

УДК 547.917:541.69

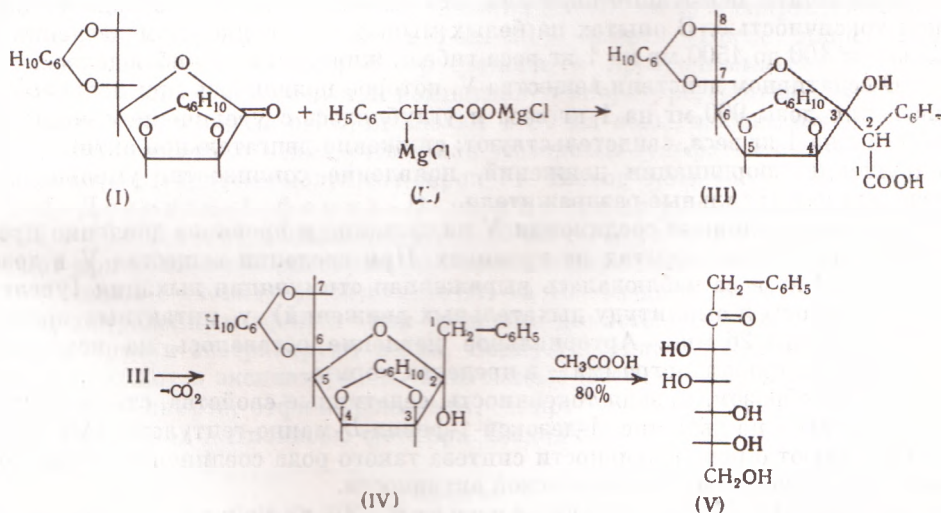
ХИМИЯ

Член-корреспондент АН СССР Ю. А. ЖДАНОВ, Г. В. БОГДАНОВА,  
Л. В. ПОДДУБНАЯ, Л. Б. ОЛЕХНОВИЧ, О. Ю. РЯБУХИНА

### СИНТЕЗ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1-ДЕЗОКСИ-1-ФЕНИЛ-*D*-МАННО-ГЕПТУЛОЗЫ

Синтезы с металлоорганическими соединениями нашли широкое применение в химии углеводов. В свете дальнейшего расширения металлоорганического синтеза определенный интерес могла бы представить реакция Иванова (<sup>1</sup>). Мы впервые осуществили реакцию Иванова с защищенным сахарным лактоном (<sup>2</sup>). Использование ее в области химии углеводов дает возможность ввести в молекулу сахара остаток троповой кислоты, составной части природных алкалоидов (атропина, гиосциамин), что позволяет надеяться на возможную физиологическую активность таких сахарных производных. Как показали результаты наших исследований, это предположение вполне себя оправдало.

Взаимодействие лактона (I) с четырехкратным избытком реактива Иванова (II), полученного из фенилуксусной кислоты и изопропилхлорида, приводит к ожидаемой 4,5:7,8-ди-*o*-циклогексиден-2-дезоксип-2-фенил-*D*-манно-3,6-фураноз-3-октулозоновой кислоте (III).



В спектре п.м.р. соединения III наблюдаются искаженный триплет с центром при  $\delta$  1,46 м.д., соответствующий резонансу двадцати протонов циклогексидиновых защит, и пятипротонный синглет фенильной группы при  $\delta$  7,1 м.д.

И.-к. спектр соединения III в пленке обнаруживает полосы поглощения при  $1500\text{ см}^{-1}$  (циклогексидиновые группы),  $1610$  (ароматика),  $1710$  (карбоксильная оксогруппа),  $3210$  и  $3490\text{ см}^{-1}$  (гидроксильные группы).

В качестве побочного продукта при взаимодействии лактона (I) с реактивом Иванова (II) получена 3,4:6,7-ди-*o*-циклогексиден-1-дезоксип-1-фенил- $\alpha$ -*D*-манно-2,5-фуранозулоза (IV). Продукт IV выделен хромато-

графически. Спектр п.м.р. соединения IV содержит двадцатипротонный искаженный триплет циклогексилиденовых защит с центром при  $\delta$  1,48 м.д.; синглет при  $\delta$  2,24 м.д., исчезающий при дейтерировании и, следовательно, соответствующий одному протону аномерной гидроксильной группе; дублет при  $\delta$  2,83 м.д., характеризующий резонанс двух протонов дезоксизвена, и пятипротонный синглет при  $\delta$  7,06 м.д., относящийся к фенильному радикалу.

И.-к. спектр продукта IV в пленке содержит частоты поглощения следующих групп: 1500 (циклогексилиденовые группы), 1610 (ароматика) и 3480  $\text{см}^{-1}$  (гидроксильная группа при C-2). 0,005 *M* раствор соединения IV в тетрахлорметане обнаруживает гидроксильное поглощение при 3653  $\text{см}^{-1}$ , что указывает на  $\alpha$ -конфигурацию аномерного гидроксила в структуре IV. Раздвоение сигнала дезоксизвена в спектре п.м.р. соединения IV вследствие магнитной анизотропии молекулы тоже свидетельствует в пользу  $\alpha$ -конфигурации аномерного гидроксила.

Очевидной причиной образования продукта IV является декарбоксилирование кислоты III в ходе реакции. С целью проверки этого предположения было проведено декарбоксилирование кислоты III. Это превращение осуществлено при выдерживании кислоты III в 20% водно-спиртовом растворе едкого натра с количественным выходом и может быть предложено как способ получения 1-арилзамещенных метилкетоз по реакции Иванова.

Гидролиз соединения IV 80% уксусной кислотой при комнатной температуре привел к продукту, элементный анализ которого позволяет приписать ему структуру 1-дезоксид-1-фенил-*D*-манно-гептулозы (V). Предварительное исследование биологической активности 1-дезоксид-1-фенил-*D*-манно-гептулозы (V) проводилось в следующих направлениях: токсичность, седативное действие, влияние на дыхание и кровяное давление.

Результаты испытаний показали, что бензилкетоза (V) обладает низкой токсичностью. В опытах на белых мышах при подкожном введении в дозах от 100 до 1500 мг на 1 кг веса гибели животного не наблюдалось.

О седативном действии вещества V, которое появлялось при подкожном введении дозы 900 мг на 1 кг веса и углублялось с увеличением дозы до 1500 мг на 1 кг веса, свидетельствуют: снижение двигательной активности, нарушение координации движений, появление сонливости, уменьшение реакции на тактильные раздражители.

Изучение влияния соединения V на дыхание и кровяное давление проводилось в острых опытах на кроликах. При введении вещества V в дозе 10 мг на 1 кг веса наблюдалась выраженная стимуляция дыхания (увеличение частоты и амплитуду дыхательных движений) у интактных кроликов в течение 26 мин. Артериальное давление оставалось на исходном уровне, электрокардиограмма — в пределах нормы.

Таким образом, низкая токсичность, седативные свойства, стимулирующее действие на дыхание 1-дезоксид-1-фенил-*D*-манно-гептулозы (V) свидетельствуют о перспективности синтеза такого рода соединений и необходимости изучения их биологической активности.

4,5:7,8 - Ди - о - циклогексилиден - 2 - дезокси - 2 - фенил - *D* - манно - 3,6 - фураноз - 3 - октулозоновая кислота (III) и 3,4:6,7 - ди - о - циклогексилиден - 1 - дезокси - 1 - фенил -  $\alpha$  - *D* - манно - 2,5 - фуранозулоза (IV). К эфирному раствору изопропилмагнийхлорида, приготовленному из 3 г (0,125 г-ат.) магния и 9,82 г (0,125 моля) изопропилхлорида в 30 мл абсолютного эфира, прибавляют по каплям при перемешивании раствор 6,8 г (0,05 моля) фенилуксусной кислоты в 30 мл абсолютного эфира. Перемешивание продолжают в течение 15 час. при слабом кипении. К полученному реактиву Иванова (II) добавляют по каплям раствор 4,25 г (0,013 моля) 2,3:5,6-ди-*o*-циклогексилиден-*D*-манно-1,4-лактона (I) в 50 мл абсолютного эфира. Смесь перемешивают при слабом кипении 1,5 часа. Охлаждение солью со льдом и, не пре-

крашая перемешивать, прикапывают последовательно 20 мл ледяной воды, 50 мл 10% раствора уксусной кислоты. Эфирный слой отделяют, промывают два раза водой, сушат над безводным сульфатом натрия. После отгонки эфира при 30–40° на водяной бане в вакууме водоструйного насоса обрабатывают петролейным эфиром, отфильтровывают нерастворившийся твердый остаток, промывают его петролейным эфиром и высушивают. Выход 4,67 г (79% теории). После перекристаллизации из этилового спирта получают белый кристаллический продукт III, который при нагревании свыше 120° декарбоксилируется, образуя IV.  $[\alpha]_D^{18} = +77^\circ$  (C 6,7; хлороформ). И.-к. спектр: 1500, 1610, 1710, 3210, 3490 (пленка)  $\text{см}^{-1}$ ; спектр п.м.р.  $\delta$ : 1,46 (m, 2OH); 7,1 (s, 5H) м.д. (хлористый метилен).

Найдено %: C 65,96; H 7,29  
 $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_8$ . Вычислено %: C 65,82; H 7,17

Продукт IV получают из вытяжки петролейного эфира, который отгоняют, а остаток фракционируют на колонке с окисью алюминия. Элюирование бензолом. Собирают фракцию, соответствующую пятну с  $R_f$  0,4 (тонкослойная хроматография, окись алюминия, хлороформ). После отгонки бензола получают 0,65 г (12% теории) IV в виде светлого сиропа.  $[\alpha]_D^{18} = 0^\circ$  (C 6,3; хлороформ). И.-к. спектр: 1500, 1610, 3480 (пленка); 3653 (0,005 M раствор в тетрахлорметане)  $\text{см}^{-1}$ ; спектр п.м.р.  $\delta$ : 1,48 (m, 2OH); 2,4 (s, 1H, OH); 2,83 (m, 2H); 7,06 (S, 5H) м.д. (тетрахлорметан)

Найдено %: C 69,82; H 8,10  
 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$ . Вычислено %: C 69,77; H 7,91

Декарбоксилирование 4,5:7,8-ди-о-циклогексил-иден-2-дезоксид-2-фенил-D-манно-3,6-фураноз-3-октулозоновой кислоты (III) в 3,4:6,7-ди-о-циклогексил-иден-1-дезоксид-1-фенил- $\alpha$ -D-манно-2,5-фуранозулозу (IV). К 1 г (0,002 моля) соединения III в 30 мл 20% спирта добавляют 1 г (0,003 моля) едкого натра в 6 мл 20% спирта. После непродолжительного перемешивания раствор становится прозрачным. Реакционную смесь оставляют на сутки при комнатной температуре, нейтрализуют 50% уксусной кислотой до pH 6, выливают в 50 мл воды, экстрагируют хлороформом, промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя получают сироп IV. Выход 0,8 г (89% теории).

1-Дезокси-1-фенил-D-манно-гептулоза (V). Раствор 0,71 г (0,002 моля) соединения IV в 10 мл 80% уксусной кислоты оставляют при комнатной температуре в течение двух недель. Уксусную кислоту удаляют в эксикаторе над щелочью за 10–14 дней. Остаток обрабатывают петролейным эфиром (для удаления циклогексанона), растворяют в хлороформе и экстрагируют водой. Водную вытяжку промывают эфиром. Воду удаляют в эксикаторе над пятиокисью фосфора. Светлый сироп растворяют в спирте, отфильтровывают, спирт удаляют, сушат в вакуум-эксикаторе над пятиокисью фосфора. Выход 0,24 г (50% теории).  $[\alpha]_D^{18} = -2^\circ$  (C 3, вода).

Найдено %: C 54,24; H 7,05  
 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено %: C 54,17; H 6,96

Ростовский государственный  
 университет

Поступило  
 18 II 1974

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

<sup>1</sup> D. Ivanov, A. Spassov, Bull. Soc. chim. France, (4), v. 49, 19, 375 (1931). <sup>2</sup> Yu. A. Zhdanov, G. V. Bogdanova, O. Yu. Riabuchina, Carbohydr. Res., v. 29, 274 (1973).