

Б. Н. СТЕПАНЕНКО и Г. К. КРЮКОВА
К МЕТОДИКЕ СИНТЕЗА β -ФЕНОЛГЛЮКОЗИДОВ

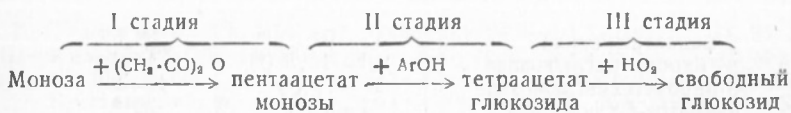
(Представлено академиком А. И. Опариным 14 VII 1952)

Введение глюкозидного остатка в молекулу вещества должно существенно изменять его свойства в сторону понижения токсичности и повышения растворимости в воде. Это было продемонстрировано, например, сравнительно недавно А. В. Степановым и В. К. Шталем⁽¹⁾, синтезировавшими глюкозид белого стрептоцида («глюкострептоцид»), а также С. И. Лурье и М. М. Шемякиным⁽²⁾, синтезировавшими N-диглюкозиды сульфидина, сульфазола и сульгина.

Наличие в молекуле вещества остатка сахара должно оказывать существенное влияние и на проникновение вещества через клеточные мембраны и на избирательность его действия, причем, повидимому, характер сахаристого остатка является далеко не безразличным для специфики действия вещества. Так например, специфика действия сердечных глюкозидов, повидимому, связана не только с аглюконом, но и со своеобразием их сахаристых компонент^(3, 4). То же, вероятно, относится и к стрептомицину и ряду высокоактивных веществ животного организма, как АТФ, лактофлавин и др., образующихся в нем при нормальных условиях.

Серьезным препятствием к широкому применению реакции глюкозидирования и изучению действия полученных глюкозидов является большое несовершенство методов синтеза O-глюкозидов. Эти синтезы, протекающие в несколько стадий, обычно дают очень малые выходы. Часто наблюдающееся осмоление крайне затрудняет выделение продуктов реакции.

Все современные методы синтеза фенолглюкозидов (так же как и нами предлагаемый) состоят из трех стадий:



Так как пентаацетат монозы обычно получается с хорошим выходом, решающее значение имеют II и III стадии. Хотя бы небольшое увеличение выхода на любой из этих стадий (II и III), имеет несомненное значение.

Из современных методов синтеза фенолглюкозидов пользуются методами Гельфериха и Гиллебрехта⁽⁵⁾, Сисидо⁽⁶⁾, (который является усовершенствованием⁽⁵⁾), и Бембри и Поуэл⁽⁷⁾.

Недостатком перечисленных методов⁽⁵⁻⁷⁾, помимо упомянутых выше малых выходов, является то, что в ряде случаев применяется большой избыток фенолов. Так, Гельферих⁽⁵⁾ и Сисидо⁽⁶⁾ брали обычно по

4 моля различных фенолов на 1 моль пентаацетилглюкозы. Естественно, что при синтезах глюкозидов с остатками дефицитных фенолов этот недостаток методов приобретает особенно большое значение. Снижение количества применяемого фенола до эквимолекулярного пентаацетилглюкозе обычно значительно снижает выходы (7).

Характерно, что среди приводимых авторами примеров синтезов почти нет синтезов глюкозидов многоатомных фенолов (со свободными фенольными гидроксилами у глюкозидов).

Мы попытались получить некоторые глюкозиды фенолов, пользуясь упомянутыми методами. Оказалось, что несмотря на многочисленные повторения опытов в точно указанных условиях получить даже те небольшие выходы, которые упоминаются авторами (5-7), как правило, не удается.

Особенно плохие результаты были получены при попытках применить вышеуказанные методы при синтезах глюкозидов многоатомных фенолов (примеры получения которых авторы обычно не приводят (5-7)). При попытках этих синтезов наблюдалось энергично идущее осмоление, чему, несомненно, способствовала высокая температура реакции при сплавлении компонентов по методу (5-6). При конденсации по (7), помимо довольно сильно идущего процесса осмоления, трудностью было приготовление катализатора с оптимальным соотношением хлорокиси фосфора и воды, что отмечает сам автор.

Нам казалось, что в поисках новых методов синтеза необходимо добиваться проведения реакции в растворе, а не путем сплавления, как это рекомендуют (5) и (6). Это давало бы возможность проведения реакции в гомогенной системе при гораздо более низкой температуре. Далее, нам казалось, что крайне неудобный катализатор, рекомендуемый Бембри (7), должен быть заменен.

В процессе поисков оптимальных условий синтеза арилглюкозидов мы изучали влияние следующих факторов: 1) соотношения реагентов; 2) температур реакции; 3) продолжительности реакции; 4) природы растворителя; 5) природы катализатора.

В результате ряда серий различных опытов нами были найдены оптимальные условия синтеза тетраацетатов глюкозидов.

Таблица 1

Выходы тетраацетатов глюкозидов, полученных при применении различных методов

Тетраацетат	Выход в %	
	по методам, известным в литературе	по новому способу
β -фенолглюкозида	15—18 (4) *	36,5
β -гидрохинон-глюкозида	9,5—10,5 (6)	17,9
β -пирокатехин-глюкозида	10—11 (6)	19—20
β -нафтол- β -глюкозида	4—5 (7)	39**

* В статьях (5, 7) указывается выход фенолглюкозида около 40%, что мы не смогли подтвердить.

** Наивысший выход β -нафтол- β -глюкозида, известный в литературе, 25% (6) при 4-кратном избытке β -нафтола.

Метод разрабатывался на четырех тетраацетатах: β -фенолглюкозида, β -гидрохинон-глюкозида; β -пирокатехин-глюкозида и β -нафтил- β -глюкозида. Как видно из табл. 1, разработанный метод дает приблизительно в 1,5—2 раза более высокие выходы, чем выходы, получаемые по методам, известным из литературы.

Синтез β -фенолглюкозида. 3,9 г пентаацетилглюкозы (0,01 моля) и 1,04 г (0,011 моля) фенола растворяют в 50 мл бензола. К раствору добавляют катализатор и нагревают реакционную смесь с колбе с обратным холодильником на водяной бане в течение 3 час. при перемешивании. По истечении указанного времени реакционную смесь выливают в воду со льдом. После многократного последовательного промывания водой, разбавленным раствором NaOH и снова водой раствор высушивают CaCl_2 и бензол отгоняют в вакууме. Остаток — технический тетраацетат глюкозида — перекристаллизовывают из спирта.

Выход перекристаллизованного тетраацетата, 1,55 г, что составляет 36,5% теоретического; т. пл. 125° ; $[\alpha]_D^{26} = -29,59^\circ$ в бензоле ($c = 5,069\%$, $l = 1$). Путем омыления метилатом натрия по Цемплен и Паксу⁽⁸⁾ получен свободный β -фенилглюкозид с т. пл. 172° , $[\alpha]_D^{23} = -71^\circ$ в воде ($c = 5,122\%$, $l = 1$).

Синтез β -гидрохинон-глюкозида (арбутина) в виде тетраацетата проводится совершенно так же, при том же молекулярном соотношении компонентов.

Выход тетраацетата, перекристаллизованного из спирта, 0,77 г, т. е. 17,9%, т. пл. $132-133^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = -36,54^\circ$ в бензоле ($c = 4,379\%$, $l = 1$). Свободный β -гидрохинон-глюкозид, полученный омылением по⁽⁸⁾: т. пл. 198° , $[\alpha]_D^{23} = -61,07^\circ$ в воде ($c = 5,44\%$, $l = 1$).

Синтез β -пирокатехин-глюкозида (в виде тетраацетата) проводится, как описано выше, при взаимодействии 3,9 г пентаацетилглюкозы и 1,2 г пирокатехина. Выход тетраацетата, перекристаллизованного из спирта, 0,81 г, т. е. 19,7% теоретического, т. пл. $135-136^\circ$, $[\alpha]_D^{26} = +35,90$ в бензоле ($c = 5,098\%$, $l = 1$).

Синтез β -нафтол- β -глюкозида ведется аналогично. Большая продолжительность реакции (5—6 час.) является единственным отличием этого синтеза от ранее описанных. Выделение производится, как описано выше. Выход перекристаллизованного из спирта тетраацетата 1,87 г, т. е. 39% теоретического, т. пл. 131° , $[\alpha]_D^{25} = -58,15^\circ$ ($c = 4,989\%$, $l = 1$). Свободный β -нафтил- β -глюкозид, полученный омылением по⁽⁸⁾, имел т. пл. $187-188^\circ$.

Таким образом, описанный метод дает возможность в 1,5—2 раза повысить выход тетраацетатов при снижении количества исходного фенола почти до эквимолекулярного по сравнению с пентаацетатом глюкозы.

Поступило
30 III 1951

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. В. Степанов, В. К. Шталь, Фармация, № 9—10, 17 (1941). ² С. И. Лурье, М. М. Шемякин, ЖОХ, 14, 935 (1944). ³ С. Н. Каневская, О. С. Мадаева, Усп. хим., 15, 177 (1946). ⁴ R. Elderfield, Adv. in Carbohydrate Chem., 1, 147 (1945). ⁵ В. Helferich, E. Hillebrecht, Ber., 66, 378 (1935). ⁶ Sisido, J. Soc. Chem. Ind. Japan, 37, 217 (1936). ⁷ Т. Н. Wembry, G. Powell, J. Am. Chem. Soc., 64, 2418 (1942). ⁸ C. Zemplen, E. Pascu, Ber., 62, 1613 (1929).