



УДК 547.455.62:398.2

## ОБРАЗОВАНИЕ И РАСКРЫТИЕ ОКСАЗОЛИНОВОГО ЦИКЛА В МОЛЕКУЛАХ 2-АМИНО-2-ДЕЗОКСИСАХАРОВ – СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ МИГРАЦИИ АЦИЛЬНОГО ОСТАТКА С АМИНОГРУППЫ НА ГЛИКОЗИДНЫЙ ГИДРОКСИЛ

© 1995 г. С. С. Пертель, А. Л. Кадун, В. Я. Чирва

Симферопольский государственный университет, 333036, Симферополь, Ялтинская, 4

Поступила в редакцию 11.03.94 г.

Описывается получение и кислотный гидролиз 2-алкилглико[2,1-*d*]-2-оксазолинов как метод мягкого селективного N-деацилирования и метод стереоспецифического получения 1,2-*цис*-1-О-ацильных производных в ряду 2-ацетиламино-2-дезоксид-*D*-глюкозы. Осуществлены синтезы 2-ацетиламино-1-О-бутаноил-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- $\alpha$ -*D*-глюкопиранозы и 2-пальмитоиламино-4-О-(2-ацетиламино-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- $\beta$ -*D*-глюкопиранозил)-1,6-ди-О-ацетил-2-дезоксид-3-О-[*D*-1-(метоксикарбонил)этил]- $\alpha$ -*D*-глюкопиранозы – ключевого вещества для синтеза нового липофильного дисахаридного аналога мурамоилдипептида.

*Ключевые слова:* 2-алкилглико[2,1-*d*]-2-оксазолины; 2-ацетиламино-2-дезоксид-*D*-глюкоза; 1,2-*цис*-1-О-ацильных производных синтез.

2-Замещенные глико[2,1-*d*]-2-оксазолины широко известны как производные, применяемые в качестве гликозилирующих агентов для получения 1,2-*транс*-2-ацетиламино-2-дезоксидгликозидов [1 - 3]. 2-Фенилзамещенные оксазолины используются для защиты функций при C1- и C2-атомах в синтезе мурамовой кислоты [4, 5]. Эти производные устойчивы в щелочной среде и разрушаются в довольно жестких условиях – 6 н. HCl при 70°C [4]. В отличие от них 2-алкилоксазолины весьма лабильны. 2-Метилксазолиновый цикл, по нашим наблюдениям, селективно раскрывается кислотным гидролизом при сохранении сложнэфирных групп, а также лабильных гликозидных связей (схема 1).

Это свойство алкилоксазолинов, делающее невозможным их использование в качестве защитной группировки, по нашему мнению, становится ценным, если рассматривать получение и кислотный гидролиз алкилоксазолинов как способ трансформации защит у первого и второго углеродного атома молекулы аминсахара. Использование этого приема в совокупности с имеющимися мягкими методами получения оксазолиновых производных [6, 7] позволяет, например, провести селективное деблокирование амингруппы в кислотолабильных олигосахаридных производных N-ациламинсахаров, находящейся на восстанавливаемом конце молекулы (см. схему 1). Последующее ацилирование амингруппы пальми-

тоилхлоридом приводит к соответствующему производному (IV), которое может быть использовано в качестве ключевого соединения в синтезе нового липофильного адъювантно-активного аналога мурамоилдипептида.

С другой стороны, очевидно, что данная последовательность реакций представляет собой стереоспецифический метод получения 1-О-ацильных производных аминсахаров, имеющих  $\alpha$ -конфигурацию аномерного центра (см. схему 2).

Этот способ предусматривает предварительное получение N-ацильного производного. Далее следует селективное деблокирование гликозидного гидроксила, замещение его на хлор, получение оксазолина по Лемье, кислотный гидролиз оксазолинового цикла, сопровождающийся переходом ацила на O1, и N-ацелирование. Все реакции протекают с высоким выходом, промежуточные соединения могут быть использованы без дополнительной очистки.

Как выяснилось, N-ацилирование проходит эффективно только в случае применения высокоактивных ацилирующих агентов, таких, как ангидриды и хлорангидриды, и при отсутствии в реакционной среде избытка основания. Иначе, в особенности при повышенной температуре, быстро происходит миграция ацильного остатка на амингруппу с образованием 1-ОН-производного (схема 2: VI  $\rightarrow$  XII).

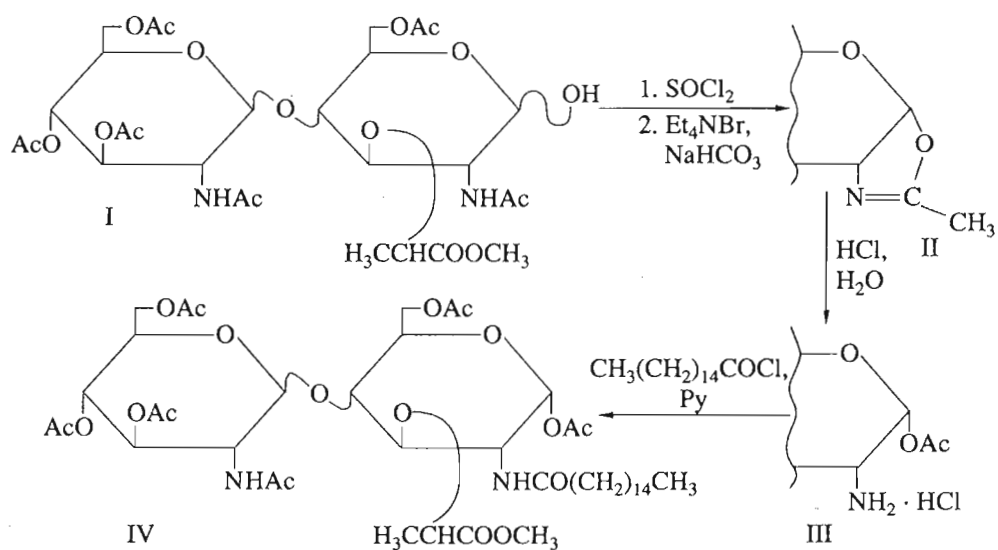


Схема 1.

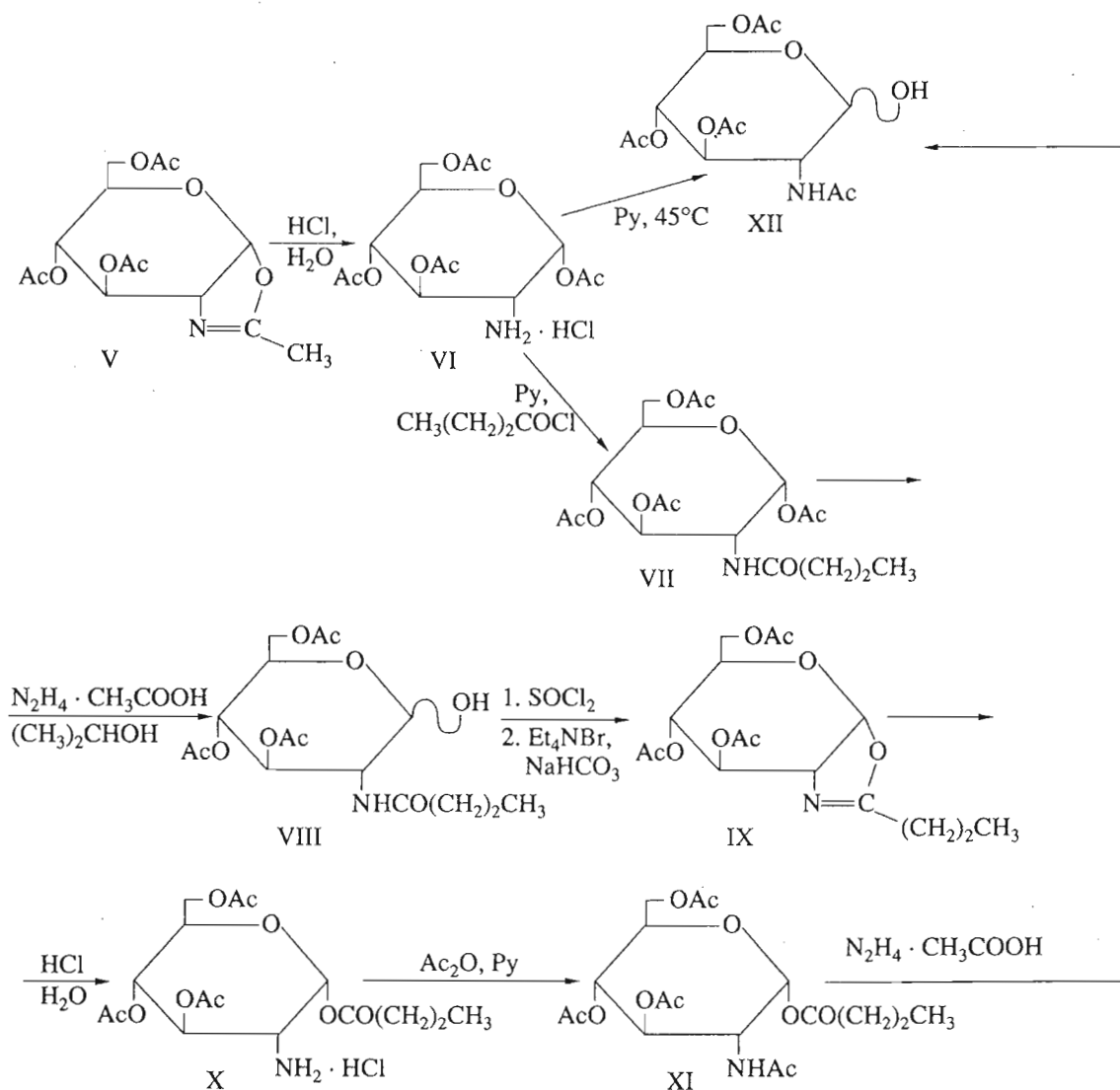


Схема 2.



Миграция ацила (в данном случае бутаноила) с аминогруппы на O1 (VIII → X) помимо спектральных данных подтверждается тем, что продукт этой миграции, соединение (XI), при 1-О-деацетилировании переходит в (XII). О 1,2-*цис*-конфигурации производных свидетельствует наличие в ПМР-спектрах соединений (IV), (VI), (VII), (XI) сигналов H1 и H2 с константой расщепления  $J_{1,2}$  около 3.5 Гц.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления определяли на приборе ПТП. Спектры ПМР получены на спектрометре Bruker WP-200 (200 МГц), внутренний стандарт – Me<sub>4</sub>Si. Приведены химические сдвиги ( $\delta$ ) в миллионных долях и константы спин-спинового взаимодействия в герцах. Оптическое вращение измеряли на поляриметре Polamat-A. ИК-спектры записаны на приборе Specord IR-75 (таблетки KBr). ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах CHCl<sub>3</sub>–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (10 : 1; 10 : 0.2). Обнаружение зон производили обугливанием при 400°C. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле L-100-250 мкм. Данные элементного анализа для синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям. N-Ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамовая кислота – препарат производства НПО “Биолар”.

**Гидрохлорид 2-амино-1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопиранозы (VI).** К раствору 630 мг (2 ммоль) 2-метил-(3,4,6-три-О-ацетил-1,2-дидезокси- $\alpha$ -D-глюкопирано)-[2,1-*d*]-2-оксазолина в 3 мл диоксана добавляли 300 мкл воды и по каплям насыщенный раствор HCl в диоксане до появления устойчивой слабокислой реакции и исчезновения пятна оксазолина на хроматограмме. При этом на старте хроматограммы появлялось пятно гидрохлорида. Спустя приблизительно 15 мин отфильтровывали выпавший осадок гидрохлорида, фильтрат упаривали и обрабатывали 1.5 мл безводного диоксана. Вновь отфильтровывали осадок и после высушивания получали суммарно 715 мг продукта. Выход 93%. Т. пл. 186 - 186.5°C,  $[\alpha]_{546}^{21} +171^\circ$  (с 2.0; H<sub>2</sub>O). Лит. данные [5]: т. пл. 185°C;  $[\alpha]_D^{20} +140^\circ$ . ПМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.97 с (3 H, OAc), 1.99 с (3 H, OAc), 2.03 с (3 H, OAc), 2.18 с (3 H, OAc), 3.86 дд (1 H,  $J_{2,1}$  3.42,  $J_{2,3}$  10, H2), 3.97 дд (1 H,  $J_{6a,6b}$  12,  $J_{6a,5}$  2, H6a), 4.13 м (1 H, H5), 4.18 дд (1 H,  $J_{6b,6a}$  12,  $J_{6b,5}$  3.6, H6b), 5.00 дд (1 H,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 10$ , H3), 5.25 дд (1 H,  $J_{4,5}$  11,  $J_{4,3}$  10, H4), 6.20 д (1 H,  $J_{1,2}$  3.42, H1), 8.75 уш. с (3 H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>). ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2950, 2550, 2050 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1740 (C=O сл. эф.), 1230 (C–O–C сл. эф.).

**2-Бутаноиламидо-1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопираноза (VII).** К 600 мг (1.56 ммоль) гидрохлорида (VI) добавляли 2 мл диоксана, 2 мл CHCl<sub>3</sub> и 3 экв. (183 мг) бутироилхло-

рида. По каплям (капля в течение 0.5 ч) прибавляли пиридин. По завершении процесса (контроль ТСХ) раствор упаривали, вещество растворяли в хлороформе и отмывали водой. Хлороформную фракцию упаривали и разделяли с помощью колоночной хроматографии в системе CHCl<sub>3</sub> → CHCl<sub>3</sub>–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (100 : 1). Кристаллизация из смеси хлороформ-диэтиловый эфир. Выход 430 мг (66%). Т. пл. 137 - 137.2°C.  $[\alpha]_{546}^{25} +100^\circ$  (с 2.5; CHCl<sub>3</sub>). ПМР (C<sup>2</sup>HCl<sub>3</sub>): 0.83 т (3 H,  $J_{CH_3, CH_2}$  7.8, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.53 м (2 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.98 с (6H, OAc, NAc), 2.01 т (2 H, COCH<sub>2</sub>), 3.92 м (1 H, H5), 3.99 дд (1 H,  $J_{6a,6b}$  12.45,  $J_{6a,5}$  2.2, H6a), 4.19 дд (1 H,  $J_{6b,6a}$  12.5,  $J_{6b,5}$  4.15, H6b), 4.43 ддд (1 H,  $J_{2,1}$  3.6,  $J_{2, NH}$  9, H2), 5.16 м (2H, H3 и H4), 5.48 д (1 H,  $J_{NH,2}$  8.79, NH), 6.12 д (1 H,  $J_{1,2}$  3.4, H1). ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3300 (NH), 2970, 2880 (CH<sub>2</sub>), 1740 (C=O сл. эф.), 1660 (C=O амида I), 1540 (амид II), 1230 (C–O–C сл. эф.).

**2-Бутаноиламидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопиранозу (VIII)** синтезировали из производного (VII) по методике, приведенной в работе [7]. Выход 80%. Сиропобразное вещество.  $[\alpha]_{546}^{25} +174^\circ$  (с 2.5; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH). ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3400 (OH), 3350 (NH), 2950, 2870 (CH<sub>2</sub>), 1750 (C=O сл. эф.), 1660 (C=O амида I), 1540 (амид II), 1230 (C–O–C сл. эф.).

**2-Ацетиамидо-1-О-бутаноил-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопираноза (XI).** 400 мг (1.06 ммоль) соединения (VIII) обрабатывали 5 мл C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> и 0.3 мл SOCl<sub>2</sub>. По завершении реакции (исчезновение пятна исходного на хроматограмме) раствор упаривали многократно с бензолом до исчезновения запаха тионилхлорида. Сиропобразный осадок растворяли в 5 мл CH<sub>3</sub>CN, добавляли 80 мг безводного NaHCO<sub>3</sub> и 80 мг Et<sub>4</sub>NBr. Перемешивали 25 мин при 45°C. После фильтрования раствор упаривали, растворяли в 50 мл CHCl<sub>3</sub> и отмывали водой от четвертичной соли. После удаления хлороформа полученный оксазолин (IX) растворяли в 3 мл диоксана, добавляли 100 мкл воды и по каплям насыщенный раствор HCl в диоксане до появления устойчивой кислой реакции и перехода всего оксазолина в гидрохлорид (X) (контроль ТСХ). Раствор вновь упаривали и прибавляли 3 мл смеси уксусный ангидрид-пиридин (1 : 1). После завершения ацетилирования (приблизительно 12 ч) и удаления избытка ацетилирующей смеси вещество переносили на колонку и элюировали системами CHCl<sub>3</sub> → CHCl<sub>3</sub>–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (100 : 1) → CHCl<sub>3</sub>–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (100 : 3). Выход 324 мг (73%). Сиропобразное вещество.  $[\alpha]_{546}^{25} +149^\circ$  (с 7.0; CHCl<sub>3</sub>). ПМР (C<sup>2</sup>HCl<sub>3</sub>): 0.93 т (3 H,  $J_{CH_3, CH_2}$  7.32, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.66 м (2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.87 с (3 H, NAc), 1.99 с (3 H, OAc), 2.00 с (3 H, OAc), 2.02 с (3 H, OAc), 2.36 т (2 H,  $J_{COCH_2, CH_2}$  7.3, COCH<sub>2</sub>), 3.93 м



(1 H, H5), 3.99 дд (1 H,  $J_{6a,6b}$  12,  $J_{6a,5}$  2.2, H6a), 4.17 дд (1 H,  $J_{6b,6a}$  12,  $J_{6b,5}$  4.2, H6b), 5.15 м (2 H, H3 и H4), 5.5 д (1 H,  $J_{NH,2}$  9.03, NH), 6.13 д (1 H,  $J_{1,2}$  3.66, H1). ИК ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3350 (NH), 2960, 2880 ( $\text{CH}_2$ ), 1730 (C=O сл. эф.), 1660 (C=O амида I), 1540 (амид II), 1230 (C-O-C сл. эф.).

**2-Пальмитоиламидо-4-О-(2-ацетида-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-1,6-ди-О-ацетил-2-дезоксид-3-О-[D-1-(метоксикарбонил)-этил]-α-D-глюкопираноза (IV).** Оксазолин (II) получали как описано в работе [8]. 300 мг (0.44 ммоль) оксазолина растворяли в 3 мл диоксана и добавляли 50 мкл  $\text{H}_2\text{O}$  и по каплям диоксанный раствор HCl до устойчивой слабокислой реакции среды. Раствор упаривали, добавляли 3 мл диоксана и 1 экв. (122 мг) пальмитоилхлорида. По каплям (капля в 30 мин) добавляли пиридин, поддерживая слабокислую реакцию раствора. По завершении процесса (ТСХ) растворитель удаляли и вещество очищали с помощью колоночной хроматографии в системе  $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3\text{-C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (100 : 1). Выход 284 мг (70%). Т. пл. 197 - 198°C.  $[\alpha]_{546}^{18} +29.1^\circ$  (с 4.3;  $\text{CHCl}_3$ ). ПМР ( $\text{C}^2\text{HCl}_3$ ): 0.81 т (3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.18 м (24 H,  $(\text{CH}_2)_{12}$ ), 1.31 д (3 H,  $J_{\text{CH}_3\text{CH}, \text{CH}_3\text{CH}}$  6,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.92 с (3 H, NAc), 1.96 с (6 H, 2 OAc), 2.01 с (3 H, OAc), 2.05 с (3 H, OAc), 2.09 с (3 H, OAc), 2.19 т (2 H,  $\text{COCH}_2$ ), 3.72 с (3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.70 к (1 H,  $J_{\text{CH}_3\text{CH}, \text{CH}_3\text{CH}}$  6,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 6.1 уш. с (1 H, NH), 6.36 уш. с (1 H, H1), 7.99 уш. с (1 H, NH). ИК ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3320 (NH), 2950, 2870 ( $\text{CH}_2$ ), 1750 (C=O сл. эф.), 1660 (C=O амида I), 1540 (амид II), 1220 (C-O-C сл. эф.).

**2-Ацетида-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопираноза (XII).** Способ а: к 100 мг гидрохлорида (VI) прибавляли 2 мл сухого диоксана и 400 мкл пиридина и перемешивали при 45°C до ис-

чезновения зоны исходного на хроматограмме и растворения осадка (около 6 ч). После упаривания и хроматографирования ( $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3\text{-C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , 100 : 2) получали 84 мг (92%) сиропообразного вещества в виде смеси аномеров.

Способ б: 500 мг вещества (XI) растворяли в 5 мл изопропанола и добавляли 175 мг гидразинацетата. После завершения процесса (контроль ТСХ) к раствору добавляли ортофосфорную кислоту до слабокислой реакции, отфильтровывали выделившийся осадок. Раствор упаривали и разделяли с помощью колоночной хроматографии, используя систему  $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3\text{-C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (100 : 3). Получено 375 мг (80%) вещества.

Соединение (XII), синтезированное обоими путями, а также из 2-ацетида-1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозы как описано в работе [7], представляет собой смесь аномеров и после установления равновесия между ними имеет во всех случаях  $[\alpha]_{546}^{21} +76.7^\circ$  (с 4.2;  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) и идентичный ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3400 (OH), 3350 (NH), 1740 (C=O сл. эф.), 1660 (C=O амида I), 1540 (амид II), 1220 (C-O-C сл. эф.).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Micheel F., Kamp F.P., Wulff Y. // Ber. 1956, В. 88, S. 2011.
2. Micheel F., Köchling Y. // Ber. 1958, В. 91, S. 673.
3. Зурабян С.Э., Хорлин А.Я. // Успехи химии. 1974, Т. 43, № 10, С. 1889 - 1894.
4. Baschang G. // Tetrahedron. 1989, V. 45, № 20, P. 6336.
5. Horton D. // Adv. Carb. Chem. 1960, V. 15, P. 159 - 200.
6. Lemieux R.U., Driguez Y. // J. Amer. Chem. Soc. 1975, V. 21, P. 460.
7. Бовин Н.В., Зурабян С.Э., Хорлин А.Я. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1981, № 12, С. 2806 - 2808.
8. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чирва В.Я., Андроннова Т.М. // Биооргани. химия. 1987, Т. 13, № 11, С. 1575 - 1578.

## Formation and Opening of Oxazoline Ring in the Molecule of 2-Amino-2-deoxycarbohydrates as a Method for Performing of Intramolecular Migration of Acyl Radical from Amino Group to Glycosidic Hydroxyl

S. S. Pertel<sup>1</sup>, A. L. Kadun, and V. Ya. Chirva

Simferopol' University, Simferopol', 333036 Ukraine

**Abstract** - Synthesis and hydrolysis of 2-alkylglyco[2,1-d]-2-oxazolines is described as a method of soft selective N-deacylation and a method of stereospecific synthesis of 1,2-cis-1-O-acyl derivatives in the row of 2-acetamido-2-deoxy-D-glucose. Synthesis of 2-acetamido-1-O-buturoyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-α-D-glycopyranose and 2-palmitoylamido-4-O-[2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glycopyranosyl]-1,6-di-O-acetyl-2-deoxy-3-O-[D-1-(methoxycarbonyl)ethyl]-α-D-glycopyranose has been carried out, which is a key substance for the synthesis of lipophilic disaccharide analogue of muramylpeptide.

**Key words:** 2-alkylglyco[2,1-d]-2-oxazolines; 2-acetamido-2-deoxy-D-glucose; synthesis of 1,2-cis-1-O-acyl derivatives.