

О КАТАЛИЗИРУЕМЫХ КИСЛОТАМИ РЕАКЦИЯХ АЦЕТОНИРОВАНИЯ D-РИБОЗЫ

© 2023 г. З. Р. Валиуллина, Н. А. Иванова, Г. А. Шавалеева*, Н. П. Ахметдинова, А. Н. Лобов, М. Ф. Абдуллин, М. С. Мифтахов

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

Поступила в редакцию 8.04.2022 г.
После доработки 19.10.2022 г.
Принята к публикации 24.04.2022 г.

Для сравнительной идентификации побочных продуктов реакции цианирования имидат-донора с триметилсилилцианидом синтезированы и охарактеризованы основные соединения, образующиеся в катализируемых H_2SO_4 , *p*-TSA (толуолсульфокислота), CSA (камфор-10-сульфокислота) и PPTS (пара-пиридинсульфокислота-3) реакциях ацетонирования D-рибозы. Структуры последних уточнены спектральными методами с применением 2D-технологий и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Ключевые слова: D-рибоза, 2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофураноза, 2,3-*O*-изопропилиден- α -D-рибофуранозы димер и ангидрид, 1,2:3,4-ди-*O*-изопропилиден- α -D-рибопираноза, ЯМР и масс-спектры

DOI: 10.31857/S0514749223040043, **EDN:** ARHPME

ВВЕДЕНИЕ

Хиральные блоки из сахаров находят широкое применение в синтезе нуклеозидов, карбануклеозидов, простаноидов и других практически важных для медицины соединений [1–4]. Среди них важными и широко используемыми в синтезе нуклеозидов, производных сахаров и других соединений является 2,3-*O*-ацетонид-D-рибоза, которая при активации промоторами образует реакционноспособный катионоподобный интермедиат, реагирующий с донорами с образованием продуктов гликозидного типа. Однако в этих реакциях возможны и побочные направления. Рассмотрены основные продукты в типовых реакциях ацетонирования D-рибозы, проведена сравнительная идентификация ряда структур; масс-спектропически подтверждено образование макроциклических тримеров и тетрамеров.

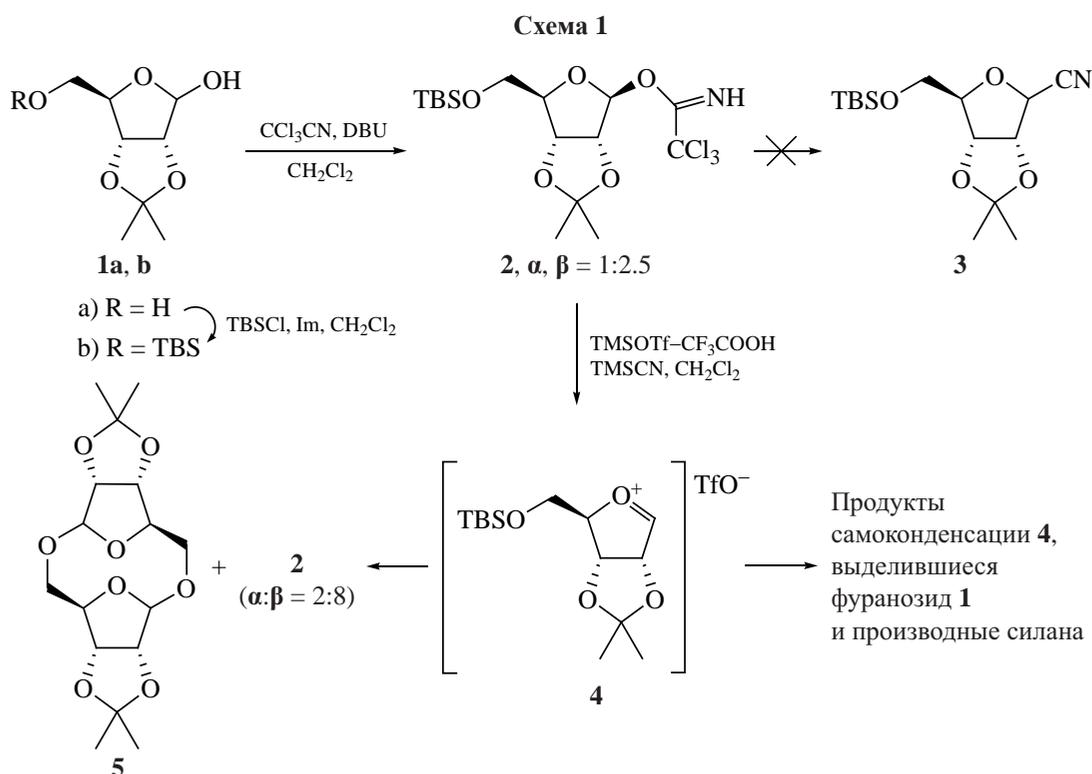
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе катализируемой $\text{TMSOTf-CF}_3\text{COOH}$ реакции полученного из ацетонида **1b** имидата **2**

с Me_3SiCN согласно [5] вместо ожидаемого цианоацетала **3** нами обнаружена смесь малополярных (ТСХ) продуктов, не содержащих CN-групп (схема 1).

Такой исход реакции объясняется тем, что образующийся из имидата **2** ключевой карбокатион **4**, видимо, из-за недостаточной активности реакционных партнеров, претерпевает внутри- и межмолекулярную циклизацию и олигомеризацию, приводя к побочным продуктам. В этом эксперименте удалось выделить с низким выходом малополярный согласно ТСХ продукт, который впоследствии был идентифицирован как димер **5**. Отметим, что в непрореагировавшем имидате **2** в результате изомеризации содержание α -аномера несколько снижено ($\alpha:\beta = 2:8$).

Известно, что в синтезе нуклеозидов, в реакциях гликозилирования сахаров и других химических превращениях ключевыми являются катионного типа интермедиаты **4** [6–9]. Мы предположили,



что подобные карбокатионы могут образовываться и в кислотно-катализируемых реакциях ацетонирования D-рибозы, и поэтому решили выделить и идентифицировать возможные в реакциях перехода соединений **1**→**5** продукты. Для моделирования условий сначала в качестве катализатора в реакциях ацетонирования была испытана серная кислота и затем ряд более слабых органических кислот.

В первом случае в охлажденный до 0°C раствор D-рибозы в безводном ацетоне (1 г/30 мл) прибавляли серную кислоту (10 мол %) и затем температуру реакционной массы в течение 30 мин повышали до комнатной. Методом ТСХ сначала детектировали ацетонид **1a** (R_f 0.12, петролейный эфир–этилацетат, 7:3) и D-рибозу (на старте). По истечении 5–6 ч, наряду с ацетонидом **1a**, были обнаружены 2 малополярных продукта с R_f 0.57 и 0.51 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Поскольку по истечении 24 ч ТСХ-картина не менялась, реакционную массу нейтрализовали Et_3N и продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (схема 2).

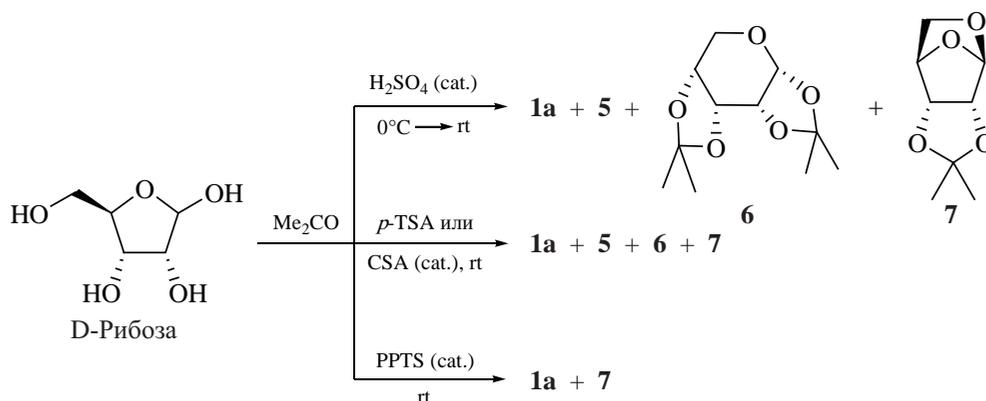
В начале ацетонид **1a** отделяли от малополярных продуктов. Спектральный ЯМР ^1H анализ малополярной смеси показал наличие 3 соедине-

ний **5–7** в соотношении 1:1.7:0.7, соответственно (табл. 1, рис. 1), что было определено по интенсивности сигналов CH_2O -группы. Повторной хроматографией этой смеси соединение **5** (R_f 0.57) было выделено в индивидуальном виде, а соединения **6** и **7** разделить не удалось. При катализе реакции ацетонирования D-рибозы как *p*-TSA, так и камфорсульфокислотой, наряду с основным ацетонидом **1a**, также образовывались соединения **6** и **7**. Однако в случае катализа PPTS даже при длительном выдерживании реакционной массы наблюдалось образование основного ацетонида **1a** и лишь незначительного количества ангидропроизводного **7**.

Спектральные характеристики соединения **5**, полученного как по схеме 1, так и по схеме 2 (индивидуальное, самое малополярное соединение), оказались практически идентичными. Сравнение их спектральных данных с литературными [10, 11] подтверждает образование димера **5**.

Для корректного установления структуры 1,5-ангидросахара **7** был осуществлен его встречный синтез путем внутримолекулярного циклозащелачивания йодпроизводного **8** (схема 3).

Схема 2



p-TSA - *para*-толуолсульфокислота, CSA - камфорсульфокислота,
PPTS - пиридиния *para*-толуолсульфонат

Структуры соединений **5–7** подтверждены данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC и $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ COSY, $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ NOESY корреляционных спектров.

Характеристичными в спектрах ЯМР ^{13}C димера **5** и 1,5-ангидросоединения **7** являются сигналы аномерного углерода C^1 : δ_{C} 107.68 м.д. для соединения **5** и δ_{C} 100.45 м.д. для соединения **7**. Анализ данных спектроскопии ЯМР ^{13}C для димера **5** и ангидропроизводного **7** свидетельствует о том, что все углеродные сигналы каркаса соединения **7** испытывают сильнополюное смещение на

$\Delta\delta_{\text{C}}$ 2.8–10.2 м.д что однозначно свидетельствует о наличии большей стерической напряженности в структуре ангидропроизводного **7** по сравнению с димером **5** (табл. 2).

На уменьшение стерической напряженности в симметричном димере **5** указывает изменение величин констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) за счет диэдральных углов. Например, наблюдается изменение величины КССВ между протонами H^2 и H^3 (6.0 Гц в отличие от 4.5 Гц в соединении **7**) и появляется расщепление с величиной 1.1 Гц между узловыми протонами H^2 и H^3 из-за отклонения от диэдрального угла 90° (для

Таблица 1. Данные ЯМР ^1H и ^{13}C спектров соединений **5–7** в растворе CDCl_3

| Лит. ссылка | Спектр ЯМР ^{13}C | | | Спектр ЯМР ^1H | | |
|-------------|----------------------------|--------------------|----------|--|--|-------------------------------------|
| | соединения | | | соединения | | |
| | 5 | 6 | 7 | 5 | 6 | 7 |
| – | 106.80 | 96.54 | 99.80 | 5.05 с | 5.44 д (4.5) | 5.45 с |
| – | 86.62 | 72.11 | 81.32 | 4.50 д (6.0) | 4.44 т (4.5, 4.5) | 4.29 д (5.5) |
| – | 81.98 | 72.09 | 79.26 | 4.83 д.д (6.0, 1.1) | 4.25 д.д (7.6, 4.5) | 4.33 д (5.5) |
| – | 87.75 | 69.65 | 77.55 | 4.29 т.д (1.6, 1.1) | 4.47 д.т (9.1, 7.6) | 4.70 д (3.8) |
| – | 65.29 | 61.29 | 62.98 | 3.68 д.д (11.7, 1.6) 3.77 д.д (11.7, 1.6) | 3.85 д.д (11.1, 9.1) 4.01 д.д (11.1, 7.6) | 3.31 д (7.3) 3.43 д.д (7.3, 3.8) |
| [9] | 111.94 | 110.89 [109.49] | 112.16 | – | – | – |
| [10] | 26.48 | 26.14 [26.41] | 25.92 | 1.47 с | 1.55 с [1.60 (с)] | 1.46 с |
| [11] | 24.90 | 25.33 [25.07] | 25.27 | 1.31 с | 1.38 с [1.35 (с)] | 1.29 с |

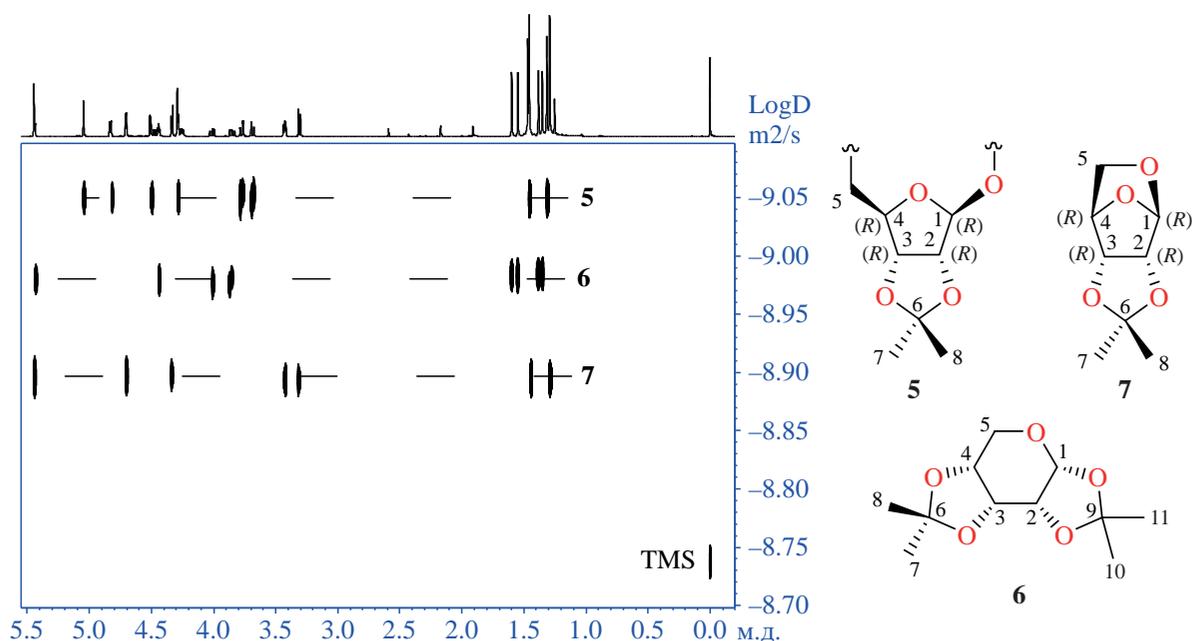


Рис. 1. Диффузионно-упорядоченный спектр DOSY на ядрах ^1H смеси соединений **5–7** в растворе CDCl_3

соединения **7** $^3J_{2-3} \approx 0$ Гц). Также заметно изменяется значение геминальной КССВ протонов метиленовой группы C_5 : 11.7 Гц для соединения **5** и 7.2 Гц для соединения **7**. В спектре NOESY димера **5**, наряду с пиками, отвечающими за взаимодействия протонов метильной группы C^8 с H^2 и H^3 , появляются кросс-пики протонов геминального метила C^7 с узловыми протонами H^1 и H^4 , что не наблюдалось для ангидропроизводного **7** (рис. 2).

Образование диацетонида **6** установлено по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC и $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ COSY, $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ NOESY корреляционных спектров (рис. 3). Раскрытие ангидромостика $\text{C}^1\text{--C}^4$ исходного ангидропроизводного **7** с последующей перегруппировкой и образованием диацетонида **6** с изопропилиденовыми защитными груп-

пами в положениях $\text{C}^1\text{--C}^2$ и $\text{C}^3\text{--C}^4$ подтверждается 2 наборами сигналов изопропилиденовых кеталей (табл. 1). В спектре $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC наблюдается взаимодействие протона ацетального центра ($\delta_{\text{H}} 5.44$ м.д.), а также протона метиновой группы ($\delta_{\text{H}} 4.47$ м.д.), находящейся по соседству с метиленом C^5 , с четвертичными кетальными углеродами при $\delta_{\text{C}} 109.49$ и 110.89 м.д. соответственно. Для ацетального углерода наблюдаются HMBC кросс-пики с метиленовыми протонами ($\delta_{\text{H}} 4.01$ и 3.85 м.д.) и метиновым протоном H^2 при $\delta_{\text{H}} 4.44$ м.д., положение которого подтверждается КССВ *цис*-изомера ($^3J_{\text{HH}} 4.5$ Гц) с ацетальным протоном. Значения констант $^3J_{\text{HH}}$ между метиновыми протонами H^2 и H^3 (4.5 Гц), а также H^3 и H^4 (7.6 Гц) указывает на *цис*-конфигурацию этих протонов. Стереохимия диацетонида **6** с α -ориентацией обеих изопропилиденовых защитных групп также подтверждает-

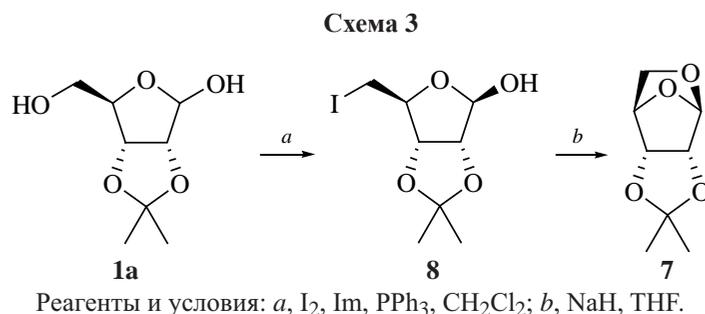


Таблица 2. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **5** и **7** в растворе ацетона- d_6

| Спектр ЯМР ^{13}C | | Спектр ЯМР ^1H | |
|----------------------------|----------|--|-------------------------------------|
| соединения | | соединения | |
| 5 | 7 | 5 | 7 |
| 107.6 | 100.45 | 4.97 с | 5.32 с |
| 87.52 | 82.21 | 4.47 д (6.0) | 4.21 д (5.5) |
| 82.93 | 80.13 | 4.79 д.д (6.0, 1.1) | 4.41 д (5.5) |
| 88.51 | 78.35 | 4.22 т.д (1.6, 1.1) | 4.66 д (3.6) |
| 65.85 | 63.45 | 3.68 д.д (11.7, 1.6) 3.71 д.д (11.7, 1.6) | 3.29 д.д (7.2, 3.6) 3.32 д (7.2) |
| 112.2 | 112.24 | – | – |
| 26.79 | 26.34 | 1.38 с | 1.34 с |
| 24.98 | 25.49 | 1.27 с | 1.23 с |

ся данными NOESY спектров. Так, спектр NOESY свидетельствует о том, что метильные протоны H^8 (δ_{H} 1.38 м.д.) изопропилиденовой защитной группы при атомах C^3 – C^4 взаимодействуют с протонами H^4 и H^3 (δ_{H} 4.47 и 4.25 м.д.), при атомах C^1 – C^2 метильные протоны H^{11} (δ_{H} 1.35 м.д.) дают NOESY кросс-пик с метиновым протоном H^2 (δ_{H} 4.44 м.д.), а метильные протоны H^{10} (δ_{H} 1.60 м.д.) взаимодействуют с одним из метиленовых протонов H_A^5 (δ_{H} 3.85 м.д.).

Для отнесения сигналов соединения **6** из эксперимента с H_2SO_4 (схема 2) в смеси соединений **5–7** был зарегистрирован диффузионно-упорядоченный спектр DOSY на ядрах ^1H (рис. 3). Наблюдаемые коэффициенты самодиффузии позволили разрешить трехкомпонентную смесь в диффузионной шкале и подтвердить отнесение сигналов, полученных по данным ЯМР ^1H и корреляционным спектрам. Анализ коэффициентов самодиффузии показал, что наибольшей трансляционной подвижностью в растворе CDCl_3 при T 25°C с коэффициентом $D = (1.3 \pm 0.1) \times 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$ ожидаемо обладает ангидроизводное **7**. Для диацетонида **6** наблюдаемый коэффициент самодиффузии составил $D = (1.0 \pm 0.1) \times 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$. В трехкомпонентной смеси наименьший коэффициент $D = (8.7 \pm 0.1) \times 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$ наблюдается для димерного производного **5**. С учетом близкой природы соединений **5–7** и общего характера сродства к растворителю наблю-

даемое изменение трансляционной подвижности находится в прямой зависимости от молекулярной массы соединений.

Выделенные сигналы соединений **5** и **7** (рис. 1) соответствовали таковым для индивидуальных соединений, а остающийся набор сигналов приписан к бис-ацетониду **6**. В результате в индивидуальном виде были выделены ацетонид **1a**, димер **5** и диацетонид **6** в виде смеси с соединением **7** в соотношении 1:0.7.

В корректности ЯМР-отнесения структур 1,5-ангидропроизводного **7** и димера **5** у нас не было сомнений, но масс-спектры этих соединений, снятых на приборе Schumadzu LCMS-2010EV, однозначно интерпретировать не удалось. В масс-спектре наблюдались молекулярные ионы с массой, превышающей в несколько раз массу мономерного соединения **5**. Кроме того, в спектрах соединения **5** от образца к образцу не было воспроизводимости. Очевидно, в спектрометре в условиях съемки протекают побочные радикальные процессы, приводящие к более устойчивым молекулярным ионам высокой массы. Например, в одном из спектров соединения **5** присутствовал основной ион $m/z = 468$ Да, который формально может образовываться из его тримера $m/z = 516$ Да в результате хелетропного выброса 3 атомов кислорода (схема 4).

В спектре также присутствуют пики с m/z : 419 Да [**9** – $\text{H}-\text{CH}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$] (40%), 392 (25%), 343

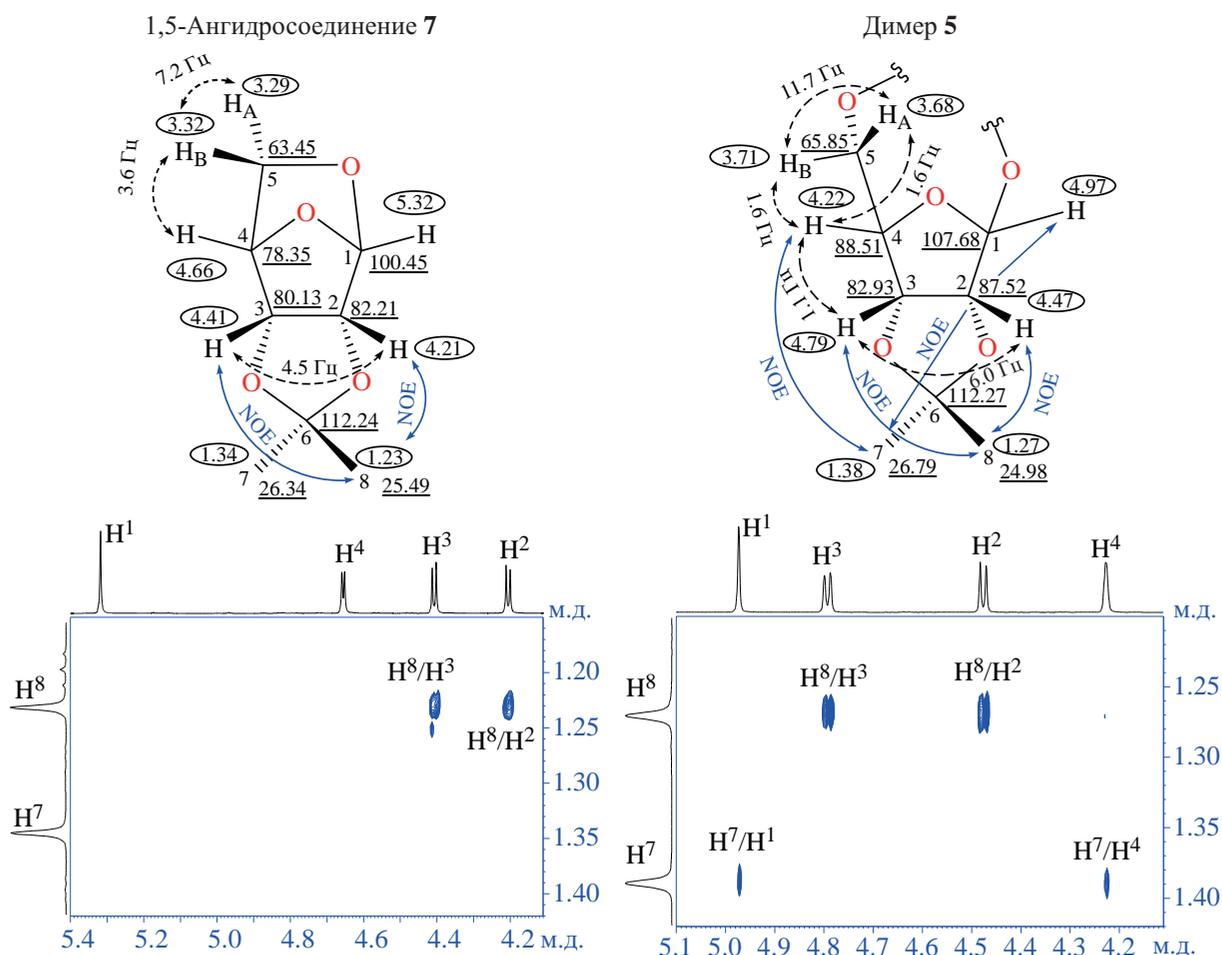


Рис. 2. Отнесение сигналов спектров ЯМР ¹H, ¹³C и COSY и NOESY взаимодействий для ангидропроизводного 7 и димера 5 в растворе ацетона-d₆

(20%) и 296 (35%). Последний ион с *m/z* 296 образуется в результате отщепления одного звена ацетонида и одного атома кислорода из тримера (схема 4).

Возможность образования более уплотненных структур в ходе съемки масс-спектров проверяли на примере смеси 5–7 на жидкостном хромато-масс-спектрометре LC/QTOF 6530C (Agilent) в

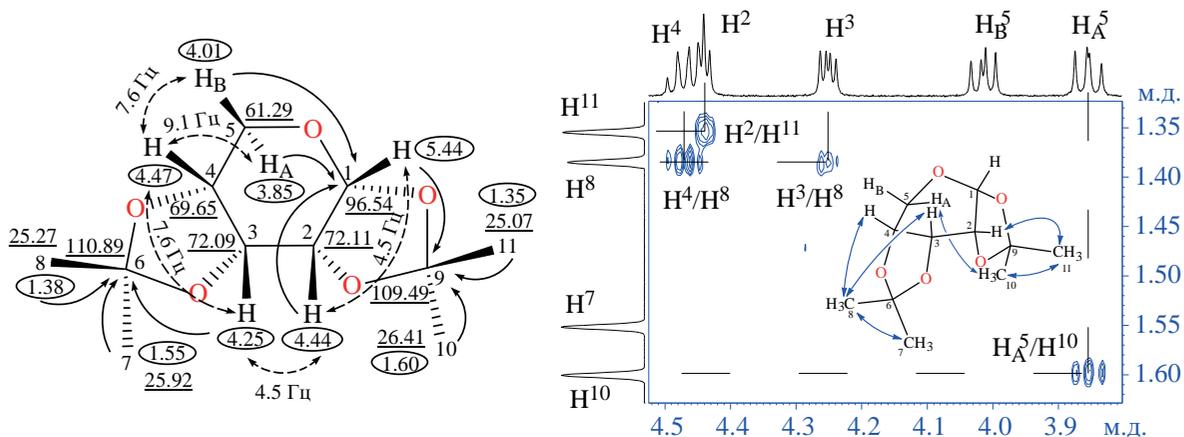
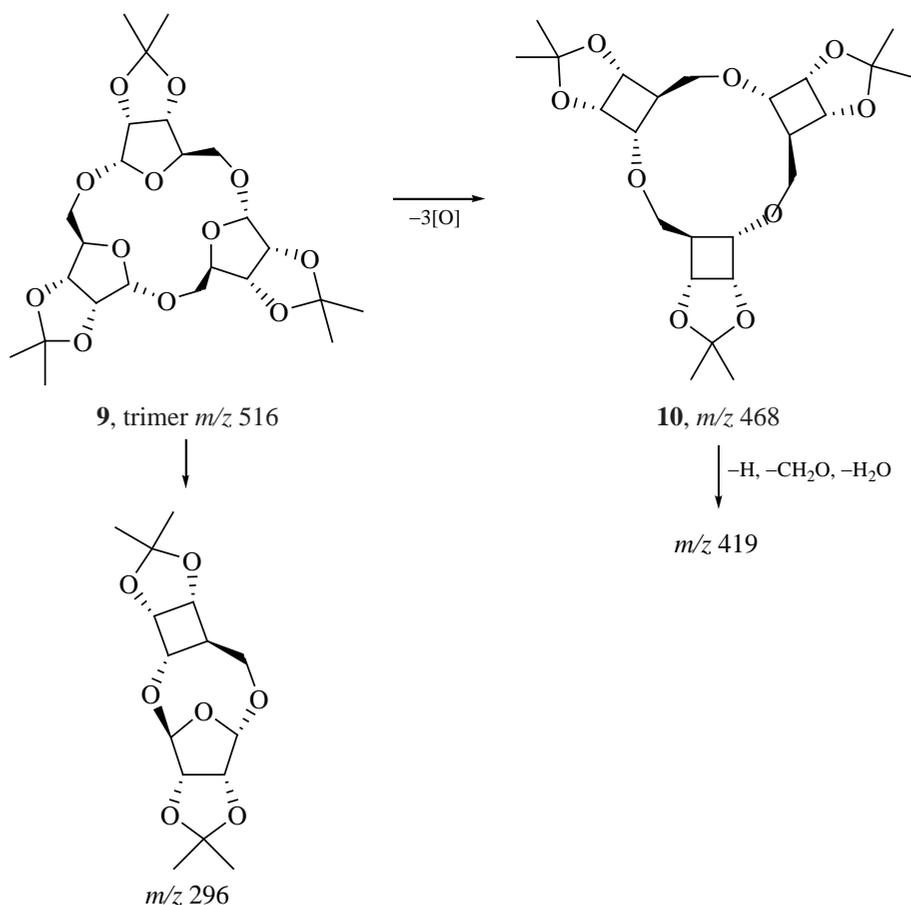


Рис. 3. Отнесение сигналов ЯМР ¹H, ¹³C спектров и основные HMBC, COSY и NOESY взаимодействия для соединения 6

Схема 4



условиях ионизации электрораспылением и хроматографического разделения. В результате были подтверждены не только структуры соединений **5–7**, но и наличие тримера **9** и тетрамера **10** (рис. 4).

В то же время для соединений **1b**, **2** и **8** – предшественников соединений **5** и **7** – были получены вполне ожидаемые результаты масс-спектров (схемы 5, 6).

В масс-спектре базисного ацетонида **1b** при химической ионизации фрагментация начинается с атаки H^+ , электронообогащенного атома O силоксигруппы, при этом происходит отщепление $[SiMe_2Bu]^+$ и образование диола **1a**. Последующее двойное протонирование кольцевого и аномерного атомов кислорода приводит к интермедиату **11**, претерпевающему фрагментацию с образованием продукта сужения цикла **12**, дегидратацией которого далее образуется циклобутен **13**.

Подобный для соединения **1b** распад наблюдается и для йодпроизводного **8**. В масс-спектре соединения **8** не регистрируются сигналы ангидродимера **14** (m/z 582 Да), но из него в результате выброса $[O]$ образуется блок с m/z 566 Да. Другой канал распада включает образование осколочного иона с m/z 284 Да, потеря воды дает циклобутен с m/z 266 Да.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры образцов получены на спектрометре IR Prestige-21 Shimadzu (Япония) в тонком слое. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker Avance-500 (Германия) с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на приборе LCMS-2010EV (Shimadzu, Япония) в условиях химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД) (шприцевой ввод образца в растворе ацетонитрила, элюент – ацетонитрил, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме

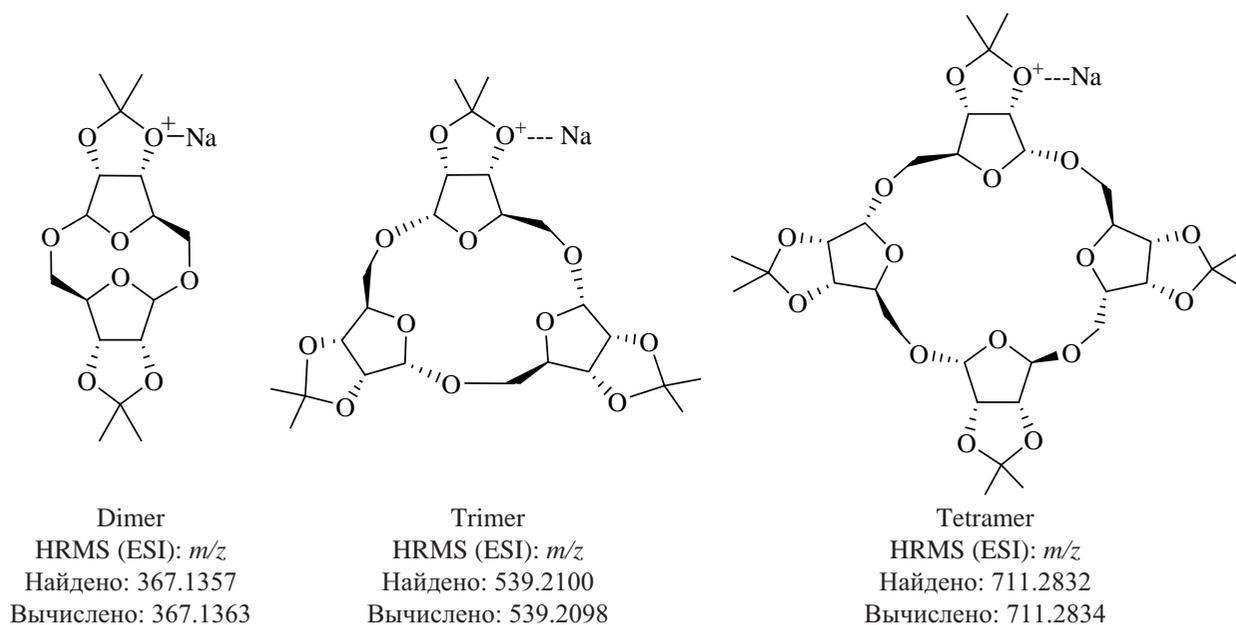
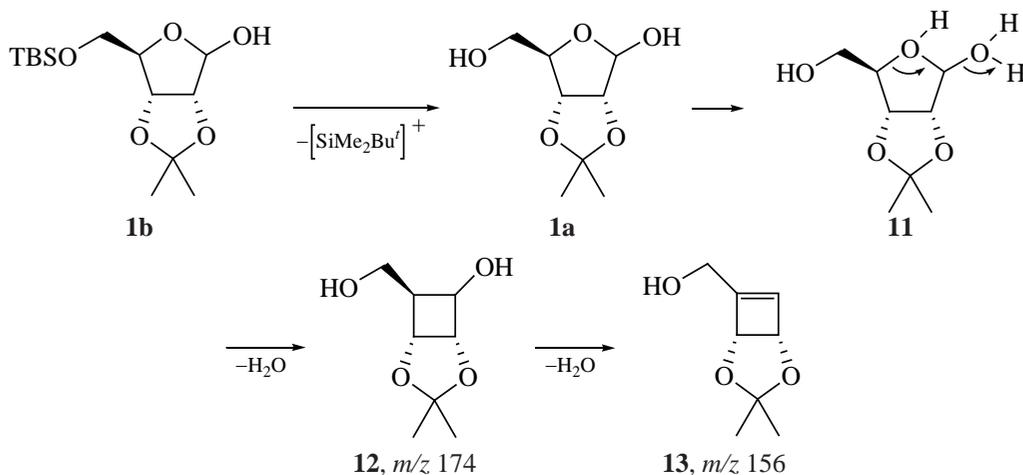


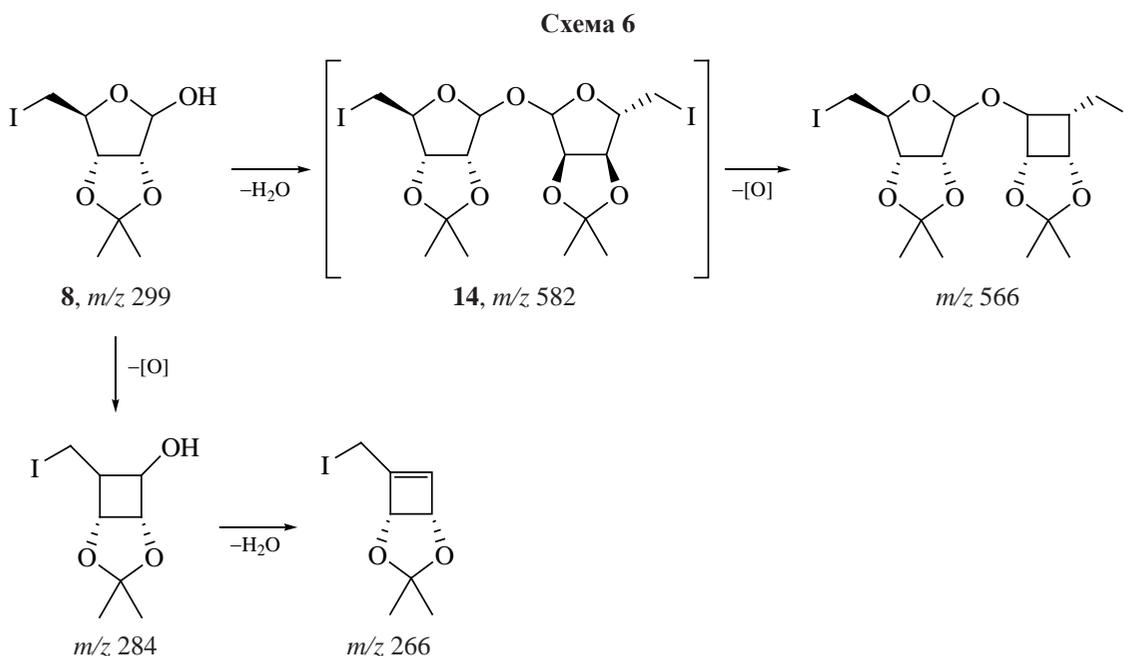
Рис. 4. Структура ионов $[M + Na]^+$ соединения 5, тримера и тетрамера

регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и -3.5 кВ соответственно [температура капилляра интерфейса 250°C , температура нагревателя 200°C , температура испарителя 230°C , скорость потока распыляющего газа (азот) 1.5 л/мин], и на приборе LC/QTOF 6530 (Agilent) в условиях ионизации электрораспылением (ИЭР) и хроматографического разделения (элюент ацетонитрил и 0.1%-ная муравьиная кислота–вода и 0.1%-ная муравьиная кислота, скорость потока 0.25 мл/мин, хроматографическая колонка C18 Zorbax Extend-C18, 2.1 мм, 1.8 мкм) в режиме регистрации положительных и отрица-

тельных ионов при потенциале капилляра 4 кВ (скорость 10 л/мин, температура осушающего газа (азот) 325°C , давление распыляющего газа 4.2 атм). Данные элементного анализа синтезированных соединений получены на CHNS-анализаторе EURO EA-3000 (Италия). Углы вращения измерены на поляриметре Perkin Elmer 341 М (США). Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (Silica-60, 0.04–0.063, 30–

Схема 5





60 г адсорбента на 1 г вещества). В работе использованы коммерчески доступные реагенты D-рибоза и растворители квалификации «ч», безводные растворители получали по стандартным методикам.

5-O-[трет-Бутил(диметил)силил]-2,3-O-изопронилиден-β-D-рибофураноза (1b). К охлажденному до 0°C раствору 1.0 г (5.2 ммоль) 2,3-O-изопронилиден-D-рибофуранозы (1a), 0.71 г (10.4 ммоль) имидазола в 10 мл безводного CH₂Cl₂ при перемешивании на магнитной мешалке прибавляли 0.1 г 4-диметиламинопиридина и порциями 0.73 г (5.2 ммоль) TBSCl. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч, затем промывали последовательно водой, насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали в вакууме. После хроматографирования на колонке с SiO₂ получали 1.86 г (78%) соединения **1b**, R_f 0.22 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3396, 2981, 2954, 2935, 2884, 1472, 1383, 1257, 1074, 838, 779, 738. Спектр ЯМР ¹H (CD₂Cl₂), δ, м.д.: -0.14 с (3H, CH₃Si), -0.17 с (3H, CH₃Si), 0.78 с [9H, C(CH₃)₃], 1.17 с (3H, CH₃), 1.46 с (3H, CH₃), 3.25 д.д (1H, CH, J 2.6 и 10.8 Гц), 3.47 д.д (1H, CH, J 2.6, 10.8 Гц), 4.30 т (1H, C⁴H, J 2.6 Гц), 4.43 д (1H, OH, J 10.2 Гц), 4.60 д (1H, C³H, J 5.9 Гц), 4.68 д (1H, C²H, J 5.9 Гц), 5.62 д (1H, C¹H, J 10.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CD₂Cl₂), δ, м.д.: -6.09 (CH₃), -5.91 (CH₃),

17.95 (Si–C–CH₃), 24.75 (CH₃), 25.50 (Si–C–CH₃), 26.45 (CH₂), 64.67 (CH₂O), 81.07 (C³), 86.99 (C²), 87.77 (C⁴), 103.77 (C¹), 111.80 (C_q-ацетонида). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (I_{отн}, %): [M]⁺ не наблюдается, [M + H – OTBS]⁺ 174 (8), [M + H – H₂O – OTBS]⁺ 156 (100). Найдено, %: С 55.21; Н 9.25. C₁₄H₂₈O₅Si. Вычислено, %: С 55.23; Н 9.27.

5-O-[трет-Бутил(диметил)силил]-2,3-O-изопронилиден-1-O-(2,2,2-трихлорэтаноймидоил)-α,β-D-рибофураноза (2). К раствору 0.43 г (1.4 ммоль) соединения **1b** в 14 мл безводного CH₂Cl₂ прибавляли 0.64 мл (6.3 ммоль) CCl₃CN и несколько капель DBU, реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 4 ч, затем раствор упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали флеш-хроматографией на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 1:1, 1% Et₃N). Выход 0.43 г (68%) смеси **2α:2β** в соотношении 1:2.5 (ЯМР ¹H по интенсивности сигналов C¹H). [α]_D²⁰ 74° (с 1, CH₂Cl₂), R_f 0.56 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3342, 2956, 2930, 2885, 1669, 1472, 1383, 1318, 1265, 1115, 1074, 970, 839, 740. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (I_{отн}, %): [M]⁺ не наблюдается, 156 (100) [M – OTBS – C₂HCl₃NO]⁻, 446 (100) [M – H]⁻. Найдено, %: С 42.80; Н 6.27; Cl 23.68; N 3.10. C₁₆H₂₈Cl₃NO₅Si. Вычислено, %: С 42.81; Н 6.29; Cl 23.70; N 3.12. Колоночной хроматографией на SiO₂ были выделены индивидуальные аномеры.

β -Аномер. Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6), δ , м.д.: -0.05 с (3H, CH_3Si), 0.86 т [9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.10 с (3H, CH_3), 1.38 с (3H, CH_3), 3.60 – 3.70 м (2H, CH_2OSi), 4.55 д.д (1H, C^4H , J 5.1, 9.3 Гц), 4.70 д (1H, C^2H , J 5.5 Гц), 4.80 д (1H, C^3H , J 5.5 Гц), 6.65 с (1H, C^1H), 8.38 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6), δ , м.д.: -5.57 (SiCH_3), -5.72 (SiCH_3), 18.07 ($\text{Si}-\text{C}-\text{CH}_3$), 24.69 (CH_3), 25.65 ($\text{Si}-\text{C}-\text{CH}_3$), 26.23 (CH_3), 63.57 (CH_2O), 81.86 (C^3), 84.93 (C^2), 88.66 (C^4), 106.68 (C^1), 112.62 (C_q -ацетонида), 91.50 (CCl_3), 160.05 ($\text{C}=\text{NH}$).

α -Аномер. Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6), δ , м.д.: 0.5 с (3H, CH_3Si), 0.90 с [9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.35 с (3H, CH_3), 1.53 с (3H, CH_3), 3.75 д.д (1H, J 3.2, 12.0 Гц), 3.95 д.д (1H, CH_2OSi , J 1.8, 11.9 Гц), 4.25 м (1H, C^4H), 4.45 д.д (1H, C^2H , J 5.1, 8.6 Гц), 4.95 д.д (1H, C^3H , J 4.2, 5.0 Гц), 6.80 д (1H, C^1H , J 4.0 Гц), 8.45 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6), δ , м.д.: -5.29 и -5.40 (SiCH_3), 18.44 [$\text{Si}-\text{C}-(\text{CH}_3)_3$], 25.70 [$\text{Si}-\text{C}-(\text{CH}_3)_3$], 26.68 (CH_3), 27.09 (CH_3), 61.34 (CH_2O), 75.35 (C^2), 78.93 (C^3), 81.75 (C^4), 104.88 (C^1), 113.01 (C_q -ацетонида), 161.61 ($\text{C}=\text{NH}$).

Превращения трихлорацетилимидата **2 в системе $\text{TMSOTf}-\text{CF}_3\text{COOH}-\text{Me}_3\text{SiCN}$.** К раствору 0.073 г (0.16 ммоль) соединения **2** в 3 мл безводного CH_2Cl_2 при -78°C прибавляли 0.0185 г (0.16 ммоль) CF_3COOH , через 10 мин после интенсивного перемешивания прибавляли 0.0036 г (0.016 ммоль) TMSOTf и 0.016 г (0.16 ммоль) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. Реакционную массу перемешивали 30 мин при -78°C , выдерживали 2 ч при комнатной температуре, прибавляли 0.1 экв Et_3N , раствор упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, содержащий 1% Et_3N , $1:1$). Получили 0.012 г (выход/конверсия, %: $36/60$) димера **5** в виде белых кристаллов, т.пл. 86 – 87°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -46^\circ$ (c 1.0 , MeOH), R_f 0.57 (петролейный эфир–этилацетат, $7:3$), т.пл. 86 – 87°C (97 – 98°C [11]), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -49^\circ$ (c 4.61 , CH_3Cl).

2,3:2',3'-Ди-*O*-изопропилиден- β -рибофуранозы **1,5:1,5'-диангидрид (**5**).** ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2990 , 2932 , 2870 , 1380 , 1212 , 1134 , 1100 , 1037 , 997 , 872 . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.31 с (3H, C^8H_3), 1.47 с (3H, C^7H_3), 3.68 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{A}-5}$, 2J 11.7 , $^3J_{5\text{A}-4}$ 1.6 Гц), 3.77 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{B}-5}$, 2J 11.7 , $^3J_{5\text{B}-4}$ 1.6 Гц), 4.29 т.д (1H, C^4H , 3J 1.6 , 3J 1.1 Гц),

4.50 д (1H, C^2H , 3J 6.0 Гц), 4.83 д.д (1H, C^3H , $^3J_{3-2}$ 6.0 , $^3J_{3-4}$ 1.1 Гц), 5.05 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 24.90 (C^8), 26.48 (C^7), 65.29 (C^5), 81.98 (C^3), 86.62 (C^2), 87.75 (C^4), 106.80 (C^1), 111.94 (C^6). Масс-спектр (HRMS, ИЭР, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 367.1357 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8$. [$M + \text{Na}$] $^+$ 367.1363 .

Ацетонирование *D*-рибозы. Катализ H_2SO_4 . К охлажденному до 0°C раствору 1.09 г (7.26 ммоль) *D*-рибозы в 30 мл безводного ацетона по каплям прибавляли 0.4 мл (0.1 экв) серной кислоты и перемешивали при комнатной температуре 24 ч, ход реакции контролировали с помощью ТСХ. По окончании реакции в реакционную смесь прибавляли 1 мл Et_3N , концентрировали в вакууме и хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, $7:3$). Получили 0.24 г (19%) г димера **5**, 0.66 г (61%) ацетонида **1a** и 0.13 г (10%) смеси неполярных продуктов **6+7**.

Катализ органическими кислотами *p*-TSA, CSA, PPTS. *a.* К смеси 2.02 г (13.5 ммоль) *D*-рибозы в 60 мл безводного ацетона прибавляли 0.23 г (1.35 ммоль) *p*-TSA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. По окончании реакции (ТСХ) в реакционную смесь прибавляли 1 мл Et_3N , концентрировали и после хроматографирования на колонке на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, $7:3$) получали 1.48 г (62%) ацетонида **1a**, 0.046 г (2.5%) димера **5** и смеси 0.084 г (7%) малополярных продуктов **6+7**.

b. По методике (*a*) из 0.2 г (1.33 ммоль) *D*-рибозы в 6 мл безводного ацетона с 0.03 г (0.13 ммоль) CSA получали 0.11 г (46%) ацетонида **1a**, 0.002 г (0.8%) димера **5** и 0.015 г (8.8%) смеси неполярных продуктов **6+7**.

c. По методике (*a*) из 0.43 г (2.8 ммоль) *D*-рибозы в 13 мл безводного ацетона с 0.072 г (0.28 ммоль) пиридиния *para*-толуолсульфоната при конверсии 63% *D*-рибозы получали 0.24 г (78%) ацетонида **1a** и 0.007 г (2.5%) ангидропроизводного **7**.

1,2:3,4-Ди-*O*-изопропилиден- α -*D*-рибопираноза (6**).** Спектральные данные получены для смеси соединений **6+7** методом ЯМР ^1H (рис. 1 и 2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.35 с (3H, C^{11}H_3), 1.38 с (3H, C^8H_3), 1.55 с (3H, C^7H_3), 1.60 с (3H, C^{10}H_3), 3.85 д.д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{A}}$, 2J 11.1 , $^3J_{5\text{A}-4}$ 9.1 Гц),

4.01 д.д (1H, C⁵H_B, ²J 11.1, ³J_{5B-4} 7.6 Гц), 4.25 д.д (1H, C³H, ³J₃₋₄ 7.6, ³J₃₋₂ 4.5 Гц), 4.44 т (1H, C²H, ³J 4.5 Гц), 4.47 д.т (1H, C⁴H, ³J 9.1, ³J 7.6 Гц), 5.44 д (1H, C¹H, ³J₁₋₂ 4.5 Гц). Спектр ЯМР¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 25.07 (C¹¹), 26.41 (C¹⁰), 61.29 (C⁵), 69.65 (C⁴), 72.09 (C³), 72.11 (C²), 96.54 (C¹), 109.49 (C⁹), 110.89 (C⁶).

5-Дезокси-5-йод-2,3-О-изопронилиден-β-D-рибофураноза (8). К перемешиваемой смеси 0.05 г (0.26 ммоль) ацетонида **1a**, 0.16 г (0.62 ммоль) Ph₃P, 0.05 г (0.86 ммоль) имидазола в 5 мл безводного толуола при 80°C порциями прибавляли 0.125 г (0.49 ммоль) мелкокристаллического йода. Реакционную смесь перемешивали 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали водой, сушили Na₂SO₄. Упаривали раствор и очищали остаток колоночной хроматографией на SiO₂. Выход 0.045 г (60%), маслообразное вещество. R_f 0.36 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3430, 1069, 1078. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 1.30 с (3H, Me), 1.40 с (3H, Me), 3.37 д.д (2H, CH₂I, J 2.6, 7.3 Гц), 4.28 д.д (1H, C⁴H, J 7.5, 8.1 Гц), 4.51 д (1H, C²H, J 5.9 Гц), 4.82 д (1H, C³H, J 5.9 Гц), 5.39 д (1H, СОН, J 3.7 Гц), 5.42 д (1H, СН, J 3.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 7.92 (CH₂I), 24.19 (CH₃), 25.89 (CH₃), 83.55 (C³), 86.30 (C⁴), 87.20 (C²), 103.10 (C¹). Найдено, %: С 29.13; Н 4.50. С₈H₁₃IO₄. Вычислено, %: С 29.18; Н 4.55.

1,5-Ангидро-2,3-О-изопронилиден-D-рибофураноза (7). К перемешиваемой суспензии 0.01 г (0.42 ммоль) NaN в 3 мл сухого ТГФ прибавляли при 0°C по каплям раствор 0.1 г (0.35 ммоль) йодида **8**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, разлагали добавлением нескольких капель насыщенного водного раствора NH₄Cl при -10°C, концентрировали и продукт реакции экстрагировали Et₂O (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным водным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали. Продукт очищали хроматографированием на колонке с силикагелем (петролейный эфир–этилацетат, 9:1–7:3). Выход 0.06 г (60%), белые кристаллы, т.пл. 60–61°C (60–61°C [12, 13]), [α]_D²⁰ -62.9° (с 0.088, MeOH)]. ИК спектр, ν, см⁻¹: отсутствует полоса поглощения гидроксильной группы (3400

см⁻¹). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.46 с (3H, C⁷H₃), 1.29 с (3H, C⁸H₃), 3.31д (1H, C⁵H_A, ²J 7.3 Гц), 3.43 д.д (1H, C⁵H_B, ²J 7.3, ³J_{5B-4} 3.8 Гц), 4.29 д (1H, C²H, ³J₂₋₃ 5.5 Гц), 4.33 д (1H, C³H, ³J₃₋₂ 5.5 Гц), 4.70 д (1H, C⁴H, ³J_{4-5B} 3.8 Гц), 5.45 с (1H, C¹H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 25.27 (CH₃), 25.92 (CH₃), 62.98 (CH₂O), 77.55 (C⁴), 79.26 (C³), 81.32 (C²), 99.80 (C¹), 112.16 (C⁶). Найдено, %: С 55.72; Н 6.98. С₈H₁₂O₄. Вычислено, %: С 55.81; Н 7.02.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Катализируемые кислотами реакции ацетонирования D-рибозы, протекающие через карбокатионные интермедиаты типа **4**, указывают на образование побочных продуктов, снижающих выход и усложняющих очистку целевых соединений. В карбокатионных реакциях замещения при C¹ в соединении **2** и подобных структурах могут образовываться приведенные на схемах 1 и 2 соединения, тример и олигомерные продукты. Эти факторы следует учитывать при планировании реакций гликозилирования, в синтезах нуклеозидов и сходных ситуациях, тем более большинство упомянутых реакций за редкими исключениями протекают со средними выходами 50–70%.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме 122031400261-4 государственного задания

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Надежда Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3101-1285>

Шавалеева Гульназ Абдулхаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1345-9139>

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

Лобов Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9223-508X>

Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6868-4870>

Абдуллин Марат Фаритович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9894-213X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Simeonov S.P., Nunes J.P.M., Guerra K., Kurteva V.B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5744–5893. doi 10.1021/cr500504w
2. Johnson C.R., Chen Y.F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3344–3351. doi 10.1021/jo00010a031
3. Elhalem E., Comin M.J., Leitofuter J., Garcia-Linares G. *Tetrahedron Asymmetry.* **2005**, *16*, 425–431. doi 10.1016/j.tetasy.2004.11.069
4. Gallos J.K., Stathakis C.I., Kotoulas S.S., Koumbis E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6884–6890. doi 10.1021/jo050987t
5. Li B., Wang H., Sun C., Lu S., Kang L., Jiang S. *Heterocycles.* **2021**, *102*, 1797–1802. doi 10.3987/COM-21-14499
6. Mydock L.K., Demchenko A.V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497–510. doi 10.1039/B916088D
7. Toshima K. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1282–1297. doi 10.1016/j.carres.2006.03.012
8. Boons G-J. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 1095–1121. doi 10.1016/0040-4020(95)00897-7
9. Yang L., Qin Q., Ye X.-S. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 30–49. doi 10.1002/ajoc.201200136
10. Winkler T., Ernst B. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 120–123. doi 10.1002/hlca.19880710114
11. Vis E., Fletcher Jr. H.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1182–1185. doi 10.1021/ja01562a040
12. Hughes N.A., Speakman P.R.H. *Carbohydr. Res.* **1965**, *1*, 176–175. doi 10.1016/S0008-6215(00)80921-0
13. Fleetwood A., Hughes N.A. *Carbohydr. Res.* **1999**, *317*, 204–209. doi 10.1016/S0008-6215(99)00064-6

About Acid Catalysed Acetonation Reactions of D-Ribose

Z. R. Valiullina, N. A. Ivanova, G. A. Shavaleeva*, N. P. Akhmetdinova, A. N. Lobov, M. F. Abdullin, and M. S. Miftakhov

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

*e-mail: gushavaleeva@mail.ru

Received April 8, 2022; revised October 19, 2022; accepted April 24, 2022

For comparative identification of side products of the cyanation reaction of the imidate donor with trimethylsilyl cyanide, the main compounds formed in the acetonation reactions of D-ribose catalyzed by H₂SO₄, *p*-TSA, CSA, and PPTS were synthesized and characterized. The structures of the latter were correctly refined by spectral methods using 2D technologies and high-resolution mass spectrometry.

Keywords: D-ribose, 2,3-O-isopropylidene-D-ribofuranose, dimer and anhydride of 2,3-O-isopropylidene- α -D-ribofuranose, 1,2:3,4-di-O-isopropylidene- α -D-ribopyranose, NMR and mass spectra