

СИНТЕЗ TBS-*O*-ГЛИКОЗИДА ПУРПУРОЗАМИНА НА ОСНОВЕ ЦИРЕНА

© 2021 г. Л. Х. Файзуллина*, Ю. С. Галимова, Ф. А. Валеев

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69
*e-mail: sinvmet@anrb.ru

Поступила в редакцию 16.04.2021 г.
После доработки 15.05.2021 г.
Принята к публикации 26.05.2021 г.

Разработан синтез TBS-эфира пурпурозамина из цирена путем проведения последовательных стадий восстановления кетогруппы, тозилрования, раскрытия 1,6-ангидромостика, мезилирования первичной гидроксильной группы, TBS-защиты ацетального центра и нуклеофильного замещения в запаянной ампуле в сжиженном аммиаке при 100°C.

Ключевые слова: левоглюкозенон, нуклеофильное замещение, пурпурозамин, аминирование, гентамицин

DOI: 10.31857/S0514749221100098

ВВЕДЕНИЕ

Ранее мы сообщали о синтезе из левоглюкозенона метил 3,4-дидезокси- α - и - β -D-глицеро-гекс-3-енопиранозид-2-улоз, являющихся ценными прекурсорами пурпурозамина *C* и (+)-фронталина [1]. В продолжение исследований изучили возможности использования цирена **1** в этом направлении.

В ряду антибиотиков широкого спектра действия важное место занимают аминогликозидные

препараты, одним из которых, является гентамицин C_{1a} (рис. 1) [2, 3].

Аминоциклитол гентамицина соединён гликозидными связями с двумя аминсахарами – гарозамином и пурпурозамином. Пурпурозамин представляет собой лактол с первичной и вторичной аминогруппами. Ранее мы осуществили реакцию нуклеофильного замещения сульфатов левоглюкозенона аммиаком, метиламином и октиламином [4], с получением 2-аминопроизводных левоглю-

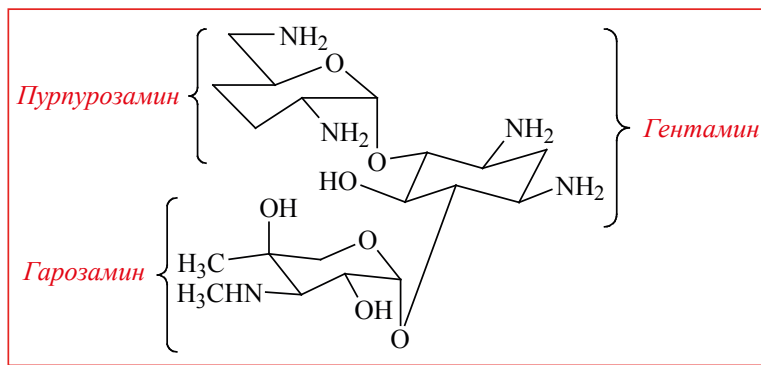
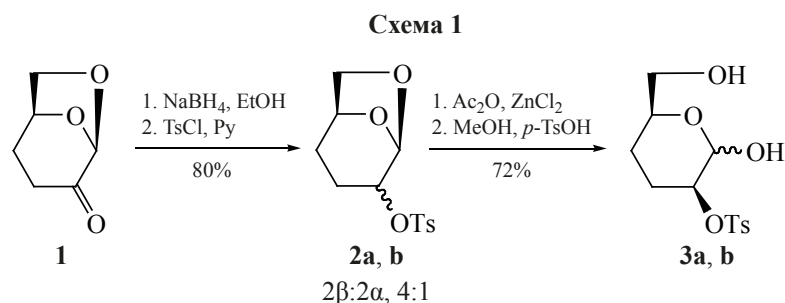


Рис. 1. Структурная формула Гентамицина C_{1a}



козенона. На основе этих разработок мы изучили возможность трансформации полученных производных цирена **1** в пурпурозамин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Борогидридным восстановлением кетогруппы в цирене **1** получили спирты, которые защитили в виде тозилатов **2a, b** [5]. Раскрытие 1,6-ангидромостика в Ac_2O сульфонов **2a, b** в присутствии ZnCl_2 и последующий гидролиз привели к полуацеталам **3a, b** (схема 1).

На основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с применением двумерных стандартных корреляционных методик HNCOsy , HSQC , HMBC , NOESY установлено, что соединения **3a, b** представляют собой смесь 2-х диастереомеров с преобладанием $1\alpha, 2\beta$ -**3a**-эпимера (рис. 2).

Доказательством $2S$ -конфигурации хирального центра, атома C^2 является наличие в спектрах NOESY у обоих диастереомеров **3a, b** корреляционных пиков между протонами 2- CH и 5- CH , R -конфигурация центра C^1 у минорного эпимера **3b** подтверждается NOE -эффектом между H^1/H^2 .

Диастереомерную смесь диолов **3a, b** перевели в дисульфонаты **4a, b**. Нагревание дисульфонатов **4a, b** в запаянной ампуле в сжиженном аммиаке при 100°C в течение 14 ч, аналогично [4], сопровождалось замыканием в 1,6-ангидромостика вместо ожидаемых диаминов приводило к исходным диастереомерным вторичным тозилатам **2a, b** с количественным выходом (схема 2).

Для исключения оксациклизации, лактолы **4a, b** защитили в виде TBS-эфиров **5a, b**. Нагреванием TBS-эфиров **5a, b** в жидком аммиаке с

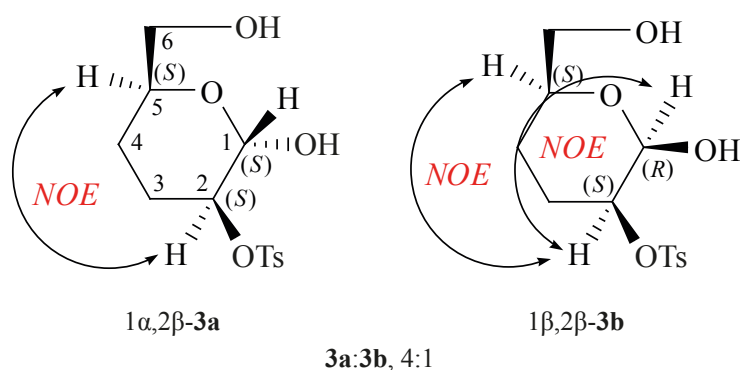
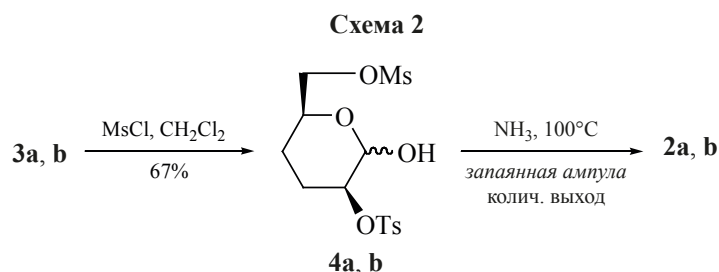
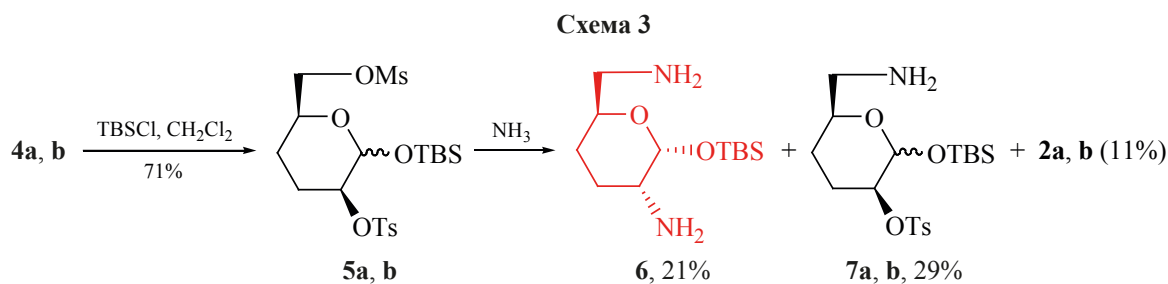


Рис. 2. NOE -взаимодействия в диастереомерах **3a, b**





выходом 21% получили целевой диамин **6**, тозил-амин **7a, b** и часть непрореагировавшего тозилата **2a, b** (схема 3).

Доказательством *R*-конфигурации хиральных центров атомов C¹, C² в целевом амине **6** является наличие в спектрах NOESY корреляционных пиков между протонами 2-СН и 1-СН. Что согласуется с предполагаемым протеканием реакции по S_N2-механизму с обращением конфигурации при C², приводящее к диамину **6** идентичному пурпурозамину (рис. 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на спектрометре Bruker Avance III (Германия) с рабочей частотой 500 МГц, растворитель CDCl₃. Для аналитической ТСХ применяли пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (г. Краснодар). Температуры плавления измеряли на приборе Voëtius РНМК 05 (Германия). Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer-341 (США).

Очистку растворителей проводили по известным методикам [6–8], они имели константы, соответствующие литературным данным [6–8].

(*S*)-2-Гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил-4-метилбензолсульфонат

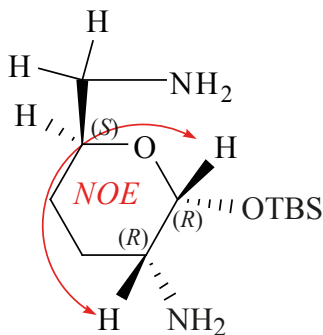


Рис. 3. NOE-взаимодействие в эписмере 1α,2α-6

3a, b. К раствору 3.5 г (0.012 моль) тозилатов **2a, b** в 20.0 мл Ac₂O при перемешивании и охлаждении добавили 1.7 г (0.012 моль) ZnCl₂ и перемешивали до исчезновения исходного (контроль методом ТСХ). Затем реакционную массу вылили в ледяной раствор 25.0 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, продукты реакции экстрагировали этилацетатом (3×20.0 мл). Экстракт сушили MgSO₄, растворитель отогнали. Сырую смесь 4.8 г (0.012 моль) диацетатов растворили в 20.0 мл MeOH и добавили каталитические количества *p*-TsOH. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель отгоняли, остаток хроматографировали. Выход 1.85 г (67%). Аморфные кристаллы. R_f 0.5 (Этилацетат). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.21–1.29 м (2H, H^{4A})¹, 1.54–1.62 м (2H, H^{4B}), 1.65–1.75 м (2H, H^{3A}), 1.97–2.07 м (2H, H^{3B}), 2.42 с (6H, Ph-CH₃), 3.53–3.62 м (4H, H⁶), 3.71 уш.с (4H, OH), 4.02–4.18 м (2H, H⁵), 4.33–4.38 м (1H, H²) [4.53–4.56 м (1H, H²)], 5.09 с (1H, H¹) [4.73 д (1H, H¹, ³J_{1,2} 1.0 Гц)], 7.29–7.35 м (4H_{аром}), 7.76–7.82 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.7 [20.3] (C⁴), 21.6 [21.0] (CH₃), 22.7 [27.0] (C³), 65.5 [65.0] (C⁶), 69.0 [68.5] (C⁵), 75.2 [76.5] (C²), 91.3 [93.7] (C¹), 127.7, 127.9, 128.0, 129.5, 129.7, 129.9, 133.4, 133.6, 145.0, 145.1 (Ar). Найдено, %: С 51.60; Н 5.91. C₁₃H₁₈O₆S. Вычислено, %: С 51.64; Н 6.00.

(*S*)-2-Гидрокси-6-[(метилсульфонилокси)метил]тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил-4-метилбензолсульфонат **4a, b. К раствору 2.2 г (0.007 моль) спиртов **3a, b** в 15.0 мл CH₂Cl₂ добавили 1.5 мл (0.01 ммоль) триэтиламина, охладили реакционную смесь до 0°С добавили по каплям 0.84 мл**

¹ Здесь и далее в экспериментальной части в квадратных скобках указаны отличающиеся химические сдвиги сигналов минорных диастереомеров. При совпадении сигналов обоих диастереомеров в скобках приводится общее количество протонов.

(0.01 ммоль) MsCl и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин (контроль методом ТСХ). Затем реакционную массу обработали водой, экстрагировали CH_2Cl_2 , органический слой промыли 1N водным раствором HCl, насыщенным водным раствором NaHCO_3 и NaCl. Экстракт сушили MgSO_4 , растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO_2 . Выход 1.85 г (67%) 5:1 (α : β). Маслообразное вещество. R_f 0.5 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.31–1.42 м (2H, H^{4A}), 1.62–1.81 м (4H, H^{3A} , H^{4B}), 1.98–2.08 м (2H, H^{3B}), 2.43 с [2.03 с] (3H, Ph- CH_3), 3.02 с (6H, Ms), 3.50 уш.с (2H, OH), 4.12–4.19 м (1H, H^{6A}), 4.20–4.24 м (4H, H^5 , H^{6B} , [H^5 , H^{6A}]), [4.25–4.30 м (1H, H^{6B})], 4.34–4.37 м (1H, H^2) [4.52–4.54 м (1H, H^2), 5.11 с (1H, H^1) [4.72 с (1H, H^1)], 7.25–7.37 м (4H_{аром}), 7.72–7.85 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.1 [20.9] (C^4), 21.6 [21.3] (CH_3), 22.4 [22.5] (C^3), 37.69 (OMs), 66.3 (C^5), 72.1 [71.6] (C^6), 74.6 [75.9] (C^2), 91.3 [93.5] (C^1), 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 129.5, 129.8, 130.0, 133.5, 145.2, 145.3 (Ar). Найдено, %: C 44.15; H 5.23. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: C 44.20; H 5.30.

(S)-2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-6-[(метилсульфонилокси)метил]тетрагидро-2H-пиран-3-ил 4-метилбензолсульфонат 5a, b. Раствор 0.1 г (0.0016 моль) лактолов **4a, b**, 0.28 г (0.0019 моль) TBSCl и 0.13 г (0.0019 моль) имидазола в 15.0 мл CH_2Cl_2 перемешивали при комнатной температуре. После исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ) реакционную массу разбавили водой (15.0 мл), затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×30.0), экстракт сушили MgSO_4 . Растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO_2 . Выход 0.47 г (71%). Аморфные кристаллы, R_f 0.47 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.04 с (6H, CH_3) [0.01 с (6H, CH_3)], 0.80 с (9H, CH_3) [0.78 с (9H, CH_3)], 1.68–1.75 м (2H, H^4) [1.42–1.52 м (2H, H^4)], 2.45 [2.02] с (3H, Ph- CH_3), 2.22–2.30 м (4H, H^3), 3.02 с (6H, Ms), 4.12–4.19 м (6H, H^5 , H^6 [H^6 , H^5]), 4.30 д.д (1H, H^2 , J 3.9, 11.0 Гц) [4.46 д.д (1H, H^2 , J 3.8, 2.0, 1.8 Гц)], 4.72 с (1H, H^1) [4.58 д (1H, H^1 , J 6.0 Гц)], 7.22–7.32 м (4H, Ar), 7.72–7.82 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: –4.3 [–4.7] (CH_3), –5.2 [–5.0] (CH_3), 18.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 20.8 [25.6] (C^4), 21.6 [21.1] (CH_3), 25.5 (CH_3), 26.7 [28.2] (C^3), 37.6 [37.5] (OMs), 70.9 [70.2] (C^6), 73.3 [73.0] (C^5), 75.9

[79.7] (C^2), 94.5 [96.2] (C^1), 127.8, 127.9, 129.7, 129.8, 144.6, 144.8 (Ar). Найдено, %: C 48.51; H 6.89. $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}$. Вычислено, %: C 48.56; H 6.93.

(2R,3R,6S)-6-(Аминометил)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)тетрагидро-2H-пиран-3-амин (6), (2S,5S)-2-(аминометил)-6-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(тозилокси)тетрагидро-2H-пиран-3-илиум (7a, b) и (1S,5R)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил-4-метилбензолсульфонат 2a, b. В толстостенную ампулу поместили 0.1 г (0.2 ммоль) тозилатов **5a, b** и 5.0 мл жидкого амиака. Ампуле запаивали и нагревали при 100°C в течение 10 ч. Затем ампулу вскрывали и после удаления легколетучих соединений остаток хроматографировали. Из реакционной смеси выделили 0.011 г (21%) амина **6**, 0.007 г (29%) тозиламинов **7a, b** и 0.010 г (17%) тозилатов **2a, b**.

Соединение 6. Масло, R_f 0.2 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.15 с (3H, CH_3), 0.17 с (3H, CH_3), 0.92 с (9H, CH_3), 1.68–1.75 м (1H, H^{3B}), 1.77–1.80 м (1H, H^{4B}), 1.92–1.98 м (1H, H^{4A}), 2.52–2.57 м (1H, H^{3A}), 3.33 д (1H, H^{6B} , J 11.6 Гц), 3.42 д (1H, H^2 , J 1.7 Гц), 3.58 д (1H, H^{6A} , J 11.6 Гц), 4.07 м (1H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: –5.1 (CH_3), –4.2 (CH_3), 17.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 18.8 (C^3), 22.3 (C^4), 25.7 (CH_3), 45.8 (C^6), 48.8 (C^2), 63.9 (C^5). 5.92 уш.с (2H, NH_2). Найдено, %: C 55.36; H 10.79. $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$. Вычислено, %: C 55.34; H 10.84.

Соединения 7a, b. Масло, R_f 0.25 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.04 с (6H, CH_3), 0.15 с (6H, CH_3), 0.72 с (9H, CH_3) [0.83 с (9H, CH_3)], 1.20–1.39 м (4H, H^4), 2.09 с (6H, Ph- CH_3), 2.20–2.42 м (4H, H^3), 3.12–3.19 м (4H, H^6), 4.50–4.52 м (1H, H^2) [4.53–4.55 м (1H, H^2)], 5.17 с (1H, H^1) [5.02–5.05 м (1H, H^1)], 7.20–7.44 м (4H_{аром}), 7.77–7.82 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 4.1 (CH_3), 8.6 (CH_3), 18.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 25.6 (C^4), 25.7 (CH_3), 34.0 (C^3), 45.9 (C^6), 60.4 [64.1] (C^5), 87.5 (C^2), 105.9 [103.3] (C^1), 125.9, 127.8, 128.9, 129.7, 144.6, 144.8 (Ar). Найдено, %: C 55.09; H 7.77. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{Si}$. Вычислено, %: C 55.04; H 7.78.

Физико-химические характеристики тозилатов **2a** и **2b** соответствовали литературным данным [5].

ВЫВОДЫ

Разработан синтез TBS-эфира пурпурозамина из цирена с общим выходом 6% на 7 стадий.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Circa Group за предоставленный цирен товарной марки.

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № АААА-А20-120012090028-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Файзуллина Лилия Халитовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2552-1833>

Галимова Юлия Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5983-3910>

Валеев Фарид Абдуллович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5975-8439>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Файзуллина Л.Х., Галимова Ю.С., Халилова Ю.А., Валеев Ф.А. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 942–948 [Faizullina L.Kh., Galimova Yu.S., Khalilova Yu.A., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1047–1052.] doi 10.1134/S1070428021070034
2. Cooper D.J., Yudis M.D., Marigliano H.M., Traubel T. *J. Chem. Soc. C.* **1971**, 2876–2879. doi 10.1039/J39710002876
3. Brimacombe J.S., Hunedy F., Mather A.M., Tucker L.C.N. *Carbohydr. Res.* **1979**, *68*, 231–238. doi 10.1016/S0008-6215(00)83774-X
4. Цыпышева И.П., Калимуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Шитикова О.В., Сафаров М.Г., Валеев Ф.А. *XIIC.* **2004**, *40*, 429–432. [Valeev F.A., Kalimullina L.K., Salikhov S.M., Shitikova O.V., Tsypysheva I.P., Safarov M.G. *Chem. Nat. Compd.* **2004**, *40*, 521–525.] doi 10.1007/s10600-005-0052-8
5. Jaroslav P., Cerny M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1978**, *43*, 1720–1722. doi 10.1135/cccc19781720
6. Вайсберг А., Прооскауэр Э., Риддик Д., Тупс Э. *Органические растворители.* М.: Наука, **1958**, 518.
7. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика.* М.: Мир, **1976**, 541.
8. Riddick J.A., Bunger W.B., Sakano T.K. *The Techniques of Chemistry. Organic Solvents. Physical Properties and Methods of Purification.* New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: A Wiley – Interscience publication, **1986**, 1325.

Synthesis of TBS-*O*-Glycoside of Purpurosamine Based on Cyrene

L. Kh. Faizullina*, Yu. S. Galimova, and F. A. Valeev

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Researcher Centre, RAS, prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia

**e-mail: sinvmet@anrb.ru*

Received April 16, 2021; revised May 15, 2021; accepted May 26, 2021

The synthesis of the TBS-ester of purpurosamine from cyrene was developed by carrying out successive stages of the reduction of the keto group, tosylation, opening of the 1,6-anhydromobridge, mesylation of the primary hydroxyl group, TBS-protection of the acetal center, and nucleophilic substitution in a sealed ampoule in liquefied ammonia at 100°C.

Keywords: levoglucosenone, nucleophilic substitution, purpurosamine, amination, gentamicin