



ОСОБЕННОСТИ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИТИЧЕСКОГО ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ 2-МЕРКАПТОБЕНЗИМИДАЗОЛА

© 2020 г. Т. А. Чупахина*, #, В. О. Курьянов*

*Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Россия, 295007 Симферополь, просп. Вернадского, 4

Поступила в редакцию 27.03.2020 г.

После доработки 03.04.2020 г.

Принята к публикации 15.04.2020 г.

Исследована реакция 2-ацетида-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-деокси- α -D-глюкопиранозилхлорида с 2-меркаптобензимидазолом в условиях межфазного катализа и выявлены особенности протекания межфазного процесса. Установлено, что основными продуктами глюкозаминилирования являются соответствующие *N*- и *S*- β -D-глюкозаминиды. Показано, что глюкозаминилирование 2-меркаптобензимидазола в межфазной каталитической системе “безводный хлористый метилен–гидрид натрия” протекает региоспецифично. Строение синтезированных соединений охарактеризовано с помощью ^1H -ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: межфазный катализ, глюкозаминилирование, гликозилирование, глюкозаминиды, краун-эфир, полиэтиленгликоль

DOI: 10.31857/S0132342320060044

ВВЕДЕНИЕ

Синтез и исследование биологической активности веществ охватывает различные области современной органической химии. Большое влияние на биологическую активность оказывает присутствие в структуре соединений гетероциклического фрагмента. Так, бензимидазольный фрагмент присутствует в структуре многих препаратов с различной биологической активностью. Среди широко применяемых лекарственных средств следует упомянуть дибазол (спазмолитик), пимозид и дроперидол (нейролептики), астемизол (антигистаминный препарат), омепразол (противоязвенный препарат) и др. [1, 2]. В настоящее время для лечения заболеваний, вызываемых патогенными грибами, используется ряд различных по происхождению и механизму действия лекарственных препаратов. Наиболее многочисленную группу синтетических противогрибковых средств представляют производные азотсодержащих циклических соединений. Не стали исключением и соединения ряда бензимидазола [3]. В последнее время отмечена тенденция роста грибковых заболеваний и устойчивости возбудителей грибковых инфекций к имеющимся лекарственным препара-

татам. В связи с этим серьезное внимание уделяется поиску новых противогрибковых препаратов. Введение углеводных фрагментов в молекулы биологически активных гетероциклических соединений может послужить одним из примеров решения подобной проблемы и оказаться весьма перспективным. Ранее, в рамках изучения спектра биологической активности синтетических гликозидов, была показана определенная фунгицидная и фунгистатическая активность *S*- и *N*- β -глюкозаминидов меркапто-1,2,4-триазолов и 2-меркаптобензимидазолов методом диффузии и серийных разведений в жидкой питательной среде на тест-культурах дрожжевых грибов *Candida tenuis* и плесневых грибов *Aspergillus niger* [4]. Таким образом, избирательная модификация 2-меркаптобензимидазола, протекающая в различных условиях межфазной каталитической реакции с перацетатом α -D-глюкозаминилхлорида, представляет интерес с целью получения набора замещенных меркаптобензимидазолов с потенциальной биологической активностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами неоднократно в реакциях гликозилирования исследовались в качестве гликозил-акцепторов близкие структурные аналоги – тиол-ионные и амидо-имидольные таутомеры. Было показано, что в случае тиол-тионных таутомеров,

Сокращения: 15C5 – 15-краун-5; МФ – межфазный; МФК – межфазный катализ; Peg – полиэтиленгликоль.

Автор для связи: (тел.: +7 (978) 785-01-27; эл. почта: tach-up@rambler.ru).

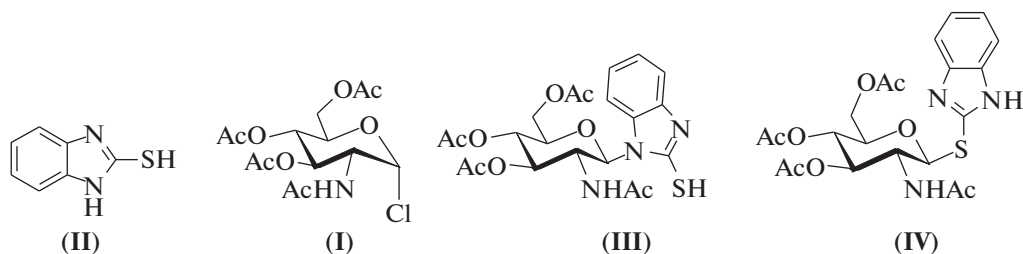


Рис. 1. Структура исходного субстрата (I), 2-меркаптобензимидазола и конечных гликозидов (III), (IV).

например, в качестве продуктов гликозилирования образуется либо смесь региоизомеров, либо только один из региоизомеров. Использование гликозил-донора, несущего соучаствующие группы у C2, обеспечивало строгую стереоселективность процесса [5, 6].

В научной литературе Э. Ашри с соавторами описал гликозилирование бензимидазол-2-тиона в различных условиях. Проведение процесса в среде безводного DMFA/ацетон в присутствии K_2CO_3 или Et_3N , в водной щелочи/ацетоне позволило авторам получить S-гликозид с выходами 51–71% [7].

Успешное применение катализируемой краун-эфирами МФ реакции α -D-глюкозаминилхлорида (I) с гетероароматическими соединениями [8] побудило нас к исследованию региоселективного процесса глюкозаминилирования 2-меркаптобензимидазола в условиях МФК.

Нами были последовательно изучены условия и состав продуктов МФ реакции α -D-глюкозаминилхлорида (I) с 2-меркаптобензимидазолом и однозначно доказано строение образующихся региоизомерных глюкозаминидов.

Реакцию α -хлорида (I) с 2-меркаптобензимидазолом проводили по методике, описанной нами ранее [9], используя безводные K_2CO_3 и ацетонитрил, при температуре 20–22°C и мольном соотношении (I)–(II)– K_2CO_3 –15C5 равном 1 : 1 : 4.5 : 0.2. Обнаружено (ТСХ), что в условиях эксперимента конверсия гликозил-донора (I) в N- β - и S- β -глюкозаминиды (III) и (IV) происходила за 1.5 ч

(рис. 1). Целевые соединения получены после очистки с помощью колоночной хроматографии с выходами 62 и 20% соответственно (табл. 1). В отсутствие межфазного катализатора процесс шел медленнее, и полная конверсия глюкозаминилхлорида (I) в продукты реакции завершалась за 5 ч. Выходы целевых гликозидов (III) и (IV) фактически остались прежними и составили 60 и 20% соответственно. Таким образом, использование 15C5 позволило сократить время реакции гликозилирования.

Известно, что олигоэтиленгликоли или полиэтиленгликоли, ввиду близости их химической природы, могут выступать как межфазные катализаторы во многих органических реакциях наряду с краун-эфирами [10]. Данное предположение нами также подтверждалось в изучении реакции глюкозаминилирования фенолов [11].

Поэтому следующим шагом в изучении обсуждаемой МФ реакции явилась замена катализатора межфазного переноса 15C5 на Peg (M_r 1500). Реакцию проводили при эквимолярном соотношении гликозил-донора (I) и гликозил-акцептора (II) в среде безводного ацетонитрила при использовании 4.5-кратного избытка твердого карбоната калия и 10 моль% Peg [11]. Конверсия глюкозаминилхлорида (I) в продукты глюкозаминилирования протекала за 3 ч. По данным ТСХ в реакционной среде были идентифицированы, как и в случае с 15C5, два основных продукта реакции. Выходы N- β - и S- β -гликозидов (III) и (IV) оказались сравнимы-

Таблица 1. Условия реакции глюкозаминилирования 2-меркаптобензимидазола, время 100%-ной конверсии субстрата (I) (по данным ТСХ) и выходы гликозидов (III), (IV)*

Гликозид**	Основание, моль	Катализатор, моль	Время реакции, ч	Выход (III)/(IV), %
(III) ^A , (IV) ^A	K_2CO_3 , 4.5	15C5, 0.2	1.5	62/20
(III) ^B , (IV) ^B	K_2CO_3 , 4.5	—	5	60/20
(III) ^C , (IV) ^C	K_2CO_3 , 4.5	Peg, 0.1	3	64/19
(III) ^D	NaN, 1	15C5, 0.2	2.5	65

* Мольное отношение α -хлорид (I) : 2-меркаптобензимидазол (II) = 1 : 1.

** Способ получения.

ми с выходами, полученными в первом случае, и составили 64 и 19% соответственно.

Так как условия реакции различных гликозил-доноров с гетероциклами могут существенно влиять на регионаправленность превращений [12], нами проведено глюкозаминилирование 2-меркаптобензимидазола α -D-глюкозаминилхлоридом (I) в среде безводного хлористого метилена в присутствии гидрида натрия и 15C5. Первоначально в стехиометрических условиях в течение часа выдерживали 2-меркаптобензимидазол и гидрид натрия (60% суспензия в парафиновом масле) в среде безводного хлористого метилена, после этого в реакционную смесь вносили 20 моль% 15C5 и эквимолярное количество гликозил-донора (I). Было обнаружено, что превращение α -хлорида (I) протекало с образованием единственного продукта реакции – *N*- β -гликозида (III). Процесс завершался за 2.5 ч с выходом продукта реакции 65% после очистки с помощью колоночной хроматографии.

Интенсивные пики молекулярных ионов $[M + H]^+$ с m/z 480 в масс-спектрах *N*- β - и *S*- β -гликозидов (III) и (IV) подтверждают введение углеводного остатка по одному из реакционных центров 2-меркаптобензимидазола и свидетельствуют о том, что гликозиды между собой являются изомерами. Для установления структуры и природы гликозидной связи в соединениях (III) и (IV), являющихся *S*- и *N*-глюкозаминидами, была привлечена ¹H-ЯМР-спектроскопия. 1,2-*транс*-Конфигурация гликозидной связи подтверждается наличием в их ¹H-ЯМР- спектрах дублетов аномерных протонов с химическими сдвигами 6.36 и 5.67 м.д. и константами спин-спинового взаимодействия 9.6 и 10.8 Гц. Отметим, что в ¹H-ЯМР-спектре *N*-гликозида (III) наблюдается смещение в слабое поле сигнала аномерного протона по сравнению с дублетом H-1 его региоизомера – *S*-глюкозаминида (IV). Аналогичное смещение идентифицировано и для оставшихся сигналов скелетных протонов гликозидного остатка в *N*-гликозида (III) по сравнению с изомерным (IV). Химические сдвиги сигналов протонов гликозидного и гетероциклического остатков соединений (III) и (IV) соответствовали значениям, полученным нами ранее [5, 8], и литературным данным [7, 12–14].

Таким образом, установлено, что МФ реакции α -D-глюкозаминилхлорида (I) с 2-меркаптобензимидазолом протекает региоспецифично в зависимости от условий реакции. Применение в качестве МФ катализатора 15C5 и альтернативная замена его на Рег приводит к получению смеси региоизомеров (III) и (IV) в системе “безводный ацетонитрил–карбонат калия”, причем процесс

образования *N*-гликозида является преобладающим. Образование *N*-гликозида (III) как единственного продукта реакции установлено в системе гидрид натрия – 15C5.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на приборе ПТП-1, оптическое вращение (20–22°C) – на поляриметре Polamat-A (длина волны λ , 546 нм). ¹H-ЯМР-спектры (δ , м.д.; КССВ, Гц) получены для растворов в DMSO-*d*₆ на приборе Varian Mercury-400 (400 МГц), внутренний стандарт – Me₄Si. ТСХ проводили на пластинках Sorbfil АФВ-УФ (Сорбполимер, Россия). Зоны веществ обнаруживали обработкой 2% раствором серной кислоты в пропан-2-оле с последующим нагреванием при 200–300°C. Использовали систему растворителей бензол–пропан-2-ол, 10 : 1 (система А), хлороформ–пропан-2-ол 10 : 1 (система В). Для разделения веществ колоночной хроматографией применяли Kieselgel 60 (0.063–0.200 мм, Merck). ESI+-MS регистрировали на масс-спектрометре Thermo Scientific MS/MS TSQ Quantum Access MAX.

α -D-Глюкозаминилхлорид (I) синтезировали по методике [15]. Ацетонитрил, дихлорметан и K₂CO₃ подготавливали, как описано нами ранее [9].

Общая методика гликозилирования в системе “твердый карбонат калия–ацетонитрил”. К раствору 1.10 ммоль α -хлорида (I) в 12 мл CH₃CN добавляли 1.10 ммоль гликозил-акцептора (II) и 4.95 ммоль безводного тонкоизмельченного K₂CO₃, 0.22 ммоль или 0.11 ммоль соответствующего катализатора (15C5 [8], способ А, полиэтиленгликоль [10], способ С) и перемешивали при комнатной температуре до полного исчезновения гликозил-донора (I) (ТСХ, система А). Аналогично, в безводном CH₃CN, проводили гликозилирование 2-меркаптобензимидазола (II) в отсутствие катализатора (способ В). Твердую фазу отделяли фильтрованием, осадок промывали на фильтре ацетонитрилом (3 × 4 мл), растворитель удаляли при пониженном давлении. Выделяли целевые гликозиды (III) и (IV) колоночной хроматографией (градиентное элюирование хлороформ → хлороформ-изопропиловый спирт 100 : 1 → 10 : 1).

Гликозилирование по способу D. Смесь 0.82 ммоль 2-меркаптобензимидазола (II), 0.82 ммоль гидрида натрия в 9 мл безводного дихлорметана выдерживали 1 час при комнатной температуре. Затем в раствор гликозил-акцептора (II) вносили 0.16 ммоль 15C5, 0.82 ммоль α -хлорида (I) и реакционную смесь перемешивали до полной конверсии гликозил-донора (I) (ТСХ, система В). Твер-

дую фазу отделяли фильтрованием, осадок промывали на фильтре дихлорметаном (3 × 4 мл). Маточный раствор нейтрализовали катионитом КУ-2 (H⁺), смолу отфильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении. Выделяли целевой гликозид (III), как описано выше.

1-(2-Ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-2-меркаптобензимидазол (III): получали из 0.4 г (1.1 ммоль) α-хлорида (I) и 165 мг (1.1 ммоль) 2-меркаптобензимидазола (II); т. пл. 252–254°C, [α]₅₄₆ –106° (с 1.0; CHCl₃). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 1.61 (с, 3H, NAc), 1.94 (с, 3H, OAc), 2.05 (с, 9H, OAc), 4.16 (м, 3H, H-5, H-6_{a,b}), 4.67 (ддд, 1H, H-2, J_{2,3} 9.6 Гц), 5.27 (дд, 1H, H-4, J_{4,5} 9.6 Гц), 5.45 (дд, 1H, H-3, J_{3,4} 9.6 Гц), 6.36 (д, 1H, H-1, J_{1,2} 9.6 Гц), 7.20 (м, 4H, CH_{аром}), 7.92 (д, 1H, NH, J_{2,NH} 8.8 Гц), 12.88 (с, 1H, SH). MS, m/z: 480 (479 + 1) (M⁺ + H⁺).

2-(2-Ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозилтио)бензимидазол (IV): получали из 0.4 г (1.1 ммоль) α-хлорида (I) и 165 мг (1.1 ммоль) 2-меркаптобензимидазола (II); аморф., [α]₅₄₆ –38° (с 1.0; CHCl₃). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1.78 (с, 3H, NAc), 1.85, 1.93, 1.97 (3с, 9H, 3OAc), 3.94 (ддд, 1H, H-5, J_{5,6a}, J_{5,6b} 1.6, 4.8 Гц), 3.95, 4.16 (2 дд, 2H, H-6a,b, J_{геом} 12.6 Гц), 4.05 (ддд, 1H, H-2, J_{2,3} 9.6 Гц), 4.90 (дд, 1H, H-4, J_{4,5} 9.2 Гц), 5.20 (дд, 1H, H-3, J_{3,4} 9.6 Гц), 5.67 (д, 1H, H-1, J_{1,2} 10.8 Гц), 8.25 (д, 1H, NH, J_{2,NH} 9.6 Гц), 7.15, 7.41, 7.54 (2м, д, 4H, CH_{аром}), 12.53 (с, 1H, NH_{het}). MS, m/z: 480 (479 + 1) (M⁺ + H⁺).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования (Thermo Scientific MS/MS TSQ Quantum Access MAX), полученного по Программе развития ФГАОУ ВО “КФУ им. В.И. Вернадского” на 2015–2024 гг.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М.Д.* // Лекарственные средства: в 2-х т. / Ред. Литвина Н.А., Машковский С.А. М.: Новая волна, 2002.

2. *Andersson T.* // Clin. Pharmacokinet. 1996. V. 31. P. 9–28. <https://doi.org/10.2165/00003088-199631010-00002>
3. *Bouzard D.* // Antibiotics and Antiviral Compounds. Chemical Synthesis and Modification / Eds. Krohn R., Kirst H.A., Maag H. Weinheim: VCH Publishers Inc., 1993. P. 187–203.
4. *Курьянов В.О.* Глюкозаминиды: синтез, структура, свойства: дис. ... докт. хим. наук. Донецк, 2013. 351 с.
5. *Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е., Чирва В.Я., Шишкин О.В., Шишкина С.В., Котляр С.А., Камалов Г.Л.* // Журн. органичн. та фарм. хімії. 2006. Т. 4. С. 37–41.
6. *Курьянов В.О., Токарев М.К., Чупахина Т.А., Чирва В.Я.* // Биоорг. химия. 2011. Т. 37. С. 672–678. [*Kur'yanov V.O., Tokarev M.K., Chupakhina T.A., Chirva V.Ya.* // Russ. J. Bioorg. Chem.. 2011. V. 37. P. 602–608.] <https://doi.org/10.1134/S1068162011050104>
7. *El Ashry el S.H., Aly A.A., Aouad M.R., Amer M.R.* // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2010. V. 29. P. 698–706. <https://doi.org/10.1080/15257770.2010.501777>
8. *Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е., Чирва В.Я., Шишкин О.В., Шишкина С.В., Котляр С.А., Камалов Г.Л.* // Биоорг. химия. 2005. Т. 31. С. 511–518. [*Kur'yanov V.O., Chupakhina T.A., Zemlyakov A.E., Chirva V.Ya., Shishkin O.V., Shishkina S.V., Kotlyar S.A., Kamalov G.L.* // Russ. J. Bioorg. Chem. 2005. V. 31. P. 460–466.] <https://doi.org/10.1134/S106816201204005X>
9. *Чупахина Т.А.* Синтез и медико-биологические свойства O-, S- и N-гликозидов N-ацетилглюкозамина и их производных: дис. ... канд. хим. наук. Одесса, 2008. 245 с.
10. *Хираока М.* // Краун-соединения. Свойства и применение / Ред. Эммануэль Н.М. М.: Мир, 1986. С. 258–260.
11. *Курьянов В.О., Прискока У.С., Чупахина Т.А., Чирва В.Я.* // Биоорг. химия. 2005. Т. 31. С. 335–336. [*Kur'yanov V.O., Priskoka U.S., Chupakhina T.A., Chirva V.Ya.* // Russ. J. Bioorg. Chem. 2005. V. 31. P. 300–301.] <https://doi.org/10.1007/s11171-005-0042-4>
12. *Pistia-Brueggeman G., Hollingsworth R.I.* // Carbohydr. Res. 2003. V. 338. P. 455–458.
13. *Roy R., Tropper F.* // Synth. Comm. 1990. V. 20. P. 2097–2102.
14. *Flitsch S., Guilber B.* Regioselective Sulfation: US Patent 5874548. 1999. <http://patft.uspto.gov/netahtml/search-bool.html>.
15. *Лихошерстов Л.М., Новикова О.С., Деревицкая В.А., Кочетков Н.К.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. С. 1663–1669. [*Likhosherstov L.M., Novikova O.S., Derevitskaya V.A., Kochetkov N.K.* // Russ. Chem. Bull. 1986. V. 35. P. 1512–1517.] <https://doi.org/10.1007/BF00954837>
16. *Хортон Д.* // Методы исследования углеводов / Ред. Хорлин А.Я. М.: Мир, 1975. С. 221–224.

Features of Phase Transfer Catalytic Glycosylation of 2-Mercaptobenzimidazole

T. A. Chupakhina*.[#] and V. O. Kuryanov*

[#]Phone: +7 (978) 785-01-27; e-mail: tachup@rambler.ru

*Vernadsky Crimean Federal University, pr. Vernadskogo 4, Simferopol, Crimea, 295007 Russia

The reaction of 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- α -D-glucopyranosyl chloride with 2-mercaptobenzimidazole under conditions of the phase transfer catalysis was investigated and the features of the phase transfer process were revealed. It was established that the main products of glucosaminylation are the corresponding *N*- and *S*- β -D-glucosaminides. It was shown that glucosaminylation of 2-mercaptobenzimidazole in the phase transfer catalytic system “anhydrous methylene chloride-sodium hydride” proceeds regiospecifically. The structure of the synthesized compounds was characterized using ¹H NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: phase transfer catalysis, glucosaminylation, glycosylation, glucosaminides, crown ether, polyethylene glycol