

УДК 547.455.623'233.1

РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ S-β-ГЛЮКОЗАМИНИДОВ В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

В.О.Курьянов, Т.А.Чупахина, А.Е.Земляков, В.Я.Чирва, О.В.Шишкин*, С.В.Шишкина*, С.А.Котляр**, Г.Л.Камалов**

Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского, 95007, Украина, АР Крым, г. Симферополь, пр. Вернадского, 4. E-mail: vladimir@tnu.crimea.ua

* Институт сцинтилляционных материалов НТК “Институт монокристаллов” НАН Украины

** Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины

Ключевые слова: гликозилирование; 15-краун-5; межфазный катализ; рентгеноструктурный анализ

Показано, что катализ межфазного гликозилирования 15-краун-5 (система “твердое тело-органический растворитель”) селективно приводит к гетероароматическим S-β-гликозидам N-ацетилглюкозамина, а продукты N-гликозилирования не образуются.

REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF HETEROAROMATIC S-β-GLUCOSAMINIDES UNDER THE PHASE TRANSFER CONDITIONS

V.O.Kuryanov, T.A.Chupakhina, A.E.Zemlyakov, V.Ya.Chirva, O.V.Shishkin, S.V.Shishkina, S.A.Kotlyar, G.L.Kamalov

The phase transfer synthesis of some new heteroaromatic S-β-glycosides of N-acetylglucosamine in the presence of 15-crown-5 has been investigated. It leads to S-β-glycosides formation selectively at room temperature. No N-glycosides was formed.

РЕГИОСЕЛЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ ГЕТЕРОАРОМАТИЧНИХ S-β-ГЛЮКОЗАМІНІДІВ В УМОВАХ МІЖ-ФАЗНОГО КАТАЛІЗУ

В.О.Кур'янов, Т.О.Чупахіна, О.Є.Земляков, В.Я.Чирва, О.В.Шишкін, С.В.Шишкіна, С.А.Котляр, Г.Л.Камалов

Показано, що катализ міжфазного глікозилювання 15-краун-5 (система “тверде тіло-органічний розчинник”) селективно приводить до гетероароматичних S-β-глікозидів N-ацетилглюкозаміну, а продукти N-глікозилювання не утворюються.

Ранее нами была обнаружена и исследована [1-4] высокая каталитическая активность различных по своей природе краун-эфиров (межфазная система “твердое тело — органический растворитель”) в реакции нуклеофилов (фенолы, гидроксикумарины и хромоны, карбоновые кислоты, оксимы, енолы и др.) с полным ацетатом α-D-глюкозаминилхлорида 1, приводящей к образованию O-β-D-глюкозаминидной связи. Установлено, что гликозилирование в этих условиях меркаптопроизводных оксадиазола и триазола, способных к тиол-тионным таутомерным превращениям, приводит к образованию смеси продуктов — соответствующих S- и N-глюкозаминидов [5].

Известно, что гетероароматические S-гликозиды нейтральных сахаров находят применение как гликозилирующие реагенты [5] и ингибиторы гликозидаз [6], а синтетические N-гликозиды представляют интерес как потенциальные антиметаболиты [7] и противовирусные агенты [8]. Таким образом, разработка селективных способов получения ука-

занных соединений является важной и актуальной задачей.

Продолжая исследования межфазных реакций сахаров, мы изучили гликозилирование таутомеров — 5-сульфонилбензоксазол-2-тиола 2, 3-этилхиназолин-4-она 3, бензотиазол-2-тиола 4 α-D-глюкозаминилхлоридом 1 в присутствии каталитических количеств 15-краун-5 (15K5) (рис. 1).

Межфазное гликозилирование проводили при комнатной температуре по методике, описанной в [3], в среде сухого ацетонитрила, используя субстрат, реагент и основание (безводный карбонат калия) в стехиометрических соотношениях, а 15K5 — в количестве 20% (Моль) по субстрату. Состав реакционной смеси и чистоту продуктов реакции контролировали с помощью ТСХ, используя соединения-свидетели.

Обнаружено, что в описанных выше условиях полная конверсия соединения 1 проходит за 3-6 ч, причем образуется только один продукт гликозилирования (5-7) и минорный компонент, а именно

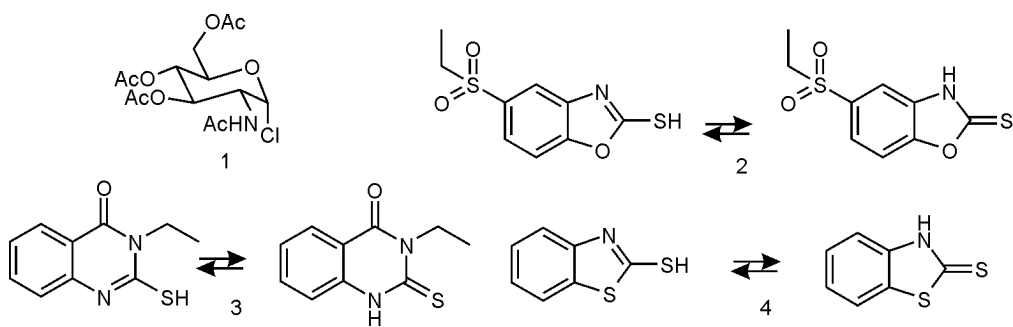


Рис. 1. Структуры субстрата 1 и реагентов 2-4.

2-ацетидамо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-Д-глюкопираноза 8, также полученная нами, как это описано в [9]. В то же время часто наблюдаемый в данной реакции побочный продукт — оксазолин 9 [3, 5] в реакционной смеси и продуктах реакции отсутствует (рис. 2).

Гликозиды 5-7 выделены с выходами 59, 75 и 67%, соответственно. Отметим, что в отсутствие межфазного катализатора гликозил-донор не полностью конвертирует даже за 18 ч.

Установлено, что при гликозилировании тиазола 4 увеличение количества поташа в 4,5 раза (относительно стехиометрии) не влияет на характер продуктов реакции, но сокращает время конверсии субстрата вдвое (с 6 до 3 ч) и увеличивает выход гликозида 7 до 76%. Взаимодействие хлорида 1 с калиевой солью гликозил-акцептора 4 также дает единственный продукт гликозилирования 7.

Отметим, что использование триэтиламина вместо поташа позволяет проводить реакцию в гомогенной среде и без катализатора [10], однако продолжительность процесса при этом заметно уве-

личивается (12 ч), а выход гликозидов 5-7 понижается за счет образования значительных количеств оксазолина 9.

Интерпретация данных ¹H-ЯМР-спектров (табл. 1) глюкозаминидов 5-7 позволяет предположить образование S-β-D-глюкозаминидов, а не соответствующих N-гликозидов. Об этом, в частности, свидетельствует величина КССВ 10,5-11 Гц, зафиксированная для дублета аномерного протона в обсуждаемых соединениях, которая хорошо согласуется с литературными данными, например, для фенил-2-ацетидамо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-1-тиа-β-D-глюкопиранозида (J_{1,2} 10,5 Гц) [10]. В то же время нами установлено [5], что для исследованных гетероароматических N-β-гликозидов величины КССВ находятся в интервале 9,3-9,9 Гц. Следует также иметь в виду, что соединения 5-7 характеризуются близкими величинами КССВ скелетных протонов.

Для более строгого доказательства строения продуктов обсуждаемой реакции нами осуществлен синтез изомерного N-β-гликозида 11, который проводили по разработанной для нейтраль-

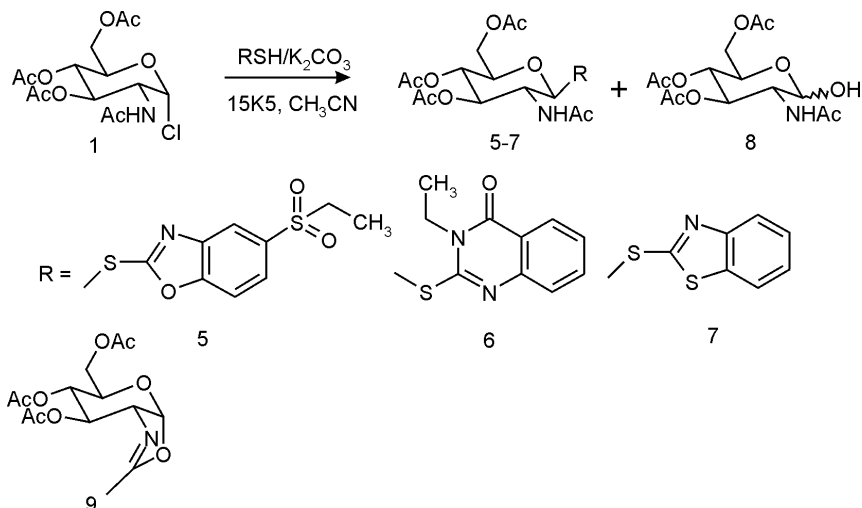


Рис. 2. Схема синтеза гликозидов 5-7.

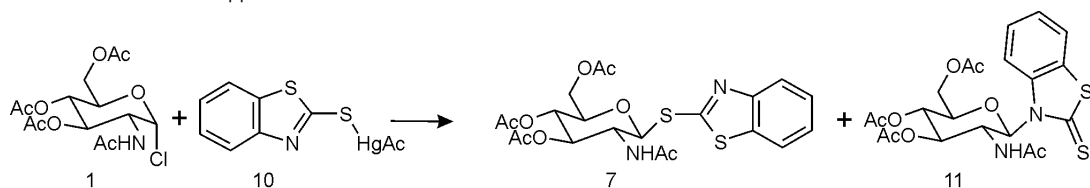


Рис. 3. Схема образования смеси гликозидов 7 и 11 из ртутной соли 10.

^1H ЯМР спектры синтезированных соединений 5-7, 11

Группа или атом	Химические сдвиги (м.д) и КССВ (Гц)			
	5	6	7	11
H1 (J _{1,2})	5,76д (10,8)	5,85д (11,0)	5,54д (10,5)	6,72д (9,9)
H2 (J _{2,3})	4,47 ддд (10,0)	4,56ддд (10,5)	4,12м	4,80ддд (10,0)
H3 (J _{3,4})	5,31дд (9,9)	5,19дд (9,3)	5,26дд (9,6)	5,43дд (9,6)
H4 (J _{4,5})	5,23дд (9,6)	5,27дд (9,3)	4,98дд (9,6)	5,34дд (9,6)
H5 (J _{5,6a} , J _{5,6b})	3,95м	3,91ддд (2,1, 5,4)	4,12м	4,22м
H _{6a,b} (J _{геМ})	4,14дд, 4,29дд (12,5)	4,16м, 4,23дд (10,2)	4,16дд, 4,25дд (12,9)	4,22м
NHAc	1,96с	1,93с	1,81с	1,60с
OAc	2,04с, 2,07с, 2,08с	1,96с, 2,07с, 2,09с	1,95с, 1,98с, 2,01с	1,93с, 2,03с, 2,05с
NH (J _{NH,2})	6,22 уд	6,10д (9,0)	8,19д (9,0)	8,02д (9,0)
Alk	1,29т, 3,19к	1,35т, 4,16м	-	-
CHаром.	7,62д, 7,83д, 8,14с	7,42т, 7,49д, 7,71т, 8,23д	7,42т, 7,51т, 7,91д, 8,06д	7,36т, 7,48т, 7,72т, 8,00д

Условные сокращения: уд - уширенный дублет; дд - дублет дублетов; ддд - дублет дублет дублетов.

ных сахаров методике гликозилирования ртутной соли 2-меркаптобензотиазола 10 [11] (рис. 3).

Установлено, что реакция гликозил-донора 1 с соединением 10 в этих условиях приводит к смеси двух продуктов гликозилирования (7 и 11), выделенных колоночной хроматографией (КХ) с выходами 12 и 28%, соответственно. ^1H -ЯМР-спектр и физико-химические характеристики гликозида 7 (рис. 3) полностью совпали с найденными ранее для гликозида 7, полученного в двухфазной системе "твердое тело — органический растворитель".

Основное различие в ^1H -ЯМР-спектрах продуктов (7 и 11) наблюдается в области сигналов скелетных протонов (табл.). Так, дублет аномерного протона в спектре гликозида 11 существенно сдвинут в слабое поле по сравнению с аналогичным сигналом его изомера 7 — 6,72 и 5,54 м.д. соответственно, а величины КССВ составляют 9,9 и 10,5 Гц, что подтверждает строение соединения 11 как N-β-гликозида. В пользу этого свидетельствуют и перегруппировка гликозида 7 в соедине-

ние 11, которую проводили в кипящем ксилоле в присутствии HgBr₂, аналогично описанному в [8].

Строение гликозида 6 доказано нами рентгеноструктурным исследованием (рис. 4), а соединений 5 и 7 — сопоставлением их ^1H -ЯМР-спектров со спектром глюкозаминида 6.

В независимой части элементарной ячейки соединения 6 находятся две молекулы 6 (А и В), отличающиеся некоторыми геометрическими параметрами. Тетрагидропирановый цикл в обеих молекулах находится в конформации кресло (параметры складчатости [13]: S = 1,21, Θ = 1,3°, Ψ = 28,3° в молекуле А и S = 1,22, Θ = 5,8°, Ψ = 10,6° в В), заместители при атомах углерода в пиранозном цикле занимают экваториальное положение. Обращает на себя внимание равенство длин связей C_{сп3}-O в моносахаридном остатке (O(1A)-C(5A) 1,432(5) Å и O(1A)-C(1A) 1,427(5) Å), что свидетельствует об отсутствии аномерного эффекта.

Таким образом, данные рентгеноструктурного анализа и анализ ^1H -ЯМР-спектров (табл.) позволяют обоснованно считать, что соединения 5-7 по своему строению являются S-β-гликозидами.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП-1, величину угла оптического вращения — на поляриметре Polamat-A (длина волны λ 546 нм, 20-22°C). Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian VXR-300 (300 МГц) для растворов в DMSO-d₆, внутренний стандарт - Me₄Si.

ТХХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ ("Сорбполимер", Россия), элюент: бензол — этанол, 10:1. Для выделения индивидуальных соединений КХ использовали Kieselgel 60 (0,063-0,200 mm, Merck). Соединения обнаруживали обработкой 2% раствором серной кислоты в бутаноле-1 с последующим нагреванием при 200-300°C.

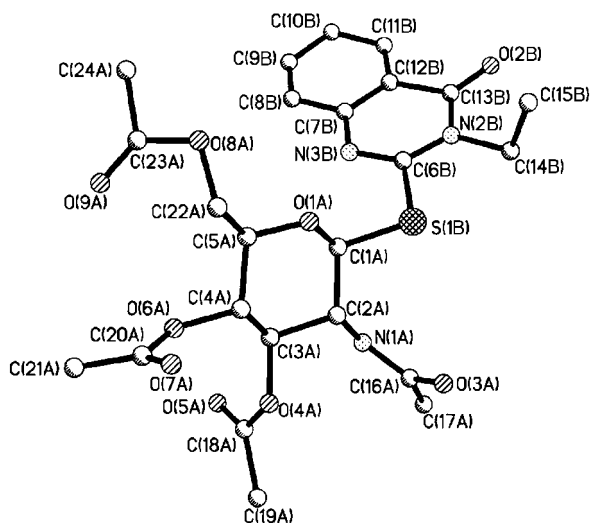


Рис. 4. Молекулярная структура гликозида 6.

Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Рентгеноструктурный анализ. Кристаллы 6 моноклинные, $C_{23}H_{29}N_3O_9S$, при $-109^\circ C$ $a = 13,373(3)$, $b = 9,865(1)$, $c = 20,749(4)$ Å, $\beta = 105,15(2)^\circ$, $V = 2642(2)$ Å³, $M_r = 535,56$, $Z = 4$; пространственная группа $P2_1$, $d_{\text{выч}} = 1,346$ г/см³, μ (MoK α) = 0,178 мм⁻¹, $F(000) = 1128$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 5202 отражений (4976 независимых, $R_{\text{int}}=0,033$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре “Siemens P3/PC” (MoK α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [13]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели “наездника” с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{Экв}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n=1,5$ для метильных групп и $n=1,2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0,110$ по 4880 отражениям ($R_1=0,048$ по 3812 отражениям с $F4\sigma$ (F), $S = 1,016$). Кристаллографические параметры, координаты атомов и геометрические параметры молекул депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 269767).

Общая методика гликозилирования в системе “твердое тело-органический растворитель”

К раствору 500 мг (1,37 ммоль) 2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозилхлорида 1 [14] в 15 мл ацетонитрила прибавляли 1,37 ммоль соответствующего гетероароматического соединения, 189 мг (1,37 ммоль) мелкоизмельченного безводного K_2CO_3 , 60 мг (0,274 ммоль) 15K5 и перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии гликозил-донора (ТСХ). Реакционную смесь фильтровали от твердого остатка, осадок промывали на фильтре ацетонитрилом (2x5 мл), растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из пропанола-2 (гликозид 6) или очищали КХ (элюент: бензол \leq бензол — пропанол — 2, 25:1, гликозиды 5 и 7). 2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- β -D-глюкопиранозилтио)-5-(этилсульфонил)-бензоксазол (5) — 463 мг (59%), аморфное вещество, $[\alpha]_{546}^{+30}$ (с 1,0; хлороформ); 2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- β -D-глюкопиранозилтио)-3-этилхиназолин-4(3H)-он (6) — 550 мг (75%); Т. пл. — $174-176^\circ C$ (с разл.), $[\alpha]_{546}^{+31}$ (с 1,0; хлороформ); 2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-

2-дезоксид- β -D-глюкопиранозилтио)-бензтиазол (7) — 455 мг (67%); Т. пл. — $163-165^\circ C$, $[\alpha]_{546}^{+29}$ (с 1,0; хлороформ).

3-N-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- β -D-глюкопиранозил)-бензтиазол-2-тион (11)

Способ А. Смесь 400 мг (1,09 ммоль) хлорида 1 и 464 мг (1,09 ммоль) ртутной соли бензотиазол-2-тиола 10 (получена обработкой 5 ммоль бензотиазол-2-тиола 2,5 ммоль ацетата ртути(II) в водном растворе карбоната натрия) в 15 мл ксилола кипятили при перемешивании до полной конверсии гликозил-донора (ТСХ). Растворитель упаривали на роторном испарителе, остаток растворяли в хлороформе, органический слой промывали 30%-ным водным раствором иодида калия, затем 5%-ным раствором карбоната натрия и водой. Органический слой отделяли и после осушения безводным сульфатом натрия удаляли при пониженном давлении. Целевой продукт выделяли КХ (элюент: бензол \leq бензол — пропанол-2, 25:1). Выход гликозида 11 — 152 мг (28%); Т. пл. — $218-220^\circ C$, $[\alpha]_{546}^{-6}$ (с 1,0; хлороформ).

Способ Б. 726 мг (2,01 ммоль) бромида ртути (II) суспендировали в 250 мл ксилола, удаляли 1/4 часть последнего при пониженном давлении, прибавляли 200 мг (0,4 ммоль) S- β -глюкозаминида 7 и кипятили до полной конверсии субстрата в превращении в N- β -гликозид 11 (ТСХ). Выделение продукта реакции проводили, как это описано выше. Выход соединения 11 — 43 мг (21%). Т.пл. — $217-219^\circ C$, $[\alpha]_{546}^{-6}$ (с 1,0; хлороформ).

Выводы

1. Глюкозаминилирование 5-этилсульфонил-бензоксазол-2-тиола, 2-меркапто-3-этилхиназолин-4-она, бензотиазол-2-тиола полным ацетатом α -D-глюкозаминилхлорида в условиях межфазного катализа (система “твердое тело-органический растворитель”) в присутствии 15K5 протекает региоселективно с образованием исключительно соответствующих S- β -гликозидов. Строение продуктов селективного гликозилирования доказано рентгеноструктурным анализом и ¹H-ЯМР-спектроскопией (с использованием синтезированных соединений-свидетелей).

2. Использование межфазного катализатора — краун-эфира позволяет сократить время процесса, увеличить выход целевых и исключить образование побочных продуктов (оксазолин 9).

3. Гликозилирование ртутной соли бензотиазол-2-тиола полным ацетатом α -D-глюкозаминилхлорида приводит к смеси S- β - и N- β -гликозидов.

Литература

1. Курьянов В.О., Земляков А.Е., Чупахина Т.А. и др. // Биоорг. химия. — 1998. — Т. 24, №4. — С. 319-320.
2. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // ХПС. — 2001. — №1. — С. 35-38.
3. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // Биоорг. химия. — 2001. — Т. 27, №6. — С. 385-389.
4. Чупахина Т.А., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // Биоорг. химия. — 2004. — Т. 30, №3. — С. 334-336.
5. Abdel-Rahman A.A.-H., El Ashry E.S.H., Schmidt R.R. // Carbohydr. Res. — 2002. — Vol. 337, №3. — P. 195-206.

6. *El din Awad O.M., Attia W.E., El Ashry E.S.H. // Carbohydr. Res. — 2004. — Vol. 339, №3. — P. 469-476.*
7. *Liu F., Austin D.J. // J. Org. Chem. — 2001. — №66. — P. 8643-8645.*
8. *Almerico A.M., Lauria A., Diana P. et al. // ARKIVOC. — 2000. — Vol. 1, Part 4. — P. 486-496.*
9. *Бовин Н.В., Зурабян С.Э., Хорлин А.Я. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1981. — №12. — С. 2806-2808*
10. *Патент США 5874548 // <http://patft.uspto.gov/netahtml/search-bool.html>.*
11. *Zinner H., Peseke K. // Chem. Ber. — 1965. — Vol. 98, №11. — P. 3508-3514.*
12. *Zefirov N.S., Palyulin V.A., Dashevskaya E.E. // J. Phys. Org. Chem. — 1990. — Vol. 3. — P. 147-154.*
13. *Sheldrick G.M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. — Rev.5.1. — 1998.*
14. *Хортон Д. / Методы исследования углеводов / Пер. с англ. Ред. А.Я.Хорлин. — М.: Мир, 1975. — С. 221-224.*

Надійшла до редакції 29.06.2005 р.