

КАТАЛИЗИРУЕМОЕ КРАУН-ЭФИРАМИ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В ПЕРАЦЕТАТЕ α -ГЛЮКОЗАМИНИЛХЛОРИДА

Чупахина Т. А., Курьянов В. О., кандидат химических наук

Межфазный катализ (МФК) с использованием в качестве катализаторов четвертичных аммонийных солей широко применяется в синтетической химии углеводов [1]. В тоже время краун-эфиры используются в углеводных синтезах эпизодически. В реакциях нуклеофильного замещения по аномерному центру моносахаридов, относящихся к числу наиболее важных химических превращений углеводов, краун-эфиры использовались несоизмеримо редко по сравнению с возможными синтетическими выгодами. В частности, было показано, что реакция гликозилирования спиртов ацетобромглюкозой по Кенигсу-Кнорру в присутствии дибензо-18-краун-6 протекает в гомогенных условиях чрезвычайно быстро и стереоселективно [2]. Другой вариант гликозилирования представляет собой алкилирование сахаров со свободным полуацетальным гидроксилом системами алкилгалогенид – КОН – краун-эфир [3] или алкилсульфонат – NaH – краун-эфир [4,5]. Из других реакций по гликозидному центру, катализируемых краун-эфирами, следует отметить получение изотиоционата из гликозилбромидов под действием роданида калия [6].

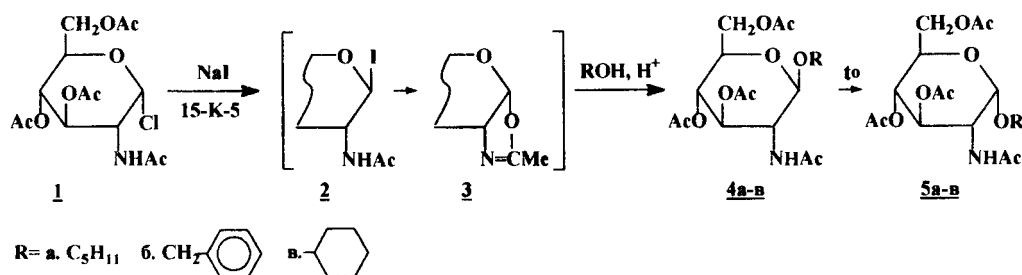
В качестве объекта для изучения реакций нуклеофильного замещения в присутствии краун-эфиров нами был выбран сполна ацетилованный α -глюкозаминилхлорид **1** [7], являющийся самой легкодоступной и широко используемой гликозилгалогенозой в ряду 2-аминосахаров.

Синтез O-гликозидов

Ранее в лаборатории авторов хлорид **1** использовался для синтеза O-гликозидов N-ацетилглюкозамина по Земплону-Гельфериху [8] или в присутствии иодида ртути(II) [9]. Добавление краун-эфира в реакционную смесь, состоящую из гликозил-донора, спирта и HgI₂, в противоположность [2] положительно не повлияло на ход реакции. В тоже время установлено образование гликозидов N-ацетилглюкозамина из хлорида **1** под действием безводного иодида натрия и 15-краун-5. Предпосылкой таких условий проведения реакции послужило предположение, что образующийся *in situ* гликозилиодид **2** должен обладать высокой реакционной способностью [10]. Теоретически с соединением **2** даже в отсутствие акцепторов галогенводородов могут протекать две конкурирующие реакции: образование оксазолина **3**, из-за соучастия ацетамидной группы при C-2, и гликозилирование спирта, приводящее к *cis*-гликозиду **5**.

В эксперименте при взаимодействии гликозил-донора **1** со спиртами при комнатной температуре преобладающей оказалась первая реакция. В реакционной смеси как на начальной стадии процесса, так и практически до его полного завершения по данным ТСХ наблюдалось присутствие оксазолина **3**, который из-за наличия в растворе галогенводородов раскрывался в β -гликозиды **4a-b**. Образование

α -аномера было зафиксировано только для циклогексанола, что связано с процессом аномеризации в кислой среде, а не с протеканием прямого гликозилирования.

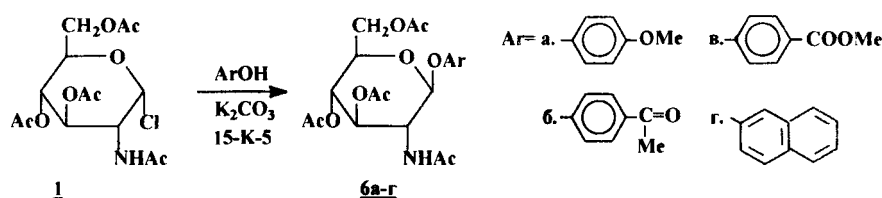


Реакции в кипящем дихлорэтаноидут аналогично. Гликозилирование пентанола-1 и бензилового спирта приводит к смеси аномеров **4а,б** и **5а,б**, а получение только α -циклогексилгликозида **5в** связано с легкой аномеризацией его β -аномера.

Строение гликозидов **4а-в** и **5а-в** доказано сравнением с заведомыми образцами.

Синтез O-арилгликозидов

Метод МФК при катализе четвертичными аммониевыми солями широко используется для получения арилгликозидов нейтральных [11,12] и аминсахаров [13,14]. Нами было показано, что в присутствии 15-краун-5 гликозилирование фенолов хлоридом **1** в ацетонитриле проходит за 24-48 ч в очень мягких условиях (комнатная температура, основание - твердый карбонат калия). В реакцию вступают фенолы как с электрондонорными, так и электроакцепторными заместителями. При этом образуются только β -арилгликозиды **6а-г**. Их строение подтверждено ¹H-ЯМР-спектрами, в которых наряду с сигналами протонов углеводного остатка присутствуют сигналы ароматических протонов (см. «Экспериментальную часть»). Дублеты аномерных протонов с δ 5,15-5,44 м.д. и КССВ 8-9 Гц свидетельствуют о 1,2-*транс*-конфигурации гликозидного центра.



Простота синтеза, возможность выделения кристаллизацией чистых целевых продуктов с хорошими выходами (53-85%) делает этот метод перспективным для препаративного получения арилгликозидов N-ацетилглюкозамина.

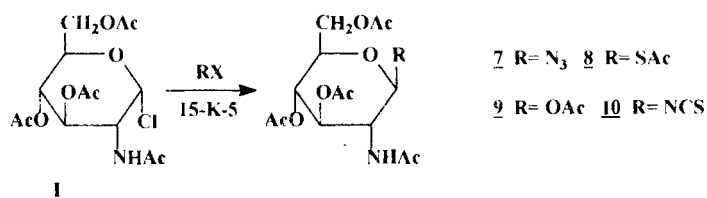
Другие реакции замещения.

Одним из классических подходов к получению гликозиламинов является синтез гликозилазидов с последующим восстановлением. Замещение в гликозилгалогенозах проводили высоко реакционноспособным, но взрывоопасным азидом серебра [15,16], азидом натрия в различных растворителях [16]. В случае N-ацетилглюкозамина наилучший выход (80%) был получен при действии азидом ли-

тия в ДМФА [16]. Хорошие результаты дало замещение азидом натрия в присутствии гидросульфата тетрабутиламмония [14].

При проведении реакции хлорида **1** с азидом натрия в присутствии 20 моль % 15-краун-5 соответствующий β -гликозилазид **7** был получен через 2-3 ч с выходами близкими к количественному. Лучшие результаты достигались при использовании в качестве растворителя ацетонитрила или нитрометана. Из ^1H -ЯМР-спектра азида **7** однозначно следует β -конфигурация гликозидного центра (однопротонный дублет с δ 4,78 м.д. и КССВ 9 Гц).

Традиционный путь синтез 1-тио-N-ацетилглюкозамина и его производных заключается в замещении атома галогена по С-1 действием тиоацетата калия в ацетоне, что обеспечивало выходы β -тиоацетата свыше 50% [17]. В частности, этот способ применен для получения 1-тио-N-ацетилмурамовой кислоты и соответственно 1-тио-N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамина [18]. В нашем эксперименте действием тиоацетата калия совместно с 15-краун-5 на хлорид **1** был синтезирован перацетат 1-тио-N-ацетилглюкозамина **8** с выходом 63%. *Транс*-конфигурация аномерного центра доказывается наличием в его ^1H -ЯМР-спектре сигнала с δ 5,14 м.д. и КССВ 8,5 Гц.



Аналогично соединению **8** при взаимодействии хлорида **1** с ацетатом натрия и краун-эфиром в нитрометане образуется соответствующий β -1-O-ацетат **9**. Подобные β -ацетаты широко используются в синтетической химии углеводов и ранее, в частности, их получали действием ацетата ртути(II) на гликозилхлорид [19]. В ^1H -ЯМР-спектре соединения **9** присутствует дублет аномерного протона с δ 5,70 м.д. и КССВ 8,5 Гц, что подтверждает β -конфигурацию гликозилацетата.

Лучшие способы получения β -глюкозаминилизотиоционата **10** заключаются в обработке хлорида **1** избытком роданида аммония в ацетонитриле [20] или роданида калия в присутствии катализаторов МФК [21]. При этом выход соединения **10** составил 63% и 66% соответственно. Подобные результаты нами были получены при использовании эквивалентного количества роданида калия с 20 моль % 15-краун-5. Присутствие в ^1H -ЯМР-спектре дублета с δ 5,28 м.д. и КССВ 9 Гц свидетельствует о *транс*-конфигурации протона у С-1.

Таким образом использование краун-эфиров в реакциях нуклеофильного замещения по гликозидному центру перацетата α -глюкозаминилхлорида позволило не только упростить известные методики, но и разработать новые подходы к синтезу *O*-алкил- и *O*-арилгликозидов N-ацетилглюкозамина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на приборе ПТП, оптическое вращение при 20-22 °С – на поляриметре Polamat-A. ¹H-ЯМР-спектры получены на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт - Me₄Si (растворитель – С²HCl₃). Приведены химические сдвиги (м.д., δ-шкала) и константы спин-спинового взаимодействия (*J*, Гц). ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60-F₂₅₄ (Merck) в системе растворителей: хлороформ – этилацетат – пропанол-2, 25:5:1. Вещества обнаруживали 5% раствором серной кислоты в бутаноле-1 при нагревании до 200-300 °С. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Merck 240-400 меш. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Общая методика синтеза *O*-гликозидов перацетилглюкозамина.

К раствору 500 мг (1,4 ммоль) 2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозилхлорида (**1**) в 15 мл дихлорэтана добавили эквимолярное количество спирта, безводного иодида натрия, а также 20 моль % 15-краун-5 и перемешивали при комнатной температуре или при 85-90 °С до полного исчезновения гликозил-донора (24-48 час при комнатной температуре и 30-45 мин в кипящем дихлорэтаноле). Затем реакционную смесь разбавили 25 мл хлороформа, последовательно промыли 5% раствором тиосульфата натрия и водой. Органический слой отделили, сушили безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель отогнали при пониженном давлении. Целевые продукты выделили кристаллизацией. Выходы гликозидов составили 56-78%. Были получены:

*Пентил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид* (**4а**); т. пл. 149-150 °С, [α]₅₄₆ -35° (с 1,0; хлороформ).

*Бензил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид* (**4б**); т. пл. 168-170 °С, [α]₅₄₆ -63° (с 1,0; хлороформ).

*Циклогексил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид* (**4в**); т. пл. 178 °С, [α]₅₄₆ -18° (с 0,77; хлороформ).

*Пентил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид* (**5а**); стеклообразный продукт, [α]₅₄₆ +102° (с 1,0; хлороформ).

*Бензил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид* (**5б**); т. пл. 115 °С, [α]₅₄₆ +120° (с 1,0; хлороформ).

*Циклогексил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид* (**5в**); стеклообразный продукт, [α]₅₄₆ +95° (с 1,6; хлороформ).

Общая методика синтеза *O*-арилгликозидов перацетилглюкозамина.

К раствору 300 мг (0,82 ммоль) хлорида **1** в 10 мл ацетонитрила добавили эквимолярное количество фенола, безводного мелкоизмельченного карбоната калия (81 мг), а также 36 мг (20 моль %) 15-краун-5 и перемешивали при комнатной температуре до полного исчезновения гликозил-донора (контроль ТСХ). Затем реакционную смесь разбавили 20 мл хлороформа, профильтровали, растворитель отогнали при пониженном давлении. Арилгликозиды выделили кристаллизацией из изопропилового спирта. Выходы гликозидов составили 53-85%. Были синтезированы:

n-Метоксифенил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-*D*-глюкопиранозид (**6a**); т. пл. 191-192 °С. Лит. данные [13]: т. пл. 195,8-196,4 °С. ¹H-ЯМР: 1,97с, 2,04с, 2,06с, 2,08с (12 Н, NAc и 3 OAc), 3,77с (3Н, OMe), 3,81ддд (1Н, *H*-5), 4,09ддд (1Н, *H*-2, *J*_{2,3} 10), 4,15дд и 4,30дд (2Н, *H*-6a, *H*-6b, *J*_{5,6a} 2,5 Гц, *J*_{5,6b} 5,5, *J*_{6a,6b} 12), 5,14дд (1Н, *H*-4, *J*_{4,5} 10), 5,15д (1Н, *H*-1, *J*_{1,2} 9), 5,40дд (1Н, *H*-3, *J*_{3,4} 10), 5,79д (1Н, NH, *J*_{2,NH} 9), 6,81д и 6,23д (4Н, СН-аром.).

n-Ацетофенил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-*D*-глюкопиранозид (**6b**); т. пл. 213 °С. Лит. данные [22]: т. пл. 219-220 °С. ¹H-ЯМР: 1,95с, 2,07с, 2,08с (6Н) (12 Н, NAc и 3 OAc), 2,53с (3Н, MeCO), 3,94ддд (1Н, *H*-5), 4,15ддд (1Н, *H*-2, *J*_{2,3} 10), 4,17дд и 4,29дд (2Н, *H*-6a, *H*-6b, *J*_{5,6a} 2,5 Гц, *J*_{5,6b} 5,5, *J*_{6a,6b} 12), 5,15дд (1Н, *H*-4, *J*_{4,5} 10), 5,44д (1Н, *H*-1, *J*_{1,2} 8), 5,46дд (1Н, *H*-3, *J*_{3,4} 10), 5,87д (1Н, NH, *J*_{2,NH} 9), 7,03д и 7,91д (4Н, СН-аром.).

n-Метоксикарбонилфенил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-*D*-глюкопиранозид (**6в**); т. пл. 195 °С ¹H-ЯМР: 1,94с, 2,06с, 2,08с (6Н) (12 Н, NAc и 3 OAc), 3,89с (3Н, COOMe), 3,95ддд (1Н, *H*-5), 4,14ддд (1Н, *H*-2, *J*_{2,3} 10), 4,16дд и 4,28дд (2Н, *H*-6a, *H*-6b, *J*_{5,6a} 2,5 Гц, *J*_{5,6b} 5,5, *J*_{6a,6b} 12), 5,14дд (1Н, *H*-4, *J*_{4,5} 9,5), 5,40д (1Н, *H*-1, *J*_{1,2} 8), 5,42дд (1Н, *H*-3, *J*_{3,4} 10), 5,81д (1Н, NH, *J*_{2,NH} 8,5), 7,01д и 7,97д (4Н, СН-аром.).

(Нафтил-2)-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-*D*-глюкопиранозид (**6г**); т. пл. 217-218 °С. Лит. данные [13]: т. пл. 220,1-220,5 °С. ¹H-ЯМР: 1,95с, 2,06с, 2,08с (6Н) (12 Н, NAc и 3 OAc), 3,94ддд (1Н, *H*-5), 4,20ддд (1Н, *H*-2, *J*_{2,3} 10), 4,19дд и 4,30дд (2Н, *H*-6a, *H*-6b, *J*_{5,6a} 2,5 Гц, *J*_{5,6b} 5,5, *J*_{6a,6b} 12), 5,16дд (1Н, *H*-4, *J*_{4,5} 10), 5,40д (1Н, *H*-1, *J*_{1,2} 8), 5,45дд (1Н, *H*-3, *J*_{3,4} 9), 5,82д (1Н, NH, *J*_{2,NH} 8,5), 7,19дд, 7,33д, 7,38т, 7,46т, и 7,75м (7Н, СН-аром.).

2-Ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-*D*-глюкопиранозилазид (7**).**

Смесь 1,0 г (2,73 ммоль) хлорида **1**, 178 мг (2,73 ммоль) азида натрия и 110 мкл (0,55 ммоль) 15-краун-5 в 15 мл нитрометана перемешивали при комнатной температуре до полного исчезновения гликозил-донора (контроль ТСХ). Затем реакционную смесь упарили, разбавили 50 мл хлороформа, отфильтровали соли, растворитель отогнали при пониженном давлении. Кристаллизацией из эфира и изопропилового спирта получили 1,0 г (98%) азида **7**; т. пл. 168 °С. Лит. данные [16]: т. пл. 170-171 °С. ¹H-ЯМР: 1,99с, 2,04с (6Н), 2,11с (12 Н, NAc и 3 OAc), 3,81ддд (1Н, *H*-5), 3,93ддд (1Н, *H*-2, *J*_{2,3} 10),

4,17дд и 4,28дд (2Н, *H-6a*, *H-6b*, $J_{5,6a}$ 2,5 Гц, $J_{5,6b}$ 5, $J_{6a,6b}$ 12,5), 4,78д (1Н, *H-1*, $J_{1,2}$ 9), 5,11дд (1Н, *H-4*, $J_{4,5}$ 9,5), 5,27дд (1Н, *H-3*, $J_{3,4}$ 10), 5,82д (1Н, NH, $J_{2,NH}$ 9).

2-Ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-1-*S*-ацетил-2-дезоксид-1-тио-β-D-глюкопираноза (8).

Взаимодействием 200 мг (0,55 ммоль) хлорида **1** с 64 мг (0,55 ммоль) тиацетата калия и 24 мг 15-краун-5 (0,11 ммоль) в 5 мл нитрометана по вышеописанной методике с последующей кристаллизацией из эфира синтезировали 140 мг (63%) 1-*S*-ацетата **8**; т. пл. 195-196 °С. Лит. данные [17]: т. пл. 199-200 °С. ¹H-ЯМР: 1,93с, 2,05с (6Н), 2,09с (12 Н, NAc и 3 OAc), 2,38с (3Н, SAc), 3,82ддд (1Н, *H-5*), 4,10дд и 4,25дд (2Н, *H-6a*, *H-6b*, $J_{5,6a}$ 2,5 Гц, $J_{5,6b}$ 4, $J_{6a,6b}$ 12), 4,36ддд (1Н, *H-2*, $J_{2,3}$ 9,5), 5,13дд (1Н, *H-4*, $J_{4,5}$ 9,5), 5,14д (1Н, *H-1*, $J_{1,2}$ 9), 5,16дд (1Н, *H-3*, $J_{3,4}$ 9,5), 5,82д (1Н, NH, $J_{2,NH}$ 9,5).

2-Ацетамидо-1,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопираноза (9).

Из 300 мг (0,82 ммоль) хлорида **1**, 66 мг (0,82 ммоль) безводного ацетата натрия и 36 мг (0,16 ммоль) 15-краун-5 в 10 мл нитрометана по методике синтеза соединения **7** получили 185 мг (61%) ацетата **9**; т. пл. 176-177 °С. ¹H-ЯМР: 1,94с, 2,05с (6Н), 2,12с, 2,16с (15 Н, NAc и 4 OAc), 3,81ддд (1Н, *H-5*), 4,13дд и 4,27дд (2Н, *H-6a*, *H-6b*, $J_{5,6a}$ 2,5 Гц, $J_{5,6b}$ 4,5, $J_{6a,6b}$ 12,5), 4,32ддд (1Н, *H-2*, $J_{2,3}$ 10), 5,16м (2Н, *H-3*, *H-4*, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9,5), 5,65д (1Н, NH, $J_{2,NH}$ 10), 5,70д (1Н, *H-1*, $J_{1,2}$ 8,5).

2-Ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозилизотиоцианат (10).

Аналогично соединению **7** из 300 мг (0,82 ммоль) хлорида **1**, 84 мг (0,82 ммоль) безводного роданида калия и 36 мг (0,16 ммоль) 15-краун-5 в 5 мл сухого диоксана синтезировали 205 мг (64%) изотиоцианата **10**; т. пл. 157-159 °С. Лит. данные [20]: т. пл. 157-160 °С. ¹H-ЯМР: 2,02с, 2,03с, 2,06с, 2,11с (12 Н, NAc и 3 OAc), 3,80ддд (1Н, *H-5*), 4,05ддд (1Н, *H-2*, $J_{2,3}$ 9,5), 4,14дд и 4,24дд (2Н, *H-6a*, *H-6b*, $J_{5,6a}$ 2,5 Гц, $J_{5,6b}$ 4,5, $J_{6a,6b}$ 12,5), 5,09дд (1Н, *H-4*, $J_{4,5}$ 9,5), 5,28д (1Н, *H-1*, $J_{1,2}$ 9), 5,34дд (1Н, *H-3*, $J_{3,4}$ 9,5), 6,10д (1Н, NH, $J_{2,NH}$ 8,5).

Литература.

1. Жданов Ю.А., Алексеев Ю.Е. // Журнал ВХО.-1986.-Т.31.-№2.-С.188-195
2. Knöchel A., Rudolph G., Thiem J. // Tetrahedron Lett.-1974.-№6.-P.551-552
3. Bessodes M., Shamsazar J., Antonanis K. // Synthesis.-1988.-№7.-P.560-562
4. Schmidt R.R., Reichvath L.M., Moering U. // Tetrahedron Lett.-1980.-V.21.-№37.-P.3561-3564
5. Lubineau A., Bienayme H., Le Gallic J. // J. Chem. Soc. Chem. Commun.-1989.-№24.-P.1918-1919
6. Климов Е.М., Демченко А.В., Малышева Н.Н. // Докл. АН (Россия).-1993.-Т.331.-№1.-С.53-55
7. Хортон Д. // Методы исследования углеводов; Ред. А.Я. Хорлин.- М.: Мир, 1975.-С.221-224
8. Курьянов В.О., Земляков А.Е., Чирва В.Я. // Укр. хим. журн.-1994.-Т.60.-№ 12.-С.858-861
9. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чирва В.Я. // Химия природ. соедин.-1996.-№3.-С.367-371

10. Kronzer F.Y., Schuech C. // Carbohydr. Res.-1974.-V.34.-№1.-P.71-78
11. Dess D., Klein H.R., Weinberg D.V., Kaufman R.J., Sidhu R.S. // Synthesis (BRD).-1981.-№11.-P.883-885
12. Klein H.R., Weinberg D.V., Kaufman R.J., Sidhu R.S. // Carbohydr. Res.-1985.-V.142.-№2.-P.333-337
13. Roy R., Tropper F. // Synth. Commun.-1990.-V.20.-№14.-P.2097-2102
14. Roy R., Tropper F.D., Romanowska A., Letellier M., Cousinev L., Meunier S.J., Boratynski J. // Glycoconjugate J.-1991.-V.8.-№2.-75-81
15. Bertho A., Revesz A. // Liebegs Ann. Chem.-1953.-B.581.-№3.-S.161-167
16. Paul B., Korytnyk W. // Carbohydr. Res.-1978.-V.67.-№2.-P.457-468
17. Horton D., Wolfrom M.L. // J. Org. Chem.-1962.-V.27.-№5.-P.1794-1800
18. Hasegawa A., Hioki Y., Kiso M., Okumura H., Azuma I. // J. Carbohydr. Chem.-1982-83.-V.1.-№3.-P.317-323
19. Hasegawa A., Ozaki M., Goh Y., Kiso M., Azuma I. // Carbohydr. Res.-1982.-V.100.-P.235-245
20. Абашев Ю.П., Андропова Т.М., Зурабян С.Э., Малькова В.П., Сорокина И.Б., Хорлин А.Я. // Био-орган. химия.-1984.-Т.10.-№1.-С.18-24
21. Camarasa M.J., Fernandez R.P., Garsia-Lopez M.T., De Las Heras F.G., Mendez-Castrillon P.P., Ana S.F. // Synthesis (BRD).-1984.-№6.-P.509-510
22. Leaback D.H., Walker P.G. // J. Chem. Soc.-1957.-№12.-P.4754-4760.