

**УДК 547.455.623'233.1:612.014.46**

**ИЗУЧЕНИЕ МЕЖФАЗНОЙ РЕАКЦИИ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ  
ФЕНОЛА  $\alpha$ -D-ГЛЮКОЗАМИНИЛХЛОРИДОМ ПРИ КАТАЛИЗЕ  
ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ**

*Лущик А.А., Курьянов В.О.*

*Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского, Симферополь, Украина  
E-mail: luschtschik@mail.ru*

Проведенные нами исследования межфазного гликозилирования фенола  $\alpha$ -D-глюкозаминилхлоридом в безводном ацетонитриле с использованием в качестве катализатора ПЭГ-1500 и в качестве основания безводного карбоната калия, показали, что ПЭГ на ряду с 15-краун-5 и ароматическими краун-эфиром является эффективным катализатором  $\beta$ -глюкозаминилирования фенолов. Было установлено, что наилучший выход фенолгликозида достигается в случае использования 3-кратного мольного избытка фенола при 4,5-кратном мольном избытке безводного основания и 10% (мольн.) ПЭГ в безводном ацетонитриле.

**Ключевые слова:** межфазный катализатор, ПЭГ, краун-эфир, гликозилирование, фенол.

**ВВЕДЕНИЕ**

Известно, что наряду с другими межфазными (МФ) катализаторами – краун-эфиром (КЭ), четвертичными аммонийными солями, линейные полиэфиролы – олиго- и полиэтиленгликоли, их простые моно- и диэфиры с молярной массой от 200 до 6000, неоднократно исследовались в качестве межфазных катализаторов во многих органических реакциях, в частности нуклеофильного замещения, окисления, дегалогенирования, хлорметилирования. Каталитическая активность ПЭГ изучалась как в системе «твердое основание–органический растворитель», так и «водный раствор основания–органический растворитель». Обнаружена высокая эффективность линейных полиэфиров в обеих системах. Довольно сложно сделать однозначный вывод относительно предпочтительного использования катализаторов с большей или меньшей молярной массой, хотя чаще авторами работ применялись ПЭГ с  $M_r$  в диапазоне 400-1000 [1–25].

В литературе нами найден единственный пример сравнительного использования ПЭГ как МФ катализатора в реакции гликозилирования  $\beta$ -дикарбонильных соединений ацетобромглюкозой в системе твердый фосфат калия–ацетонитрил, причем конкретных данных относительно каталитических свойств ПЭГ-400 в этой реакции авторами работы [26] не приводится. Отмечено, что использование ПЭГ-400 оказалось менее эффективным, нежели тетрабутиламмонийбромид.

Близость химической природы КЭ и ПЭГ, способность последних к образованию комплексов с катионами металлов [16, 24, 25], эффективность их использования в

нуклеофильных процессах [3, 5–7, 8, 10–13, 18, 23], позволили предположить, что и в изучаемом нами межфазном процессе гликозаминилирования каталитическая активность ПЭГ будет сравнима с таковой у КЭ. Изучение межфазной реакции гликозилирования фенола **2** хлоридом **1** с использованием в качестве катализатора ПЭГ-1500 и основания – безводного  $K_2CO_3$ , проводилось, как описано ниже.

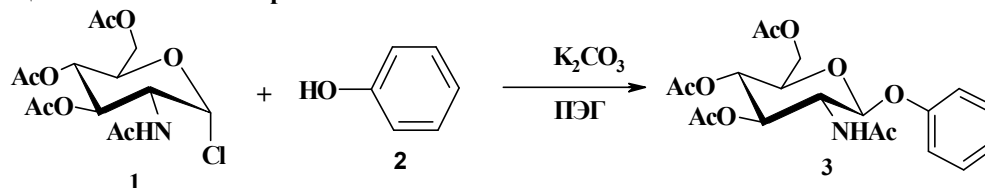
### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Смесь 300 мг хлорида **1** (0,82 ммоль), 113 мг (0,82 ммоль) или 509 мг (3,69 ммоль) безводного тонко измельченного карбоната калия ( $K_2CO_3$ ), соответствующих количеств фенола **2** и ПЭГ перемешивали в различных объемах ацетонитрила (см. таблицы 1–4) до полного превращения субстрата (по данным ТСХ, Sorbfil-АФВ-УФ, «Сорбполимер», Россия). Реакционную смесь отфильтровывали от твердого остатка, осадок промывали на фильтре  $CH_3CN$ , растворитель удаляли досуха при пониженном давлении. Выделение индивидуальных веществ осуществляли колоночной хроматографией (КХ) на силикагеле Kieselgel 60 (0,063–0,200 мм), градиентное элюирование бензол → бензол–пропанол-2 (30:1).

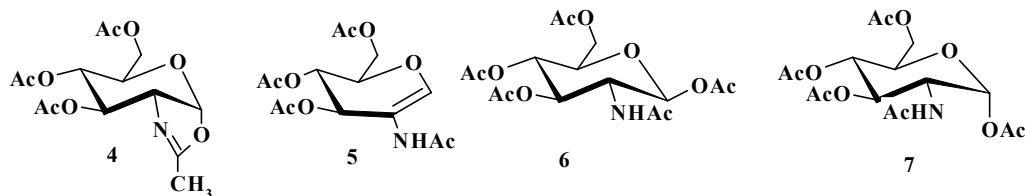
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные (табл.1–4) позволяют выделить следующие особенности гликозаминилирования фенола **2** в присутствии ПЭГ-1500 сравнительно с процессами, катализируемыми КЭ.

#### Общая схема гликозилирования



#### Побочные продукты реакции



В отличие от процессов в присутствии КЭ, гликозилирование, катализируемое ПЭГ-1500, протекало с лучшими выходами (66–70%) в безводном ацетонитриле при эквимольном соотношении субстрата **1**, фенола **2** и карбоната калия в диапазоне концентраций ПЭГ от 1 до 20% (мольн.), в то время как увеличение количества основания до 2–4,5 моль (по субстрату) не влияло на выход целевого гликозида **3** или повышало его незначительно (до 74%).

## ИЗУЧЕНИЕ МЕЖФАЗНОЙ РЕАКЦИИ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ...

При высоких концентрациях катализатора выходы гликозида **3** понижались вследствие существенного увеличения вклада побочных процессов образования  $\beta$ -ацетата **5**, оксазолина **6**, 1,2-гликозеена **7** (табл. 1, 2).

**Таблица 1**

**Результаты гликозилирования фенола **2** при эквимольном соотношении хлорида **1** и основания в присутствии ПЭГ-1500\***

ПЭГ, % мольн.	Время, ч	Выход, %	Побочные продукты
1	16,0	66	$\beta$ -ацетат <b>6</b>
5	16,0	70	$\beta$ -ацетат <b>6</b>
10	10,0	68	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , оксазолин <b>4</b>
20	10,0	70	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , оксазолин <b>4</b>
50	6,0	47	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , оксазолин <b>4</b> , 1,2-гликозеен <b>5</b>
100	5,0	42	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , оксазолин <b>4</b> , 1,2-гликозеен <b>5</b>

*Примечание:* \*Соотношение хлорид **1**:фенол **2**:  $K_2CO_3$  = 1:1:1 (моль); 22 °С; растворитель –  $CH_3CN$ , 30 мл/1 г **1**.

**Таблица 2**

**Результаты гликозилирования фенола **2** при избытке основания в присутствии ПЭГ-1500\***

ПЭГ, % мольн.	$K_2CO_3$ , моль	Время, ч	Выход, %	Побочные продукты
1	2	3	4	<b>5</b>
1	4,5	15,0	61	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , 1,2-гликозеен <b>5</b>
5	4,5	9,5	64	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , 1,2-гликозеен <b>5</b>
10	4,5	7,5	66	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , 1,2-гликозеен <b>5</b> оксазолин <b>4</b> , др. продукты деструкции углеводов
20	4,5	7,5	59	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , 1,2-гликозеен <b>5</b> оксазолин <b>4</b> , др. продукты деструкции углеводов
50	4,5	4,0	43	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , 1,2-гликозеен <b>5</b> , оксазолин <b>4</b> , др. продукты деструкции углеводов
100	4,5	4,0	39	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , 1,2-гликозеен <b>5</b> , оксазолин <b>4</b> , др. продукты деструкции углеводов
10	2	9,0	74	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , 1,2-гликозеен <b>5</b>
10	3	7,0	69	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , 1,2-гликозеен <b>5</b>
10**	4,5	11	49	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , 1,2-гликозеен <b>5</b> оксазолин <b>4</b> , др. продукты деструкции углеводов
10***	4,5	8	69	$\beta$ -ацетат <b>6</b> , 1,2-гликозеен <b>5</b> , оксазолин <b>4</b> , $\alpha$ -ацетата <b>7</b> др. продукты деструкции углеводов

*Примечания:*

\*Соотношение хлорид **1**:фенол **2** : = 1:1:(моль); при 22 °С; растворитель –  $CH_3CN$ /1, 30 мл/г;

\*\*растворитель – ацетон/1, 30 мл/г;

\*\*\*растворитель – дихлорметан/1, 30 мл/г, 52 °С.

Принципиальным отличием катализа ПЭГ-1500 сравнительно с реакцией в присутствии КЭ, является значительное повышение выхода фенолгликозида **3** при использовании избытка основания (4,5 моль) и 2–4,5-кратного избытка (по субстрату) фенола **2** (табл. 3). Важно, что в этом случае β-элиминирование, существенно понижавшее выход основного продукта реакции при катализе 15К5, не наблюдалось вообще, а вклад других побочных процессов – образование аномерных ацетатов **5** и **7**, был незначительным, что и обусловило достаточно высокие (77–84%), выходы глюкозаминида **3**. Причем максимальный выход – 84%, наблюдался при трехкратном избытке гликозил-акцептора **2**.

Таблица 3

**Результаты гликозилирования избытка фенола **2** при 4,5-кратном мольном избытке основания в присутствии ПЭГ-1500\***

ПЭГ, % мольн.	Фенол, моль	Время, ч	Выход, %	Побочные продукты
10	2	6,0	77	β-ацетат <b>6</b> и α-ацетата <b>7</b>
10	3	5,5	84	α-ацетата <b>7</b>
10	4,5	8	81	α-ацетата <b>7</b>

Примечание: \*при 22 °С; растворитель – CH<sub>3</sub>CN/1, 30 мл/г

Подобная разница в результатах обнаружена и при увеличении объема растворителя в присутствии 4,5 моль К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> (табл. 4). При этом конверсия хлорида **1** в продукт **3** увеличивалась как при эквимольном соотношении гликозил-донора **1** и гликозил-акцептора **2**, так и при мольном соотношении **1**: **2** = 1:3. Степень превращения α-хлорида **1** возрастала при увеличении объема ацетонитрила в 1,5–2,5 раза, причем максимальный выход (79 и 88%) достигался в случае двукратного увеличения объема растворителя. Отметим, что в условиях стехиометрического соотношения субстрата **1** и реагента **2** единственным побочным продуктом был гликозеен **5**, в то время как при избытке фенола **1** по ТСХ регистрировалось образование только α-ацетата **7** (табл. 4).

Таблица 4

**Результаты гликозилирования фенола при 4,5-кратном избытке основания и разбавлении в присутствии ПЭГ-1500\***

ПЭГ, % мольн.	Фенол, моль	CH <sub>3</sub> N/1, мл/г	Время, ч	Выход, %	Побочные продукты
10	1	60/1	9,0	79	1,2-гликозеен <b>5</b>
10	1	75/1	14,0	74	1,2-гликозеен <b>5</b>
10	3	60/1	8,0	88	α-ацетата <b>7</b>
10	3	45/1	6,0	83	α-ацетата <b>7</b>
10	3	75/1	9,0	84	α-ацетата <b>7</b>

Примечание: \* при 22 °С; растворитель – CH<sub>3</sub>CN/1, 30 мл/г

Таблица 5

Результат гликозилирования фенола 2 при повышенной температуре в присутствии ПЭГ-1500\*

Кат., % мольн	Фенол, моль	CH <sub>3</sub> N/1, мл/г	t, °C	Время, мин	Выход, %	Побочные продукты
5	1	30	50	70	65	1,2-гликозеен 5
10	1	30	50	45	66	1,2-гликозеен 5
5	1	30	80	28	56	β-ацетат 6, 1,2-гликозеен 5 оксазолин 4, др. продукты деструкции углеводов
10	1	30	80	15	62	β-ацетат 6, 1,2-гликозеен 5 оксазолин 4, др. продукты деструкции углеводов
5	1	60	50	140	55	1,2-гликозеен 5, оксазолин 4.
10	1	60	50	155	70	1,2-гликозеен 5, оксазолин 4.
5	1	60	80	35	48	β-ацетат 6, 1,2-гликозеен 5, оксазолин 4, др. продукты деструкции углеводов
10	1	60	80	40	57	β-ацетат 6, 1,2-гликозеен 5, оксазолин 4, др. продукты деструкции углеводов
5	3	60	50	160	80	1,2-гликозеен 5
10	3	60	50	180	74	1,2-гликозеен 5
5	3	60	80	50	75	1,2-гликозеен 5, β-ацетат 6, α-ацетата 7
10	3	60	80	50	76	1,2-гликозеен 5, β-ацетат 6, α-ацетата 7

Примечание: \*Соотношение хлорид 1:K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = 1:4,5 (моль)

Повышение температуры реакционной смеси (табл. 5), так же как и в случае катализа КЭ 15К5, лишь ожидаемо ускоряло реакцию, однако выход целевого продукта 3 оказывался ниже, чем в этих же процессах, протекавших при 20–22 °С (табл. 1–4).

Нами исследована возможность применения в качестве растворителей в данном процессе ацетона и дихлорметана. Из Табл. 2 следует, что ацетон заметно уступает ацетонитрилу, а результаты гликозилирования фенола 2 в дихлорметане сопоставимы с результатами, полученными в ацетонитриле. Применение в качестве основания Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> приводило преимущественно к образованию оксазолина 5, а 100% конверсия хлорида 1 не достигалась.

Сравнение полученных данных с результатами O-β-гликозилирования фенола 2 перацетатом α-D-глюкозаминилхлорида 1 в системе «твердый карбонат калия–ацетонитрил» с применением полиэтиленгликоля ПЭГ-4000 как межфазного катализатора, показало, что его эффективность в данном процессе оказалась ниже, чем ПЭГ-1500 что хорошо согласуется с литературными данными [27].

## ВЫВОДЫ

1. В результате проведенных исследований было установлено, что ПЭГ является эффективным катализатором  $\beta$ -глюкозаминирования фенолов. Выявлены закономерности и особенности глюкозаминирования фенола **2** в присутствии ПЭГ-1500 сравнительно с процессами, катализируемыми 15-краун-5.
2. Образование фенилгликозида **3** с лучшим выходом (88%) происходит в результате гликозилирования 3-кратного мольного избытка фенола **2**, при 4,5-кратном мольном избытке основания и 10% (мольн.) ПЭГ в ацетонитриле.

## Список литературы

1. Yanagida S. Metal-ion complexation of noncyclic poly(oxyethylene) derivatives. III. Complexation in aprotic solvent and isolation of their solid complexes / S. Yanagida, K. Takahashi, M. Okahara // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1978. – Vol. 51, № 11. – P. 3111–3120.
2. Starks Ch.M. Phase-transfer catalysis: fundamentals, applications, and industrial / Ch.M. Starks, Ch.L. Liotta, M. Halpern. – Chapman&Hall, Inc., New-York – 1994. – P. 162–162.
3. Sukata K. N-Alkylation of pyrrole, indole, and several other nitrogen heterocycles using potassium hydroxides as a base in the presence of polyethylene glycols or their dialkyl ethers / K. Sukata // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1983. – Vol. 56, № 1. – P. 280–284.
4. El Massry A.M. A novel reductive dehalogenation using potassium hydroxide/polyethylene glycol (400)/xylene mixtures / A.M. El Massry, A. Amer // *Synth. Comm.* – 1990. – Vol. 20, № 8. – P. 1091–1094.
5. Hamaide T. Efficient N-alkylation of pyrrole under solid triphase transfer catalysis conditions. Application to N-oxyalkyl pyrroles / T. Hamaide // *Synth. Comm.* – 1990. – Vol. 20, № 18. – P. 2913–2920.
6. Abribat B. Etherification of alcohols in the absence of solvent: catalytic function of polyethers in a solidliquid medium / B. Abribat, Y. Le Bigot, A. Gaset // *Synth. Comm.* – 1994. – Vol. 24, № 15. – P. 2091–2096.
7. Properties and synthetic utility of N-substituted benzotriazoles / A.R. Katritzky, X. Lan, J.Z. Yang [et al.] // *Chem. Rev.* – 1998. – Vol. 98. – P. 409–548.
8. Wang W.-G. Selective etherification of calixarenes / W.-G. Wang, Q.-Y. Zheng, Z.-T. Huang // *Synth. Comm.* – 1999. – Vol. 29, № 21. – P. 3711–3718.
9. Phase transfer catalyzed syntheses of 4-carboxylphenoxyacetic acid derivatives / X. Wang, Zh. Li., Yu. Da [et al.] // *Synth. Comm.* – 1999. – Vol. 29, № 23. – P. 4153–4161.
10. Wei T.B. Facile and effective synthesis of N-aryl-2-furancarboxamides derivatives under the condition of phase transfer catalysis / T.-B. Wei, Y.-M. Zhang // *Synth. Comm.* – 1999. – Vol. 29, № 17. – P. 2943–2947.
11. Synthesis of three new macrocyclic tetraamide ligands / Z. Mo, W. Yang, J. Gao [et al.] // *Synth. Comm.* – 1999. – Vol. 29, № 12. – P. 2147–2153.
12. Lehmkul H. Phasentransfer-Katalyse durch offenkettige Polyäthylenglykol-Derivate; I. Substitutionsreaktionen von Benzylbromid mit Kaliumsazeten / H. Lehmkul, F. Rabet, K. Hauschild // *Synthesis.* – 1977. – № 3. – P. 184–186.
13. Activation nucleophile par les polyoxydes d'ethylene / S. Slaoui, R. Le Goaller, J.L. Pierre [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 1982. – Vol. 23, № 16. – P. 1681–1684.
14. Lee D.G. Oxidation of hydrocarbons. 8. Use of dimethyl polyethylene glycol as a phase transfer agent for the oxidation of alkenes by potassium permanganate / D.G. Lee, V.S. Chang // *J. Org. Chem.* – 1978. – Vol. 43, № 8. – P. 1532–1536.
15. Harris J.M. Poly(ethylene glycol) ethers as recoverable phase-transfer agents in permanganate oxidation / J.M. Harris, M.G. Case // *J. Org. Chem.* – 1983. – Vol. 48, № 26. – P. 5390–5392.
16. Gokel G.W. Binding profiles for oligoethylene glycols and oligoethylene glycol monomethyl ethers and an assessment of their abilities to catalyze phase-transfer reactions / G.W. Gokel, D.M. Goli, R.A. Schultz // *J. Org. Chem.* – 1983. – Vol. 48, № 17. – P. 2837–2842.
17. Kimura Y. Poly(ethylene glycols) and poly(ethylene glycol)-grafted copolymers are extraordinary catalysts for dehydrohalogenation under two-phase and three-phase conditions / Y. Kimura, S.L. Regen // *J. Org. Chem.* – 1983. – Vol. 48, № 2. – P. 195–198.
18. Phase-transfer catalysis by poly(ethylene glycol)s of  $\beta$ -thioethyl chloride reactions / J.M. Harris,

- M.S. Paley, M.R. Sedaghat-Herati [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50, № 25. – P. 5230–5233.
19. Phase transfer catalyzed syntheses of diaryl 1,2-phenylene dioxydiacetates and N-aryl-5-(2-chlorophenyl)-2-furamides / X. Wang, Zh. Li, L. Gao [et al.] // *Synth. Comm.* – 2000. – Vol. 30, № 12. – P. 2083–2089.
  20. An inexpensive and convenient procedure for chloromethylation of aromatic hydrocarbons by phase transfer catalysis in aqueous media / Y.L. Hu, M. Lu, Q. Ge [et al.] // *J. Chil. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 55, № 1. – P. 97–102.
  21. A highly efficient synthetic method for the preparation of 3,4-dimethylbenzaldehyde from o-xylene in aqueous media / Y.L. Hu, M. Lu, Q.F. Liu [et al.] // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 7, № 2. – P. 487–494.
  22. Improved preparation of 3,3,4,4-tetramethyldiphenylethane by self coupling reaction in aqueous media / Y.L. Hu, M. Lu, Q.F. Liu [et al.] // *J. Chinese Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 56. – P. 1056–1063.
  23. Synthesis and biological activities of O-alkylguanine derivatives / Y.L. Hu, Q. Ge, M. Lu [et al.] // *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 425–432.
  24. Количественная оценка макроциклического эффекта / И.С. Зайцева, П.В. Ефимов, В.Ю. Холодова [и др.] // *Вісник Харківського національного університету.* – 2008. – № 820. – Хімія. – Вип. 16. – С. 39.
  25. Abribat B. Etherification of alcohols in the absence of solvent: catalytic function of polyethers in a solid/liquid medium / B. Abribat, Y. Le Bigot, A. Gaset // *Synth. Comm.* – 1994. – Vol. 24, № 15. – P. 2091–2096.
  26. Meng-Shen C. Studies on glycosides XXI. Solid-liquid phase transfer catalyzed reaction of tetra-O-acetylglycopyranosyl bromide with active methylene compounds / C. Meng-Shen, L. Run-Tao, Q. Zhu // *Synthetic Communications*, Vol. 27, – № 8, – P. 1351–1357.
  27. Курьянов В.О. Межфазное гликозаминирование фенолов, катализируемое полиэтиленгликолем / В.О. Курьянов, У.С. Прискока, Т.А. Чупахина, В.Я. Чирва // *Биоорган. химия.* – 2005 – Т. 31, – №3. – С. 335–336.

**Лущик О.О. Вивчення міжфазної реакції глікозилювання фенолу  $\alpha$ -D-глюкозамінілхлоридом при каталізі поліетиленгліколем / О.О. Лущик, В.О. Кур'янов // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2011. – Т. 24 (63), № 1. – С. 207-213.**

Проведені нами дослідження міжфазного глікозилювання фенолу  $\alpha$ -D-глюкозамінілхлоридом у безводному ацетонітрилі з використанням в якості каталізатора ПЕГ-1500 і як основи безводного карбоната калію показали, що ПЕГ також як і 15-краун-5 і ароматичні краун-етери є ефективними каталізаторами  $\beta$ -глюкозамінілювання фенолів. Було встановлено, що найкращий вихід фенілглікозида досягається у разі глікозилювання 3-кратного молярного надлишку фенолу, при 4,5-кратному молярному надлишку безводного карбоната калію, 10% (мольн.) ПЕГ у безводному ацетонітрилі.

**Ключові слова:** глікозилювання, міжфазний каталіз, ПЕГ, 15-краун-5, фенол.

**Lushik A.A. Studying of interphase reaction of phenol glycosilation by  $\alpha$ -D-glucosaminilchloride with polyethyleneglykol catalysis / A.A. Lushik, V.O. Kuryanov // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2011. – Vol. 24 (63), No. 1. – P. 207-213.**

In the phase transfer system "solid calcium carbonate-acetonitrile", peracetate  $\alpha$ -D-glucosaminylchloride glycosilate phenol catalyzed PEG. It was set that the best yield of O-phenilglycosides arrived at in case of glycosilation of 3-multiple molar excess of phenol, at 4,5-multiple molar excess of the dry base, 10% (mol.) PEG and in dry acetonitrile.

**Keywords:** glycosylation, phase transfer catalysis, PEG, 15-crown-5, phenol.

*Поступила в редакцію 21.03.2011 г.*