



УДК 612.396.13

Улучшенный способ синтеза 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилгалогеноз и 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α,β -D-глюкопиранозы – гликозилирующих агентов различных биологически активных соединений



А. В. Спиридонова, Н. В. Красникова, С. В. Красников

Спиридонова Александра Викторовна, студентка 1-го курса магистратуры химико-технологического факультета, Ярославский государственный технический университет, spiridonova_sashulya@mail.ru

Красникова Наталия Владимировна, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры химической технологии биологически активных веществ и полимерных композитов химико-технологического факультета, Ярославский государственный технический университет, kamkinanv@ystu.ru

Красников Сергей Владиславович, доктор химических наук, научный сотрудник межфакультетской лаборатории, Ярославский государственный технический университет, krasnikov.ystu.chem@rambler.ru

Реакции *O,N*-гликозилирования используются для синтеза пролекарств на основе различных фармацевтических субстанций, что позволяет существенно улучшить их фармакокинетические и фармакодинамические параметры, а также снизить токсические эффекты. В настоящем исследовании стояла задача предложить новые варианты синтеза активных гликозилирующих агентов, превосходящие ранее известные с точки зрения использования высокотоксичных веществ, аномального состава продуктов и времени реакции. Для этого в первом случае 1,2,3,4,6- β -D-пентаацетат глюкозы с высокой стереоселективностью и выходом бромировали в смеси уксусной кислоты и хлористого метилена бромоводородом, который получали отдельно при взаимодействии тетралина и брома (4 моль бромоводорода на 1 моль тетралина) и подавали непосредственно в реакционную смесь. Во втором случае 1,2,3,4,6- β -D-пентаацетат глюкозы также с высокой стереоселективностью и выходом хлорировали по гликозидному атому заранее приготовленной смесью хлористого тионила и уксусной кислоты, что позволило в 4 раза снизить время реакции. В третьем случае при получении α,β -D-тетраацетоглюкозы использовался диэтиламин, обладающий более сильными нуклеофильными свойствами в отличие от ранее использовавшихся для этого первичных аминов, благодаря чему реакция протекала с полной конверсией в 2,5 раза быстрее. Структуры и строение полученных соединений доказаны совокупностью методов ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и ГХ/МС анализа.

Ключевые слова: гликозилирующий агент, α -D-ацетобромглюкоза, α -D-ацетохлорглюкоза, α,β -D-тетраацетоглюкоза, *N,O*-гликозиды.

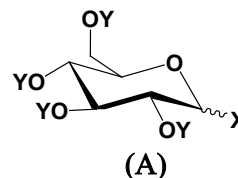
Поступила в редакцию: 02.12.2019 / Принята: 25.02.2020 / Опубликовано: 01.06.2020

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-131-136>

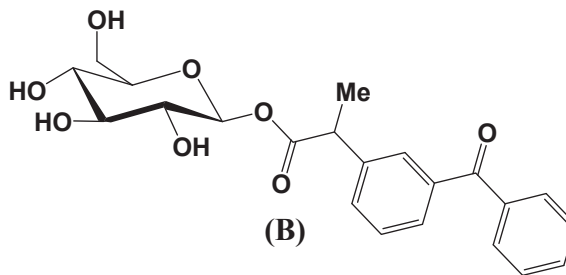
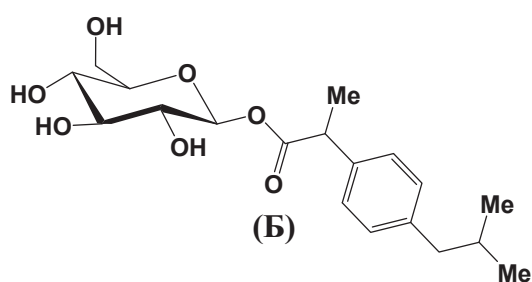
Введение

Гликозилирующие агенты (А) имеют широкое применение для введения фрагмента глюкозы в структуру различных веществ, т.е. синтеза гликозидов, с целью изменения профиля их биологической активности, снижения токсичности и повышения гидрофильности. Так, они используются в синтезе инсектицидов [1], косметических средств [2], вакцин против бруцеллеза [3], микобактериоза [4], менингита [5], биологически активных добавок к пище [6] и т.д.



где X – Hal, OH, OAlk и др.; Y = Ac, Bn, Vz и др.

Значительный интерес представляют данные о применении гликозилирующих агентов для модификации фармацевтических субстанций, в частности, нестероидных противовоспалительных средств, для снижения негативного влияния на желудочно-кишечный тракт (язворогенности) [7]. Так, при сравнительных исследованиях *in vivo* гликозида ибупрофена (Б) и самого ибупрофена было показано, что у гликозида индекс язворогенности в 3 раза меньше, а противовоспалительная и анальгетическая активности на 50–70% больше [8]. Аналогичный эффект наблюдался и в случае с кетопрофеном и его гликозидным производным (В) [9].



В приведенных примерах гликозиды выступают в качестве пролекарств фармацевтических субстанций, так как для них в проведенных фармакокинетических исследованиях наблюдались более высокие значения максимальной концентрации в плазме крови и биодоступности по сравнению с исходной субстанцией [8, 9].

Как известно, химическая активность агентов (А) в реакции гликозилирования сильно зависит от природы группы X, а аномерный состав (А) от условий введения этой группы [10]. В то же время наиболее простыми по строению и одновременно достаточно активными являются гликозилирующие агенты, где X – атом галогена или гидроксигруппа. В связи с этим целью настоящей работы было изучение возможности улучшить существующие методы синтеза гликозилирующих агентов с такими группами с целью их дальнейшего использования для модификации широкой серии биологически активных соединений.

Материалы и методы

Спектры ^1H ЯМР регистрировались на приборе Varian VXR (300 МГц) в растворе DMSO-d_6 и CDCl_3 . ИК спектры записаны на спектрометре Perkin-Elmer RX-1 в виде суспензии в вазелиновом масле, помещенной между пластинами из КВг. Хроматомасс-спектры записывались на приборе Clarus-500. Температуры плавления определялись на приборе BUCHI Melting Point M-560. Однородность полученных соединений контролировались методом ТСХ на пластинах Sorbfil. Состав элюента *n*-гексан/толуол/ацетон = 16 мл/16 мл/10 мл, проявка осуществлялась в парах йода (1-й способ). Состав элюента бутанол-1/вода/уксусная кислота = 12 мл/5 мл/3 мл, проявка осуществлялась обработкой реактивом состава бутанол-1/вода/уксусная кислота/фосфорная кислота/*n*-толуидин/дифениламин = 12 мл/5 мл/3 мл/2 мл/0.235 г/2 г, а затем выдерживанием при 120 °С в течение 5 мин (2-й способ).

2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромид (2)

4.5 г (11.0 ммоль) 1,2,3,4,6- β -D-пентаацетата глюкозы при перемешивании растворили в смеси, состоящей из 25 мл хлористого метилена и 5 мл ледяной уксусной кислоты. Через полученный раствор пропускали ток бромоводорода, подававшийся из реакционной установки, в которой к смеси 13 мл (95.0 ммоль) тетралина и 20 мл четыреххлористого углерода при нагревании прикапывали 21 мл (400 ммоль) брома. При этом в растворе образующегося бромида поддерживали температуру не выше 5 °С с использованием ледяной бани. Далее реакцию смесь оставили на ночь при комнатной температуре, а затем к ней добавили 25 мл хлористого метилена, промыли трижды по 30 мл водой и 30 мл 5 %-ного раствора соды, а затем осушили хлоридом кальция. После этого растворитель удалили в вакууме, а полученный твердый остаток перекристаллизовали из смеси диэтилового эфира и петролейного эфира (1:1). Получили 4.1 г (86 %) 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромида. Т. пл. 87–89 °С. R_f 0.62 (1-й способ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 2.03 (с, 3H, CH_3), 2.06 (с, 3H, CH_3), 2.10 (с, 3H, CH_3), 2.12 (с, 3H, CH_3), 4.12 (м, 1H, H-5), 4.25–4.40 (м, 2H, CH_2), 4.83 (м, 1H, H-4), 5.17 (м, 1H, H-3), 5.55 (м, 1H, H-2), 6.52 (д, 1H, H-1, $J = 4.5$ Гц). ИК, ν , cm^{-1} : 1744, 609, 555. ГХ/МС, m/z : 411.

2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилхлорид (3)

К 0.5 г 1,2,3,4,6- β -D-пентаацетата глюкозы (1.3 ммоль) добавляли 8 мл хлористого метилена. После его растворения, при перемешивании и при температуре 5° С, прикапывали смесь, состоящую из 1.5 мл хлористого тионила (20.7 ммоль) и 0.24 мл уксусной кислоты (3.9 ммоль). Далее реакцию вели при комнатной температуре 6 ч. Реакционную смесь оставляли на ночь при охлаждении. Растворитель отгоняли под вакуумом, а образовавшуюся сиропоподобную массу перекристаллизовывали из диизопропило-



вого эфира. Получили 0.38 г (90%) кристаллов желтого цвета 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилхлорида. Т. пл. 92–96 °С. R_f 0,59 (1-й способ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 2.04 (с, 3H, CH_3), 2.06 (с, 3H, CH_3), 2.10 (с, 3H, CH_3), 2.13 (с, 3H, CH_3), 4.14 (м, 1H, H-5), 4.30–4.45 (м, 2H, CH_2), 4.83 (м, 1H, H-4), 5.17 (м, 1H, H-3), 5.55 (м, 1H, H-2), 6.80 (д, 1H, H-1, $J = 4.4$ Гц). ИК, ν , cm^{-1} : 1747, 1236, 768. ГХ/МС, m/z : 367.

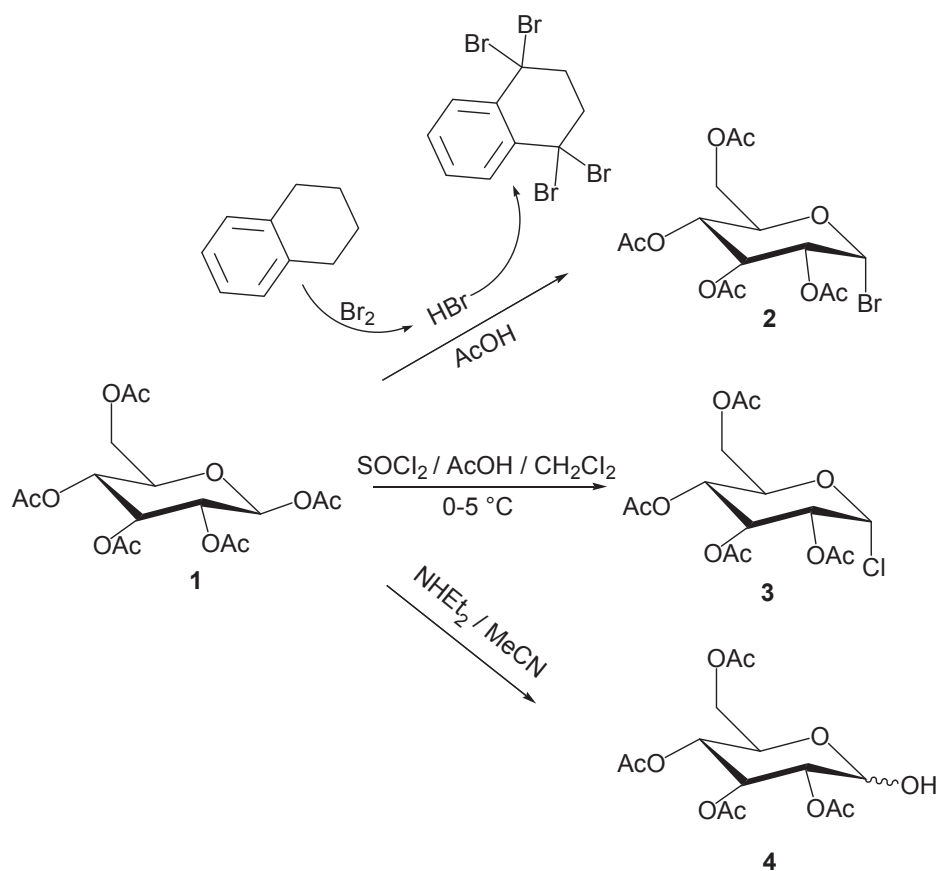
2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α,β -D-глюкопираноза (4)

К 0.5 г 1,2,3,4,6- β -D-пентаацетата глюкозы (1.3 ммоль) в 10 мл ацетонитрила добавляли 0.2 мл диэтиламина (2.0 ммоль). Далее реакцию вели при температуре 35–37° С в течение 10 ч при перемешивании. Растворитель отгоняли под вакуумом, а образовавшуюся массу растворяли в хлористом метиле и промывали три раза 5%-ным раствором соляной кислоты, затем водой и высушивали. Далее отгоняли хлористый метилен, а получившийся осадок перекристаллизовывали из диизопропилового эфира. Получили

0.27 г (75%) кристаллов желто-серого цвета 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозы. Т. пл. 93–95 °С. R_f 0.21 (2-й способ). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6), δ : 2.05 (с, 3H, CH_3), 2.08 (с, 3H, CH_3), 2.15 (с, 3H, CH_3), 2.18 (с, 3H, CH_3), 4.22 (м, 1H, H-5), 4.22–4.48 (м, 2H, CH_2), 4.80 (м, 1H, H-4), 5.17 (м, 1H, H-3), 5.65 (м, 1H, H-2), 5.80 (с, 1H, OH), 6.85 (д, 0.8H, H-1, $J = 4.0$ Гц, α -аномер) и 7.08 (д, 0.2H, H-1, $J = 5.0$ Гц, β -аномер). ИК, ν , cm^{-1} : 3462, 1747, 1229, 1062. ГХ/МС, m/z : 348.

Результаты и их обсуждение

В данной работе нами осуществлялся поиск рациональных и эффективных методов синтеза на основе 1,2,3,4,6- β -D-пентаацетата глюкозы (1) трех гликозилирующих агентов биологически активных соединений: 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромид (α -D-ацетобромглюкоза, 2), 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилхлорида (α -D-ацетохлорглюкоза, 3) и 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозы (β -D-тетраацетоглюкоза, 4) (рисунки, таблица).



Синтез 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилгалогеноз и 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α,β -D-глюкопиранозы
 Synthesis of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylhalogenes and 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α,β -D-glucopyranose

Условия проведенных реакций
Conditions of reactions

Соединение / Compound	Соотношение реагентов / Ratio of reagents	Растворитель / Solvent	Время, ч / Time, h	T, °C	α/β ***	Выход****, % / Yield, %	Конверсия*****, % / Conversion, %
2	Избыток HBr / Excess HBr	AcOH	4	5	Только α / Only α	86	>95
3	1/16/3*	CH ₂ Cl ₂	6	20	Только α / Only α	90	>95
4	1/1,5**	MeCN	10	35	4/1	75	>95

Примечание. * Мольное соотношение (1), хлористого тионила и уксусной кислоты; ** мольное соотношение (1) и диэтиламина; *** соотношение α/β определялось с помощью ¹H ЯМР спектроскопии; **** выход после кристаллизации (чистота >98%, вычисленная по данным ¹H ЯМР спектроскопии); ***** конверсия (1) в (2)–(4) определялась по данным ГХ/МС анализа реакционной смеси.

Note. * The molar ratio of (1), thionyl chloride and acetic acid; ** the molar ratio of (1) and diethylamine; *** ratio of α and β determined by ¹H NMR; **** isolated yield after crystallization (purity >98% as evaluated by ¹H NMR); ***** conversion of (1) in (2)–(4) determined by GC-MS analysis of the crude reaction mixtures.

Как известно из литературы, основным способом синтеза 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромид (2) является взаимодействие 1,2,3,4,6- β -D-пентаацетата глюкозы (1), который используется как самостоятельный коммерчески доступный реактив, с раствором HBr в уксусной кислоте [10]. Кроме того, бромоводород может генерироваться непосредственно в ходе реакции галогенирования взаимодействием фосфора с бромом и последующим гидролизом трибромид фосфора [11].

В нашей работе мы использовали реакцию тетралина с бромом, а образующийся при этом бромоводород (4 моль HBr на 1 моль тетралина) направляли непосредственно в реакцию галогенирования исходного производного глюкопиранозы. Этот способ ранее не был описан в литературе и имеет ряд синтетических преимуществ перед методом с использованием фосфора с точки зрения трудоемкости выделения, наличия высокотоксичных примесей и чистоты целевого продукта, что особенно важно в синтезе фармацевтических субстанций. Так, мы получили бромид (2) с выходом 86%. Наличие в ИК спектре полос колебаний 609 см⁻¹ и 555 см⁻¹ позволило нам однозначно идентифицировать данный продукт как вторичный бромид. В ¹H ЯМР спектре бромида (2) при химическом сдвиге 6.52 м.д. наблюдался дуплет для протона при гликозидном атоме углерода с ³J_{1,2} = 4.5 Гц, что подтверждает образование α -аномера.

Второй гликозилирующий агент, 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилхлорид (3), был получен так же из 1,2,3,4,6- β -D-пентаацетата глюкозы (1) в хлористом метиле с использо-

ванием реакции хлорирования (см. рисунок). В этой реакции хлорирующий агент HCl образовывался *in situ* в результате взаимодействия хлористого тионила и уксусной кислоты. В нашем исследовании было предложено использовать заранее приготовленную смесь хлористого тионила и уксусной кислоты в соотношении 16:3 по объему, которую в течение 10–15 мин прикапывали к раствору соединения (1) при охлаждении и дальнейшем перемешивании реакционной смеси в течение 6 ч при комнатной температуре. Время реакции определялось с помощью ТСХ контроля (отбор проб через 1 ч). Данный порядок смешения реагентов позволил существенно снизить время протекания реакции по сравнению с литературными данными [12] с 24 до 6 ч и получить продукт (3) с выходом 90%.

Образование в качестве продукта соединения (3) доказано с помощью ИК и ¹H ЯМР спектроскопии. В ИК спектре хлорида (3) наблюдались сильные полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы, относящейся к сложному эфиру, 1747 см⁻¹ и 1236 см⁻¹, валентные колебания связи C-Cl при 768 см⁻¹. В ¹H ЯМР спектре (3) при химическом сдвиге 6.80 м.д. наблюдали появление дуплета для протона при гликозидном атоме углерода с ³J_{1,2} = 4.4 Гц, что также подтверждает образование α -аномера.

Третий гликозилирующий агент, 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозу (4), получали из 1,2,3,4,6- β -D-пентаацетата глюкозы (1) в ацетонитриле с помощью реакции аммонолиза при температуре 35 °C и перемешивании (см. рисунок). Из литературы известны данные об использовании 1,5-кратного избытка первичных



аминов в таких превращениях при комнатной температуре в течение суток [5, 13–15] и практически отсутствуют данные по использованию вторичных аминов. С целью ускорения реакции аммонолиза мы использовали диэтиламин как более сильный нуклеофил, а саму реакцию проводили при небольшом нагревании до 35° С. Время реакции так же, как и в предыдущем случае, контролировалось с помощью ТСХ. В результате был получен продукт (4) с выходом 75% при почти полной конверсии в течение 10 ч, строение которого доказано с помощью ИК-спектроскопии и ¹Н ЯМР спектроскопии. Так, в ИК спектре продукта (4) наблюдали полосы колебаний связи О-Н и С-ОН при 3462 см⁻¹ и 1063 см⁻¹ соответственно, которые позволяют подтвердить наличие вторичной спиртовой группы ОН. В ¹Н ЯМР спектре наблюдались характеристические сигналы протонов гидроксигрупп и пиранового цикла. Кроме того, наличие двух сигналов для протона при гликозидном атоме углерода свидетельствовало о соотношении α- и β-аномеров, которое составило в данном случае 4 к 1 соответственно. Варьирование температуры реакции аммонолиза показало, что при комнатной температуре в течение длительного времени реакция протекала очень медленно, а при повышении температуры до 56° С (температура кипения диэтиламина) происходит образование побочного N-гликозида.

Таким образом, нами были разработаны улучшенные по сравнению с литературными методы синтеза трех гликозилирующих агентов, которые в дальнейшем планируется сравнить в реакции O,N-гликозилирования биологически активных соединений.

Список литературы

1. Schramm S., Dettnerb K., Unverzagta C. Chemical and enzymatic synthesis of buprestin A and B-bitter acylglucosides from Australian jewel beetles (Coleoptera: Buprestidae) // *Tetrahedron Letters*. 2006. Vol. 47. P. 7741–7743. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.08.119
2. Huang S., Zhu Y., Pan Y., Wu S. Science Letters: Synthesis of arbutin by two-step reaction from glucose // *Journal of Zhejiang University SCIENCE*. 2004. Vol. 5 (12). P. 1509–1511.
3. Bundle D. R., Gerken M., Peter T. Synthesis of antigenic determinants of the Brucella a antigen, utilizing methyl 4-azido-4,6-dideoxy-α-D-mannopyranoside efficiently derived from D-mannose // *Carbohydrate Research*. 1988. Vol. 174. P. 239–251. DOI: 10.1016/0008-6215(88)85094-8
4. Aspinall G. O., Khare N. K., Sood R. K., Chatterjee D., Rivoire B., Brennan P. J. Structure of the glycopeptidolipid antigen of serovar 20 of the Mycobacterium avium serocomplex, synthesis of allyl glycosides of the outer di- and tri-saccharide units of the antigens of serovars 14 and 20, and serology of the derived neoglycoproteins // *Carbohydrate Research*. 1991. Vol. 216. P. 357–373. DOI: 10.1016/0008-6215(92)84173-P
5. Уткина Н. С., Елисеева Г. И., Николаев А. В., Шубаев В. Н. Фрагменты биополимеров, содержащих остатки гликозилфосфатов // *Биоорганическая химия*. 1993. Т. 19, № 2. С. 228–235.
6. Cao Z., Qu Y., Zhou J., Liu W., Yao G. Stereoselective Synthesis of Quercetin 3-O-Glycosides of 2-Amino-2-Deoxy-d-Glucose Under Phase Transfer Catalytic Conditions // *Journal of Carbohydrate Chemistry*. 2015. Vol. 34. P. 28–40.
7. Halen P. K., Murumkar P. R., Giridhar R., Yadav M. R. Prodrug Designing of NSAIDs // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 9. P. 124–139. DOI: 10.2174/138955709787001695
8. Khan M. S. Y., Khan R. M. Synthesis of the prodrug ibuprofen - D-glucopyranoside and its biological evaluation as a better moiety than the parent drug // *Indian Journal of Chemistry*. 2002. Vol. 41B. P. 1052–1055.
9. Sahu J. K., Kaushik A., Banerjee L. Anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic activity of ketoprofen glucopyranoside conjugates // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2010. Vol. 1. P. 96–101.
10. Brito-Arias M. Synthesis and Characterization of Glycosides. 2nd ed. Switzerland : Springer International Publishing, 2016. Chapter 1, 2. DOI: 10.1007/978-3-319-32310-7
11. Vogel A. I. Textbook of Practical Organic Chemistry. 4th ed. L. : Longman, 1987. 1540 p.
12. Jansson K., Noori G., Magnusson G. 2-(Trimethylsilyl) ethyl Glycosides. Transformation into Glycopyranosyl Chlorides // *Journal of Organic Chemistry*. 1990. Vol. 55. P. 3181–3185. DOI: 10.1021/jo00297a038
13. Елисеева Г. И., Иванова И. А., Николаев А. В., Шубаев В. Н. Фрагменты биополимеров, содержащих остатки гликозилфосфатов. Водородфосфатный синтез гликозилфосфосахаров // *Биоорганическая химия*. 1991. Т. 17, № 10. С. 1401–1411.
14. Zandanel C., Mioskowski C., Baati R., Wagner A. Permethacrylated carbohydrates : synthesis and reactivity in glycosidation reaction // *Tetrahedron Letters*. 2009. Vol. 65. P. 9395–9402.
15. Cai T. B., Lu D., Tang X., Zhang Y., Landerholm M., Wang P. G. New Glycosidase Activated Nitric Oxide Donors: Glucose and 3- Morphorlinosydnonimine Conjugates // *Journal of Organic Chemistry*. 2005. Vol. 70, № 9. P. 3518–3524. DOI: 10.1021/jo050010o

Образец для цитирования:

Спиридонова А. В., Красникова Н. В., Красников С. В. Улучшенный способ синтеза 2,3,4,6-тетра-O-ацетил-α-D-глюкопиранозилгалогеноз и 2,3,4,6-тетра-O-ацетил-α,β-D-глюкопиранозы – гликозилирующих агентов различных биологически активных соединений // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2020. Т. 20, вып. 2. С. 131–136. DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-131-136>



Improved Synthesis of 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylhalogenes and 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α,β -D-glucopyranose – Glycosylating Agents of Biologically Active Compounds

A. V. Spiridonova, N. V. Krasnikova, S. V. Krasnikov

Aleksandra V. Spiridonova, <https://orcid.org/0000-0003-0138-4715>, Yaroslavl State Technical University, 88 Moskovsky avenue, Yaroslavl 150023, Russia, spiridonova_sashulya@mail.ru

Natalia V. Krasnikova, <https://orcid.org/0000-0002-7221-3457>, Yaroslavl State Technical University, 88 Moskovsky avenue, Yaroslavl 150023, Russia, kamkinanv@ystu.ru

Sergey V. Krasnikov, <https://orcid.org/0000-0002-6145-2890>, Yaroslavl State Technical University, 88 Moskovsky avenue, Yaroslavl 150023, Russia, krasnikov.ystu.chem@rambler.ru

O,N-Glycosylation reactions are used for the synthesis of prodrugs based on various pharmaceutical substances. This, in turn, can significantly improve their pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, as well as reduce toxic effects. In current study, the objective was to propose new variants of the synthesis of active glycosylating agents, superior to the previously known ones in terms of the use of highly toxic substances, the anomeric composition of the products and the reaction time. In the first case, in order to achieve the result, 1,2,3,4,6- α -D-pentaacetate glucose with high stereoselectivity and yield was brominated in a mixture of acetic acid and methylene chloride with hydrogen bromide, which was obtained separately using the reaction of tetralin and bromine (4 mole of hydrogen bromide per 1 mole of tetralin) and added directly into the reaction mixture. In the second case, 1,2,3,4,6- α -D-pentaacetate glucose with high stereoselectivity and yield was chlorinated on the glycoside atom with a pre-prepared mixture of thionyl chloride and acetic acid, which allowed us to reduce the reaction time by 4 times. In the third case, to prepare α,β -D-tetraacetoglucose, diethylamine was used, which has stronger nucleophilic properties in contrast to the previously used primary amines, so that the reaction proceeded with full conversion 2.5 times faster. The structures and the variants of the obtained compounds are determined by a set of methods of IR, ¹H NMR spectroscopy and GC/MS analysis.

Keywords: glycosylating agent, α -D-acetobromoglucose, α -D-acetochloroglucose, α,β -D-tetraacetoglucose, N,O-glycoside.

Received: 02.12.2019 / Accepted: 25.02.2020 / Published: 01.06.2020

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

References

- Schramm S., Dettnerb K., Unverzagta C. Chemical and enzymatic synthesis of buprestin A and B-bitter acylglucosides from Australian jewel beetles (Coleoptera: Buprestidae). *Tetrahedron Letters*, 2006, vol. 47, pp. 7741–7743. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.08.119
- Huang S., Zhu Y., Pan Y., Wu S. Science Letters: Synthesis of arbutin by two-step reaction from glucose. *Journal of Zhejiang University SCIENCE*, 2004, vol. 5 (12), pp. 1509–1511.
- Bundle D. R., Gerken M., Peter T. Synthesis of antigenic determinants of the Brucella a antigen, utilizing methyl 4-azido-4,6-dideoxy- α -D-mannopyranoside efficiently derived from D-mannose. *Carbohydrate Research*, 1988, vol. 174, pp. 239–251. DOI: 10.1016/0008-6215(88)85094-8
- Aspinall G. O., Khare N. K., Sood R. K., Chatterjee D., Rivoire B., Brennan P. J. Structure of the glycopeptidolipid antigen of serovar 20 of the Mycobacterium avium serocomplex, synthesis of allyl glycosides of the outer di- and tri-saccharide units of the antigens of serovars 14 and 20, and serology of the derived neoglycoproteins. *Carbohydrate Research*, 1991, vol. 216, pp. 357–373. DOI: 10.1016/0008-6215(92)84173-P
- Utkina N. S., Eliseeva G. I., Nikolaev A. V., Shibaev V. N. Fragments of biopolymers containing glycosyl phosphate residues. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 1993, vol. 19, no. 2, pp. 228–235 (in Russian).
- Cao Z., Qu Y., Zhou J., Liu W., Yao G. Stereoselective Synthesis of Quercetin 3-O-Glycosides of 2-Amino-2-Deoxy-d-Glucose Under Phase Transfer Catalytic Conditions. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2015, vol. 34, pp. 28–40.
- Halen P.K., Murumkar P. R., Giridhar R., Yadav M. R. Prodrug Designing of NSAIDs. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 9, pp. 124–139. DOI: 10.2174/138955709787001695
- Khan M. S. Y., Khan R. M. Synthesis of the prodrug ibuprofen - D-glucopyranoside and its biological evaluation as a better moiety than the parent drug. *Indian Journal of Chemistry*, 2002, vol. 41B, pp. 1052–1055.
- Sahu J. K., Kaushik A., Banerjee L. Anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic activity of ketoprofen glucopyranoside conjugates. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2010, vol. 1, pp. 96–101.
- Brito-Arias M. *Synthesis and Characterization of Glycosides*. 2nd ed. Switzerland, Springer International Publishing, 2016. Chapter 1, 2. DOI: 10.1007/978-3-319-32310-7
- Vogel A. I. *Textbook of Practical Organic Chemistry*. 4th ed. London, Longman, 1987. 1540 p.
- Jansson K., Noori G., Magnusson G. 2-(Trimethylsilyl) ethyl Glycosides. Transformation into Glycopyranosyl Chlorides. *Journal of Organic Chemistry*, 1990, vol. 55, pp. 3181–3185. DOI: 10.1021/jo00297a038
- Eliseeva G. I., Ivanova I. A., Nikolaev A. V., Shibaev V. N. Fragments of biopolymers containing glycosyl phosphate residues. Hydrogen phosphate synthesis of glycosylphosphosugars. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 1991, vol. 17, no. 10, pp. 1401–1411 (in Russian).
- Zandanel C., Mioskowski C., Baati R., Wagner A. Permethacrylated carbohydrates: synthesis and reactivity in glycosidation reaction. *Tetrahedron Letters*, 2009, vol. 65, pp. 9395–9402.
- Cai T. B., Lu D., Tang X., Zhang Y., Landerholm M., Wang P. G. New Glycosidase Activated Nitric Oxide Donors: Glucose and 3- Morphorlinosydnonimine Conjugates. *Journal of Organic Chemistry*, 2005, vol. 70, no. 9, pp. 3518–3524. DOI: 10.1021/jo050010o

Cite this article as:

Spiridonova A. V., Krasnikova N. V., Krasnikov S. V. Improved Synthesis of 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylhalogenes and 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α,β -D-glucopyranose – Glycosylating Agents of Biologically Active Compounds. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2020, vol. 20, iss. 2, pp. 131–136 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-131-136>