

含 *D*-乙酰氨基葡萄糖和哌嗪的 脲类化合物的合成及表征

刘玮炜^{1,2,3}, 李曲祥², 程峰昌², 张强², 霍云峰¹

(1. 淮海工学院 化学工程学院, 江苏 连云港 222005;

2. 中国矿业大学 化工学院, 江苏 徐州 221116;

3. 江苏省海洋资源开发研究院, 江苏 连云港 222005)

摘要: 以 *D*-氨基葡萄糖盐酸盐为起始原料, 经过羟基的乙酰化保护, 得到 2-氨基-1,3,4,6-四-*O*-乙酰基-2-脱氧- β -*D*-吡喃糖盐酸盐; 然后在三乙胺存在下, 与三光气、哌嗪衍生物“一锅法”反应, 合成 4 种具有代表性的糖基哌嗪物质. 产物结构均经 FT-IR, ¹H NMR 和 HRMS(ESD) 确认.

关键词: 脲类化合物; *D*-氨基葡萄糖; 哌嗪衍生物; 一锅法

中图分类号: O 629.11

文献标志码: A

D-氨基葡萄糖(2-氨基-2-脱氧-*D*-葡萄糖)由甲壳素降解得到, 是人体软骨、韧带和肌腱等组织不可或缺的物质^[1]. 同时, 它参与构建人体透明质酸、肝素, 具有抗分支杆菌^[2]、抗病毒^[3]、抗关节炎^[4]等生理活性. *D*-氨基葡萄糖衍生物在诱导肿瘤细胞分化方面, 也表现出了很好的活性^[5-6]. 罗宣干等^[7]研究发现 *D*-氨基葡萄糖-5-氟脲嘧啶衍生物对人体艾氏腹水癌细胞具有很强的杀伤作用. 另外, 2-氨基-1,3,4,6-四-*O*-乙酰基- β -*D*-吡喃糖是 *D*-氨基葡萄糖的重要衍生物, 在糖化学和糖生物学研究中具有重要的意义^[8-9]. 哌嗪(又名六氢吡嗪、胡椒嗪)是一种重要的医药、农药、染料等的中间体, 且哌嗪衍生物又因具有抗菌^[10]、抗病毒^[11]、抗肿瘤^[12]、抗抑郁^[13]等生物活性而受到人们的广泛关注. 哌嗪结构片段能有效改善药物的水溶性, 增强药物的活性, 广泛出现在一些已经上市的抗革兰氏阴性或阳性菌药物中, 如环丙沙星、诺氟沙星等^[14]. 脲类结构也是一种重要的药效活性基团, 具有抗肿瘤、抗癫痫等^[15]作用. 本文将哌嗪结构引入到氨基葡萄糖的母核上, 采用“一锅法”设计合成出了 4 种含哌嗪基的糖基脲衍生物.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

1) 仪器:SGW X-4B 显微熔点仪(上海精密科学仪器有限公司, 温度计未校正);Bruker-Avance 型核磁共振仪(400M Hz, DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标);FT-IR 红外仪器(德国 Bruker 公司, KBr 压片);Agilent 6230 TOF 型质谱仪(美国安捷伦科技有限公司);GF254 型薄层层析硅胶板(青岛海洋化工厂);WFH-203 型三用紫外分析仪(上海精科实业有限公司). 2) 试剂:所用试剂均为市售分析纯.

1.2 合成反应

1.2.1 2-氨基-1,3,4,6-四-*O*-乙酰基-2-脱氧- β -*D*-吡喃糖盐酸盐的合成^[16-17] 由于 *D*-氨基葡萄糖有多个反应活性中心(-OH 和 -NH₂), 为了实现氨基的选择性反应, 先对 4 个 -OH 进行保护, 本实验采用乙酰化保护. 在 25 °C 条件下, *D*-氨基葡萄糖与茴香醛在水溶液中反应得到白色中间产物希夫碱(产物 1). 产物 1 在吡啶中以乙酸酐为酰化试剂, 于室温下反应 12 h 得到酰化保护的希夫碱产物(产物 2).

收稿日期: 2014-05-16

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: liuw2007ly@aliyun.com.

基金项目: 江苏省高校自然科学研究重大项目(10KJA170003); 江苏省高校科研成果产业化推进项目(JHB2012-60); 江苏省连云港市科技攻关及江苏高校优势学科建设工程基金资助项目(CG1105)

最后,产物2在丙酮溶液中经过盐酸水解得到2-氨基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-吡喃糖盐酸盐(产物3)。产物3为白色固体,其收率为75%,熔点为228~229℃;IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3 476, 2 850, 1 755, 1 373, 1 207, 1 090, 1 047; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ 值: 8.66(s, 3H, NH_3Cl), 5.89(d, $J=8.7$ Hz, 1H, H_1), 5.34(t, $J=9.8$ Hz, 1H, H_2), 4.93(t, $J=9.6$ Hz, 1H, H_3), 4.19(dd, $J=12.4$, 4.3 Hz, 1H, H_4), 4.03(m, 2H, H_5, H_6), 3.59(m, 1H, H_6'), 2.17~1.86(4s, 12H, 4 CH_3)。

1.2.2 N-哌嗪基-N'-(1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-吡喃糖)脲的合成通法 在圆底烧瓶中依次加入0.384 g(1 mmol)产物3, 15 mL饱和 NaHCO_3 溶液和10 mL的 CH_2Cl_2 ,充分搅拌,在冰水浴条件下加入0.11 g(0.37 mmol)三光气(BTC),剧烈搅拌15 min后,转移至室温;然后加入溶有1.1 mmol哌嗪衍生物和0.5 mL(3.6 mmol)三乙胺的 CH_2Cl_2 溶液,TLC检测反应,1~1.5 h反应毕;分液取有机层,水层用DCM萃取(3×10 mL),合并有机相,无水硫酸镁干燥,旋蒸除去溶剂得糖浆,硅胶柱层析(石油醚、乙酸乙酯为洗脱剂),得到目标化合物4a~4d。

N-(1-苄基哌嗪)-N'-(1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-吡喃糖)脲(4a):白色固体,收率为86%,熔点为72~73℃;IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3 413, 2 939, 1 755, 1 639, 1 224, 1 076, 905; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ 值: 2.33(dd, 2H, Ar CH_2), 3.22(m, 4H, CH_2 , piperazine), 3.45(m, 4H, CH_2 , piperazine), 6.57(d, $J=8.9$ Hz, 1H, NH), 7.4~7.2(M, 5H, ArH), 2.03~1.91(4s, 12H, 4 CH_3), 5.77(d, $J=8.8$ Hz, 1H, H_1), 5.23(t, $J=9.9$ Hz, 1H, H_3), 4.88(t, $J=9.8$ Hz, 1H, H_4), 4.19(dd, 1H, H_6), 4.00~3.86(m, 3H, $\text{H}_2, \text{H}_5, \text{H}_6'$);HRMS(ESI) [Found: m/z 588.195 0(M+K) $^+$, calcd for: $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{K}$: M+K, 588.195 4]。

N-苯基哌嗪-N'-(1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-吡喃糖)脲(4b):白色固体,收率为8%,熔点为98~99℃;IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3 424, 2 962, 1 746, 1 652, 1 219, 1 079, 917; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ 值: 3.02(m, 4H, CH_2 , piperazine), 3.39(m, 4H, CH_2 , piperazine), 6.73(d, $J=8.9$ Hz, 1H, NH), 6.8(t, 1H, ArH), 6.95(d, 2H, ArH), 7.22(dd, 2H, ArH), 2.03~1.89(4s, 12H, 4 CH_3), 5.81(d, $J=8.8$ Hz, 1H, H_1), 5.26(t, $J=9.9$ Hz, 1H, H_3), 4.89(t, $J=9.8$ Hz, 1H, H_4), 4.2(dd, 1H, H_6), 3.99~3.89(m, 3H, $\text{H}_2, \text{H}_5, \text{H}_6'$);HRMS(ESI) [Found: m/z 574.178 9(M+K) $^+$, calcd for: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{K}$: M+K, 574.178 8]。

N-(2-吡啶基哌嗪)-N'-(1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-吡喃糖)脲(4c):白色固体,收率为76%,熔点为65~66℃;IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3411, 2 959, 1 755, 1 641, 1 238, 1 075, 904; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ 值: 3.53~3.37(m, 8H, CH_2 , piperazine), 6.71(d, $J=9.0$ Hz, 1H, NH), 6.66(m, 1H, pyridine), 6.84(d, 1H, pyridine), 7.54(m, 1H, pyridine), 8.11(dd, 1H, pyridine), 2.03~1.90(4s, 12H, 4 CH_3), 5.80(d, $J=12.2$ Hz, 1H, H_1), 5.27(t, $J=9.9$ Hz, 1H, H_3), 4.88(dd, $J=19.3$ Hz, 9.5 Hz, 1H, H_4), 4.2(dd, 1H, H_6), 4.00~3.90(m, 3H, $\text{H}_2, \text{H}_5, \text{H}_6'$);HRMS(ESI) [Found: m/z 575.175 4(M+K) $^+$, calcd for: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{K}$: M+K, 575.175 0]。

N-(4-(1-环丙基-3-羧基-6-氟-4-氧代-哌嗪))-N'-(1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧- β -D-吡喃糖)脲(4d):白色固体,收率为72%,熔点为216~217℃;IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3 331, 2 955, 1 750, 1 638, 1 229, 1 074, 892; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ 值: 1.20(t, 2H, CH_2 , cyclopropyl), 1.30(t, 2H, CH_2 , cyclopropyl), 2.99(m, 4H, CH_2 , piperazine), 3.46(m, 4H, CH_2 , piperazine), 3.86(tt, 1H, CH, cyclopropyl), 6.81(d, $J=8.8$ Hz, 1H, NH), 7.89(s, 1H, ArH), 8.35(s, 1H, ArH), 8.69(s, 1H, CH), 14.88(s, 1H, -COOH), 2.10~1.99(4s, 12H, 4 CH_3), 5.84(d, $J=8.8$ Hz, 1H, H_1), 5.54(d, $J=8.4$ Hz, 1H, H_3), 5.32(d, $J=9.7$ Hz, 1H, H_4), 5.04(t, 1H, H_6), 4.22~3.90(m, 3H, $\text{H}_2, \text{H}_5, \text{H}_6'$);HRMS(ESI) [Found: m/z 743.197 4(M+K) $^+$, calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{FK}$: M+K, 743.197 3]。

2 结果与讨论

2.1 反应条件的初步选择

实验发现,原料配比与反应温度对目标化合物4a~4d的收率均有影响。因而,实验以目标化合物4a为例考察了摩尔比与温度对反应的影响,在固定反应时间、固体光气和三乙胺用量,在二氯甲烷/饱

和碳酸氢钠两相溶液中,通过改变产物 3 与苄基哌嗪(II a)的摩尔比($n(3) : n(\text{II a})$)或反应温度(t),以合成目标产物的收率(η)作为评判标准,结果如见表 1,2 所示。

由表 1 可知:当 $n(3) : n(\text{II a})$ 为 1 : 1.1 时,收率达到最佳值 86%,提高摩尔比收率不在变化.由表 2 可知:随着反应温度的升高,收率提高,在 25 °C 达到最佳;随后继续升温,收率下降. TLC 发现副产物增加,可能是糖基异氰酸酯自身发生聚合,生成了对称的糖基脲.综上所述,当 $n(3) : n(\text{II a}) = 1 : 1.1$,反应温度 25 °C 为最佳反应条件.

表 1 原料摩尔比对目标化合物 4a 收率的影响

Tab.1 Effect of mole ratio on the yield of 4a

$n(3) : n(\text{II a})$	1 : 0.9	1 : 1	1 : 1.1	1 : 1.2	1 : 1.3
$\eta/\%$	58	75	86	86	86

表 2 反应温度对目标化合物 4a 收率的影响

Tab.2 Effect of reaction temperature on the yield of 4a

$t/^\circ\text{C}$	-10	0	25	30	40
$\eta/\%$	52	65	86	82	63

2.2 化合物的合成

在目标化合物 4a~4d 的合成过程中,*D*-乙酰氨基葡萄糖先与 BTC 反应生成糖基异氰酸酯中间体.由于其具有很强的亲电性,易于与质子性溶剂结合生成副产物,故采用非质子性溶剂.另外,糖基异氰酸酯不易提纯且易变质,采用“一锅法”避免了这些问题,同时简化了反应操作步骤和后处理方法.

实验在哌嗪种类选择方面,选取了具有代表性的脂肪族哌嗪、芳香族哌嗪、杂环哌嗪和市售的原料药环丙沙星.实验发现:在目标化合物 4d 的合成过程中,当在最佳摩尔比和反应温度下,反应进行 5 h 后,仍有大量原料;经过探索加入催化量的三乙胺后,反应时间大大缩短,1.5 h 反应完全,可能是由于环丙沙星分子结构中喹唑酮环的位阻较大所导致.在目标化合物 4a~4c 合成过程中,在加入三乙胺后,反应时间也有较大缩短.因而,实验选择三乙胺做为催化剂.

2.3 化合物谱图分析

FT-IR 图谱中,目标化合物 4a~4d 均在 3 331~3 424 cm^{-1} 出现吸收峰,为 N-H 伸缩振动吸收峰;在 2 960 cm^{-1} 附近出现吸收峰,为乙酰基上甲基的伸缩振动吸收峰;在 1 650 cm^{-1} 左右出现吸收峰,为酰胺键上的 C=O 伸缩振动吸收峰;在 1 750 cm^{-1} 附近出现很强的吸收峰,为乙酰基上 C=O 的伸缩振动吸收峰;在 910 cm^{-1} 左右出现吸收峰,则说明糖环为 β -构型.

$^1\text{H NMR}$ 中,目标化合物 4a~4d 在 2.00 附近出现了 4 个单峰(共 12 个 H)为乙酰基上氢的特征吸收;在 3.86~5.84 出现多重峰为糖环上的氢的特征吸收,糖环上 $\text{C}_1\text{-H}$ 由于受到 N, O 的去屏蔽作用,化学位移向低场移动,并且受到 $\text{C}_2\text{-H}$ 和 N-H 的耦合,裂分为二重峰,其耦合常数 $J = 8.8 \sim 12.2$ Hz,说明这些化合物均为 β -构型;在 6.57~6.81 出现一个双峰为与糖环相连 N-H 的特征吸收;哌嗪环上 8 个 H 呈现多重峰,在 2.99~3.53 是其特征吸收峰.

HRMS(ESI)中,所有目标化合物的准分子离子峰均以基峰的形式出现.这说明此类化合物都比较稳定,并且都给出了 $(\text{M}+\text{K})^+$ 峰,也说明了此类物质易与金属离子结合.

3 结束语

文中以酰化氨基葡萄糖、三光气、哌嗪衍生物三组分一锅法,设计合成了 4 种糖基哌嗪脲化合物,产物结构均为 β -构型.该方法高产、高效合成了目标产物且底物使用范围较广;同时实验初步探讨了最佳反应条件,也为糖基哌嗪基脲类化合物的药物活性的筛选提供了几个试样.

参考文献:

- [1] VARKI A, CUMMINGS D C, ESKO J D, et al. Essentials of glycobiology[M]. 2nd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2009: 47-61.
- [2] TEWARI N, TIWARI K, MISHRA R C, et al. Synthesis and bioevaluation of glycosyl ureas as α -glucosidase inhibitors and their effect on mycobacterium[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, 11(13): 2911-2922.
- [3] VELAZQUEZ S, CHAMORRO C, PEREZ M J, et al. Abasic analogues of TSAO-T as the first sugar derivatives that specifically inhibit HIV-1 reverse transcriptase[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41(23): 4636-4647.

- [4] MCALINDON T E, LAVALLEY M P, GULIN J P, et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: A systematic quality assessment and meta-analysis[J]. The Journal of the American Medical Association, 2000, 283(11):1469-1475.
- [5] QUASTEL J H. Inhibition of tumour growth by *D*-glucosamine[J]. Nature, 1953, 171(4345):252-254.
- [6] BEKIES J, TELG, WINZLER R J. Inhibitory effects of *D*-glucosamine on the growth of Walker 256 carcinosarcoma and on protein, RNA, and DNA synthesis[J]. Cancer Research, 1970, 30(12):2905-2912.
- [7] 罗宣干, 卓仁禧. 5-氟脲嘧啶的 *D*-氨基葡萄糖衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究[J]. 高等学校化学学报, 1996, 17(9):1416-1420.
- [8] RITTER T K, WONG C H. Synthesis of *N*-acetylglucosamine thiazoline/lipid II hybrids[J]. Tetrahedron Letters, 2001, 42(4):615-618.
- [9] TOURNAIRE-ARELLANO C, YOUNES-EL HAGE S, VALESPO, et al. Synthesis and biological evaluation of ureido and thioureido derivatives of 2-amino-2-deoxy-*D*-glucose and related aminoalcohols as *N*-acetyl- β -*D*-hexosaminidase inhibitors[J]. Carbohydrate Research, 1998, 314(1):47-63.
- [10] CHAUDHARY P, KUMAR R, VERMA A K, et al. Synthesis and antimicrobial activity of *N*-alkyl and *N*-aryl piperazine derivatives[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14(6):1819-1826.
- [11] DOUD, HE G, MANDADAPU S R, et al. Inhibition of noroviruses by piperazine derivatives[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22(1):377-379.
- [12] CAO Sheng-li, HAN Ye, YUAN Chang-zheng, et al. Synthesis and antiproliferative activity of 4-substituted *D*-piperazine-1-carbodithioate derivatives of 2,4-diaminoquinazoline[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 64:401-409.
- [13] CHEN K X, LI Z G, XIE H Y, et al. Quantitative structure-activity relationship analysis of aryl alkanol piperazine derivatives with antidepressant activities[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 44(11):4367-4375.
- [14] FOROUMADI A, EMAMI S, MEHNI M, et al. Synthesis and antibacterial activity of *N*-[2-(5-bromothiophen-2-yl)-2-oxoethyl] and *N*-[(2-(5-bromothiophen-2-yl)-2-oxoethyl)] derivatives of piperazinyl quinolones[J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2005, 15(20):4536-4539.
- [15] PACCHIANO F, CRTA F, MCDONALD P C, et al. Ureido-substituted benzenesulfonamides potently inhibit carbonic anhydrase IX and show antimetastatic activity in a model of breast cancer metastasis[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54(6):1896-1902.
- [16] 尹学琼, 黄建, 于长江, 等. *D*-氨基葡萄糖 Schiff 碱的制备及抑制真菌性能研究[J]. 化学试剂, 2010, 32(11):961-964.
- [17] 刘玮伟, 吴杨全, 龚峰, 等. *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[J]. 华侨大学学报:自然科学版, 2013, 34(1):56-58.

Synthesis and Characterization of Urea Derivatives Containing *D*-Acetylglucosamine and Piperazine

LIU Wei-wei^{1,2,3}, LI Qu-xiang², CHENG Feng-chang²,
ZHANG Qiang², HUO Yun-feng¹

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

2. Department of Chemical Engineering, China University of Mining and Technology, Xuzhou 221116, China;

3. Jiangsu Institute of Marine Resources, Lianyungang 222005, China)

Abstract: 2-Amino-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy- β -*D*-glucopyranose was synthesized by acetylation of hydroxy groups with *D*-glucosamine as starting material. Under the catalysis of triethylamine, four representative glycosylpiperazines were obtained via one-pot reaction of acetylglucosamine, triphosgene and piperazine derivatives. The products were confirmed by FT-IR, ¹H NMR and HRMS(ESI).

Keywords: urea compounds; *D*-glucosamine; piperazine derivatives; one pot