



УДК 547.455'56.07

СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЛИКОЗИДОВ С ПОМОЩЬЮ  
ГЛИКОЗИЛФТОРИДОВ

Возный Я. В., Калмичева И. С., Галоян А. А.

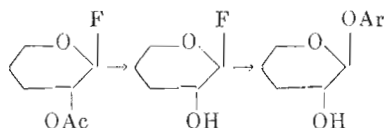
Институт биохимии Академии наук АрмССР, Ереван

Предложен метод синтеза ароматических гликозидов, основанный на реакции 1,2-*транс*-гликозилфторидов с натриевыми солями фенолов в спиртовой среде. С хорошим выходом синтезирован ряд арилгликозидов *D*-глюкопиранозы, *D*-галактопиранозы, *D*-ксилопиранозы, *L*-рамнопиранозы и *L*-арабинопиранозы. Обсуждены достоинства и недостатки подхода.

Арилгликозиды широко распространены в природе, многие из них физиологически активны [1, 2]. Для их синтеза применяют в основном два метода. Первый основан на сплавлении полных ацетатов сахаров с фенолами в присутствии различных кислотных катализаторов [3]. Вторым заключается во взаимодействии фенолятов щелочных металлов с ацилгликозидбромидами или ацилгликозилхлоридами в водном ацетоне или смеси спирт — хлороформ [4]. Известны также многочисленные модификации метода Гельфериха [5].

Ни один из указанных методов не является универсальным. Наиболее общий из них, метод сплавления, применим лишь для низкоплавких монофункциональных фенолов. Вторым по значению метод, основанный на использовании фенолятов, не пригоден для синтеза арилгликозидов с электронодонорными заместителями в ядре [4], а также для синтеза производных некоторых сахаров, например рамнозы [6]. Модификации метода Гельфериха не могут быть использованы в случае полифункциональных фенолов [7]. Таким образом, известные методы синтеза страдают серьезными недостатками при гликозировании полифункциональных фенолов, несущих электронодонорные заместители, а также при распространении их на некоторые классы углеводов, типа пентоз или дезоксигексоз.

В настоящей работе в качестве гликозилирующих агентов мы использовали ацетилированные 1,2-*транс*-гликозилфториды согласно следующей схеме реакции:



Реакция начинается со снятия ацетильных групп и приводит к свободным арилгликозидам с выходом 46–89%. Сходные результаты получаются также при взаимодействии фенолятов с дезацетилированными гликозилфторидами (эксперимент не приведен). Опыты показали, что эта реакция применима для различных фенолов, в том числе с электронодонорными заместителями в ароматическом ядре.

Взаимодействие сполна ацетилированных фторпроизводных  $\beta$ -*D*-глюкопиранозы,  $\beta$ -*D*-галактопиранозы,  $\beta$ -*D*-ксилопиранозы,  $\alpha$ -*L*-рамнопиранозы и  $\alpha$ -*L*-арабинопиранозы с натриевыми солями фенолов (при соотношении ~1:5 моль/моль) проводили в среде 96% этанола или смеси этанол — хлористый метилен при комнатной температуре в течение 10–12 ч. Для выделения целевых продуктов использованы различные способы. Арилгликозиды (VIII), (IX) и (XIII) получены непосредственной хромато-

**Сравнение эффективности различных способов синтеза арилгликозидов**  
Приведен выход в процентах

Синтезируемое соединение *	Способ синтеза			
	Гликозилфторид + AgONa	Сплавление	Гликозилбромид + AgOH + Ag <sub>2</sub> O	Другие методы
Ac <sub>4</sub> Glcβ1Ph (I)	68	85 [10]	34 [7]	—
Ac <sub>4</sub> Glcβ1Np <sup>β</sup> (II)	64	25 [3]	—	55 [11]
Ac <sub>4</sub> Glcβ1Mph (III)	46	25 [3]	—	—
Ac <sub>4</sub> Glcβ1Aph <sup>o</sup> (IV)	58	65 [12]	—	5 [13]
Ac <sub>4</sub> Glcβ1Aph <sup>p</sup> (V)	47	—	70 ** [7]	—
Ac <sub>4</sub> Galβ1Ph (VI)	63	26 [3]	—	—
Ac <sub>3</sub> Xylβ1Ph (VII)	85	60 [10]	—	—
Xylβ1Np <sup>β</sup> (VIII)	83	—	—	—
Xylβ1Np <sup>α</sup> (IX)	77	35 [14]	—	—
Ac <sub>3</sub> Rhaα1Ph (X)	72	68 [6]	—	15 [15]
Ac <sub>3</sub> Rhaα1Tl (XI)	79	37 [6]	—	—
Ac <sub>3</sub> Rhaα1Mph (XII)	82	38 [6]	—	—
Arαα1Ph (XIII)	89	—	38 [16]	—
Ac <sub>3</sub> Arαα1Aph <sup>p</sup> (XIV)	65	—	—	—

\* Все остатки сахаров в пиранозной форме; Glc, Gal и Xyl — D-ряда, Rha и Ara — L-ряда; Ph — фенил, Np<sup>β</sup> и Np<sup>α</sup> — β- и α-нафтил, Aph<sup>o</sup> и Aph<sup>p</sup> — o- и p-ацетоксифенил, Mph — o-метоксифенил, Tl — толил.

\*\* Приведен выход для гликозилирования монобензоилгидрохинона.

графией реакционных смесей на колонке с силикагелем, арилгликозиды (III) и (VI) — кристаллизацией после исчерпывающего ацетилирования реакционных смесей. Остальные ароматические гликозиды были выделены в виде сволна ацетилированных производных хроматографией на колонке.

Условия реакции не оптимизировались в каждом отдельном случае, в том числе и по сопоставлению с фенолятами других металлов.

Для оценки стереоспецифичности процесса в случае фенилгликозидов использовался метод ГЖХ. Было показано, что в случае фенил-2,3,4-три-O-ацетил-β-D-ксилопиранозида (VII) вообще не образуется α-аномер, для фенил-2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-глюкопиранозида (I) доля α-аномера не превышает 2%, а для фенил-2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-галактопиранозида (VI) — 3,5% от содержания основного компонента (β-фенилгликопиранозида). Таким образом, стереоспецифичность процесса выше стереоспецифичности, достигнутой в методе сплавления [8].

Другие побочные продукты отличаются от образующихся при взаимодействии фенолятов щелочных металлов с ацилгликозилбромидами [4]. Так, например, полностью отсутствуют производные ацетоксигликалей, что вызвано, по-видимому, неблагоприятным для элиминирования *cis*-расположением атома водорода при C2 и атома фтора при C1. Кроме того, в ходе синтеза арилгликозида (II) с выходом 16% из реакционной смеси был выделен триацетат 1,6-ангидро-β-D-глюкопиранозы, идентифицированный по спектру <sup>1</sup>H-ЯМР и отсутствию депрессии температуры плавления с заведомым образцом (ср. [9]).

Как видно из таблицы, предлагаемый способ наиболее эффективен для синтеза арилгликозидов пентоз и 6-дезоксигексоз (соединения (VII) — (XIV)), т. е. для сахаров, не содержащих свободной гидроксильной группы при C6. Существенному повышению выхода в этом случае способствует, очевидно, устранение главной побочной реакции, связанной с замыканием 1,6-ангидроцикла.

Таким образом, взаимодействие фенолятов с 1,2-*транс*-гликозилфторидами может служить методом синтеза арилгликозидов, применимым для сложных фенолов с электронодонорными заместителями и особенно эффективным для получения арилпроизводных пентоз и 6-дезоксигексоз.

Синтез исходных ацетилгликозилфторидов осуществляли по ранее описанному нами методу [17] с тем отличием, что вместо нитрометана использовали ацетонитрил. Хроматографию в тонком слое и на колонках, проявление и обнаружение соединений проводили так же, как в работе [17]. ГЖХ осуществляли на приборе «Цвет-104». Колонки длиной 1 м (диаметр 3 мм) с фазой 3% EGSP-Z на Инертоне Super. Температура испарителя — 350° С, колонок — 200° С. Расход газа-носителя (азот) 60 мл/мин (в случае ксилопиранозидов — 30 мл/мин). Детектор пламениионизационный. Синтезы образцов для сравнения  $\alpha$ -аномеров фенилгликозидов осуществляли по методикам [3, 8, 10]. Времена удерживания фенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-*D*-гликопиранозидов:  $\alpha$  — 30 мин,  $\beta$  — 47 мин; фенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-*D*-галактопиранозидов:  $\alpha$  — 26 мин,  $\beta$  — 46 мин; фенил-2,3,4-три-О-ацетил-*D*-ксилопиранозидов:  $\alpha$  — 9,5 мин,  $\beta$  — 14,5 мин.

*Фенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-гликопиранозид (I)*. К смеси 3,50 г 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -*D*-гликопиранозилфторида и 3,50 г фенолята натрия прибавляли смесь 10 мл хлористого метилена и 5 мл этанола, перемешивали на магнитной мешалке 12 ч и упаривали. Остаток ацетилировали смесью пиридин — уксусный ангидрид, разбавляли хлороформом, промывали водой, 3 н.  $H_2SO_4$ , насыщенным водным  $NaHCO_3$ , снова водой, упаривали. Хроматографией на колонке выделяли 2,87 г (68%) соединения (I), т. пл. 127° С,  $[\alpha]_D^{20}$  — 21,4 (с 1,5; хлороформ).

*$\beta$ -Нафтил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-гликопиранозид (II)*. К раствору 0,40 г едкого натра в воде прибавляли спиртовой раствор 1,44 г  $\beta$ -нафтола и упаривали. К остатку прибавляли 0,70 г 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -*D*-гликопиранозилфторида и 5 мл этанола. Перемешивали 1 ч и оставляли на 12 ч при 20° С. После упаривания, ацетилирования и стандартной обработки (см. получение гликозида (I)), включающей хроматографию на колонке, выделяли 0,61 г (64%) соединения (II), кристаллизующегося при упаривании, т. пл. 140° С (этанол),  $[\alpha]_D^{20}$  — 19,3 (с 0,8; хлороформ).

Из реакционной смеси после ацетилирования и хроматографии также выделяли 0,09 г (16%) 2,3,4-три-О-ацетил-1,6-ангидро- $\beta$ -*D*-гликопиранозы, т. пл. и т. пл. смеси 112° С,  $^1H$ -ЯМР-спектр также совпадает со спектром заведомого образца, полученного ацетилированием левоглокозана.

*о-Метоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-гликопиранозид (III)*. Смесь 1,24 г гваякола и 0,40 г едкого натра в водно-спиртовом растворе упаривали, к остатку прибавляли 0,70 г 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -*D*-гликопиранозилфторида и 5 мл этанола. Оставляли на ночь, после упаривания, ацетилирования и кристаллизации из водного этанола получали 0,415 г (46%) гликозида (III), т. пл. 155–157° С,  $[\alpha]_D^{20}$  — 29,7 (с 1,0; хлороформ).

*о-Ацетоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-гликопиранозид (IV)*. Водно-спиртовой раствор 1,10 г пирокатехина, предварительно перекристаллизованного из бензола, и 0,40 г едкого натра упаривали, к остатку прибавляли 0,70 г 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -*D*-гликопиранозилфторида и 5 мл этанола. Оставляли на 12 ч, упаривали, ацетилировали. После хроматографии на колонке выделяли 0,56 г (58%) соединения (IV), т. пл. 133° С,  $[\alpha]_D^{20}$  — 6,2 (с 1,0; хлороформ). Лит. данные по синтезу *о*-оксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -*D*-гликопиранозид см. [12].

*п-Ацетоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-гликопиранозид (V)*. Водно-спиртовую смесь 1,10 г гидрохинона и 0,40 г едкого натра упаривали, к остатку прибавляли 0,70 г 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -*D*-гликопиранозилфторида и 5 мл этанола. Оставляли на 12 ч, упаривали, ацетилировали. Хроматографией на колонке выделяли 0,45 г (47%) соединения (V), т. пл. 148° С,  $[\alpha]_D^{20}$  — 22,1 (с 1,0; хлороформ).

*Фенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-галактопиранозид (VI)*. Смесь 0,35 г 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -*D*-галактопиранозилфторида и 0,35 г фенолята

натрия в 2 мл хлористого метилена и 1 мл этанола оставляли на ночь. После ацетилирования и кристаллизации из водного этанола получали 0,266 г (63%) соединения (VI), т. пл. 126–127° С,  $[\alpha]_D^{20}$  –26,0 (с 1,8; бензол).

*Фенил-2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозид (VII)*. Смесь 0,28 г 2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозилфторида и 0,47 г фенолята натрия в 2 мл этанола оставляли при комнатной температуре на 12 ч. Упаривали, ацетилировали, посредством хроматографии на колонке выделяли 0,30 г (85%) соединения (VII), т. пл. 148° С (этанол),  $[\alpha]_D^{20}$  –50,5 (с 1,0; хлороформ).

*β-Нафтил-β-D-ксилопиранозид (VIII)*. Водно-спиртовой раствор 1,15 г β-нафтола и 0,32 г едкого натра упаривали, к полученному остатку прибавляли 0,56 г 2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозилфторида и 3 мл этанола. Смесь быстро становится гомогенной, а затем выпадает осадок фторида натрия. Через 12 ч смесь упаривали, хроматографией на колонке с силикагелем, используя этилацетат, выделяли 0,46 г (83%) соединения (VIII). После перекристаллизации из спирта т. пл. 197–198° С,  $[\alpha]_D^{20}$  –30,5 (с 0,9; метанол). Найдено, %: С 63,24; Н 6,46. С<sub>15</sub>Н<sub>16</sub>О<sub>5</sub>·С<sub>2</sub>Н<sub>5</sub>ОН. Вычислено, %: С 63,34; Н 6,87.

*α-Нафтил-β-D-ксилопиранозид (IX)*. Из 1,15 г α-нафтола, 0,32 г едкого натра и 0,56 г 2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозилфторида в 3 мл этанола аналогично предыдущему опыту выделяли 0,43 г (77%) соединения (IX). После перекристаллизации из кипящей воды т. пл. 165–166° С,  $[\alpha]_D^{20}$  –80,5 (с 0,9; метанол) [14].

*Фенил-2,3,4-три-О-ацетил-α-L-рамнопиранозид (X)*. Смесь 0,89 г 2,3,4-три-О-ацетил-α-L-рамнопиранозилфторида, 1,40 г фенолята натрия и 3 мл этанола оставляли на 12 ч. После упаривания, ацетилирования и хроматографии на колонке выделяли 0,80 г (72%) кристаллизующегося при упаривании соединения (X). После перекристаллизации из этанола т. пл. 131–132° С,  $[\alpha]_D^{20}$  –84,0 (с 1,0; хлороформ).

*n-Толил-2,3,4-три-О-ацетил-α-L-рамнопиранозид (XI)*. К раствору, приготовленному из 2,28 г n-крезола и 0,84 г едкого натра в 5 мл этанола, прибавляли 1,52 г 2,3,4-три-О-ацетил-α-L-рамнопиранозилфторида. Оставляли на 12 ч, упаривали, ацетилировали. Хроматографией на колонке выделяли 1,62 г (82%) кристаллизующегося при упаривании соединения (XI). После перекристаллизации из этанола т. пл. 150–151° С,  $[\alpha]_D^{20}$  –90,4 (с 1,1; хлороформ).

*o-Метоксифенил-2,3,4-три-О-ацетил-α-L-рамнопиранозид (XII)*. Водно-спиртовой раствор, содержащий 1,53 г гваякола и 0,50 г едкого натра, упаривали, к остатку прибавляли 0,88 г 2,3,4-три-О-ацетил-α-L-рамнопиранозилфторида и 5 мл этанола. Через 10 ч смесь упаривали, ацетилировали и соединение (XII) 0,94 г (79%) выделяли колоночной хроматографией. После перекристаллизации из этанола т. пл. 105–106° С,  $[\alpha]_D^{20}$  –85,5 (с 0,9; хлороформ).

*Фенил-α-L-арабинопиранозид (XIII)*. Смесь 1,12 г 2,3,4-три-О-ацетил-α-L-арабинопиранозилфторида, 1,86 г фенолята натрия и 5 мл этанола оставляли на 12 ч. После упаривания и хроматографии на колонке с использованием смеси этилацетат – этанол, 9 : 1, выделяли 0,81 г (89%) соединения (XIII), т. пл. 151–153° С,  $[\alpha]_D^{20}$  +4,8 (с 1,0; вода).

*n-Ацетоксифенил-2,3,4-три-О-ацетил-α-L-арабинопиранозид (XIV)*. Из 1,12 г 2,3,4-три-О-ацетил-α-L-арабинопиранозилфторида, 1,78 г гидрохинона и 0,64 г едкого натра в 5 мл этанола получали после ацетилирования и хроматографии аналогично вышеописанным опытам 1,07 г (65%) соединения (XIV), т. пл. 129–130° С (этанол),  $[\alpha]_D^{20}$  +17,7 (с 1,0; хлороформ). Найдено, %: С 55,47; Н 5,28. С<sub>19</sub>Н<sub>22</sub>О<sub>10</sub>. Вычислено, %: С 55,65; Н 5,41.

Авторы выражают благодарность канд. хим. наук В. С. Абрамову за проведение ГЖХ-анализа арилгликопиранозидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Pridham J. B.* Adv. Carb. Chem., 1965, v. 20, p. 371-408.
2. *Галоян А. А., Срапионян Р. М., Медведов Ф. А.* Докл. АН АрмССР, 1978, т. 66, № 5, с. 303-306.
3. *Helferich B., Schmitz-Hillebrecht E.* Chem. Ber., 1933, B. 66, S. 378-383.
4. *Perold G. W., Rozenberg M. E. K., Howard A. S., Huddle P. A.* J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I, 1979, № 1, p. 239-243.
5. *Conchie J., Levvy G. A., Marsh C. A.* Adv. Carb. Chem., 1957, v. 12, p. 157-187.
6. *Kamiya S., Esaki S., Hama M.* Agr. Biol. Chem., 1967, v. 31, № 4, p. 397-401.
7. *Robertson A., Waters R. B.* J. Chem. Soc., 1930, p. 2729-2733.
8. *Соколов В. М., Студенцов Е. П., Брыкова Г. А., Иванов М. А., Захаров В. И., Социлин Е. Г.* Ж. общ. химии, 1980, т. 50, № 6, с. 1401-1405.
9. *Micheci F., Klemmer A.* Adv. Carb. Chem., 1961, v. 16, p. 85-103.
10. *Montgomery E. M., Richtmyer N. K., Hudson C. S.* J. Amer. Chem. Soc., 1942, v. 64, p. 690-694.
11. *Бочков А. Ф., Джейн А. Ч., Кочетков Н. К.* Изв. АН СССР, Сер. хим., 1969, № 5, с. 1143-1147.
12. *Bretschneider H., Beran K.* Monatsch. Chem., 1949, B. 80, № 2, S. 262-270.
13. *Mannich C.* Arch. Pharm., 1912, B. 250, S. 547-560.
14. *De Вруyne С. К., Van Wijnendaels F.* Carbohydr. Res., 1967, v. 4, № 1, p. 102-104.
15. *Видершайн Г. Я., Розенфельд Е. Л.* Биохимия, 1964, т. 29, № 4, с. 735-740.
16. *Helferich B., Winkler S., Gootz R., Peters O., Günter E.* Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 1932, B. 208, S. 91-100.
17. *Возный Я. В., Каличева И. С., Галоян А. А.* Биоорг. химия, 1981, т. 7, № 3, с. 406-409.

Поступила в редакцию  
15.IV.1982

### SYNTHESIS OF AROMATIC GLYCOSIDES USING GLYCOSYL FLUORIDES

WOZNEY Ya. V., KALICHEVA I. S., GALOYAN A. A.

*Institute of Biochemistry, Academy of Sciences  
of the Armenian SSR, Yerevan*

A route to aromatic glycosides based on the 1,2-*trans*-glycosyl fluoride reaction with sodium phenolates in alcohol medium was proposed. A number of *D*-glucopyranose, *D*-galactopyranose, *D*-xylopyranose, *L*-rhamnopyranose or *L*-arabinopyranose arylglycosides were obtained in high yield. The merits and drawbacks of the approach are discussed.