

УДК 547.455.623'2:612.014.46

СИНТЕЗ ГЛИКОЗИЛЬНЫХ ЭФИРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Астраханцева А.А., Чупахина Т.А., Курьянов В.О.

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

В межфазной каталитической системе «твердый карбонат калия – ацетонитрил» с использованием краун-эфиров взаимодействием 2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозилхлорида с рядом известных нестероидных противовоспалительных средств и вальпроевой кислоты осуществлен синтез 1-*O*-гликозильных эфиров триацетата *N*-ацетилглюкозамина. В реакциях с рацемическими флурбипрофеном и ибупрофеном образуется смесь диастереомеров, разделить которые хроматографически удалось только для эфиров флурбипрофена. Показано, что природа межфазного катализатора оказывает существенное влияние на направление конверсии исходной гликозилгалогенозы. Строение всех синтезированных соединений подтверждено с помощью ^1H ЯМР спектроскопии.

Ключевые слова: межфазный катализ, краун-эфир, гликозилирование, гликозильный эфир, *N*-ацетилглюкозамин.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами продемонстрирована высокая эффективность применения межфазного катализа (МФК) в системе «твердый карбонат калия – органический растворитель» в синтезе широкого круга 1-*O*-производных *N*-ацетил-D-глюкозамина, в том числе гликозильных эфиров, реакцией α -D-глюкозаминилхлорида с *O*-нуклеофилами различной природы [1–7]. Использование МФ катализаторов – краун-эфиров [4, 7] обеспечило достижение высокой степени конверсии глюкозаминилхлорида в целевые продукты при существенном сокращении времени гликозилирования в сравнении с процессами без катализаторов.

В МФК синтезе гликозильных эфиров различных карбоновых кислот [7] нами установлены основные закономерности реакции, показано, что лучшие результаты в противоположность ранее изученному глюкозаминилированию фенольных соединений достигаются в безводном ацетонитриле при эквимольном соотношении глюкозаминилхлорида, карбоновых кислот и карбоната калия. Такие условия позволили свести к минимуму побочные процессы образования 2-метил-4,5-дигидро-(3,4,6-три-*O*-ацетил-1,2-дидезокси- α -D-глюкопиранозо)-[2,1-*d*]-1,3-оксазола и 2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-1,2-дидезокси-D-*арабино*-гекс-1-енопиранозы.

Разработка эффективных подходов к синтезу гликозильных эфиров известных лекарственных препаратов представляется актуальной научной задачей, поскольку гликозильные эфиры являются производными углеводов, обладающими набором ценных медико-биологических свойств [8–11], могут использоваться как

потенциальные пролекарства, уменьшающие побочное действие, например, нестероидных противовоспалительных средств [10, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Температуры плавления определяли на приборе ПТП, оптическое вращение – при 20–25 °С на поляриметре Polamat-A ($\lambda = 546$ нм). ТСХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ («Сорбполимер», Россия). Зоны веществ обнаруживали в УФ (254 нм), а также 5% раствором серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием до 200–300 °С. Использовали систему элюентов: бензол–изопропиловый спирт, 10:1 (А), диэтиловый эфир–изопропиловый спирт, 19:1 (Б), этилацетат-хлороформ-изопропиловый спирт-гексан, 25:5:1:0,2 (В). Колоночную хроматографию (КХ) проводили на силикагеле Merck 230–400 меш.

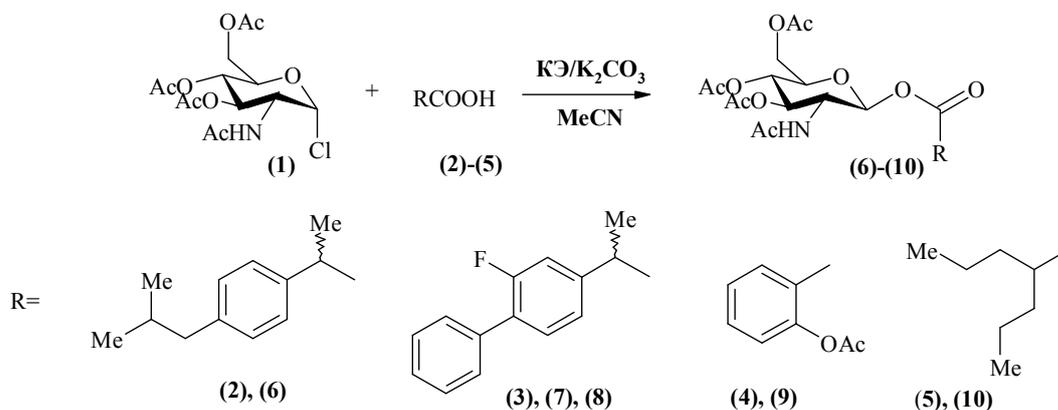
¹H ЯМР спектры получены на спектрометрах Varian Mercury-400 (400 МГц), Varian Mercury-300 (300 МГц), внутренний стандарт – Me₄Si. Приведены химические сдвиги (ХС) (м.д., δ-шкала) и константы спин-спинового взаимодействия (КССВ, J, Гц).

Использовали 2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту (Sigma-Aldrich, Германия) (2), 2-(4-фенил-3-фторфенил)пропионовую кислоту (флурбипрофен) (Sigma-Aldrich, Германия), ацетилсалициловую кислоту (аспирин) (Merck, Германия), 2-пропилпентановую кислоту (вальпроевую кислоту) (Merck, Германия).

Глюкозаминилхлорид синтезировали по методике [11]. Использовали краун-эфиры (КЭ) 15К5 (98%, Merck, Германия), 18К6 (99%, Sigma-Aldrich, Германия), [3.3]-дibenзо-18-краун-6 (Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАНУ, г. Одесса, содержание основного вещества не менее 98,0-99,0% по данным ГЖХ, ВЭЖХ, ¹H-ЯМР-спектроскопии). Ацетонитрил и K₂CO₃ подготавливали как описано нами ранее в [1–7].

Схема

Синтез гликозильных эфиров (6)–(10)



Общая методика синтеза гликозильных эфиров (6)–(10). К раствору 500 мг (1,37 ммоль) α -хлорида (1), 282 мг (1,37 ммоль) карбоновой кислоты (2)–(5) в 15 мл безводного ацетонитрила, добавляли 189 мг (1,37 ммоль) безводного тонко измельченного карбоната калия и 98 мг (0,27 ммоль) соответствующего КЭ и перемешивали при температуре 20–22 °С до полной конверсии гликозил-донора (1). По окончании реакции (контроль ТСХ, система А, В) твердую фазу отделяли фильтрованием, осадок промывали на фильтре ацетонитрилом (2×5 мл), растворитель удаляли при пониженном давлении. Целевые гликозильные эфиры выделяли колоночной хроматографией или кристаллизацией из соответствующих растворителей. Используемый катализатор, условия выделения целевых продуктов (6)–(10), выходы и физико-химические константы приведены в Табл. 1.

Таблица 1
Условия синтеза, выделения, выходы и физико-химические константы
гликозильных эфиров (6)–(10)

№ соединения	КЭ*	Время синтеза, ч	Условия выделения	Выход, мг (%)	т. пл., °С	$[\alpha]_{546}$ (с 1,0; CHCl ₃)
(6)	[3.3]ДБ18К6	4	КХ, CHCl ₃ -iPrOH, 100:1 → 80:1	250 (34)	-	-
(7)	15К5	3	КХ, C ₆ H ₆ -iPrOH, 100:1 → 80:1	35 (5)	172-173	-12,5°
(8)	15К5	3	КХ, C ₆ H ₆ -iPrOH, 100:1 → 80:1	45 (6)	172-173	-40,6°
(7)+(8)	15К5	3	КХ, C ₆ H ₆ -iPrOH, 100:1 → 80:1	329 (47)	-	-
(9)	15К5 или 18К6	3,5	Кристаллизация из iPrOH-Et ₂ O, 3:1 (v/v)	510 (73)	151-152	-77°
(10)	15К5	9	КХ, CHCl ₃ -iPrOH, 100:1 → 35:1	211 (48)	139-141	-6°

* КЭ – краун-эфир; [3.3]ДБ18К6 – [3.3]дибензо-18-краун-6; 15К5 – 15-краун-5; 18К6 – 18-краун-6.

По этой методике получены:

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-*O*-[2-(4-изобутилфенил)]пропионил- β -D-глюкопираноза (6).

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-*O*-[2-(4-фенил-3-фторфенил)]пропионил- β -D-глюкопираноза (7), (8).

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-1-*O*-(2-ацетокси)бензоил-2-дезоксид- β -D-глюкопираноза (9).

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-*O*-(2-пропил)пентаноил- β -D-глюкопираноза (10).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение работ по поиску новых биологически активных веществ в ряду производных моносахаридов нами осуществлен синтез гликозильных эфиров нестероидных противовоспалительных средств (6)–(9), а также гликозильного эфира противосудорожного препарата (10). Реакцию α -D-глюкозаминилхлорида (1) с ибупрофеном (2), флурбипрофеном (3), аспирином (4), вальпроевой кислотой (5) проводили в межфазной каталитической системе «твердый карбонат калия – ацетонитрил» в присутствии каталитических количеств КЭ в оптимальных условиях, найденных нами ранее [7]. Это позволило достичь быстрой конверсии гликозил-донора (1) в целевые продукты с выходами от удовлетворительных до высоких (табл. 1).

Ибупрофен (2) и флурбипрофен (3) использовали в виде рацемических смесей, что ожидаемо привело к образованию смесей диастереомеров (6)–(8) (схема). Обнаружено, что использование 15K5 в реакции глюкозаминилхлорида (1) с кислотой (2) приводило к образованию значительного количества неиндефицированных побочных продуктов, что, вероятно, связано с высокой основностью соответствующего карбоксилат-аниона в комплексе с 15K5 [12]. Замена алифатического пентадентатного КЭ на ароматический ДБ18К6 позволила заметно понизить вклад побочных процессов и выделить смесь диастереомерных целевых гликозильных эфиров (6) колоночной хроматографией с выходом 34%. В тоже время флурбипрофен (3) гладко реагировал с глюкозаминилхлоридом (1) и в присутствии 15K5. Выход смеси диастереомеров (7), (8) составил 47%. при этом также наблюдалось образование неидентифицированных продуктов деструкции углеводов.

Предпринятое нами хроматографическое разделение диастереомерных смесей гликозильных эфиров ибупрофена (6) и флурбипрофена (7), (8), дало положительный результат только в случае производных флурбипрофена. Разделение изомеров (7) и (8) колоночной хроматографией (табл. 1) позволило выделить индивидуальные стереоизомеры (7) и (8) с выходами 5% и 6%, соответственно.

Образование гликозильного эфира ацетилсалициловой кислоты (9) в обсуждаемых межфазных условиях в присутствии как 15K5, так и 18K6 протекало гладко, без образования побочных продуктов, что позволило выделить целевое вещество (9) кристаллизацией с выходом 73% (табл. 1). Отметим, что дентатность КЭ в этом случае не влияла ни на степень конверсии гликозил-донора (1) в эфир (9), ни на скорость процесса. Аналогично, с выходом 43%, получен гликозильный эфир вальпроевой кислоты (10).

Строение синтезированных соединений подтверждено ^1H ЯМР спектроскопией (табл. 2). Спектры обсуждаемых гликозильных эфиров (6)–(10) идентичны в их углеводных частях и различаются только числом, положением и мультиплетностью сигналов протонов остатков карбоновых кислот. Ожидаемые различия обнаружены в спектрах диастереомерной пары (7), (8), а именно, существенное смещение сигнала протонов группы CH_3 ацетамидной функции (на 0,27 м.д.) и протона NH этой же функции (на 0,21 м.д.) в сторону сильного поля. Это свидетельствует о

большем дезэкранировании протонов этой функциональной группы сравнительно с изомером, имеющим противоположную конфигурацию асимметрического центра в неуглеводной части молекулы.

Таблица 2

¹H ЯМР спектры соединений (6)–(10)

Протоны		ХС (м.д.), мультиплетность и КССВ (J_{HH} , Гц)				
		(6)	(7) или (8)	(8) или (7)	(9)	(10)
Углеводный остаток	H1 ($J_{1,2}$)	5,66д (8,8); 5,70д (8,4)	5,71д (8,8)	5,74д (8,8)	5,88д (8,8)	5,73д (8,7)
	H2 ($J_{2,3}$)	3,99м	3,92м	3,97м	4,12ддд (9,2)	3,98м
	H3 ($J_{3,4}$)	5,08дд (9,2); 5,15дд (9,6)	5,10дд (10)	5,17дд (10)	5,23дд (10)	5,15дд (9,9)
	H4 ($J_{4,5}$)	4,87дд (9,6)	4,88дд (9,6)	4,88дд (9,6)	4,94дд (9,6)	4,88дд (9,3)
	H5 ($J_{5,6a}$; $J_{5,6b}$)	3,99м	4,02ддд (2,0; 4,8)	3,97м	4,09ддд (1,6; 4,4)	3,98м
	H6 ($J_{\text{гем}}$)	3,99м, 4,19м	4,03дд, 4,20дд (12)	3,97м, 4,19дд (12)	4,01дд, 4,23дд (12)	3,98м, 4,22дд (12)
	NAc	1,48с, 1,75с	1,48с	1,75с	1,73с	1,73с
	OAc	1,90с, 1,93с, 1,96с, 1,99с, 2,01с	1,88с, 1,96с, 2,00с	1,92с, 1,96с, 1,98с	1,94с, 1,98с, 1,99с	1,92с, 1,97с, 1,99с
	NH ($J_{\text{NH},2}$)	7,76д (9,2); 7,98 (8,8)	7,80д (9,2)	8,01д (8,8)	8,09д (8,8)	8,01д (9,6)
Агликон	Alk	0,85с (CH_3), 0,87с (CH_3 изобутил), 1,37д (CHCH_3), 1,80м (CH), 2,41м (CH_2), 3,76м (CH)	1,40д, 3,92м	1,41д, 3,97м	2,28с (OAc)	0,82т (3H), 0,83т (3H), 1,20м (4H), 1,41м (4H), 2,33м (1H)
	CH _{аром}	7,08м (2H), 7,15м (2H)	7,14д, 7,17с, 7,40д, 7,48м	7,20с, 7,22д, 7,39д, 7,49м	7,28д, 7,44т, 7,73т, 7,89д	-

В ^1H -ЯМР-спектре смеси диастереомеров (6) наблюдается удвоение сигналов всех скелетных протонов углеводной части молекулы. Сравнение интегральной интенсивности сигналов протонов *O*- и *N*-ацетильных групп, H-3, H-1, NH, позволяет сделать вывод, что диастереомеры образуются в неравных количествах, а в соотношении 1,8:1. При этом преобладающим является диастереомер, в ^1H -ЯМР-спектре которого сигналы протонов метильной группы и группы NH ацетамидной функции претерпевают существенный сдвиг в область сильного поля (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. Впервые в условиях межфазного катализа (система «твердый карбонат калия – ацетонитрил») синтезированы сполна ацетилированные глюкозаминильные эфиры нестероидных противовоспалительных средств и вальпроевой кислоты.
2. Обнаружено, что в синтезе гликозильного эфира ибупрофена на выход целевого продукта существенное влияние оказывает природа межфазного катализатора.

Список литературы

1. Чупахина Т.А. Катализируемое краун-эфирами нуклеофильное замещение в перацетате α -глюкозаминилхлорида / В.О. Курьянов, Т.А. Чупахина // Ученые записки Симферопольского государственного университета. Серия «Биология, химия». – 1998. – № 5 (44). – С. 192–198.
2. Катализируемый краун-соединениями синтез β -арилгликозидов *N*-ацетилглюкозамина / В.О. Курьянов, Т.А. Чупахина, А.Е. Земляков [и др.] // Биоорганическая химия. – 2001. – Т. 27, № 6. – С. 434–438.
3. Синтез *N*-ацетилглюкозаминидов с кумариновыми и хромоновыми агликонами / А.Е. Земляков, В.О. Курьянов, Т.А. Чупахина [и др.] // Химия природных соединений – 2002. – № 2. – С. 125–128.
4. Ароматические краун-эфиры как катализаторы синтеза β -арилгликозидов *N*-ацетилглюкозамина в межфазных условиях / В.О. Курьянов, Т.А. Чупахина, В.Я. Чирва [и др.] // Биоорганическая химия. – 2004. – Т. 30, № 3. – С. 334–336.
5. Гликозиды производных гидроксилamina. I. Межфазный синтез и изучение влияния глюкозаминидов изатин-3-оксимов на бактериальную люминесценцию / В.О. Курьянов, Т.А. Чупахина, А.А. Шаповалова [и др.] // Биоорганическая химия – 2011. – № 37 (2). – С. 259–268.
6. Синтез арил-*O*- β -D-глюкозаминидов и оценка их биологической активности в тесте ингибирования биолуминесценции морских светящихся бактерий / В.О. Курьянов, А.М. Кацев, Т.А. Чупахина [и др.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2009. – Т. 7, Вип. 4(28). – С. 30–40.
7. Курьянов В.О. Межфазный катализ: синтез гликозильных эфиров *N*-ацетилглюкозамина / В.О. Курьянов, Т.А. Чупахина, В.Я. Чирва // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 57–63.
8. Borowiecka J. Efficient synthesis of 2-deoxyglycosyl-1-*O*-acyl esters via 2-deoxyglycosyl phosphorodithioates as glycosyl donors / J. Borowiecka, M. Michalska // Synthesis. – 1994. – № 7. – P. 709–713.
9. Borowiecka J. Novel stereoselective synthesis of 1-*O*-acyl esters via peracetyl glycosyl phosphorodithioates, -selenoates and -dithioates as glycosyl donors / J. Borowiecka, M. Michalska // Synthesis. – 1996. – № 7. – P. 858–862.
10. Borowiecka J. Glycosyl derivatives of 2-bromosugar of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs. Synthesis and QSAR data / J. Borowiecka, A. Stan 'czak // Il Farmaco. – 2001. – Vol. 56. – P. 257–262.
11. Samczewska G. The solubility of glycosyl derivatives of diclofenac / G. Samczewska, J. Borowiecka // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Resarch. – 1999. – Vol. 56, № 5. – P. 361–366.
12. Демлов Э. Межфазный катализ / Э. Демлов, З. Демлов; [пер. с англ.] – М.: Мир, 1987. – 485 с.

Астраханцева Г.О. Синтез глікозильних естерів лікувальних засобів / Г.О. Астраханцева, Т.О. Чупахіна, В.О. Кур'янов // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2012. – Т. 25 (64), № 1. – С. 270-276.

У міжфазній каталітичній системі «твердий карбонат калію – ацетонітрил» з використанням краун-етерів, взаємодією 2-ацетамідо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксі- α -*D*-глюкопіранозил-хлориду з рядом відомих нестероїдних протизапальних засобів та вальпроєвої кислоти здійснено синтез 1-*O*-глікозильних естерів триацетата *N*-ацетилглюкозаміна. У реакції з рацемічним флурбіпрофеном та ібупрофеном утворюється суміш діастереомерів, розділити які хроматографічно вдалося лише для естерів флурбіпрофену. Показано, що природа між фазного каталізатора суттєво впливає на напрям конверсії вихідної глікозилгалогенози. Будова усіх синтезованих сполук доведена за допомогою ^1H -ЯМР-спектроскопії.

Ключові слова: міжфазний каталіз, краун-етер, глікозилювання, глікозильний естер, *N*-ацетилглюкозамін.

Astrakhantseva A.A. Synthesis of the medicinal remedy's glycosyl ester / A.A. Astrakhantseva, V.O. Kuryanov, T.A. Chupakhina // Scientific Notes of Taurida V. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2012. – Vol. 25 (64), No. 1. – P. 270-276.

3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-acetamido-2-deoxy- β -*D*-glucopyranosil chloride forms the 1-*O*-glycosyl esters with the range of well-known nonsteroidal anti-inflammatory remedies and valproic acid in the phase transfer catalytic system "solid potassium carbonate – acetonitrile" in presence of crown-ethers. The mixture of diastereomers forms in the reactions with flurbiprofen and ibuprofen. By use of chromatographic method there was able to separate diastereomeres only for flurbiprofen's esters. It's shown, that the nature of the phase transfer catalyst exerts considerable influence on the direction of the initial glycosylgalogenose's conversion. The structures of all synthesized compounds were proved by ^1H NMR spectroscopy.

Keywords: phase transfer catalysis, crown-ether, glycosylation, glycosyl ester, *N*-acetylglucosamine.

Поступила в редакцію 10.02.2012 г.