



УДК 547.455.6'29.07:542.95

1,2-О-ЦИАНЭТИЛИДЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ УРОНОВЫХ
КИСЛОТ.

СИНТЕЗ И СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ ИМИ *

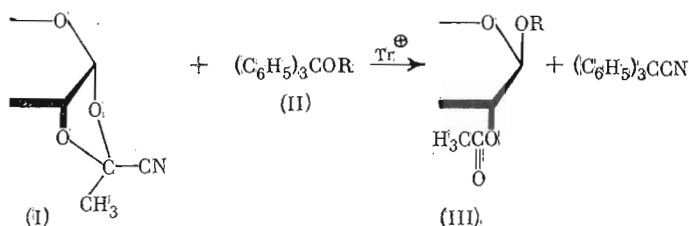
*Литвак М. М., Бетанели В. И., Бакиновский Л. В.,
Кочетков Н. К.**Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Академии наук СССР, Москва*

Исследованы условия образования 1,2-О-цианэтилиденных производных *D*-глюкуроновой и *D*-галактурановой кислот и осуществлен их практический синтез. На примере синтеза ряда альдобуроновых кислот показано, что эти производные являются стереоспецифически гликозилирующими агентами. Эффективность гликозилирования 1,2-О-цианэтилиденными производными уроновых кислот сопоставима с эффективностью для их нейтральных аналогов.

Уроновые кислоты входят в состав различных природных гомо- и гетерополисахаридов, таких, как пектиновые вещества, альгиновые кислоты, полисахариды бактерий, мукополисахариды (последние работы см., например, в [2]). Направленный синтез олиго- и полиуронидов представляет собой актуальную задачу. Для такого рода синтезов необходимы гликозилирующие агенты, обеспечивающие регио- и в особенности стереоспецифичность образующихся гликозидных связей.

Ранее было показано, что 1,2-О-(1-циан)этилиденные производные нейтральных сахаров являются эффективными 1,2-*транс*-гликозилирующими агентами в синтезах ди- [3–5] и полисахаридов [6–11]. Сущность реакции гликозилирования (схема 1) состоит во взаимодействии 1,2-О-цианэтилиденного производного сахара (I) с тритиловым эфиром (II) в присутствии катализатора — соли трифенилметилия.

Схема 1.



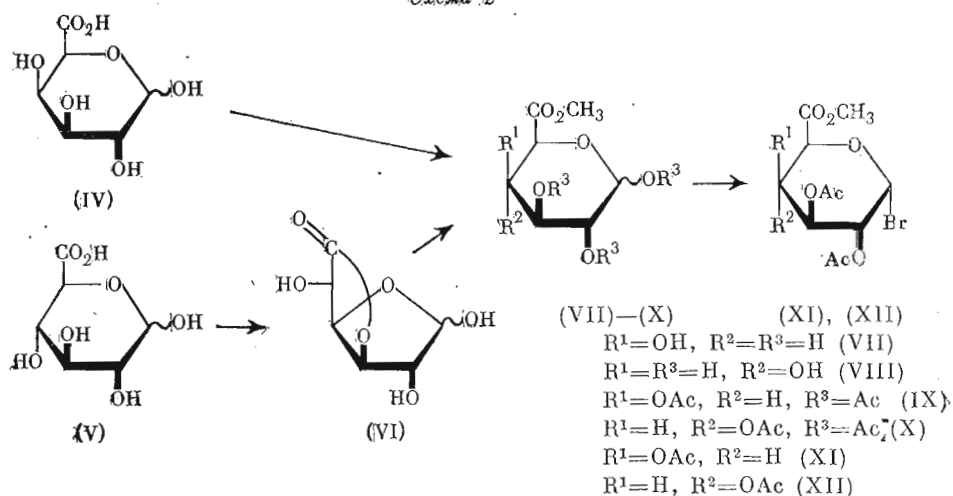
Стереоспецифичность этой реакции была подробно изучена в работе [5] на примере синтеза дисахаридов, исходя из полностью ацетилированных 1,2-О-цианэтилиденных производных гексопираноз с *D*-галакто-, *D*- и *L*-манно- и *D*-глюко-рядов. Количественная оценка стереоспецифичности показала, что получающиеся дисахариды представляют собой практически чистые 1,2-*транс*-гликозиды типа (III) (примесь аномеров с 1,2-*цис*-конфигурацией гликозидной связи составляет менее 1%). Аналогичная стереоспецифичность обнаружена и при синтезе полисахаридов [8].

Настоящая работа посвящена синтезу 1,2-О-цианэтилиденных производных *D*-глюкуроновой и *D*-галактурановой кислот и гликозилированию ими тритиловых эфиров моносахаридов.

Ацетилгликуронозилбромиды (XI) и (XII), необходимые для синтеза 1,2-О-цианэтилиденных производных, получены по усовершенствованным

* Предварительное сообщение см. [1].

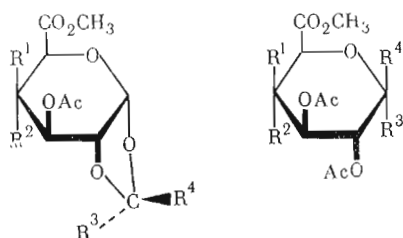
Схема 2



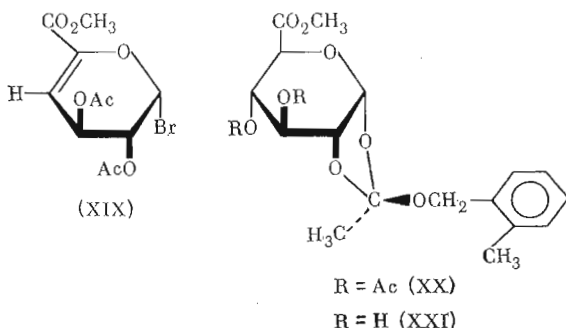
Кислый метанолиз *D*-галактуроновой кислоты (IV) приводит к кристаллическому метил-*D*-галактопирануронату (VII) [12]. Метил-*D*-глюкопирануронат (VIII) получен щелочным метанолизом [13] *D*-глюкуронолактона (VI), который в свою очередь выделен кристаллизацией из равновесной смеси (V) \rightleftharpoons (VI), образующейся при кипячении *D*-глюкуроновой кислоты (V) в воде. Ацелирование гликопирануронатов (VII) и (VIII) смесью уксусный ангидрид – пиридин приводит к смесям аномеров тетраацетатов (IX) и (X) соответственно, которые непосредственно использовали в синтезе гликурозобромидов (XI) и (XII). Свойства последних совпали с таковыми, описанными в литературе.

Описаны два способа получения 1,2-*O*-цианалкилиденных производных нейтральных сахаров, исходя из ацилгликозилбромидов. В первом случае [14] реакция с цианидом серебра протекает в кипящем ксилоле и сопровождается образованием гликозилизоцианидов [14, 15], изомерных целевым соединениям. Во втором ацилгликозилбромид реагирует с цианидом натрия или калия в ацетонитриле при комнатной температуре, что приводит практически только к целевым продуктам [16]. Эта реакция носит достаточно общий характер, что было показано на примере синтеза 1,2-*O*-цианалкилиденных производных моно-, ди- [16] и трисахаридов [8] с высокими выходами.

Оказалось, однако, что производные уроновых кислот – ацилгликозилбромиды (XI) и (XII) – реагируют с NaCN или KCN в ацетонитриле неудовлетворительно. При комнатной температуре исходный гликозилбромид исчезает лишь на 10-е сутки, при этом образуется пестрая смесь продуктов, из которой удается выделить лишь 10–12% целевого ацетала (XIII) или (XIV).



- $R^1=H, R^2=OAc, R^3=CH_3, R^4=CN$ (XIII) $R^1=OAc, R^2=R^4=H, R^3=NC$ (XVI)
 $R^1=OAc, R^2=H, R^3=CH_3, R^4=CN$ (XIV) $R^1=OAc, R^2=R^3=H, R^4=NC$ (XVII)
 $R^1=OAc, R^2=H, R^3=CN, R^4=CH_3$ (XV) $R^1=H, R^2=OAc, R^3, R^4=NC, H$ (XVIII)



Повышение температуры до 60° С существенно ускоряет реакцию и уже через 5–6 ч приводит к аналогичной смеси продуктов, однако выход ацеталей по-прежнему низок (~12%). Замена ацетонитрила на диметилформамид, в котором KCN ощутимо растворим при комнатной температуре, вызывает быстрое (~30 мин) почернение реакционной смеси и увеличение ее вязкости. При этом образуется сложная смесь продуктов, из которой с выходом 30% удалось выделить неустойчивый метил(2,3-ди-О-ацетил-4-дезоксид-β-L-глицо-гекс-4-энопиранозилбромид)уронат (XIX), структура которого установлена исходя из спектральных данных. В его ИК-спектре присутствовала полоса поглощения при 1665 см⁻¹ (>C=C<). В спектре ПМР (CCl₄) имелись однопротонные сигналы с δ 6,47 (д, J 3,0 Гц) и 6,18 (д, J 2,5 Гц), отвечающие 1-Н и 4-Н соответственно, а также 5,70 (дд, J 8,5 и 2,5 Гц, 3-Н) и 4,95 (дд, J 8,5 и 3,0 Гц, 2-Н). Кроме того, имелись трехпротонные синглеты с δ 3,78 (-CO₂CH₃), 2,11 и 2,07 (CH₃CO₂-).

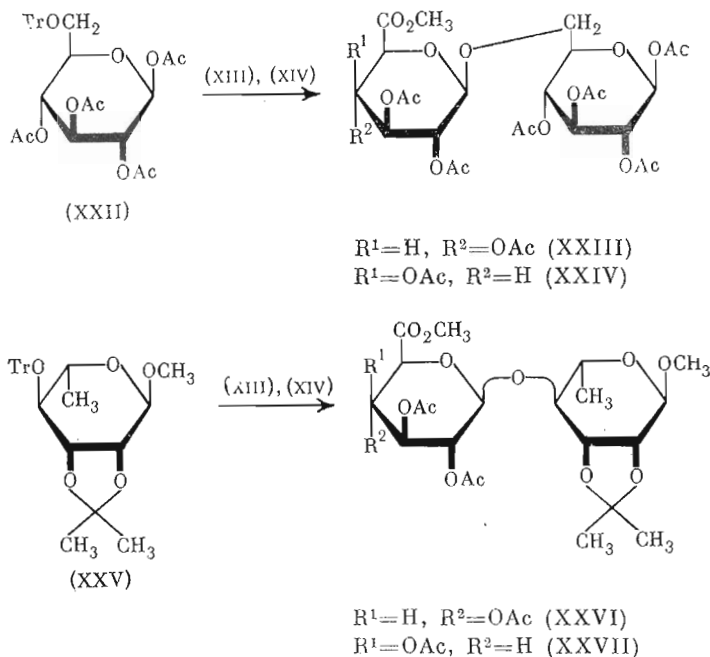
Таким образом, реакция ацетилгликозилбромидов метиловых эфиров уроновых кислот с KCN и NaCN протекает неоднозначно, а целевые 1,2-О-дианэтилиденные производные образуются с низкими выходами.

Лучшей в препаративном отношении оказалась реакция избытка цианида серебра с 2,3,4-три-О-ацетилгликуронозилбромидами (XI) и (XII) в среде кипящего ксилола, как описано в работе [14]. Выходы ацеталей составили 34% для соединения (XIV) и 58% для (XIII). Кроме того, наряду с ожидаемыми побочными продуктами, гликозилизоцианидами (XVI) — (XVIII), был выделен (~2%) ортоэфир (XX). Строение ортоэфира (XX) и продукта его дезацетилирования (XXI) (гидролитическая проба на ортоэфиры [17] положительна) установлено на основании спектров ПМР (CDCl₃). В спектре ортоэфира (XXI) присутствовали характеристические синглеты: трехпротонные с δ 1,65 (-CH₃ при ортоэфирном центре), 2,33 (CH₃-арил) и 3,74 (-CO₂CH₃), двухпротонный с δ 5,06 (-O-CH₂-арил) и однопротонный дублет с δ 5,86 (J_{1,2} 4,2 Гц, 1-Н). Сигналы соответствующих протонов в спектре диацетата (XX) находятся при δ 1,65; 2,31; 3,68; 5,03 и 5,85 (J_{1,2} 4,2 Гц); кроме того, имеются два трехпротонных синглета с δ 2,00 и 1,96 (CH₃CO₂-).

Строение 1,2-О-дианэтилиденных производных (XIII) и (XIV) следовало из аналитических и спектральных данных. В спектрах комбинационного рассеяния (КР) этих соединений имелись линии в области частот 2238 и 2240 см⁻¹, в то время как в ИК-спектрах полоса поглощения в области частот 2000–2300 см⁻¹ практически отсутствовала. В спектрах ПМР имелись характерные трехпротонные синглеты групп С-СН₃ в сильном поле при δ 1,88 м.д., а в слабом поле — дублеты аномерных протонов при δ 5,92 и 5,85 м.д. с J_{1,2} 4,0 и 4,5 Гц, что подтверждает наличие диоксиановой структуры, сочлененной по положениям 1,2 в остатке сахара, с экзоположением группы -С≡N в молекуле. Приведенные выше спектральные закономерности для ацеталей (XIII) и (XIV) оказались очень близкими для их нейтральных аналогов [16], у которых, кроме того, химические сдвиги протонов групп С-СН₃ при 2-С диоксианового цикла в спектрах ПМР [16] коррелируют с его абсолютной конфигурацией (рентгенографические данные см. [18]).

Далее мы провели гликозилирование (схема 3) тритиловых эфиров: 1,2,3,4-тетра-*O*-ацетил-6-*O*-трифенилметил- β -*D*-глюкопиранозы (XXII) и метил-2,3-*O*-изопропилиден-4-*O*-трифенилметил- α -*L*-рамнопиранозида (XXV) ацеталями (XIII) и (XIV), как описано в работе [5].

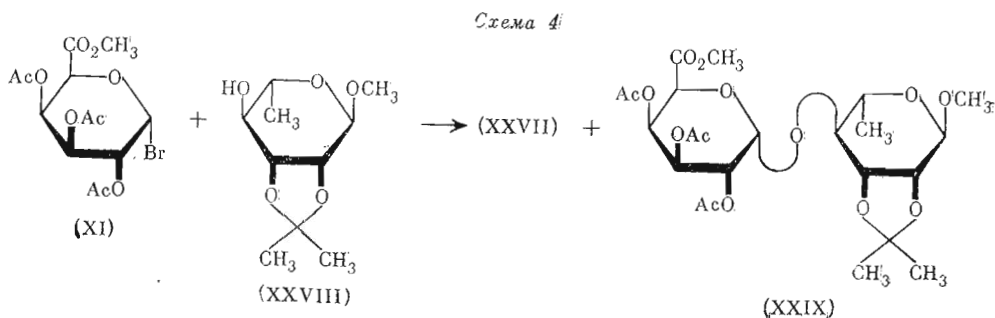
Схема 3



Эффективность гликозилирования 1,2-*O*-дианэтилидовыми производными урановых кислот сопоставима с эффективностью для их нейтральных аналогов. Реакция во всех четырех случаях протекает стереоспецифично и приводит к 1,2-*транс*-гликуронозидам. В спектрах ^{13}C -ЯМР (см. таблицу) полученных дисахаридов (XXIII), (XXIV), (XXVI) и (XXVII) в области резонанса аномерных атомов углерода остатков урановых кислот присутствовали только сигналы β -аномеров.

Количественная оценка стереоспецифичности была проведена в случае соединений (XXIII) и (XXVII) на основании величин углов их удельного оптического вращения.

Заведомые образцы аномерных дисахаридных производных (XXVII) и (XXIX) были получены с выходами 80 и 5% соответственно гликозилированием метил-2,3-*O*-изопропилиден- α -*L*-рамнопиранозида (XXVIII) галактуронозилбромидом (XI) по Гельфериху* (схема 4).



Дисахариды (XXVII) и (XXIX) различались по величинам $[\alpha]_D$ и по спектрам ^{13}C -ЯМР (см. таблицу). В то же время оба образца (XXVII)

* Кроме того, из реакционной смеси были выделены два диастереомерных ацеталя: (XIV) и (XV).

	Химические сдвиги (δ, м. д.)											
	Остаток уруновой кислоты *						Остаток восстанавливающего конца *					
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C1	C2	C3	C4	C5	C6
(XXIII)	100,7	71,0	72,7	69,45	72,1	167,3	91,7	70,4	73,0	68,5	74,1	67,8
(XXIV)	101,1	68,4	70,5	68,4	72,5	166,6	91,7	70,5	73,0	68,4	74,25	67,9
(XXVI)	99,5	71,45	72,55	69,7	72,55	167,25	97,9	76,1	78,0	79,7	63,8	17,4
(XXVII)	100,1	68,2	70,4	68,7	72,2	166,3	97,75	75,9	77,8	80,3	63,9	17,4
(XXIX)	96,9	67,2	67,8	69,0	69,5	167,8	98,0	76,25	76,6	80,6	64,6	17,0

* Области остальных химических сдвигов были следующими: для CH_2CO — 20,3—20,8; CH_2CO —167,8—170,1; $-\text{CO}_2\text{CH}_2$ 52,3—52,9; CH_2O —54,6—54,9; $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 26,1—26,4 и 27,7—27,9; C 109,3—109,5.

имели идентичные спектры ПМР и ¹³C-ЯМР и углы удельного оптического вращения. Совпадение величин $[\alpha]_D$ для обоих образцов (XXVII) указывает на аномерную чистоту дисахарида (XXVII), полученного из 1,2-О-цианэтилиденового производного (XIV) (схема 3).

Такого рода анализ для дисахарида (XXIII) с использованием литературных величин $[\alpha]_D$ для 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-6-О-[метил(2,3,4-три-О-ацетил-α- и -β-D-глюкопиранозил)уронат]-β-D-глюкопираноз [19, 20] показывает, что содержание α-аномера в дисахариде (XXIII) не превышает 2%.

Таким образом, 1,2-О-(1-циан)этилиденовые производные уруновых кислот являются высокостереоспецифическими гликозилирующими агентами в синтезах дисахаридов, что позволяет надеяться использовать их в стереоспецифическом синтезе полиуронидов.

Авторы благодарят А. С. Шашкова за съемку спектров ¹³C-ЯМР и помощь в их интерпретации и В. В. Бердюгина за съемку спектров КР.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на столике Кофлера, углы вращения измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 141» (США). Спектры ПМР снимали на приборах «Varian DA-60-IL» (США) и «Tesla BS-497» (100 МГц) (ЧССР), внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан; спектры ¹³C-ЯМР — на приборе «Bruker WP-60» (ФРГ) в дейтерохлороформе (внутренний стандарт — тетраметилсилан); спектры КР — на приборе «Srex Ramalog-6» (США), длина волны возбуждения 514,5 нм, мощность возбуждения 100—200 мВт. ИК-спектры сняты на приборе UR-20 (ГДР); масс-спектры — на приборе «Varian MAT CN6» (ФРГ).

ТСХ проводили на пластинках с силикагелем L5/40 мкм (ЧССР), зоны обнаруживали опрыскиванием H₂SO₄ с последующим нагреванием при 150—200° С. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле L40/100 и L100/160 мкм (ЧССР) с градиентным вымыванием от бензола к эфиру или этилацетату. БХ выполняли на бумаге «Filtrak FN-11» (ГДР) восходящим способом, детекция зон KIO₄—AgNO₃—NaOH [21]. Системы растворителей для хроматографии: *n*-бутанол — пиридин — вода, 6 : 4 : 3 (А); этилацетат — толуол, 2 : 3 (Б).

Ацетонитрил сушили CaCl₂, перегоняли над CaCl₂, затем над CaH₂. Хлористый метилен промывали конц. H₂SO₄, затем водой, сушили CaCl₂, перегоняли над CaH₂. *o*-Ксилол перегоняли над CaH₂. Диметилформамид — смесь диметилформамида (250 мл), бензола (30 мл) и воды (12 мл) — перегоняли при атмосферном давлении, далее перегоняли в вакууме над CaH₂.

D-глюкуроновая кислота — препарат марки ч. фирмы «Fluka» (Швейцария), D-галактуруновая кислота — препарат фирмы «Reanal» (ВНР).

Перхлорат трифенилметилля синтезирован как описано в работе [22], дополнительно очищен согласно [8].

Цианид серебра. К раствору 51 г (0,30 моль) нитрата серебра в 150 мл воды прибавляли раствор 20 г (0,31 моль) цианида калия в 100 мл воды. Полученный белый осадок отфильтровывали, промывали водой 2×200 мл и метанолом (200 мл), сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход 39,2 г (97%), порошок белого или слегка сероватого цвета.

Метил-D-галактопирануронат (VII). 40 г (0,19 моль) моногидрата D-галактуроновой кислоты перемешивали 20 ч при 20° С в 1240 мл 0,01 М HCl в абс. метаноле (0,88 мл хлористого ацетила прибавляли к 1240 мл абс. метанола). Реакционную смесь нейтрализовали 1 М КОН в метаноле и упаривали до густого сиропа. Последний растворяли в 55 мл абс. метанола, добавляли 150 мл сухого эфира, при этом выпадал медленно кристаллизующийся осадок. Через неделю получали 28 г (71%) кристаллического уроната (VII), R_f 0,45 (A), $[\alpha]_D^{20} +78,8^\circ$ (через 7 мин) $\rightarrow +46,7^\circ$ (с 2,60; равновесн., абс. MeOH). Аналитический образец с т. пл. 132–133° С и $[\alpha]_D +34^\circ$ (с 1,8; равновесн., абс. MeOH) получили после перекристаллизации из смеси диоксан – метанол. Лит. данные см. [12].

Метил-D-глюкопирануронат (VIII). Раствор 47 г (0,24 моль) D-глюкуроновой кислоты в 250 мл воды кипятили 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 2 мл 90% трифторуксусной кислоты и упаривали до густого сиропа, который растворяли в 450 мл 83% этанола и кристаллизовали 2 сут при 0–3° С. Выход лактона (VI) 26,7 г (63%) т. пл. 177–178° С, $[\alpha]_D^{17} +19,4^\circ$ (с 2,7; равновесн., H_2O). Лит. данные см. [23]. Маточник содержит исходную D-глюкуроновую кислоту.

а) Смесь 17,6 г (0,1 моль) D-глюкуронолактона (VI) и 12 г амберлита IR-4B (ОН-форма), промытого абс. метанолом, перемешивали 3 ч в 200 мл абс. метанола при 20° С, добавляли 0,5 мл 0,25 М метилата натрия в абс. метаноле и перемешивали еще 9 ч (к этому времени весь лактон (VI) переходит в раствор). Раствор отфильтровывали и упаривали до густого сиропа, который растворяли в 60 мл абс. этанола и оставляли на 1 сут при 0–3° С. Откристаллизовавшийся исходный лактон (VI) (0,7 г) отделяли, маточник упаривали досуха, остаток сушили в вакууме. Выход уроната (VIII) 19,4 г (93%), сироп, R_f 0,61 (A), $[\alpha]_D^{16} +38,4^\circ$ (через 10 мин) $\rightarrow +34,9^\circ$ (с 2,1; равновесн., H_2O). Лит. данные см. [13].

б) Суспензию 26,4 г (0,15 моль) лактона (VI) перемешивали в 300 мл абс. метанола, к которому добавлен 1,0 мл 0,5 М метилата натрия в абс. метаноле. Через несколько часов весь лактон переходил в раствор, который оставляли на ночь при 20° С. К реакционной смеси добавляли 0,1 мл уксусной кислоты, упаривали до густого сиропа, который растворяли в 75 мл 96% этанола и оставляли на 1 сут при 2° С. Выпавшие кристаллы исходного лактона (2,3 г) отделяли, маточник упаривали досуха, остаток сушили в вакууме. Выход уроната (VIII) 30 г, сироп, R_f 0,61 (A).

Метил-1,2,3,4-тетра-О-ацетил-D-галактопирануронат (IX). Раствор 4,16 г (20 ммоль) эфира (VII) в предварительно охлажденной смеси 30 мл сухого пиридина и 20 мл уксусного ангидрида выдерживали 18 ч при 0–3° С. В реакционную смесь вводили 10 мл этанола и через 1 ч выливали в 200 мл воды со льдом. После экстракции хлороформом (100+50 мл) органический раствор промывали холодной 2 М H_2SO_4 (2×60 мл), водой (60 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2×60 мл), водой (2×60 мл), отделяли, упаривали досуха, остаток сушили в вакууме. Выход тетраацетата (IX) 6,32 г (84%), сироп, R_f 0,45 (B), $[\alpha]_D^{20} +75,3^\circ$ (с 2,3; $CHCl_3$). В спектре ПМР ($CDCl_3$, δ , м.д.) этого продукта присутствовали характерные сигналы, отвечающие в основном α -аномеру: 6,48 (д, 1H, $J_{1,2}$ 1,5 Гц, 1-H), 5,82 (дд, 1H, $J_{4,3}$ 3,0 Гц и $J_{4,5}$ 1,5 Гц, 4-H), 4,80 (д, 1H, $J_{5,4}$ 1,5 Гц, 5-H). Аналитический образец β -аномера (IX) (выкристаллизовывается из сиропа смеси при долгом стоянии) имеет т. пл. 141–142° С (эфир – пентаи), $[\alpha]_D^{20} +54,0^\circ$ (с 2,0; $CHCl_3$). Лит. данные см. [24]. Спектр ПМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 5,75 (д, 1H, $J_{1,2}$ 7,0 Гц, 1-H), 5,68 (уширенный с, 1H, 4-H), 5,2–5,5 (м, 2H, 2-H и 3-H), 4,51 (д, 1H, $J_{5,4}$ 1,5 Гц, 5-H), 3,72 (с, 3H, $-CO_2CH_3$), 2,11; 2,01 и 1,97 (3с, 12H, 4 CH_2CO_2 –).

Метил-1,2,3,4-тетра-О-ацетил-D-глюкопирануронат (X). К раствору

19,4 г (93,4 ммоль) эфира (VIII) в 150 мл сухого пиридина, охлажденному до 10° С, приливали 150 мл уксусного ангидрида и смесь оставляли при 20° С на 5 ч. К охлажденной реакционной смеси добавляли 50 мл этанола и через 1 ч выливали в 850 мл ледяной воды. После экстракции хлороформом (300+200 мл) органический раствор промывали холодной 2 М H₂SO₄ (2×250 мл), водой (200 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3×200 мл), водой (200 мл), отделяли, упаривали досуха, остаток сушили в вакууме. Выход тетраацетата (X) 31,0 г (88%), сироп, R_f 0,45 (Б), [α]_D¹⁸ +61,4° (с 2,1; CHCl₃). Сироп растворяли при слабом нагревании в 150 мл 96% этанола и через 1 сут при 0–3° С получали 11,2 г кристаллического β-аномера (X), [α]_D¹⁸ +12,6° (с 2,3; CHCl₃). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): 5,78 (д, 1H, J_{1,2} 7,3 Гц, 1-Н), 5,00–5,50 (м, 3H, 2-Н, 3-Н, 4-Н), 4,18 (д, 1H, J_{3,4} 9,0 Гц, 5-Н), 3,72 (с, 3H, –CO₂CH₃), 2,08 и 2,00 (2с, 12H, 4CH₃CO₂–). Одна перекристаллизация из этанола привела к аналитически чистому образцу β-(X) в виде удлинённых призм, т. пл. 177–178° С, [α]_D¹⁸ +8,9° (с 1,5; CHCl₃). Лит. данные см. [25]. Из маточного раствора получили 16,0 г кристаллического α-аномера (X) в виде мелких иголок, т. пл. 111–112° С, [α]_D¹⁸ +91,8° (с 2,1; CHCl₃). Лит. данные см. [23]. Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): 6,37 (д, 1H, J_{1,2} 3,3 Гц, 1-Н), 5,00–5,70 (м, 3H, 2-Н, 3-Н, 4-Н), 4,39 (д, 1H, J_{3,4} 9,0 Гц, 5-Н), 3,73 (с, 3H, –CO₂CH₃), 2,17 и 2,00 (2с, 12H, 4CH₃CO₂–).

Метил(2,3,4-три-О-ацетил-α-D-галактопиранозилбромид)уронат (XI). К раствору 3,76 г (10 ммоль) сиропобразного (IX) в 4 мл хлороформа прибавляли 45 мл 40% раствора бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте, содержащего 5% уксусного ангидрида, и оставляли при 20° С на 4 ч. Реакционную смесь выливали в 300 мл воды со льдом и экстрагировали (200+100 мл) смесью гексан – хлороформ, 2 : 1. Объединенные экстракты промывали ледяной водой (200 мл), охлажденным насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×150 мл), водой (200 мл), отделяли, упаривали досуха и остаток сушили в вакууме. Выход бромид (XI) 3,2 г (81%), R_f 0,54 (Б), [α]_D²⁰ +235° (с 1,7; CHCl₃). Лит. данные см. [24, 26]. Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): 6,70 (д, 1H, J_{1,2} 3,5 Гц, 1-Н), 5,65 (дд, 1H, J_{4,3} 3,0 и J_{4,5} 1,5 Гц, 4-Н), 5,32 (дд, 1H, J_{3,2} 10,5 и J_{3,4} 3,0 Гц, 3-Н), 4,90 (дд, 1H, J_{2,3} 10,5 и J_{2,1} 3,5 Гц, 2-Н), 4,77 (д, 1H, J_{5,4} 1,5 Гц, 5-Н), 3,73 (с, 3H, –CO₂CH₃), 2,11 и 1,98 (2с, 9H, 3CH₃CO₂–). Исходя из β-аномера (IX) получили бромид (XI) с выходом 95%.

Метил(2,3,4-три-О-ацетил-α-D-глюкопиранозилбромид)уронат (XII). Исходя из 16,83 г (44,76 ммоль) аномерной смеси (X) получали по приведенной выше методике 17,25 г (97%) бромид (XII), R_f 0,54 (Б), [α]_D²⁰ +191° (с 0,9; CHCl₃). Лит. данные см. [23, 25]. Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): 6,62 (д, 1H, J_{1,2} 4 Гц, 1-Н), 5,60 (т, 1H, J_{3,4}=J_{3,2} 10 Гц, 3-Н), 5,23 (т, 1H, J_{4,3}=J_{4,5} 10 Гц, 4-Н), 4,83 (дд, 1H, J_{2,1} 4 и J_{2,3} 10 Гц, 2-Н), 4,53 (д, 1H, J_{5,4} 10 Гц, 5-Н), 3,73 (с, 3H, –CO₂CH₃), 2,08 и 2,03 (2с, 9H, 3CH₃CO₂–). Лит. данные см. [27].

Метил-1,2-О-[1-(экзо-циан)этилиден]-3,4-ди-О-ацетил-α-D-галактопирануонат (XIV). Раствор 5,19 г (13 ммоль) бромид (XI) в 65 мл о-ксилола кипятили 1 ч с 10 г (75 ммоль) цианида серебра при энергичном перемешивании. Раствор фильтровали, осадок на фильтре промывали хлороформом и объединенные фильтраты упаривали в вакууме до сиропа. Хроматографией на силикагеле (бензол→этилацетат) выделяли 1,52 г (34%) сиропобразного уроната (XIV), R_f 0,54 (Б), [α]_D²⁰ +89° (с 1,7; CHCl₃). В спектре КР присутствовала полоса поглощения при 2238 см⁻¹ (–CN). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): 5,92 (д, 1H, J_{1,2} 4 Гц, 1-Н), 5,72 (дд, 1H, J_{4,3} 2,5 и J_{4,5} 4 Гц, 4-Н), 5,10 (дд, 1H, J_{3,2} 6 и J_{3,4} 2,5 Гц, 3-Н), 4,76 (д, 1H, J_{5,4} 4 Гц, 5-Н), 4,42 (дд, 1H, J_{2,1} 4 и J_{2,3} 6 Гц, 2-Н), 3,75 (с, 3H, –CO₂CH₃), 2,08 (с, 6H, 2CH₃CO₂–), 1,88 (с, 3H, C–CH₃). Масс-спектр: m/z 343 (M)⁺. Найдено, %: С 48,98; Н 5,27; N 4,11. С₁₄H₁₇O₉N. Вычислено, %: С 48,98; Н 4,96; N 4,08.

Помимо уроната (XIV) с выходом 1,2 г (27%) выделяли смесь при-

мерно равных количеств изоцианидов (XVI) и (XVII). Найдено, %: С 48,51; Н 4,99; N 3,90. $C_{14}H_{17}O_9N$. Вычислено, %: С 48,98; Н 4,96; N 4,08. Изомеры разделяли повторной хроматографией на силикагеле. Метил(2,3,4-три-О-ацетил- α -D-галактопиранозилизоцианид)уронат (XVI), R_f 0,51 (Б), т. пл. 110,5–111,5° С (из CCl_4 , призмы), $[\alpha]_D^{20} +145,2^\circ$ (с 1,15; $CHCl_3$). ИК-спектр: ν 2133 cm^{-1} ($-N=C$). Спектр ПМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 5,77 (дд, 1Н, 4-Н), 5,68 (д, 1Н, $J_{1,2}$ 4 Гц, 1-Н), 5,15–5,30 (м, 2Н, 2-Н, 3-Н), 4,71 (д, 1Н, $J_{5,4}$ 1,5 Гц, 5-Н), 3,73 (с, 3Н, $-CO_2CH_3$), 2,08; 2,03 и 1,95 (3с, 9Н, $3CH_3CO_2-$). Метил(2,3,4-три-О-ацетил- β -D-галактопиранозилизоцианид)уронат (XVII), R_f 0,48 (Б), сироп, $[\alpha]_D^{20} +44,7^\circ$ (с 1,61; $CHCl_3$). ИК-спектр: ν 2143 cm^{-1} ($-N=C$). Спектр ПМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 5,72 (м, 1Н, 4-Н), 5,15–5,35 (м, 2Н, 2-Н, 3-Н), 4,92 (д, 1Н, $J_{1,2}$ 9 Гц, 1-Н), 4,48 (д, 1Н, $J_{5,4}$ 1,5 Гц, 5-Н), 3,76 (с, 3Н, $-CO_2CH_3$), 2,13 и 1,99 (2с, 9Н, $3 CH_3CO_2-$).

Метил-1,2-О-[1-(экзо-циан)этилиден]-3,4-ди-О-ацетил- α -D-глюкопирануонат (XIII). Бромид (XII) (5,6 г, 14 ммоль) обрабатывали цианидом серебра, как описано выше, после хроматографии получали 2,73 г (58%) сиропобразного уроната (XIII), R_f 0,54 (Б), $[\alpha]_D^0 -7,0^\circ$ (с 2,1; $CHCl_3$). В спектре КР присутствовала полоса поглощения при 2240 cm^{-1} ($-CN$). Спектр ПМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 5,85 (д, 1Н, $J_{1,2}$ 4,5 Гц, 1-Н), 5,03–5,22 (м, 2Н, 3-Н, 4-Н), 4,33 (дд, 1Н, $J_{2,1}$ 4,5 и $J_{2,3}$ 2,5 Гц, 2-Н), 4,18 (д, 1Н, $J_{5,4}$ 7,5 Гц, 5-Н), 3,72 (с, 3Н, $-CO_2CH_3$), 2,07 и 2,05 (2с, 6Н, $2CH_3CO_2-$), 1,88 (с, 3Н, $C-CH_3$). Масс-спектр: m/z 343 (M)⁺. Найдено, %: С 49,11; Н 5,38; N 4,20. $C_{14}H_{17}O_9N$. Вычислено, %: С 48,98; Н 4,96; N 4,08.

Помимо уроната (XIII) выделяли хроматографически однородную смесь метил(2, 3, 4-три-О-ацетил- α , β -D-глюкопиранозилизоцианид)уронатов (XVIII) (600 мг, 12%), R_f 0,49 (Б), $[\alpha]^{18} +48,1^\circ$ (с 2,1; $CHCl_3$). ИК-спектр: ν 2125 cm^{-1} ($-N=C$). Спектр ПМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 5,66 (д, $J_{1,2}$ 4,5 Гц, 1-Н α -аномера (XVIII)), 5,22 (д, $J_{1,2}$ 8 Гц, 1-Н β -аномера (XVIII)), 4,44 (д, $J_{5,4}$ 9 Гц, 5-Н α -аномера (XVIII)), 4,22 (д, $J_{5,4}$ 10 Гц, 5-Н β -аномера (XVIII)), 3,78 (с, $-CO_2CH_3$ α -аномера (XVIII)), 3,74 (с, $-CO_2CH_3$ β -аномера (XVIII)), 2,08; 2,06; 2,00; 1,96 (4с, 9Н, $3CH_3CO_2-$). Найдено, %: С 48,70; Н 4,94; N 3,98. $C_{14}H_{17}O_9N$. Вычислено, %: С 48,98; Н 4,96; N 4,08.

Синтезы дисахаридных производных (XXIII), (XXIV), (XXVI), (XXVII) осуществляли в ампулах с двумя пальцеобразными отростками, снабженных вакуумным краном и шлифом, позволяющим присоединять их к вакуумной установке ($4 \cdot 10^{-3}$ мм рт.ст.). В один отросток ампулы помещали раствор 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-6-О-трифенилметил- β -D-глюкопиранозы [28] или метил-2,3-О-изопропилиден-4-О-трифенилметил- α -L-рамнопиранозид [5] (1,00 ммоль в 1,3 мл нитрометана) и раствор ацетата (XIII) или (XIV) (0,95 ммоль в 1,3 мл нитрометана), а во второй – раствор перхлората трифенилметилия (0,10 ммоль в 0,4 мл нитрометана). Ампулу присоединяли к вакуумной установке и содержимое лиофилизировали, затем дважды лиофилизировали из нитрометана* (1,4 мл) и высушивали в течение 2 ч. В ампулу перегоняли при том же давлении хлористый метилен* (3 мл), вакуумный кран закрывали, растворы смешивали и оставляли при 20° С на 18 ч в темноте. Реакционные сосуды сообщали с атмосферой, добавляли 1 мл смеси метанол – пиридин, 1 : 1, и разбавляли 40 мл хлороформа. Растворы промывали водой (3×40 мл), органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, выделяя зоны, отвечающие дисахаридным производным.

1,2,3,4-Тетра-О-ацетил-6-О-[метил(2, 3, 4-три-О-ацетил- β -D-галактопиранозил)уронат]- β -D-глюкопираноза (XXIV). Выход 340 мг (54%), белый порошок, R_f 0,23 (Б), $[\alpha]_D^{20} +14,0^\circ$ (с 2,7; $CHCl_3$). Спектр ПМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 5,70 (д, 1Н, $J_{1,2}$ 7,0 Гц, 1-Н), 3,75 (с, 3Н, $-CO_2CH_3$),

* Растворитель дважды перегнан над CaH_2 при $4 \cdot 10^{-3}$ мм рт. ст.

2,10; 2,08; 2,03; 2,00 (4с, 21Н, 7 CH₃CO₂-). Найдено, %: С 48,85; Н 5,30. С₂₇H₃₆O₁₀. Вычислено, %: С 48,79; Н 5,42.

1,2,3,4-Тетра-О-ацетил-6-О-[метил(2, 3, 4-три-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)уронат]-β-D-глюкопираноза (XXIII). После упаривания с метанолом и высушивания в вакууме получали 270 мг (43%) кристаллического дисахарида (XXIII), *R_f* 0,23 (Б), т.пл. 198–199° С, $[\alpha]_D^{20}$ -8,5° (с 2,3; СНCl₃). Лит. данные см. [19, 20]; лит. данные для 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-6-О-[метил(2, 3, 4-три-О-ацетил-α-D-глюкопиранозил)уронат]-β-D-глюкопиранозы [20]: т.пл. 169–170° С (из спирта), $[\alpha]_D^{20}$ +96,1° (с 0,5; СНCl₃). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): 5,70 (д, 1Н, *J*_{1,2} 7,3 Гц, 1-Н), 3,74 (с, 3Н, -СО₂СН₃), 2,10; 2,07; 2,02; 2,01 (4с, 21Н, 7СН₃СО₂-). Найдено, %: С 48,74; Н 5,38. С₂₇H₃₆O₁₀. Вычислено, %: С 48,79; Н 5,42.

Помимо дисахарида (XXIII) выделяли 240 мг сиропообразного продукта с *R_f* 0,40 (Б), $[\alpha]_D^{24}$ +14,4° (с 1,9; СНCl₃).

Метил-2, 3-О-изопропилиден-4-О-[метил(2, 3, 4-три-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)уронат]-α-L-рамнопиранозид (XXVII). Выход 440 мг (81%), белый порошок, *R_f* 0,49 (Б), $[\alpha]_D^{20}$ -8,9° (с 2,5; СНCl₃). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): 3,73 (с, 3Н, -СО₂СН₃), 3,35 (с, 3Н, -ОСН₃), 2,10; 2,06; 1,97 (3с, 9Н, 3 СН₃СО₂-), 1,48; 1,31 (2с, 6Н, С(СН₃)₂), 1,33 (д, 3Н, *J*_{6,5} 5 Гц, 6-Н рамнопиранозы). Найдено, %: С 51,88; Н 6,60. С₂₃H₃₁O₁₄. Вычислено, %: С 51,68; Н 6,37.

Метил-2, 3-О-изопропилиден-4-О-[метил(2, 3, 4-три-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)уронат]-α-L-рамнопиранозид (XXVI). Выход 420 мг (83%), белый порошок, *R_f* 0,49 (Б), $[\alpha]_D^{20}$ -33,5° (с 2,1; СНCl₃). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): 3,75 (с, 3Н, -СО₂СН₃), 3,37 (с, 3Н, -ОСН₃), 2,07; 2,03 (2с, 9Н, 3СН₃СО₂-), 1,51; 1,35 (2с, 6Н, С(СН₃)₂), 1,30 (д, 3Н, *J*_{6,5} 5 Гц, 6-Н рамнопиранозы). Найдено, %: С 51,48; Н 6,40. С₂₃H₃₁O₁₄. Вычислено, %: С 51,68; Н 6,37.

Синтез заведомых метил-2,3-О-изопропилиден-4-О-[метил(2, 3, 4-три-О-ацетил-α- и -β-D-галактопиранозил)уронат]-α-L-рамнопиранозидов (XXIX) и (XXVII). Раствор 1,48 г (3,7 ммоль) метил(2,3,4-три-О-ацетил-α-D-галактопиранозилбромид)уроната (XI), 0,55 г (2,51 ммоль) метил-2,3-О-изопропилиден-α-L-рамнопиранозид (XXVIII) и 0,63 г (2,51 ммоль) Hg(CN)₂ в 13 мл абс. нитрометана доводили до кипения при энергичном перемешивании и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли 150 мл смеси гексан — хлороформ (2 : 1) и промывали водой (5×50 мл). Верхний, органический слой профильтровывали через вату и упаривали в вакууме. Полученный остаток (1,54 г) хроматографировали на колонке с силикагелем (бензол → эфир) и выделяли следующие соединения.

Метил-2,3-О-изопропилиден-4-О-[метил(2, 3, 4-три-О-ацетил-α-D-галактопиранозил)уронат]-α-L-рамнопиранозид (XXIX), выход 60 мг (5%), сироп, *R_f* 0,46 (Б), $[\alpha]_D^{20}$ +78,5° (с 3,13; СНCl₃). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): 3,75 (с, 3Н, -СО₂СН₃), 3,37 (с, 3Н, -ОСН₃), 2,07; 2,03 (2с, 9Н, 3 СН₃СО₂-), 1,51; 1,35 (2с, 6Н, С(СН₃)₂), 1,30 (д, 3Н, *J*_{6,5} 5 Гц 6-Н рамнопиранозы). Найдено, %: С 51,52; Н 6,50. С₂₃H₃₁O₁₄. Вычислено, %: С 51,68; Н 6,37.

Метил-2, 3-О-изопропилиден-4-О-[метил(2, 3, 4-три-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)уронат]-α-L-рамнопиранозид (XXVII), выход 1,1 г (82%), белый порошок, *R_f* 0,49 (Б), $[\alpha]_D^{20}$ -8,8° (с 2,2; СНCl₃). Найдено, %: С 51,20; Н 6,50. С₂₃H₃₁O₁₄. Вычислено, %: С 51,68; Н 6,37.

Метил-1, 2-О-[1-(экзо-циан)этилиден]-3, 4-ди-О-ацетил-α-D-галактопирануридат (XIV), выход 15 мг (1,7%), идентичен заведомому образцу по хроматографической подвижности, величине $[\alpha]_D$ и данным ИК- и масс-спектров.

Метил-1, 2-О-[1-(эндо-циан)этилиден]-3, 4-ди-О-ацетил-α-D-галактопирануридат (XV), выход 17 мг (2%), сироп, *R_f* 0,51 (Б), $[\alpha]_D^{20}$ +119,5° (с 1,4; СНCl₃). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): 6,04 (д, 1Н, *J*_{1,2} 4 Гц, 1-Н), 5,86 (дд, 1Н, *J*_{4,3} 2,5 и *J*_{4,5} 4,5 Гц, 4-Н), 5,30 (дд, 1Н, *J*_{3,2} 7 и *J*_{3,4} 2,5 Гц, 3-Н),

4,92 (д, 1H, $J_{5,4}$ 4,5 Гц, 5-H), 4,45 (дд, 1H, $J_{2,3}$ 7 и $J_{2,1}$ 4 Гц, 2-H), 3,75 (с, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2,09; 2,06 (2с, 6H, 2 CH_3CO_2-), 1,82 (с, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$). Масс-спектр: m/z 343 (M)⁺.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Betaneli V. I., Litvak M. M., Baskinowsky L. V., Kochetkov N. K.* Carbohydr. Res., 1981, v. 94, № 1, p. C1-C4.
2. *Brimacombe J. S.* (Ed.) Carbohydrate Chemistry, v. 11, London: Chemical Society Specialist Periodical Reports, 1979.
3. *Vochkov A. F., Kochetkov N. K.* Carbohydr. Res., 1975, v. 39, № 2, p. 355-357.
4. *Wozney Y. V., Baskinowsky L. V., Kochetkov N. K.* Carbohydr. Res., 1979, v. 73, p. 282-286.
5. *Betaneli V. I., Ovchinnikov M. V., Baskinowsky L. V., Kochetkov N. K.* Carbohydr. Res., 1979, v. 76, p. 252-256.
6. *Бочков А. Ф., Обручников И. В., Калинин В. М., Кочетков Н. К.* Биооргани. химия, 1976, т. 2, № 8, с. 1085-1094.
7. *Обручников И. В., Кочетков Н. К.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1977, № 11, с. 2574-2578.
8. *Kochetkov N. K., Betaneli V. I., Ovchinnikov M. V., Baskinowsky L. V.* Tetrahedron, 1981, v. 37, Supplement 9, p. 149-156.
9. *Кочетков Н. К., Малышева Н. Н.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1981, № 1, с. 196-200.
10. *Кочетков Н. К., Климов Е. М.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1981, № 1, с. 200-204.
11. *Бакиновский Л. В., Оселедчик Т. А., Кочетков Н. К.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1981, № 6, с. 1387-1390.
12. *Jansen E. F., Jang R. J.* Amer. Chem. Soc., 1946, v. 68, № 8, p. 1475-1477.
13. *Hirasaka Y., Umemoto K. J.* Pharm. Soc. Japan, 1962, v. 82, № 12, p. 1676-1678.
14. *Cozon B., Fletcher H. G., Jr.* J. Amer. Chem. Soc., 1963, v. 85, № 17, p. 2637-2642.
15. *Marlin-Lomas M., Chacón-Fuertes M. E.* Carbohydr. Res., 1977, v. 59, № 2, p. 604-606.
16. *Бетанели В. И., Овчинников М. В., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1979, № 12, с. 2751-2758.
17. *Кочетков Н. К., Бочков А. Ф.* В кн.: Методы исследования углеводов. М.: Мир, 1975, с. 366.
18. *Воропцова Л. Г., Декапрелевич М. О., Чижов О. С., Бакиновский Л. В., Бетанели В. И., Овчинников М. В.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1980, № 10, с. 2312-2319.
19. *Hotchkiss R. D., Goebel W. F. J.* Biol. Chem., 1936, v. 115, № 1, p. 285-292.
20. *Roy N., Glaudemans C. P. J. J.* Org. Chem., 1968, v. 33, № 4, p. 1559-1562.
21. *Усов А. И., Рехтер М. А.* Ж. общ. химии, 1969, т. 39, № 4, с. 912-913.
22. *Dauben H. J., Jr., Honnen L. R., Harmon K. M.* J. Org. Chem., 1960, v. 25, № 8, p. 1442-1445.
23. *Bowering W. D. S., Timell T. E. J.* Amer. Chem. Soc., 1960, v. 82, № 11, p. 2827-2830.
24. *Pippen E. L., McCreedy R. M. J.* Org. Chem., 1951, v. 16, № 2, p. 262-268.
25. *Bollenback G. N., Long J. W., Benjamin D. G., Lindquist J. A. J.* Amer. Chem. Soc., 1955, v. 77, № 12, p. 3310-3315.
26. *Morell S., Link K. P. J.* Biol. Chem., 1935, v. 108, № 3, p. 763-771.
27. *Heyns K., Trautwein W.-P., Espinosa F. G., Paulsen H.* Chem. Ber., 1966, B. 99, № 4, S. 1183-1191.
28. *Уистлер Р. Л., Донер Л. У., Косик М.* В кн.: Методы исследования углеводов. М.: Мир, 1975, с. 312.

Поступила в редакцию
11.1.1982

1,2-O-CYANOETHYLIDENE DERIVATIVES OF URONIC ACIDS. SYNTHESIS AND STEREOSPECIFIC GLYCOSYLATION THEREBY

LITVAK M. M., BETANELI V. I., BASKINOWSKY L. V.,
KOCHETKOV N. K.

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

Conditions of formation of 1,2-O-cyanoethylidene derivatives of *D*-glucuronic and *D*-galacturonic acids are studied and their practical synthesis is accomplished. These compounds are the stereospecific glycosylating agents, as exemplified by synthesis of several aldobiouronic acids, the efficiency of glycosylations being comparable to that of neutral analogs.