



УДК 547.455.62'431:542.944.3

НОВЫЙ РЕАГЕНТ ДЛЯ СИНТЕЗА ГЛИКОЗИЛФТОРИДОВ

Возный Я. В., Каличева П. С., Галоян А. А.

Институт экспериментальной биологии Академии наук АрмССР, Ереван

2,4,6-Триметилпиридинийфторид предложен в качестве нового реагента для синтеза 1,2-*транс*-гликозилфторидов. С высоким выходом синтезирован ряд гликозилфторидов путем конденсации ацилгликозилбромидов с этим реагентом. Обсуждены побочные реакции и стереоспецифичность метода.

В процессе исследования субстратной специфичности ряда ферментов углеводного обмена широко используются гликозилфториды [1]. Известны также случаи применения этих веществ как промежуточных в синтезе соединений гликозидной природы. Для получения гликозилфторидов используют либо обработку перацильных производных сахаров безводной фтористоводородной кислотой, либо взаимодействие ацилгликозилгалогенидов с фторидом серебра в ацетонитриле [2]. Первый метод приводит в основном к устойчивым аномерам, в то время как второй пригоден для синтеза менее стабильных производных.

Нами найден общий способ синтеза 1,2-*транс*-гликозилфторидов, основанный на использовании 2,4,6-триметилпиридинийфторида, который значительно удобнее в экспериментальном отношении, чем перечисленные выше методы.

Фтористый 2,4,6-триметилпиридиний представляет собой негигроскопическое кристаллическое вещество, которое, несмотря на простоту синтеза, не было описано ранее. Он является удобным источником фторид-ионов в органических растворителях.

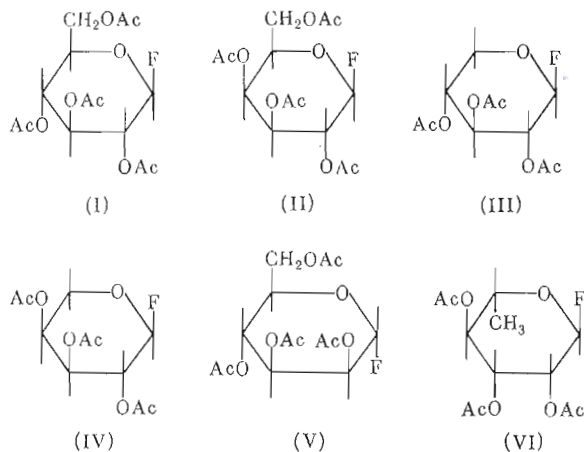
Замещение атома брома в ацилгликозилбромиде на фтор проводят в среде кипящего нитрометана с использованием 1,5–2,5-кратного избытка реагента и при катализе солями ртути. Процесс характеризуется высокой скоростью, достаточной стереохимической направленностью и препа-

Сравнение выходов перацетилированных производных гликозилфторидов, синтезированных с применением различных реагентов

Соединение	Выход, % *			Соединение	Выход, % *		
	2,4,6-триметилпиридинийфторид	AgF	HF		2,4,6-триметилпиридинийфторид	AgF	HF
(I)	67–73	50; 80 [2, 3]	–	(IV)	62	38 [4]	–
(II)	72	40 [3]	–	(V)	66	–	44 [5]
(III)	86	14 [4]	–	(VI)	63	–	–

* В квадратных скобках приведены литературные источники.

ративными выходами ацилгликозилфторидов. Таким путем были получены соединения (I)–(VI).



Строение соединений фторпроизводных (I)–(V) следует из совпадения констант этих веществ с описанными ранее. Для соединения (VI), полученного впервые, изучены спектры ^1H - и ^{19}F -ЯМР. Соотношение интегральных интенсивностей протонов и константа спин-спиновой взаимодействия $J_{\text{H-F}}$ 49 Гц хорошо согласуется с предложенной структурой и данными работы [3] по его бензоильному аналогу.

В таблице сопоставлены выходы гликозилфторидов, полученные нами и описанные ранее.

Как и в методе, основанном на использовании фторида серебра, главной побочной реакцией является образование производных моносахаридов со свободной гидроксильной группой [4]. Нами установлено, что уменьшить этот нежелательный процесс можно либо увеличением концентрации солей ртути, либо повышением температуры реакционной смеси. В последнем случае можно было ожидать изменения стереоспецифичности реакции и образования значительных количеств 1,2-*цис*-гликозилфторидов. Количественная оценка образования 1,2-*цис*-аномеров проведена с помощью колоночной хроматографии. 2,3,4,6-Тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранозилфторид (VII) выделен с выходом 7,5% из маточного раствора после кристаллизации β -аномера (I). Таким образом, несмотря на то что стереоспецифичность реакции не является абсолютной и во всех случаях отмечено образование 1,2-*цис*-аномера, его количество оказывается таким же, как и для других способов синтеза гликопиранозилфторидов (5–7% в работах [3, 5, 6]).

Экспериментальная часть

Нитрометан перегоняли над мочевиной и затем над CaH_2 . Нагревание реакционных смесей проводили в бане со сплавом Вуда при 150–160° С. ТСХ проводили на пластинках «Silufol» (ЧССР), проявление в системах растворителей: эфир – бензол, 2 : 1 (А); эфир – бензол, 1 : 3 (В), обнаружение пятен осуществляли нагреванием. Для синтеза соединений (III)–(VI) использовали свежеприготовленные ацилгликозилбромиды, для синтеза соединений (I) и (II) исходные бромиды перекристаллизовывали непосредственно перед опытом. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 мкм (ЧССР). Удельные вращения измеряли на приборе «Perkin-Elmer 141» (Англия). Спектры ^1H -ЯМР снимали на приборе «Tesla BS 497» (ЧССР) с гексаметилдисилоксаном в качестве внутреннего стандарта, ^{19}F -ЯМР – на приборе «Perkin-Elmer R-32» (Англия)

в растворах CCl_4 с трифторуксусной кислотой в качестве внешнего стандарта.

2,4,6-Триметилпиридинийфторид. В полиэтиленовый сосуд помещали 25,0 г 40% фтористоводородной кислоты, охлаждали до 0°C и прибавляли 50 мл 2,4,6-триметилпиридина (порциями по 5–10 мл). Реакционную смесь переносили в стеклянную колбу, упаривали в вакууме, дважды с толуолом и дважды с бензолом. Остаток кристаллизовали из смеси бензол–гептан. Выход 40,7 г (78%); т. пл. $95\text{--}97^\circ\text{C}$. Белые негигроскопические кристаллы со слабым запахом коллидина хорошо растворимы в ацетонитриле, нитрометане и хлористом метиле, плохо в эфире.

2,3,4,6-Тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозилфторид (I). В 10 мл нитрометана растворяли при умеренном нагревании 14,10 г фтористого 2,4,6-триметилпиридиния и 360 мг HgBr_2 в двугорлой колбе, снабженной опускающимся холодильником и капельной воронкой. Смесь доводили до кипения, отгоняли 2–4 мл растворителя и прибавляли раствор 16,44 г 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромида в 10 мл нитрометана за 5–10 мин, охлаждали, разбавляли эфиром, промывали водой, упаривали. Остаток кристаллизовали из эфира на холоде и получали 8,96 г соединения (I). Хроматографией на колонке маточного раствора (условия см. ниже) выделяли еще 0,5 г этого соединения. R_f 0,65 (A); $[\alpha]_D^{20} +19,0^\circ$ (с 2,0; хлороформ). Общий выход 67%*; т. пл. $85\text{--}86^\circ\text{C}$ [3].

2,3,4,6-Тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранозилфторид (VII). Маточный раствор, полученный в предыдущем опыте, подвергали колоночной хроматографии с использованием градиентной элюции от бензола к смеси бензол–эфир, 1:1. Кроме 0,5 г β -аномера (I) выделяли α -аномер. Выход 1,04 г (7,5%); т. пл. $107\text{--}108^\circ\text{C}$; R_f 0,75 (A); $[\alpha]_D^{20} +88,5^\circ$ (с 2,0; хлороформ) [2].

2,3,4,6-Тетра-О-ацетил- β -D-галактопиранозилфторид (II) получали из 2,55 г 2,4,6-триметилпиридинийфторида и 216 мг HgBr_2 в 5 мл нитрометана и 2,47 г 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-галактопиранозилбромида в 5 мл нитрометана в условиях синтеза соединения (I). Выход 1,51 г (72%); т. пл. $103\text{--}104^\circ\text{C}$; R_f 0,67 (A); $[\alpha]_D^{20} +17,6^\circ$ (с 2,0; хлороформ) [3].

2, 3, 4-Три-О-ацетил- β -D-ксилопиранозилфторид (III) получали из 2,82 г фтористого 2,4,6-триметилпиридиния, 180 мг HgBr_2 в 5 мл нитрометана и 3,40 г 2,3,4-три-О-ацетил- α -D-ксилопиранозилбромида в 5 мл нитрометана в условиях синтеза соединения (I) в течение 5–10 мин. Выход 1,55 г (86%); т. пл. $56\text{--}57^\circ\text{C}$, R_f 0,40 (B); $[\alpha]_D^{20} -55,5^\circ$ (с 2,0; хлороформ) [4].

2,3,4-Три-О-ацетил- α -L-арабинопиранозилфторид (IV) получали из 3,5 г 2,4,6-триметилпиридинийфторида, 90 мг HgBr_2 в 5 мл нитрометана и 2,3,4-три-О-ацетил- β -L-арабинопиранозилбромида в 10 мл нитрометана в условиях синтеза фторида (I). Выход 2,3 г (62%), т. пл. $50\text{--}52^\circ\text{C}$; R_f 0,43 (B); $[\alpha]_D^{20} -16,2^\circ$ (с 2,0; хлороформ). Лит. данные для 2,3,4-три-О-ацетил- α -D-арабинопиранозилфторида см. [4].

2,3,4,6-Тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозилфторид (V) получали из 4,20 г 2,4,6-триметилпиридинийфторида, 150 мг HgBr_2 в 7 мл нитрометана и 6,06 г 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозилбромида в 7 мл нитрометана в вышеописанных условиях. Выход 3,38 г (66%); кристаллизуется при стоянии за 10 дней, т. пл. $67\text{--}68^\circ\text{C}$; R_f 0,70 (A); $[\alpha]_D^{20} +22,7^\circ$ (с 2,0; хлороформ) [3].

2,3,4-Три-О-ацетил- α -L-рамнопиранозилфторид (VI). К раствору 1,80 г фтористого 2,4,6-триметилпиридиния и 90 мг HgBr_2 в 5 мл нитрометана прибавляли раствор 1,93 г 2,3,4-три-О-ацетил- α -L-рамнопиранозилбромида в 5 мл нитрометана в условиях, аналогичных вышеописанным. Охлаждали, разбавляли эфиром, промывали водой, упаривали. Остаток хроматографировали на колонке, используя градиентную элюцию от бензола.

* В другом опыте на меньшем количестве выход составил 73%.

к смеси эфир — бензол, 1 : 3. Выход 1,0 г (63%); R_f 0,52 (В); $[\alpha]_D^{20}$ $-26,4^\circ$ (с 2,0; хлороформ). Найдено, %: С 49,32; Н 5,98. $C_{12}H_{17}FO_7$. Вычислено, %: С 49,30; Н 5,88. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 5,45 (1H, д, H1, J_{HF} 49 Гц), 5,00—5,32 (3H, м; H2, H3, H4), 3,96 (1H, м, H5), 2,40 (3H, с, OAc), 2,00 (3H, с, OAc), 1,93 (3H, с, OAc), 1,20 (3H, д, CH_3 , $J_{5,6}$ 6,0 Гц). ^{19}F -ЯМР (CCl_4 , δ , м.д.): 44,3 ($J_{H,F}$, 49,0 Гц).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ariki M., Fukui T. (1975) *J. Biochem.*, **78**, 1191—1199.
2. Micheel F., Klemer A. (1961) *Adv. Carb. Chem.*, **16**, 85—103.
3. Hall L. D., Manville J. F., Bhacca N. S. (1969) *Can. J. Chem.*, **47**, 1—17.
4. Lundt I., Pedersen C. (1966) *Microchim. acta*, 126—132.
5. Bock K., Pedersen C. (1975) *Acta chem. scand.*, **B29**, 682—686.
6. Hall L. D., Manville J. F. (1969) *Can. J. Chem.*, **47**, 19—30.

Поступила в редакцию
30.VI.1980

A NEW REAGENT FOR SYNTHESIS OF GLYCOSYL FLUORIDES

WOZNEY Ya. V., KALICHEVA I. S., GALOYAN A. A.

*Institute of Experimental Biology, Academy of Sciences
of Armenian SSR, Yerevan*

The use of 2,4,6-trimethylpyridine hydrofluoride is described for synthesis of 1,2-*trans*-glycosyl fluorides. A number of glycosyl fluorides are synthesized in high yields by condensation of acetylated glycosyl bromides with this new reagent. Side reactions and stereospecificity of the method are discussed.