

УДК 547.756'455.623

ХИМИЯ

М. Н. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, И. В. ЯРЦЕВА, Л. В. ЭКТОВА

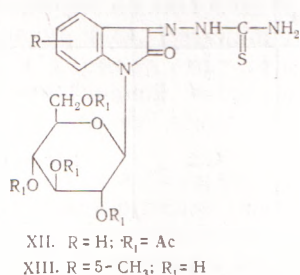
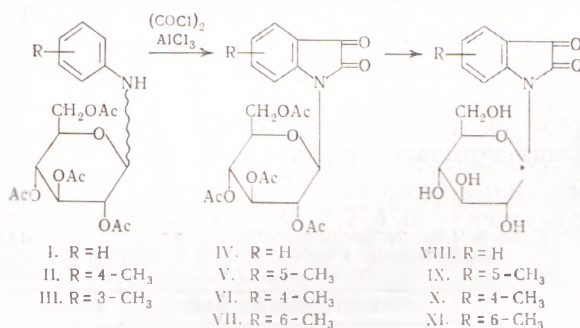
1-β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗИДЫ ИЗАТИНА И МЕТИЛИЗАТИНОВ

(Представлено академиком И. Л. Кнунянцем 26 XI 1973)

Изучение 1-гликозиллизатинов представляет интерес в связи с тем, что известна противовирусная активность тиосемикарбазонов 1-замещенных изатинов (¹). 1-Гликозиллизатины можно также рассматривать как аналоги нуклеозидов — потенциальные антиметаболиты обмена нуклеиновых кислот. Соединения такого типа до сих пор не были получены.

На первом этапе нашей работы мы изучили возможность синтеза 1-гликозидов изатина, исходя из изатина. Нам не удалось получить гликозиды, используя методы, обычно применяемые для синтеза 1-алкил- или 1-ацилизатинов (через соли изатина), а также методы химии нуклеозидов (сшивание пентаацетилглюкозы с изатином в присутствии *n*-толуолсульфокислоты или иода, взаимодействие триметилсилильного производного изатина с производными глюкозы в различных условиях, конденсация изатина с ацетобромглюкозой в присутствии $\text{Hg}(\text{CN})_2$ и др.).

Мы получили 1-гликозиллизатины из ацетилированных ариламиногликозидов достройкой пятичленного кольца по Штоллу с использованием оксалилхлорида и AlCl_3 (²). В качестве исходных веществ использовались 1-*D*-2',3',4',6'-тетра-*O*-ацетилглюкопиранозилфениламин (I), представлявший собой смесь α- и β-аномеров (³), 1-β-*D*-2',3',4',6'-тетра-*O*-ацетилглюкопиранозил-4-метилфениламин (II) (³) и 1-β-*D*-2',3',4',6'-тетра-*O*-ацетилглюкопиранозил-3-метилфениламин (III), полученный конденсацией *m*-толуидина с глюкозой с последующим ацетилированием. Гликозид III по данным п.м.р. (в CDCl_3) является индивидуальным соединением (δ, м.д.: CH_3 2,25, COCH_3 1,94 (2 гр.) и 1,97 (2 гр.)); судя по форме мультиплета протонов углеводного цикла, аналогичной форме мультиплета этих протонов в β-гликозиде (II), гликозид III представляет собой β-аномер.



Ацетилированные ариламиногликозиды I или II нагревали с оксалилхлоридом и безводным AlCl_3 при 60–65° и получили 1- β -D-2',3',4',6'-тетра-O-ацетилглюкопиранозилизатин (IV) и 1- β -D-2',3',4',6'-тетра-O-ацетилглюкопиранозил-5-метилизатин (V) с выходами 44 и 62% соответственно. При использовании производного *m*-толуидина (III) с выходом 77% образуется продукт, представляющий собой, по-видимому, смесь 4- и 6-метилпроизводных (VI) и (VII). Смесь не удалось разделить кристаллизацией или хроматографически; в спектре п.м.р. (в CDCl_3) наблюдаются два сигнала метильных групп примерно равной интенсивности при 2,48 и 2,57 м.д. Циклизация с образованием метилизатинов идет с более высокими выходами, вероятно, за счет активирующего влияния метильной группы. В у.-ф. спектрах гликозидов IV, V и смеси VI и VII отмечены максимумы поглощения, характерные для изатина (см. табл. 1). У.-ф. спектр изати-

Таблица 1

Свойства полученных соединений

Соединение	Выход, %	$[\alpha]_D^{25}$ (с)	Найдено, %			Формула	Вычислено, %			У.-ф. спектр λ_{max} , мμ (lg ε)	П.-к. спектр ν_{max} , см ⁻¹
			C	H	N		C	H	N		
IV	44,5	—81°	55,42	4,88	3,39	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_{11}$	55,37	4,86	2,93	208 (4,18), 239и. (4,10), 242 (4,13), 248 (4,07), 298 (3,39)	1610, 1750
V	62	—106	56,23	5,24	3,08	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_{11}$	56,22	5,09	2,85	214 (4,19), 247 (4,18), 253и. (4,11), 300 (3,44)	1620, 1690, 1740
VI, VII	77	—191	56,18	5,45	2,86	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_{11}$	56,22	5,09	2,85	213 (4,14), 245и. (4,18), 248 (4,20), 253и. (4,06), 327 (3,67)	1615, 1750
VIII	46	—30	54,38	5,43	4,78	$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_7$	54,38	4,88	4,53	214 (4,12), 242 (4,18), 248 (4,06), 300 (3,34)	1610, 1735, 3440
IX	45	—22	54,76	6,12	4,25	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_7$	55,74	5,26	4,33	218 (4,19), 248 (4,18), 253и. (4,10), 303 (3,54)	1620, 1735, 3440
X, XI	34	—28	55,79	6,04	4,22	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_7$	55,74	5,26	4,33	215 (4,04), 245 (4,04), 248 (4,21), 253и. (4,00), 308 (3,59)	1600, 1730, 3440

Примечания. Величины удельных вращений определены на поляриметре ЕПЖ-1 в (CHCl_3) (IV, V, VI, VII) и в CH_3OH (VIII—XI); у.-ф. спектры сняты на спектрофотометре Unicam SP.800 в 96% спирте; и. — инфлексия; и.-к. спектры сняты на приборе UR-10 в таблетке с KBr.

на: λ_{max} мμ (lg ε) 210 (4,32), 238и. (4,54), 242 (4,58), 297 (3,69). По данным п.м.р. изатины IV и V — индивидуальные соединения (табл. 2), протоны при C_1 , C_2 , C_3 , C_4 атомах углеводного цикла образуют сложный мультиплет, сигнал протона при C_5 расположен в более сильном поле, чем сигнал протонов при C_6 , что характерно для β -глюкопиранозидов (табл. 2).

Деацетилирование тетраацетатов IV, V и смеси VI и VII каталитическими количествами метилата натрия в метиловом спирте привело к соот-

Таблица 2

Спектры п.м.р. тетраацетилглюкопиранозилизатинов.
Химические сдвиги δ , м.д.* (CDCl_3)

Соединение	Ароматические протоны	Протоны углеводного цикла			—OAc	C—CH ₃
		C_1H ; C_2H ; C_3H ; C_4H	C_6H	C_5H		
IV	7,49—7,74	5,19—5,84	4,21	3,95	1,89 2,04 2,10 (4 гр.)	—
V	7,09—7,54	5,14—5,79	4,22	3,93	1,89 2,00 2,10 (4 гр.)	2,34

* Спектры п.м.р. измерены на спектрометрах JMN-100 и JNM-4H 100, с рабочей частотой 100 Мгц, внутренний стандарт — тетраметилсилан.

ветствующим 1-β-*D*-глюкопиранозилизатинам (VIII), (IX) и смеси (X и XI) (выходы 46; 45; 34% соответственно). Эти соединения отделялись от побочных продуктов реакции хроматографированием в тонком слое силикагеля. Все полученные изатины VIII, IX и смесь X и XI представляют собой желтые, умеренно растворимые в воде вещества, относительно устойчивые при хранении в водных растворах — после многодневного хранения водных растворов 1-глюкозилизатинов (VIII—XI) было отмечено образование небольшого количества соответствующих изатинов. Из формы сигналов аномерных протонов в спектрах п.м.р. следует, что полученные соединения являются β-изомерами в конформации *C*1: для 1-β-*D*-глюкопиранозилизатина (VIII) δ C₁·H 5,31 м.д., $J_{1'2'} = 9,4$ гц, для 1-β-*D*-глюкопиранозил-5-метилизатина (IX) δ C₁·H 5,30 м.д., $J_{1'2'} = 9,2$ гц, δ CH₃ 2,34 м.д., для 1-β-*D*-глюкопиранозил-4-метилизатина (X) и 1-β-*D*-глюкопиранозил-6-метилизатина (XI) δ C₁·H 5,29 м.д., $J_{1'2'} = 9,6$ гц, δ CH₃ 2,44 и δ C₁·H 5,31 м.д., $J_{1'2'} = 9,5$ гц, δ CH₃ 2,34 м.д. (растворы в CD₃OD).

1-Глюкозилизатины IV и IX при конденсации с тиосемикарбазидом дали соответствующие тиосемикарбазоны XII и XIII.

1-β-*D*-2',3',4',6'-тетра-О-ацетилглюкопиранозил-3-метилфениламин (III). Раствор 18 г глюкозы и 10,7 г *m*-толуидина в 15 мл абс. спирта кипятили в течение 2 час. Растворитель упарили досуха, маслянистый остаток растворили в 60 мл сухого пиридина, добавили 60 мл уксусного ангидрида и оставили на ночь в холодильнике. Затем реакционную массу вылили на лед, остаток отфильтровали, промыли водой и дважды перекристаллизовали из смеси спирто-петroleumный эфир 1:2. Получили 20 г (45%) III. Т.пл. 113—113,5°; $[\alpha]_D^{25} = -58^\circ$ (с 1, хлороформ); у.ф. спектр, мμ (lg ε): 210 (4,20), 240 (4,11), 285 (3,29); спектр п.м.р. δ, м.д. (в CDCl₃): 1,94, 1,97 (COCH₃, 4 гр.), 2,24 (C₃—CH₃), 3,80 (C₅·H), 4,15 (C₆·HH), 4,68—6,04 (C₁·H, C₂·H, C₃·H, C₄·H), 6,64—7,24 (ароматические протоны).

Найдено %: С 57,60; Н 6,22; N 3,38
C₂₁H₂₇NO₉. Вычислено %: С 57,62; Н 6,24; N 3,20

1-β-*D*-2',3',4',6'-тетра-О-ацетилглюкопиранозилизатин (IV). К раствору 5,5 г I в 11 мл оксалилхлорида при перемешивании добавили 1,64 г безводного AlCl₃. Реакционную массу перемешивали 3 часа при 60°, затем охладили (10°), добавили измельченный лед до прекращения выделения газа и экстрагировали эфиром. Эфирный слой промыли бикарбонатом натрия, затем водой до нейтральной реакции, сушили, растворитель упарили. Выделили 2,75 г IV с т. пл. 159—160° (из спирта).

1-β-*D*-2',3',4',6'-тетра-О-ацетилглюкопиранозил-5-метилизатин (V). Из 5,5 г II, 11 мл оксалилхлорида и 1,64 г безводного AlCl₃ в условиях, аналогичных синтезу IV, получили 3,85 г V.

1-β-*D*-2',3',4',6'-тетра-О-ацетилглюкопиранозил-4-метилизатин (VI) и 1-β-*D*-2',3',4',6'-тетра-О-ацетилглюкопиранозил-6-метилизатин (VI). Из 5,5 г III, 11 мл оксалилхлорида и 1,64 г безводного AlCl₃ в условиях, аналогичных синтезу IV, получили 4,75 г смеси VI и VII с т.пл. 156—157° (из спирта).

1-β-*D*-глюкопиранозилизатин (VIII). К суспензии 700 мг IV в 15 мл абс. метанола добавили 1,1 мл 0,1 *N* раствора метилата натрия и перемешивали в течение часа. Реакционную смесь нейтрализовали смолу Дауэкс 50W×10 (H⁺), смолу отфильтровали, растворитель упарили. Остаток подвергли тонкослойной хроматографии на силикагеле марки ЛСЛ₂₅₄ 5/40 мμ в системе бензол—ацетон 1:15. Из зоны с *R*_f 0,50—0,60 выделили 210 мг VIII.

1-β-*D*-глюкопиранозил-5-метилизатин (IX). Дезацетилировали 1 г вещества V, как описано при получении VIII. После тонкослойной хроматографии из зоны с *R*_f 0,50—0,60 выделили 290 мг IX.

1-β-*D*-глюкопиранозил-4-метилизатин (X) и 1-β-*D*-глюкопиранозил-6-метилизатин (XI) получили дезацетилиро-

ванием 300 мг смеси соединений VI и VII. В результате тонкослойной хроматографии из зоны с R_f 0,54–0,63 выделили 67 мг смеси изомеров X и XI.

1- β -D-2',3',4',6'-тетра-О-ацетилглюкопиранозилизатин-3-тиосемикарбазон (XII). К раствору 240 мг IV в 2 мл воды добавили 64 мг солянокислого тиосемикарбазида и 36 мг ацетата натрия. Смесь нагревали 15 мин на водяной бане. Выпавший по охлаждению осадок отфильтровали и перекристаллизовали из метанола. Получили 150 мг (55%) XII с т.пл. 240–241°.

Найдено %: С 49,77; Н 4,88; N 10,47; S 5,31
 $C_{23}H_{29}N_4O_{10}S$. Вычислено %: С 50,08; Н 4,71; N 10,43; S 5,80

1- β -D-глюкопиранозил-5-метилизатин-3-тиосемикарбазон (XIII) получили из 300 мг соединения IX аналогично тиосемикарбазону XII. Выделили 170 мг (42%) XIII с т.пл. 207–210° (из метанола, с разложением).

Найдено %: S 7,95
 $C_{16}H_{27}N_4O_6S$. Вычислено %: S 8,09

Институт экспериментальной
и клинической онкологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
19 XI 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ Г. А. Галегов, Журн. Всесоюзн. хим. общ. им. Д. И. Менделеева, XVIII, 200 (1973). ² R. Stollé, J. pract. Chem., v. 105, 138 (1922). ³ J. Honeyman, A. R. Ttatchell, J. Chem. Soc., 1950, 967.