

*N*-(1-Изотиоцианато-2,2,2-трихлорэтил)амиды бензойной и *p*-толуиловой кислот (X а, б).

А. К раствору 10 ммоль *N*-1,2,2,2-тетрахлорэтиламида бензойной [1] или *p*-толуиловой кислоты [5] в 20 мл безводного ацетонитрила добавляли раствор 10 ммоль роданида натрия в 7 мл ацетонитрила, смесь оставляли на 24 ч, осадок отфильтровывали, из фильтрата удаляли растворитель в вакууме и остаток перекристаллизовывали из бензола (X а) [4] или гексана (X б).

Б. Смесь 2 ммоль реагента VII л и 2 мл ангидрида трифторуксусной кислоты кипятили 1 ч, охлаждали до 20 °С, осадок отфильтровывали и промывали гексаном. Выход соединения X б 15 %  
*6*-Метилтио-2-трихлорметил-4-фенил-1,2-дигидро-1,3,5-триазин (XI а). К охлажденному до 10 °С раствору 4 ммоль соединения IX а и 4 ммоль метилата натрия в 4 мл абсолютного метанола добавляли 4,4 ммоль иодистого метила, смесь оставляли при 20–25 °С на 2 ч, осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме над фосфорным ангидридом.

*Гидрохлориды 4-арил-6-метилтио-2-трихлорметил-1,2-дигидро-1,3,5-триазино* (XII а, б).

А. Раствор 4 ммоль соединения XI а в 10 мл диэтилового эфира насыщали хлористым водородом и отфильтровывали осадок.

Б. Сначала аналогично соединению XI а получали соединение XI б, которое из реакционной смеси не выделяли, метанол удаляли в вакууме, остаток растворяли в 10 мл диэтилового эфира, осадок отфильтровывали, а фильтрат обрабатывали, как описано выше.

*N,N'*-Ди(1-цианамидо-2,2,2-трихлорэтил)тиомочевины (XV а, б). Раствор 10 ммоль соединения X а или X б в 60 мл диэтилового эфира охлаждали до 10–15 °С, добавляли к нему 1 мл 25 %-го водного раствора аммиака, перемешивали при 20–25 °С 2 ч, осадок отфильтровывали и высушивали.

**РЕЗЮМЕ.** На основі доступних “хлоральамідів” розроблено нескладний підхід до синтезу нових реагентів типу  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{N}=\text{C}=\text{S})\text{N}=\text{C}(\text{OCH}_3)\text{Ar}$ , які вдалося застосувати для одержання похідних тетрагідро-*s*-триазин-2-тіону. Більш прості реагенти —  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{N}=\text{C}=\text{S})\text{NHCOAr}$  — виявились непридатними для таких синтезів.

**SUMMARY.** A straightforward approach to synthesis of new reagents of the type  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{N}=\text{C}=\text{S})\text{N}=\text{C}(\text{OCH}_3)\text{Ar}$  from “chloralamides” was developed. The azabutenes were successfully used for preparation of tetrahydro-*s*-triazine-2-thione derivatives. More simple reagents —  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{N}=\text{C}=\text{S})\text{NHCOAr}$  were found to be unfit for such syntheses.

1. Држч Б. С., Броварец В. С., Смолий О. Б. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов. -Киев: Наук. думка, 1992.
2. Држч Б. С., Ковалев В. А. // Журн. орган. химии. -1977. -13, вып. 8. -С. 1597-1603.
3. Bohme H., Drechsler H. J. // Arch. Pharm. -1979. -312, № 12. -S. 1015-1019.
4. Маковецкий П. С., Шатурский Я. П., Држч Б. С. и др. // Науч. тр. Укр. с.-х. академии. -1975. -Вып. 145. -С. 118-120.
5. Hlrwe N. W., Deshpande J. S. // Proc. Indian Acad. Sci. -1941. -3A. -P. 273-274. C. A. -1941. -35. -6250.

Ин-т биоорган. химии и нефтехимии НАН Украины, Киев

Поступила 12.04.93

УДК 547.9631

В. О. Курьянов, А. Е. Земляков, В. Я. Чирва

## СИНТЕЗ $\beta$ -БУТИЛГЛИКОЗИДА N-АЦЕТИЛМУРАМОИЛ-L-АЛАНИЛ-D-ИЗОГЛУТАМИНА

Осуществлен синтез  $\beta$ -бутилгликозида N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамина (МДП). Перацетат  $\beta$ -бутилглюкозамина получен оксазолиновым синтезом и по методам Земплена—Гельфериха и Шредерера. Синтезированную на его основе  $\beta$ -бутил-4,6-O-бензилден-N-ацетилмурамовую кислоту конденсировали с дипептидом, используя оксисульфидный метод. Защитные группы удаляли кислотным гидролизом и гидрогенолизом.

N-Ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамин (МДП, мурамоилдипептид), являющийся минимальным иммуноактивным фрагментом пептидогликана клеточных стенок бактерий, и широкий ряд его производных проявляют

© В. О. Курьянов, А. Е. Земляков, В. Я. Чирва, 1994

иммуноадьювантную, противоопухолевую и антиинфекционную активность [1]. Важную группу углеводов производных МДП составляют его гликозиды. Причем, если  $\alpha$ -метилгликозид МДП менее активен, чем мурамонилдипептид [2], то  $\beta$ -метил-,  $\beta$ -гептил- и  $\beta$ -гексадецилгликозиды [3] МДП сравнимы или даже превышают по стимулирующей активности МДП. Нами ранее были синтезированы  $\beta$ -гептил-,  $\beta$ -гексадецил- [4] и высоколипофильные гликозиды МДП [5],  $\beta$ -метил-,  $\beta$ -гексадецил [6] и высоколипофильные гликозиды N-ацетилглюкозаминил-( $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4)-МДП (ГМДП) [7].

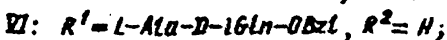
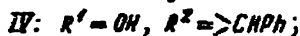
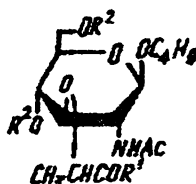
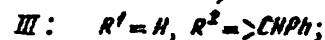
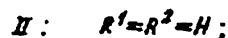
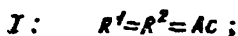
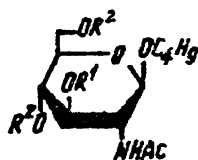
С целью изучения взаимосвязи между строением и биологической активностью в ряду гликозидов МДП нами осуществлен синтез  $\beta$ -бутилгликозида МДП. Традиционным способом получения  $\beta$ -алкилгликозидов N-ацетилглюкозамина считается оксазолиновый метод [8]. Выход  $\beta$ -бутилгликозида (I) при использовании этого метода составил 70%. Альтернативно была изучена возможность получения гликозида (I) из перацетил  $\alpha$ -глюкозаминилхлорида по методу Кенигса—Кнорра в вариантах Земплена—Гельфериха и Шредерера (см. таблицу). Лучший выход продукта реакции был получен при использовании в качестве катализаторов  $Hg(CN)_2$  и  $HgBr_2$ . Если учесть, что при этом отпадает стадия получения оксазолина из  $\alpha$ -хлорида, то этот вариант синтеза является предпочтительным.

ПМР-спектр  $\beta$ -бутилгликозида (I) однозначно подтверждает его строение. Идентифицированы сигналы протонов гликозидного остатка (см. экспериментальную часть) и агликона: триплет концевой метильной группы,  $\delta$  0.90 м.д., мультиплеты метиленовых протонов,  $\delta$  1.34 и 1.55 м.д., два сигнала (два триплета) неэквивалентных протонов  $\alpha$ -метиленовой группы,  $\delta$  3.48 и 3.86 м.д. Наличие однопротонного дублета ( $\delta$  4.68 м.д.) с константой расщепления 8.5 Гц свидетельствует о  $\beta$ -конфигурации аномерного центра.

Получение гликозида (I) методами Земплена—Гельфериха (А), Шредерера (Б) и оксазолиновым синтезом (В)

Метод	Катализатор	Время реакции, ч	Выход соединения I, %
А	$Hg(OAc)_2$	4	50
	$Hg(OAc)_2 + HgBr_2$	2	59
Б	$Hg(CN)_2 + HgBr_2$	24	82
	$HgO + HgBr_2$	36	61
В		5	70*

\* В пересчете на 2-ацетиламино-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилхлорид.



Последовательное дезацетилирование по Земплена, бензилиденирование и алкилирование С<sub>3</sub>-ОН-группы  $\alpha$ -L-хлорпропионовой кислотой позволило получить защищенную  $\beta$ -бутил-N-ацетилмурамовую кислоту (IV). Конденсацию кислоты с бензиловым эфиром L-аланил-D-изоглутамин проводили, используя N-оксисукцинимид и дициклогексилкарбодимид в качестве активирующих реагентов. Строение гликопептида (V) подтвердили ПМР-спектром, в котором дополнительно к сигналам протонов углеводного фрагмента (см. экспериментальную часть) присутствуют

сигналы лактилдипептида: два трехпротонных дублета  $\text{CH}_3\text{CH}$ -групп лактильного остатка и аланина ( $\delta$  1.20 и 1.24 м. д.), двухпротонный триплет  $\gamma$ -метиленовых протонов ( $\delta$  2.35 м. д.) и два однопротонных синглета  $\alpha$ -амида ( $\delta$  7.08 и 7.32 м. д.) изоглутамина. Дальнейшее двустадийное деблокирование (кислотный гидролиз и каталитический гидрогенолиз) привело к целевому  $\beta$ -бутилгликозиду МДП (VII).

Температуры плавления измеряли на приборе ПТП. Оптическое вращение определяли при 20—25 °С на автоматическом поляриметре "Polamat A". Спектры ПМР снимали на спектрометре "Bruker WM-500" (500 МГц) относительно ТМС. ИК-спектры записывали на спектрофотометре "Specord 75-IR" в таблетках КВг. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках "Silufol UV-254" ("Kavalier") в системах диэтиловый эфир—этанол, 19:1 (1), хлороформ—этанол, 15:1 (2), бензол—этанол, 5:1 (3), хлороформ—этанол, 10:1 (4), хлороформ—этанол, 5:1 (5). Зоны на хроматограммах обнаруживали обугливанием при 400 °С. Для колоночной хроматографии использовали промытый силикагель L 100/250 и 100/160 мкм. Все растворители предварительно перегоняли. Растворы упаривали в вакууме при 40 °С. Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

*Бутил-2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопиранозид (I)*. Способы А, Б. К раствору 200 мг (0.55 ммоль) 2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопиранозилхлорида [9] в 5 мл сухого дихлорэтана добавили 1.6 экв (0.64 ммоль) катализатора (см. таблицу), 10 мг  $\text{HgBr}_2$ , 0.15 мл (1.04 ммоль) абсолютного бутанола-1 и молекулярные сита 3 Å. Реакции проводили до полного исчезновения гликозил-донора (контроль ТСХ, системы 1—3), после чего молекулярные сита и нерастворившийся катализатор отфильтровали, фильтрат разбавили 20 мл хлороформа и промыли водой (3×15 мл). Органический слой отделили, сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упарили. Остаток подвергли очистке колоночной хроматографией, элюируя хлороформ—гексан, 1:1 → 2:1.

Способ В. К раствору 200 мг (0.55 ммоль)  $\alpha$ -хлорида в 5 мл ацетонитрила добавили 10 мг триэтилбензиламмонийхлорида и 80 мг безводного бикарбоната натрия. Через 15 ч (контроль ТСХ, система 1) бикарбонат натрия отфильтровали, промыли на фильтре 3 мл ацетонитрила, фильтрат упарили досуха. Остаток разбавили 20 мл хлороформа, промыли водой (3×10 мл), органический слой отделили, сушили безводным сульфатом натрия и упарили. Полученный 2-метил-3,4,6-три-О-ацетил-2-дидезоксид- $\alpha$ -D-глюкопиранозид [2]- $\alpha$ -D-2-оксазолин растворили в 5 мл сухого дихлорэтана, добавили 5 мг безводной *p*-толуолсульфокислоты, 0.15 мл (1.04 ммоль) абсолютного бутанола-1 и при перемешивании нагревали с обратным холодильником при 80 °С. По окончании реакции (контроль ТСХ, системы 1—3) *p*-толуолсульфокислоту нейтрализовали пиридином, реакционную смесь упарили. Остаток чистили колоночной хроматографией, элюируя хлороформ—гексан, 1:1 → 2:1. Полный ацетат (I) закристаллизовали из эфира, т. пл. 144 °С (эфир),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -17.8^\circ$  (с 1.0, хлороформ);  $\nu_{\text{max}}^{\text{KB}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300 (NH); 2950, 2860 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ); 1730 (сложный эфир); 1640, 1530 (амид). ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.34 м и 1.55 м (4H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.95 с, 2.03 с, 2.04 с, 2.08 с (2H, 3OAc, NAc), 3.48 дт и 3.86 дт (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.70 м (1H, H-5), 3.82 дд (1H, H-2), 4.13 дд и 4.26 дд (2H, H-6), 4.68 д (1H,  $J_{1,2}$  8.5 Гц, H-1), 5.06 т (1H, H-4), 5.31 т (1H, H-5), 5.59 д (1H, NH).

*Бутил-2-ацетамидо-2-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопиранозид (II)*. 1 г (2.48 ммоль) гликозида (I) растворили при перемешивании в 20 мл сухого метанола и добавили 1 мл 1 н раствора метилата натрия. По окончании реакции (контроль ТСХ, системы 3, 5) реакционную смесь обработали катионитом КУ-2 (H<sup>+</sup>). Смолу отфильтровали, промыли 10 мл метанола, фильтрат упарили. Остаток закристаллизовали из эфира. Выход 0.63 г (92 %), т. пл. 174—175 °С (эфир),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -15^\circ$  (с 1.0; этанол),  $\nu_{\text{max}}^{\text{KB}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3200—3500 (OH, NH); 2950, 2920, 2860 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ); 1650, 1550 (амид).

*Бутил-2-ацетамидо-4 $\beta$ -О-бензилгиден-2-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопиранозид (III)*. К раствору 450 мг (1.62 ммоль) соединения (II) в 10 мл сухого диоксана добавили 0.6 мл (3.9 ммоль) диметилацетата бензалдегида, 10 мг *p*-толуолсульфокислоты и нагрели при температуре 60 °С до окончания реакции (контроль ТСХ, система 4). К реакционной смеси добавили 50 мкл пиридина и упарили ее досуха. Колоночной хроматографией (элюент: хлороформ—этанол, 50:1 → 25:1) выделили 400 мг (67 %) производного (III), т. пл. 242°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -96.8^\circ$  (с 1.0, диметилформамид),  $\nu_{\text{max}}^{\text{KB}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 3280 (OH, NH), 2960, 2880 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1630, 1560 (амид), 740, 690 (Ph).

*Бутил-2-ацетамидо-4 $\beta$ -О-бензилгиден-2-дезоксид-3-О-(D-1-карбоксамидил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид (IV)*. К раствору 400 мг (1.1 ммоль) соединения (III) в 10 мл сухого диоксана добавили 120 мг (5.0 ммоль) гидроксида натрия (80 %-я эмульсия в масле). Реакционную смесь нагрели до 90 °С, выдержали при этой температуре 1 ч, охладили до 65 °С и прилили 0.2 мл (2.3 ммоль)  $\alpha$ -L-хлорпропионовой кислоты. Реакцию проводили 3 ч при этой температуре. Затем реакци-

онную смесь охладили и по каплям добавили 1 мл этанола для разложения гидрида натрия. Раствор вылили в 150 мл холодной воды и при перемешивании подкислили 1 н. HCl до pH 2—3. Выпавшую кислоту (IV) экстрагировали хлороформом (3×50 мл), экстракт промыли водой, высушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упарили. Остаток перекристаллизовали из хлороформа. Выход 0,38 г (79 %), т. пл. 243 °C (с разл.), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +68,6° (с 1,0; диметилформамид), ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (см<sup>-1</sup>): 3250 (NH); 2950, 2920, 2880 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 1740 (C=O); 1650, 1540 (амид); 730, 680 (Ph).

*Бензильный эфир О(бутил-2-ацетамидо-4,6-Обензилден-2-дезоксис-β-D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамин (V)*. К раствору 380 мг (0,87 ммоль) кислоты (IV) в смеси 10 мл сухого диоксиана и 1 мл ДМФА при перемешивании добавили 110 мг (0,96 ммоль) N-оксисукцинимида и 197 мг (0,96 ммоль) дициклогексилкарбодимида. Через 3 ч выпавший осадок дициклогексилмочевины отфильтровали и промыли 5 мл смеси диоксан—ДМФА (10:1). К фильтрату добавили раствор 390 мг (0,96 ммоль) трифторацетата бензильного эфира L-аланил-D-изоглутамин [10] в 4 мл диоксиана и триэтиламина до pH 8. Через сутки реакционную смесь упарили и колоночной хроматографией (элюент: хлороформ—этанол, 25:1 → 10:1) выделили 490 мг (78 %) аморфного гликопептида (V), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +46,3° (с 0,27; диметилсульфоксид), ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (см<sup>-1</sup>): 3420, 3260 (NH<sub>2</sub>, NH); 2960, 2930, 2860 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 1720 (сложный эфир); 1640, 1550 (амид); 740, 690 (Ph), ПМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,86 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,20 д и 1,24 д (6H, 2CH<sub>2</sub>CH), 1,29 м и 1,44 м (4H, —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—), 1,79 с (3H, NAc), 2,35 т (2H, γ-CH<sub>2</sub>-Glu), 4,48 д (1H, J<sub>1,2</sub> 8 Гц, H-1), 5,08 с (2H, COOCH<sub>2</sub>Ph), 5,61 с (1H, CHPh) 7,08 с, 7,32 с (2H, CONH<sub>2</sub>), 7,35 м (10H, 2 Ph), 7,44 д, 7,90 д, 8,09 д (3H, 3NH).

*Бензильный эфир О(бутил-2-ацетамидо-2-дезоксис-β-D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамин (VI)*. В 5 мл 80 %-й уксусной кислоты растворили при нагревании на кипящей водяной бане 210 мг (0,29 ммоль) гликопептида (V). По окончании гидролиза (контроль ТСХ, система 5) реакционную смесь упарили и высалили 15 мл эфира 140 мг (76 %) диола (VI), т. пл. 168 °C (с разложением); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +7,5° (с 1,0; уксусная кислота), ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (см<sup>-1</sup>): 3200—3400 (OH, NH, NH<sub>2</sub>); 2920, 2840 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 1720 (сложный эфир); 1620, 1560 (амид); 740, 680 (Ph).

*О(Бутил-2-ацетамидо-2-дезоксис-β-D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамин (VII)*. 130 мг соединения (VI) растворили в 5 мл 80 %-й уксусной кислоты и подвергли гидронолизу над 50 мг 10 %-го Pd/C в течение 2 ч. Катализатор отфильтровали, промыли 3 мл уксусной кислоты и 3 мл воды. Фильтрат упарили, колоночной хроматографией (элюент: хлороформ → хлороформ—этанол 3:1) выделили 70 мг (63 %) аморфного гликопептида (VII), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +8,6° (с 1,0; уксусная кислота), ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (см<sup>-1</sup>): 3200—3450 (OH, NH, NH<sub>2</sub>); 2950, 2920, 2860 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 1630, 1540 (амид).

**РЕЗЮМЕ.** Здійснено синтез β-бутилглікозиду N-ацетилмураміл-L-аланіл-D-ізоглутаміну. Перацетат β-бутилглюкозаміну, одержаний шляхом синтезу за методами Гельферіха—Земплена та Шредерера, синтезовано на його основі β-бутил-4,6-бензилден-N-ацетилмураміновою кислотою, конденсували з дипептидом, використовуючи оксисукцинімідний метод. Захисні групи знімали кислотним гідролізом та гідрогенолізом.

**SUMMARY.** β-Butylglycoside of N-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-isoglutamine have been synthesized. Peracetylated β-butylyglucosamine was obtained by Zemplen—Helferich and Schroeder methods and oxazoline synthesis. β-Butyl-4,6-O-benzyliden-N-acetylmuramic acid was coupled with the dipeptide by hydroxysuccinimide method. The protecting groups were removed by hydrolysis and catalytic hydrogenolysis.

1. Baschang G. // Tetrahedron. -1989.- 45, № 20. -P. 6331—6360.
2. Nagai Y., Akiyama K., Kotani S., et al. // Cell. Immun. -1978. -35. -P. 168—172.
3. Медведев А. Э., Фукс Б. Б., Бовин Н. В., Земляков А. Б. // Бюл. эксперим. биологии. -1992. -№ 12. -С. 626—628.
4. Земляков А. Б., Чирва В. Я. // Химия природ. соединений. - 1987. -№ 5. -С. 714—718.
5. Земляков А. Б., Курьянов В. О., Желобецкая Т. Ф., Чирва В. Я. // Тез. докл. XVI Укр. конф. по орган. химии (Тернополь, сентябрь-октябрь 1992 г.) -Тернополь: Б. И., 1991. -С. 229.
6. Земляков А. Б., Курьянов В. О., Чирва В. Я., Андропова Т. М. // Биоорган. химия. -1987. -13, № 11. -С. 1575—1578.
7. Земляков А. Б., Курьянов В. О., Пертель С. С. и др. // Там же. - 1990. -16, № 10. -С. 1393—1397.
8. Зурабян С. Э., Хорлих А. Я. // Успехи химии. -1974. -43, № 10. -С. 1865—1903.
9. Вистлер Р. Л., Бемиллер Д. Н. Методы исследования углеводов. -М.: Мир 1975. -С. 221—224.
10. Ростовцева Л. Г., Андропова Т. М., Малькова В. П. и др. // Биоорган. химия. - 1981. -7, № 12. -С. 1843—1858.

Смафероп ун-т

Поступила 25.05.93