

УДК 547.91

ХИМИЯ

Б. Н. СТЕПАНЕНКО, Л. В. ЖУКОВА

СИНТЕЗ О-ГЛИКОЗИДОВ САЛИЦИЛАНИЛИДА И 4'-ХЛОР-САЛИЦИЛАНИЛИДА

(Представлено академиком А. И. Опариным 7 X 1970)

Салициланилид — родоначальник большой группы веществ антимикробного действия ⁽¹⁾, которые представляют собой ⁽²⁾ плохо растворимые в воде бесцветные соединения, с высокой температурой плавления. В поисках растворимых производных в последние годы проведены работы по получению гликозидов: салициловой кислоты, паска, салициламида ⁽³⁾, норсульфазола ⁽⁴⁾. Данных о синтезах гликозидов салициланилида и его производных мы не обнаружили, поэтому нам пришлось руководствоваться общими методическими работами о синтезах гликозидов ⁽⁵⁻⁸⁾.

В нашей работе синтез был осуществлен по следующей схеме: 1) синтез ацетогалогеноз; 2) синтез салициланилида и его производных; 3) конденсация ацетогалогеноз с фенолятом салициланилида и 4'-хлор-салициланилида; 4) снятие ацетильной защиты с сахарных компонентов. Тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранозидбромид был синтезирован по методике Баркзан-Мартош и Кереша ⁽¹¹⁾. Образуется практически лишь один устойчивый α -аномер. Просто и с наибольшим выходом можно получить салициланилид и его производные по методике Маевского ⁽¹²⁾, взаимодействием салициловой кислоты с анилином в инертном растворителе в присутствии треххлористого фосфора. Ацетаты гликозидов фенолов образуются при конденсировании фенолятов натрия или калия в водном ацетоне ⁽⁹⁾. Этот метод и был положен нами в основу синтеза гликозидов салициланилида и 4'-хлор-салициланилида. Омыление полученных тетраацетилгликозидов для получения свободного глизида мы проводили по Lemplen и Pacsu ⁽¹⁰⁾ метилатом натрия. Растворимость полученных гликозидов при 40° превосходит в 50 раз для гликозида салициланилида и в 11 раз для гликозида 4'-хлор-салициланилида-растворимость агликонов (см. табл. 1).

Таблица 1

Растворимость агликонов и О-гликозидов
салициланилида и 4'-хлор-салициланилида в %

Соединение	20°C	40°C	100°C
Салициланилид	0,01	0,01	0,2
Глюкозид салициланилида	0,21	0,51	4,84
4'-Хлор-салициланилид	0,01	0,01	0,09
Глюкозид 4'-хлор-салициланилида	0,05	0,11	1,1

Экспериментальная часть

Тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранозидбромид получен по методу ⁽¹¹⁾; выход 80%; т. пл. 88°. Салициланилид синтезирован как в работе ⁽¹²⁾; с выходом 96%; т. пл. 135—136°, а 4'-хлор-салициланилид так же по ⁽¹²⁾; выход 96%; т. пл. 168°.

Салициланилид- β -D-тетраацетилгликозид. 0,01 моля α -ацетобромгликозы растворяли в ацетоне, 0,01 моля салициланилида растворяли в 0,02 молях КОН. Компоненты сливали и проводили реакцию при перемешивании в течение 24 час. (температура комнатная). Затем

ацетон отгоняли при 30°/10 мм, осадок извлекали бензолом и промывали водой, щелочью и снова водой. Полученный раствор высушивали над безводным хлористым кальцием, бензол отгоняли. Остаток дважды перекристаллизовывали из абсолютного метанола. Выход тетраацетилглюкозида 45—51%; т. пл. 123—124,5°; $(\alpha)_{D^{20}} -103,3^\circ$ (хлороформ, $C=3\%$, $l=1$ дм). Элементарный анализ подтвердил брутто-формулу $C_{27}H_{29}NO_{11}$.

4'-Хлор-салициланилид- β -D-тетраацетилглюкозид получен аналогично салициланилид- β -D-тетраацетилглюкозиду. Выход 45—50%; т. пл. 163—165°; $(\alpha)_{D^{20}} -113,3^\circ$ (хлороформ, $C=3\%$, $l=1$ дм). Найденная элементарным анализом формула: $C_{27}H_{25}NO_{11}$.

Салициланилид- β -D-глюкозид. 0,004 моля салициланилид- β -D-тетраацетилглюкозида суспендировали в 5 мл абсолютного метанола, прибавили 1 мл 0,1 N раствора метилата натрия и раствор кипятили 10 мин. на водяной бане. Выделенный глюкозид после охлаждения отфильтровали и дважды перекристаллизовывали из абсолютного метанола. Выход салициланилид- β -D-глюкозида 70,2%; т. пл. 192—193,5°. $(\alpha)_{D^{20}} -23,3^\circ$ (пиридин, $C=3\%$, $l=1$ дм). Элементарный анализ подтвердил брутто-формулу $C_{19}H_{21}NO_7$.

4'-Хлор-салициланилид- β -D-глюкозид получен аналогично салициланилид- β -D-глюкозиду. Выход 4'-хлор-салициланилид- β -D-глюкозида 71%; т. пл. 169—171°. $(\alpha)_{D^{20}} -20,8^\circ$ (пиридин, $C=3\%$, $l=1$ дм). Найденная элементарным анализом формула: $C_{19}H_{19}NO_7$.

Институт биохимии им. А. Н. Баха
Академии наук СССР
Москва

Поступило
28 IX 1970

Первый Московский медицинский институт

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ М. П. Ротмистров и др., Антибиотики, 6, № 2, 111 (1961). ² М. Н. Ротмистров, Г. В. Кулик и др., Микробиол. журн., 29, № 5, 465 (1967). ³ G. Wagner, H. Kühmstedt, Arch. Pharm., 289/65, № 5 (1956). ⁴ Г. К. Крюкова, Б. Н. Степаненко, Сборн. научн. работ, Московский фарм. инст., 1, 19 (1957). ⁵ W. Koenigs, Knorr, Ber., 34, 957 (1901). ⁶ B. Helferich, Hillebrecht, Ber., 66, 378 (1935). ⁷ K. Sisido, J. Chem. Ind. Japan, 37, 217 (1936). ⁸ Н. К. Кочетков, А. Я. Хорлин, А. Ф. Бочков, ДАН, 162, 104 (1965). ⁹ J. Conchic, J. A. Levvy, Methods in Carbohydrate Chem., 2, 333 (1963). ¹⁰ G. Zemplén, E. Pascu, Ber., 62, 1613 (1929). ¹¹ A. Barczai-Martos, F. Körösy, Nature, 165, 369 (1950). ¹² Th. E. Majewski, D. W. Tarkowski, U. S. Pat. 3 221 052, 1965; Chem. Abstr., 64, 5011 (1966).