



УДК 547.455.623'233.1

КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ КРАУН-СОЕДИНЕНИЯМИ СИНТЕЗ β-АРИЛГЛИКОЗИДОВ N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНА

© 2001 г. В. О. Курьянов*, Т. А. Чупахина*, А. Е. Земляков*, С. А. Котляр**,
Г. Л. Камалов**, В. Я. Чирва**

* Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского,
95007, Украина, Крым, Симферополь, ул. Ялтинская, 4;

** Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины,
65080, Украина, Одесса, Люстдорфская дорога, 86

Поступила в редакцию 15.01.2001 г. Принята к печати 19.04.2001 г.

Изучено гликозилирование фенолов различного строения полным ацетатом α-D-глюкозаминилхлорида в системе твердая фаза–жидкость при катализе краун-соединениями. Наилучшие выходы β-арилгликозидов наблюдаются при проведении реакции при комнатной температуре в ацетонитриле и использовании в качестве основания безводного карбоната калия. Оптимальное соотношение фенол–гликозил–донор–основание–краун-эфир составляет 1 : 1 : 1 : 0.2.

Ключевые слова: гликозилирование; арилгликозиды; гликозиды N-ацетилглюкозамина; краун-эфир.

ВВЕДЕНИЕ

Арилгликозиды углеводов, в том числе N-ацетилглюкозамина, широко исследуются в качестве субстратов для изучения специфичности ферментов (например, [1]), потенциальных антиинфекционных препаратов [2, 3], спейсеров [4]. Высокую протективную активность против *Salmonella typhi* показал β-фенилгликозид N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамина (MDP) [5]. Для получения арилгликозидов N-ацетилглюкозамина в настоящее время наряду с такими классическими методами, как оксазолиновый синтез [6] и взаимодействие фенолятов или фенолов в присутствии различных оснований с 2-ацетамидо-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкозаминилхлоридом (I) в полярных апротонных растворителях [2, 7, 8], широко используется метод межфазного катализа с применением в качестве катализаторов четвертичных аммониевых солей [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении исследований с целью упрощения схемы получения арилгликозидов MDP нами было установлено, что синтез фенольных гликозидов N-ацетилглюкозамина удобно проводить в системе твердая фаза–жидкость при катализе краун-эфирами. Гликозилирование фенолов эквимольным количеством хлорида (I) проводилось в ацетонитриле при комнатной температуре в присутствии эквимольного количества тщатель-

но измельченного безводного карбоната калия и 20 мол. % 15-краун-5. Предложенный метод не требует избытка фенольного соединения, а кроме того отличается методической простотой и мягкими, неdestructивными условиями синтеза.

Длительность реакции обычно не превышала 24 ч. Гликозилированию подвергали как незамещенные фенол и β-нафтол, так и их производные. Продукты гликозилирования выделяли кристаллизацией. Выходы гликозидов (IIa)–(IIc) составили 43–86%. Во всех случаях образуются только β-гликозиды N-ацетилглюкозамина, о чем свидетельствует наличие в их ¹H-ЯМР-спектрах дублетов аномерных протонов с хим. сдвигом 5.15–5.47 м.д. и КССВ 8–9 Гц (табл. 1). Химические сдвиги и характер расщепления сигналов протонов фенольных агликонов соответствуют их структуре. Сигналы скелетных протонов углеводных остатков для всех продуктов имеют близкие химические сдвиги и константы расщепления.

Уменьшение количества 15-краун-5 до 1 мол. % приводило к снижению скорости реакции и, соответственно, выходов целевых гликозидов. Увеличение количества катализатора, основания или фенола практически не сказывалось на результатах синтеза. Замена 15-краун-5 на дибензо-18-краун-6 также не повлияла на время реакции и выход гликозида.

Наилучшие результаты гликозилирования фенола хлоридом (I) наблюдались при использовании в качестве растворителя ацетонитрила, а в качестве основания – карбоната калия (табл. 2). При увеличении температуры реакционной смеси

Автор для переписки (тел.: (0652) 23-38-85; факс: (0652) 23-23-10).

Таблица 1. ¹H-ЯМР-спектры β-гликозидов (IIa)–(IIc)*

Протон	Химические сдвиги, м.д. (КССВ, Гц)								
	(IIa)	(IIб)	(IIв)	(IIг)	(IIд)	(IIе)	(IIж)	(IIз)	(IIи)
H1 (<i>J</i> _{1,2})	5.28 д (8)	5.20 д (8)	5.18 д (8)	5.27 д (8)	5.15 д (9)	5.46 д (8)	5.44 д (8)	5.40 д (8)	5.47 д (8)
H2 (<i>J</i> _{2,3})	4.14 ддд (10)	4.12 ддд (11)	4.25 ддд (10.5)	4.09 ддд (10.5)	4.09 ддд (10)	4.14 ддд (10)	4.15 ддд (10)	4.14 ддд (10)	4.12 ддд (10)
H3 (<i>J</i> _{3,4})	5.42 дд (9.5)	5.40 дд (9.5)	5.37 дд (9.5)	5.43 дд (9.5)	5.40 дд (10)	5.47 дд (9)	5.45 дд (9)	5.42 дд (9.5)	5.46 дд (9.5)
H4 (<i>J</i> _{4,5})	5.15 дд (9.5)	5.14 дд (9.5)	5.15 дд (9.5)	5.13 дд (9.5)	5.14 дд (10)	5.15 дд (9)	5.15 дд (9)	5.14 дд (9.5)	5.15 дд (9.5)
H5 (<i>J</i> _{5,6a} ; <i>J</i> _{5,6b})	3.88 ддд (2.5; 5.0)	3.85 ддд (2.5; 5.0)	3.87 ддд (2.5; 5.5)	3.88 ддд (2.5; 5.5)	3.81 ддд (2.5; 5.5)	3.96 ддд (2.5; 5.5)	3.94 ддд (2.5; 5.5)	3.95 ддд (2.5; 5.5)	3.95 ддд (2.5; 5.5)
H6a, b (<i>J</i> _{6a,6b})	4.16 дд, 4.29 дд (12)	4.15 дд, 4.28 дд (12)	4.18 дд, 4.28 дд (12)	4.15 дд, 4.29 дд (12.5)	4.15 дд, 4.30 дд (12)	4.17 дд, 4.30 дд (12)	4.17 дд, 4.29 дд (12)	4.16 дд, 4.28 дд (12)	4.17 дд, 4.29 дд (12.5)
NAc, OAc	1.95 с, 2.05 с, 2.06 с, 2.08 с	1.95 с, 2.04 с, 2.06 с, 2.08 с	1.94 с, 2.05 с, 2.06 с, 2.08 с	1.95 с, 2.05 с, 2.06 с, 2.07 с	1.97 с, 2.04 с, 2.06 с, 2.08 с	1.95 с, 2.07 с, 2.08 с, (6H)	1.95 с, 2.07 с, 2.08 с, (6H)	1.94 с, 2.06 с, 2.08 с, (6H)	1.97 с, 2.07 с, 2.09 с, (6H)
NH (<i>J</i> _{2,NH})	5.75 д (9)	5.75 д (8)	5.69 д (9)	5.87 д (8.5)	5.79 д (9)	5.82 д (9)	5.88 д (9)	5.81 д (8.5)	5.70 д (8.5)
CH _{аром.}	7.01 м, 7.28 м	6.89 д, 7.07 д	7.02 д, 7.14 д	6.93 д, 7.24 д	6.81 д, 6.23 д	7.10 д, 7.83 д	7.03 д, 7.91 д	7.01 д, 7.97 д	7.10 д, 8.19 д
R		2.29 с	3.34 дд, 3.36 дд, 4.98 дд, 5.02 дд, 5.93 м		3.77 с	9.91 с	2.53 с	3.89 с	

Протон	Химические сдвиги, м.д. (КССВ, Гц)							
	(IIк)	(IIл)	(IIм)	(IIн)	(IIо)	(IIп)	(IIр)	(IIс)
H1 (<i>J</i> _{1,2})	5.37 д (8.5)	5.20 д (8.5)	5.24 д (8.5)	5.53 д (8)	5.41 д (8)	5.40 д (8)	5.32 д (8.5)	5.41 д (8)
H2 (<i>J</i> _{2,3})	4.24 ддд (10)	4.18 ддд (10)	4.44 ддд (10.5)	3.93 ддд (10)	4.07 ддд (10.5)	4.20 ддд (10)	4.59 ддд (10)	4.19 м (10)
H3 (<i>J</i> _{3,4})	5.43 дд (9.5)	5.39 дд (9.5)	5.31 дд (9.5)	5.61 дд (9.5)	5.51 дд (9.5)	5.45 дд (9)	5.23 дд (9.5)	5.45 дд (9.5)
H4 (<i>J</i> _{4,5})	5.17 дд (9.5)	5.17 дд (9.5)	5.17 дд (9.5)	5.14 дд (9.5)	5.14 дд (9.5)	5.16 дд (9)	5.20 дд (9.5)	5.15 дд (9.5)
H5 (<i>J</i> _{5,6a} ; <i>J</i> _{5,6b})	3.92 ддд (2; 5)	3.76 ддд (2.5; 5)	3.88 ддд (2; 5.5)	3.91 ддд (2; 5)	3.87 ддд (2.5; 5.5)	3.94 ддд (2.5; 5.5)	3.49 ддд (2; 5)	3.97 ддд (2.5; 5.5)
H6a, b (<i>J</i> _{6a,6b})	4.18 дд, 4.30 дд (12.5)	4.14 дд, 4.28 дд (12)	4.13 дд, 4.31 дд (12.5)	4.21 дд, 4.29 дд (12.5)	4.16 дд, 4.28 дд (12)	4.19 дд, 4.30 дд (12)	3.76 дд, 4.14 дд (12.5)	4.19 м, 4.29 дд (12.5)
NAc, OAc	1.95 с, 2.06 с, 2.08 с (6H)	1.97 с, 2.04 с, 2.06 с, 2.07 с	1.92 с, 2.05 с, 2.06 с, 2.07 с	1.98 с, 2.05 с, 2.07 с, 2.09 с	1.97 с, 2.05 с, 2.07 с (6H)	1.95 с, 2.06 с, 2.08 с (6H)	1.74 с, 2.00 с, 2.05 с, 2.09 с	1.97 с, 2.07 с, 2.09 с, 2.10 с
NH (<i>J</i> _{2,NH})	5.98 д (7.5)	6.42 д (7.5)	6.30 д (9)	5.94 д (7.5)	5.81 д (8)	5.82 д (8.5)	7.06 д (8)	6.06 д (8.5)
CH _{аром.}	7.13–7.84 м	7.15–7.80 м	6.99–8.07 м	7.17–7.80 м	7.21–7.43 м	7.18 м, 7.41 м, 7.77 м	7.51–8.43 м	6.15 с, 6.94 м, 7.48 м, 2.40 с
R	10.37 с	3.88 с	0.87 т, 1.28 м, 1.61 м, 3.30 ддт, 3.55 ддт, 7.43 т		3.90 с, 9.89 с		3.96 с	

* Рабочая частота 300 МГц, для гликозидов (IIг), (IIк) – 200 МГц.

Таблица 2. Гликозилирование фенола хлоридом (I) с различными основаниями

Условия реакции		Время реакции, ч*	Выход (IIa), %
Основание	Растворитель		
20–25°C			
K ₂ CO ₃	MeCN		43
K ₂ CO ₃	C ₂ H ₄ Cl ₂	28	36
Na ₂ CO ₃	MeCN	17.5	23
KOH	MeCN	9	22
NaOH	MeCN	8.5	24
PhOK	MeCN	4	25
PhONa	MeCN	11.5	21
50–52°C			
K ₂ CO ₃	MeCN	0.67	30
»	C ₂ H ₄ Cl ₂	2.5	31
»	C ₆ H ₆	3	16

* До исчезновения по данным ТСХ хлорида (I).

Таблица 3. Гликозилирование замещенных фенолов хлоридом (I) при комнатной температуре в ацетонитриле в присутствии карбоната калия

Фенол	Время реакции, ч*	Выход, %
<i>n</i> -Хлорфенол	7.5	48
<i>n</i> -Метоксифенол	9	37
<i>n</i> -Крезол	11.5	41
<i>n</i> -Гидроксibenзальдегид	15.5	84
Метил- <i>n</i> -гидроксibenзоат	17.5	61
Ванилин	4.5	86

* До исчезновения по данным ТСХ хлорида (I).

до 50–52°C сокращалось время реакции, но одновременно снижались выходы гликозида (IIa). При более высокой температуре в основном образовывались продукты деструкции хлорида (I) и небольшое количество оксазолина (III).

Гликозилирование фенолов с электрон-акцепторными заместителями, как правило, протекало медленнее, чем образование арилгликозидов из фенолов с электрон-донорными группами, но с большими выходами (табл. 3). Парадоксальная ситуация наблюдалась в случае гликозилирования ванилина, содержащего оба типа заместителя. В этом случае реакция прошла за наиболее короткое время (4.5 ч) и с наибольшим выходом (86%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на приборе ПТП, оптическое вращение при 20–22°C – на поляриметре Polamat-A (λ 546 нм). ¹H-ЯМР-спектры получены для растворов в C²HCl₃ на приборе Varian Gemini-200 (200 МГц) и Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт – Me₄Si. Приведены химические сдвиги (м.д., δ -шкала) и КССВ (*J*, Гц). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (Kavalier). Вещества обнаруживали обугливанием или выдерживанием в иодной камере. Использовали системы растворителей хлороформ-этанол, 15 : 1 (А) и бензол-этанол, 10 : 1 (Б). Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Дихлорэтан отмывали конц. серной кислотой, раствором бикарбоната натрия, сушили и перегоняли над P₂O₅. Ацетонитрил сушили и перегоняли над P₂O₅. Использовались краун-соединения с содержанием основного вещества не менее 98%.

Реакции с целью изучения влияния температуры, растворителя, природы фенола и основания на ход гликозилирования проводили на 500 мг (1.37 ммоль) хлорида (I). Гликозиды выделяли на колонке (1.0 × 15 см) с силикагелем фирмы Aldrich (70–230 меш), элюент: бензол → бензол-пропанол-2, 50 : 1.

Общая методика гликозилирования. К раствору 1.0 г (2.74 ммоль) хлорида (I) [11] в 25 мл ацетонитрила добавляли эквимольное количество фе-

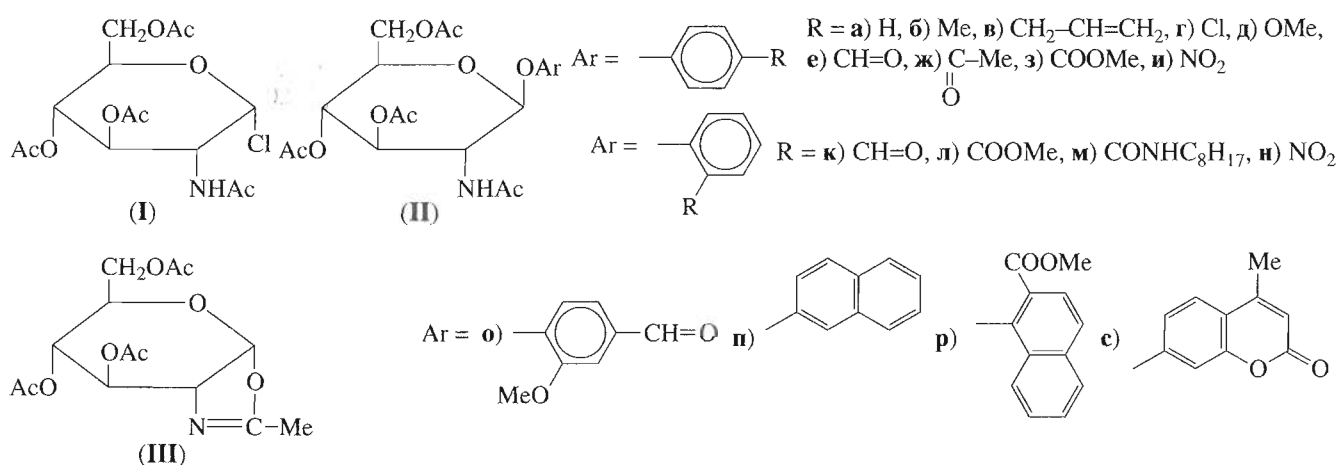


Таблица 4. Характеристики синтезированных арил-2-ацетида-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-*D*-глюкопиранозидов (IIa)–(IIc)*

Арил-гликозид (II)	Агликон	Выход, %	Т.пл., °С	$[\alpha]_{546}$ (с 1.0, хлороформ), град**	Ссылка
а	Фенил	45	205–206	–13	–
		73	203–204	–14.5	[6]
б	<i>n</i> -Толил	43	192–194	–16	–
		84	197.4–197.8	–10.9	[10]
в	<i>n</i> -Аллилфенил	45	190–191	–19	–
г	<i>n</i> -Хлорфенил	47	211–212	–12	–
		66	212.6–213.5	–9.6	[10]
д	<i>n</i> -Метоксифенил	43	191–192	–12	–
		85	195.8–196.4	–11.9	[9]
е	<i>n</i> -Формилфенил	86	225–227	–17	–
		67	226.8–227.6	–16.9	[10]
ж	<i>n</i> -Ацетофенил	83	213	–25	–
		55	219–220	–14.6 (ацетон)	[7]
з	<i>n</i> -Метоксикарбонилфенил	59	204–207	–10	–
		–	–	–	–
и	<i>n</i> -Нитрофенил	76	236–238	–49	–
		39	240	–46.2 (ацетон)	[7]
		76–78	238–239	–	[8]
к	<i>o</i> -Формилфенил	64	192–193	–37	–
		40	193–194	–	[2]
л	<i>o</i> -Метоксикарбонилфенил	55	199–200	–17	–
		31.5	202–203	–	[2]
м	<i>o</i> -(<i>N</i> -октилкарбамоил)фенил	48	81–82	–48	–
		–	–	–	–
н	<i>o</i> -Нитрофенил	61	194–196	+67	–
		42	196–197	+3.4 (ацетон)	[7]
о	(2-Метокси-4-формил)фенил	84	201–203	–4	–
		–	–	–	–
п	(Нафтил-2)	44	217–218	–8	–
		70	220.1–220.5	–65.8	[9]
р	(2-Метоксикарбонилнафтил-1)	45	185–187	–10	–
		–	–	–	–
с	(4-Метилумбеллиферил)	63	247–248	–27	–
		32	253–254	–18.7	[12]

* Верхняя строка – данные настоящей работы, нижняя – литературные данные.

** Данные литературных источников (где не указано особо) $[\alpha]_D$ (хлороформ).

нола, 380 мг (2.74 ммоль) мелко измельченного безводного карбоната калия, 120 мг (0.55 ммоль) 15-краун-5 и перемешивали при комнатной температуре до полного исчезновения гликозил-донора (контроль ТСХ в системах А и Б). Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток

растворяли в 50 мл хлороформа, промывали 20 мл 1 н. раствора едкого калия и водой (2 × 20 мл). Органический слой отделяли, осушали безводным Na₂SO₄ и упаривали. Остаток очищали кристаллизацией из изопропилового спирта. В табл. 4 представлены характеристики синтезированных

арил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопиранозидов (II).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *del Rio L.A., Berkeley R.C.W.* // *Anal. Biochem.* 1975. V. 66. P. 405–411.
2. *Burker S.A., Plevey R.G., Simmonds R.G., Stacey M.* // *Tetrahedron.* 1966. № 8. P. 611–619.
3. *Arita H., Sugita K., Nomura A., Sato K., Kawanami J.* // *Carbohydr. Res.* 1978. V. 62. P. 143–154.
4. *Lefrancier P., Derrien M., Lederman I., Nief F., Choay J., Lederer E.* // *Int. J. Peptide Protein Res.* 1978. V. 11. P. 289–296.
5. *Земляков А.Е., Цикалов В.В., Курьянов В.О., Чирва В.Я.* // *Биоорганическая химия.* 2001. Т. 27. С. 439–443.
6. *Зурабян С.Э., Антоненко Т.С., Хорлин А.Я.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1969. № 9. С. 2043–2044.
7. *Leaback D.H., Walker P.G.* // *J. Chem. Soc.* 1957. № 12. P. 4754–4760.
8. *Зурабян С.Э., Волосюк Т.П., Хорлин А.Я.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1968. № 7. С. 1612–1614.
9. *Roy R., Tropper F.* // *Synth. Commun.* 1990. V. 20. P. 2097–2102.
10. *Roy R., Tropper F.D.* // *Can. J. Chem.* 1991. V. 69. P. 817–821.
11. *Хортон Д.* // *Методы исследования углеводов* / Ред. А.Я. Хорлин. М.: Мир, 1975. С. 221–224.
12. *Dunstan D., Hough L.* // *Carbohydr. Res.* 1972. V. 23. P. 425–426.

Synthesis of *N*-Acetylglucosamine Aryl β -Glycosides Catalyzed with Crown Compounds

V. O. Kur'yanov*, T. A. Chupakhina*, A. E. Zemlyakov*, S. A. Kotlyar**, G. L. Kamalov**, and V. Ya. Chirva**

Phone: +38 (0652) 23-3885, fax: +38 (0652) 23-2310

*Vernadsky Taurida National University, ul. Yaltinskaya 4, Simferopol, 95007 Ukraine

**Bogatskii Physicochemical Institute, National Academy of Sciences of Ukraine, Lyustdorfskaya doroga 86, Odessa, 65080 Ukraine

Glycosylation of phenols of various structure with α -*D*-glucosaminyl chloride peracetate in a solid phase–liquid system catalyzed by crown compounds was studied. The highest yields of aryl β -glycosides were observed at room temperature in acetonitrile using anhydrous potassium carbonate as a base. The optimum phenol–glycosyl donor–base–crown ether ratio was 1 : 1 : 1 : 0.2. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2001, vol. 27, no. 6; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: aryl glycosides, *N*-acetylglucosamine glycosides, crown ether, glycosylation