



УДК 547.455.623'233.1

СИНТЕЗ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ S- И N-β-ГЛИКОЗИДОВ N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНА В МЕЖФАЗНЫХ УСЛОВИЯХ

© 2005 г. В. О. Курьянов^{**}, Т. А. Чухаина^{*}, А. Е. Земляков^{*}, В. Я. Чирва^{*},
О. В. Шишкин^{**}, С. В. Шишкина^{**}, С. А. Котляр^{***}, Г. Л. Камалов^{***}

^{*}Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского,
95007, Украина, АР Крым, Симферополь, просп. Вернадского, 4;

^{**}Институт сцинтилляционных материалов НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины;

^{***}Физико-химический институт НАН Украины

Поступила в редакцию 07.12.2004 г. Принята к печати 21.03.2005 г.

Исследована возможность использования межфазного катализа краун-эффирами для синтеза гетероароматических гликозидов N-ацетилглюкозамина. Установлено, что условиями, обеспечивающими 100%-ную конверсию полного ацетата α-D-глюкозаминилхлорида в продукты реакции и высокую скорость процесса, является применение системы твердое тело–жидкость при катализе 15-краун-5. Обнаружено, что при комнатной температуре в ацетонитриле в присутствии безводного карбоната калия и краун-эфиров взаимодействие полного ацетата α-D-глюкозаминилхлорида с меркаптопроизводными оксадиазола и триазола, способными к тиол-тионным таутомерным превращениям, сопровождается образованием как S-, так и N-глюкозаминидов. Строение синтезированных соединений доказано рентгеноструктурным анализом, ¹³C- и ¹H-ЯМР-спектроскопией.

Ключевые слова: краун-эффиры; межфазный катализ; гликозилирование; гетероароматические гликозиды; рентгеноструктурный анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая эффективность межфазного катализа (МФК) с использованием в качестве катализаторов четвертичных аммониевых солей и краун-эфиров (КЭ), проиллюстрированная многочисленными примерами O-, S- и N-алкилирования спиртов, фенолов, тиолов, тиофенолов и азотсодержащих гетероциклических систем [1, 2], подтверждена значительным числом примеров и в химии углеводов [3–9]. Особый интерес представляют реакции у аномерного атома углерода гликозилгалогеноз как нейтральных, так и аминосахаров. Интерес обусловлен тем, что модификация гликозидного центра моносахаридов является не только удобным способом введения защитных групп по С1-атому углеводов, но и позволяет получать разнообразные по своим биологическим свойствам O-, S- или N-гликозиды, в том числе аналоги и производные физиологически важных природных соединений [10–21]. Однако случаи применения МФК для получения гликозидов исчерпываются классическими примерами синтеза алкил-O-β-D-глюкопиранозидов в присутствии нитрата

серебра и различных краун-эфиров в качестве катализаторов [6, 9]. А получение арил-O-β-D-глюко- и галактопиранозидов и арил-O-β-D-глюкозаминидов исходя из соответствующих ацетобромсахаров и 2-ацетамидо-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозилхлорида в двухфазной системе жидкость–жидкость с использованием в качестве основания раствора щелочи и четвертичных аммониевых солей как катализаторов [4, 5, 7, 8] ограничивается гликозилированием только ароматических соединений, устойчивых к действию щелочей. Что касается синтеза в условиях МФК N-гликозидов, то число подобных примеров в литературе невелико (см., например, [17–21]).

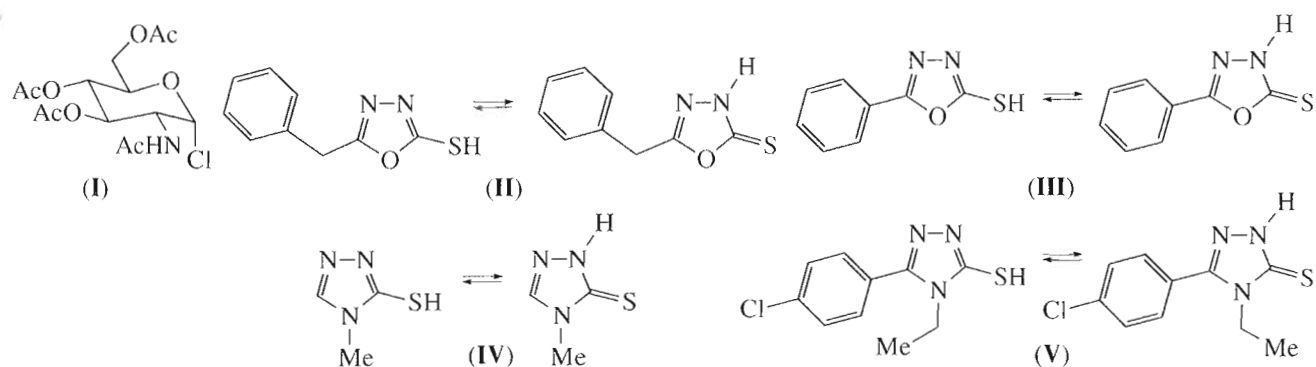
Целью настоящего исследования является поиск новых эффективных синтетических подходов к формированию S- или N-гликозидной связи с использованием краун-эфиров как МФК-катализаторов, которые позволят синтезировать новые глюкозаминиды с потенциальной биологической активностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами обнаружено, что использование 20 моль % (по субстрату) катализаторов – 15K5, ароматических КЭ, в присутствии суспензии K₂CO₃ в сухом ацетонитриле, обеспечивает легкое межфазное гликозилирование фенолов, син-

Сокращения: 15K5 – 15-краун-5, 18K6 – 18-краун-6; МФК – межфазный катализ; КЭ – краун-эффиры; РСА – рентгеноструктурный анализ.

[#]Автор для переписки (тел.: (0652) 23-38-85; факс: (0652) 23-23-10; эл. почта: vladimir@tmu.crimea.ua).



тетических аналогов кумаринов и хромонов 2-ацетидамо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- α -*D*-глюкопиранозилхлоридом (I) (выходы *O*-гликозидов 43–86% при 100%-ной конверсии субстрата) [22, 23]. В настоящем сообщении обсуждаются принципиальная возможность гликозирования и особенности реакции хлорида (I) с гетероароматическими соединениями (II)–(V) в условиях МФК. Отличительной особенностью рассматриваемых гетероциклических систем является их способность к таутомерным превращениям, вследствие чего, в зависимости от условий проведения реакции, направление гликозирования может быть различным. Подобные примеры хорошо известны из литературы (например, [15]).

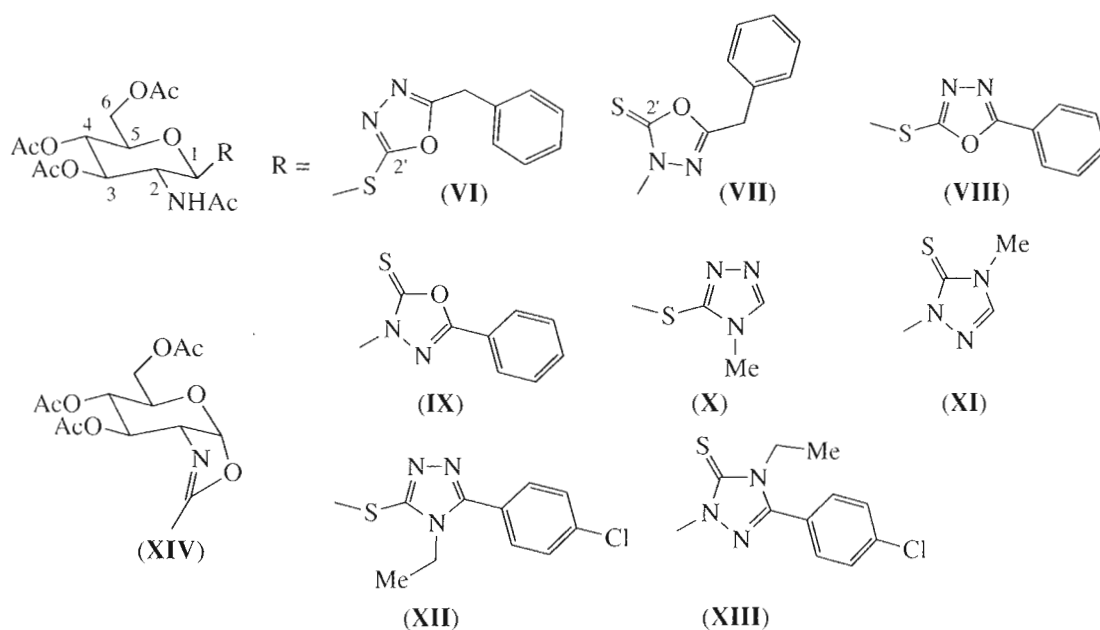
С учетом существующих для соединений (II)–(V) равновесий следует ожидать протекания реакции по одному из двух нуклеофильных центров с образованием *S*- или *N*-гликозида, либо смеси гликозидов.

Предварительно проведенный в отсутствие МФК-катализаторов эксперимент показал, что в

системе ацетонитрил–бесводный карбонат калия основным продуктом реакции (по данным ТСХ) является оксазолин (XIV). Полной конверсии субстрата не наблюдается, а целевые гликозиды образуются в следовых количествах.

Попытки гликозирования тиолов (II)–(V) в присутствии триэтиламина, как описано в работе [24], также не дали положительного результата. Ни в одном случае не наблюдалось 100%-ной конверсии субстрата (I), а помимо целевых продуктов (по данным ТСХ) было отмечено образование оксазолина (XIV).

Реакция α -хлорида (I) с тиол-тионными таутомерами – 5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолом (II), 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолом (III), 4-метил-1,2,4-триазол-3-тиолом (IV) и 5-(4-хлорфенил)-4-этил-1,2,4-триазол-3-тиолом (V) в стехиометрических условиях, описанных в работах [22, 23], приводит к образованию в каждом случае двух продуктов, соответственно: (VI) и (VII), (VIII) и (IX), (X) и (XI), (XII) и (XIII). Отметим, что во



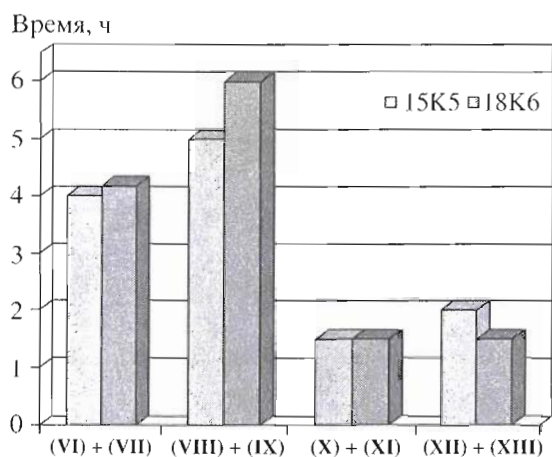


Рис. 1. Время образования гликозидов в присутствии краун-эфиров 15K5 и 18K6 при 100% конверсии субстрата (I).

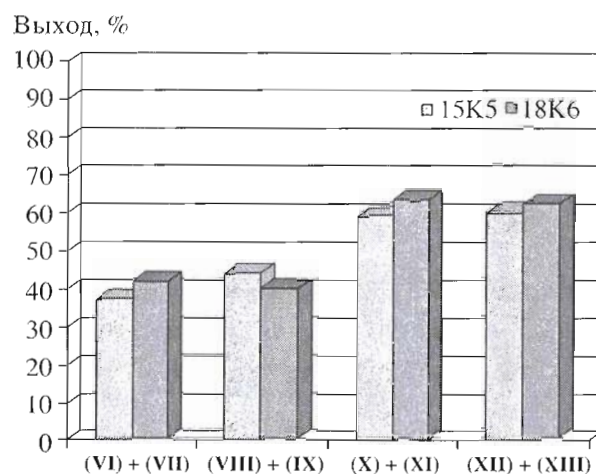


Рис. 2. Суммарный выход S- и N-β-гликозидов в присутствии краун-эфиров 15K5 и 18K6 при 100% конверсии субстрата (I).

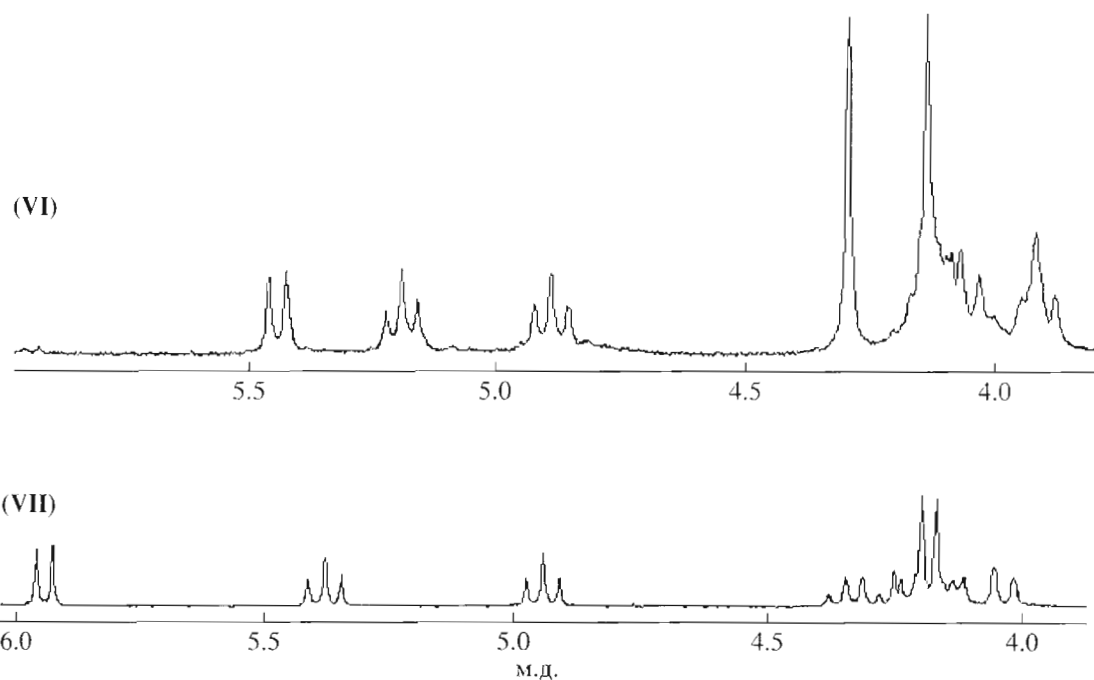


Рис. 3. Область сигналов скелетных протонов в ¹H-ЯМР-спектрах соединений (VI) и (VII).

всех обсуждаемых примерах субстрат – хлорид (I), конвертировал полностью.

Для выяснения вопроса о влиянии размера макроцикла и его дентатности на продолжительность реакции гликозилирования и выходы целевых продуктов нами был осуществлен ряд синтезов, в которых 15K5 был заменен 18-краун-6 (18K6). Как следует из данных, приведенных на рис. 1 и 2, такая замена не дает никаких преимуществ ни во времени процесса, ни в суммарных выходах целевых гликозидов.

Для установления структуры и природы гликозидной связи в соединениях (VI)–(XIII), предположительно попарно являющихся S-β- и N-β-глюкозаминидами, были привлечены ¹H-ЯМР-спектроскопия (см. табл. 1 и рис. 3), ¹³C-ЯМР-спектроскопия (см. “Эксперимент. часть”), РСА (рис. 4) и катализируемая бромидом ртути(II) перегруппировка S-β- в N-β-гликозиды [15].

В ¹H-ЯМР-спектрах (табл. 1) исследуемых пар гликозидов (VI)–(XIII) наблюдается значительное смещение в более слабое поле сигналов аномерного протона у N-β-гликозидов (VII), (IX).

Таблица 1. ^1H -ЯМР-спектры соединений (VI)–(XIII)*

Группа или атом	(VI)	(VII)	(VIII)	(IX)	(X)	(XI)	(XII)	(XIII)
H1 ($J_{1,2}$)	5.44 д (10.8)	5.95 д (9.6)	5.57 д (10.5)	6.08 д (9.6)	5.11 д (10.5)	6.15 д (9.9)	5.27 д (10.8)	6.22 д (9.6)
H2 ($J_{2,3}$)	4.07 м (9.6)	4.33 ддд (9.6)	4.11 м	4.36 ддд (9.6)	3.92 ддд (10)	4.45 ддд (9.6)	4.08 м	4.50 ддд (10)
H3 ($J_{3,4}$)	5.19 дд (9.6)	5.38 дд (10)	5.23 дд (9.3)	5.48 дд (9.7)	5.13 дд (9.6)	5.39 дд (9.9)	5.17 дд (9.9)	5.43 дд (9.9)
H4 ($J_{4,5}$)	4.88 дд (9.6)	4.94 дд (10)	4.92 дд (9.6)	4.99 дд (9.6)	4.83 дд (9.9)	4.93 дд (9.9)	4.87 дд (9.9)	4.95 дд (9.9)
H5 ($J_{5,6a}, J_{5,6b}$)	3.91 м	4.14 м	4.11 м (2.1, 5.1)	4.20 ддд (2.1, 5.1)	3.81 ддд (2.4, 5.4)	4.01 м (2.1, 5.1)	3.85 ддд (2.1, 5.4)	4.07 м (2.1, 5.1)
H6 ($J_{\text{гем}}$)	3.91 м, 4.07 м	4.21 м	4.00 дд, 4.16 дд (12.0)	4.07 дд, 4.26 дд (12.0)	3.96 дд, 4.09 дд (12.5)	4.05 дд, 4.46 дд (12.6)	4.08 м	4.10 дд, 4.25 дд (12.5)
NHAc	1.78 с	1.67 с	1.83 с	1.67 с	1.83 с	1.62 с	1.84 с	1.64 с
OAc	1.94 с, 1.95 с, 1.98 с	1.94 с, 2.00 с	1.95 с, 1.99 с	1.96 с, 2.01 с	1.93 с, 1.96 с, 1.97 с	1.93 с, 1.98 с, 1.99 с	1.90 с, 1.94 с, 1.97 с	1.94 с, 1.99 с, 2.00 с
NH ($J_{\text{NH},2}$)	8.18 д (9.3)	8.03 д (8.7)	8.27 д (9.3)	8.05 д (8.4)	8.23 д (9.0)	7.95 д (9.0)	8.28 д (9.3)	7.99 д (8.7)
Alk	4.14 с, 4.29 с	4.17 с, 4.20 с	–	–	3.62 с	3.47 с	1.62 т, 4.08 м	1.14 т, 4.07 м
CH _{аром}	7.33 м	7.33 м	7.65 м	7.65 м, 7.91 д	8.67 с	8.52 с	7.65 д, 7.72 д	7.69 д, 7.76 д

* Рабочая частота прибора – 300 МГц, растворитель – DMSO- d_6 .

(XI) и (XIII) по сравнению с дублетами H1 *S*- β -D-глюкозаминидов (VI), (VIII), (X), (XII). При этом КССВ для *N*- β -гликозидов составляет 9.6–9.9 Гц, а для *S*- β -гликозидов – 10.5–10.8 Гц (табл. 1), что соответствует литературным данным [4, 24–27]. Характер расположения сигналов скелетных протонов гликозидного остатка у *S*- и *N*-гликозидов существенно отличается, что может служить их отличительным признаком (см. рис. 3).

Под действием бромида ртути(II) по методике [15] тиогликозиды (VI), (VIII), (X), (XII) изомеризовались в соединения, совпадающие по хроматографической подвижности, физико-химическим константам и данным ^1H -ЯМР с *N*- β -гликозидами (VII), (IX), (XI) и (XIII). Для более строгого доказательства отнесения полученных веществ к *S*- или *N*-гликозидам для соединений (VI) и (VII) были получены ^{13}C -ЯМР-спектры (см. “Эксперимент. часть”). В ^{13}C -ЯМР-спектре *N*-гликозида (VII), у которого атом C1 связан с более электроотрицательным атомом азота, наблюдается смещение в слабое поле для сигнала аномерного атома углерода (δ 85.03 м. д. по сравнению с δ 84.09 м. д. у *S*-гликозида). Более существенно отличаются химические сдвиги сигналов C2'-атома агликона. Сигнал этого атома углерода у *N*-гликозида (VII) претерпевает диамагнитный сдвиг и лежит в более силь-

ном поле – 167.44 м. д. по сравнению с 178.70 м. д. у *S*-гликозида (VI), что коррелирует с меньшей величиной частичного отрицательного заряда, локализованного на нем, полученной стандартными расчетными программами, например ChemOffice Ultra, версия 8.0.

Окончательное доказательство соответствия приписываемых структур было получено рентгеноструктурным исследованием дезацетилированного производного (XV) (рис. 4). Координаты атомов, длины связей и величины торсионных углов в триоле (XV) приведены в табл. 2–4. В кристалле шестичленный пиранозный цикл находится в конформации $^4\text{C}_1$ (кресло, параметры складчатости: $S = 1.18$, $\Theta = 7.4^\circ$, $\Psi = 16.7^\circ$ [28]). Все заместители в цикле занимают экваториальное положение. Длины связей в агликоне согласуются с литературными данными [29]. Обращает на себя внимание различие в длинах связи C_{sp3}–O в углеводном остатке (O1–C5 1.441(3) и O1–C1 1.406(4) Å), которое описано для родственных соединений (см., например, [30]) и является следствием проявления аномерного эффекта.

Следовательно, исходя из всей совокупности полученных данных можно считать однозначно доказанными химические структуры, приписываемые *S*- β - и *N*- β -гликозидам (VI)–(XIII).

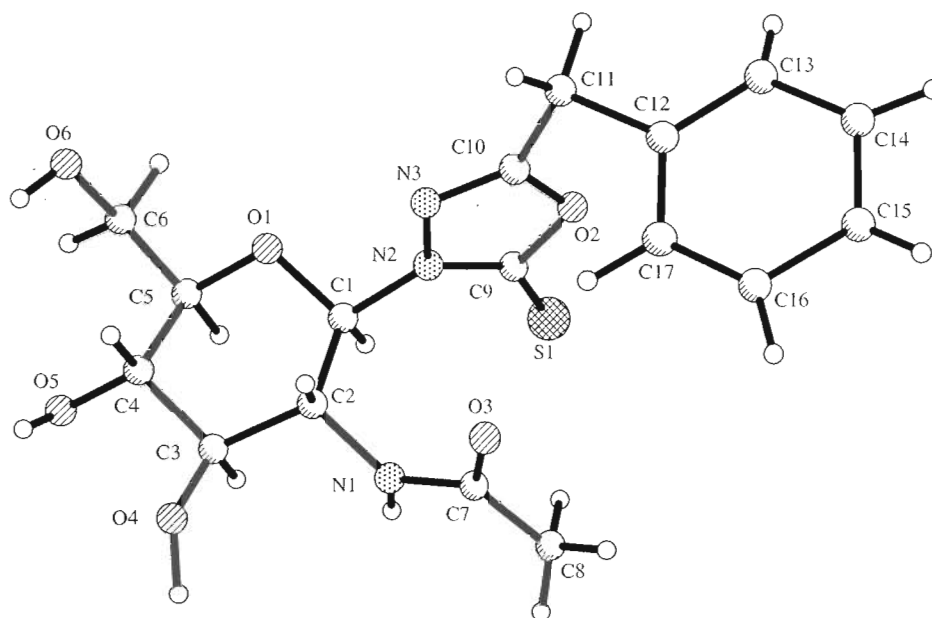


Рис. 4. Молекулярная структура *N*-β-гликозида (XV).

Таким образом, предложенный нами способ катализируемого краун-эфирами гликозилирования фенолов в межфазной системе твердое тело–жидкость оказался эффективен и при β-глюкозамидировании ароматических гетероциклов как по экзоциклическому атому серы, так и по эндоциклическому атому азота, что позволило получить гетероароматические *S*- и *N*-β-гликозиды *N*-ацетилглюкозамина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на приборе ПТП, оптическое вращение при 20–22°C – на поляриметре Polamat-A (длина волны λ 546 нм). ¹H-ЯМР-спектры получены для растворов в DMSO-*d*₆ на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт – Me₄Si, ¹³C-ЯМР-спектры для растворов в CDCl₃ на приборе Varian Mercury-400 (100 МГц). Отнесения в спектрах ¹H-ЯМР сделаны с использованием методики двойного гомоядерного резонанса.

Рентгеноструктурный анализ. Кристаллы соединения (XV) ромбические, C₁₇H₂₁N₃O₆S, при –109°C $a = 7.942(2)$, $b = 10.603(3)$, $c = 21.721(5)$ Å, $V = 1829.1(8)$ Å³, $M_r = 395.43$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_12_12_1$, $d_{\text{выч}} = 1.436$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.217$ мм⁻¹, $F(000) = 832$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 2399 независимых отражений измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC (MoK α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [31].

Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели “наездника” с нефиксированным $U_{\text{нзо}}$. Структура уточнена по квадратам структурных амплитуд полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.108$ по 2354 отражениям ($R_1 = 0.042$ по 2082 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.076$).

ТСХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ (“Сорбполимер”, Россия), для разделения веществ колоночной хроматографией использовали Kieselgel 60 (0.063–0.200 мм), Merck. Вещества обнаруживали обугливанием или выдерживанием в иодной камере. Использовали системы растворителей этилацетат–хлороформ–этанол, 15 : 1 : 1 (А), бензол–этанол, 10 : 1 (Б), бутанол-1–уксусная кислота–вода, 3 : 1 : 1 (В). Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Общая методика гликозилирования. К раствору 2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- α -*D*-глюкопиранозилхлорида (I) [32] в ацетонитриле (30 мл/г) добавили эквимольные количества соответствующего гетероароматического соединения, тонкоизмельченного безводного K₂CO₃, 20 моль% (по субстрату) 15-краун-5 (98%, ГЖХ, ФХИ им. А.В. Богатского, г. Одесса) и перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии гликозил-донора (контроль ТСХ в системах А, Б). Твердую фазу отфильтровали, ацетонитрил отогнали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из изопропилового спирта, выпавший осадок отделяли фильтрованием, а ма-

Таблица 2. Координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры ($\times 10^3$, \AA^2) атомов в соединении (XV)

Атом	x	y	z	U_{eq}
S1	8621(1)	1690(1)	-18(1)	27(1)
N1	9275(3)	1889(2)	-1798(1)	17(1)
N2	6536(3)	1124(2)	-974(1)	15(1)
N3	5623(3)	102(2)	-1189(1)	16(1)
O1	4912(3)	2686(2)	-1400(1)	15(1)
O2	6954(3)	-386(2)	-328(1)	21(1)
O3	9260(3)	-246(2)	-1861(1)	21(1)
O4	7893(3)	3051(2)	-2932(1)	22(1)
O5	5531(3)	5080(2)	-2564(1)	25(1)
O6	1914(3)	3787(2)	-1989(1)	25(1)
C1	6590(4)	2302(3)	-1312(1)	14(1)
C2	7518(4)	2131(3)	-1929(1)	13(1)
C3	7364(4)	3329(3)	-2320(1)	15(1)
C4	5563(4)	3831(3)	-2326(1)	17(1)
C5	4883(4)	3925(3)	-1672(1)	14(1)
C6	3119(4)	4446(3)	-1628(1)	21(1)
C7	9959(4)	747(3)	-1707(1)	17(1)
C8	11637(4)	787(3)	-1387(2)	25(1)
C9	7374(4)	852(3)	-452(1)	17(1)
C10	5901(4)	-761(3)	-790(1)	19(1)
C11	5213(4)	-2067(3)	-777(2)	25(1)
C12	6582(4)	-3046(3)	-771(2)	22(1)
C13	6585(4)	-3989(3)	-327(2)	23(1)
C14	7812(5)	-4902(3)	-327(2)	28(1)
C15	9094(5)	-4878(3)	-763(2)	29(1)
C16	9100(5)	-3933(3)	-1203(2)	36(1)
C17	7860(5)	-3016(3)	-1207(2)	34(1)

Таблица 3. Длины связей (\AA) в структуре (XV)

S1-C9	1.630(3)	N1-C7	1.342(4)
N1-C2	1.447(4)	N2-C9	1.348(4)
N2-N3	1.385(3)	N2-C1	1.449(3)
N3-C10	1.279(4)	O1-C1	1.406(4)
O1-C5	1.442(3)	O2-C10	1.365(4)
O2-C9	1.380(3)	O3-C7	1.237(4)
O4-C3	1.426(3)	O5-C4	1.422(4)
O6-C6	1.421(4)	C1-C2	1.539(4)
C2-C3	1.533(4)	C3-C4	1.526(4)
C4-C5	1.523(4)	C5-C6	1.509(4)
C7-C8	1.504(4)	C10-C11	1.489(4)
C11-C12	1.504(5)	C12-C13	1.389(4)
C12-C17	1.389(5)	C13-C14	1.373(5)
C14-C15	1.391(5)	C15-C16	1.385(5)
C16-C17	1.383(5)		

точный раствор упаривали и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле.

3-N-(2-Ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксис-β-D-глюкопиранозил)-5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (VII) и 2-(2-ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксис-β-D-глюкопиранозилтио)-5-бензил-1,3,4-оксадиазол (VI). Взаимодействием 0.625 г (3.26 ммоль) оксадиазола (II) и 1.19 г (3.26 ммоль) хлорида (I) получили после кристаллизации 0.287 г (17%) гликозида (VII); ^{13}C -ЯМР: 20.95, 21.04, 21.08, 23.40 (4 $\text{C}_\text{H}_3\text{CO}$); 32.18 ($\text{C}_\text{H}_2\text{Ph}$); 53.22 (C2); 62.00 (C6); 68.17 (C4); 73.66 (C3); 76.62 (C5); 85.03 (C1); 128.13, 129.22, 129.35, 133.52 (C_6H_5); 163.00 (C5'); 167.44 (C2'); 169.61, 170.89, 171.04, 171.38 (COCH_3); т. пл. 162–165°C (с разл.), $[\alpha]_{546} +31^\circ$ (с 0.67; хлороформ) и после колоночной хроматографии (элюент бензол → бензол-пропанол-2, 25 : 1) 0.338 г (20%) гликозида (VI); ^{13}C -ЯМР: 21.02, 21.13 и 23.51 (4 $\text{C}_\text{H}_3\text{CO}$); 32.49 ($\text{C}_\text{H}_2\text{Ph}$); 52.62 (C2); 62.19 (C6); 68.04 (C4); 73.10 (C3); 75.20 (C5); 84.09 (C1); 128.30, 129.38, 129.43, 129.49, 132.32 (C_6H_5); 161.75 (C5'); 169.62, 170.39, 171.02, 171.55 (COCH_3); 178.70 (C2'); т. пл. 94–98°C (с разл.), $[\alpha]_{546} -13^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

3-N-(2-Ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксис-β-D-глюкопиранозил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (IX) и 2-(2-ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксис-β-D-глюкопиранозилтио)-5-фенил-1,3,4-оксадиазол (VIII). Взаимодействием 0.65 г (1.78 ммоль) хлорида (I) и 0.317 г (1.78 ммоль) оксадиазола (III) получили после кристаллизации 0.198 г (22%) гликозида (IX); т. пл. 257–260°C (с разл.), $[\alpha]_{546} -39^\circ$ (с 1.0; хлороформ), и после колоночной хроматографии (элюент бензол → бензол-пропанол-2, 25 : 1) 0.198 г (22%) гликозида (VIII); т. пл. 244–245°C (с разл.), $[\alpha]_{546} -18^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

1-N-(2-Ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксис-β-D-глюкопиранозил)-2,4-дигидро-4-метил-1,2,4-триазол-3-тион (XI) и 3-(2-ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксис-β-D-глюкопиранозилтио)-4-метил-1,2,4-триазол (X). Взаимодействием 0.7 г (1.91 ммоль) хлорида (I) и 0.221 г (1.91 ммоль) триазола (IV) получили после кристаллизации 0.25 г (29%) гликозида (XI); т. пл. 247–250°C (с разл.), $[\alpha]_{546} +50^\circ$ (с 1.0; хлороформ), и после колоночной хроматографии (элюент бензол → бензол-пропанол-2, 15 : 1) 0.26 г (30%) гликозида (X); т. пл. 144–148°C, $[\alpha]_{546} -12^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

1-N-(2-Ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксис-β-D-глюкопиранозил)-2,4-дигидро-5-(4-хлорфенил)-4-этил-1,2,4-триазол-3-тион (XIII) и 3-(2-ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксис-β-D-глюкопиранозилтио)-5-(4-хлорфенил)-4-этил-1,2,4-триазол (XII). Взаимодействием 0.95 г (2.60 ммоль) хлорида (I) и 0.522 г (2.60 ммоль) триазола (V) получили после кристаллизации 0.50 г (34%) гликозида (XIII); т. пл. 238–242°C, $[\alpha]_{546} -27^\circ$ (с 0.67; хлороформ), и

Таблица 4. Валентные углы (град) в соединении (XV)

C7–N1–C2	125.3(3)	C9–N2–N3	112.0(2)
C9–N2–C1	126.6(2)	N3–N2–C1	121.3(2)
C10–N3–N2	103.9(2)	C1–O1–C5	109.5(2)
C10–O2–C9	106.4(2)	O1–C1–N2	106.8(2)
O1–C1–C2	111.7(2)	N2–C1–C2	110.7(2)
N1–C2–C3	109.4(2)	N1–C2–C1	108.1(2)
C3–C2–C1	110.2(2)	O4–C3–C4	109.9(2)
O4–C3–C2	108.8(2)	C4–C3–C2	111.6(2)
O5–C4–C5	105.7(2)	O5–C4–C3	110.2(3)
C5–C4–C3	110.3(2)	O1–C5–C6	108.8(2)
O1–C5–C4	108.5(2)	C6–C5–C4	114.4(2)
O6–C6–C5	114.3(2)	O3–C7–N1	123.2(3)
O3–C7–C8	123.1(3)	N1–C7–C8	113.6(3)
N2–C9–O2	104.3(3)	N2–C9–S1	132.1(2)
O2–C9–S1	123.6(2)	N3–C10–O2	113.3(3)
N3–C10–C11	127.9(3)	O2–C10–C11	118.8(3)
C10–C11–C12	112.1(3)	C13–C12–C17	119.2(3)
C13–C12–C11	120.3(3)	C17–C12–C11	120.5(3)
C14–C13–C12	120.6(3)	C13–C14–C15	120.4(3)
C16–C15–C14	119.1(3)	C17–C16–C15	120.7(3)
C16–C17–C12	120.0(3)		

после колоночной хроматографии (элюент бензол → бензол–пропанол-2, 20 : 1) 0.385 г (26%) гликозида (XII); аморфное вещество, $[\alpha]_{546} +25^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

3-N-(2-Ацетиамидо-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (XV). К раствору 150 мг полного ацетата (VI) в 5 мл сухого метанола добавили 0.05 мл 0.1 н. раствора метилата натрия в метаноле. По окончании реакции (контроль ТСХ, системы Б и В) реакционную смесь обработали катионитом КУ-2 в H⁺-форме. Анионообменную смолу отфильтровали, фильтр упарили досуха. Кристаллизацией полученного триола из воды получили 103 мг (90%) гликозида (XV); т. пл. 159–161°C, $[\alpha]_{546} +42^\circ$ (с 1.0; DMSO).

Общая методика перегруппировки S-β- в N-β-гликозиды [15]. Бромид ртути(II) суспендировали в рассчитанном количестве ксилола (100 мл на 1.25 ммоль бромида), отгоняли четвертую часть ксилола при пониженном давлении, прибавляли соответствующий S-β-глюкозаминид (молярное отношение S-β-гликозид–бромид, 1 : 5) и кипятили до полной конверсии в N-β-гликозиды (контроль ТСХ). Ксилол упаривали, остаток растворяли в хлороформе, органический слой промывали 30% раствором йодида калия, затем 5% раствором карбоната натрия и водой. Органический слой отделяли и после осушения безводным сульфатом

натрия упаривали. Целевые вещества выделяли кристаллизацией из изопропилового спирта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демлов Э., Демлов З. Межфазный катализ: Пер. с англ. Ред. Л.А. Яновская. М.: Мир, 1987. 485 с.
2. Хираока М. Краун-соединения. Свойства и применение: Пер. с англ. Ред. Н.М. Эммануэль. М.: Мир, 1986. 363 с.
3. Жданов Ю.А., Алексеев Ю.Е. // Журнал ВХО. 1986. Т. 31. С. 188–195.
4. Roy R., Tropper F.D. // Synth. Commun. 1990. V. 20. P. 2097–2102.
5. Roy R., Tropper F.D. // Can. J. Chem. 1991. V. 69. P. 817–821.
6. Capillon J., Ricard A., Quivoron C. // Amer. Chem. Soc. Polym. Prepr. 1982. V. 23. P. 168.
7. Dess D., Klein H.R., Weinberg D.V., Kaufman R.J., Sidhu R.S. // Synthesis (BRD). 1981. № 11. P. 883–885.
8. Klein H.R., Weinberg D.V., Kaufman R.J., Sidhu R.S. // Carbohydr. Res. 1985. V. 142. P. 333–337.
9. Knochel A., Rudolph G., Thiem J. // Tetrahedron Lett. 1974. № 6. P. 551–552.
10. Fazio F. Building Blocks for 2-deoxy-L-nucleosides. Thesis Submitted to the Faculty of Chemistry for the Degree of Doctor of Science. Bergische Universitat – GH Wuppertal, 2001.
11. Liu Fei, Austin D.J. // J. Org. Chem. 2001. № 66. P. 8643–8645.
12. Riley T.A., Larson S.B., Avery T.L., Finch R.A., Robins R.K. // J. Med. Chem. 1990. № 33. P. 572.
13. Seela F., Bindig U. // Liebigs Ann. Chem. 1989. № 9. P. 895–902.
14. Diem S., Gutsche B., Herderich M. // Fourth International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-4). www.mdpi.org/ecsoc-4.htm, September 1–30, 2000.
15. Zinner H., Peseke K. // Chem Ber. 1965. V. 98. P. 3508–3514.
16. Rossignol J.-F., Stashulski A.V. // J. Chem. Research (S). 1999. № 1. P. 44–45. (<http://www.rsc.org/is/journals/current/jcr/jrccon.htm>).
17. Seela F., Hasselmann D., Winkler H.-D. // Liebigs Ann. Chem. 1982. № 3. P. 499–506.
18. Chretien F., Gross B. // Tetrahedron. 1982. V. 38. P. 103–112.
19. Seela F., Hasselmann D. // Chem. Ber. 1980. V. 113. P. 3389–3393.
20. Seela F., Winkler H.-D. // Liebigs Ann. Chem. 1982. № 9. P. 1634–1642.
21. Winkler H.-D., Seela F. // Chem. Ber. 1980. V. 113. P. 2069–2080.
22. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е., Котляр С.А., Камалов Г.Л., Чирва В.Я. // Биоорган. химия. 2001. Т. 27. С. 434–438.
23. Чупахина Т.А., Курьянов В.О., Чирва В.Я., Григорашин Р.Я., Котляр С.А., Камалов Г.Л. // Биоорган. химия. 2004. Т. 30. С. 334–336.

24. Flitsch S., Guilbert B. Regioselective Sulfation: US Patent 5874548. 1999 // <http://patft.uspto.gov/netahtml/search-bool.html>.
25. Лихошерстов Л.М., Новикова О.С., Деревицкая В.А., Кочетков Н.К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. № 7. С. 1663–1669.
26. Almerico A.M., Lauria A., Diana P., Barraja P., Cirrincione G., Dattolo G. // ARKIVOC. 2000. V. 1. Part 4. P. 486–496.
27. Толкачев В.Н., Преображенская М.Н., Кудряшева В.А., Турчин К.Ф. // Журн. орган. химии. 1976. Т. 12. С. 1080–1087.
28. Zefirov N.S., Palyulin V.A., Dashevskaya E.E. // J. Phys. Org. Chem. 1990. V. 3. P. 147–154.
29. Зияев А.А., Галустян Г.Г., Сабиров К., Назиров С., Таиходжаев Б., Язудаев М.Р. // Журн. орган. химии. 1992. Т. 29. С. 1538.
30. Bush C.A., Blumberg K., Brown J.N. // Biopolymers. 1982. V. 21. P. 1971.
31. Sheldrick G.M. SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-Ray Diffraction Data. Rev. 5.1. 1998.
32. Хортон Д. Методы исследования углеводов: Пер. с англ. Ред. А.Я. Хорлин. М.: Мир, 1975. С. 221–224.

A Synthesis of Heteroaromatic *S*- and *N*- β -Glycosides of *N*-Acetylglucosamine under Phase Transfer Conditions

**V. O. Kur'yanov*[#], T. A. Chupakhina*, A. E. Zemlyakov*, V. Ya. Chirva*,
O. V. Shishkin***, S. V. Shishkina**, S. A. Kotlyar***, and G. L. Kamalov*****

[#]Fax: (0652) 23-2310; phone: (0652) 23-3885; e-mail: vladimir@tnu.crimea.ua

*Vernadsky Tauric National University,

pr. Vernadskogo 4, Simferopol, 95007 Ukraine

**Institute of Scintillation Materials, Scientific Research Center "Institute of Single Crystals",
National Academy of Sciences, Ukraine

***Bogatsky Physicochemical Institute,
National Academy of Sciences, Ukraine

The use of crown ethers for a phase transfer–catalyzed synthesis of heteroaromatic glycosides of *N*-acetylglucosamine was studied. The solid–liquid system and the catalysis by 15-crown-5 were found to provide for both a 100% conversion of the α -*D*-glucosaminyl chloride peracetate and a high reaction rate. The interaction of α -*D*-glucosaminyl chloride peracetate and oxadiazole and triazole mercapto derivatives capable of thiol–thione tautomerism carried out at room temperature in acetonitrile in the presence of anhydrous potassium carbonate and crown ethers was shown to lead to both *S*- and *N*-glycosides. The structures of the compounds synthesized were confirmed by X-ray analysis and ¹³C and ¹H NMR spectroscopy. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 5; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: crown ethers, glycosylation, heteroaromatic glycosides, phase transfer catalysis, X-ray analysis