



УДК 547.455.627'466.057

© 1991 г.

А. Р. Гомцян, И. С. Савельева, И. Я. Калвинчи

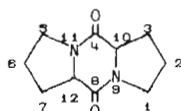
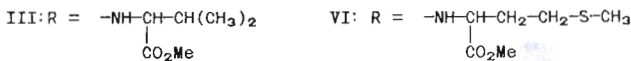
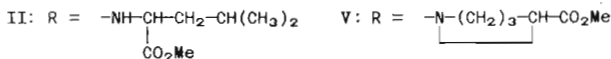
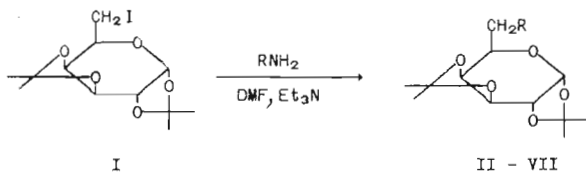
УДОБНЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА N-ПРОИЗВОДНЫХ
6-АМИНО-6-ДЕЗОКСИ-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗЫ

Институт органического синтеза Латвийской Академии наук, Рига

Предложен новый способ синтеза N-производных 6-амино-6-дезоксид-D-галактопиранозы, заключающийся в конденсации 6-дезоксид-6-идод-1,2;3,4-ди-O-изопропилиден-α-D-галактопиранозы с метиловыми эфирами различных аминокислот в DMF в присутствии триэтиламина. Приведены данные FAB-масс-спектров и спектров ¹H-ЯМР для синтезированных производных 6-амино-6-дезоксид-D-галактопиранозы.

Продукты конденсации природных соединений двух классов — сахаров и аминокислот (по аминогруппе) — представляют потенциальный фармакологический интерес сами по себе, а также как синтетические предшественники для получения нового класса бетаинов — углеводзамещенных аминокислот. Интерес к последним обусловлен тем, что сами аминокислоты как бетаины обладают рядом важных физиологических функций [1].

Известные способы синтеза N-углеводзамещенных аминокислот — реакция 4-O- и 6-O-трифторметансульфонилпроизводных сахаров с эфирами аминокислот, приводящая соответственно к N-производным 4-амино-4-дезоксид- и 6-амино-6-дезоксидсахаров [2—4], а также реакция 5,6-эпоксипроизводного глюкофуранозы с натриевыми или бариевыми солями аминокислот, приводящая к N-производным 6-дезоксид-6-аминоглюкофуранозы [5]. Недостатками этих способов являются труднодоступность исходных трифлатов и оксиранов, а также длительность реакций (24 ч) в первом способе.



VIII

В предложенном нами способе получения производных 6-аминодезоксисахаров алкилирование эфиров аминокислот по аминной функции проводили с помощью легкодоступной 6-дезоксид-1,2,3,4-ди-*O*-изопропилиден-6-ид- α -*D*-галактопиранозы (I), которую синтезировали в одну стадию из 1,2,3,4-ди-*O*-изопропилиден- α -*D*-галактопиранозы [6] реакцией с I_2 и Ph_3P в присутствии имидазола по методу Гарегга [7]. В качестве нуклеофилов были использованы метиловые эфиры *L*-лейцина, *L*-валина, *L*-фенилаланина, *L*-пролина, *L*-метионина и γ -аминоасляной кислоты.

Стандартная методика заключается в реакции между соединением (I) и метиловым эфиром аминокислоты в кипящем DMF в присутствии Et_3N . Структуры сиропообразных продуктов конденсации (II)–(VI), выделенных колоночной хроматографией на силикагеле, доказывали с помощью 1H -ЯМР-спектроскопии и ФАВ-масс-спектрометрии*. В спектрах 1H -ЯМР соединений (II)–(VI) наряду со всеми сигналами протонов остатка *D*-галактозы (см. «Экспериментальную часть») присутствовали сигналы протонов COOMe-группы аминокислотного остатка при δ 3,56–3,67 м. д. В спектре 1H -ЯМР соединения (VIII), образующегося в результате лактамизации остатка γ -аминоасляной кислоты в процессе реакции между этой кислотой и галактопиранозой (I), отсутствовал сигнал протонов COOMe-группы. В ФАВ-масс-спектрах (II)–(VII) присутствовали основные пики молекулярных ионов m/z ($M + 1$)⁺.

При замене диметилформаида на ацетонитрил удается зафиксировать лишь следовые количества целевых производных 6-амино-6-дезоксид-*D*-галактозы.

Несмотря на жесткость условий проведения реакций, рацемизация α -углеродного центра аминокислотных фрагментов в соединениях (II)–(VI), по данным аналитической ВЭЖХ, как правило, не происходила. Лишь в случае фенилаланинового продукта (IV) было зафиксировано 12% другого диастереомера. Выходы известных производных (II), (IV) и (VI), синтезированных по предлагаемой в данной работе методике, сопоставимы с таковыми, описанными в работе [4] (см. таблицу). Низкий выход пролинового производного (V) (18%) можно объяснить тем, что в условиях реакции малостабильный метиловый эфир *L*-пролина димеризуется в дикетопиперазин (VIII). В спектре 1H -ЯМР дикетопиперазина (VIII) присутствовали характерные сигналы с δ 4,22 м. д. (J 8 Гц) и δ 3,51 м. д. (J 8 Гц), отвечающие протонам двух N—CH- и N—CH₂-групп соответственно. Дополнительное подтверждение структуры соединения (VIII) получено из спектра ^{13}C -ЯМР, в котором присутствовали сигналы всех атомов углерода (VIII).

Таким образом, предложенный способ синтеза *N*-производных 6-амино-6-дезоксид- α -*D*-галактопиранозы является альтернативой известному трифлатному способу; он уступает последнему использованием более жестких условий реакции, однако представляется более предпочтительным с точки зрения доступности исходного соединения (I).

Экспериментальная часть

Температуру плавления определяли на приборе Boetius (ГДР), оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin — Elmer 141 (США) в хлороформе при $20 \pm 2^\circ C$. Спектры ЯМР снимали на приборе Bruker WM-90/DS (ФРГ), растворитель для съемки — дейтерохлороформ (внутренний стандарт — тетраметилсилан). Приведены значения δ (м. д.) и J (Гц). Масс-спектры получали на масс-спектрометре MS-50 «Kratos» (США), оснащенный источником бомбардировки ускоренными атомами ФАВ-11 NF «Jon Tech. Ltd.»; ионизирующий газ — аргон, матрица — тиоглицерин. Аналитическую ВЭЖХ проводили на приборе Gilson (Франция) с УФ-детектированием в системе этилацетат — гексан, 8 : 2, и рефрактометрическим детектированием в системе изопропанол — гексан, 2 : 8 (колонок Zorbax Sil, 4,6 × 250 мм). ТСХ осуществляли на пластинках Silufol

* Масс-спектрометрия с бомбардировкой ускоренными атомами.

**Физические константы и выходы 6-R-замещенных производных (II)—(VII)
1,2; 3,4-ди-О-изопропилиден-6-дезоксид-α-D-галактопиранозы ***

Соединение	R	Выход, %	$[\alpha]_D$ (с. CHCl ₃), град	ФАВ-масс-спектр [M + 1] ⁺ , m/z
II	-Leu-OMe	73 [74]	-71,1 (1,22) [-67,87]	388
III	-Val-OMe	46	-99,8 (1,42)	374
IV	-Phe-OMe	73 [70]	-49,3 (1,43) [-59,45]	422
V	-Pro-OMe	18	-81,8 (1,19)	372
VI	-Met-OMe	46 [59]	-61,4 (1,82) [-63,4]	406
VII	-N-(CH ₂) ₃ -C=O	48	-5,69 (1,09)	328

* Приведенные в квадратных скобках литературные данные взяты из работы [4].

(ЧСФР) в системе этилацетат — гексан, 1 : 1; зоны обнаруживали нагреванием при 150° С. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле L 40/100 мкм и L 100/160 мкм (ЧСФР) с градиентным вымыванием от гексана к этилацетату.

Исходные метиловые эфиры аминокислот получали в две стадии. Гидрохлориды метиловых эфиров *L*-лейцина, *L*-валина, *L*-фенилаланина, *L*-пролина, *L*-метионина и γ-аминомасляной кислоты синтезировали по методике [8]. Для выделения аминокислот в виде оснований в растворы гидрохлоридов в хлороформе пропускали сухой NH₃. После отделения NH₄Cl фильтрат упаривали и сиропобразные метиловые эфиры аминокислот сразу использовали в реакции алкилирования производным (I).

Данные ФАВ-масс-спектров и оптического вращения синтезированных соединений см. в таблице.

Метиловый эфир N-(6-дезоксид-1,2; 3,4-ди-О-изопропилиден-α-D-галактопираноз-6-ил)-L-лейцина (II). К раствору 1 г (2,7 ммоль) 6-дезоксид-1,2,3,4-ди-О-изопропилиден-6-ид-α-D-галактопиранозы (I) в 26 мл сухого DMF добавляли 1,2 г (8,1 ммоль) метилового эфира *L*-лейцина и 0,4 мл (4,2 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь кипятили 3 ч, упаривали DMF и триэтиламин, остаток хроматографировали в системе этилацетат — гексан, 2 : 8 → этилацетат — гексан, 1 : 1. Выделили 0,76 г (73%) продукта (II) в виде сиропа, *R_f* 0,38. ¹H-ЯМР: 5,44 (д, 1H, *J*_{1,2} 5, H-1), 4,56 (дд, 1H, *J*_{3,2} 2, *J*_{3,4} 8, H-3), 4,29 (дд, 1H, *J*_{2,1} 5, *J*_{2,3} 2, H-2), 4,16 (дд, 1H, *J*_{4,3} 8, *J*_{4,5} 1,5, H-4), 3,89—3,69 (м, 1H, H-5), 3,60 (с, 3H, OCH₃), 33,3 (т, 1H, *J* 7, α-H), 2,95—2,53 и 2,11—1,66 (2м, 5H, 2H-6, 2β-H, γ-H), 1,51; 1,40; 1,29; 1,29 (4с, 12H, 4 CH₃ изопропилиденовых групп), 0,89 (д, 3H, *J* 6, 3δ-H), 0,84 (д, 3H, *J* 6, 3δ'-H).

Метиловый эфир N-(6-дезоксид-1,2; 3,4-ди-О-изопропилиден-α-D-галактопираноз-6-ил)-L-валина (III). Раствор 6,4 г (17,3 ммоль) соединения (I), 6,81 г (52 ммоль) метилового эфира *L*-валина, 2,3 мл (24,1 ммоль) триэтиламина в 154 мл DMF кипятили 4 ч, упаривали. Колоночной хроматографией в системе этилацетат — гексан, 1 : 9 → этилацетат — гексан, 4 : 6, выделили 2,97 г (46%) продукта (III), сироп, *R_f* 0,53. ¹H-ЯМР: 5,47 (д, 1H, *J*_{1,2} 5, H-1), 4,46 (дд, 1H, *J*_{3,2} 2, *J*_{3,4} 8, H-3), 4,27 (дд, 1H, *J*_{2,1} 5, *J*_{2,3} 2, H-2), 4,20 (дд, 1H, *J*_{4,3} 8, *J*_{4,5} 1,5, H-4), 3,89—3,69 (м, 1H, H-5), 3,67 (с, 3H, OCH₃), 3,04 (д, 1H, *J* 6, α-H), 3,04—2,51 и 2,11—1,67 (2м, 4H, 2H-6, NH, β-H), 1,51; 1,42; 1,31; 1,22 (12H, 4с, 4 CH₃ изопропилиденовых групп), 0,93 (2д, 6H, *J* 7, 3γ-H, 3γ'-H).

Метиловый эфир N-(6-дезоксид-1,2; 3,4-ди-О-изопропилиден-α-D-галактопираноз-6-ил)-L-фенилаланина (IV). Раствор 1 г (2,7 ммоль) соединения (I), 1,65 г (9,2 ммоль) метилового эфира *L*-фенилаланина, 0,4 мл (4,2 ммоль) триэтиламина в 26 мл DMF кипятили 2,5 ч, упаривали. Колоночной хроматографией в системе этилацетат — гексан, 2 : 8 → этилацетат — гексан, 1 : 1, выделили 0,82 г (73%) продукта (IV), сироп, *R_f* 0,46. ¹H-ЯМР: 7,18—7,11 (м, 5H, C₆H₅), 5,47 (д, 1H, *J*_{1,2} 5, H-1), 4,49 (дд, 1H, *J*_{3,2} 2,5, *J*_{3,4} 8, H-3), 4,27 (дд, 1H, *J*_{2,1} 5, *J*_{2,3} 2,5, H-2), 4,00 (дд, 1H, *J*_{4,3} 8, *J*_{4,5}

2, Н-4), 3,82—3,60 (м, 1Н, Н-5), 3,56 (с, 3Н, ОСН₃), 2,98—2,69 (м, 5Н, 2Н-6, α-Н, 2β-Н), 2,00 (с, 1Н, NH), 1,51; 1,40; 1,29; 1,29 (4с, 12Н, 4 СН₃ изопронилиденовых групп).

Алкилирование метилового эфира L-пролина 6-дезоксид-1,2; 3,4-ди-О-изопронилиден-6-ид-α-D-галактопиранозой. Раствор 4 г (10,8 ммоль) соединения (I), 4,2 г (32,4 ммоль) метилового эфира L-пролина, 1,4 мл (14,7 ммоль) триэтиламина в 86 мл DMF кипятили 1 ч, упаривали. Колонной хроматографией в системе этилацетат — гексан, 1 : 9 → этилацетат — гексан, 1 : 1, выделили соединения (V) и (VIII).

Метилловый эфир N-(6-дезоксид-1,2; 3,4-ди-О-изопронилиден-α-D-галактопираноз-6-ил)-L-пролина (V): выход 0,7 г (18%), сироп, *R_f* 0,42. ¹H-ЯМР: 5,49 (д, 1Н, *J*_{1,2} 5, Н-1), 4,56 (дд, 1Н, *J*_{3,2} 2, *J*_{3,4} 8, Н-3), 4,27 (дд, 1Н, *J*_{2,15}, *J*_{2,3} 2, Н-2), 4,18 (дд, 1Н, *J*_{4,3} 8, *J*_{4,5} 2, Н-4), 4,07—3,76 (м, 1Н, Н-5), 3,67 (с, 3Н, ОСН₃), 3,44 (дд, 1Н, *J* 5 и 7, α-Н), 3,22—2,51 и 2,22—1,73 (2м, 8Н, 2Н-6, 2β-Н, 2γ-Н, 2δ-Н), 1,49; 1,40; 1,29; 1,29 (4с, 12Н, 4 СН₃ изопронилиденовых групп).

4,8-Диоксо-9,11-дизапергидро-симм-индацен (VIII): выход 1,6 г (25%) т. пл. 140—142° С (эфир), *R_f* 0,24. ¹H-ЯМР: 4,22 (т, 2Н, *J* 8, 2СН-N), 3,51 (т, 4Н, *J* 8, 2СН₂-N), 2,20 (м, 8Н, 2СН₂СН₂). ¹³C-ЯМР: 165,7 (С-4, С-8), 59,6 (С-10, С-12), 44,3 (С-1, С-5), 26,7 (С-2, С-6), 22,5 (С-3, С-7). Найдено, %: С 61,6; Н 7,4; N 14,6. С₁₀H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: С 61,9; Н 7,2; N 14,4.

Метилловый эфир N-(6-дезоксид-1,2; 3,4-ди-О-изопронилиден-α-D-галактопираноз-6-ил)-L-метионина (VI). Раствор 1 г (2,7 ммоль) соединения (I), 1,3 г (8,1 ммоль) метилового эфира L-метионина, 0,4 мл (4,2 ммоль) триэтиламина в 26 мл DMF кипятили 3 ч, упаривали. Остаток хроматографировали в системе этилацетат — гексан, 2 : 8 → этилацетат — гексан, 1 : 1. Выделили 0,5 г (46%) продукта (VI), сироп, *R_f* 0,42. ¹H-ЯМР: 5,47 (д, 1Н, *J*_{1,2} 5, Н-1), 4,56 (дд, 1Н, *J*_{3,2} 2,5, *J*_{3,4} 8, Н-3), 4,27 (дд, 1Н, *J*_{2,15}, *J*_{2,3} 2,5, Н-2), 4,18 (дд, 1Н, *J*_{4,3} 8, *J*_{4,5} 2, Н-4), 3,93—3,73 (м, 1Н, Н-5), 3,67 (с, 3Н, ОСН₃), 3,44 (дд, 1Н, *J* 5,5 и 7, α-Н), 3,00—2,64; 2,29—2,11; 2,00—1,71 (3м, 5Н, 2β-Н, 2Н-6, NH), 2,53 (т, 2Н, *J* 7, 2γ-Н), 2,07 (с, 3Н, ССН₃), 1,53; 1,42; 1,29; 1,29 (4с, 12Н, 4СН₃ изопронилиденовых групп).

N-(6-Дезоксид-1,2; 3,4-ди-О-изопронилиден-α-D-галактопираноз-6-ил)-γ-бутиролактам (VII). Раствор 3,7 г (10 ммоль) соединения (I), 3,5 г (30 ммоль) метилового эфира γ-аминомасляной кислоты, 1,3 мл (13,7 ммоль) триэтиламина в 75 мл DMF кипятили 2,5 ч, упаривали. Остаток хроматографировали в системе этилацетат — гексан, 2 : 8 → этилацетат — гексан, 4 : 6. Выделили 1,6 г (48%) продукта (VII), сироп, *R_f* 0,45. ¹H-ЯМР: 5,44 (д, 1Н, *J*_{1,2} 5, Н-1), 4,56 (дд, 1Н, *J*_{3,2} 2,5, *J*_{3,4} 8, Н-3), 4,24 (дд, 1Н, *J*_{2,15}, *J*_{2,3} 2,5, Н-2), 4,18 (дд, 1Н, *J*_{4,3} 8, *J*_{4,5} 2, Н-4), 4,09—3,87 (м, 1Н, Н-5), 3,73—2,80 (м, 4Н, 2β-Н, 2γ-Н), 2,44—1,78 (м, 4Н, 2Н-6, 2α-Н), 1,47; 1,45; 1,27; 1,27 (4с, 12Н, 4СН₃ изопронилиденовых групп).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paleg L. G., Aspinall D. // The physiology and biochemistry of drought resistance in plants. Chapter 9. Betaines. Sydney, New York, London, Toronto, San Francisco: Acad. Press, 1981. P. 200—204.
2. Malik A., Kowollik W., Scheer P., Afza N., Voelter W. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984. № 18. P. 1229—1231.
3. Kowollik W., Malik A., Afza N., Voelter W. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 18. P. 3325—3330.
4. Malik A., Ahmed Z., Kazmi N.-H., Khan A. Q. // Z. Naturforsch. 1987. V. 42 b. P. 514—515.
5. Жданов Ю. А., Коган В. А., Алексеев Ю. Е., Харьковский В. М., Сударева Т. П. // Докл. АН СССР. 1986. Т. 291. № 4. С. 872—874.
6. Schmidt O. T. // Methods Carbohydr. Chem. 1963. V. 11. P. 324.
7. Garegg P. J., Samuelsson B. // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1980. P. 2866—2869.
8. Гринштейн Дж., Виниц М. Химия аминокислот и пептидов. М.: Мир, 1965. С. 425—427.

Поступила в редакцию
2.IV.1990

После доработки
23.X.1990

A. R. GOMTSYAN, I. S. SAVELYEVA, I. J. KALVIŅŠ

A CONVENIENT METHOD FOR THE SYNTHESIS OF
6-AMINO-6-DEOXY-*D*-GALACTOPYRANOSE N-DERIVATIVES

Institute of Organic Synthesis, Latvian Academy of Sciences, Riga

A new method for the synthesis of 6-amino-6-deoxy-*D*-galactopyranose N-derivatives by condensation of 6-deoxy-6-iodo-1,2;3,4-di-O-isopropylidene- α -*D*-galactopyranose with different amino acid methyl esters in DMF in the presence of Et₃N is presented. FAB-MS and ¹H NMR spectroscopy data are reported for the synthesized 6-amino-6-deoxy-*D*-galactopyranose derivatives.