

УДК 547.455.623'233.1

МЕЖФАЗНЫЙ КАТАЛИЗ: СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2- И 4-КАРБОКСИФЕНИЛГЛИКОЗИДОВ N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНА

В.О.Курьянов, Т.А.Чупахина, С.А.Котляр*, В.Я.Чирва

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

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

Ключевые слова: межфазный катализ; краун-эфир; гликозилирование; перманганат калия; окисление; “спейсерные” гликозиды

Межфазное гликозилирование 2- и 4-гидроксibenзальдегидов 2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- α -D-глюкопиранозилхлоридом приводит к 2- и 4-формилфенил-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- β -D-глюкопиранозидам, *in situ* окисляющимся твердым перманганатом калия до соответствующих карбоксифенилгликозидов. 15-Краун-5 проявляет высокую каталитическую активность в последовательных межфазных процессах гликозилирования и окисления. Полученные “спейсерные” гликозиды гладко ацилируют β -аланин и триптамин.

THE INTERPHASE CATALYSIS: ONE-POT SYNTHESIS OF 2- AND 4-CARBOXYPHENYL GLYCOSIDES OF N-ACETYLGLUCOSAMINE

V.O.Kuryanov, T.A.Chupakhina, S.A.Kotlyar, V.Ya.Chirva

The interphase glycosilation of 2- and 4-hydroxybenzaldehydes by 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- α -D-glucopyranosyl chloride leads to 2- and 4-formylphenyl 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosides, which are *in situ* oxidizing by the solid potassium permanganate to the corresponding carboxyphenyl glycosides. 15-Crown-5 shows a high catalytic activity in the consecutive interphase processes of glycosilation and oxidation. The “spacer armed” glycosides obtained acylate smoothly β -alanine and tryptamine.

МІЖФАЗНИЙ КАТАЛІЗ: СПОСІБ ОТРИМАННЯ 2- І 4-КАРБОКСИФЕНІЛГЛІКОЗИДІВ N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМІНУ

В.О.Кур'янов, Т.О.Чупахіна, С.А.Котляр, В.Я.Чирва

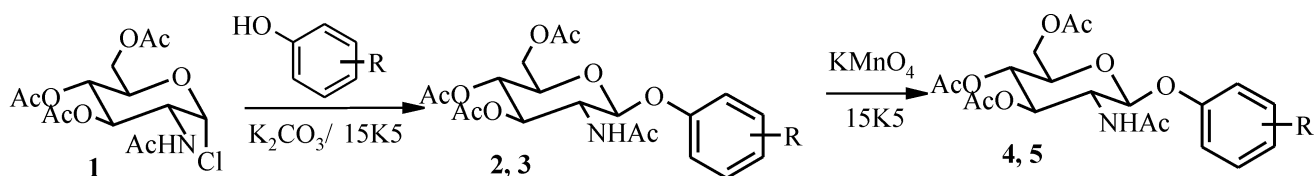
Міжфазне глікозилювання 2- і 4-гідроксibenзальдегідів 2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- α -D-глюкопіранозилхлоридом призводить до 2- і 4-формілфеніл-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- β -D-глюкопіранозидам, які легко та з добрими виходами окиснюються *in situ* твердим перманганатом калію до відповідних карбоксифенілглікозидів. 15-Краун-5 виявляє високу каталітичну активність у послідовних міжфазних процесях глікозилювання і окиснювання. Отримані “спейсерні” глікозиди гладко ацилюють β -аланін і триптамін.

Среди гликозидов нейтральных и аминоксахаров [1-8] “спейсерные” гликозиды (СГ), содержащие в агликонной части молекулы способную к трансформации функциональную группу, занимают особое место, находя применение как синтоны для конъюгации с биологически активными соединениями, полимерными матрицами, в твердофазном синтезе различных производных моно- и олигосахаридов [9-11]. Возможность избирательной модификации функциональных групп углеводного либо агликонного фрагментов в молекулах СГ обуславливает интерес к ним как скаффолдам в комбинаторной химии.

Для поиска новых либо модификации существующих способов синтеза СГ представляется целесообразным применение принципов межфазно-

го катализа [12-15], ранее успешно использованного нами в некоторых реакциях гликозилирования [16-19]. В настоящем сообщении обсуждается новый способ получения карбоксилсодержащих спейсерированных гликозидов N-ацетилглюкозамина и трансформация их в потенциально биологически активные молекулы.

Синтез карбоксифенилгликозидов N-ацетилглюкозамина проводится в четыре стадии [20] и заключается в последовательной обработке 2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- α -D-глюкопиранозилхлорида 1 метилсалицилатом в щелочной среде, выделении и дезацетилировании полученного гликозида, омылении сложного метилового эфира в агликонной части и реакетилировании кислоты до триацетата. Нами [21, 22]



2 R = 2-CHO

3 R = 4-CHO

4 R = 2-COOH

5 R = 4-COOH

Рис. 1. Схема синтеза гликозидов 2-5.

реакцией хлорида 1 с 2- и 4-гидроксибензальдегидами в межфазных условиях получены соответствующие формилфенилгликозиды 2, 3 и проведено их окисление раствором хромового ангидрида в серной кислоте (реактив Джонса) до 2- и 4-карбоксифенилгликозидов 4, 5. Хотя количество стадий процесса сокращено до двух, промежуточное выделение чистых альдегидов 2 и 3 необходимо.

Продолжая эти исследования, мы разработали способ синтеза кислот 4 и 5 в межфазных условиях ("твердое тело-органический растворитель"), согласно которому образующиеся из хлорида 1 альдегиды 2 и 3 *in situ* окисляются твердым KMnO_4 (рис. 1).

Стехиометрическое гликозилирование 2- и 4-гидроксибензальдегидов хлоридом 1 проводили в системе "твердый K_2CO_3 -ацетонитрил", используя, аналогично описанному нами ранее [16, 17], 4,5-кратный избыток основания и каталитические (20% по субстрату, Моль) количества 15-краун-5 (15K5). Полную конверсию гликозил-донора 1 в

соединениях 2, 3 контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ, система А). Последующее прибавление к полученной смеси пятикратного (в пересчете на хлорид 1, Моль) избытка твердого KMnO_4 за 2 ч интенсивного перемешивания также приводит к количественной конверсии (ТСХ) альдегидов 2 и 3 в кислоты 4 и 5, выделенные в чистом виде, с выходами 76 и 85%, соответственно. При использовании меньшего количества окислителя соединения 2 и 3 конвертируют не полностью. Таким образом, 15K5 проявляет и сохраняет высокую каталитическую активность в двух последовательно протекающих процессах (гликозилирования и окисления), а "отравление" катализатора либо его сорбция (капсулирование) неорганическими соединениями в условиях эксперимента не происходит.

Строение синтезированных кислот 4 и 5 установлено ^1H ЯМР спектроскопией (табл.) с использованием соединений-свидетелей. Уширенные синглеты с химическим сдвигом 12,63 и 12,73 м.д., соответственно (табл.), указывают на

Таблица

^1H ЯМР спектры синтезированных соединений 4, 5, 8-10

		Химические сдвиги (м.д) и КССВ (Гц)				
		4	5	8	9	10
Гликозидный остаток	H1 ($J_{1,2}$)	5,33д (8,4)	5,42д (8)	5,47д (8,4)	5,43д (8,1)	5,43д (8,4)
	H2 ($J_{2,3}$)	4,14м	4,09ддд (9,9)	4,23м	4,03ддд (9,9)	4,03ддд (9,9)
	H3 ($J_{3,4}$)	5,15дд (9,9)	5,44дд (9,9)	5,24дд (9,9)	5,22дд (9,9)	5,22дд (9,9)
	H4 ($J_{4,5}$)	4,93дд (9,6)	5,08дд (9,6)	4,97дд (9,6)	4,93дд (9,6)	4,94дд (9,6)
	H5 ($J_{5,6a}$, $J_{5,6b}$)	4,14м	3,91ддд (2,4; 5,4)	4,06м	4,19м	4,19м
	H6a,b (J_{gem})	4,14м	4,14дд	4,23дд (12)	4,23м	4,06м
	NHAc	1,76с	1,78с	1,82с	1,78с	1,78с
	OAc	1,93с	1,99с	2,01с	1,91с	2,03с
	NH ($J_{NH,2}$)	7,93д (9,3)	7,78д (8,4)	8,17д (9,6)	8,08д (9)	7,58д (8,1)
Агликон	Alk	-	-	2,54м	3,48м	2,58м
	CONH(CH ₂) ₂	-	-	7,89т	8,44т	8,51т
		7,09т	7,23д	7,49т	7,55д	-
		-	6,98д	7,95д	-	7,08д
	С _{индол} , NH _{индол}	-	-	-	-	6,98т
	COOH	12,68ус	12,63ус	12,24ус	12,19ус	-

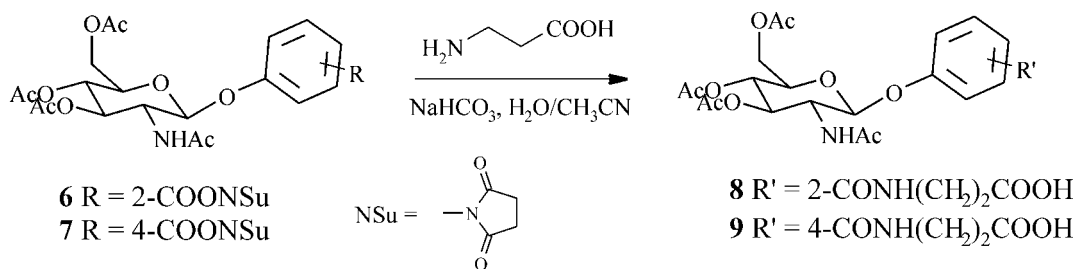


Рис. 2. Схема синтеза N-ациламинокислот 8 и 9.

наличие карбоксильной группы в соединениях 4 и 5. Установлено, что деструкция альдегидов 2 и 3 при межфазном окислении не происходит, что подтверждается как анализом (сопоставлением) сигналов O- и N-ацетильных групп и скелетных протонов, так и отсутствием на хроматограммах зон неидентифицированных (отличных от продуктов 4 и 5) соединений.

Кислоты 4 и 5 использованы нами для получения активированных эфиров 6 и 7, из которых синтезированы новые соединения — амиды 8-10 (рис. 2 и 3). Выбор β-аланина в качестве объекта ацилирования обусловлен нашим интересом к синтезу углеводов-аминокислотных производных [23], для ряда которых была установлена нейротропная активность [24, 25]. Триптамин был выбран как бифункциональный амин, амидное производное которого по атому азота боковой цепи могло быть подвергнуто дальнейшей модификации по индольному атому азота.

Эфиры 6 и 7 получали последовательной обработкой кислот 4, 5 N-гидроксисукцинимидом и дициклогексилкарбодиимидом в среде безводного ацетонитрила [26] и использовали, не выделяя из реакционной смеси. N-Ацилирование β-аланина эфирами 6 и 7 до целевых N-ациламинокислот 8 и 9 проводили по известному методу [23-26] “солевых защит”, заключающемся в ацилировании натриевой соли аминокислоты активированным эфиром. Такой подход позволяет исключить из процесса традиционную предварительную модификацию (защиту) карбоксильной группы аминокислоты до сложноэфирной [26].

Таким образом, сравнительно с применением бензиловых или трет-бутиловых эфиров аминаминокислот [26], процесс получения производных 8 и 9 сокращен нами на две стадии при хорошем (56 и 66%, соответственно) выходе целевых продуктов. Отметим, что хотя в условиях эксперимента в слабощелочной среде частичный гидролиз активированных эфиров (ТСХ, система Б) и наблюдается, омыление сложноэфирных ацетильных защитных групп не происходит.

Синтез амида 10 осуществляли конденсацией активированного эфира 7 с триптамином (рис. 3). Обнаружено, что конверсия эфира 7 в амид 10 происходит полностью без образования побочных продуктов. Выход соединения 10, выделенного колоночной хроматографией, составлял 78%, а его строение установлено с помощью ¹H ЯМР спектроскопии (табл.).

Синтез амида 10 осуществляли конденсацией активированного эфира 7 с триптамином (рис. 3). Обнаружено, что конверсия эфира 7 в амид 10 происходит полностью без образования побочных продуктов. Выход соединения 10, выделенного колоночной хроматографией, составлял 78%, а его строение установлено с помощью ¹H ЯМР спектроскопии (табл.).

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП-1, оптическое вращение при 20-22°C — на поляриметре Polamat-A (длина волны λ=546 нм); ¹H ЯМР спектры получали для растворов в DMSO-d₆ на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт — тетраметилсилан. ТСХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ (“Сорбполимер”, Россия) с использованием систем растворителей бензол — этанол 10:1 (А), бензол — этанол — уксусная кислота 100:10:1 (Б). Вещества обнаруживали обработкой 2% раствором серной кислоты в бутаноле-1 с последующим нагреванием при 200-300°C. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Ацетонитрил готовили, как описано в [27]. Использовали KMnO₄, ч.д.а. и N-гидроксисукцинимидом.

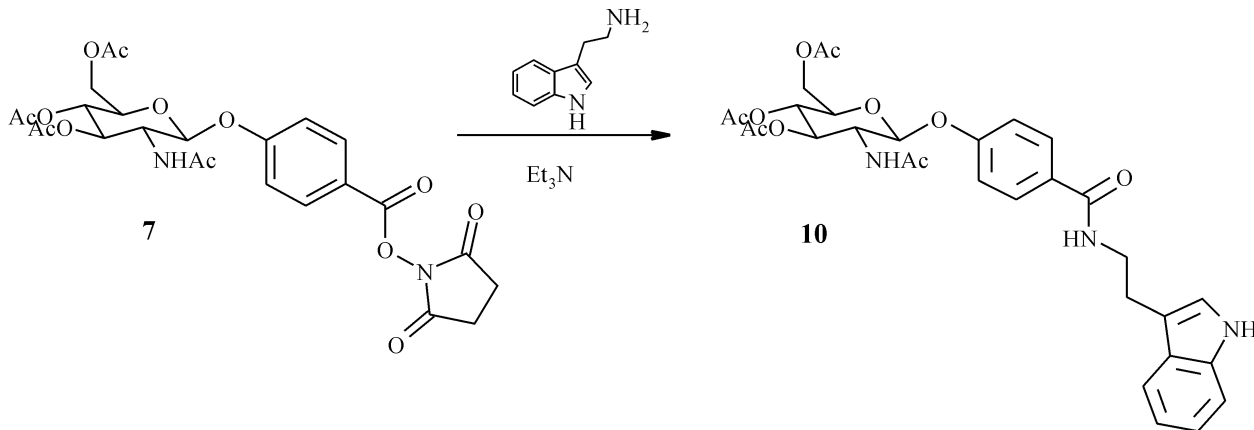


Рис. 3. Схема синтеза конъюгата 10.

имид (ACROS), N,N'-дициклогексилкарбодимид (Merck), β-аланин (Reanal), триптамин (Lancaster).

2-Карбоксифенил-2-ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид 4. К раствору 0,5 г (1,37 ммоль) свежеприготовленного хлорида 1 [28] в 15 мл сухого ацетонитрила прибавляли 0,167 г (1,37 ммоль) салицилового альдегида, 0,85 г (6,17 ммоль) мелкоизмельченного безводного K₂CO₃, 0,054 г (0,274 ммоль) 15K5 и интенсивно перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии хлорида 1 (11 ч, ТСХ). В реакционную смесь вносили 1,08 г (6,85 ммоль) кристаллического мелко растертого KMnO₄, интенсивное перемешивание продолжали до полной конверсии (2 ч, ТСХ) 2-формилфенилгликозида 2. Суспензию разбавляли 30 мл хлороформа, обрабатывали 50 мл 30%-ного водного раствора щавелевой кислоты, полученную смесь перемешивали до полного растворения неорганических солей. Отделяли органический слой, водный экстрагировали хлороформом (3x15 мл). Объединенный экстракт промывали водой (2x15 мл), отделяли, сушили безводным Na₂SO₄. Фильтровали, фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали добавлением 10 мл сухого эфира и получали 0,49 г (76%) кислоты 4, Т.пл. — 128-129°C (эфир), [α]₅₄₆ -34° (с 1,0; хлороформ). Лит. данные [16]: Т.пл. — 139-140 (ледяная уксусная кислота или этилацетат-эфир); [17, 18]: 127-129°C (эфир), [α]₅₄₆ -35° (с 1,0; хлороформ).

4-Карбоксифенил-2-ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид 5. Получали аналогично описанному выше для соединения 4 из 0,5 г (1,37 ммоль) хлорида 1. Выход — 0,54 г (85%), Т.пл. — 227-228°C, [α]₅₄₆ -8° (с 1,0; DMSO). Лит. данные [17, 18]: Т.пл. — 225-228°C, [α]₅₄₆ -9° (с 1,0; DMSO).

N-[2-(2-ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозилокси)-бензоил]-β-аланин 8. К раствору 0,5 г (1,07 ммоль) кислоты 4 в 20 мл безводного ацетонитрила последовательно прибавляли 0,135 г (1,18 ммоль) N-гидроксисукцинимид и 0,242 г (1,18 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодимид. Перемешивали в течение 3 ч до полной конверсии субстрата (ТСХ, система Б). Образовавшийся осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, промывали на фильтре ацетонитрилом (2x10 мл). Фильтрат, содержащий активированный эфир кислоты 4, смешивали со свежеприготовленной (из 0,096 г (1,07 ммоль) аминокислоты и 0,18 г (2,14 ммоль) NaHCO₃) натриевой солью β-аланина. Реакционную смесь интенсивно перемешивали до полной конверсии эфира кислоты 4 (5-6 ч, ТСХ, система Б). Растворитель

удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли 15 мл воды, раствор подкисляли 1 н. раствором HCl до pH 3. Образовавшуюся кислоту 4 экстрагировали хлороформом (3x15 мл), объединенный экстракт сушили безводным Na₂SO₄. Отфильтровывали от осушителя, фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. Выделенный твердый остаток кристаллизовали из пропанола-2. Выход соединения 8 составил 0,3 г (56%); Т.пл. — 103-105°C, [α]₅₄₆ -35,4° (с 1,0; хлороформ).

N-[4-(2-ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозилокси)-бензоил]-β-аланин 9. Получали аналогично описанному выше для соединения 8, из 0,5 г (1,07 ммоль) кислоты 5 и 0,096 г (1,07 ммоль) β-аланина. Получали 0,38 г соединения 9 (66%); Т.пл. — 208-211°C, [α]₅₄₆ -14,6° (с 1,0; хлороформ).

N-2'-[4-(2-ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозилокси)-бензоил]-триптамин 10. К активированному эфиру 7, полученному из 0,5 г (1,07) кислоты 5 (аналогично описанному выше для соединения 8) прибавляли 0,172 г (1,07 ммоль) триптамина и 0,163 мкл (1,18 ммоль) триэтиламина. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч до окончания конденсации (ТСХ, система А). Растворитель удаляли при пониженном давлении, целевой продукт выделяли колоночной хроматографией, элюируя бензол → бензол — пропанол-2, 10:1. Выход амида 10 составил 0,65 г (78%); Т.пл. — 228-230°C, [α]₅₄₆ -4° (с 1,0; DMSO).

Выводы

1. В присутствии каталитических количеств 15-краун-5 межфазное гликозилирование 2- и 4-гидроксibenзальдегидов 2-ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозилхлоридом и последующее окисление образующихся *in situ* формилфенилгликозидов KMnO₄ позволяют получить целевые “спейсерированные” 2- и 4-карбоксифенилгликозиды в одну стадию и увеличить их выход.

2. Межфазный катализатор — 15-краун-5 проявляет и сохраняет высокую каталитическую активность в последовательно протекающих (“твердое тело-органический растворитель”) процессах гликозилирования и окисления.

3. Предложенный метод может быть распространен и на другие гликозиды N-ацетилглюкозамина, содержащие карбонильную группу в ароматическом ядре.

4. На примере ацилирования β-аланина и триптамина показана возможность конъюгации полученных “спейсерированных” гликозидов с аминокислотами и первичными аминами.

Литература

1. Цветков Ю.Е., Бакиновский Л.В., Кочетков Н.К. // *Биоорганическая химия*. — 1986. — Т. 12, №8. — С. 1144-1146.
2. Lefrancier P., Derrien M., Ledertan I. et al. // *Int. J. Peptide Protein Res.* — 1978. — Vol. 11. — P. 289-296.
3. Кочетков Н.К., Дмитриев Б.А., Черняк А.Я. // *Биоорганическая химия*. — 1977. — Т. 3, №6. — С. 752-756.

4. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Сидорова Е.А. и др. // *Химия природн. соедин.* — 1997. — №5. — С. 724-730.
5. Ovchinnikova T.V., Ter-Grigoryan A.G., Pazyulina G.V. et al. // *Rus. J. of Bioorg. Chem.* — 1997. — Vol. 23, №1. — P. 55-68.
6. Hao Cheng, Xianhua Cao, Ming Xian et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48. — P. 645-652.
7. Chowdhury A. R., Siriwardena A., Boons G.-J. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43. — P. 7805-7807.
8. Jacquinet J.-C., Paulsen H. // *Tetrahedron Lett.* — 1981. — Vol. 22, №15. — P. 1387-1390.
9. Schweizer F., Hindsgaul O. // *Current Opinion in Chem. Biol.* — 1999. — Vol. 3. — P. 291-298.
10. Khersonsky S.M., Ho Ch.M., Garcia M.-anne F. et al. // *Current Topics in Med. Chem.* — 2003. — №3. — P. 617-643.
11. Gruner S.A.W., Locardi E., Lohof E. et al. // *Chem Rev.* — 2002. — Vol. 102. — P. 491-514.
12. Яновская Л.А., Юфит С.С. *Органический синтез в двухфазных системах.* — М.: Химия, 1982. — 185 с.
13. Юфит С.С. *Механизм межфазного катализа / Ред. Э.П.Серебряков.* — М.: Наука, 1984. — 264 с.
14. Вебер В., Гокель Г. *Межфазный катализ в органическом синтезе.* — М.: Мир, 1980. — 327 с.
15. Демлов Э., Демлов З. *Межфазный катализ: Пер. с англ. / Ред. Л.А.Яновская.* — М.: Мир, 1987. — 485 с.
16. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *Биоорг. хим.* — 2001. — Т. 27, №6. — С. 385-389.
17. Чупахина Т.А., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // *Биоорг. хим.* — 2004. — Т. 30, №3. — С. 334-336.
18. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *Биоорг. хим.* — 2005. — Т. 31, №5. — С. 511-518.
19. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *ЖОФХ.* — 2006. — Т. 4, вип. 2 (14). — С. 37-41.
20. Strachan R.G., Ruyle W.V., Shen T.Y. et al. // *J. Org. Chem.* — 1966. — Vol. 31, №2. — P. 507-509.
21. Чупахина Т.А., Курьянов В.О. // *Ученые записки Таврического национального университета.* — 2005. — Т. 18 (58), №2. — С. 120-124.
22. Пат. 9082 (2005). Україна // Б.В. — 2005. — №9.
23. Кур'янов В.О., Чупахіна Т.О., Чирва В.Я. Тез. доп. XIX Укр. конф. з орг. хім., 10-14 вер. 2001 р. — Львів, 2001. — 239 с.
24. Раваева М.Ю., Коренюк И.И., Гамма Т.В. и др. // *Ученые записки Таврического национального университета.* — 2003. — Т. 16 (55), №2. — С. 215-222.
25. Раваева М.Ю., Коренюк И.И., Курьянов В.О. и др. // *Ученые записки Таврического национального университета.* — 2005. — Т. 18 (57), №1. — С. 167-173.
26. Гершкович А.А., Киберев В.К. *Химический синтез пептидов.* — К.: Наукова думка, 1992. — С. 81-83.
27. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография / Пер. с англ.* — М.: Мир, 1976. — С. 275-306.
28. Хортон Д. *Методы исследования углеводов: Пер. с англ. / Ред. А.Я.Хорлин.* — М.: Мир, 1975. — С. 221-224.

Надійшла до редакції 06.07.2006 р.