



УДК 547.455.623'233.1

СИНТЕЗ ГЛИКОЗИДОВ 2-АЦЕТАМИДО-2-ДЕЗОКСИГЛЮКОЗЫ В ПРИСУТСТВИИ HgI₂

© 1998 г. А. Е. Земляков, В. О. Курьянов, Е. А. Сидорова, В. Я. Чирва[#]

Симферопольский государственный университет, 333036, Украина, Крым, г. Симферополь, ул. Ялтинская, 4

Поступила в редакцию 05.12.97 г.

Принята к печати 21.04.98 г.

Изучено гликозилирование спиртов различной структуры полным ацетатом α -D-глюкозаминил-хлорида в присутствии HgI₂. Исследовано влияние температуры, растворителя и количества катализатора на ход реакции. При комнатной температуре в дихлорэтаноле и нитрометане с высокими выходами образуются только β -гликозиды сполна ацетилированного глюкозамина. Проведение реакции при 90–95°C сопровождается аномеризацией и позволяет получить соответствующие α -гликозиды. Показана возможность применения HgI₂ в синтезе дисахаридов с β 1 \rightarrow 6-связью.

Ключевые слова: гликозилирование; гликозиды N-ацетилглюкозамина; дисахариды; иодид ртути(II).

В синтезе гликозидов N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамина (мурамоилдипептид, MDP), проявляющих высокую иммуностимулирующую активность, ключевая стадия – получение соответствующих гликозидов N-ацетилглюкозамина. Последние традиционно получали оксазолиновым методом [1]. Известно также использование Hg(CN)₂ или HgBr₂ в качестве катализаторов реакций гликозилирования в ряду 2-амино-2-дезоксигексоз. В этом случае обычно в качестве гликозил-доноров применяют 1-галоидозамещенные производные 2-азидо-2-дезоксидеокси-2-фталимидогексоз [2]. Иодид ртути(II) применялся для транс-гликозилирования производных D-маннозы [3].

При проведении исследований с целью упрощения схемы получения гликозидов мурамоилдипептида нами было установлено, что HgI₂ является эффективным катализатором синтеза гликозидов N-ацетил-D-глюкозамина при использовании самого простого и доступного гликозил-донора – 2-ацетамидо-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозилхлорида (I) [4]. Результаты изучения реакции глюкозаминирования в присутствии HgI₂ представлены в данной работе.

Проводилось гликозилирование первичных (линейных и α -разветвленного алифатических, адамантил- и арилкарбинолов, ω -хлорспиртов) и вторичных (алициклических и стероидного) спиртов. Реакцию осуществляли при комнатной температуре в присутствии HgI₂ (1.16 моль на 1 моль

гликозил-донора) и молекулярных сит 3 Å. Спирты и α -хлорид (I) брали в эквимольном количестве. Наиболее быстро протекали реакции с первичными спиртами – 6–24 ч, вторичные спирты и адамантилметанол реагировали медленнее – от 1 до 3 сут. Гликозилирование салигенина протекало только по алифатической гидроксильной группе, не затрагивая ароматическую. Продукты гликозилирования выделяли кристаллизацией или колоночной хроматографией. Выходы гликозидов (IIa)–(IIн) составили 37–82%.

Строение гликозидов (IIa)–(IIн) однозначно доказано ¹H-ЯМР-спектроскопией (табл. 1). Во всех случаях образуются β -гликозиды, что следует из присутствия в спектрах однопротонного дублета в области 4.48–4.79 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 8–8.5 Гц. Сигналы скелетных протонов глюкозамина имеют близкие для всех этих гликозидов химические сдвиги и константы расщепления.

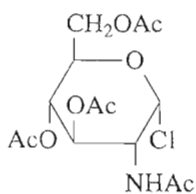
В малополярных растворителях (бензол, толуол, диэтиловый эфир и CCl₄) реакция α -хлорида (I) с октанолом-1 и пара-нитробензиловым спиртом протекала медленно и с невысокими выходами гликозидов (IIa), (IIe). В тетрагидрофуране гликозилирование сопровождается заметной деструкцией хлорида (I). При использовании полярных растворителей происходило или значительное образование оксазолина (ацетонитрил), или сильное разложение гликозил-донора (диметилформамид, диметилсульфоксид). Наилучшие результаты гликозилирования (выходы производных (IIa), (IIe) после колоночной хроматографии 70–76%) были получены при использовании в качестве растворителя нитрометана и 1,2-дихлорэтана.

[#] Автор для переписки (тел.: (065) 223-22-80, факс: (065) 223-23-10).

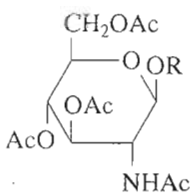
Таблица 1. ¹H-ЯМР-спектры β-гликозидов (Па)–(Пн)*

Протон	Химические сдвиги, м.д. (КССВ, Гц)												
	(Па)	(Пб)	(Пв)	(Пг)	(Пд)	(Пе)	(Пж)	(Пз)	(Пи)	(Пк)	(Пл)	(Пм)	(Пн)
Н-1 (<i>J</i> _{1,2})	4.72д (8.5)	4.62д (8.5)	4.63д (8.0)	4.68д (8.5)	4.77д (8.5)	4.76д (8.5)	4.72д (8.5)	4.64д (8.5)	4.57д (8.0)	4.76д (8.5)	4.74д (8.5)	4.48д (8.5)	4.79д (8.5)
Н-2 (<i>J</i> _{2,3})	3.83дд (10.5)	3.75ддд (10.5)	3.85ддд (10.5)	3.87ддд (10.5)	3.96ддд (10.5)	4.02ддд (10)	3.99ддд (11)	3.94ддд (10.5)	3.91ддд (10)	3.56ддд (10.5)	3.59ддд (10.5)	3.86ддд (10.5)	3.62м (10.0)
Н-3 (<i>J</i> _{3,4})	5.34дд (9.5)	5.25дд (9.5)	5.29дд (10.0)	5.30дд (9.5)	5.21дд (9.5)	5.27дд (9.5)	5.21дд (9.5)	5.21дд (9.5)	5.08дд (9.5)	5.29дд (9.5)	5.35дд (9.5)	5.18дд (9.5)	5.33дд (9.5)
Н-4 (<i>J</i> _{4,5})	5.10дд (9.5)	5.00дд (9.5)	5.08дд (10.0)	5.07дд (9.5)	5.08дд (9.5)	5.12дд (9.5)	5.10дд (9.5)	5.07дд (9.5)	4.99дд (9.5)	4.93дд (9.5)	4.96дд (9.5)	5.06дд (9.5)	4.98дд (9.5)
Н-5 (<i>J</i> _{5,6а} ; <i>J</i> _{5,6б})	3.72ддд (2.5; 5.0)	3.64м (2.5; 5.0)	3.68ддд (2.5; 5.0)	3.70ддд (2.5; 5.0)	3.79ддд (2.5; 5.0)	3.72ддд (2.5; 4.5)	3.72ддд (2.5; 4.5)	3.68ддд (2.5; 4.5)	3.57ддд (2.5; 5.0)	3.59ддд (2.5; 5.0)	3.63м (3.0; 5.5)	3.60ддд (2.5; 4.5)	3.40м (2.5; 4.5)
Н-6а, Н-6б (<i>J</i> _{6а} ; <i>J</i> _{6б})	4.15дд, 4.30дд (12)	4.05дд, 4.21дд (13)	4.14дд, 4.27дд (12)	4.14дд, 4.27дд (12)	4.14дд, 4.25дд (12)	4.17дд, 4.28дд (12)	4.19дд, 4.28дд (12)	4.13дд, 4.26дд (12)	4.08дд, 4.20дд (12)	4.00дд, 4.16дд (12)	4.04дд, 4.13дд (12)	4.06дд, 4.21дд (12)	4.03дд, 4.19дд (12)
НАс, ОАС	1.97с, 2.05с, 2.06с, 2.11с	1.88с, 1.96с, 1.97с, 2.02с	1.93с, 2.03с, 2.04с, 2.09с	1.95с, 2.03с, 2.04с, 2.09с	1.95с, 2.03с, 2.04с, 2.09с	1.97с, 2.04с, 2.05с, 2.10с	1.94с, 2.02с, 2.03с, 2.11с	1.87с, 2.00с, (6Н), 2.08с	1.81с, 1.91с, (6Н), 2.01с	1.83с, 1.91с, (6Н), 1.97с	1.88с, 1.97с, (6Н), 2.00с	1.89с, 1.96с, 1.97с, 2.03с	1.89с, 1.95с, 1.97с, 2.01с
NH (<i>J</i> _{2, NH})	5.58д(8.5)	5.47д(8.5)	5.46д(8.0)	5.54д(8.5)	5.68д(8.5)	5.60д(8.5)	5.62д(8.5)	5.44д(8.5)	5.33д(8.0)	5.48д(8.5)	5.45д(8.5)	5.45д(8.5)	5.47д(8.5)
С-1-ОСН	3.85дт, 3.91дт	3.40дт, 3.79дт	3.29дт, 3.79дт	3.50дт, 3.84дт	3.65–3.75м, 3.85дт	4.70д, 5.02д	4.73д, 5.00д	4.64д, 4.87д	4.66д, 4.95д	3.54м	3.34дт	2.90д, 3.45д	3.62м
R	0.89т, 1.27м, 1.60м	0.81т, 1.20м, 1.50м, 1.60м	0.89т, (6Н), 1.24м	1.40м, 1.58м, 1.79м	3.65–3.75м	7.48д, 8.20д	6.66с, 6.87м, 7.08д, 7.24т	7.10м, 7.31м	7.37м, 7.71м	1.15м, 1.61м	0.66д, 0.80д, 0.84д, 1.30м, 1.47м	1.43м, 1.61м	0.60с, 0.79д, 0.83д, 0.91с, 5.29д

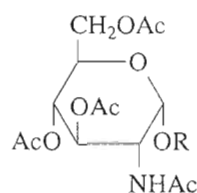
* Рабочая частота 200 МГц, для гликозидов (Пг), (Пз) – 300 МГц, для (Пв), (Пл), (Пж) – 500 МГц.



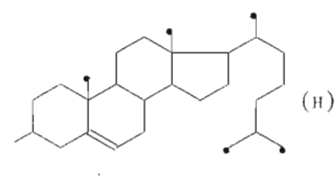
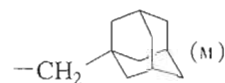
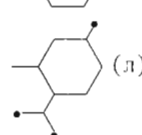
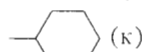
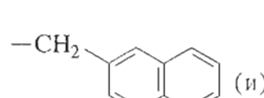
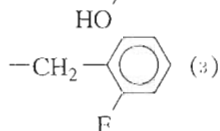
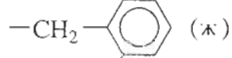
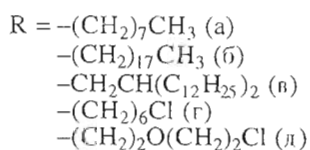
(I)



(II)



(III)



Гликозилирование спиртов хлоридом (I) в дихлорэтане также было осуществлено при повышенной температуре. При 40–50°C наблюдается значительное ускорение реакции. Синтезы с такими относительно мало реакционноспособными спиртами, как адамантилкарбинол и ментол, завершаются за 16–20 ч. Реакция значительно ускоряется (до 1 ч) при температуре кипения растворителя, однако повышение температуры вызывает аномеризацию за счет выделяющихся в ходе реакции галогенводородных кислот, приводя к образованию значительного количества α-гликозидов (IIIа), (IIIб), (IIIк)–(IIIн). Такое поведение особенно характерно для вторичных спиртов (циклогексанола, ментола и холестерина), реакция с которыми приводила преимущественно к *цис*-гликозидам. Строение *цис*-гликозидов (IIIа), (IIIб), (IIIк)–(IIIн) установлено ¹H-ЯМР-спектроскопией (табл. 2). 1,2-*цис*-Конфигурация гликозидной связи подтверждается наличием дублета аномерного протона с КССВ 3.5 Гц в области 4.82–4.98 м.д.

Гликозилирование октанола-1 и циклогексанола в дихлорэтане и нитрометане при разных температурах (табл. 3) показало, что при повышении температуры увеличивается содержание в продуктах реакции более устойчивого α-аномера. Более длительное нагревание способствует аномеризации, поэтому при 50°C α-изомера образуется больше, чем в случае быстро протекающей при 90–95°C реакции. Выдерживание реакционной смеси при этой температуре приводит к увеличению содержания α-изомера. Наиболее отчетливо аномеризация наблюдается в нитрометане.

Проведение реакции при температуре кипения растворителя с добавлением пиридина для нейтрализации кислоты или при комнатной темпера-

туре с добавлением оксида ртути(II) как акцептора галогенводорода подавляет аномеризацию, но при этом в основном образуется оксазолин. Высокотемпературное гликозилирование в присутствии HgI₂ сделало простым синтез α-гликозидов GlcNAc и соответственно α-гликозидов MDP [5].

Уменьшение количества иодида ртути(II) до 0.5 моль на 1 моль гликозил-донора принципиально не сказывается ни на времени реакции, ни на выходах гликозидов (табл. 4). При этом визуально наблюдается практически полное превращение иодида ртути(II) в соответствующий хлорид. Уменьшение катализатора до 0.1 моль на 1 моль α-хлорида (I) замедляет реакцию и соответственно снижает выходы гликозилирования за счет большего распада гликозил-донора.

В производных *N*-ацетилглюкозамина, находящихся в конформации ⁴C₁, гидроксильная группа у С-4 значительно труднее гликозилируется по сравнению с гидроксильной группой у С-6. Поэтому при использовании α-хлорида (I) в присутствии иодида ртути(II) гликозилирование в 4,6-диольных производных (IV), (V) проходило исключительно по первичной гидроксильной группе. Как при комнатной температуре, так и при 50°C образуются дисахариды с β1 → 6-связью, что доказано ¹H-ЯМР-спектрами соответствующих 4-*O*-ацетатов (VI), (VII) (см. "Экспериментальную часть"). В спектрах этих соединений в области гликозидных протонов наряду с дублетом аномерного протона восстанавливающего конца (δ 4.90 м.д. и *J*_{1,2} 3.5 Гц) присутствуют дублеты с δ 4.46 и 4.47 м.д. (*J*_{1,2} 8.5 Гц), характерные для β-гликозидной связи *N*-ацетил-*D*-глюкозамина.

Таблица 2. ^1H -ЯМР-спектры α -гликозидов (IIIa), (IIIб), (IIIк)–(IIIн)*

Протоны	Химические сдвиги, м.д. (КССВ, Гц)					
	(IIIa)	(IIIб)	(IIIк)	(IIIл)	(IIIм)	(IIIн)
H-1	4.82д	4.82д	4.98д	4.97д	4.80д	4.97д
($J_{1,2}$)	(3.5)	(3.5)	(3.5)	(3.5)	(3.5)	(3.5)
H-2	3.34ддд	4.34ддд	4.31ддд	4.30ддд	4.35м	4.31ддд
($J_{2,3}$)	(10.0)	(10.0)	(10.5)	(10.5)	(10.0)	(10.5)
H-3	5.22дд	5.22дд	5.22дд	5.24дд	5.20дд	5.22дд
($J_{3,4}$)	(10.0)	(9.5)	(9.5)	(9.5)	(9.5)	(9.5)
H-4	5.12дд	5.12дд	5.10дд	5.09дд	5.11дд	5.10дд
($J_{4,5}$)	(10.0)	(9.5)	(9.5)	(9.5)	(9.5)	(9.5)
H-5	3.95м	3.94ддд	4.04ддд	4.10м	3.91м	4.06м
($J_{5,6a}; J_{5,6b}$)	(2.5; 5.0)	(2.0; 4.5)	(2.0; 4.5)	(2.0; 4.5)	(2.5; 4.5)	(2.0; 4.5)
H-6a, H-6b	4.10дд, 4.25дд	4.09дд, 4.24дд	4.10дд, 4.22дд	4.11дд, 4.22дд	4.10дд, 4.23дд	4.12дд, 4.26дд
($J_{6a,6b}$)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
NAc, OAc	1.96с, 2.04с, 2.05с, 2.10с	1.95с, 2.02с, 2.03с, 2.10с	1.95с, 2.03с, 2.04с, 2.09с	1.93с, 2.03с, 2.04с, 2.10с	1.96с, 2.04с, 2.05с, 2.11с	1.96с, 2.03с, 2.04с, 2.09с
NH	5.69д	5.67д	5.66д	5.68д	5.62д	5.65д
($J_{2,NH}$)	(10.0)	(9.5)	(9.5)	(9.5)	(9.5)	(9.5)
C-1-OCH	3.43дт, 3.68дт	3.43дт, 3.68дт	3.56м	3.35дт	2.96д, 3.29д	3.45м
R	0.89т, 1.31м, 1.61м	0.88т, 1.26м	1.27м, 1.58м, 1.74м	0.75д, 0.91д, 0.95д, 1.37м, 1.68м	1.51м, 1.69м	0.68с, 0.87д, 0.92д, 1.02с, 5.36д

* Рабочая частота 300 МГц.

Таблица 3. Гликозирование октанола-1 и циклогексанола хлоридом (I) в дихлорэтаноле и нитрометаноле при разных температурах (соотношение гликозил-донор – HgI₂ 1 : 1.16)

Условия реакции		Гликозиды (IIa), (IIIa)			Гликозиды (IIк), (IIIк)		
Температура, °С	Растворитель	Время реакции, ч*	Выход, %	Соотношение $\alpha : \beta$	Время реакции, ч*	Выход, %	Соотношение $\alpha : \beta$
20–25	C ₂ H ₄ Cl ₂	45	76	Только β	60	68	Только β
	MeNO ₂	45	68	»	60	70	1 : 18.5
50	C ₂ H ₄ Cl ₂	4	93	1 : 1.7	4	86	1.7 : 1
	MeNO ₂	4	92	1 : 1.6	4	69	1 : 5.9
90–95	C ₂ H ₄ Cl ₂	0.5	89	1 : 5.1	0.5	80	1 : 2.5
	MeNO ₂	0.1	84	2.8 : 1	0.1	76	6.6 : 1
90–95	C ₂ H ₄ Cl ₂	2	86	1 : 5	2	88	2.2 : 1
	MeNO ₂	2	85	6.4 : 1	2	88	12.7 : 1

* До исчезновения, по данным ТСХ, хлорида (I).

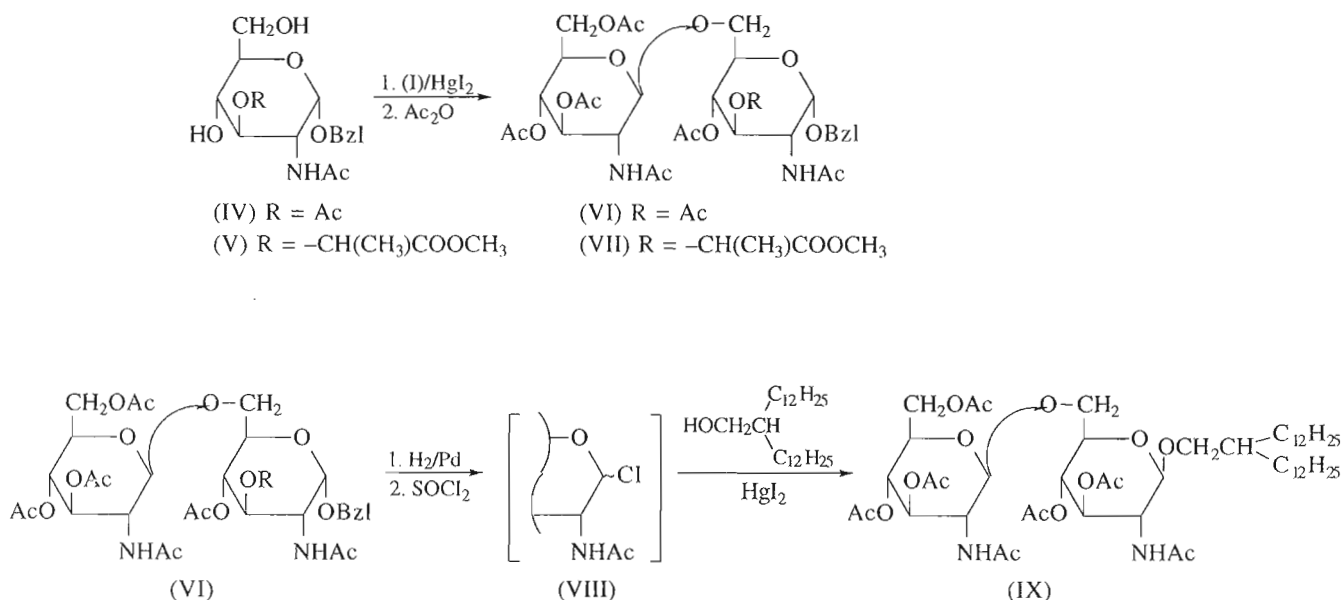


Схема.

Синтетические возможности данного метода продемонстрированы на примере гликозилирования 2-додecilтетрадеканола-1 дисахаридным хлоридом (VIII). Хлорид (VIII) – производное изохитобиозы – синтезировали из бензилгликозида (VI), который подвергали каталитическому гидрогенолузу в присутствии Pd/C. Полученное соединение со свободным восстанавливающим концом переводили в хлорид (VIII) действием тионилхлорида в дихлорэтано. Выход липофильного β-гликозида (IX) составил 59%. Его ¹H-ЯМР-спектр (см. “Экспериментальную часть”) аналогичен спектру дисахарида (VI) и отличается наличием сигналов протонов агликона: двух триплетов концевых метильных групп при 0.79 м.д., интен-

сивного мультиплета метиленовых протонов при 1.17 м.д., а также второго дублета аномерного протона с химическим сдвигом 4.54 м.д. и КССВ 8 Гц, что соответствует β-конфигурации гликозидной связи.

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 C²HCl₃ на приборах Varian Gemini-200 (200 МГц), Bruker WP-200 (200 МГц), Varian VXR-300 (300 МГц) и Bruker WM-500 (500 МГц); внутренний стандарт – Me₄Si. Приведены химические сдвиги (м.д., δ-шкала) и КССВ (J, Гц). ТСХ прово-

Таблица 4. Гликозилирование октанола-1 хлоридом (I) при различном соотношении гликозил-донора и иодида ртути(II)

Условия реакции		20–25°C			90–95°C		
Хлорид (I) : HgI ₂	Растворитель	Время реакции, ч*	Выход, %	Соотношение α : β	Время реакции, ч*	Выход, %	Соотношение α : β
1 : 1	C ₂ H ₄ Cl ₂	45	75	Только β	0.5	85	1 : 4.5
	MeNO ₂	45	71	»	0.1	80	3.5 : 1
2 : 1	C ₂ H ₄ Cl ₂	45	68	»	1	75	1 : 3
	MeNO ₂	45	62	»	0.1	72	1 : 1
10 : 1	C ₂ H ₄ Cl ₂	96	60	»	5	55	1 : 20
	MeNO ₂	96	48	»	1	37	1.2 : 1

* До исчезновения, по данным ТСХ, хлорида (I).

дили на пластинках Silufol UV-254 (Kavalier) и Kieselgel 60-F₂₅₄ (Merck). Вещества обнаруживали обугливанием (Silufol) и 5% серной кислотой в бутаноле-1 (Kieselgel) при нагревании до 200–300°C. Использовали системы растворителей хлороформ – этанол, 15:1 (А), 10 : 1 (Б), эфир – этанол, 19 : 1 (В), бензол – этанол, 10 : 1 (Г). Хроматографию проводили на колонке (1.8 × 12 см) с силикагелем фирм Aldrich (70–230 меш) и Merck (240–400 меш). Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

В работе использовали безводный тетрагидрофуран (Janssen), нитрометан, тионилхлорид, 10% палладий на активированном угле (Aldrich).

2-Додецилтетрадеканол-1 получили восстановлением LiAlH₄ метилового эфира 2-додецилтетрадекановой кислоты, которую синтезировали через малоновый эфир. Аналогично из метиловых эфиров адамантил-1-карбоновой и салициловой кислот получили адамантил-1-метанол и *o*-гидроксибензиловый спирт (салигенин). (Нафтил-2)метанол и октадеканол-1 синтезировали восстановлением LiAlH₄ 2-нафтойной и стеариновой кислоты соответственно. *o*-Фтор- и *n*-нитробензиловые спирты получили восстановлением *o*-фтор- и *n*-нитробензальдегида NaBH₄. Константы спиртов отвечают справочным данным.

Октанол-1, циклогексанол перед использованием перегоняли и сушили молекулярными ситами 3 Å. Дихлорэтан отмывали конц. серной кислотой, раствором бикарбоната натрия, сушили и перегоняли над P₂O₅.

Реакции с целью изучения влияния температуры и количества катализатора на ход гликозилирования проводили на 200 мг (0.55 ммоль) хлорида (I). Аномеры выделяли на колонке (1.0 × 10 см) с силикагелем фирмы Merck (240–400 меш), элюент – бензол → бензол – этанол, 50:1.

Общая методика гликозилирования

К раствору 2-ацетиамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- α -*D*-глюкопиранозилхлорида (I) [6] в дихлорэтаноле (20–25 мл на 1 г α -хлорида (I)) добавляли иодид ртути(II) и спирт (соотношение гликозил-донор–катализатор–спирт 1 : 1.16 : 1). Реакционную смесь перемешивали в присутствии молекулярных сит 3 Å до исчезновения гликозил-донора (контроль ТСХ в системах А, В). Молекулярные сита и катализатор отфильтровывали, фильтрат разбавляли хлороформом и промывали раствором иодида калия и водой. Органический слой отделяли, осушали безводным Na₂SO₄ и упаривали. Остаток очищали кристаллизацией или колоночной хроматографией.

Октил-2-ацетиамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопиранозид (IIa) получили из 300 мг (0.82 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – бензол → бензол – этанол, 25 : 1) выход 275 мг (76%); т. пл. 103–105°C, $[\alpha]_{546} -31^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

Октадецил-2-ацетиамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопиранозид (IIб) получили из 300 мг (0.82 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – бензол → бензол – этанол, 50:1) выход 380 мг (80%); т. пл. 102–104°C, $[\alpha]_{546} -7.3^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

(2-Додецилтетрадецил)-2-ацетиамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопиранозид (IIв) получен из 500 мг (1.37 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – бензол → бензол – этанол, 50:1) выход 685 мг (72%); т. пл. 88–89°C, $[\alpha]_{546} -18^\circ$ (с 0.77; хлороформ).

(6-Хлоргексил)-2-ацетиамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопиранозид (IIг) получили из 500 мг (1.4 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – CCl₄ → CCl₄ – пропанол-2, 10 : 1) выход 326 мг (51%); т. пл. 112–114°C, $[\alpha]_{546} -21^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

(5-Хлор-3-оксапентил)-2-ацетиамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопиранозид (IIд) получили из 500 мг (1.4 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – CCl₄ → CCl₄ – пропанол-2, 25 : 1) выход 392 мг (62%); т. пл. 129–130°C, $[\alpha]_{546} -23^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

n-Нитробензил-2-ацетиамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопиранозид (IIе) синтезировали из 1.0 г (2.74 ммоль) хлорида (I); после перекристаллизации из этанола выход 665 мг (52%); т. пл. 172–173°C, $[\alpha]_{546} -48^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

o-Гидроксибензил-2-ацетиамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопиранозид (IIж) получили из 1.0 г (2.74 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – бензол → бензол – этанол, 25 : 1) выход 660 мг (55%); т. пл. 176–178°C (с разл.), $[\alpha]_{546} -56^\circ$ (с 0.97; хлороформ).

o-Фторбензил-2-ацетиамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопиранозид (IIз) синтезировали из 300 мг (0.82 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – бензол → бензол – этанол, 50 : 1) выход 295 мг (82%); т. пл. 164–165°C, $[\alpha]_{546} -38.5^\circ$ (с 0.87; хлороформ).

(Нафтил-2-метил)-2-ацетиамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопиранозид (IIи) получили из 990 мг (2.7 ммоль) хлорида (I); после перекристаллизации из этанола выход 755 мг (57%); т. пл. 175–178°C, $[\alpha]_{546} -36.9^\circ$ (с 0.62; хлороформ).

Циклогексил-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид (IIк) синтезировали из 1.0 г (2.74 ммоль) хлорида (I); после кристаллизации из эфира выход 770 мг (68%); т. пл. 179°C (с разл.), $[\alpha]_{546} -17.6^\circ$ (с 0.77; хлороформ).

(1-Ментил)-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид (IIл) получили из 500 мг (1.37 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – бензол → бензол – этанол, 25 : 1) выход 240 мг (37%); т. пл. 211–212°C, $[\alpha]_{546} -71^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

(Адамантил-1-метил)-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид (IIм) синтезировали из 500 мг (1.37 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – бензол → бензол – этанол, 25 : 1) выход 270 мг (41%); т. пл. 136–138°C, $[\alpha]_{546} -30.1^\circ$ (с 0.76; хлороформ).

Холестерил-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид (IIн) получили из 500 мг (1.37 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – CCl₄ → CCl₄ – этанол, 100 : 1) выход 545 мг (57%); т. пл. 206°C, $[\alpha]_{546} -27^\circ$ (с 0.38; хлороформ).

Гликозилирование при высокой температуре

Реакционную смесь, имеющую тот же состав, что использовали в гликозилировании при комнатной температуре, перемешивали при нагревании на масляной бане (температура бани 90–95°C) до исчезновения гликозил-донора (контроль ТСХ в системах А, В) и обрабатывали как описано выше. Остаток очищали колоночной хроматографией.

Октил-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид (IIIа) получили из 200 мг (0.55 ммоль) хлорида (I); после разделения колоночной хроматографией (элюент – бензол → бензол – этанол, 50 : 1) выход 137 мг (55%); маслообразное вещество, $[\alpha]_{546} +123^\circ$ (с 0.67; хлороформ).

Октадецил-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид (IIIб) получили из 300 мг (0.82 ммоль) хлорида (I); после выделения колоночной хроматографией (элюент – толуол → толуол – ацетон, 10 : 1) выход 170 мг (35%); т. пл. 50–51°C, $[\alpha]_{546} +77^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

Циклогексил-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид (IIIк) получили из 200 мг (0.55 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – CCl₄ → CCl₄ – пропанол-2, 100 : 1) выход 155 мг (66%); стеклообразное вещество, $[\alpha]_{546} +95^\circ$ (с 1.6; хлороформ).

(1-Ментил)-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид (IIIл) получили из 300 мг (0.82 ммоль) хлорида (I); после выделе-

ния колоночной хроматографией (элюент – бензол → бензол – пропанол-2, 80:1) выход 130 мг (33%); т. пл. 163–165°C, $[\alpha]_{546} +63^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

(Адамантил-1-метил)-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид (IIIм) получили из 300 мг (0.82 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – CCl₄ → CCl₄ – пропанол-2, 50:1) выход 125 мг (31%); стеклообразное вещество, $[\alpha]_{546} +87^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

Холестерил-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид (IIIн) получили из 2.0 г (5.48 ммоль) хлорида (I); после очистки колоночной хроматографией (элюент – толуол → толуол – ацетон, 25 : 1) выход 2.12 г (54%); т. пл. 212–214°C, $[\alpha]_{546} +87^\circ$ (с 1.0; хлороформ).

Гликозилирование диолов (IV), (V)

Бензил-2-ацетидами-6-О-(2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид)-3,4-ди-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид (VI). 0.70 г (1.98 ммоль) бензил-2-ацетидами-3-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид (IV) гликозилировали 725 мг (1.98 ммоль) хлорида (I) в присутствии 1.05 г (1.98 ммоль) иодида ртути(II) (контроль ТСХ, система Б). Остаток растворяли в этаноле и эфиром осадили дисахарид, который без предварительной очистки ацилировали 5 мл смеси уксусного ангидрида и пиридина (1:1). По завершении реакции (контроль ТСХ, система А) смесь упаривали, остаток растирали с гексаном и получали соединение (VI). Выход 1.21 г (65%); т. пл. 241–244°C (с разл.), $[\alpha]_{546} +84^\circ$ (с 1.0; хлороформ). Лит. данные [7]: т. пл. 254–255°C (с разл.), $[\alpha]_D +67^\circ$ (хлороформ). ¹H-ЯМР (200 МГц): 1.86с, 1.94с, 1.97с, 1.99с, 2.01с, 2.04с, 2.06с (2H, 2 НАс, 5 ОАс); 4.11дд, 4.22дд (2H, H-6'a, H-6'b, J_{6'a,6'b} 12); 4.45д, 4.69д (2H, ОСН₂Ph, J_{рем} 11.5); 4.46д (1H, H-1', J_{1,2} 8.5); 4.90д (1H, H-1, J_{1,2} 3.5); 5.02–5.27м (4H, H-3, H-4, H-3', H-4'); 5.61д, 5.91д (2H, 2NH); 7.33м (5H, Ph).

Бензил-2-ацетидами-6-О-(2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид)-4-О-ацетил-2-дезоксид-3-О-(D-1-метоксикарбонилэтил)-α-D-глюкопиранозид (VII). 0.15 г (0.49 ммоль) бензил-2-ацетидами-2-дезоксид-3-О-(D-1-метоксикарбонилэтил)-α-D-глюкопиранозид (V) [8] гликозилировали 0.28 г (0.76 ммоль) хлорида (I) в присутствии 0.26 г (0.84 ммоль) иодида ртути(II) аналогично соединению (IV). Дисахарид без очистки ацетилировали уксусным ангидридом в пиридине. Выход ацетата (VII) составил 0.29 г (80%); т. пл. 250°C (с разл.), $[\alpha]_{546} +80.6^\circ$ (с 0.93; хлороформ). Лит. данные [8]: т. пл. 288–289°C, $[\alpha]_D +54^\circ$ (хлороформ). ¹H-ЯМР (300 МГц): 1.35д (3H, СН₃СН, J_{Me,CH} 7); 1.72с, 1.90с, 2.02с (6H);

2.09с, 2.13с (18H, 2 NAc, 4 OAc); 3.77с (3H, COOMe); 4.47д (1H, H-1', $J_{1,2}$ 8.5); 4.48д, 4.65д (2H, OCH₂Ph, J_{gem} 12); 5.41д (1H, H-1, $J_{1,2}$ 3.5); 6.96д (1H, NH'); 7.33м (5H, Ph); 7.68д (1H, NH).

Гликозилирование изохитобиозилхлоридом

(2-Додецилтетрадецил)-2-ацетамидо-6-*O*-(2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-3,4-ди-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид (IX). 168 мг (0.23 ммоль) бензилгликозида (VI) растворяли в 10 мл этанола, добавляли 0.15 г 10% Pd/C и подвергали гидрогенолизу в течение 48 ч (контроль ТСХ, система Б). Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток 2-ацетамидо-6-*O*-(2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-3,4-ди-*O*-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид (130 мг, 2.1 ммоль) растворяли в 15 мл дихлорэтана, при охлаждении и перемешивании добавляли 160 мкл (2.2 ммоль) тионилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0–5°C и 1.5 ч при 20°C (контроль ТСХ, система Б). Растворитель упаривали и получали 130 мг (0.19 ммоль) хлорида (VIII), который без дополнительной очистки использовали в гликозилировании (контроль ТСХ, система Г). Кристаллизацией из эфира получили 115 мг (59%) гликозида (IX); разлагается при тем-

пературе выше 190°C, $[\alpha]_{546} -104.2^\circ$ (с 1; хлороформ). ¹H-ЯМР (300 МГц): 0.80т (6H, 2 CH₃CH₂); 1.17м ([CH₂]_n); 1.84с, 1.88с, 1.94с (6H), 1.95с, 1.97с, 2.01с (21H, 2 NAc, 5 OAc); 4.03дд, 4.19дд (2H, H-6'a, H-6'b, $J_{6'a,6'b}$ 12); 4.40д (1H, H-1', $J_{1,2}$ 8); 4.54д (1H, H-1, $J_{1,2}$ 8); 4.95дд (1H, H-4', $J_{3,4'} = J_{4',5'}$ 9.5); 5.00дд (1H, H-4, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.5); 5.09дд (1H, H-3', $J_{2,3'}$ 10); 5.24дд (1H, H-3, $J_{2,3}$ 10); 5.41д, 5.83д (2H, 2NH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зурабян С.Э., Хорлин А.Я. // Успехи химии. 1974. Т. 43. С. 1865–1903.
2. Paulsen H. // Chem. Soc. Rev. 1984. V. 13. P. 15–45.
3. Bock K., Meldal M. // Acta Chem. Scand. 1983. V. B37. P. 775–783.
4. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чирва В.Я. // Химия природ. соединений. 1996. № 3. С. 367–371.
5. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Цикалов В.В., Чирва В.Я. // Биооргани. химия. 1998. Т. 24. С. 449–453.
6. Хортон Д. // Методы исследования углеводов / Ред. А.Я. Хорлин. М.: Мир, 1975. С. 221–224. Horton D. // Methods in Carbohydrate Chemistry. Vol. 6 / Ed. R.L. Whistler, J.N. Bemiller. N.Y.; L.: Acad. Press, 1972.
7. Шульман М.Л., Абрамова Г.В., Пискаева В.Н., Хорлин А.Я. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1971. С. 630–632.
8. Flowers H.M., Jeanloz R.W. // J. Org. Chem. 1963. V. 28. P. 2983–2992.

The Synthesis of Glycosides of 2-Acetamido-2-deoxyglucose Catalyzed by Mercuric Iodide

A. E. Zemlyakov, V. O. Kur'yanov, E. A. Sidorova, and V. Ya. Chirva[#]

Simferopol State University, ul. Yaltinskaya 4, Simferopol, 333036 Ukraine

The glycosylation of various alcohols with peracetylated α-D-glucosaminyl chloride catalyzed with mercuric iodide was studied along with the dependence of the reaction course on temperature, solvent, and quantity of catalyst. At room temperature, only β-glycosides of peracetylated N-acetylglucosamine were shown to result in dichloroethane or nitromethane with high yields. At 90–95°C, anomerization was observed, which led to the corresponding α-glycosides. The possibility of the synthesis of disaccharides with the β1 → 6 bond catalyzed by mercuric iodide was demonstrated.

Key words: glycosylation, N-acetylglucosamine glycosides, disaccharides, mercuric iodide

[#] To whom correspondence should be addressed; phone (065) 223-2280; fax: (065) 223-2310.