

УДК 547.455.623'233.1

## МЕЖФАЗНЫЙ КАТАЛИЗ: СИНТЕЗ ГЛИКОЗИЛЬНЫХ ЭФИРОВ *N*-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНА

В.О.Курьянов, Т.А.Чупахина, В.Я.Чирва

Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского, 95007, АР Крым, г. Симферополь, пр. Вернадского, 4. E-mail: vladimir@tnu.crimea.ua

Ключевые слова: гликозильные эфиры; 1-*O*-ацилпиранозы; межфазный катализ; 15-краун-5

**В межфазной системе “твердое тело — органический растворитель” в присутствии каталитических количеств 15-краун-5 перацетат  $\alpha$ -*D*-глюкозаминилхлорида легко образует гликозильные эфиры ряда карбоновых кислот. Полученные 1-*O*- $\beta$ -ацилпиранозы идентифицированы с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии.**

**PHASE TRANSFER CATALYSIS: SYNTHESIS OF THE *N*-ACETYLGLUCOSAMINE GLYCOSYL ESTERS**  
V.O.Kuryanov, T.A.Chupakhina, V.Ya.Chirva

**Peracetate of  $\alpha$ -*D*-glucosaminy chloride forms easily the *N*-acetylglucosamine glycosyl esters of the carboxylic acids range in the phase transfer system of “solid-organic solvent” in the presence of catalytic amounts of 15-crown-5. The structure of 1-*O*- $\beta$ -acylpyranose synthesized was identified by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy.**

**МІЖФАЗНИЙ КАТАЛІЗ: СИНТЕЗ ГЛІКОЗИЛЬНИХ ЕСТЕРІВ *N*-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМІНУ**

V.O.Кур'янов, Т.О.Чупахіна, В.Я.Чирва

**У міжфазній системі “тверде тіло — органічний розчинник” у присутності каталітичної кількості 15-краун-5 перацетат  $\alpha$ -*D*-глюкозамінілхлориду легко утворює глікозильні естери ряду карбонових кислот. Отримані 1-*O*- $\beta$ -ацилпіранози ідентифіковані за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії.**

Гликозильные эфиры карбоновых кислот являются производными углеводов, представляющих синтетический, биологический и фармакологический интерес. Биологические свойства этого класса соединений включают, например, ингибирование ряда ферментов и роста опухолевых клеток; гликозильные эфиры нестероидных противовоспалительных агентов, несущих карбоксильную функцию, являются потенциальными пролекарствами [1-5].

Методы синтеза нейтральных 1-*O*-ацилсахаров широко известны [1-13]. Но, несмотря на очевидность преимущества межфазного катализа в генерировании реакционноспособных карбоксилат-анионов [14] и легкость их транспорта в органическую фазу с помощью межфазных катализаторов (четвертичных аммониевых солей или краун-эфиров), такой способ 1-*O*-ацилирования использовался редко [15-17].

При исследовании межфазных процессов мы обнаружили, что использование двухфазной системы “твердый  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -ацетонитрил” и краун-эфиров (КЭ) в качестве катализаторов позволяет легко, селективно и с хорошими либо высокими выходами трансформировать замещенные фенолы [18-22, 27, 28, 32, 36] и некоторые *S*- и *N*-гетероциклы [23-26, 29, 36-38] в соответствующие *O*-, *S*- и *N*- $\beta$ -*D*-глюкозаминиды. Вследствие этого появилась возможность достаточно просто синте-

зировать малодоступные иным путем гликозиды 2-ацетамидо-2-дезоксид-*D*-глюкозы, в том числе с потенциальной биологической активностью [23-27]. Хотя природа КЭ существенно влияет на скорость гликозилирования [22, 24, 25, 28], 15-краун-5 (15К5), по всей видимости, универсален и с может быть с успехом использован при масштабировании процесса.

Нами установлено, что при взаимодействии хлорида **1** и карбоновых кислот **2-12** (рис. 1) маршрут и соотношение продуктов межфазной реакции — ацилпираноз **13-23**, оксазолин **24**, 1,2-гликозеена **25**, глюкопиранозы **26** и полного ацетата **27** существенно зависели от условий гликозилирования (табл. 1, 2).

В условиях стехиометрии (табл. 1, способ А) в реакциях с кислотами **2-4**, **9**, **10** побочные процессы отсутствовали, а с кислотами **5-8**, **11**, **12** образовывался традиционный для таких межфазных процессов [23-26] оксазолин **24**. Существенно, что в отличие от гликозилирования с избытком  $\text{K}_2\text{CO}_3$  продукты стехиометрической реакции **13-23** легко выделялись кристаллизацией с выходами 73-94%.

Увеличение количества основания до 4,5 моль (табл. 1, способ В) в синтезе гликозильных эфиров **13-23** существенно меняло маршрут реакции (рис. 2).

Основным конкурирующим процессом в этом случае была не внутримолекулярная атака карбо-

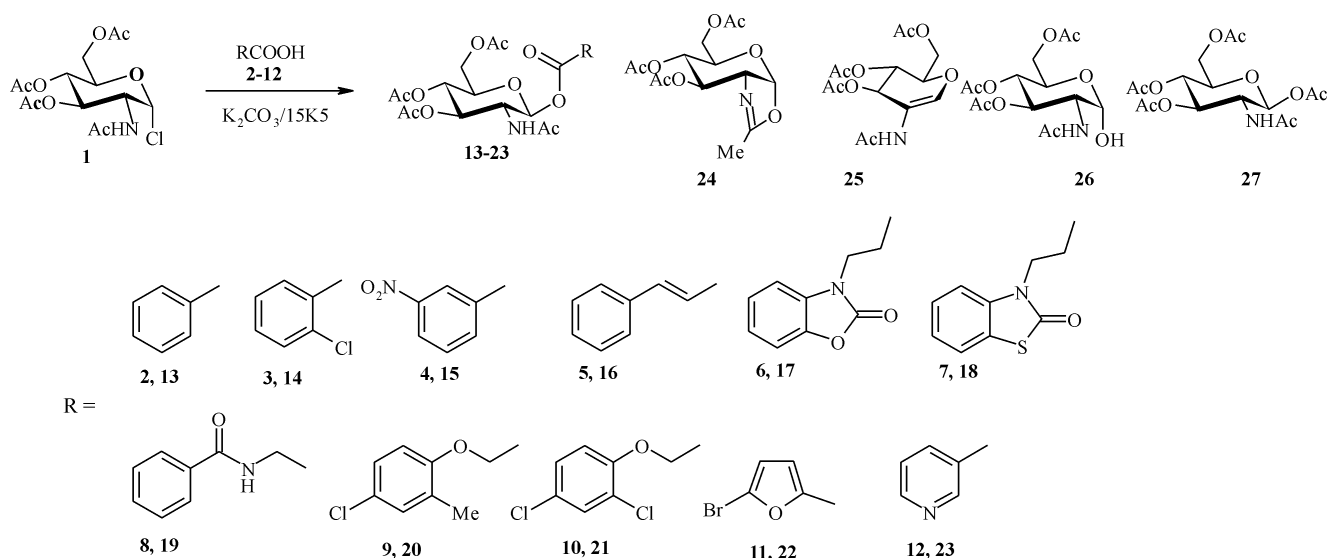


Рис. 1. Схема синтеза 1-О-ацилпираноз 13-23 и структура побочных продуктов 24-27.

нильного атома кислорода на гликозидный центр, завершающаяся образованием оксазолина **24** [39], а β-элиминирование, приводившее к 1,2-гликозеену **25**. По-видимому, в этом случае образование 1-О-ацилпираноз **13-23** могло протекать не через обычный для подобных реакций гликозилгалогеноз циклический оксазолинийвый катион [39], а в результате S<sub>N</sub>2-замещения. Выходы целевых продуктов оказались в 1,5-2 раза ниже, чем в условиях стехиометрии (табл. 1, способ А).

Таким образом, проведение реакции в стехиометрических условиях позволило не только суще-

ственно увеличить выходы соединений **13-23**, но и упростить процедуру их выделения, заменив колоночную хроматографию кристаллизацией.

Для определения оптимальных условий синтеза гликозильных эфиров на примере гликозилирования кислот **4**, **11** и **12** изучены особенности применения других МФК процессов (табл. 2, способы С и D). Лучшие результаты достигались в двухфазной системе “твердый K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> — органический растворитель”, причем применение ацетонитрила в рассматриваемых случаях (за исключением реакции хлорида **1** с *m*-нитробензойной кис-

Таблица 1

Результаты взаимодействия хлорида 1 с кислотами 2-14\*

Продукт реакции	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (Моль)/15K5 (Моль)				K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (Моль)/15K5 (Моль)			
	1/0		1/0,2 (способ А)		4,5/0		4,5/0,2 (способ В)	
	время реакции, выход ацилпиранозы	побочные продукты	время реакции, выход ацилпиранозы	побочные продукты	время реакции, выход ацилпиранозы	побочные продукты	время реакции, выход ацилпиранозы	побочные продукты
<b>13</b>	17 ч, 85%	Оксазолин <b>24</b>	6 ч, 86%	-	17 ч, 50%	1,2-Гликозеен <b>25</b> , оксазолин <b>24</b>	5 ч, 61%	1,2-Гликозеен <b>25</b>
<b>14</b>	17 ч, 86%	-	3 ч, 92%	-	17 ч, 90%	-	4 ч, 58%	1,2-Гликозеен <b>25</b>
<b>15</b>	30 ч, 91%	-	3 ч, 94%	-	12 ч, 81%	1,2-Гликозеен <b>25</b> , оксазолин <b>24</b>	2 ч, 93%	-
<b>16</b>	24 ч, 40%	Оксазолин <b>24</b> , α-хлорид <b>1</b> (37%)	8 ч, 79%	Оксазолин <b>24</b>	24 ч, 30%	Оксазолин <b>24</b> , 1,2-гликозеен <b>25</b> , α-хлорид <b>1</b> (24%)	6 ч, 44%	Оксазолин <b>24</b> , 1,2-гликозеен <b>25</b>
<b>17</b>	26 ч, 87%	β-Ацетат <b>27</b>	8 ч, 74%	Оксазолин <b>24</b>	23 ч, 0%	1,2-Гликозеен <b>25</b>	5 ч, 66%	1,2-Гликозеен <b>25</b>
<b>18</b>	26 ч, 84%	β-Ацетат <b>27</b>	8 ч, 73%	Оксазолин <b>24</b>	23 ч, 0%	1,2-Гликозеен <b>25</b>	5 ч, 65%	1,2-Гликозеен <b>25</b>
<b>19</b>	24 ч, 25%	Оксазолин <b>24</b> , 1,2-гликозеен <b>25</b> , α-хлорид <b>1</b> (24%)	7 ч, 76%	Оксазолин <b>24</b>	24 ч, 10%	1,2-Гликозеен <b>25</b>	5 ч, 42%	1,2-Гликозеен <b>25</b>
<b>20</b>	26 ч, 81%	-	6 ч, 94%	-	26 ч, 90%	-	5 ч, 43%	Оксазолин <b>24</b>
<b>21</b>	26 ч, 76%	Оксазолин <b>24</b>	5,5 ч, 83%	-	26 ч, 70%	Оксазолин <b>24</b>	5 ч, 32%	1,2-Гликозеен <b>25</b> , Оксазолин <b>24</b>
<b>22</b>	30 ч, 25%	1,2-Гликозеен <b>25</b> , α-хлорид <b>1</b> (40%)	8 ч, 83%	Оксазолин <b>24</b>	18 ч, 0%	1,2-Гликозеен <b>25</b> , оксазолин <b>24</b> , α-хлорид <b>1</b> (40%)	3 ч, 36%	1,2-Гликозеен <b>25</b> , оксазолин <b>24</b>
<b>23</b>	30 ч, 30%	β-Ацетат <b>27</b>	8 ч, 83%	Оксазолин <b>24</b>	18 ч, 0%	Оксазолин <b>24</b> , 1,2-гликозеен <b>25</b> , α-хлорид <b>1</b> (32%)	3 ч, 37%	1,2-Гликозеен <b>25</b> , оксазолин <b>24</b>

\* - 20°C

Таблица 2

Результаты синтеза соединений 15, 22, 23 в различных межфазных каталитических системах

Продукт реакции	Основание/ способ	Соотношение кислота : <b>1</b> : основание, (Моль)	Катализатор, Моль	Растворитель/ температура	Время реакции	Выход ацилпиранозы, %	Побочные продукты
<b>15</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /C	1:1:4,5	15K5, 0,2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 42°C	3,5 ч*	82	1,2-Гликозеен <b>25</b> (5%)
<b>15</b>	KOH/D	2:1:1,85	ТБАБ, 0,8	CHCl <sub>3</sub> , 65°C	40 мин*	37	Оксазолин <b>24</b> , глюкопираноза <b>26</b> (36%)
<b>15</b>	KOH/D	2:1:1,85	-	CHCl <sub>3</sub> , 65°C	8 ч**	0	Глюкопираноза <b>26</b> (16%)
<b>22</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /C	1:1:4,5	15K5, 0,2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 42°C	4 ч*	25	1,2-Гликозеен <b>25</b> (43%)
<b>22</b>	KOH/D	2:1:1,85	ТБАБ, 0,8	CHCl <sub>3</sub> , 65°C	40 мин*	33	Оксазолин <b>24</b> , глюкопираноза <b>26</b> (19%)
<b>22</b>	KOH/D	2:1:1,85	-	CHCl <sub>3</sub> , 65°C	8 ч**	0	Глюкопираноза <b>26</b> (39%)
<b>23</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /C	1:1:4,5	15K5, .	0,2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 42°C	4 ч**	34
<b>23</b>	KOH/D	2:1:1,85	ТБАБ, 0,8	CHCl <sub>3</sub> , 65°C	40 мин*	37	Оксазолин <b>24</b> , глюкопираноза <b>26</b> (26%)
<b>23</b>	KOH/D	2:1:1,85	-	CHCl <sub>3</sub> , 65°C	8 ч**	0	Глюкопираноза <b>26</b> (44%)

\* - время полной конверсии хлорида **1**; \*\* - полная конверсия хлорида **1** за указанное время не достигнута.

лотой **4**) являлось предпочтительным из-за значительного β-элиминирования в дихлорметане. В случае никотиновой (**12**) и 5-бромфуран-2-карбоновой (**11**) кислот образование 1,2-гликозеена **29** вообще становилось основным процессом.

Низкие выходы производных **15**, **22** и **23** в системе “жидкость — жидкость” также обуславливались образованием оксазолина **24** вследствие образования высоко реакционноспособного β-бромида **28**, быстро претерпевавшего внутримолекулярное нуклеофильное замещение [40], и продукта гидролиза — 1-ОН производного **26** [41] (рис. 3).

Для выяснения причин образования побочных продуктов в исследованных реакционных услови-

ях, нами осуществлен ряд опытов в отсутствие МФ катализаторов, результаты которых приведены в табл. 1 и 2. В системе “водный раствор KOH — CHCl<sub>3</sub>” единственный наблюдающийся процесс — гидролиз связи C1-Cl приводит к образованию α-ОН сахара **26** (ТСХ, сравнение с заведомым образцом [42]). 1-О-Ацилпиранозы **15**, **22** и **23** либо оксазолин **24** в отсутствие ТБАБ не образовывались, предположительно, из-за высокой гидрофильности калиевых солей карбоновых кислот **4**, **11**, **12**, препятствовавшей их переходу из водной в органическую фазу [15]. Низкие выходы ацилпираноз **19**, **21-23** без 15K5 при соотношении хлорид **1** — K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1:1 (Моль), скорее всего, обусловлены

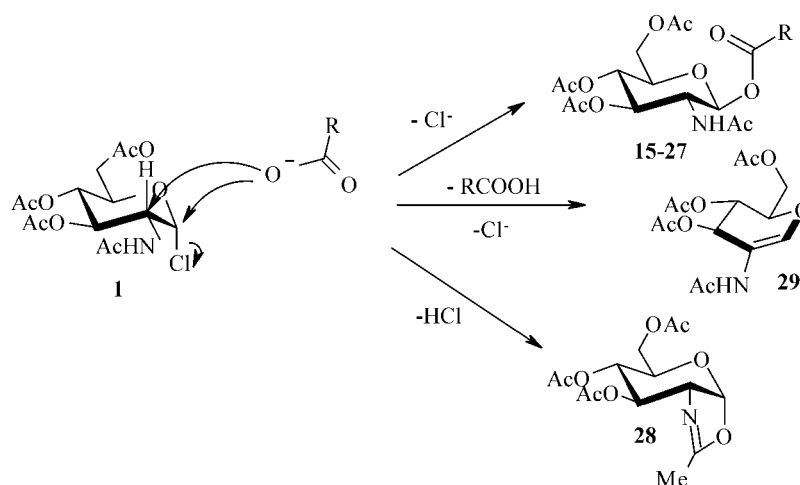


Рис. 2. Схема образования основных (13-23) и побочных продуктов 24 и 25 при избытке основания.

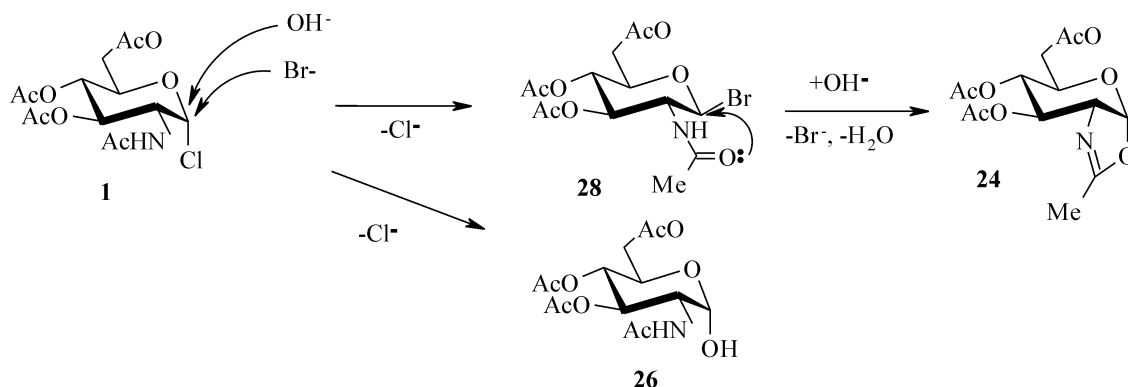


Рис. 3. Схема образования производных 24 и 26 в системе “жидкость - жидкость”.

малой растворимостью соответствующих калиевых солей. Это подтверждалось существенным повышением их выходов в присутствии КЭ.

Строение синтезированных 1-*O*-β-ацилгликопираноз **13-23** установлено <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопией (табл. 3). ХС скелетных протонов и протонов агликонов соответствовали установленным нами ранее [18, 19, 21], а также литературным данным [43]. Характерная особенность обсуждаемых <sup>1</sup>Н ЯМР спектров — существенный ХС дублета аномерного протона в сторону слабого поля (δ 5,72-5,93 м.д.) по сравнению с *O*-β-алкил- (δ 4,48-4,79 м.д., см., например, [43]) или *O*-β-арилгликозаминидами (δ 5,18-5,53 м.д.) [18, 19, 21]. Производные **13-23** в зависимости от природы дезэкранирующего эффекта можно разделить на три группы. К первой относятся соединения **17** и **18**, для которых величина ХС Н-1 (δ 5,72 и δ

5,73 м.д.) определялась влиянием исключительно карбоксильной группы. Отметим, что для глюкопиранозы **27** ХС аномерного протона составлял 5,70 м.д. [18]. Для 1-*O*-ацильных производных **16**, **19-21** дальнейшее смещение сигнала Н-1 в область слабого поля (δ 5,78-5,85 м.д.) обуславливалось дополнительным влиянием гетероатома (О или N) в α-положении к карбоксильной группе (соединения **19-21**), либо двойной связи (соединение **16**). При наличии в молекуле гликозидов **13-15**, **22**, **23** ароматической (гетероароматической) системы, связанной с карбоксильной группой, ХС составил 5,91-5,93 м.д. Величины КССВ дублета Н-1 в гликозильных эфирах **13-23** находились в обычном для *O*-β-гликозаминидов интервале 8,4-8,8 Гц.

Таким образом, полученные нами результаты существенно расширили представления о возмож-

Таблица 3

<sup>1</sup>Н ЯМР-спектры соединений 13-23

		ХС (м.д.), мультиплетность и КССВ (J <sub>HH</sub> , Гц)										
		13	14*	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Гликозильный остаток	H1 (J <sub>1,2</sub> )	5,91д (8,4)	5,97д (8,7)	6,00д (8,8)	5,78д (8,8)	5,72д (8,8)	5,73д (8,8)	5,79д (8,8)	5,83д (8,8)	5,85д (8,8)	5,91д (8,8)	5,93д (8,4)
	H2 (J <sub>2,3</sub> )	4,20ддд (9,2)	4,11м	4,21ддд (9,2)	4,07ддд (10,0)	3,99м	3,96ддд (9,2)	4,02ддд (9,2)	3,97ддд (9,2)	3,96ддд (9,2)	4,09ддд (10,0)	4,20ддд (10,2)
	H3 (J <sub>3,4</sub> )	5,26дд (9,6)	5,27дд (9,6)	5,31дд (9,6)	5,19дд (9,6)	5,16дд (10,0)	5,18дд (9,6)	5,18дд (10,0)	5,19дд (9,6)	5,19дд (9,6)	5,24дд (10,0)	5,28дд (9,6)
	H4 (J <sub>4,5</sub> )	4,97дд (9,6)	4,96дд (9,6)	5,00дд (9,6)	4,93дд (9,6)	4,87дд (10,0)	4,88дд (9,6)	4,90дд (9,6)	4,91дд (9,6)	4,91дд (9,6)	4,94дд (9,6)	4,97дд (9,6)
	H5 (J <sub>5,6a</sub> , J <sub>5,6b</sub> )	4,14ддд (2,0; 5,2)	4,14ддд (2,1; 5,1)	4,16ддд (2,0; 5,2)	3,98ддд (2,0; 4,8)	3,99м	4,01ддд (2,0; 5,2)	3,97ддд (2,0; 5,2)	4,06ддд (2,0; 4,8)	4,07ддд (2,0; 5,2)	4,12ддд (2,0; 4,8)	4,16ддд (2,0; 4,4)
	H6 (J <sub>Гем</sub> )	4,02дд, 4,23дд (12)	4,05дд, 4,24дд (12)	4,02дд, 4,25дд (12)	4,08дд, 4,21дд (12)	3,99м, 4,17дд (12)	4,00дд, 4,20дд (12)	3,91дд, 4,19дд (12)	3,99дд, 4,20дд (12)	4,00дд, 4,20дд (12)	4,00дд, 4,21дд (12)	4,03дд, 4,23дд (12)
	NAc	1,73с	1,78с	1,76с	1,75с	1,69с	1,73с	1,75с	1,74с	1,75с	1,73с	1,74с
	OAc	1,96с, 1,99с (6H)	1,96с, 2,00с, 2,01с	1,99с, 2,02с (6H)	1,91с, 1,97с, 1,99с	1,91с, 1,96с, 1,99с	1,92с, 1,97с, 1,99с	1,92с, 1,97с, 2,01с	1,92с, 1,98с, 2,00с	1,92с, 1,98с, 2,00с	1,94с, 1,98с, 2,00с	1,96с, 1,99с (6H)
	NH (J <sub>NH,2</sub> ), -CONH-	8,08д (9,2)	8,13д (9,3)	8,12д (9,2)	7,91д (9,2)	7,94д (9,2)	7,96д (9,2)	7,99д (9,6)	7,99д (8,8)	7,99д (9,2)	8,06д (9,2)	8,09д (9,2)
Агликон	Alk	-	-	-	-	-	2,80м, 4,16м	4,02м	2,18с, 4,82д, 4,96д	4,94д, 5,11д	-	-
	CH <sub>аром</sub> -CH=CH-	7,56т, 7,71т, 7,93д	7,51м, 7,63м, 7,80д	7,90т, 8,34д, 8,56дд, 8,63ус	7,41м, 7,65м, 6,53д, 7,69д	7,12т, 7,21т, 7,32д, 7,36д	7,20т, 7,37т, 7,42д, 7,65д	7,48т, 7,55т, 7,87д	6,82д, 7,15дд, 7,24д	7,04д, 7,34дд, 7,60д	6,90д, 7,32д	7,60дд, 8,26дт, 8,86дд, 9,05д

Рабочая частота прибора - 400 МГц, для соединения **16** - 300 МГц; растворитель - ДМСО-d<sub>6</sub>.

ности использования МФК в реакции гликозилирования и позволили осуществить стереоселективный синтез гликозильных эфиров карбоновых кислот.

#### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП-1, величину угла оптического вращения — на поляриметре Polamat-A (длина волны  $\lambda$  546 нм, 20-22°C). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Varian Mercury-400 (400 МГц) и Varian VXR-300 (300 МГц) для растворов в DMSO- $d_6$ , внутренний стандарт Me $_4$ Si.

ТСХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ (“Сорбполимер”, Россия), элюент: бензол-этанол, 10:1. Для выделения соединений **13-23** колоночной хроматографией (КХ) использовали Kieselgel 60 (0,063-0,200 mm, Merck), градиентное элюирование бензол→бензол-пропанол-2, 20:1;  $\beta$ -ацетата **27** — бензол-пропанол-2, 15:1; 1,2-глицозеена **25** — бензол-пропанол-2, 10:1. Зоны веществ обнаруживали обработкой 2-5% раствором серной кислоты в бутаноле-1 с последующим нагреванием при 200-300°C. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Ацетонитрил кипятили над оксидом фосфора (V), фракционировали, кипятили над свежепрокаленным поташем, перегоняли, дистилят фракционировали с колонкой Вигре. Сухой  $\text{K}_2\text{CO}_3$  получали прокаливанием (5 ч) при 340-360°C, тщательно измельчали и фракционировали, используя сита с размером пор 140 мкм. Полученную фракцию (с размером твердых частиц 140 мкм и менее) применяли в межфазных процессах.

Использовали никотиновую кислоту (Merck), бензойную кислоту (Merck), 2-хлорбензойную кислоту (ACROS), 5-бромфуран-2-карбоновую кислоту (ACROS), коричную кислоту (Lancaster).

2-Метил-4-хлорфеноксиуксусную (**9**) и 2,4-дихлорфеноксиуксусную (**10**) кислоты синтезировали из соответствующих фенолов по методике [44], 3-(2-оксобензо[*d*]оксазол-3(2*H*)-ил)пропановую (**6**) и 3-(2-оксобензо[*d*]тиазол-3(2*H*)-ил)пропановую (**7**) кислоты — согласно рекомендациям [45]. Гиппуровую кислоту (**8**) получали, как описано в [46].

#### Методики гликозилирования

**Способ А.** К раствору 500 мг (1,37 ммоль) хлорида **1** [47] в 15 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  прибавляли 1,37 ммоль карбоновой кислоты **2-12**, 189 мг (1,37 ммоль) безводного  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 60 мг (0,274 ммоль) 15К5, перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии гликозил-донора (ТСХ). Реакционную смесь отфильтровывали от твердого остатка, осадок промывали на фильтре  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2×5 мл), растворитель удаляли досуха при пониженном давлении. Целевые продукты **13-23** выделяли из твердого остатка кристаллизацией из пропанола-2.

**Способ В.** Использовали те же количества и соотношения хлорида **1**, карбоновых кислот **2-12**

и 15К5, что и в *способе А*, и 850 мг (6,17 ммоль) безводного  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Продукты **13-23** выделяли колоночной хроматографией.

**Способ С.** Реакцию проводили аналогично *способу В*, используя в качестве растворителя вместо ацетонитрила кипящий безводный дихлорметан. Соединения **15, 22, 23** выделены колоночной хроматографией.

**Способ D.** Смесь 500 мг (1,37 ммоль) хлорида **1**, 2,74 ммоль кислоты **4, 11** или **12**, 352 мг (1,09 ммоль) ТБАБ, 5 мл хлороформа и 2 мл 1,25 н водного раствора КОН перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии гликозил-донора **1** (ТСХ). Органический слой отделяли и промывали 1 н раствором КОН (3 мл) и водой (3×3 мл). Экстракт сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, растворитель удаляли досуха при пониженном давлении, продукты **15, 22, 23** выделяли колоночной хроматографией.

С применением *способа А* получены:

**2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-1-О-бензоил-2-дезоксид-β-D-глюкопираноза (13)**; выход — 86%, Т.пл. — 154-156°C,  $[\alpha]_{546} -56^\circ$  (с 1,0; хлороформ);

**2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-1-О-(о-хлорбензоил)-β-D-глюкопираноза (14)**; выход — 88%, Т.пл. — 117-119°C,  $[\alpha]_{546} -25^\circ$  (с 1,0; хлороформ);

**2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-1-О-(3-нитробензоил)-β-D-глюкопираноза (15)**; выход — 82%, Т.пл. — 180-182°C,  $[\alpha]_{546} -65^\circ$  (с 1,0; хлороформ);

**2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-1-О-циннамоил-β-D-глюкопираноза (16)**; выход — 79%, Т.пл. — 180-182°C,  $[\alpha]_{546} -50^\circ$  (с 1,0; хлороформ);

**2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-1-О-[3-(2-оксобензо[*d*]оксазол-3(2*H*)-ил)пропаноил]-β-D-глюкопираноза (17)**; выход — 74%, Т.пл. — 161-163°C,  $[\alpha]_{546} +17^\circ$  (с 1,0; хлороформ);

**2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-1-О-[3-(2-оксобензо[*d*]тиазол-3(2*H*)-ил)пропаноил]-β-D-глюкопираноза (18)**; выход — 73%, Т.пл. — 180-182°C,  $[\alpha]_{546} +29^\circ$  (с 1,0; хлороформ);

**2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-1-О-бензоил-аминоацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопираноза (19)**; выход — 76%, Т.пл. — 123-125°C,  $[\alpha]_{546} -10^\circ$  (с 1,0; хлороформ);

**2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-1-О-(2-метил-4-хлорфеноксиацетил)-β-D-глюкопираноза (20)**; выход — 87%, Т.пл. — 160-161°C,  $[\alpha]_{546} -6^\circ$  (с 1,0; хлороформ);

**2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-1-О-(2,4-дихлорфеноксиацетил)-β-D-глюкопираноза (21)**; выход — 86%, Т.пл. — 165-166°C,  $[\alpha]_{546} -4^\circ$  (с 1,0; хлороформ);

**(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-5-бромфуран-2-карбоксилат (22)**; выход — 83%, Т.пл. — 157-158°C,  $[\alpha]_{546} -40^\circ$  (с 1,0; хлороформ);

**2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-1-О-никотиноил-β-D-глюкопираноза (23)**; выход —

83%, Т.пл. — 137-140°C,  $[\alpha]_{546} -52^\circ$  (с 1,0; хлороформ);

**2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-1,2-дидезокси-Д-арабино-гекс-1-енопираноза (25)**; бесцветный сироп,  $[\alpha]_{546} -46^\circ$  (с 1,0; хлороформ);  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,85с (3Н, NAc), 1,98с, 2,01с, 2,03с (9Н, 3OAc), 4,15м (1Н, Н-5), 4,34м (2Н, Н-6а, Н-6б), 5,08дд (1Н, Н-4,  $J_{4,3}$  6 Гц,  $J_{4,5}$  6 Гц), 5,34д (1Н, Н-3,  $J_{3,4}$  6 Гц), 7,11с (1Н, Н-1), 8,80с (1Н, NH). Лит. данные [48]: бесцветный сироп,  $[\alpha]_{\text{D}} -24,6^\circ$  (с 0,5; хлороформ);

**2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезокси-Д-глюкопираноза (26)**; бесцветный сироп,  $[\alpha]_{546} -46^\circ$  (с 1,0; хлороформ);  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,82с (3Н, NAc), 1,93с, 1,98с, 2,03с (9Н, 3OAc), 4,02м (2Н, Н-5, Н-6а), 4,13м (2Н, Н-2, Н-6б), 4,84дд (1Н, Н-4,  $J_{4,5}$  9,6 Гц), 4,99т (1Н, Н-1), 5,16дд (1Н, Н-3,  $J_{3,4}$  10 Гц), 7,12д (1Н, OH,  $J_{1,\text{OH}}$  4,4 Гц), 7,76д (1Н, NH,  $J_{2,\text{NH}}$  8,8 Гц).

**2-Ацетамидо-1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-дезокси-β-Д-глюкопираноза (27)**; Т.пл. — 184-186°C,  $[\alpha]_{546} -46^\circ$  (с 1,0; хлороформ);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,77с (3Н, NAc), 1,92с, 1,98с, 2,00с, 2,05с (12Н,

4OAc), 3,95дд (1Н, Н-2,  $J_{2,3}$  9,0 Гц), 4,00дд, 4,19дд (2Н, Н-6а, Н-6б,  $J_{6а,6б}$  12,0 Гц), 4,02дд (1Н, Н-5,  $J_{5,6а}$ ; 2,1 Гц,  $J_{5,6б}$  4,8 Гц), 4,88дд (1Н, Н-4,  $J_{4,5}$  9,9 Гц), 5,17дд (1Н, Н-3,  $J_{3,4}$  9,9 Гц), 5,72д (1Н, Н-1,  $J_{1,2}$  8,7 Гц), 8,01д (1Н, NH,  $J_{2,\text{NH}}$  9,3 Гц).

#### Выводы

1. Установлено влияние катализатора, растворителя и температуры на особенности межфазных реакций α-хлорида **1** с карбоновыми кислотами **2-12**. Процесс проходит стереоселективно и приводит к образованию только 1-О-β-гликозильных эфиров ( $^1\text{H}$  ЯМР).

2. При взаимодействии хлорида **1** и карбоновых кислот **2-12** соотношение основного (**13-23**) и побочных (оксазолин **24**, 1,2-гликозеин **25**, 1-ОН-производное **26**, β-ацетат **27**) продуктов реакции существенно зависит как от природы радикала R кислоты, так и от условий гликозирования.

3. Предложенный способ межфазного гликозирования может быть с успехом применен в синтезе комбинаторных библиотек и для направленного синтеза биологически активных молекул.

#### Литература

- Hanessian S., Mascitti V., Lu P.-P. et al. // *Synthesis*. — 2002. — №14. — P. 1959-1968.
- Veeneman G.H., Leettwen S.H., Boom J.H. // *Tetrahedron Lett.* — 1990. — Vol. 31, №9. — P. 1331-1334.
- Borowiecka J., Michalska M. // *Synthesis*. — 1994. — №7. — P. 709-713.
- Borowiecka J., Michalska M. // *Synthesis*. — 1996. — №7. — P. 858-862.
- Borowiecka J., Stan?czak A. // *Il Farmaco*. — 2001. — Vol. 56. — P. 257-262.
- Jansson K., Ahlfors S., Frejd T. et al. // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53, №24. — P. 5629-5647.
- Charette A.B., Marcoux J.-F., Cote B. // *Tetrahedron Lett.* — 1991. — Vol. 32, №49. — P. 7215-7218.
- Kunz H., Kullmann R., Wernig P. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №15. — P. 1969-1972.
- Lohith K., Vijayakumar G.R., Somashekar B.R. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 41, №9. — P. 1059-1072.
- Pfeffer P., Rothman E., Moore G. // *J. Org. Chem.* — 1976. — Vol. 41, №17. — P. 2925-2926.
- Hanessian S., Lou B. // *Chem. Rev.* — 2000. — Vol. 100. — P. 4443-4463.
- Tsutsumi H., Ishido Y. // *Carbohydr. Res.* — 1982. — Vol. 111, №1. — P. 75-84.
- Pfander H., Laderach M. // *Carbohydr. Res.* — 1982. — Vol. 99, №2. — P. 175-179.
- Демлов Э., Демлов З. *Межфазный катализ / Пер. с англ.* — М.: Мир, 1987. — 485 с.
- Bliard C., Massiot G., Nazabadioko S. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №33. — P. 6107-6108.
- Loganathan D., Amonkar A., Trivedi G. // *Ind. J. Chem.* — 1983. — Vol. 22, №4. — P. 400-401.
- Grabley S., Garies M., Bockers W., Thiem J. // *Synthesis*. — 1992. — Vol. 27, №11. — P. 1078-1080.
- Чупахина Т.А., Курьянов В.О. // *Ученые записки Симферопольского гос. ун-та.* — 1998. — №5 (44). — С. 192-198.
- Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *Биоорг. химия.* — 2001. — Т. 27, №6. — С. 434-438.
- Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *ХПС.* — 2001. — №1. — С. 35-38.
- Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чупахина Т.А. и др. // *ХПС.* — 2002. — №2. — С. 125-128.
- Чупахина Т.А., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // *Биоорг. химия.* — 2004. — Т. 30, №3. — С. 334-336.
- Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *Биоорг. химия.* — 2005. — Т. 31, №5. — С. 511-518.
- Курьянов В.О., Котляр С.А., Прискока У.С. и др. // *Биоорг. химия.* — 2006. — Т. 32, №5. — С. 520-523.
- Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *Биоорг. химия.* — 2006. — Т. 32, №6. — С. 615-620.
- Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *ЖОФХ.* — 2006. — Вып. 2 (14). — С. 37-41.
- Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чупахина Т.А. и др. // *Научно-практический семинар "Поиск и разработка сердечно-сосудистых средств".* — Алушта. — 2001. — С. 21-24.
- Чупахина Т.А., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // *Ukrainian-Polish-Moldavian Symposium on supramolecular chemistry.* — Kyiv, 2003. — С. 64-66.
- Курьянов В.О., Прискока У.С., Чупахина Т.А. и др. // *Тр. III Междунар. конф. "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов" (Черноголовка).* — М.: ICSPF, 2006. — Т. 1. — С. 332-336.
- Кур'янов В.О., Чупахіна Т.О. Тез. доп. XVIII Укр. конф. з орг. хімії. — Дніпропетровськ, 1998. — С. 270.

31. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чупахина Т.А. и др. Тез. докл. XVI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. — М. (Росс. Федер.), 1998. — С. 58-59.
32. Zemlyakov A.E., Kur'yanov V.O., Chupakhina T.A. et al. Abstr. 10-th European carbohydrate symposium. — Galway (Ireland), 1999. — P. 215.
33. Chirva V.Ya., Kur'yanov V.O., Chupakhina T.A. et al. Abstr. 11-th European carbohydrate symposium. — Lisboa (Portugal), 2001. — P. 212.
34. Чупахіна Т.О., Кур'янов В.О., Земляков О.Є. та ін. Тез. доп. XIX Української конференції з органічної хімії. — Львів, 2001. — С. 238.
36. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Чирва В.Я. и др. Тез. докл. XX Української конференції з органічної хімії. — Одеса, 2004. — С. 61.
37. Kuryanov V.O., Chupakhina T.A., Chirva V.Ya. et al. Abstr. XXX International Symposium on Macrocyclic Chemistry. — Dresden (Germany), 2005. — P. 133.
38. Kuryanov V.O., Kotlyar S.A., Chupakhina T.A. et al. Abstr. Moldavian-Polish-Ukrainian Symposium on Supramolecular Chemistry. — Cisinai (Moldova), 2005. — P. 78.
39. Бочков А.Ф., Афанасьев В.А., Заиков Г.Е. Образование и расщепление гликозидных связей. — М.: Наука, 1978. — 180 с.
40. Lemieux R.U., Driguez H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1975. — Vol. 52, №14. — P. 4063-4068.
41. Dess D., Kleine H., Weinderg D. et al. // Synthesis. — 1981. — №11. — P. 883-885.
42. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // Биоорг. химия. — 1987. — Т. 13, №11. — С. 1575-1578.
43. Земляков А.Е., Цикалова В.Н., Цикалов В.В. и др. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 3, вып. 3 (11). — С. 52-57.
44. Методы получения органических реактивов и препаратов. Вып. 26. / Ред. Р.П.Ластовский. — М.: ИРЕА, 1974. — С. 42-44.
45. Onkol T., Ito S., Yildirim E. et al. // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. — 2001. — Vol. 334. — P. 17-20.
46. Синтезы органических препаратов. Сбор. 2 / Пер. с англ. Ред. Б.А.Казанский. — М.: ИЛ, 1949. — С. 158-160.
47. Horton D., Wolfrom M.L. // J. Org. Chem. — 1962. — Vol. 27, №5. — P. 1794-1800.
48. Pravidic N., Fletcher H.G.Jr. // J. Org. Chem. — 1967. — Vol. 32, №6. — P. 1806-1810.

Надійшла до редакції 07.11.2008 р.