

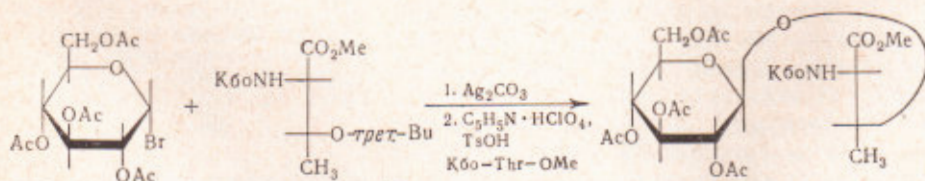
Член-корреспондент АН СССР Н. К. КОЧЕТКОВ, Е. М. КЛИМОВ,  
В. А. ДЕРЕВИЦКАЯ

СИНТЕЗ ГЛИКОЗИДОВ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕМ  
ТРЕТ.-БУТИЛОВЫХ ЭФИРОВ СПИРТОВ

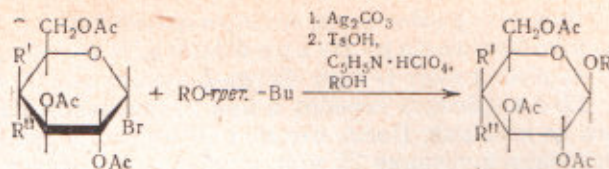
Образование гликозидной связи, которая является основным типом межмономерной связи в природных углеводсодержащих полимерах, основано на гликозилировании свободной гидроксильной группы соответствующего спирта-агликона. Как хорошо известно, активация гидроксильной группы посредством перевода ее в какое-либо из производных, облегчающее электрофильную атаку гликозилирующего агента, до сих пор по существу в синтетической химии сахаров не применялась. Единственным исключением является использование тритиловых эфиров в синтезе гликозидов по первичным гидроксильным группам моносахаридов в так называемой реакции Бредерека (1, 2), механизм которой остается неясным, а синтетическое применение ограничено. Следует отметить, что в химии пептидов и нуклеотидов активирование соответствующих функциональных групп мономера играет решающую роль в синтезе межмономерной — пептидной или фосфодиэфирной связи.

В ходе синтеза модельных соединений — гликозидов оксиаминокислот (3, 4), необходимых для исследования природы углевод-пептидной связи в групповых веществах крови (5), мы столкнулись с необходимостью гликозилирования гидроксильных групп треонина, отличающихся низкой реакционной способностью в условиях обычных процедур гликозилирования ацилгалогенозами (6, 7) или ортоэфирами сахаров (8, 9).

При изучении гликозилирования производных треонина было найдено, что его *O*-трет.-бутиловые эфиры гладко вступают в реакцию с ацилгалогенозами, образуя с высокими выходами *O*-гликозиды производных треонина. Так, например, взаимодействие метилового эфира *N*-карбобензоксиг-трет.-бутил-*L*-треонина с ацетобромглюкозой в сухом толуоле в присутствии карбоната серебра, удаление осадка серебряных солей и последующее добавление метилового эфира *N*-карбобензоксиг-*L*-треонина, *n*-толуолсульфокислоты и перхлората пиридиния дает с выходом 45% тетраацетат *O*-β-*D*-глюкозида метилового эфира *N*-карбобензоксиг-*L*-треонина



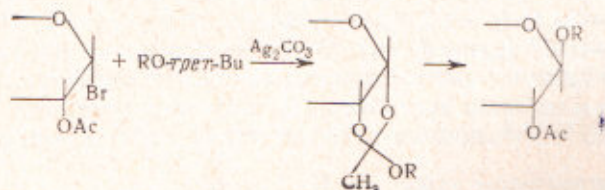
Реакция гликозилирования трет.-бутиловых эфиров гидроксилсодержащих соединений оказалась общей, так как в нее легко вступают производные спиртов различного типа. Так, в условиях, аналогичных описанным выше, с высокими выходами были получены *O*-галактозид производного *L*-серина гликозилированием соответствующего *O*-трет.-бутильного производного, *O*-β-*D*-бензилглюкозид из бензил-трет.-бутилового эфира и глюкозид *n*-гептилового спирта из *n*-гептил-трет.-бутилового эфира.



	R	R'	R''
I.	CH <sub>2</sub> CH (NHK <sub>2</sub> O) CO <sub>2</sub> Me	OAc	H
II.	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	OAc
III.	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	OAc

Более подробное исследование этой новой и важной реакции на примере гликозилирования производного треонина показало, что реакция идет в две стадии. При взаимодействии ацетобромглюкозы с *О*-трет.-бутильным производным треонина в присутствии карбоната серебра образуется лабильное соединение (в отсутствие карбоната серебра первая стадия реакции не идет, и исходные компоненты возвращаются в неизменном виде), которое при последующем добавлении к реакционной смеси *n*-толуолсульфонокислоты и перхлората пиридиния, а также соответствующего гидроксилсодержащего соединения переходит в гликозид треонина. Хотя указанное выше лабильное промежуточное соединение и не было выделено из реакционной смеси, однако его свойства — хроматографическое поведение и положительная гидролитическая проба (оно полностью гидролизуется 0,01 *N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в водном ацетоне при комнатной температуре за 10 мин.) ясно указывают<sup>(9)</sup>, что оно является ортоэфиром соответствующего моносахарида. При взаимодействии этого ортоэфира с гидроксилсодержащим соединением в присутствии перхлората пиридиния и *n*-толуолсульфонокислоты он дает соответствующий гликозид, подобно другим ортоэфирам сахаров, как было показано в нашей лаборатории<sup>(10)</sup>.

Таким образом, по-видимому, указанная реакция представляет собой<sup>1</sup> двухстадийное гликозилирование трет.-бутиловых эфиров через образование ортоэфиров соответствующего сахара.



Найденная реакция расширяет открытый в нашей лаборатории ортоэфирный метод гликозилирования. Механизм этой интересной реакции и причина высокой реакционной способности трет.-бутиловых эфиров нуждаются в более серьезном изучении, однако синтетическое значение реакции уже достаточно ясно. Трет.-бутиловые эфиры спиртов первичных, вторичных и третичных, в отличие от тритиловых эфиров, необходимых для реакции Бредерека, легко получают при взаимодействии соответствующих спиртов с изобутиленом в присутствии кислых катализаторов<sup>(11-13)</sup>. Однако еще более важно, что указанная реакция, по-видимому, может служить общим методом активации гидроксильной группы в реакциях гликозилирования, причем, судя по предварительным данным, она применима к гидроксильным группам самого различного типа и поэтому является перспективной в синтетической химии сахаров.

Контроль за протеканием всех реакций осуществлялся методом тонкослойной хроматографии на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (I и III степени активности по Брокману) и на пластинках с неактивированным SiO<sub>2</sub>.

Тетраацетат *O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид метилового эфира *N*-карбобензоксид-*L*-треонина. К раствору 0,97 г метилового эфира *N*-карбобензоксид-*O*-трет.-бутил-*L*-треонина в 30 мл абс. толуола прибавляют 2,0 г карбоната серебра и при интенсивном перемешивании нагревают смесь до кипения. После отгонки 10 мл растворителя из капельной воронки медленно в течение 25 мин. прибавляют раствор 3,0 г 4,2-ацетобромглюкозы в 20 мл абс. толуола при продолжающейся непрерывной отгонке растворителя с такой скоростью, чтобы объем реакционной смеси оставался постоянным. После окончания прибавления ацетобромглюкозы смесь кипятят, продолжая непрерывную отгонку и прибавление толуола, еще за 30 мин. Затем осадок отделяют и растворитель упаривают до объема 15 мл, прибавляют 0,04 г метилового эфира *N*-карбобензоксид-*L*-треонина, 10 мг *n*-толуолсульфокислоты, 10 мг перхлората пиридиния и кипятят смесь при непрерывном прибавлении и отгонке растворителя 30 мин. Реакционную смесь охлаждают, упаривают досуха и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем. Получают 0,8 г (45%) вещества с т. пл. 54—55° (эфир — петролейный эфир)  $[\alpha]_{D^{20}} -9^{\circ}$  ( $C=2$ , хлороформ), смешанная проба с заведомым образцом депрессии температуры плавления не дала.

2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-*O*- $\beta$ -*D*-галактопиранозид метилового эфира *N*-карбобензоксид-*L*-серина. Получен аналогично описанному выше глюкозиду треонина из 0,64 г метилового эфира *N*-карбобензоксид-*O*-трет.-бутил-*L*-серина. Соотношения остальных реагентов те же. Выход 0,58 г (51%),  $[\alpha]_{D^{20}} +6,4^{\circ}$  ( $C=3, 2$ , хлороформ). Лит. данные (3):  $[\alpha]_{D^{20}} +5^{\circ}$  ( $C=2$ , хлороформ).

Тетраацетат  $\beta$ -бензил-*D*-глюкопиранозид. Аналогичным образом, исходя из 0,82 г бензил-трет.-бутилового эфира и 1,5 г ацетобромглюкозы при том же соотношении остальных реагентов получено 1,1 г (70%) тетраацетата  $\beta$ -бензил-*D*-глюкопиранозид, т. пл. 99—101° (50% спирт). Лит. данные (14): т. пл. 101—104°. Смешанная проба с заведомым образцом депрессии температуры плавления не дала.

Тетраацетат  $\beta$ -*n*-гептил-*D*-глюкопиранозид. Исходя из 1,0 г *n*-гептил-трет.-бутилового эфира и 1,5 г ацетобромглюкозы в описанных условиях при том же соотношении остальных реагентов получено 1,02 г (63%)  $\beta$ -*n*-гептил-*D*-глюкопиранозид, т. пл. 67—67,5° (спирт — вода),  $[\alpha]_{D^{20}} -20,4^{\circ}$  ( $C=2, 1$ , хлороформ). Лит. данные (15): т. пл. 68—68,5°,  $[\alpha]_{D^{20}} -19,7^{\circ}$  (хлороформ). В случае бензил- и *n*-гептилглюкозидов был применен избыток трет.-бутиловых эфиров по отношению к ацетобромглюкозе, причем избыток трет.-бутильных производных, не вошедших в реакцию, вернулся в неизменном виде вместе с соответствующим глюкозидом.

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

Поступило  
3 VII 1969

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> H. Brederick, A. Wagner et al., Ber., 95, 3056 (1962). <sup>2</sup> H. Brederick, A. Wagner et al., Ber., 95, 3069 (1962). <sup>3</sup> V. A. Derevitskaya, M. G. Vafina, N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res., 3, 377 (1967). <sup>4</sup> V. A. Derevitskaya, E. M. Klimov, N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res., 7, 7 (1968). <sup>5</sup> N. K. Kochetkov, V. A. Derevitskaya, S. G. Kara-Murza, Carbohydr. Res., 3, 403 (1967). <sup>6</sup> L. J. Haynes, F. H. Newth, Adv. in Carbohydr. Chem., 10, 207 (1955). <sup>7</sup> B. J. Conchie, G. A. Levvy, C. A. Mrach, Adv. in Carbohydr. Chem., 12, 157 (1957). <sup>8</sup> N. K. Kochetkov, A. Ya. Khorlin, A. E. Bochkov, Tetrahedron, 23, 693 (1967). <sup>9</sup> N. K. Kochetkov, A. Ya. Khorlin, A. Ф. Бочков, ЖОХ, 37, 338 (1967). <sup>10</sup> N. K. Kochetkov, A. Ф. Бочков, В. И. Сняtkова, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 2684. <sup>11</sup> T. Evans, K. R. Edlund, U. S. Pat. 1968 033, 1934; Chem. Abstr., 28, 5823 (1934). <sup>12</sup> T. Evans, K. R. Edlund, U. S. Pat. 2 439 359, 1938; Chem. Abstr., 33, 2446 (1939). <sup>13</sup> A. P. Lien, U. S. Pat. 2 399 126, 1946; Chem. Abstr., 40, 4076 (1946). <sup>14</sup> K. H. Slota, H. Heller, Ber., 68, 1024 (1930). <sup>15</sup> L. C. Kreider, E. Friesen, J. Am. Chem. Soc., 64, 1482 (1942).