

Б. Н. СТЕПАНЕНКО и Г. К. КРЮКОВА

СИНТЕЗЫ НЕКОТОРЫХ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНОЛ- β -D-ГЛЮКОЗИДОВ

(Представлено академиком В. М. Родионовым 16 II 1953)

В обширной литературе о фенолгликозидах имеется очень мало сообщений о синтезах галогензамещенных фенолгликозидов. Из этой группы соединений известен лишь 2,4,6-трибромфенол- β -D-гликозид, полученный из ацетобромгликозы⁽¹⁾, ω -бром-*o*- и *n*-крезол- β -D-гликозиды⁽²⁾ и *o*-хлорфенол- β -D-гликозид⁽³⁾.

В то же время получение галогенированных фенолгликозидов должно представлять существенный интерес.

С теоретической точки зрения эти соединения интересны как мало изученные вещества; в частности представляет значительный теоретический интерес изучение их гидролиза по сравнению с гидролизом гликозидов одно- и многоатомных фенолов.

С практической точки зрения названные соединения могут представлять интерес как производные фенолов, веществ, имеющих весьма широкое применение. Введение остатка сахара в молекулу вещества должно повысить его растворимость, как это показали А. В. Степанов и В. К. Шталь⁽⁴⁾ и С. И. Лурье и М. М. Шемякин⁽⁵⁾, получившие некоторые N-гликозиды сульфаниламидов.

Мы поставили своей целью получение 2,4,6-триодфенол- β -D-гликозида, 2,4,6-трибромрезорцин- β -D-гликозида и *n*-хлорфенол- β -D-гликозида.

Были проведены опыты получения названных гликозидов по методу Сисидо⁽⁶⁾, заключающемуся в сплавлении пентаацетилгликозы с аглюконом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты при уменьшенном давлении, по методу Бембри и Поуэра⁽⁷⁾, заключающемуся во взаимодействии пентаацетилгликозы с аглюконом в индифферентном растворителе в присутствии POCl_3 и следов влаги и по нашему методу⁽⁸⁾. В опытах получения гликозидов трехгалогензамещенных фенолов первые два метода^(6,7) дали совершенно неудовлетворительные результаты. Так, по⁽⁶⁾ ацетаты 2,4,6-триодфенол- β -D-гликозида и 2,4,6-трибромрезорцин- β -D-гликозида получить совершенно не удалось вследствие полного осмоления реакционной массы. По⁽⁷⁾ ацетаты названных галогенфенолгликозидов после многочисленных попыток удалось получить лишь с ничтожными выходами (4—9%). Применение нашего метода дало выходы, превышающие выходы по⁽⁷⁾ в несколько раз. Так, ацетат 2,4,6-триодфенолгликозида был получен с выходом 18,5—23%; ацетат 2,4,6-трибромрезорцин- β -D-гликозида с выходом 17—20%. Гликозид *n*-хлорфенола, повидимому, гораздо более стойкий, чем ранее названные, был получен по методу⁽⁷⁾ с выходом 19—20%, по нашему методу с выходом 25—27%.

Таким образом, предложенный нами метод⁽⁸⁾ показал наибольшие преимущества перед другими методами в случае наиболее лабильных

гликозидов: в предыдущей работе (8) — при синтезах гликозидов многоатомных фенолов, а в данной работе — при синтезах гликозидов полигалогензамещенных фенолов.

Гликозидная связь в полученных нами ацетатах гликозидов трехгалогензамещенных фенолов, в отличие от таковой в ацетате *n*-хлорфенолгликозида, оказалась весьма непрочной по отношению к агентам щелочной природы — что редко встречается у гликозидов. Это проявилось, в первую очередь, при попытках путем омыления ацетильных групп превратить полученные ацетаты в свободные гликозиды: при применении целого ряда омыляющих средств, в том числе и чрезвычайно мягко действующих, происходил гидролиз гликозидной связи ранее отщепления ацетильных групп и атомов галогена (последние, особенно в случае триодзамещенного, также отщеплялись весьма легко).

Таким образом, накопление атомов галогена в молекуле фенола сильно понижает стойкость фенолгликозидов к щелочному гидролизу.

Зависимость гидролиза гликозидов от их строения в настоящее время нами изучается.

Синтез тетраацетата 2,4,6-триодфенол- β -*D*-гликозида. Необходимая для синтеза этого гликозида (а также других гликозидов), пентаацетилглюкоза была получена по Фишеру (9). 2,4,6-триодфенол был получен путем иодирования фенола в метаноле в присутствии аммиака по (10) (т. пл. после перекристаллизации из метанола 156°). *n*-толуолсульфокислоту, применяемую в качестве катализатора, получали сульфированием толуола (т. пл. 104°).

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, растворяли в 50 мл бензола 3,9 г пентаацетилглюкозы (0,01 моля) и 5,2 г 2,4,6-триодфенола (0,011 моля). К раствору прибавляли 0,2 г катализатора и нагревали смесь на кипящей водяной бане при перемешивании в течение 3 час. Затем реакционную смесь выливали в воду со льдом, бензольный раствор отделяли, промывали водой до нейтральной реакции на лакмус и сушили хлористым кальцием. После отгонки бензола под уменьшенным давлением остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 1,85 г, т. е. 23% от теоретического.

Тетраацетат 2,4,6-триодфенол- β -*D*-гликозида — длинные бесцветные, хорошо образованные иглы с т. пл. 153—154°, хорошо растворимы при нагревании в органических растворителях (метаноле, этаноле, бензоле, дихлорэтане, ацетоне, четыреххлористом углероде). Нерастворим в воде. $[\alpha]_D^{21} = -8,8^\circ$ (в бензоле).

Гликозид сильно восстанавливает фелингов раствор без предшествующего кислотного гидролиза при нагревании до начала кипения, а также на холоду при стоянии. После кислотного гидролиза (10% HCl) и нейтрализации гидролизата восстановление фелингова раствора происходит еще более энергично.

Галоген обнаруживается по Бейльштейну, а также нитратом серебра после восстановления водородом ($\text{Na} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

Найдено %: С 29,67; Н 2,11
 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_{10}\text{I}_3$. Вычислено %: С 29,96; Н 2,74

Синтез пентаацетата 2,4,6-трибромрезорцин- β -*D*-гликозида. 2,4,6-трибромрезорцин был получен путем бромирования резорцина в уксуснокислой среде по (11) (т. пл. 111°).

3,9 г пентаацетилглюкозы (0,01 моля) и 3,84 г 2,4,6-трибромрезорцина (0,011 моля) растворяли в 50 мл бензола и после прибавления 0,1 г катализатора нагревали реакционную смесь с обратным холодильником на кипящей водяной бане 3 часа. Смесь выливали в воду со льдом, отделяли бензольный слой, промывали его водой до нейтральной реакции и сушили хлористым кальцием. После отгонки растворителя под уменьшенным давлением получался сироп, не кристаллизующийся даже

при 7-дневном стоянии и представляющий собой, повидимому, смесь ацетильных производных 2,4,6-трибромрезорцин- β -*D*-глюкозида. Для получения полностью ацетилированного продукта производилось «доацетилирование» 5-кратным количеством уксусного ангидрида в присутствии безводного ацетата натрия по (9). Образующийся при этом пентаацетат 2,4,6-трибромрезорцин- β -*D*-глюкозида после перекристаллизации из этанола получался в количестве 1,32 г или 20% теоретического.

Пентаацетат 2,4,6-трибромрезорцин- β -*D*-глюкозид имеет вид белоснежных игол с т. пл. 108°. Хорошо растворим при нагревании в большинстве органических растворителей; в эфире растворим также на холоду; в воде не растворим. $[\alpha]_D^{21} = -9,2^\circ$ (в бензоле).

Глюкозид восстанавливает фелингов раствор при кипячении без предшествующего кислотного гидролиза; после кислотного гидролиза (10% HCl) и нейтрализации восстановление идет еще более энергично.

Найдено %: С 36,85; Н 2,25; Вг 32,9
C₂₂H₂₈O₁₂Br₃. Вычислено %: С 36,7; Н 2,09; Вг 33,4

Синтез тетраацетата *n*-хлорфенол- β -*D*-глюкозида. 3,9 г пентаацетилглюкозы (0,01 моля) и 1,41 г *n*-хлорфенола (0,011 моля, т. пл. 37°) растворяли в 25 мл бензола и нагревали с 0,1 г катализатора на водяной бане в течение 3 час. при перемешивании. Выделение производилось как и в случае ацетата триодфенолглюкозида. Выход перекристаллизованного из этанола продукта 1,23 г или 27,3% от теоретического.

Тетраацетат *n*-хлорфенол- β -*D*-глюкозида — бесцветные иглы с т. пл. 124—125°. Хорошо растворимы в органических растворителях. $[\alpha]_D^{21} = -31,1^\circ$ (в бензоле). Дает положительную пробу Бейльштейна на галоген; после гидролиза кислотами восстанавливает фелингов раствор.

Найдено %: С 52,45; Н 4,85; Cl 7,82
C₂₀H₂₈O₁₀Cl. Вычислено %: С 52,4; Н 5,02; Cl 7,64

Опыты по омылению тетраацетата 2,4,6-триодфенол- β -*D*-глюкозида и пентаацетата 2,4,6-трибромрезорцин- β -*D*-глюкозида проводились в начале с применением в качестве омыляющего средства метилата натрия (12), который обычно дает хорошие результаты (в частности, полученные и в нашей предыдущей работе (8)). Применялись различные концентрации метилата (от 0,002 до 0,1 от стехиометрически необходимого), различные температурные условия, испытывалась различная продолжительность реакции, но во всех случаях ранее отщепления ацетильных групп происходил гидролиз глюкозидной связи, и вместо свободного глюкозида мы выделяли аглюкон. Отрицательные результаты были получены также при применении других омыляющих средств: Ва(ОН)₂, аммиака и анилина.

Омыление тетраацетата *n*-хлорфенол- β -*D*-глюкозида (получение свободного *n*-хлорфенол- β -*D*-глюкозида) было проведено при помощи метилата натрия (12). При разработке оптимальных условий (в отношении количества метилата, температуры и продолжительности реакции) наилучшей оказалась следующая методика. 0,5 г тетраацетата *n*-хлорфенол- β -*D*-глюкозида вносили в 3 мл абсолютного метанола и прибавляли к суспензии метилат натрия в количестве, соответствующем $\frac{1}{80}$ стехиометрически нужного (в виде 0,1 *N* раствора). Колбу плотно закрывали пробкой с хлоркальциевой трубкой и перемешивали содержимое колбы в течение 20—30 мин. при комнатной температуре. Суспензия переходила в раствор, причем наблюдали запах уксуснометилового эфира. Метанол и уксуснометиловый эфир отгоняли в вакууме при комнатной температуре. Остаток — свободный глюкозид — перекристаллизовывали из метанола. Вы-

ход 71% от теоретического. Свободный *n*-хлорфенол- β -*D*-глюкозид представляет собой бесцветные кристаллы в форме игол с т. пл. 179—180°. Легко растворим в органических растворителях; умеренно растворим в воде $[\alpha]_D^{19} = -87,2^\circ$ (в воде).

Глюкозид дает положительные реакции на галоген, не обладает восстанавливающей способностью; после гидролиза 10% H_2SO_4 и нейтрализации восстанавливает реактив Фелинга.

Найдено %: С 49,78; Н 5,21; Cl 12,1
C₁₂H₁₆O₆Cl. Вычислено %: С 49,6; Н 5,18; Cl 12,29

Поступило
12 XII 1952

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ E. Fischer, H. Strauss, Ber., 45, 2471 (1912). ² В. Helferich, E. Günther, Lieb. Ann., 533, 145 (1939). ³ L. Miller, Contrib Boyce Thompson Inst., 11, 25 (1939). ⁴ А. В. Степанов, В. К. Шталь, Фармация № 9—10, 17 (1941). ⁵ С. И. Лурье, М. М. Шемякин, ЖОХ, 14, 935 (1944). ⁶ K. Sisido, J. Soc., Chem. Ind. Japan, 37, 217 (1936). ⁷ T. Vembry, G. Power, J. Am. Chem. Soc., 64, 2429 (1942). ⁸ Б. Н. Степаненко, Г. К. Крюкова, ДАН, 86, 333 (1952). ⁹ E. Fischer, Ber., 49, 584 (1916). ¹⁰ A. Burger, E. Wilson, F. Brindley J. Am. Chem. Soc., 67, 1417 (1945). ¹¹ R. Benedikt, Monatsh. Chem., 4, 227 (1883). ¹² G. Zemplén, E. Pascu, Ber., 62, 1613 (1929).