

УДК 547.917 + 542.97

## СИНТЕЗ ПЕРАЦЕТАТОВ $\beta$ -О- И $\beta$ -S-АРИЛГЛИКОЗИДОВ N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНА В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

Цикалова В. Н., Купреева Н. А., Уржаткина А. С.

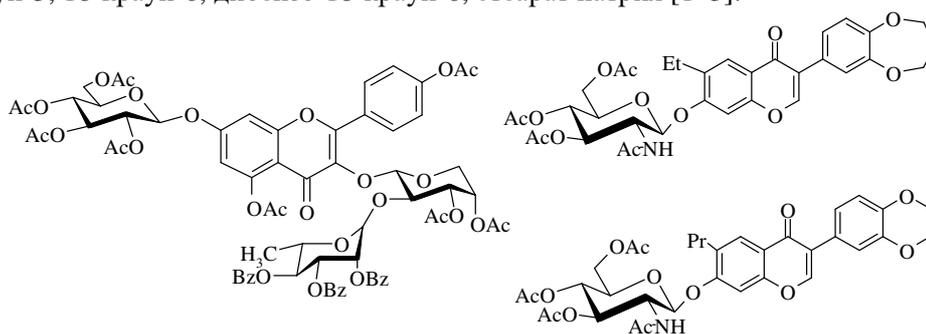
Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь,  
Республика Крым, Россия  
E-mail: vika.tim@list.ru

Для построения 1,2-*транс*-гликозидной и тиогликозидной связи в случае простых фенолов и тиофенолов применена система межфазного катализа «жидкость–жидкость», ранее использованная для флавоновых производных. В случае взаимодействия 2-нафтола с производным N-ацетилглюкозамина исследовано влияние различных четвертичных аммонийных солей в качестве катализаторов.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -арилгликозиды N-ацетилглюкозамина, метод межфазного катализа, гликозидный синтез, четвертичные аммонийные соли.

### ВВЕДЕНИЕ

Метод межфазного катализа широко используется в гликозидном синтезе в системе «жидкость–жидкость», «твердое тело–органический растворитель». В такой двухфазной системе осуществляется взаимодействие между твердыми или растворенными в воде солями, кислотами, основаниями или нейтральными молекулами и веществами в органических растворителях. Эти реакции катализируются органическими солями, комплексами краун-эфиров, солями щелочных металлов или комплексными солями. В качестве катализаторов могут быть использованы, например, бромид тетраэтиламмония, бромид пропилтриэтиламмония, бромид октилтриэтиламмония, иодид тетрабутиламмония, бромид гексадекантриметиламмония, бромид пентилтриэтиламмония, аликват 336, 15-краун-5, 18-краун-6, дибензо-18-краун-6, стеарат натрия [1–3].



В системе «жидкость–жидкость» в качестве оснований используют или водный раствор щелочи или водный раствор карбоната калия. В работах [4–6] раствор карбоната калия использовали в различных концентрациях в качестве основания в синтезе флавоноидных гликозидов различных нейтральных и аминсахаров. Однако этот подход не применялся для гликозилирования простых фенолов. Поэтому целью данной работы является гликозилирование фенола, 2-нафтола, тиофенола, *m*-тиокрезола и одного из флавонов методом межфазного катализа в присутствии бромида тетрабутиламмония и карбоната калия, а также исследование реакции гликозилирования 2-нафтола в условиях межфазного катализа в системе «жидкость–жидкость» в присутствии основания – карбоната калия и различных четвертичных аммониевых солей в качестве катализаторов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы реактивы: фенол, β-нафтол, тиофенол, *m*-тиокрезол бромиды тетраэтиламмония и тетрабутиламмония, хлориды триэтилбензиламмония и октадецилтриметиламмоний, йодид тетрабутиламмония, 2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозилхлорид [7].

Анализ состава реакционных смесей, чистоты синтезированных соединений, а также контроль хода реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Kieselgel 60-F254 (Merck) в системе растворителей бензол–пропан-2-ол, 10:1 (А). ТСХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ («Сорбполимер», Россия). Вещества обнаруживали визуально по люминесценции в УФ (254 нм), и 5% раствором серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием хроматограмм до 200–300°C.

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР получен на приборе Varian VXR-400 (400 МГц) (Институт живых систем Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь), внутренний стандарт – тетраметилсилан, химические сдвиги приведены в δ-шкале.

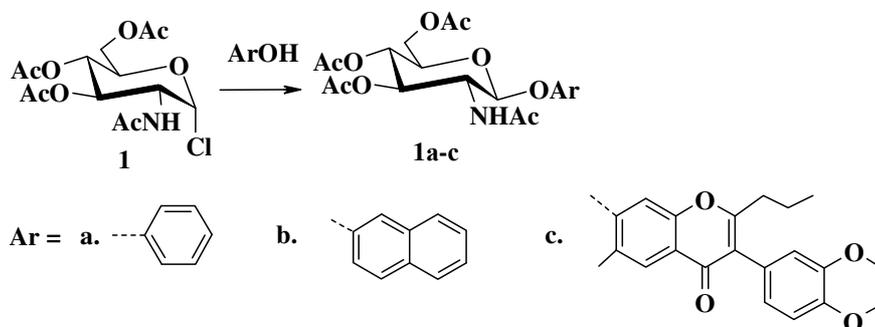


Рис. 1. Общая схема синтеза перацетатов β-*O*-арилгликозидов *N*-ацетилглюкозамина **1a-c**.

**Общий метод получения перацетатов  $\beta$ -О-арилгликозидов N-ацетилглюкозамина 1а-с.**

Смесь, состоящую из 0,82 ммоль 2-ацетида-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопиранозилхлорида **1**, 0,82 ммоль фенола (ArOH), 0,82 ммоль четвертичной аммонийной соли, растворяли в 15 мл хлороформа и добавляли 23,7 ммоль 0,18 М карбоната калия. Реакцию проводили при температуре 60°C, при перемешивании в течение 1,5 часа. По окончании синтеза (контроль ТСХ, система А) органический слой промывали 5 мл воды, отделяли, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Гликозиды **1а-с** выделяли перекристаллизацией из изопропилового спирта.

**Фенил-2-ацетида-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопиранозид (1а).** Реакция протекала по общей схеме в присутствии 0,82 ммоль бромид тетрабутиламмония. Выход: 28%. Т. пл. 197–201°C,  $[\alpha]_{546} -20^\circ$  (с 1,0; хлороформ). Лит. данные: т. пл. 205–206°C,  $[\alpha]_{546} -13^\circ$  (с 0,95; хлороформ) [8].

**Нафтил-2-ацетида-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопиранозид (1б).**

Вариант а. Реакция протекала в присутствии 0,82 ммоль бромид тетрабутиламмония. Выход: 34%. Т. пл. 207–210°C,  $[\alpha]_{546} -10^\circ$  (с 1,0; хлороформ). Лит. данные: т. пл. 217–218°C,  $[\alpha]_{546} -8^\circ$  (с 1,05; хлороформ) [8].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, КССВ J, Гц): 1,96 м.д., с; 2,06 м.д., с; 2,08 м.д., с; (12 H, NAc, 3 OAc), 3,95 м.д., дд (1 H, H-5, J<sub>5,6a</sub> 5,5, J<sub>5,6b</sub> 2,5), 4,17 м.д., дд (1 H, H-2, J<sub>2,3</sub> 10), 4,21 м.д., дд и 4,29 м.д., дд (2 H, H-6a, H-6b, J<sub>6b,6b</sub> 12), 5,17 м.д., дд (1 H, H-4, J<sub>4,5</sub> 9), 5,42 м.д., д (1 H, H-1, J<sub>1,2</sub> 8,8), 5,46 м.д., дд (1 H, H-3, J<sub>3,4</sub> 9), 5,80 м.д., д (1 H, NAc, J<sub>2,NH</sub> 8,5), 7,20 м.д., м, 7,34 м.д., м, 7,39 м.д., м, 7,45 м.д., м, 7,70–7,79 м.д., м (7 H, CH аром.).

Вариант б. Реакция протекала в присутствии 0,82 ммоль бромид тетраэтиламмония. Выход: 3 %.

Вариант в. Реакция протекала в присутствии 0,82 ммоль хлорида бензилтриэтиламмония. Выход: 7 %.

Вариант г. Реакция протекала в присутствии 0,82 ммоль тетрабутиламмоний иодида. Выход: 0,3 %.

Вариант д. Реакция протекала в присутствии 0,82 ммоль хлорида октадецилтриметиламмония. Выход: 29 %.

**3. 7-(2-Ацетида-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)-2-метил-6-пропил-3',4'-этилендиоксиофлавонон (1с).** Реакция протекала по общей схеме в присутствии 0,82 ммоль бромид тетрабутиламмония. Выход: 56%. Т. пл. 235–238°C (с разложением),  $[\alpha]_{546} +80^\circ$  (с 1,0; хлороформ). Лит. данные: т. пл. 238–240°C (с разложением),  $[\alpha]_{546} +81^\circ$  (с 1,0; хлороформ) [5].

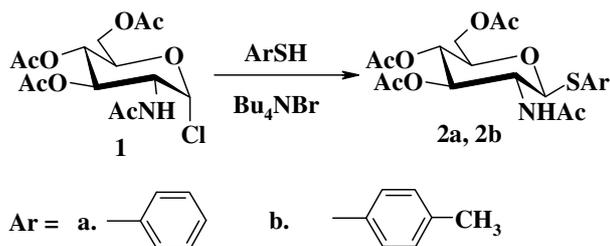


Рис. 2. Общая схема синтеза перацетатов *S*- $\beta$ -арилгликозидов *N*-ацетилглюкозамина **2a**, **2b**.

#### Общий метод получения перацетатов *S*- $\beta$ -арилгликозидов *N*-ацетилглюкозамина **2a** и **2b**.

Смесь, состоящую из 0,68 ммоль 2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- $\alpha$ -*D*-глюкопиранозилхлорида **1**, 2 ммоль тиофенола (*n*-тиокрезоло), в присутствии 0,68 ммоль бромид тетрабутиламмония, 3,06 ммоль карбоната калия (0,18 М раствор) и 10 мл хлороформа оставили при перемешивании и температуре 50°C на 1 час. По окончании синтеза (контроль ТСХ, система А) органический слой промывали 5 мл воды, отделяли, сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Гликозиды **2a** и **2b** выделяли перекристаллизацией из изопропилового спирта.

**Фенил-2-ацетамидо-3,4,6-тетра-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-тиа- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (**2a**)**, выход: 87%. Т. пл. 195–197°C,  $[\alpha]_{546} -31^\circ$  (с 1,0; хлороформ). Лит. данные: т. пл. 200–201°C,  $[\alpha]_{546} -39,1^\circ$  (с 1,0; хлороформ) [9].

***n*-Толлил-2-ацетамидо-3,4,6-тетра-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-тиа- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (**2b**)**, выход: 74%. Т. пл. 215–217°C,  $[\alpha]_{546} -20,8^\circ$  (с 1,0; хлороформ). Лит. данные: т. пл. 215–216°C,  $[\alpha]_{546} -21,5^\circ$  (с 1,0; хлороформ) [9].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Метод межфазного катализа в системе «жидкость–жидкость» в присутствии четвертичных аммониевых солей и водного раствора основания – карбоната калия был применен для гликозилирования фенола, 2-нафтола, 2-метил-6-пропил-3',4'-этилендиоксиизофлавона, тиофенола и *n*-тиокрезоло. В случае синтеза *O*-арилгликозидов гликозил-донор и гликозил-акцептор были выбраны в соотношении 1:1. Четвертичная аммонийная соль использовалась в соотношении 1:1 к гликозил-донору, а карбонат калия в соотношении 4,5:1 к гликозил-донору. Выход *O*- $\beta$ -фенилгликозида **1a** составил 28 %, что существенно ниже выхода в случае использования в качестве основания гидроксида натрия (66 %) [8]. На примере гликозилирования 2-нафтола было проведено исследование влияния катализатора – четвертичной аммониевой соли на выход гликозида (рис. 3).

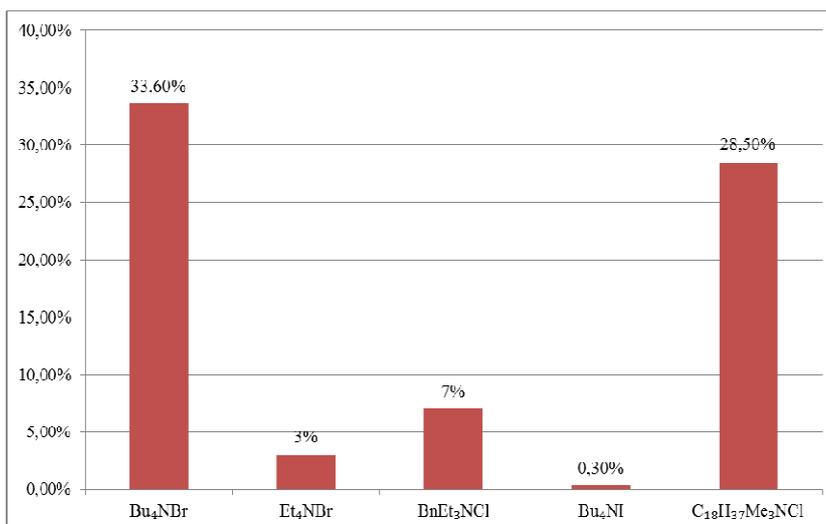


Рис. 3. Влияние типа катализатора в синтезе нафтил-2-ацетида-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопиранозид (1b).

Самые высокие выходы гликозидов (34 % и 29 %) были выявлены в случае использования бромида тетрабутиламмония и хлорида октадецилтриметиламмония, что согласуется с данными о том, что для эффективного проведения синтеза количество атомов углерода в катализаторе должно быть не меньше 15 [3]. Однако присутствие иодида тетрабутиламмония не дало хорошего результата, что, возможно, связано с разложением иодных солей при нагревании (0,3 %). Менее эффективными оказались катализаторы бромида тетраэтиламмония и хлорида бензилтриэтиламмония, в случае которых выходы составили 3 % и 7 %, соответственно.

Для сравнения мы проанализировали выход реакции гликозирования 2-метил-6-пропил-3',4'-этилендиоксиизофлавона  $\alpha$ -хлоридом **1**. По сравнению с простыми фенолами выход гликозида **1c** был максимальным (56%). Видимо, для гликозирования флаваноидов подходит более мягкое основание – карбонат калия, а для простых фенолов лучшим основанием является гидроксид натрия. Такой же подход был впервые применен для синтез *S*- $\beta$ -арилгликозидов на примере тиофенола и *n*-тиокрезола. Выходы соответствующих полученных гликозидов **2a** и **2b** составили 87 % и 74 %, что выше выходов, полученных в условиях межфазного катализа, но в присутствии щелочи в качестве основания [9].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При взаимодействии  $\alpha$ -D-глюкопиранозилхлорида и 2-нафтола максимальный выход (34 %) был получен при использовании катализатора бромида тетрабутиламмония, а минимальный выход (0,3 %) – в присутствии иодида тетрабутиламмония.

2. Сравнительный анализ гликозилирования  $\alpha$ -D-глюкопиранозилхлоридом эквивалентных количеств фенола и 2-метил-6-пропил-3',4'-этилендиоксиизофлавона в системе «жидкость–жидкость» показал, что для флавонов подходит более мягкое основание – карбонат калия, а для простых фенолов лучшим основанием является гидроксид натрия.
3. На примере гликозилирования тиофенола и *p*-тиокрезоло показана эффективность метода межфазного катализа в присутствии четвертичной аммонийной соли и водного раствора карбоната калия в четырех кратном избытке.

#### Список литературы

1. Курьянов В. О. Катализируемый краун-соединениями синтез  $\beta$ -арилгликозидов *N*-ацетилглюкозамина / В. О. Курьянов, Т. А. Чупахина, А. Е. Земляков [и др.] // Биоорганическая химия. – 2001. – Т. 27, № 6. – С. 434–438.
2. Курьянов В. О. Синтез гликозидов мурамоилдипептида с хромоновыми агликонами / В. О. Курьянов, Т. А. Чупахина, А. Е. Земляков [и др.] // Химия природных соединений. – 2001. – № 1. – С. 35–38.
3. Демлов Э. Межфазный катализ / Э. Демлов, З. Демлов; под ред. Л. А. Яновской. – М.: «Мир», 1987. – С. 466.
4. Li M. Synthesis of quercetin 3-*O*-(2-galloyl)- $\alpha$ -L-arabinopyranoside / M. Li, X. Han, B. Yu // Tetrahedron Lett. – 2002. – Vol. 43. – P. 9467–9470.
5. Земляков А. Е. Синтез *N*-ацетилглюкозаминидинов производных изофлавона / А. Е. Земляков, В. Н. Цикалова, В. Я. Чирва [и др.] // Химия природных соединений. – 2013. – № 6. – С. 868–870.
6. Yuguo D. The first total synthesis of calabricoside A / D. Yuguo, G. Wei, R. J. Linhardt // Tetrahedron Letters. – 2003. – № 44. – P. 6887–6890.
7. Голодников Г.В. Практикум по органическому синтезу: Учебное пособие. / Г. В. Голодников, Т. В. Мандельштам. – Л.: Издательство Ленинградского университета, – 1976. – С. 179.
8. Земляков А. Е. Синтез  $\beta$ -арилгликозидов *N*-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамина / А. Е. Земляков, В. В. Цикалов, В. О. Курьянов [и др.] // Биоорганическая химия. – 2001. – Т. 27, № 6. – С. 439–443.
9. Земляков А. Е. Синтез и биологическая активность *S*- $\beta$ -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.

#### SYNTHESIS OF PERACETATES OF $\beta$ -*O*- AND $\beta$ -*S*-ARYLGLYCOSIDES *N*-ACETYLGLUCOSAMINE IN CONDITIONS OF INTERPHASE CATALYSIS

*Tsikalova V. N., Kupreeva N. A., Urzhatkina A. S.*

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation  
E-mail: vika.tim@list.ru*

The method of interphase catalysis is widely used for glycosidic synthesis in systems «liquid–liquid» and «solid–organic solvent». Catalysis in system «liquid–liquid» was used to glycosylate phenol, 2-naphthol, 2-methyl-6-propyl-3', 4'-ethylenedioxyisoflavone, thiophenol and *p*-thiocresol c of ammonium salts and an aqueous solution of potassium carbonate with a concentration of 0,18 M. For the getting of *O*-arylglycosides, the glycosyl donor  $\alpha$ -D-glucosaminul chlorid and glycosyl acceptor were selected in a 1:1

ratio, for the synthesis of *S*-arylglucosides – a 1:3 ratio. The quaternary ammonium salts were used in the ratio of 1:1 to the glycosyl donor, and potassium carbonate in the ratio of 4,5 to 1 glycosyl donor. Chloroform was taken as an organic solvent. A mixture was stirred for 1-1,5 h at 50°C until traces of the glycosyl donor disappeared. The residue was crystallization from isopropyl alcohol. The yield of peracetate *O*- $\beta$ -phenylglycoside *N*-acetylglucosamine was 28 %, which is significantly lower than the yield in the presence sodium hydroxide (66 %). Using the example of glycosylation of 2-naphthol, a studies was conducted of the influence of the quaternary ammonium salts on the reaction yield. The highest yields, 34 % and 29 %, were found for tetrabutylammonium bromide and octadecyltrimethylammonium chloride. The presence of tetrabutylammonium iodide did not give a good result, which is possibly due to the decomposition of iodine salts when heated (0,3 %). Catalysts tetraethylammonium bromide and benzyltriethylammonium chloride turned out to be less effective, the yields in these cases were 3 % and 7 %. The glycosylation reaction of 2-methyl-6-propyl-3', 4'-ethylenedioxyisoflavone was carried out for collation, the yield of this glycoside was maximum 56 %. As seen for glycosylation of flavanoids of peracetate  $\alpha$ -D-glucosaminul chlorid an effective base is as potassium carbonate, and for simple phenols, sodium hydroxide is the best base. The structure of naphthyl-2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranoside were confirmed by PMR spectroscopy. The same approach was first used for the synthesis of  $\beta$ -aryl-1-thio-*N*-acetylglucosamines using thiophenol and *p*-thiocresol. The yields of the corresponding obtained glycosides were 87% and 74%, which is higher than the yields in the presence of sodium hydroxide as a base.

**Keywords:**  $\beta$ -arylglucosides of *N*-acetylglucosamine, interphase catalysis method, glycosidic synthesis, quaternary ammonium salts.

#### References

1. Kuryanov V. O., Chupakhina T. A., Zemlyakov A. E., Kotlyar S. A., Kamalov G. L., Chirva V. Ya. Catalyzed crown compounds synthesis of  $\beta$ -aryl glycosides of *N*-acetylglucosamine, *Bioorganic chem.*, **27** (6), 434 (2001). (in Russ.)
2. Kuryanov V. O., Chupakhina T. A., Zemlyakov A. E., Chirva V. Ya., Ishchenko V. V., Khilya V. P. Synthesis of Muramoyl Dipeptide Glycosides with Chromonic Aglycons, *Natural Chemistry compounds*, **1**, 35 (2001). (in Russ.)
3. Demlov E., Demlov Z. (1987) *Interphase catalysis*. Moscow: World. (in Russ.)
4. Li M., Han X., Yu B. Synthesis of quercetin 3-*O*-(2-galloyl)- $\alpha$ -L-arabinopyranoside, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9467 (2002).
5. Zemlyakov A. E., Tsikalova V. N., Zemlyakov S. A., Chirva V. Ya., Khilya V. P. Synthesis of *N*-acetylglucosaminide derivatives of isoflavone, *Chemistry of natural compounds*, **6**, 868 (2013). (in Russ.)
6. Yuguo D., Weia G., Linhardt R. The first total synthesis of calabricoside A, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 6887 (2003).
7. Golodnikov G. V., Mandelstam T. V. (1976) *Workshop on organic synthesis*. Leningrad: Publishing House of the Leningrad University. (in Russ.)
8. Zemlyakov A. E., Tsikalov V. V., Kuryanov V. O., Chirva V. Ya., Bovin N. V. Synthesis of *N*-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-isoglutamine  $\beta$ -arylglucosides, *Bioorganic Chem.*, **27**(6), 439 (2001). (in Russ.)
9. Zemlyakov A. E., Tsikalova V. N., Azizova L. R., Chirva V. Ya., Mulik E. L., Shkalev M. V., Kalyuzhin O. V., Kiselevsky M. V. Synthesis and biological activity of *S*- $\beta$ -aryl glycosides of 1-thio-*N*-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-isoglutamine, *Bioorganic Chem.*, **34**(2), 245 (2008). (in Russ.)