

УДК 547.756'455.623

ХИМИЯ

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

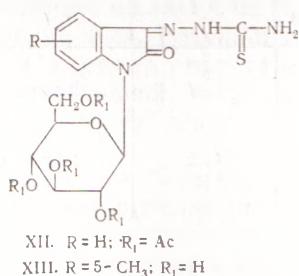
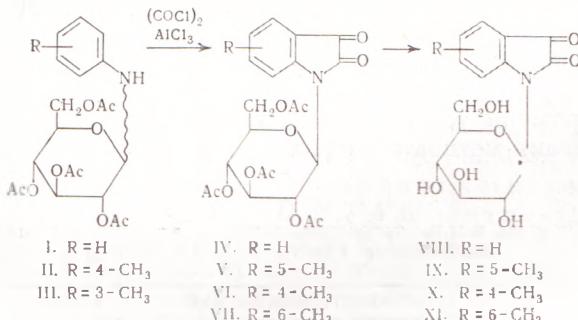
**1- $\beta$ -D-ГЛЮКОПИРАНОЗИДЫ ИЗАТИНА И МЕТИЛИЗАТИНОВ**

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

Изучение 1-гликозилизатинов представляет интерес в связи с тем, что известна противовирусная активность тиосемикарбазонов 1-замещенных изатинов<sup>(1)</sup>. 1-Гликозилизатины 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-глюкозидов изатина, исходя из изатина. Нам не удалось получить глюкозиды, используя методы, обычно применяемые для синтеза 1-алкил- или 1-ацилизатинов (через соли изатина), а также методы химии нуклеозидов (сплавление пентаакетилглюказы с изатином в присутствии *n*-толуолсульфокислоты или иода, взаимодействие триметилсилильного производного изатина с производными глюказы в различных условиях, конденсация изатина с ацетобромглюказой в присутствии Hg(CN)<sub>2</sub> и др.).

Мы получили 1-глюкозилизатины из ацетилированных ариламиноглюказидов достройкой пятичленного кольца по Штолле с использованием оксалилхлорида и AlCl<sub>3</sub><sup>(2)</sup>. В качестве исходных веществ использовались 1-*D*-2',3',4',6'-тетра-O-ацетилглюкопиранозилфениламин(I), представлявший собой смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров<sup>(3)</sup>, 1- $\beta$ -*D*-2',3',4',6'-тетра-O-ацетилглюкопиранозил-4-метилфениламин(II)<sup>(3)</sup> и 1- $\beta$ -*D*-2',3',4',6'-тетра-O-ацетилглюкопиранозил-3-метилфениламин(III), полученный конденсацией *m*-толуидина с глюказой с последующим ацетилированием. Глюкозид III по данным п.м.р. (в CDCl<sub>3</sub>) является индивидуальным соединением ( $\delta$ , м.д.: CH<sub>3</sub> 2,25, COCH<sub>3</sub> 1,94 (2 гр.) и 1,97 (2 гр.)); судя по форме мультиплета протонов углеводного цикла, аналогичной форме мультиплета этих протонов в  $\beta$ -глюкозиде(II), глюкозид III представляет собой  $\beta$ -аномер.



Ацетилированные ариламиноглюкозиды I или II нагревали с оксалилхлоридом и безводным  $\text{AlCl}_3$  при  $60-65^\circ$  и получили  $1\beta$ -D-2',3',4',6'-тетра-O-ацетилглюкопиранозилизатин (IV) и  $1\beta$ -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  $\text{CDCl}_3$ ) наблюдаются два сигнала метильных групп примерно равной интенсивности при 2,48 и 2,57 м.д. Циклизация с образованием метилизатипов идет с более высокими выходами, вероятно, за счет активирующего влияния метильной группы. В у.-ф. спектрах глюкозидов IV, V и смеси VI и VII отмечены максимумы поглощения, характерные для изатина (см. табл. 1). У.-ф. спектр изатина

Свойства полученных соединений

Таблица 1

Соединение	Выход, %	$[\alpha]_D^{25}$	Найдено, %			Формула	Вычислено, %			У.-ф. спектр $\lambda_{\max}$ , м $\mu$ ( $\lg \epsilon$ )	П.к. $\nu_{\max}$ , 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. (4,40), 242 (4,43), 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), 248и. (4,18), 248 (4,20), 253и. (4,06), 327 (3,67)	1615, 1750
VIII	46	-30	54,38	5,43	4,78	$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_7$	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), 255и. (4,00), 308 (3,59)	1600, 1730, 3440

П р и м е ч а н и я. Величины удельных вращений определены на поляриметре ЕПЛ-1 в  $(\text{CHCl}_3)_2$  (IV, V, VI, VII) и в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (VIII–XI); у.-ф. спектры сняты на спектрофотометре Unicam SP.800 в 96% спирте; и. — инфлексия; и.-к. спектры сняты на приборе UR-40 в таблетке с KBr.

на:  $\lambda_{\max}$  м $\mu$  ( $\lg \epsilon$ ) 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  $\text{C}_1'$ ,  $\text{C}_2'$ ,  $\text{C}_3'$ ,  $\text{C}_4'$  атомах углеводного цикла образуют сложный мультиплет, сигнал протона при  $\text{C}_5'$  расположен в более сильном поле, чем сигнал протонов при  $\text{C}_6'$ , что характерно для  $\beta$ -глюкопиранозидов (табл. 2).

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

Таблица 2

Спектры п.м.р. тетраацетилглюкопиранозилизатинов.  
Химические сдвиги  $\delta$ , м.д.\* ( $\text{CDCl}_3$ )

Соединение	Ароматические протоны	Протоны углеводного цикла			—OAc	C—CH <sub>3</sub>
		$\text{C}_1'$ , H; $\text{C}_2'$ , H; $\text{C}_3$ , H; $\text{C}_4$ , H	$\text{C}_6$ , H H	$\text{C}_5$ , H		
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 — тетраметилсиликан.

всегдающим 1- $\beta$ -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-глюкоизатинов (VIII—XI) было отмечено образование небольшого количества соответствующих изатинов. Из формы сигналов аномерных протонов в спектрах п.м.р. следует, что полученные соединения являются  $\beta$ -изомерами в конформации C1: для 1- $\beta$ -D-глюкопиранозилизатина (VIII)  $\delta$  C<sub>1</sub>,H 5,31 м.д.,  $J_{1'2'}=9,4$  Гц, для 1- $\beta$ -D-глюкопиранозил-5-метилизатина (IX)  $\delta$  C<sub>1</sub>,H 5,30 м.д.,  $J_{1'2'}=9,2$  Гц,  $\delta$  CH<sub>3</sub> 2,34 м.д., для 1- $\beta$ -D-глюкопиранозил-4-метилизатина (X) и 1- $\beta$ -D-глюкопиранозил-6-метилизатина (XI)  $\delta$  C<sub>1</sub>,H 5,29 м.д.,  $J_{1'2'}=9,6$  Гц,  $\delta$  CH<sub>3</sub> 2,44 и  $\delta$  C<sub>1</sub>,H 5,31 м.д.,  $J_{1'2'}=9,5$  Гц,  $\delta$  CH<sub>3</sub> 2,34 м.д. (растворы в CD<sub>3</sub>OD).

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

1- $\beta$ -D-2',3',4',6'-тетра-O-ацетилглюкопиранозил-3-метилфениламины (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 спиропетролейный эфир 1:2. Получили 20 г (45%) III. Т.пл. 113—113,5°;  $[\alpha]_D^{25} = -58^\circ$  (с 1, хлороформ); у.-Ф. спектр, м $\mu$  ( $Ig \epsilon$ ): 210 (4,20), 240 (4,11), 285 (3,29); спектр п.м.р.  $\delta$ , м.д. (в CDCl<sub>3</sub>): 1,94, 1,97 (COCH<sub>3</sub>, 4 гр.), 2,24 (C<sub>3</sub>—CH<sub>3</sub>), 3,80 (C<sub>5</sub>,H), 4,45 (C<sub>6</sub>,HN), 4,68—6,04 (C<sub>1</sub>,H, C<sub>2</sub>,H, C<sub>3</sub>,H, C<sub>4</sub>,H), 6,64—7,24 (арomaticеские протоны).

Найдено %: С 57,60; Н 6,22; N 3,38  
C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>. Вычислено %: С 57,62; Н 6,24; N 3,20

1- $\beta$ -D-2',3',4',6'-тетра-O-ацетилглюкопиранозилизатин (IV). К раствору 5,5 г I в 11 мл оксалилхлорида при перемешивании добавили 1,64 г безводного AlCl<sub>3</sub>. 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, сушими, растворитель упарили. Выделили 2,75 г IV с т. пл. 159—160° (из спирта).

1- $\beta$ -D-2',3',4',6'-тетра-O-ацетилглюкопиранозил-5-метилизатин (V). Из 5,5 г II, 11 мл оксалилхлорида и 1,64 г безводного AlCl<sub>3</sub> в условиях, аналогичных синтезу IV, получили 3,85 г V.

1- $\beta$ -D-2',3',4',6'-тетра-O-ацетилглюкопиранозил-4-метилизатин (VI) и 1- $\beta$ -D-2',3',4',6'-тетра-O-ацетилглюкопиранозил-6-метилизатин (VII). Из 5,5 г III, 11 мл оксалилхлорида и 1,64 г безводного AlCl<sub>3</sub>, в условиях, аналогичных синтезу IV, получили 4,75 г смеси VI и VII с т.пл. 156—157° (из спирта).

1- $\beta$ -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 пейтрапилизовали смолой Дауэкс 50W×10 (H<sup>+</sup>), смолу отфильтровали, растворитель упарили. Остаток подвергли тонкослойной хроматографии на силикагеле марки ЛСЛ<sub>254</sub> 5/40 мк в системе бензол-ацетон 1:15. Из зоны с  $R_f$  0,50—0,60 выделили 210 мг VIII.

1- $\beta$ -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- $\beta$ -D-глюкопиранозил-4-метилизатин (X) и 1- $\beta$ -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 -  $\beta$  - 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 охлаждении осадок отфильтровали и перекристаллизовали из метанола. Получили 150 мг (55%) XII с т.пл. 240–241°.

Найдено %: C 49,77; H 4,88; N 10,47; S 5,31  
 $C_{23}H_{28}N_4O_{10}S$ . Вычислено %: C 50,08; H 4,71; N 10,13; S 5,80

1 -  $\beta$  - 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  
 $C_{16}H_{22}N_4O_6S$ . Вычислено %: S 8,09

Институт экспериментальной  
и клинической онкологии  
Академии медицинских наук СССР  
Москва

Поступило  
19 XI 1973

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

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