

УДК 547.455.623'233.1

СИНТЕЗ И СТРУКТУРА ГЛЮКОЗАМИНИДОВ С ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИМИ АГЛИКОНАМИ

Курьянов В.О.

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: vladimir@tnu.crimea.ua*

В обзоре обобщены результаты исследования гликозилирования гетероциклических соединений, склонных к тиол-тионной, либо амидо-имидольной таутомерии, α -D-глюкозаминилхлоридом в условиях межфазного катализа. Обсуждены подходы к установлению строения синтезированных соединений. Показано, что тиолсодержащие оксадиазолы, триазолы, тиadiaзолы образуют смесь S- и N-региоизомеров. Бензанелированные 2-меркаптооксазолы, тиазолы, имидазолы и меркаптохиназолин реагируют с образованием исключительно S- β -глюкозаминидов. Триазол-3-оны, бензоксазол- и бензтиазол-2-оны, а также индолин-2-оны трансформируются в соответствующие N- β -глюкозаминиды. **Ключевые слова:** глюкозаминиды, межфазный катализ, тиол-тионные таутомеры, амидо-имидольные таутомеры, рентгеноструктурный анализ.

Молекулярный дизайн аналогов нуклеозидов как потенциальных противовирусных, противоопухолевых средств, выявление особенностей построения гликозидной связи в реакциях различных гликозил-доноров с азотсодержащими гетероциклами, вопросы управления регио- и стереоселективностью, много лет привлекают пристальное внимание исследователей, работающих как в области химии углеводов, так и химии гетероциклических соединений [1, 2].

В работах [3-26] проведено детальное изучение процессов гликозилирования ртутных и серебряных солей, в первую очередь, амидо-имидольных (лактим-лактамных) и ряда тиол-тионных таутомеров, а также условий O/N- и S/N-перегликозидирования. Показано, что в условиях реакции Кенигса-Кнорра амидо-имидольные таутомеры, например, придин-2-оны, пиридазин-3,6-дионы, 4-хлор- и 4-фенил-(2H)фалазин-1-оны, птерины и их аналоги реагируют в имидольной форме, образуя O-гликозиды, в то время как при гликозилировании по Земплун-Гельфериху эти же гликозил-акцепторы реагируют в амидной форме с получением N-гликозидов. Высокая N-региоселективность достигнута при гликозилировании различных азотистых нуклеофилов в присутствии оснований [27-30], либо в катализируемых кислотами Льюиса реакциях O-триметилсилильных производных амидо-имидольных таутомеров с 1-O-ацетатами сахаров или гликозилгалогенозами [31-35].

Успешное применение катализируемой краун-эфиром (КЭ) межфазной (МФ) реакции α -D-глюкозаминилхлорида с различными O-нуклеофилами, наряду с

многочисленными примерами успешного применения МФК систем в синтезе гликозидов гетероароматических соединений [36-39], побудили нас к исследованию возможности применения обсуждаемого процесса гликозаминилирования в синтезе гликозаминидов с гетероароматическими агликонами. Учитывая высокую β -стереоселективность *O*-гликозамидирования в разработанной нами МФК системе, основной проблемой была реализация возможности региоселективного введения остатка *N*-ацетилглюкозамина в молекулы различных гетероциклических систем.

Близкие структурные аналоги выбранных нами объектов гликозилирования – соединений **2-30**, склонных к тиол-тионной или амидо-имидольной таутомерии (рис. 1), ранее неоднократно исследовались в реакциях гликозилирования [40-51] в качестве гликозил-акцепторов. Показано, что в случае тиол-тионных таутомеров [28, 42, 43, 45-51] в качестве продуктов гликозилирования образуется либо смесь региоизомеров, либо только *S*-гликозид. Использование гликозил-акцепторов, несущих соучаствующие группы у C2 обеспечивало строгую стереоселективность процесса. Таким образом, совершенно очевидно, что наряду с условиями гликозилирования, структура гетероциклических гликозил-доноров ожидается оказывает существенное, а иногда и решающее, влияние на региоспецифичность процессов образования соответствующих гликозидов.

1. УСТАНОВЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ α -D-ГЛЮКОЗАМИНИЛХЛОРИДА С ПЯТИЧЛЕННЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ, СКЛОННЫМИ К ТИОЛ-ТИОННОЙ ТАУТОМЕРИИ

Нами [52-56] последовательно изучен состав продуктов МФ реакции α -D-глюкозаминилхлорида **1** с тиол-тионными – **2-7**, **14-18**, и амидо-имидольными (лактим-лактамыми) – **8-13**, **19-30**, таутомерами (рис. 1), и однозначно доказано строение образующихся гликозаминидов.

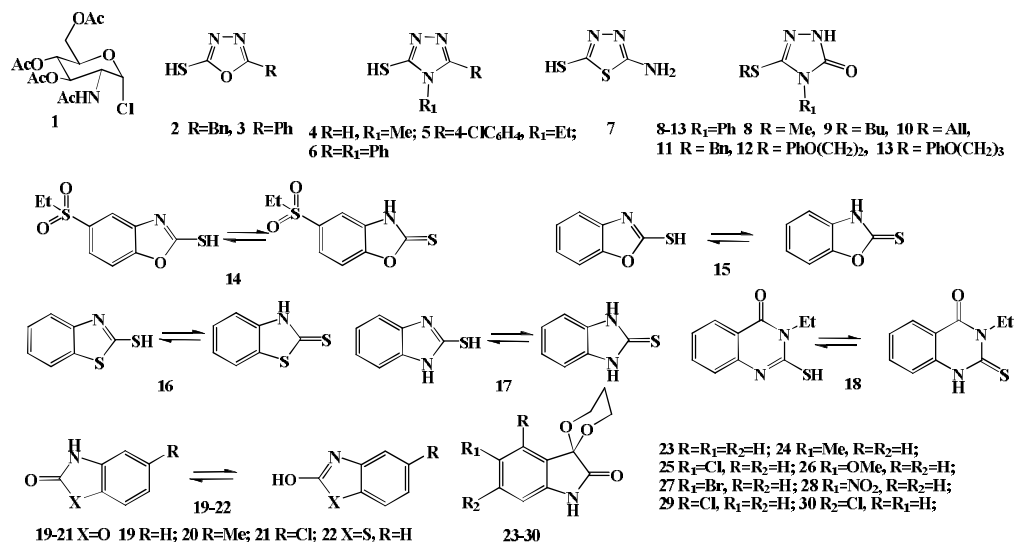


Рис. 1.

В случае тиол-тионных таутомеров 2-7 в реакционных смесях ожидаемо наблюдалось образование двух продуктов – *S*- и *N*-гликозаминидов, в то время как в реакциях с гликозил-акцепторами 14-18 хлорид 1, в каждом случае, конвертировал в единственный целевой продукт. Подобные результаты вполне логичны. Как было сказано выше [40, 41, 47-51], таутомеры такой природы, образуют либо смесь *S*- и *N*-гликозидов, либо только *S*-региоизомер. Гликозилирование (рис. 2, 3) шло строго стереоселективно. Целевые продукты имели 1,2-*транс*-диаксиальное расположение протонов у C1 и C2 гликозидного остатка: КССВ для гликозаминидов 32, 34, 36, 38, 40, 42 – 9,6-9,9 Гц, для 31, 33, 35, 37, 39, 41 – 10,5-10,8 Гц.

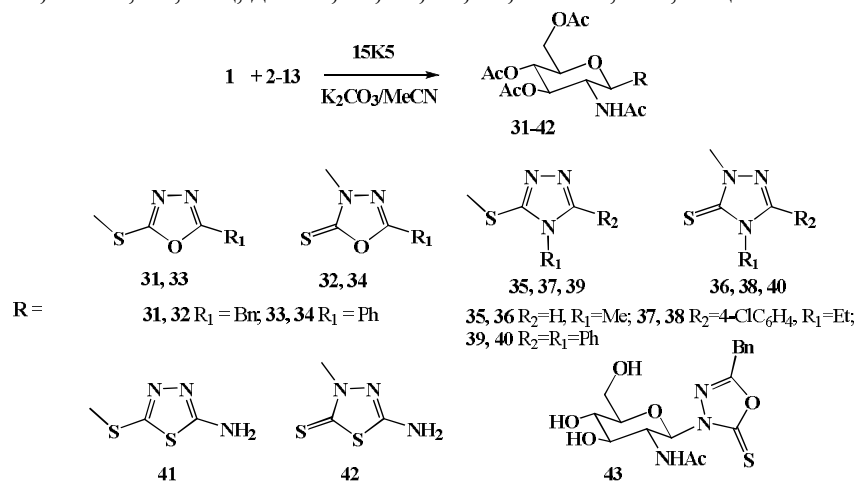


Рис. 2.

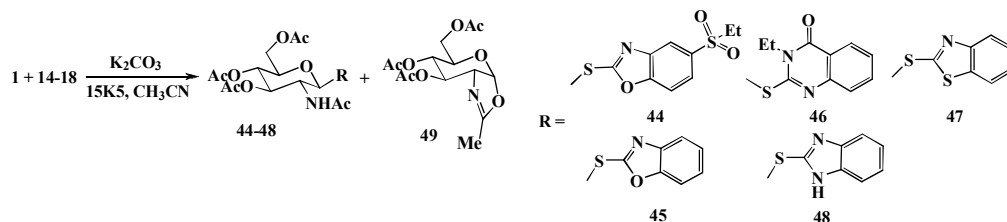


Рис. 3.

Значение КССВ в спектрах гликозаминидов 31, 33, 35, 37, 39, 41, 44-47, совпадает с таковыми для *S*-β-бензоксазолил- [40] и арилгликозидов [57]. В спектрах ¹H-ЯМР соединений 32, 34, 36, 38, 40 и 42 дублет аномерного протона существенно смещен в сторону слабого поля – 5,95-6,30 м.д, сравнительно с ХС дублетов Н-1 в региоизомерах 31, 33, 35, 37, 39, 41 – 5,11-5,44 м.д. Отметим также однотипное расположение сигналов в спектрах региоизомеров в области скелетных протонов, существенно отличающееся у изомерных соединений 32, 34, 36, 38, 40 и 42, и 31, 33, 35, 37, 39, 41. В частности, ХС сигнала протона у C2 в спектрах гликозидов 31, 33, 35, 37, 39, 41 находится в области 3,92-4,11 м.д., в то время как в спектрах изомерных производных 32, 34, 36, 38, 40 и 42 он заметно смещается в область слабого поля – 4,27-4,62 м.д. Эти факты, наряду с данными ¹³C-ЯМР-

спектроскопии соединений **31** и **32** – различия в ХС сигналов аномерного атома углерода (δ 85,03 м.д. у **32** по сравнению с δ 84,09 м.д. у гликозида **31**) и $C2'$ агликона (δ 167,44 м.д. у гликозида **32**, и δ 178,70 м.д. у гликозида **31**), не позволили, однако, однозначно приписать структуры *S*- или *N*- β -гликозаминидов соединениям **31**, **33**, **35**, **37**, **39**, **41** и **32**, **34**, **36**, **38**, **40** и **42** (рис. 2), а также предполагаемым *S*- β -гликозаминидам **44-47** (ХС сигнала Н-1 – 5,54-5,85 м.д, КССВ – 10,5-10,8 Гц) (рис. 3) [52, 54].

Известно [4, 8, 13-23], что под действием солей ртути(II) в среде кипящих инертных растворителей – бензола, толуола, ксилола, происходит *S*→*N*-перегликозидирование разнообразных *S*-гликозидов гетероциклических тиолтионных таутомеров нейтральных сахаров. Во многих случаях, авторы считают такую перегруппировку убедительным доказательством природы гликозидной связи в соответствующих соединениях.

Под действием бромида ртути(II) [28] гликозиды **31**, **33**, **35**, **37**, **39**, **41** изомеризовали в соединения, совпадающие по хроматографическому поведению (ТСХ), физико-химическим константам и данным ^1H ЯМР, с гликозидами **32**, **34**, **36**, **38**, **40**, **42**, что позволяет идентифицировать их как *N*-гликозиды. Также, реакцией гликозилгалогенозы **1** с ртутной солью **50**, по известной для нейтральных сахаров методике [28], мы получили *N*- β -гликозид **51**, изомерный соединению **47**. В реакции ожидаемо наблюдалось образование двух продуктов гликозилирования – **47**, **51** (рис. 4), выделенных колоночной хроматографией с выходами 12 и 28%, соответственно. Сопоставление ^1H -ЯМР-спектров и физико-химических характеристик гликозида **47** и образца, полученного в межфазных условиях (рис. 3), показало их полную идентичность. Основные различия в ^1H -ЯМР-спектрах изомерных соединений **51** и **47** наблюдались в области сигналов скелетных протонов. Так, дублет аномерного протона в спектре гликозида **51** сдвинут в слабое поле (δ 6,72 м.д.), сравнительно с аналогичным сигналом его изомера **47** (δ 5,54 м.д.), а величины КССВ составляли 9,9 и 10,5 Гц, соответственно, что позволило идентифицировать соединение **51** как *N*- β -гликозид. Данное предположение подтверждалось и изомеризацией гликозида **47** в соединение **51**, которую проводили в кипящем ксилоле, в присутствии HgBr_2 , аналогично описанному в [4, 8, 13-23, 28].

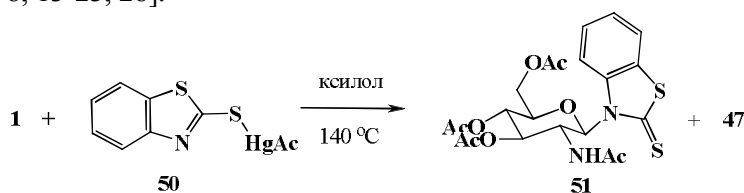


Рис. 4.

Окончательно природа гликозидной связи в синтезированных соединениях **31-42**, **44-48**, **50**, **51** установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА) производного **43** (рис. 5), подтвердившего его структуру, как *N*- β -гликозида, и гликозида **46** (рис. 6) [52, 54].

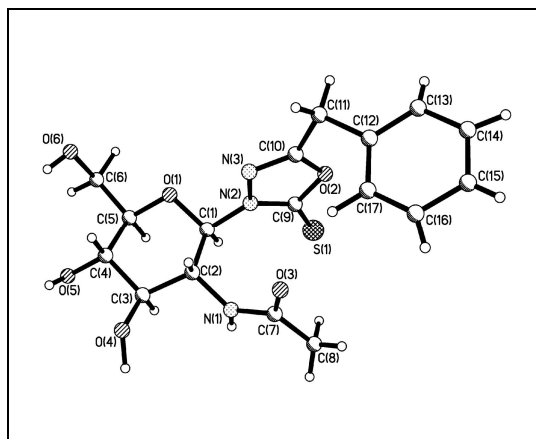


Рис. 5. Молекулярная структура *N*-β-гликозида **43**

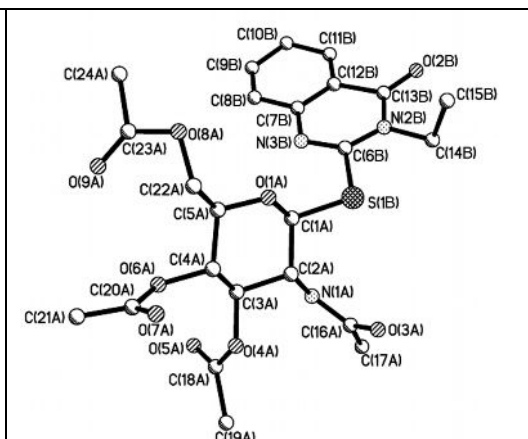


Рис. 6. Молекулярная структура гликозида **46**

Сравнение ^1H -ЯМР-спектра ацетата **32** со спектрами глюкозаминидов **31**, **33-42**, а также сопоставление ^1H -ЯМР-спектров соединений **44**, **45**, **47**, **48** с таковым у продукта **46**, позволило однозначно идентифицировать их как соответствующие *S*-β-D- (**31**, **33**, **35**, **37**, **39**, **41**, **44-48**) и *N*-β-D- (**32**, **34**, **36**, **38**, **40**, **42**, **51**) глюкозаминиды [52, 54].

2. УСТАНОВЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ α-D-ГЛЮКОЗАМИНИЛХЛОРИДА С ГЕТЕРОЦИКЛАМИ, СКЛОННЫМИ К АМИДОИМИДОЛЬНОЙ ТАУТОМЕРИИ

Как было сказано выше [3-5, 9-12, 15, 16, 25], лактим-лактамные (амидоимидольные) таутомеры, в зависимости от условий реакции с гликозилгалогенозами нейтральных сахаров, могут образовывать как *O*-, так и *N*-гликозиды. Причем в основных условиях такие соединения, как правило, реагируют в амидной (лактамной) форме. Поскольку регионаправленность реакций гликозилирования подобных гликозил-акцепторов в условиях МФК не исследовалась, вопрос об образовании *N*-β- или *O*-β-глюкозаминидов, либо смеси региоизомеров требовал экспериментального изучения.

В качестве объектов гликозилирования нами выбраны 2-оксопроизводные бензолов **19-22**, спиросочлененные индолин-2-оны **23-30** и триазолин-3-оны **8-13** (рис. 1). В реакциях эквимольных количеств субстрата **1** с реагентами **19-22**, **24**, в присутствии эквимольного количества K_2CO_3 , в среде безводного ацетонитрила при температуре 20-22 °С, наблюдалось образование единственного продукта реакции, а также оксазолина **49** и 2-ацетида-3,4,6-три-*O*-ацетил-1,2-дидезокси-D-арабиногекс-1-енопиранозы. Аналогично, но в присутствии 4,5-кратного мольного избытка K_2CO_3 реагировали и индолин-2-оны **48**, **25-30** (рис. 7) [53, 55].

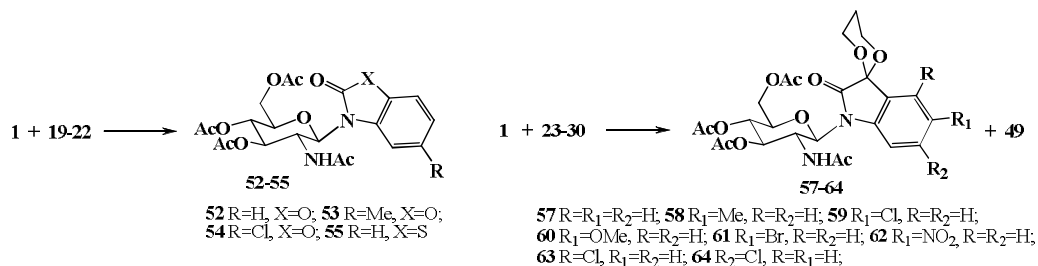


Рис. 7.

Известные из работ Вагнера с сотр. [11, 12, 16] подходы к O→N-перегликозидированию в обсуждаемых случаях не дали положительных результатов. При продолжительном (10-12 ч) кипячении соединений **52-55**, **58** в среде ксилола в присутствии HgBr₂ никаких изменений не происходило, что свидетельствовало либо об образовании *N*-гликозаминидов (рис. 7), либо о невозможности протекания реакции перегликозидирования, что также отмечалось Вагнером с соавт. [12].

Строение синтезированных соединений доказывали ¹H-ЯМР-спектроскопией и РСА. Тот факт, что в ¹H-ЯМР-спектрах выделенных индивидуальных соединений **52-55**, **57-64**, величины ХС скелетных протонов и КССВ аномерного протона ($J_{1,2}$ 8,8-10,4 Гц), близки к определенным нами для *N*-гликозидов **32**, **34**, **36**, **38**, **40** и **42**, позволил предположить образование именно *N*-β-*D*-гликозаминидов, но не соответствующих *O*-гликозидов. Тем не менее, подобный вывод требовал однозначного доказательства. С этой целью было проведено рентгеноструктурное исследование соединений **52** и **59** (рис. 8, 9), оказавшихся *N*-β-*D*-гликозаминидами [53, 55].

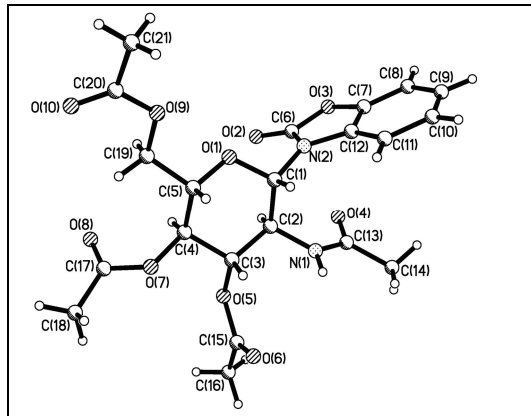


Рис. 8. Молекулярная структура *N*-β-гликозида **52**

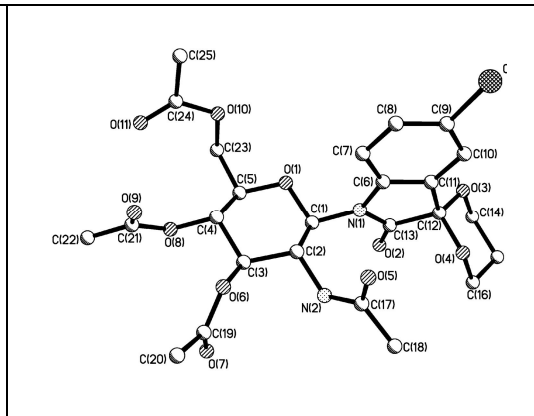


Рис. 9. Молекулярная структура *N*-β-гликозида **59**

Сопоставление ¹H ЯМР спектров гликозидов **53-55**, **57**, **58**, **60-64** со спектрами соединений **52** и **59** доказанного строения показало, что они также являются *N*-β-

гликозаминамидами. Строение гликозаминаидов **65-70** – основных продуктов реакции гликозилирования триазолонов **8-13** как *N*-β-гликозаминаидов доказано сравнением их ¹H-ЯМР-спектров с ¹H-ЯМР-спектрами гликозидов **52-64** доказанного строения. Очевидна близость ХС сигналов скелетных протонов в соединениях **65-70** таковым в производных **52-64** и величин КССВ дублета аномерного протона в этих же соединениях (9,3-10,0 Гц.), что позволило идентифицировать их как *N*-1,2-транс-гликозиды [56].

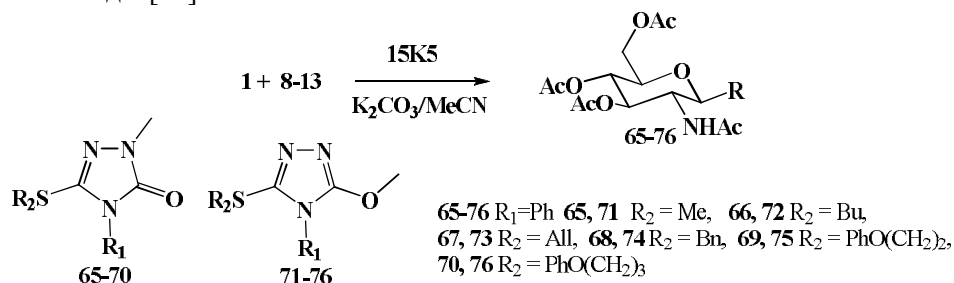


Рис. 10.

Этот вывод хорошо согласуется с данными ИК-спектроскопических исследований соединений **65-70**. Наряду с характеристическими частотами колебаний сложноэфирных ацетильных защитных групп, «амид I» и «амид II» ацетамидной функции остатка *N*-ацетилгликозамина, нами идентифицированы полосы поглощения групп СН ароматического ядра (726-732 см⁻¹), групп С=NH (1598-1600 см⁻¹) и экзоциклической связи С-S гетероцикла (692-696 см⁻¹). Наличие в обсуждаемых спектрах полос поглощения в области 1716-1724 см⁻¹, наряду с данными ¹H-ЯМР-спектроскопии, является убедительным доказательством образования именно *N*-гликозидной связи, поскольку свидетельствует о сохранении в условиях реакции преимущественно амидной формы гликозил-акцепторов **8-13**, в ИК-спектрах которых присутствует интенсивная полоса в области 1700-1714 см⁻¹, соответствующая колебаниям связи группы С=О гетероциклов [466-468].

ВЫВОДЫ

1. Пятичленные гетероциклы **2-7**, способные к тиол-тионной таутомерии, в условиях стехиометрического межфазного гликозилирования реагируют с образованием смеси региоизомеров – *S*-β- и *N*-β-гликозаминаидов, а меркаптобензазолы **14-17** и хиназолин-4-он **18** – только *S*-β-гликозаминаидов, что находится в полном соответствии с литературными данными о маршрутах гликозилирования подобных тиол-тионных таутомеров в основных.
2. Гликозаминалирование азолов **8-13**, **19-30** в условиях межфазной каталитической реакции региоселективно приводит к соответствующим *N*-β-гликозидам.

Список литературы

1. Тимошук В.А. Синтез и трансформации нуклеозидов уроновых кислот / В.А. Тимошук // Успехи химии. – 1994. – Т. 63, №8. – С. 730-746.
2. Purine and deazapurine nucleosides: synthetic approaches, molecular modelling and biological activity / G. Cristalli, S. Costanzi, C. Lambertucci [и др.] // Il Farmaco – 2003. – Vol. 58, N 3 – P. 193-204.
3. Wagner G. Glucoside von Hydroxypyridinen. 1. Mitteilung über „Glycoside von Heterocyclen“ / G. Wagner, H. Pischel // Arch. Pharmazie. – 1962. – B. 295/67, N 5. – S. 373-383.
4. Wagner G. N-Glucoside von Pyridazonen-(3) und Thiopyridazonen-(3) / G. Wagner, D. Heller // Z. Chem. – 1962. – B. 2, N 10. – S. 306-308.
5. Wagner G. Über die Anomerisierung acetylierter O-β-D-Glucoside substituierter 2-Hydroxypyridine mit Hilfe von Quicksilber(II)-bromid / G. Wagner, E. Fickweiler, H. Pischel // Naturwissenschaften. – 1963. – B. 50, N 12. – S. 441-442.
6. Wagner G. Glucoside von Mercaptopyridinen und deren Oxydationsprodukte. 3. Mitteilung über „Glycoside von Heterocyclen“ / G. Wagner, H. Pischel // Arch. Pharmazie. – 1963. – B. 296/68, № 9. – S. 576-590.
7. Wagner G. Über die Umsetzung von 3-Mercaptopyridazinen und 1-Mercaptophthalazinen mit α-Acetobrogucose / G. Wagner, D. Heller // Z. Chem. – 1964. – B. 4, N 1. – S. 28.
8. Nuhn P. Über Glucoside von Imidazol-, Oxazol- und Thiazolthionen-(2). 30. Mitt. über „Glykoside von Heterocyclen“ / P. Nuhn, G. Wagner // Arch. Pharmaz. und Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. – 1968. – B. 301, N 3. – S. 186-200.
9. Wagner G. Über eine O→N-Umglykosylierung mit Hilfe von Quicksilber(II)-bromid / G. Wagner, H. Pischel // Naturwissenschaften. – 1961. – B. 48, N 12. – S. 454-455.
10. Wagner G. Zur O-N-Umglykosylierung und Anomerisierung von 2-Glycosyloxy-pyridinen und -picolinen 4. / G. Wagner, H. Pischel // Arch. Pharmazie. – 1963. – B. 296/68, N 10. – S. 699-713.
11. Wagner G. Zur O→N-Umglykosylierung acetylierter O-Glucoside von 3-Hydroxypyridazinen / G. Wagner, D. Heller // Naturwissenschaften. – 1963. – B. 50, N 14. – S. 497-498.
12. Wagner G. Über O→N Umglykosylierung und O→N Anomerisierung von Tetraacetyl-β-D-glucopyranosiden substituierter 2-Hydroxypyridine / G. Wagner, E. Fickweiler // Naturwissenschaften. – 1964. – B. 51, N 12. – S. 288.
13. Wagner G. Über eine durch Quicksilber(II)-bromid katalysierte S→N-Umglykosylierung / G. Wagner, D. Heller // Z. Chem. – 1964. – B. 4, N 2. – S. 71-72.
14. Wagner G. Über „Glykoside von Heterocyclen“. 12. Mitt. Über Glucoside von 3-Mercaptopyridazinen/Thiopyridazonen-(3) / G. Wagner, D. Heller // Arch. Pharmaz. und Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. – 1966. – B. 299, N 6. – S. 481-492.
15. Wagner G. „Glykoside von Heterocyclen“. 16. Mitt. Über Glucoside von 1-Hydroxy- und 1-Mercaptophthalazinen / G. Wagner, D. Heller // Arch. Pharmaz. und Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. – 1966. – B. 299, N 9. – S. 768-777.
16. Wagner G. Isomerisierung von acylierten O- und S-Glycosiden von Hydroxy- und Mercaptoheteroaromaten mittels Quecksilber(II)-bromid (O→N- und S→N-Umglykosylierung, O-Anomerisierung) / G. Wagner // Z. chem.. – 1966. – B. 6, N 10. – S. 367-375.
17. Wagner G. Über die durch HgBr₂ katalysierte und die thermische S→N-Umglykosylierung toluylierter S-2'-Desoxyribofuranoside von 3-Mercaptopyridazinen / G. Wagner, D. Heller // Z. Chem. – 1970. – B. 10, N 3. – S. 114-115.
18. Wagner G. Darstellung von Nucleosidanaloga durch Umglykosylierung / G. Wagner // Pharmazie. – 1970. – B. 25, N 11. – S. 675-687.
19. Wagner G. Synthese von Glucosiden von 1,3,4-Thiazolidindithionen-(2,5) / G. Wagner, B. Dietzsch // J. prakt. Chem. – 1973. – B. 315, № 5. – S. 915-928.
20. Wagner G. Glucoside des 1-[4-Hydroxyphenyl]- und des 1-[4-Methoxyphenyl]-5-mercaptotetrazols. 50. Mitt. Über Glykoside von Heterocyclen / G. Wagner, B. Dietzsch, G. Fischer // Pharmazie. – 1974. – B. 29, N 2. – S. 95-99.
21. Wagner G. Glucoside und Xyloside von 1-Phenyl-5-mercaptotetrazol und 3-Methyl-4-Phenyl-5-mercapto-1,2,4-triazol. 49. Mitt. Über Glykoside von Heterocyclen / G. Wagner, G. Valz, B. Dietzsch, G. Fischer // Pharmazie. – 1974. – B. 29, N 2. – S. 90-95

22. Wagner G. Gluco- und Xylopiranoside von 3-Phenyl-4-methyl-1,2,4-triazolinthion-(5) und 3-Phenyl-1,3,4-thiadiazolinthion-(5). 55. Mitt. Über Glykoside von Heterocyclen / G. Wagner, B. Dietzsch, U. Krake // *Pharmazie*. – 1975. – B. 30, N 11. – S. 694-698.
23. Wagner G. Synthese von Glucosiden des 2-Phenyl-1,3,4-oxadiazolinthions-(5). 56. Mitt. Über Glykoside von Heterocyclen / G. Wagner, B. Dietzsch // *Pharmazie*. – 1976. – B. 31, N 3. – S. 153-154.
24. Synthesis of some glycosides of pyridinone derivatives / H. A. Saad, M. N. Mokbil, A. M. El-Gendy, A. Z. Haikal // *Synth. Comm.* – 2002. – Vol. 32, N 8. – P. 1189-1195.
25. Haikal A.Z. Synthesis and structural characterization of 1-(D-glycosyloxy)phthalazines / A.Z.Haikal, E.S.H. El Ashry, J. Banoub // *Carbohydr. Res.* – 2003. – Vol. 338. – P. 2291-2299.
26. Pfadler W. Nucleosides. Part LXVI.1 Syntheses and properties of pterin ribonucleosides / W. Pfadler, W. Pfeleiderer // *ARKIVOC* – 2009. – Vol. III. – P. 95-114.
27. Bräuniger H. Benzazolglycoside. IV. Darstellung von 1-β-D Glucosaminopyranosyl-benzazolen / H.Bräuniger, A.Koine // *Arch. Pharmaz. und Ber. Dtsch. pharmaz. Ges.* – 1965. – B.298, №9. – S.768-777.
28. Zinner H. Benzazole. XIX. Glycoside des Benzthiazolthions / H. Zinner, K. Peseke // *Chem. Ber.* – 1965. – B. 98, № 11. – S. 3508-3514.
29. 3,7-Dideazapurine nucleosides. Synthesis and antitumor activity of 1-deazatubercidin and 2-chloro-2'-deoxy-3,7-dideazaadenosine / G. Cristalli, P. Franchetti, M. Grifantini [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 32. – P. 1463-1466.
30. Synthesis of NB-506, a new anticancer agent / M. Ohkubo, H. Kawamoto, T. Ohno [и др.] // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 53. – P. 585-592.
31. Niedballa U.A general synthesis of N-glycosides. I. Synthesis of pyrimidine nucleosides / U. Niedballa, H. Vorbruggen // *J. Org. Chem.* – 1974. – Vol. 39, N 25. – P. 3654-3660.
32. Niedballa U.A general synthesis of N-glycosides. II. Synthesis of 6-methyluridines / U. Niedballa, H. Vorbruggen // *J. Org. Chem.* – 1974. – Vol. 39, N 25. – P. 3660-3663.
33. Niedballa U.A general synthesis of N-glycosides. III. A simple synthesis of pyrimidine disaccharide nucleosides / U. Niedballa, H. Vorbruggen // *J. Org. Chem.* – 1974. – Vol. 39, N 25. – P. 3664-3667.
34. Niedballa U.A general synthesis of N-glycosides. IV. Synthesis of nucleosides of hydroxy and mercapto N-heterocycles / U. Niedballa, H. Vorbruggen // *J. Org. Chem.* – 1974. – Vol. 39, N 25. – P. 3668-3671.
35. Niedballa U.A general synthesis of N-glycosides. V. Synthesis of 5-azacytidines / U. Niedballa, H. Vorbruggen // *J. Org. Chem.* – 1974. – Vol. 39, N 25. – P. 3672-3674.
36. Winkeler H.D. 4-Amino-7-(β-D-Arabinofuranosyl)Pyrrolo[2,3-d]Pyrimidin – die Synthesen von Aratubercidin durch Phasentransferkatalyse / H.D. Winkeler, F. Seela // *Chem. Ber.* – 1980. – B. 113, N 6. – S. 2069-2080.
37. Seela F. Synthesis of 6-substituted 7-carbapurine 2',3'-dideoxynucleosides: solid-liquid phase-transfer glycosylation of 4-chloropyrrolo[2,3-d]pyrimidine and deoxygenation of its 2'-deoxyribofuranoside / F. Seela, H.-P. Muth, U. Bindig // *Synthesis*. – 1988. - № 9. – P. 670-674.
38. Seela F. 7-Deazapurine Oligodeoxyribonucleotides: The Effects of 7-Deaza-8-methylguanine on DNA Structure and Stability / F. Seela Y. Chen, C. Mittelbach // *Helvetica Chimica Acta*. – 1998. – Vol. 81. – P. 570-583.
39. Synthesis of 9-Halogenated 9-Deazaguanine N7-(2'-Deoxyribonucleosides) / F. Seela, Kh. I. Shaikh, T. Wiglenda, P. Leonard. // *Helvetica Chimica Acta*. – 2004. – Vol. 87. – P. 2507-2516.
40. Bongat A.F.G. Chemoselective synthesis of oligosaccharides of 2-deoxy-2-aminosugars / A.F.G. Bongat, M.N. Kamat, A.V. Demchenko // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – P. 1480-1483.
41. Bogusiak J. An efficient synthesis of benzothiazole derivatives of thiosugars under phase-transfer conditions / J. Bogusiak, W. Szeja // *Chem. Lett.* – 1988. – N 12. – P. 1975-1976.
42. Khalil N.S. Efficient synthesis, structure, and antimicrobial activity of some novel N- and S-beta-D-glucosides of 5-pyridin-3-yl-1,2,4-triazoles / N.S. Khalil // *Carbohydr. Res.* – 2006. – Vol. 341, N 13. – P. 2187-2199.
43. Khalil N.S. Novel simple efficient synthetic approach toward 6-substituted-2H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole-3-thiones and first synthesis and biological evaluation of N- and S-beta-D-glucosides of the [1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4]thiadiazole ring system / N.S. Khalil // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. – 2007. – Vol. 26, N 4. – P. 347-359.

44. Khalil N.S. A facile synthesis, structure, and antimicrobial evaluation of novel 4-arylhydrazono-5-trifluoromethyl-2,4-dihydropyrazol-3-ones, their N- and N,O-bis-beta-D-glucosides / N.S. Khalil // Carbohydr. Res. – 2009. – Vol. 344, N 13. – P. 1654-1659.
45. Abbas A.A. Synthesis of some new 1,3- / or 1,4-bis(glucopyranosyl-1,2,4-triazol-5-ylthio)propanes/ or butanes as potential antimicrobial agents / A.A. Abbas, N.S. Khalil // Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. – 2005. – Vol. 24, N 9. – P. 1353-1372.
46. Khalil N.S. N- and S- α -L-arabinopyranosyl[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles. First synthesis and biological evaluation / N.S. Khalil // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42. – P. 1193-1199.
47. Wagner G. Synthese von Glucosiden von 1,3,4-Thiazolidindithionen-(2,5) / G. Wagner, B. Dietzsch // J. prakt. Chem. – 1973. – B. 315, N 5. – S. 915-928.
48. Glucoside und Xyloside von 1-Phenyl-5-mercaptotetrazol und 3-Methyl-4-Phenyl-5-mercapto-1,2,4-triazol. 49. Mitt. Über Glykoside von Heterocyclen / G. Wagner, G. Valz, B. Dietzsch, G. Fischer // Pharmazie. – 1974. – B. 29, N 2. – S. 90-95.
49. Wagner G. Gluco- und Xylopiranoside von 3-Phenyl-4-methyl-1,2,4-triazolinthion-(5) und 3-Phenyl-1,3,4-thiadiazolinthion-(5). 55. Mitt. Über Glykoside von Heterocyclen / G. Wagner, B. Dietzsch, U. Krake // Pharmazie. – 1975. – B. 30, N 11. – S. 694-698.
50. Wagner G. Synthese von Glucosiden des 2-Phenyl-1,3,4-oxadiazolinthions-(5). 56. Mitt. Über Glykoside von Heterocyclen / G. Wagner, B. Dietzsch // Pharmazie. – 1976. – B. 31, N 3. – S. 153-154.
51. Rothermel J. Phase-transfer-catalysed synthesis of N-acetylneuraminic acid α -thioketosides and inhibitor studies with Clostridium perfringens sialidase /, H. Faillard // Biol. Chem./Hoppe-Seyler. – 1989. – Vol. 370, N 10. – P. 1077-1084.
52. Синтез гетероароматических S- и N- β -гликозидов N-ацетилглюкозамина в межфазных условиях / В.О. Курьянов, Т.А. Чупахина, А.Е. Земляков [и др.] // Биоорганическая химия. – 2005. – Т. 31, № 5. – С. 511-518.
53. Синтез гетероароматических N- β -гликозидов N-ацетилглюкозамина в условиях межфазного катализа. I. Глюкозаминиды 2-оксобензозолов / В.О. Курьянов, Т.А. Чупахина, А.Е. Земляков [и др.] // Биоорганическая химия. – 2006. – Т. 32, № 6. – С. 615-620.
54. Региоселективный синтез гетероароматических S- β -глюкозаминидов в условиях межфазного катализа / В.О. Курьянов, Т.А. Чупахина, А.Е. Земляков [и др.] // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2006. – Т. 4, вип. 2 (14). – С. 37-41.
55. Синтез гетероароматических N- β -гликозидов N-ацетилглюкозамина в условиях межфазного катализа. II. Глюкозаминиды индолин-2-онов / В.О. Курьянов, Т.А. Чупахина, О.А.В. Шишкин [и др.] // Биоорганическая химия. – 2008. – Т. 34, № 6. – С. 813-821.
56. Синтез гетероароматических N- β -гликозидов N-ацетилглюкозамина в условиях межфазного катализа. III. Глюкозаминиды 1,2,4-триазолин-3-онов / В.О. Курьянов, М.К. Токарев, Т.А. Чупахина, В.Я. Чирва // Биоорганическая химия. – 2011. – Т.37, № 5. – С. 672-678.
57. Синтез и биологическая активность S- β -арилгликозидов 1-тио-N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамина / А.Е. Земляков, В.Н. Цикалова, Л.Р. Азизова [и др.] // Биоорганическая химия – 2008. – Т. 34, № 2. – С. 245-251.

Кур'янов В.О. Синтез і структура глюкозамінідів з гетероароматичними агліконами / В.О. Кур'янов // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2011. – Т. 24 (63), № 3. – С. 17-27.

У огляді узагальнені результати дослідження гликозилювання гетероциклічних сполук, схильних до тиол-тионної, або амідно-імідольної таутомерії, α -D-глюкозамінілхлоридом в умовах міжфазного каталізу. Обговорені підходи до встановлення будови синтезованих сполук. Показано, що тиолвмісні оксадіазоли, триазоли, тіадіазоли утворюють суміш S - і N -регіоізомерів. Бензаннелювані 2-меркаптооксазоли, тиазоли, імідазоли і меркаптохіназолін реагують з утворенням виключно S- β -глюкозамінідів. Триазол-3-они, бензоксазол- і бензтіазол-2-они, а також індолін-2-они трансформуються у відповідні N- β -глюкозамініди.

Ключові слова: глюкозамініди, міжфазний катализ, тиол-тионні таутомери, амідно-імідольні таутомери, рентгеноструктурний аналіз.

Kuryanov V.O. Synthesis and structure of heteroaromatic glucosaminides / V.O. Kuryanov // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2011. – Vol. 24 (63), No. 3. – P. 17-27.

The results of investigation of glycosylation reaction of heterocycles apt to thiol-thione, or amido-imidole tautomerism with α -D-glucosaminyl chloride under phase transfer conditions, are generalized in a review. The approaches to determination of structure of the synthesized compounds was discussed. It was shown that oxadiazol-, triazol-, and thiadiazol thioles forms mixture of S- and N-regioisomers. Glycosylation of benzannalated 2-mercaptooxazoles, thiazoles, imidazole and mercaptoquinazoline leads exceptionally to S- β -glucosaminides. Triazol-3-ones, bezoxazol- and benzthiazol-2-ones, and indolin-2-ones were transformed in corresponding N- β - glucosaminides.

Keywords: glucosaminides, phase transfer catalysis, thiol-thione tautomers, amido-imidole tautomers, X-ray analysis.

Поступила в редакцию 09.09.2011 г.