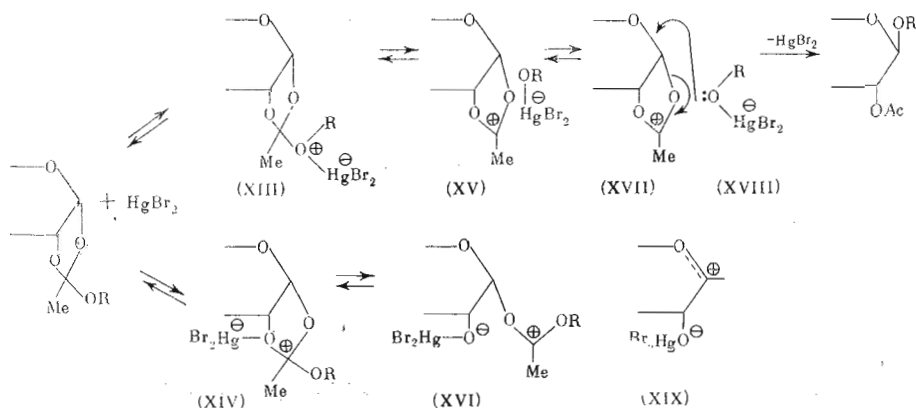
личению выхода продукта основной реакции (IV) и полностью блокирует реакцию 3. Таким образом, полученные результаты указывают на существенные различия реакций ортоэфира (I), катализируемых протонной (опыты 1 и 2) и льюисовской (опыт 4) кислотой. По-видимому, опыт 3 представляет собой промежуточный случай, когда на катализ бромной ртутью в некоторой степени накладывается протонный катализ за счет обычного взаимодействия кислот Льюиса со спиртом [10] по схеме типа



Действительно, при дальнейшем увеличении количества спирта (опыт 5) возрастают выходы продуктов реакций 2 и 3 и падает выход глюкозида (IV), что в еще большей степени приближает результаты к картине протонного катализа. Таким образом, в ряду опытов 4, 3, 5, 2 и 1 происходит последовательный переход от чистого катализа бромной ртутью к чистому протонному катализу.

Предполагавшийся ранее [2, 4] механизм гликозилирования ортоэфирами, катализируемого бромной ртутью, был основан на нескольких допущениях, два из которых — 1) роль бромной ртути аналогична роли протона, как катализатора, или система бромная ртуть — нитрометан функционирует в качестве источника протона для протонного катализа, 2) интермедиатом гликозилирования является тесная ионная пара типа (XV) — не могут быть согласованы со сделанными здесь наблюдениями, что заставляет пересмотреть эту схему. Предлагаемый ниже механизм катализируемой бромной ртутью реакции основан на двух основных предположениях: а) нейтральная молекула бромной ртути в нитрометане реагирует с ортоэфиром, как кислота Льюиса; б) гликозилирование ацилоксониевым ионом возможно лишь после диссоциации тесной ионной пары типа (XV); тогда как эти же ионы в состоянии тесных ионных пар недостаточно реакционноспособны для гликозилирования.

Атака бромной ртутью одного из атомов кислорода ортоэфирной системы приводит к комплексам (XIII) или (XIV), диссоциирующим до ионных пар (XV) и (XVI) соответственно. В случае атаки на экзоциклический атом кислорода дальнейшая диссоциация (XV) до разделенной ионной пары или до свободного иона (XVII) создает условия для атаки комплексным анионом (XVIII) гликозидного центра, ведущей к 1,2-транс-гликозиду. При этом, по всей видимости, гликозилированию подвергается именно анион (XVIII), а не спирт, обладающий более низкой нуклеофильностью, поскольку добавка спирта в реакционную смесь не увеличивает выход гликозида (IV) (а даже, напротив, снижает его). Также понятно, что добавка протонной кислоты, с одной стороны, вводит в действие менее эффективный в отношении образования 1,2-транс-гликозидов протонный катализ, а с другой — разрушает комплекс типа (XVIII), т. е. наиболее активный акцептор гликозильного остатка.



Аналогичная описанной для ионной пары (XV) диссоциация внутримолекулярной тесной ионной пары (XVI) — цвиттер-иона, возникающего при атаке катализатора на 2-О — заведомо невозможна, вследствие чего в отличие от протонного катализа оказывается заблокированной и дальнейшая атака нуклеофилом гликозидного центра (ср. [1]). В результате, в полном согласии со сделанными здесь наблюдениями, должны быть заблокированы реакции типа 2 и 3, а основной процесс должен направляться в сторону изомеризации в сполна ацетилированный гликозид типа (IV). Вторая причина резких различий в осуществимости реакций 2 и 3 при двух типах катализа заключается в энергетике образующихся ионов. В случае атаки протона на кислород при 2-С образуется заряженный ациклический ацилоксоний, который легко диссоциирует с отщеплением алкилацетата, а образующиеся вторичные ионы претерпевают дальнейшие превращения (см. [1]). Аналогичная диссоциация цвиттер-иона (XVI) до гликозил-катиона (XIX) требует дополнительной работы для увеличения расстояния между разноименными зарядами, что делает такой процесс более невыгодным, чем при протонном катализе.

Предлагаемый механизм изомеризации находится в хорошем согласии с полученными здесь и описанными ранее (см. обзор [4]) экспериментальными данными по катализируемым бромной ртутью реакциям ортоэфиров сахаров, в том числе с значительной чувствительностью этих реакций к изменению природы растворителя и применяемой в качестве катализатора кислоты Льюиса. Так, в рамках этого механизма растворитель должен быть достаточно полярным для диссоциации тесной ионной пары (XV), тогда как его избыточная полярность приведет к снижению каталитической активности бромной ртути за счет ее сольватации или ионизации. Действительно [2, 11], в таких малополярных растворителях, как дихлорэтан или этилацетат, или в слишком полярном диметилформамиде катализируемое бромной ртутью гликозилирование осуществить не удавалось. В качестве катализатора пригодны лишь кислоты Льюиса, свойства которых лежат в сравнительно узком интервале. Низкая кислотность, согласно рассматриваемому механизму, не обеспечивает достаточно эффективного отрыва алкоксила от ортоэфира, а избыточно высокая приводит к слишком прочно связанному комплексу типа (XVIII) и в связи с этим к его недостаточно высокой нуклеофильности на стадии собственно гликозилирования. Действительно, в ряду соединений с возрастающей кислотностью по Льюису (см., например, [12]): $\text{Hg}(\text{OAc})_2 < \text{HgCl}_2 \leq \text{HgBr}_2 < \text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$ первый вообще не способен катализировать гликозилирование в нитрометане [2, 11], второй менее эффективен как катализатор гликозилирования, чем бромная ртуть [2, 11], и последний член ряда также оказывается менее эффективным (ср. опыты 4 и 6). Таким образом, предлагаемый механизм позволяет легко интерпретировать наиболее трудно поддающуюся объяснению особенность рассматриваемой реакции — экстремальный характер зависимости от полярности растворителя и от кислотности катализатора по Льюису.

В отличие от атаки протоном, присоединение объемистой молекулы бромной ртути к экзоциклическому кислороду ортоэфирной системы должно быть чувствительно к стерическим препятствиям. Действительно, ранее было показано [13], что ортоэфир (II) обладает пониженной реакционной способностью в катализируемом бромной ртутью гликозилировании в сравнении с низшими гомологами. Поскольку такое наблюдение было существенно для подтверждения предлагаемого здесь механизма реакции и для оценки ее препаративных возможностей, этот вопрос был изучен более подробно. С этой целью были сопоставлены результаты изомеризации ортоэфиров (I), (II) и (III) в одинаковых условиях.

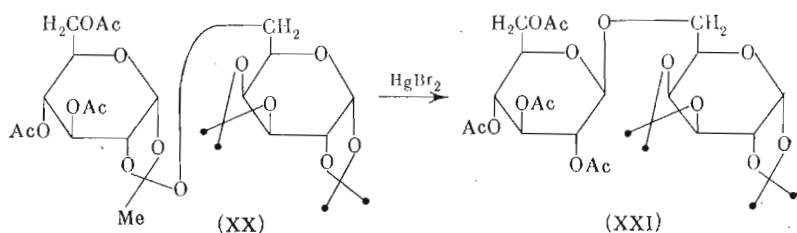
*Трет-*бутильная группа должна оказывать противоположные влияния на электрофильную атаку на атом кислорода — создавая стерические препятствия и повышая основность этого атома за счет индукционного эффекта. Поэтому для оценки вклада стерических эффектов необходимо бы-

ло сначала оценить роль электронного фактора. С этой целью была изучена протонно-катализируемая изомеризация этого ортоэфира, для которой стерические факторы должны быть мало существенны (опыты 7—9). В полном согласии с предсказаниями, сделанными в работе [1], такая изомеризация протекает эффективно, почти не сопровождается реакцией 2 и дает глюкозид (V) с выходом, возрастающим с ростом количества спирта и значительно превышающим выход глюкозида (IV) в аналогичных условиях (ср. опыт 1 и данные работы [1]). Таким образом, электронные факторы в этом ортоэфире в существенной степени благоприятствуют изомеризации. Напротив, реакции изомеризации ортоэфира (II), катализируемые бромной ртутью (опыты 10 и 11), дают гликозид (V) с более низким выходом, чем аналогичные реакции ортоэфира (I). В свете приведенных соображений этот результат можно отнести за счет стерических препятствий к атаке бромной ртутью экзоциклического атома кислорода.

Сделанный вывод был подтвержден с помощью кинетики образования глюкозидов (IV), (V) и (VI) из изомерных ортоэфиров в одинаковых условиях. При этом было показано, что при переходе от ортоэфира (III) к ортоэфире (I) наблюдается падение скорости реакции (замедление из-за стерических препятствий превышает ускорение за счет индукционного эффекта), а переход к ортоэфире (II) ведет к увеличению скорости (влияние электронного фактора превышает стерическое замедление), однако суммарный эффект незначителен и существенно меньше, чем можно было бы ожидать для подобных электрофильных реакций при малой роли стерических препятствий (ср. данные по протонному катализу).

Полученные результаты указывают на резкие различия в механизмах протонно-катализируемых и катализируемых бромной ртутью изомеризаций ортоэфиров и хорошо согласуются с предложенным выше механизмом реакции. С другой стороны, основываясь на этом механизме, легко предвидеть, что препаративное применение катализируемой бромной ртутью изомеризации ортоэфиров сахаров в 1,2-*транс*-гликозиды будет иметь определенные ограничения в случае пространственно затрудненных агликонов.

Первая оценка препаративных возможностей изомеризации была выполнена на примере синтеза производного дисахарида путем изомеризации ортоэфира (XX). Последний был синтезирован из 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -*D*-гликопиранозилбромидом и 1,2;3,4-ди-*O*-изопропилиден- α -*D*-галактопиранозы по методу [14] в модификации [2]. Удельное вращение, аналитические данные, хроматографическое поведение, отношение к гидролизу и спектр ПМР этого ортоэфира соответствовали его структуре. Изомеризация была выполнена в условиях, аналогичных опыту 4. При этом с выходом 79% был получен дисахарид (XXI), идентифицированный прямым сравнением с заводским образцом. С помощью ГЖХ было показано, что в реакционной смеси отсутствует примесь 1,2;3,4-ди-*O*-изопропилиден-6-*O*-ацетил- α -*D*-галактопиранозы. Таким образом, изомеризация ортоэфира (XX) протекает гладко и не сопровождается реакциями 2 и 3.



Экспериментальная часть

Очистка растворителей, техника проведения экспериментов в высоком вакууме, принципы анализа продуктов реакций описаны в работах [1, 5]. Вещества в реакционных смесях идентифицированы прямым сравнением

ГЖХ с заведомыми образцами. Трифторацетат ртути получен по методу, описанному в [15], и дважды перекристаллизован из абсолютного нитрометана. Чтобы исключить осложнения из-за следов влаги и других летучих нуклеофильных примесей, все опыты выполнены в запаянных эвакуированных ампулах после высоковакуумной сушки всех исходных веществ (подробности см. [1]).

Опыты I—II. Реакции ортоэфиров (I) и (II) проводят при 90° в течение 6 ч. Анализируют реакционные смеси как в работе [1], используя в качестве внутренних стандартов гексаацетат миоинозита и циклогексилпропионат для количественного определения выходов глюкозидов и циклогексилацетата соответственно. Определение *трет*-бутилацетата — продукта реакции ортоэфира (II) не производилось. Результаты представлены в таблице.

Кинетика изомеризации ортоэфиров (I), (II) и (III) в глюкозиды (IV), (V) и (VI) соответственно при 50°. Берут по 0,20 ммоль каждого ортоэфира в 1 мл нитрометана в присутствии 0,01 ммоль бромной ртути. Реакционные смеси, содержащие помимо реагентов и растворителя 0,10 ммоль гексаацетата миоинозита (внутренний стандарт), приготавливают в высоковакуумной ампуле, аналогично описанному в работе [1]. После отпаивания от высоковакуумной системы ампулу немедленно вскрывают под сухим аргоном и вновь герметизируют с помощью пробки из мягкого силиконового каучука, позволяющей отбирать шприцем пробы для анализа (1—2 мкл, ГЖХ) без нарушения герметичности сосуда. Таким путем прослежено изменение содержания глюкозидов (IV), (V) и (VI) во времени до достижения их выхода около 40%. Необходимые для этого времена составили 105, 20 и 53 мин соответственно.

1,2-(1,2;3,4-Ди-О-изопропилиден- α -D-галактопираноза-6-ил) - ортоацетил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопираноза (XX). 6,15 г (15,0 ммоль) 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромид и 3,90 г (15,0 ммоль) 1,2;3,4-ди-О-изопропилиден- α -D-галактопиранозы конденсируют в 25 мл MeNO_2 в присутствии 15 мл (90 ммоль) 2,6-лутидина, как описано в работе [2]. После обработки реакционной смеси и препаративной хроматографии (как в работе [2]) получают хроматографически однородный (ТСХ на Al_2O_3 , система CHCl_3 — MeCOEt , 97 : 3) (XX), выход 2,50 г (40%), $[\alpha]_D^{20} -0,3^\circ$ (с 1,7; CHCl_3). Спектр ПМР (Varian DA60 IL, CCl_4 , δ -шкала, м.д.): 1,23 с (6H, C— CH_3 , изопропилиден), 1,33 с (3H, C— CH_3 , изопропилиден), 1,40 с (3H, C— CH_3 , изопропилиден), 1,60 с (3H, C— CH_3 ортоэфира), 1,97 с (3H, CH_3CO —), 1,99 с (3H, CH_3CO —), 2,00 с (3H, CH_3CO —), 5,32 д (1H, $J_{1,2}$ 5,0 Гц, 1-H в остатке галактопиранозы), 5,53 д (1H, $J_{1,2}$ 5,5 Гц, 1-H в остатке глюкопиранозы). Найдено, %: C 52,77; H 6,47. $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_{15}$. Вычислено, %: C 52,89; H 6,48.

1,2;3,4-Ди-О-изопропилиден-6-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)- α -D-галактопираноза (XXI). 63,4 мг (0,11 ммоль) ортоэфира (XX) подвергают изомеризации в 1 мл MeNO_2 с 3,6 мг (0,01 ммоль) HgBr_2 в запаянной ампуле (как в опыте 4, 90°, 3 ч). Ампулу вскрывают, добавляют каплю пиридина, выход (XIX) по ГЖХ 79%. Смесь упаривают, остаток (из двух одинаковых загрузок, описанных выше) кристаллизуют из спирта, выход 87,5 мг (69%), т. пл. 140°, $[\alpha]_D -50^\circ$ (с 1,7; CHCl_3); смешанная проба с заведомым образцом депрессии температуры плавления не дает; препараты идентичны по ТСХ и ГЖХ. Лит. данные [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков А. Ф., Бетанели В. И., Кочетков Н. К. (1976) Биоорган. химия, 2, 927—941.
2. Kochetkov N. K., Khorlin A. J., Bochkov A. F. (1967) Tetrahedron, 23, 693—707.
3. Kochetkov N. K., Bochkov A. F., Sokolovskaya T. A., Snyatkova V. J. (1971) Carbohydr. Res., 16, 17—27.
4. Kochetkov N. K., Bochkov A. F. (1971) Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds, 4, pp. 77—191, Akademia Kiado, Budapest.

5. Бочков А. Ф., Возный Я. В., Чернецкий В. Н., Дашунин В. М., Родионов А. В. (1975) Изв. АН СССР. Сер. хим., 420—423.
6. Wulfi G., Krüger W. (1971) Carbohydr. Res., 19, 189—192.
7. Бочков А. Ф., Бетанели В. И., Кочетков Н. К. (1974) Изв. АН СССР. Сер. хим., 1379—1386.
8. Кочетков Н. К., Бочков А. Ф. (1975) в кн. Методы исследования углеводов, 362—366, «Мир», М.
9. Кочетков Н. К., Khorlin A. J., Bochkov A. F. (1964) Tetrahedron Lett., 289—293.
10. Гутман В. (1971) Химия координационных соединений в неводных растворах, с. 75—77, «Мир», М.
11. Хорлин А. Я., Бочков А. Ф., Кочетков Н. К. (1966) Химия природн. соедин., 6—12.
12. Balsamo A., Battistini C., Crotti P., Macchia B., Macchia F. (1975) J. Org. Chem., 40, 3233—3237.
13. Бочков А. Ф., Соколовская Т. А. (1971) Изв. АН СССР. Сер. хим., 2793—2794.
14. Helferich B., Weis K. (1956) Chem. Ber., 89, 314—321.
15. Brown H. C., Rei Min Hon (1969) J. Amer. Chem. Soc., 91, 5646—5647.
16. Freudenberg K., Noë A., Knopf F. (1927) Chem. Ber., 60, 238—241.

Поступила в редакцию
15.VI.1976

**SUGAR ORTHOESTERS. 16. ON THE MECHANISM OF MERCURIC BROMIDE
CATALYZED ISOMERIZATION OF PROTECTED α -D-GLUCOPYRANOSE
1,2-ORTHOACETATES IN NITROMETHANE**

BOCHKOV A. F., BETANELY V. I., KOCHETKOV N. K.

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

Isomerization of 1,2-alkylorthoacetyl-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranoses into corresponding β -glucosides catalyzed by mercuric bromide in nitromethane was shown to be an effective modification of the orthoester method of 1,2-*trans*-glucoside synthesis. It provides the formation of acetylated β -glucosides in high yield and practically without by-product contamination characteristic of corresponding proton-catalyzed reactions. The mechanisms of the two alternative isomerization reactions are essentially different. For the former it was proposed to involve an attack of mercuric bromide (as a Lewis acid and not as a donor of positively charged electrophiles) on the orthoester oxygen and subsequent glycosylation of a complex anion thus formed containing an alkoxyl residue linked to the mercury atom. As exemplified with the preparation of 1 \rightarrow 6 disaccharide, mercuric bromide catalyzed isomerization is a convenient route in the synthesis of oligosaccharides.