

文章编号: 1000-5013(2013)01-0056-03

N-硝基苯甲酰基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖的合成与表征

刘玮炜^{1,2}, 吴杨全³, 龚峰⁴, 陶传洲^{1,2}, 郭维维¹

(1. 淮海工学院 制药工程系, 江苏 连云港 222005;

2. 江苏省海洋资源开发研究院, 江苏 连云港 222005;

3. 常州大学 石油化工学院, 江苏 常州 213164;

4. 徐州师范大学 化学化工学院, 江苏 徐州 221116)

摘要: 以 *D*-氨基葡萄糖盐酸盐、间硝基苯甲酸和对甲基苯甲酸为原料, 先将氨基葡萄糖的羟基加以保护, 然后以 *N,N*-二环己基碳二亚胺(DCC)为脱水剂, 合成 *N*-硝基苯甲酰基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -*D*-氨基葡萄糖. 产品结构经傅里叶变换红外光谱(FT-IR)及核磁共振氢谱(¹H NMR)表征确认. 研究表明: 1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -*D*-氨基葡萄糖、DCC 和间硝基苯甲酸/对甲基苯甲酸的摩尔比为 1 : 1.5 : 1.5, 反应温度为 40 °C, 反应时间为 4 h 为最佳反应条件.

关键词: *D*-氨基葡萄糖; *N*-硝基苯甲酰基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -*D*-氨基葡萄糖; *N,N*-二环己基碳二亚胺; 对硝基苯甲酸; 间硝基苯甲酸

中图分类号: O 629.1

文献标志码: A

氨基葡萄糖是甲壳素降解的最终产物^[1], 不仅用于治疗骨关节炎, 同时具有抗病毒及抗肿瘤活性^[2]. 通过对其靶向性研究, 发现氨基葡萄糖及其衍生物作用于肿瘤、艾滋病病毒, 都有很好的抑制活性, 且对人体的正常细胞影响不大^[3]. 硝基化合物广泛用于医药、农药等化工产品的生产^[4-5]. 硝基是一种重要的生物活性单元, 能够干扰血吸虫及微生物的酶系统, 能够与厌氧菌的脱氧核糖核酸结合达到抗菌杀虫作用^[6-7]. 含硝基的抗菌药物具有杀菌性强、副作用小、性质稳定, 与其他药物结合可增强其药效^[8]. 因此, 对于硝基化合物的研究具有重要的意义, 在氨基葡萄糖分子中引入硝基, 有助于开发新的医药及功能材料. 本文研究以 *D*-氨基葡萄糖盐酸盐和间硝基苯甲酸/对甲基苯甲酸为原料, 以 *N,N*-二环己基碳二亚胺(DCC)为脱水剂, 合成 *N*-硝基苯甲酰基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -*D*-氨基葡萄糖.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

1) 仪器. Bruker-Avance 型核磁共振仪(300 MHz, CDCl₃, 四甲基硅烷为内标), WRS-1B 数字熔点仪(上海精密仪器科学仪器有限公司), FT-IR 红外仪器(德国 Bruker 公司, KBr 压片).

2) 试剂. *D*-氨基葡萄糖盐酸盐, 间硝基苯甲酸, 对甲基苯甲酸, *N,N*-二环己基碳二亚胺(DCC), 二氯甲烷, 石油醚, 乙酸乙酯, 乙酸酐, 丙酮, 三乙胺, 氢氧化钠, 吡啶等, 均为化学纯或分析纯.

1.2 合成步骤

1.2.1 1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -*D*-氨基葡萄糖的合成^[9-11] *D*-氨基葡萄糖分子内有多于个反应中

收稿日期: 2012-05-19

通信作者: 刘玮炜(1965-), 女, 教授, 主要从事有机合成等方面的研究. E-mail: liuww2007ly@yahoo.com.cn.

基金项目: 江苏省高校自然科学研究重大基金资助项目(10KJA170003); 江苏省教育厅自然科学基金资助项目(08KJB150002); 江苏省高校科研成果产业化推进项目(JHB2012-60); 江苏省“六大人才高峰”科研基金资助项目(07-A-024); 江苏省连云港市科技攻关项目(CG1105)

心(-OH 和 -NH₂), 在化学修饰中均体现出较高的反应活性, 故需先将 -OH 加以保护. 在水溶液中, D-氨基葡萄糖与对甲氧基苯甲醛反应并以希夫碱形式沉淀, 获得 70% 的白色固体. 吡啶中以乙酸酐作为酰化试剂, 得到 75% 左右的酰化产物. 将酰化的丙酮溶液中, 用盐酸水解希夫碱, 释放出氨基, 并以盐酸盐形式沉淀(定量)出, 即得到 1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖盐酸盐.

1.2.2 N-硝基苯甲酰基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖的合成 在 50 mL 的圆底烧瓶中加入 0.766 g (0.002 mol) 的 1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖和 0.202 g (0.002 mol) 的三乙胺, 溶于 15 mL 的二氯甲烷中, 反应 30 min. 然后, 加入 0.501 g (0.003 mol) 的间硝基苯甲酸/对硝基苯甲酸, 在冰水浴中向其滴加含有 0.618 g (0.003 mol) DCC 的二氯甲烷 15 mL 溶液, 滴加完毕升温到 40 °C. 用 TLC 跟踪反应进度, 4 h 反应结束.

用体积比为 3 : 2 的乙酸乙酯和石油醚为洗脱剂, 可得白色固体 N-对硝基苯甲酰基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖和 N-间硝基苯甲酰基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖, 前者产率为 75%, 熔点为 220~222 °C; 后者产率为 72%, 熔点为 170~171 °C.

2 结果与讨论

2.1 核磁共振分析

产物的氢质子核磁共振波谱(¹H NMR)检测结果.

1) 1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖(δ): 5.46(d, J =8.6 Hz, 1H, H-1), 5.10~4.97(m, 2H, H-3, H-4), 4.31(dd, J =12.4, 4.6 Hz, 1H, H-6), 4.08(dd, J =12.4, 2.1 Hz, 1H, H-5), 3.85~3.78(m, 1H, H-6'), 3.02(t, J =9.1 Hz, 1H, H-2), 2.17(s, 3H, CH₃), 2.09(d, J =3.8 Hz, 6H, 2CH₃), 2.03(s, 3H, CH₃).

2) N-对硝基苯甲酰基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖(δ): 8.27(t, J =8.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.86(d, J =8.8 Hz, 2H, Ar-H), 6.61(d, J =9.5 Hz, 1H, NH), 5.82(d, J =8.7 Hz, 1H, H-1), 5.26(dq, J =18.9, 9.5 Hz, 2H, H-3, H-4), 4.55(dd, J =19.0, 9.4 Hz, 1H, H-6), 4.34~4.24(m, 1H, H-5), 4.16(dd, J =12.5, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 3.88(ddd, J =9.5, 4.5, 2.1 Hz, 1H, H-2), 2.11(d, J =3.0 Hz, 3H, CH₃), 2.06(t, J =6.2 Hz, 6H, 2CH₃), 2.01(s, 3H, CH₃).

3) N-间硝基苯甲酰基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖(δ): 8.53(s, 1H, Ar-H), 8.32(d, J =7.8 Hz, 1H, Ar-H), 8.12(d, J =7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.63(t, J =8.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.97(d, J =9.5 Hz, 1H, NH), 5.85(d, J =8.7 Hz, 1H, H-1), 5.40(t, J =10.0 Hz, 1H, H-3), 5.24(t, J =9.7 Hz, 1H, H-4), 4.60(dd, J =19.0, 9.8 Hz, 1H, H-6), 4.31(dd, J =12.4, 4.9 Hz, 1H, H-5), 3.96~3.87(m, 1H, H-6'), 3.47(dd, J =11.0, 7.0 Hz, 1H, H-2), 2.11(s, 3H, CH₃), 2.06(d, J =12.2 Hz, 6H, 2CH₃), 2.03(s, 3H, CH₃).

2.2 红外谱图分析

产物傅里叶变换红外光谱(FT-IR)分析检测结果.

1) 1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖(ν , cm⁻¹): 3 233(NH), 2 952(CH₃), 1 754(C=O), 1 670(NH₂), 1 221, 1 040(C-O), 903(β , C-H).

2) N-对硝基苯甲酰基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖(ν , cm⁻¹): 3 314(NH), 2 964(CH₃), 1 753(C=O), 1 659(NH), 1 541(苯环骨架), 1 222, 1 039(C-O), 906(β , C-H).

3) N-间硝基苯甲酰基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖(ν , cm⁻¹): 3 314(NH), 2 964(CH₃), 1 753(C=O), 1 658(NH), 1 541(苯环骨架), 1 222, 1 039(C-O), 906(β , C-H).

2.3 反应条件的选择

实验中, 通过薄层色谱(TLC)跟踪及文献调研, 发现当 1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-氨基葡萄糖、DCC 和间硝基苯甲酸/对硝基苯甲酸的摩尔比为 1 : 1.5 : 1.5, 反应温度为 40 °C, 反应时间为 4 h 为最佳反应条件. 当反应温度高于 40 °C 时, 发现溶液变黄, 可能有副产物产生; 当反应温度低于 40 °C, 反应时间则变长. 当投料比低于 1 : 1.5 时, 反应不完全; 而投料比高于 1 : 1.5 时则有副产物产生.

3 结束语

以 *D*-氨基葡萄糖保护前提下与酸在 DCC 为脱水剂的条件下合成目标化合物。与酰氯相比, DCC 具有污染小, 操作简单及环境友好等优点。

参考文献:

- [1] 马宁, 汪琴, 孙胜玲, 等. 甲壳素和壳聚糖化学改进研究进展 [J]. 化学进展, 2004, 16(1): 643-653.
- [2] YUE Guan, YUN Tian, YAN Li, et al. Application of a liquid chromatographic/tandem mass spectrometric method to a kinetic study of derivative glucosamine in healthy human urine[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2011, 55(1): 181-186.
- [3] LIU Mei-zheng, LEE Y C. Comparison of chemical and enzymatic synthesis of 2-acetamido-2-deoxy-*D*-mannose 6-phosphate: A new approach[J]. Carbohydrate Research, 2001, 330(3): 413-420.
- [4] 胡胜利. 单萜类硝基化合物的合成研究[J]. 化学工程师, 2004, 11(12): 3-4.
- [5] 申晓霞, 徐晓臻, 陈长水. *N*-硝基脲类化合物除草剂的 3*D*-QSAR 研究[J]. 高等学校化学学报, 2010, 31(12): 2414-2419.
- [6] 陆见明, 章元琅, 颜闵, 等. 3-甲基-5-硝基咪唑衍生物的合成[J]. 药化学报, 1984, 19(9): 660-666.
- [7] 卓丁钗. 环丙沙星甲硝唑治疗急性细菌性尿道炎 56 例疗效观察[J]. 福建医药杂志, 2001, 23(1): 151.
- [8] 袁勇, 周合成, 刘媯, 等. 新型合成抗菌药物研究新进展[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(5): 343-350.
- [9] 王晓焕, 赵永德, 王文新. 1,3,4,6-四-*O*-乙酰基- β -*D*-氨基葡萄糖合成方法的改进[J]. 河南科学, 2007, 25(4): 561-562.
- [10] PAYNE R J, FICHT S, TANG S, et al. Extended sugar-assisted glycopeptide ligations: Development scope, and applications[J]. Journal of the American Chemical Society, 2007, 129(44): 13527-13536.
- [11] 刘玮炜, 吴杨全, 龚峰, 等. *N*-对氟苯甲酰基-1,3,4,6-四-*O*-乙酰基-2-脱氧- β -*D*-氨基葡萄糖的合成[J]. 湘潭大学自然科学学报, 2011, 33(4): 68-70.

Synthesis and Characterization of *N*-Nitromaticacyl-1,3,4,6-Tetra-*O*-Acetyl-2-Deoxy- β -*D*-Glucopyranose

LIU Wei-wei^{1,2}, WU Yang-quan³, GONG Feng⁴,
TAO Chuan-zhou^{1,2}, GUO Wei-wei¹

(1. Department of Pharmaceutical Engineering, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005, China;

2. Jiangsu Institute of Marine Resources, Lianyungang 222005, China;

3. Petroleum Institute of Chemical, Changzhou University, Changzhou 213164, China;

4. Chemical Engineering Institute, Xuzhou Normal University, Xuzhou 221116, China)

Abstract: *N*-nitromaticacyl-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy- β -*D*-glucopyranose was synthesized via *D*-glucosamine hydrochloride, *m*-nitrobenzoic acid/*p*-nitrobenzoic acid and dicyclohexylcarbodiimide (DCC) which was used as dehydration reagent, where *D*-glucosamine hydrochloride was protected by acetyl group. The products were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), magnetic resonance spectroscopy (¹H NMR). We concluded the optimal reaction conditions: the molar ratio of *N*-nitromaticacyl-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy- β -*D*-glucopyranose, dicyclohexylcarbodiimide and *m*-nitrobenzoic acid/*p*-nitrobenzoic acid is 1 : 1.5 : 1.5, the temperature is 40 °C and the reaction time is 4 h.

Keywords: *D*-glucosamine hydrochloride; *N*-nitromaticacyl-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy- β -*D*-glucopyranose; dicyclohexylcarbodiimide; *p*-nitrobenzoic acid; *m*-nitrobenzoic acid