

УДК 547.56.77.458

**СИНТЕЗ**  
**1,2,3,4-ДИ-*O*-ИЗОПРОПИЛИДЕН-6-*O*-[4-(1*H*-АЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)ФЕНИЛ]- $\beta$ -D-ГАЛАКТОПИРАНОЗЫ И**  
**1,2,3,4-ТЕТРА-*O*-АЦЕТИЛ-6-*O*-[4-(1*H*-АЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)ФЕНИЛ]- $\beta$ -D-ГЛЮКОПИРАНОЗЫ**

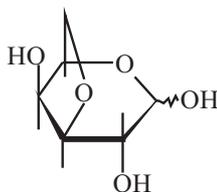
© 2011 З.П. Белоусова, П.П. Пурыгин, А.П. Тюрин<sup>1</sup>

Осуществлен синтез производных D-галактозы и D-глюкозы, замещенных по первичной гидроксильной группе, которые в качестве агликона содержат азолилметилфенильные фрагменты (для имидазола, 1,2,4-триазола, бензимидазола и бензотриазола). Для защиты вторичных гидроксильных групп моносахаридов использовали ацетильные и изопропилиденовые группы.

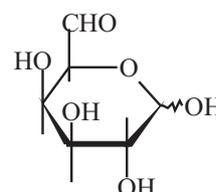
**Ключевые слова:** D-галактоза, D-глюкоза, производные, 1-[алкил(арил)сульфонил]-1*H*-азолы, имидазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол, бензотриазол.

## Введение

Многие производные углеводов обладают ярко выраженной биологической активностью и применяются в качестве лекарственных средств при различных заболеваниях. Для лечения и профилактики диабета, ревматизма и других воспалительных заболеваний, а также опухолевых заболеваний используют сахара, получаемые из водорослей, содержащих 3,6 ангидрогалактопиранозу (I), ее альдегид (II), гидратную, 2-*O*-метилированную и 2-*O*-сульфатированную формы [1].



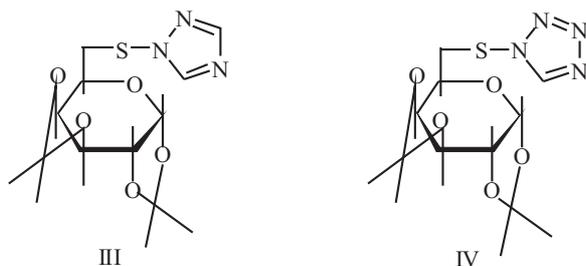
I



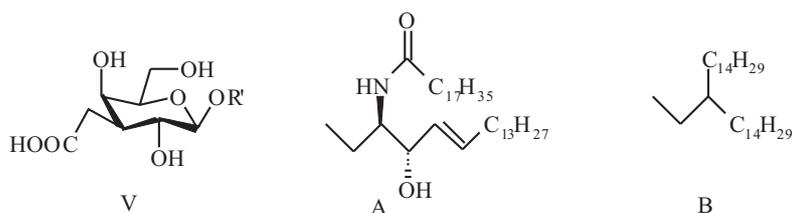
II

<sup>1</sup>Белоусова Зоя Петровна (zbelousova@mail.ru), Пурыгин Петр Петрович (puryginpp2002@mail.ru), Тюрин Антон Павлович, кафедра органической, биоорганической и медицинской химии Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

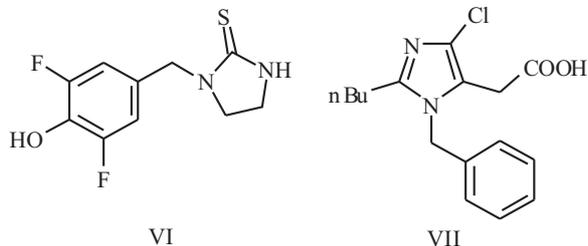
Изучена противоопухолевая активность 6-*S*-R-1,2;3,4-ди-*O*-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопиранозы, содержащих 1,2,4-триазол и тетразол (III, IV) [2]:



Патентуются производные карбоксиметилгалактозы формулы (V; R' = A, B) или их соли, применяемые при болезнях кровообращения [3]:



С другой стороны, производные *N*-бензилазолов также обладают различными видами биологической активности, в том числе антигипертензивной и антигрибковой [4]. В последние годы активно разрабатываются новые типы биологически активных веществ на основе 1-бензилимидазола. В работах [5, 6] изучалась активность ряда его производных. Показано, что соединение VI эффективно ингибируют дофамин- $\beta$ -гидроксилазу — ключевой медьсодержащий фермент катехоламинового цикла, катализирующий окисление дофамина в норэпинефрин. Производное имидазола VII является мощным антагонистом гормона ангиотензина II [7].



Остаток моносахарида облегчает транспорт многих фенилсодержащих соединений в организм. Это подтверждают исследования по изучению гемолитической активности фенилгликозидов, которые в отличие от фенолов являются более биологически активными. Наличие в структуре моносахарида остатка гетероцикла может способствовать ограничению боковой текучести фосфолипидов (воздействие, подобное холестеролу), что приводит к увеличению устойчивости мембраны к механическому гемолизу [8].

Поскольку в литературе описан лишь синтез *O*-фенилгликозидов, содержащих в качестве агликона азолилметилфенильный фрагмент [9] и практически не встречаются соответствующие моносахариды, замещенные по положению 6, исследования в данном направлении были продолжены.

## Экспериментальная часть

Упаривание всех растворов проводили в вакууме при температуре не выше 40 °С. Хроматографическую подвижность определяли в системе: хлороформ:метанол (1:1). Детектирование УФ-поглощающих зон на пластинах проводили на ультрахемископе с ртутной лампой. Непоглощающие в УФ части спектра зоны проявляли в иодной камере. Детектирование производных сахаров проводили нагреванием пластин на электрической плитке. ИК-спектры полученных соединений снимали на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum 100, в таблетках из KBr. Температуру плавления определяли на приборе ПТП завода "Химлабор-прибор". Целевые соединения были синтезированы по схемам 1-3:

Схема 1

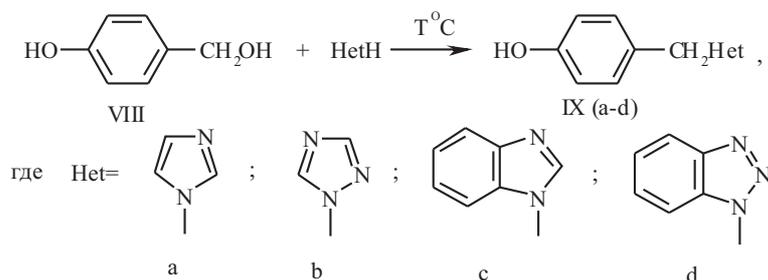


Схема 2

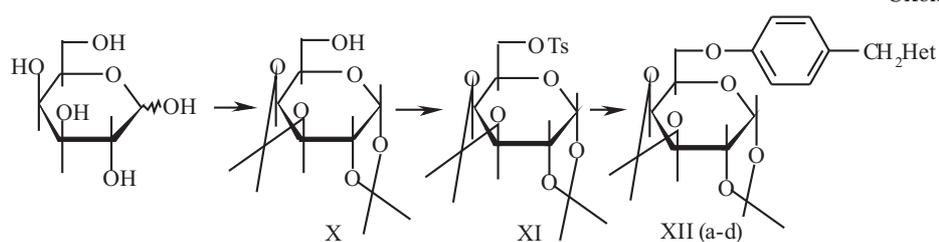
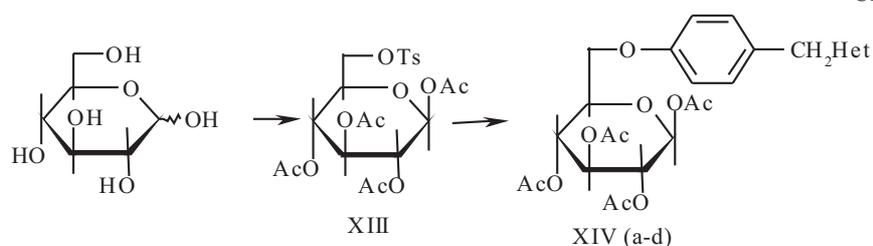


Схема 3



**Синтез 1,2; 3,4-ди-*O*-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопиранозы (X).** Навеску 9 г (0,05 моль) тонко измельченной безводной D-галактозы, 20 г (0,125 моль) безводного сульфата меди, 200 мл абсолютного ацетона и 1 мл концентрирован-

ной серной кислоты поместили в круглодонную колбу на 500 мл и механически встряхивали 24 ч. Затем сульфат меди отфильтровали, промыли ацетоном и ацетоновые вытяжки нейтрализовали встряхиванием с 40 г (0,127 моль) измельченным гидратированным гидроксидом бария. Сульфат меди и гидроксид бария отфильтровали, промыли сухим ацетоном и фильтрат упарили сначала при атмосферном давлении, а затем в вакууме водоструйного насоса при 50 °С. Получили 1,2;3,4-ди-*O*-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопиранозу (I) в виде густого светло-желтого сиропа, однородного по ТСХ. Выход 9,75 г (75 %) [10]: т. кип. 135–136 °С при 0,2 мм рт. ст.

**Синтез 1,2;3,4-ди-*O*-изопропилиден-6-*O*-тозил- $\alpha$ -D-галактопиранозы (XI).** К 3 г (0,0115 моль) 1,2;3,4-ди-*O*-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопиранозы (X) прибавили при перемешивании 5,5 мл безводного ацетона и 3,5 мл безводного пиридина. Перемешивание продолжали до растворения ацеталя. Полученный раствор охладили и при перемешивании прибавили порциями в течение 1 ч при 45 °С 2,20 г (0,0115 моль) *n*-толуолсульфохлорида. Смесь оставили на ночь при комнатной температуре, затем охладили льдом с солью до 0 °С и прибавили порциями 3,5 мл воды по 0,33, 0,33, 0,33, 0,67 и 1,67 мл соответственно, при перемешивании и охлаждении с интервалами 5 мин так, чтобы температура не превышала 5 °С. Полученный раствор вылили в 250 мл холодной воды. При этом отделился сироп, который при перемешивании вскоре закристаллизовался. Осадок отфильтровали, промыли водой до удаления пиридина и высушили в вакуум-эксикаторе до постоянного веса. Выход 3,48 г (73 %) [11].

**Синтез 1,2;3,4-ди-*O*-изопропилиден-6-*O*-[4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенил]- $\alpha$ -D-галактопиранозы (XIa).** В плоскодонную колбу емкостью 50 мл поместили 0,5 г (0,0029 моль) 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенола (IXa) и 0,115 г (0,0029 моль) суспензии NaH в парафине, добавили 30 мл ДМФА и перемешивали на магнитной мешалке в течение 15 мин до прекращения выделения H<sub>2</sub>. К полученному раствору прибавили 1,2 г (0,0029 моль) тонко измельченной 1,2;3,4-ди-*O*-изопропилиден-6-*O*-тозил- $\alpha$ -D-галактопиранозы (XI). После этого реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 100 °С. После охлаждения колбы до комнатной температуры образовавшийся при этом осадок отфильтровали. Выделение целевого продукта из реакционной смеси осуществляли методом ТСХ в той же системе, которую использовали для контроля над ходом реакции. Выход 0,55 г (46,6 %).

**Синтез 1,2;3,4-тетра-*O*-ацетил-6-*O*-тозил- $\beta$ -D-глюкопиранозы (XIII).** Охлажденный раствор, содержащий 5 г (0,028 моль) D-глюкозы в 30 мл абсолютного пиридина, смешивали с 5,33 г (0,028 моль) *n*-толуолсульфохлорида и выдерживали в течение суток при комнатной температуре. Затем прибавили 15 мл уксусного ангидрида и через 12 ч отфильтровали от выпавшего осадка. Фильтрат при перемешивании вылили в 300 мл ледяной воды. Полученный осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Перекристаллизацию продукта провели из этилового спирта, содержащего 1 % петролейного эфира, и получили белое мелкокристаллическое вещество. Выход 10,85 г (78 %); т. пл. 192–194 °С [12].

**Синтез 1,2;3,4-тетра-*O*-ацетил-6-*O*-[4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенил]- $\beta$ -D-глюкопиранозы (XIVa).** В плоскодонную колбу емкостью 50 мл поместили 0,5 г (0,0029 моль) 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенола (IXa) и 0,115 г (0,0029 моль) суспензии NaH в парафине, добавили 30 мл ДМФА и перемешивали на магнитной мешалке в течение 15 мин до прекращения выделения H<sub>2</sub>.

К полученному раствору прибавили 1,455 г (0,0029 моль) тонко измельченной 1,2,3,4-тетра-*O*-ацетил-6-*O*-тозил- $\beta$ -D-глюкопиранозы (XIII). После этого реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 100 °С. Образовавшийся при этом осадок отфильтровали после охлаждения колбы до комнатной температуры. Выделение целевого продукта из реакционной смеси осуществляли методом ТСХ в той же системе, которую использовали для контроля над ходом реакции. Выход 0,68 г (47,7 %).

Контроль над ходом реакций и оценку индивидуальности их продуктов осуществляли методом ТСХ. Основные характеристики промежуточных и конечных соединений приведены в табл. 1. Данные ИК-спектроскопии приведены в табл. 2.

Таблица 1

**Основные характеристики промежуточных и конечных соединений**

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	$R_f$
			$\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} (1:1)$
IXa	85	210–211	0,43
IXb	80	145–146	0,52
IXc	83	237–238	0,45
IXd	80	170–171	0,57
XI	73	93–95	0,82
XIIa	46,6	175–176	0,61
XIIb	47,3	153–154	0,65
XIIc	47,5	187–188	0,70
XIId	46,8	165–166	0,72
XIII	78	192–194	0,80
XIVa	47,7	198–199	0,57
XIVb	47,8	177–178	0,60
XIVc	48,3	205–206	0,61
XIVd	48,5	182–183	0,65

## Результаты и их обсуждение

Согласно схеме 1, 4-(1*H*-азол-1-илметил)фенолы синтезированы сплавлением 4-гидроксibenзoлoвoгo спирта с соответствующими гетероциклическими соединениями по методике, описанной в [9].

В реакции взаимодействия тозилатов с метилазолилфенолами в качестве основания использовали гидрид натрия, так как 4-(1*H*-азол-1-илметил) фенолят анион является более сильным нуклеофилом по сравнению с фенолом. Механизм реакции представляет собой бимолекулярное нуклеофильное замещение. На основании этого для увеличения скорости реакции в качестве растворителя был выбран биполярный апротонный *N,N*-диметилформамид.

## Заключение

Взаимодействие углеводов с 4-(1*H*-азол-1-илметил)фенолами представляет интерес не только для органической химии, но и для медицины, поскольку углеводов

Таблица 2

**Данные ИК-спектроскопии для промежуточных и конечных соединений на примере производных имидазола**

Соединение	$\nu$ , $\text{cm}^{-1}$						
	–ОН	$\text{C}_{\text{sp}^3}\text{–H}$	ar C–H	ar C–C/ C=N	$\text{SO}_2$	C=O	C–O–C
IXa	3300–3250	2995–2943	3100–3030	1610, 1525	–	–	–
X	–	2990–2935 1387, 1368	3100–3050	1595, 1490	1360 (as) 1175 (s)	–	1070 (as) 1030 (s)
XIa	–	2987–2930 1390, 1370	3100–3010	1625, 1520	–	–	1270 (as) 1065 (s)
XII	–	2997–2925	3080–3010	1590, 1495	1365 (as) 1180 (s)	1745	1100 (as) 900 (s)
XIIIa	–	2998–2920	3100–3020	1620, 1510	–	1740	1270 (as) 1065 (s)

ный фрагмент в лекарственных препаратах выполняет транспортную функцию, то есть обеспечивает доставку к месту действия в клетке агликона, который и вызывает фармакологический эффект. По этой причине синтезированные производные моносахаридов перспективны в плане изучения их биологической активности. Полученные экспериментальные и структурные данные могут быть использованы для синтеза ряда аналогичных соединений.

## Литература

- [1] Takara Shuzo Co, Sagawa Hiroaki, Enoki Tatsuji. Medicinal compositions. Патент 00900419.3 (2002). Англ. // Химия. 2002. 19О.231П.4.
- [2] Zhang Su-Na, Yu Jian-Xin. Синтез 6-S-(замещенных триазолил или тетразолил)-1,2;3,4-ди-*O*-изопротилиден- $\alpha$ -D-галактопираноз. Патент 100083. Англ. // Химия. 2003. 19Е.6.
- [3] Vaslin Sophie, Lejther Arnaud. Производные карбоксиметилгалактозы. Патент 00922369 (2001). Англ. // Химия. 2003. 19О.165П.
- [4] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2001, Ч. 2. С. 202–203.
- [5] Substituted 1 Benzylimidazole-2-thiols as Potent and Orally Active Inhibitors of Dopamine  $\beta$ -Hydroxylase / L.I. Kruse [et al.] // J. Med. Chem. 1986. V. 29. P. 887–889.
- [6] Some Benzyl-Substituted Imidazoles, Triazoles, Tetrazoles, Pyridinethiones, and Structural Relatives as Multisubstrate Inhibitors of Dopamine  $\beta$ -Hydroxylase / L.I. Kruse [et al.] // J. Med. Chem. 1990. V. 33. P. 781–789.

- [7] The Discovery of Potent Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: A New Class of Potent Antihypertensives / J.V. Duncia [et al.] // J. Med. Chem. 1990. V. 33. P. 1312–1329.
- [8] Белоусова З.П., Осянин В.А., Кленова Н.А. Гемолитическая активность 4-(1*H*-бензимидазол-1-ил-метил)- и 4-(2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил-метил) фенолов и их гликозидов // Хим.-фарм. журнал. 2007. Т. 41. № 12. С. 16–17.
- [9] Осянин В.А., Пурыгин П.П., Белоусова З.П. Синтез и гликозилирование 4-(1*H*-азол-1-илметил)фенолов // Известия вузов. Сер. Химия и химическая технология. 2003. Т. 46. Вып. 1. С. 138–141.
- [10] Жданов О.А., Дорофеев Г.Н. Практикум по химии углеводов. Моносахариды. М.: Росвузиздат, 1963. С. 51.
- [11] Жданов О.А., Дорофеев Г.Н. Практикум по химии углеводов. Моносахариды. М.: Росвузиздат, 1963. С. 82.
- [12] Методы синтеза замещенных дезоксисахаров / Н.К. Кочетков [и др.] // Изв. Акад. наук СССР. Сер. Химия. 1969. № 5. С. 1136–1143.

Поступила в редакцию 22/V/2011;  
в окончательном варианте — 22/V/2011.

**SYNTHESIS OF 1,2;3,4-DI-*O*-ISOPROPYLIDENE-6-*O*-[4-(1*H*-AZOL-1-YLMETHYL) PHENYL]- $\beta$ -D-GALACTOPYRANOSE AND 1,2,3,4-TETRA-*O*-ACETYL-6-*O*-[4-(1*H*-AZOL-1-YLMETHYL)PHENYL]- $\beta$ -D-GLUCOPYRANOSE**

© 2011 Z.P. Belousova, P.P. Purygin, A.P. Tyurin<sup>2</sup>

Derivatives of D-galactose and D-glucose substituted for the primary hydroxyl group, which contain an aglycone azolymethylphenyl fragments (for imidazole, 1,2,4-triazole, benzimidazole and benzotriazole) has been synthesized. To protect the secondary hydroxyl groups of monosaccharides acetyl and isopropylidene groups were used.

**Key words:** D-galactose, D-glucose, derivatives, 1-[alkyl(aryl)sulfonyl]-1*H*-azoles, imidazole, 1,2,4-triazole, benzimidazole, benzotriazole.

Paper received 22/V/2011.

Paper accepted 22/V/2011.

---

<sup>2</sup>Belousova Zoya Petrovna (zbelousova@mail.ru), Purygin Pyotr Petrovich (puryginpp2002@mail.ru), Tyurin Anton Pavlovich, the Dept. of Organic, Bioorganic and Medical Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.