



УДК 547.455.623'233.1:542.95

N-АЦИЛИРОВАНИЕ α -ТЕТРААЦЕТАТА 2-АМИНО-2-ДЕЗОКСИ-D-ГЛЮКОПИРАНОЗЫ

© 1999 г. Е. В. Шипова, Н. Э. Байрамова[#], Н. В. Бовин

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117871, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 05.02.99 г. Принята к печати 24.02.99 г.

Описан синтез α -тетраацетатов *N*-трихлорэтоксикарбонил-, *N*-фталоил- и *N*-ацетоксиацетилглюкозамина путем *N*-ацилирования хлоргидрата 1,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкозамина.

Ключевые слова: *N*-ацилирование; *N*-гликолилирование; 2-дезокси-2-аминогексоза.

Для синтеза полных ацетатов *N*-ацилированных производных глюкозамина или галактозамина как доноров или предшественников доноров остатка гексозамина в гликозидном синтезе существует два подхода. Один, двухстадийный, заключается в прямом *N*-ацилировании свободного гексозамина с последующим *O*-ацетилированием. В этом случае получается смесь α - и β -аномеров соответствующих тетра-*O*-ацетатов, соотношение которых зависит от природы исходного гексозамина и *N*-ацильной группы, а также метода ацилирования [1–8].

Второй путь использует в качестве ключевого соединения β -тетраацетат (Iб) со свободной аминогруппой, из которого путем *N*-ацилирования получают целевые соединения в виде тетраацетатов с β -конфигурацией аниомерного центра [8–12]. Ключевой тетраацетат (Iб) получают в три стадии: свободный гексозамин переводят в *N*-арилиденовое производное, *O*-ацетилирование которого дает β -ацетат, на третьей стадии аминогруппу освобождают кислотным гидролизом арилиденовой группы.

α -Аниomer (Iа) в качестве исходного для синтеза *N*-ацильных производных до настоящего времени не использовался, так как не было достаточно эффективных путей его получения. Как было показано Михелем [13], хлоргидрат (Iа) является продуктом катализируемой HCl перегруппировки ацетохлорглюкозамина (II) и поэтому присутствует в качестве примеси во влажных препаратах хлорида (II) [14].

Недавно авторы работы [15] показали, что хлоргидраты типа (Iа) образуются из соответствующих 2-алкилзамещенных глико[2,1-*d*]-2-оксазолинов как продукты селективного кислотного гидролиза. Они же опубликовали [16] простой

синтез α -ацетата (Iа). Согласно [16], соединение (Iа) с высоким выходом и в кристаллическом виде образуется при обработке хлорида (II) в ацетонитриле в присутствии 1 экв. воды и 0.5 экв. соли четвертичного аммониевого основания.

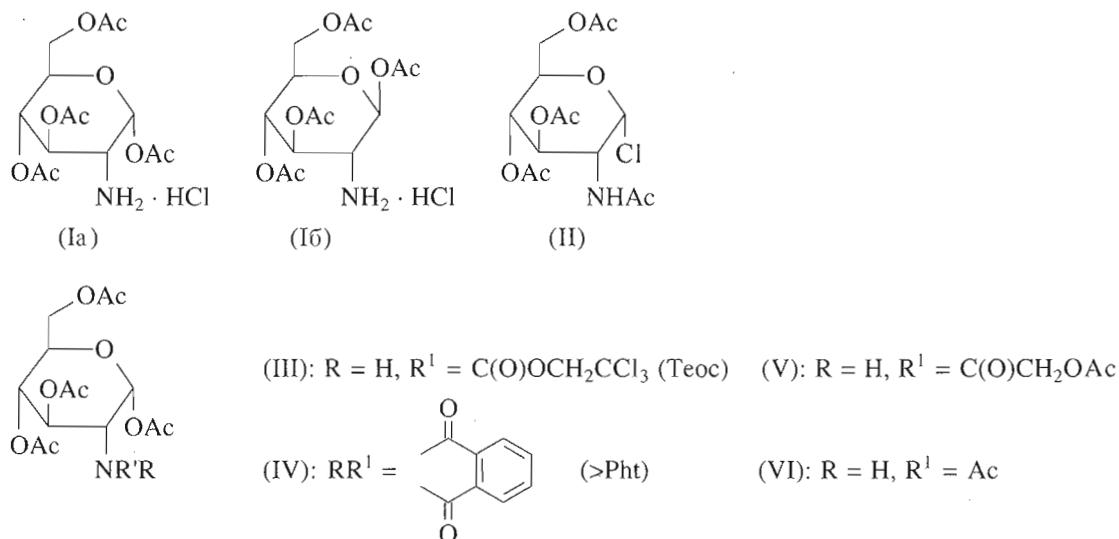
Простота получения α -ацетата (Iа) [16] позволила нам использовать это соединение в качестве исходного для синтеза некоторых *N*-ацильных производных глюкозамина. В данной работе мы описываем получение из (Iа) α -тетраацетатов *N*-трихлорэтоксикарбонил- (*Teoc*), *N*-фталоил- (*Pht*) и *N*-ацетоксиацетилпроизводных (III)–(V).

N-Teoc-производное (III) с 90%-ым выходом образуется при обработке амина (Iа) трихлорэтоксикарбонилхлоридом в хлороформе в присутствии триэтиламина. Оно идентично α -тетраацетату *N*-Teoc-глюкозамина [6], выделенному хроматографически из смеси α - и β -аномеров (3 : 1), получаемой по первому пути, т.е. *N*-ацилированием с последующим *O*-ацетилированием.

N-Pht-производное (IV) образуется с выходом 75% при действии фталевого ангидрида на амин (Iа) в пиридине с последующей обработкой уксусным ангидридом. При этом наряду с целевым производным (IV) с выходом 22% был выделен пентаацетат (VI) в виде α -аномера (ЯМР). Образование *N*-ацетильного производного связано, по-видимому, с $O \rightarrow N$ -миграцией ацетильной группы из положения O1, что в условиях ацилирования (Py + Ac₂O) приводит к ацетату (VI). В отличие от *N*-ацилирования действием трихлорэтоксикарбонилхлорида, реакция амина (Iа) с фталевым ангидридом протекает значительно медленнее (16 ч вместо 15 мин), что способствует накоплению продукта миграции.

Описанный ранее [17] полный ацетат *N*-гликокалильного производного (V) был получен путем *O*-ацетилирования *N*-гликокалилглюкозамина, который, в свою очередь, синтезировался прямым гли-

[#] Автор для переписки (e-mail: byaramova@carb.siobc.ras.ru).



колилированием глюкозамина действием 1,3-диоксолан-2,4-диона, получаемого из фосгена и гликоловой кислоты [1, 18]. В данной работе в качестве ацилирующего агента мы использовали ацетоксиацетилхлорид [19]. Этот реагент, получение которого более удобно в препаративном отношении и который более устойчив и удобен при хранении (в отличие от 1,3-диоксолан-2,4-диона), в сочетании с доступностью исходного тетраацетата (Ia), делает наш путь к N-гликолилглюкозамину достаточно привлекательным. С другой стороны, реагент AcOCH₂COCl нельзя использовать в прямом N-гликилировании свободного глюкозамина, так как в присутствии основания в водной среде может происходить O → N-миграция ацетильной группы от остатка гликоловой кислоты к 2-аминогруппе.

Реакция ацетоксиацетилхлорида с амином (Ia) в условиях, описанных выше для получения N-Теос-производного (III), с выходом 93% дает кристаллический продукт (V). Строение этого соединения полностью подтверждается данными его спектра ¹Н-ЯМР. В спектре присутствуют сигналы пяти O-ацитильных групп, сигнал аниомерного протона при 6.19 м.д. и КССВ 3.5 Гц, что соответствует α -конфигурации аниомерного центра. Наличие сигнала АВ-системы метиленовых протонов в виде двух дублетов с большой КССВ (15 Гц) при 4.35 и 4.56 м.д. подтверждает присутствие N-C(O)CH₂OAc-фрагмента. Следует отметить расхождение (см. "Эксперимент. часть") температуры плавления и удельного вращения полученного нами образца с литературными данными [17]. Это, по-видимому, связано с присутствием в образце авторов [17] β -аномера, поскольку в работе [17] α -аномер (Ia) выделен кристаллизацией из смеси (Ia) + (Ib), тогда как в нашем случае (Ia) образуется из исходного соединения с закрепленной конфигурацией аниомерного центра.

Таким образом, предлагаемая работа расширяет арсенал подходов к получению N-ацилированных производных гексозаминов. Полученное нами N-ацетоксиацетильное производное (V) представляет интерес как предшественник N-гликолилглюкозамина для использования в синтезе N-гликолилнейраминовой кислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹Н-ЯМР (δ , м.д., относительно Me₄Si, в CDCl₃) сняты на спектрометре WM-500 Bruker. КССВ (J) приведены в герцах. Колоночную хроматографию (КХ) проводили на силикагеле Silica Gel 60 0.04–0.06 мм (Merck) в системе гексан–ацетон, 2 : 1 (A), ТСХ – на пластинках Kieselgel 60 (Merck) в системе гексан–ацетон, 1 : 1 (B) и хлороформ–метанол, 10 : 1 (B) с обнаружением пятен нагреванием с 12% фосфорной кислотой. Оптическое вращение измеряли на поляризаторе DIP-360 (JASCO), температуру плавления – на приборе Boetius.

Хлоргидрат 2-амино-1,3,4,6-тетра-O-ацетил-2-дезокси- α -D-глюкопиранозы (Ia). К раствору 1.11 г (3 ммоль) хлорида (II) [16] и 320 мг (1.5 ммоль) тетрабензиламмонийхлорида в 5 мл ацетонитрила прибавляли 54 мкл воды и оставляли при комнатной температуре. Через 16 ч кристаллический осадок отделяли, промывали ацетонитрилом при 0°C, высушивали в вакууме и получали 980 мг соединения (Ia) (90%), т. пл. 161°C (разл.), $[\alpha]_D^{25} +133.4^\circ$ (с 1, вода); лит. [15]: т. пл. 180°C, $[\alpha]_D^{20} +130^\circ$ (вода).

1,3,4,6-Тетра-O-ацетил-2-дезокси-2-(2,2,2-трихлорэтоксикарбониламино)- α -D-глюкопираноза (III). К смеси 37 мг (0.1 ммоль) хлоргидрата (Ia) и 23 мг (0.11 ммоль) трихлорэтоксикарбонилхлори-

да в 2 мл сухого хлороформа при перемешивании и температуре 0°C добавляли по каплям раствор 30 мкл (0.22 ммоль) триэтиламина в 1 мл хлороформа. Через 40 мин (TCX, система Б) реакция заканчивалась, прозрачную реакционную смесь разбавляли хлороформом (5 объемов), промывали 1 н. HCl, водой, насыщенным раствором NaHCO₃, водой, высушивали Na₂SO₄, упаривали в вакууме. Остаток подвергали КХ в системе А и выделяли 45 мг соединения (IV) (90%), сироп, [α]_D²⁰ +80° (c 1, хлороформ); лит. [6]: [α]_D²⁰ +75.5° (c 1, хлороформ). ¹H-ЯМР: 2.00, 2.01, 2.05, 2.17 (4с, 12Н, OAc), 3.98 (м, 1Н, H 5), 4.03 (дд, 1Н, J_{6a,5} 2, J_{6a,6b} 12, H 6a), 4.17 (ддд, 1Н, J_{2,1} 3.6, J_{2,3} 11, J_{2,NH} 10, H 2), 4.24 (дд, J_{6b,5} 4, J_{6b,6a} 12, H 6b), 4.58 (д, 1Н, J 3, CH₂Cl₃), 4.78 (д, 1Н, CH₂CCl₃), 5.12 (д, 1Н, NH), 5.16 (дд=т, 1Н, J_{4,5} = J_{4,3} = 10.5, H 4), 5.25 (дд, 1Н, H 3), 6.20 (д, 1Н, J_{1,2} 3.6, H 1).

1,3,4,6-Тетра-O-ацетил-2-дезокси-2-фталимидо- α -D-глюкопираноза (IV). К раствору 410 мг (2.14 ммоль) фталевого ангидрида в 8 мл пиридана прибавляли 780 мг (2.11 ммоль) хлоргидрата (Ia), перемешивали при комнатной температуре 16 ч, по TCX в системе (Б) наблюдали исчезновение исходного (Ia) (*R*_f 0.4) и образование пиридиневой соли (*R*_f 0.0). К смеси добавляли 1 мл Ac₂O и оставляли еще на 16 ч при 20°C. По данным TCX в системе (Б) в реакционной среде присутствовали целевой продукт (IV) (*R*_f 0.6) и полный ацетат (VI) (*R*_f 0.5). Избыток Ac₂O разлагали водой при 0°C, смесь обрабатывали хлороформом и водой. Органический слой промывали 1 н. HCl, водой, насыщенным раствором NaHCO₃, водой, высушивали Na₂SO₄, упаривали, остаток кристаллизовали из эфира и выделяли 400 мг фталоильного производного (IV) (40%). Маточный раствор упаривали и фракционировали с помощью КХ (система А, затем Б), получали 340 мг (35%) продукта (IV) (общий выход 75%) и 180 мг (22%) полного ацетата (VI). Для производного (IV): т. пл. +125°C, [α]_D²⁰ +119° (c 1, хлороформ); лит. [4]: т. пл. 128°C, [α]_D²⁰ +119° (хлороформ). ¹H-ЯМР: 1.83, 2.02, 2.05, 2.08 (12Н, OAc), 4.10 (дд, 1Н, J_{6a,5} 2, J_{6a,6b} 12, H 6a), 4.28 (м, 1Н, H 5), 4.33 (дд, J_{6b,5} 4, J_{6b,6a} 12, H 6b), 4.69 (дд, 1Н, J_{2,1} 3.5, J_{2,3} 11.5, H2), 5.13 (дд, 1Н, J_{4,5} = J_{4,3} = 9.5, H4), 6.25 (д, 1Н, J_{1,2} 3.5, H 1), 6.52 (дд, 1Н, J_{3,2} 11.5, J_{3,4} 9.5, H3), 7.71, 7.81, 7.88, 7.99 (4Н, Ar).

2-(Ацетоксиацетамило)-1,3,4,6-тетра-O-ацетил-2-дезокси- α -D-глюкопираноза (V). К смеси 370 мг (1 ммоль) хлоргидрата (Ia) и 150 мг (1.1 ммоль) ацетоксиацетилхлорида [19] в 2 мл хлороформа прибавляли раствор 300 мкл триэтиламина в 3 мл хлороформа при перемешивании и температуре

0°C. Через 15 мин реакционную смесь разбавляли хлороформом (5 объемов), промывали 1 н. HCl, водой, насыщенным раствором NaHCO₃, водой, высушивали Na₂SO₄, упаривали в вакууме, остаток кристаллизовали из этилацетата с добавлением эфира и выделяли 400 мг (93%) производного (V), т. пл. 129°C, [α]_D²⁰ +85.2° (c 1, MeOH); лит. [17]: т. пл. 92–93.5°C, [α]_D²⁰ +80.5° (MeOH). ¹H-ЯМР: 2.01, 2.05, 2.14, 2.16 (15Н, OAc), 3.95 (м, 1Н, H 5), 4.04 (дд, 1Н, J_{6a,5} 2.5, J_{6a,6b} 12.5, H 6a), 4.22 (дд, J_{6b,5} 4.5, J_{6b,6a} 12.5, H 6b), 4.35 и 4.56 (2д каждый с J 15, C(O)CH₂OAc), 4.38 (ддд, 1Н, H 2), 5.18 (дд, 1Н, J_{4,5} = J_{4,3} = 9.5, H 4), 5.23 (дд, 1Н, J_{3,2} 10, H 3), 6.19 (д, 1Н, J_{1,2} 3.5, H 1), 6.21 (д, 1Н, J_{NH,2} 9.5, NH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Faillard H., Blohm M. // Ber. 1965. B. 341. S. 167–171.
2. Lemieux R.U., Takeda T., Chung B. Y. // ACS Symp. Ser. 1976. V. 39. P. 90–115.
3. Paulsen H., Bunsch A. // Carbohydr. Res. 1982. V. 100. P. 143–167.
4. Байрамова Н.Э., Бакиновский Л.В., Кочетков Н.К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 5. С. 1140–1145.
5. Boullanger P., Banoub J., Descotes G. // Can. J. Chem. 1987. V. 65. P. 1343–1348.
6. Paulsen H., Krogmann C. // Liebigs Ann. Chem. 1989. № 12. P. 1203–1213.
7. Leung O.T., Douglas S. P., Whitfield D. M., Pang H. Y. S., Krepin斯基 J. J. // New J. Chem. 1994. V. 18. P. 349–363.
8. Dullenkopf W., Castro-Palomino J. C., Manzoni L., Schmidt R. R. // Carbohydr. Res. 1996. V. 296. P. 135–147.
9. Bergmann M., Zervas L. // Ber. 1931. B. 64. S. 975–980.
10. Кочетков Н.К., Деревицкая В.А., Новикова О.С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1980. № 2. С. 390–393.
11. Bartek J., Muller R., Kosma P. // Carbohydr. Res. 1998. V. 308. P. 259–273.
12. Boullanger P., Jouineau M., Bouamali B., Lafont D., Descotes G. // Carbohydr. Res. 1990. V. 202. P. 151–164.
13. Micheel F., van de Kamp F.P., Petersen H. // Chem. Ber. 1957. V. 90. P. 521–526.
14. Horton D. // Org. Syn. 1966. V. 46. P. 1–5.
15. Пертель С.С., Кадун А.Л., Чирва В.Я. // Биоорганическая химия. 1995. Т. 21. С. 226–229.
16. Pertel S.S., Kakayan E.S., Chirva V.Y., Backinowsky L.V. // Book of Abstracts, XVIII Intern. Carbohydrate Symposium, 1996, Milan, Italy, BP 143.
17. Sinay P. // Carbohydr. Res. 1971. V. 16. P. 113–122.
18. Jourdian G.W., Roseman S. // J. Biol. Chem. 1962. V. 237. P. 2442–2446.
19. Friedman O.M., Seligman A.M. // J. Amer. Chem. Soc. 1954. V. 76. P. 658–661.

N-Acylation of 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-amino-2-deoxy- α -D-glucopyranose**E. V. Shipova, N. E. Byramova[#], and N. V. Bovin***Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, GSP-7 Moscow, 117871 Russia*

N-Trichloroethoxycarbonyl-, *N*-phthaloyl-, and *N*-acetoxyacetylglucosamine α -tetraacetates were synthesized by *N*-acylation of 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-amino-2-deoxy- α -D-glucopyranose hydrochloride.

Key words: *N*-acylation, *N*-glycolylation, 2-amino-2-deoxyhexose

[#] To whom correspondence should be addressed; e-mail: byramova@carb.siobc.ras.ru.