

## СИНТЕЗ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ D,L-ТЕТРОЗ

Ю.В. Мороженко, Е.В. Крюкова.

*Работа продолжает поиск путей синтеза модифицированных D,L-тетроз реакцией конденсации замещенного ацетала уксусного альдегида с β-замещенными винилалкиловыми эфирами. В данном сообщении рассматривается синтез ацеталей β-галогенсульфокситетроз – предшественников тиосахаров.*

В 80-е годы, в основном, закончился длительный этап всестороннего и глубокого исследования поведения нуклеотидов, содержащих различные классы сахаров в своем составе. Испытывались углеводные фрагменты исключительно природного происхождения (тетрозы, гексозы, гептозы). При этом не было выявлено каких-либо существенных отклонений в работе модифицированных нуклеотидов от природных ДНК или РНК, содержащих пентозы.

Вместе с тем, далеко не полностью изучены возможности модифицированных аналогов нуклеозидов и нуклеотидов на основе тетроз. Возможно, поэтому в научной литературе в последнее время появилось так много публикаций по этой тематике [1-4]. В тоже время недостаточное внимание уделяется исследованию серусодержащих тетроз.

Отсутствие природных источников тетроз делает необходимым их полный синтез. Как было отмечено в предыдущих работах, одним из наиболее простых методов является наращивание углеродной цепи производных ацеталей уксусного альдегида β-замещенными виниловыми эфирами [5,6].

Галогенпроизводные ацетали углеводов, особенно содержащие атом галогена во втором положении, с большим трудом вступают в реакцию замещения с сульфидами щелочных и щелочноземельных металлов. Поэтому тио-группу зачастую получают восстановлением соответствующих сульфоксидов [7]. Простота синтеза и высокие выходы в реакциях α-алкилвиниловых эфиров с тионилхлоридом и возможность восстановления образующихся сульфоксидов до сульфидов, приведенных в работе, убедило нас в необходимости более подробного изучения этой схемы для получения ацеталей тиосахаров.

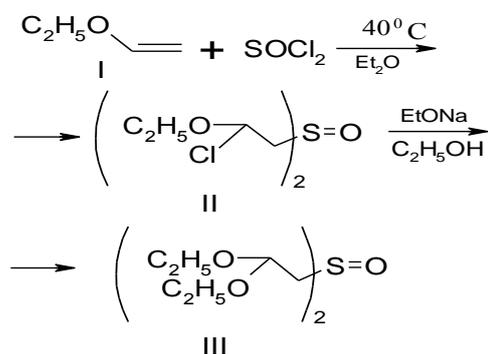
Основной целью данной работы было получение сульфоксидов диэтилацеталей галогензамещенных тетроз.

Для выяснения стереохимических аспектов реакции в конденсацию с сульфоксиацеталем вводили цис-изомер 2-бромвинилэтилового эфира и 2,2-дибромвинилэтиловый эфир. В качестве ка-

тализатора применяли эфират трехфтористого бора. Применение дибромвинилэтилового эфира в случае успеха давало возможность легкого перехода к дикарбонильным соединениям, расширяя спектр синтетических возможностей формирования хиральных центров.

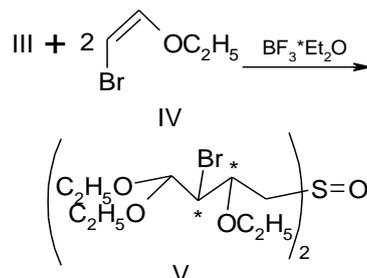
Предполагаемая схема приводит к продуктам двукратного присоединения виниловых эфиров к сульфоксидам ацеталей, что может способствовать большей разнице в физико-химических свойствах диастереомерных производных.

Исходный бис-(2,2-диэтоксиэтил)-сульфоксид получали по схеме:



Реакция протекает с высокими выходами (≈80%) без выделения промежуточно образующегося бис-(2-хлор-2-этоксиэтил)-сульфоксидом (II).

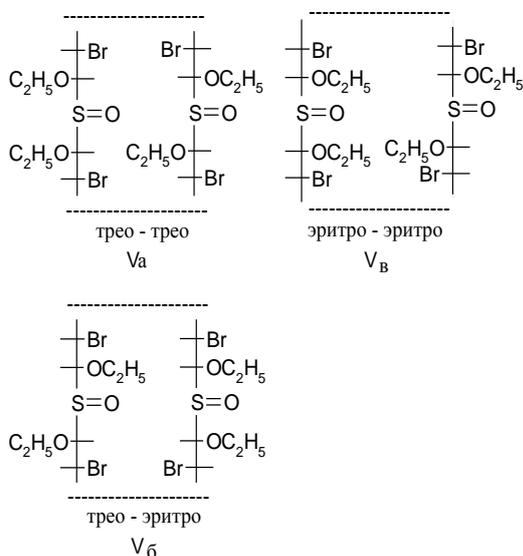
Целевой продукт (III), представляющий собой легкоплавкие кристаллы, был использован для конденсации с цис-β-бромвинилэтиловым эфиром:



Наблюдение за ходом процесса по ГЖ-хроматограмме показало, что реакция проте-

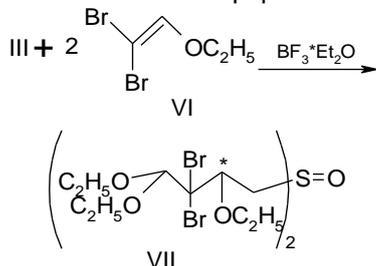
кает ступенчато с образованием на промежуточной стадии продукта моноконденсации, который в ходе реакции уменьшается, вступая во второе наращивание с 2-бромвинилэтиловым эфиром.

Продукт (V) очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, контролируя процесс по ТСХ. Выход составил 24.2%. На ГЖ-хроматограмме соединения (V) присутствовали три пика, в примерно равных соотношениях, с временами удерживания, в минутах, 26; 29 и 35, которые были отнесены нами, соответственно, к трем парам диастереомерных продуктов (с учетом внутренней симметрии молекул) - (Va - в):



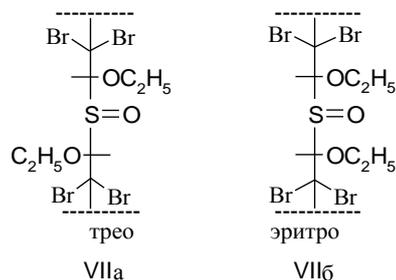
Анализ выделенных изомерных продуктов (V) методами ГЖХ, ТСХ и ИК-спектроскопии и элементный анализ не противоречат предполагаемым структурам.

По аналогичной схеме была проведена конденсация продукта (III) с 2,2-дибромвинилэтиловым эфиром:



Данное присоединение также проходит с образованием продукта моноконденсации, который к концу реакции полностью переходит в продукт двойного присоединения. Хроматограмма содержала два пика с соотношением площадей 68.35% : 31.65% и временем удерживания, в минутах, 30 и 52, которые

были отнесены нами соответственно к паре диастереомеров (VIIa) и (VIIб):



Как и предполагалось ранее, тетрабромпроизводные ацетали сульфоксида имеют значительную разницу во времени удерживания эритро- и трео-диастереомеров и легко разделяются на силикагеле.

Суммарный выход изомеров (VIIa и VIIб) после очистки методом колоночной хроматографии составил 81.4%. Анализ диастереомерных продуктов методами ГЖХ, ТСХ и ИК-спектроскопии и элементный анализ не противоречат приведенным выше структурам. Высокий выход продуктов реакции и ее стереоселективность делает рассматриваемый метод весьма перспективным в полном синтезе тиозамещенных углеводов.

Изомеры (V) и (VII) после колоночной хроматографии представляют собой желтоватое вязкое масло, которое нам не удалось закристаллизовать.

Отнесение диастереомеров ди- и тетрабромпроизводных гексаэтоксисульфоксидов осуществляли по методу, указанному в работе [8].

Таким образом, синтезированные сульфоксиды димеров тетроз после восстановления в сульфидные производные позволят получать перспективные модели веществ для исследования на различные виды активности в составе нуклеозидов, сфингозидов и керамидов, что в настоящее время по-прежнему актуально.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Газо-жидкостную хроматографию веществ проводили на приборе ЛХМ-8МД с катарометром. Использовали колонку 3000×4 мм с 12.5 % ПЭГА на Chromaton H, скорость газа-носителя (водород) – 30 мл/мин.

Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе TermoFinnigan EA 1112.

Бис-(2,2-диэтоксиэтил)-сульфоксид (III) получали по методике [9]. Физические константы полученного соединения соответствуют литературным данным [9].

## СИНТЕЗ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ D,L-ТЕТРОЗ

2-бромвинилэтиловый эфир (IV) получали по методике [10]. Выделение цис-изомера, содержащегося в смеси в большем количестве, проводили на ректификационной колонке эффективностью 10 теоретических тарелок.  $T_{\text{кип}} = 61^\circ\text{C} / 50 \text{ мм рт. ст.}; n_D^{20} = 1.4569$ .

2,2-дибромвинилэтиловый эфир (VI) получали по методике, используемой для синтеза 2,2-дибромвинилбутилового эфира [11].  $T_{\text{кип}} = \text{от } 72.5 \text{ до } 73.5^\circ\text{C} / 14 \text{ мм рт. ст.}; n_D^{20} = 1.5191$ . ИК спектр (KBr),  $\nu, \text{ см}^{-1}$ : 2982 (CH в  $\text{CH}_3$ ); 2924 (CH в  $\text{CH}_2$ ); 1615 (C=C); 1194, 1129 (C-O-C); 814 (C-Br).

Бис-(2-бром-1,1,3-триэтоксипропан)-сульфоксид (V). К охлажденной до минус  $10^\circ\text{C}$  смеси 0.28 г (0.001 моль) бис-(2,2-диэтоксипропан)-сульфоксида и 0.30 г (0.002 моль) цис-изомера 2-бромвинилэтилового эфира добавляют 0.01 мл 10 %-ного раствора эфира триэтоксисилана в эфире, оставляют при этой температуре на 1 час, затем выдерживают при температуре  $20^\circ\text{C}$  в течение 72 часов. Реакционную массу нейтрализуют 10 %-ным раствором этилата натрия в этаноле, растворитель упаривают на ротационном испарителе, остаток наносят на колонку с силикагелем, элюируя вещество гексаном, постепенно увеличивая полярность растворителя добавлением этилацетата до соотношения ЭА : Г = 1 : 10. Контролируют процесс разделения методом ТСХ (Silufof UV 254), собирая фракции с  $R_f = 0.67; 0.59; 0.50$ , элюент – этилацетат : гексан в соотношении 1 : 4. Растворитель удаляют в вакууме. Анализ данных ИК-спектроскопии подтвердил отнесение полученного соединения к бис-(2-бром-1,1,3-триэтоксипропан)-сульфоксиду: ИК спектр (KBr),  $\nu, \text{ см}^{-1}$ : 2980 ( $\text{CH}_3$ ); 2880 (CH-ацетальные); 1117, 1065 (C-O-C); 1023 (SO в RSOR); 665 (C-Br).

Найдено, %: C 41.09; H 6.85; S 5.48.

Вычислено, %: C 41.31; H 6.90; S 5.49.

Бис-(2,2-дибром-1,1,3-триэтоксипропан)-сульфоксид (VII). К охлажденной до минус  $10^\circ\text{C}$  смеси 0.28 г (0.001 моль) бис-(2,2-диэтоксипропан)-сульфоксида и 0.46 г (0.002 моль) 2,2-дибромвинилэтилового эфира добавляют 0.01 мл 10 %-ного раствора эфира триэтоксисилана в эфире, оставляют при этой температуре на 1 час, затем выдерживают при температуре  $20^\circ\text{C}$  в течение 24 часов. Реакционную массу нейтрализуют 10 %-ным раствором этилата натрия в этаноле, растворитель упаривают на ротационном испарителе, остаток наносят на колонку с силикагелем, элюируя вещество гексаном, постепенно увеличивая полярность растворителя

добавлением этилацетата до соотношения ЭА : Г = 1 : 8. Контролируют процесс разделения методом ТСХ (Silufof UV 254), собирая фракции с  $R_f = 0.13; 0.44$ , элюент – этилацетат : гексан в соотношении 1 : 4. Растворитель удаляют в вакууме. Анализ данных ИК-спектроскопии подтвердил отнесение полученного соединения к бис-(2,2-дибром-1,1,3-триэтоксипропан)-сульфоксиду: ИК спектр (KBr),  $\nu, \text{ см}^{-1}$ : 2973 ( $\text{CH}_3$ ); 2873 (CH-ацетальные); 1115, 1077 (C-O-C в алкоксигруппах ацеталей); 1021 (SO в RSOR); 762 (C-Br).

Найдено, %: C 32.04; H 5.10; S 4.33.

Вычислено, %: C 32.37; H 5.16; S 4.32.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Arroyo – Comez Y., Lopes Saste J. A., Rodrigues – Amo J. F. // *Tetrahedron, Asymmetry* – 1999. – № 10. – с.с. 973-990.
2. Hricovinovia Z., Hricovini M., Petris L. // *Carbohydr. Chem* – 2000. – № 19. – с.с. 827-836.
3. Altman S. RNA enzyme-directed gene therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. United States* patent No.: US 90: 10898-10900, 1993.
4. Rochlin Elimelech, United States patent No.: US 6469148 B1, 2002.
5. Мороженко Ю.В., Солодухин А.А. Синтез диастереомерных ацеталей – производных тетроз на основе ацетальдегида / Лекарственные средства и пищевые добавки на основе растительного сырья. Материалы Всероссийской научно-технической конференции 13-14 сентября 2001 года – Бийск, 2001. – 110 с.
6. Мороженко Ю.В., Савеченков А.В. Полный синтез монобромпроизводных алкоксизамещенных D,L-тетроз - *Ползуновский вестник*, 2006, № 2-1, с.с. 145-148.
7. Effenberger F., Gleiter R. // *Chem. Ber.* - 1966. - № 99. – 3903 с.
8. Райфельд Ю.Е., Мороженко Ю.В., Аршава Б.М., Слоним И.Я., Макин С.М. – *ЖОрХ*, 1984, т.20, вып.2, с.с. 261-267.
9. Effenberger F., Daub J. // *Chem. Ber.* - 1969. - № 102. – с.с. 104 – 111.
10. Родионов В.А. Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук / В.А. Родионов - Томск: Томский политехнический институт им. С.М. Кирова, 1982. – 171 с.
11. Глазунова Е.Ю., Белецкая И.П. и др. // *ЖОХ*. – 1998. – т. 34. – вып. 8. - с.с. 1158 – 1165.