

СИНТЕЗ ТИОГЛЮКОЗИДА И ЕГО ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКОГО КОНЬЮГАТА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 6-БРОМ-1,4-НАФТОХИНОНА

© 2023 г. С. Г. Полоник*, Р. С. Попов, В. В. Маханьков, Ю. Е. Сабуцкий

ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН»,
Россия, 690022 Владивосток, просп. 100-лет Владивостоку, 159

*e-mail: sergpol@piboc.dvo.ru

Поступила в редакцию 31.03.2022 г.

После доработки 10.04.2022 г.

Принята к публикации 13.04.2022 г.

Внутримолекулярной конденсацией 3-ацетилтиоглюкозида 6-бром-2-метокси-1,4-нафтохинона под действием метилата натрия в метаноле впервые получен бромсодержащий нафтохинон-углеводный конъюгат. Установлено, что реакция гетероциклизации сопровождается замещением тиоглюкозидного заместителя на метоксильную группу и образованием изомерного конъюгата,

Ключевые слова: 1,4-нафтохиноны, тиоглюкозиды, тетрациклические хинон-углеводные конъюгаты, блокаторы P2X7 рецепторов

DOI: 10.31857/S0514749223040031, **EDN:** AQWZMD

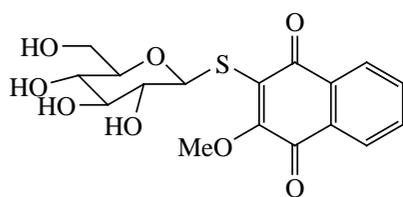
ВВЕДЕНИЕ

1,4-Нафтохиноны широко распространены в природе [1]. Вещества этой группы проявляют широкий спектр биологической активности [2], включая антибактериальную [3, 4], кардиопротективную [5], цитотоксическую и противоопухолевую [6, 7]. Биологическая активность нафтохинонов и хорошо разработанные методы их химической модификации делают эту группу соединений перспективной для поиска новых лекарственных средств [8, 9]. Нафтохиноны часто малорастворимы, что затрудняет их практическое использование. Конъюгация хинонов с нетоксичными углеводами приводит к новым структурам с новыми видами биологической активности [10–15].

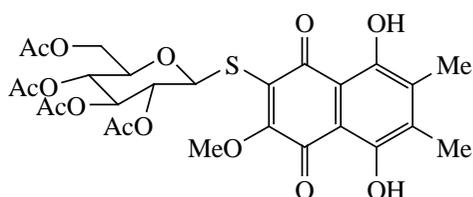
Исследования влияния тиогликозидов 1,4-нафтохинонов и их тетрациклических конъюгатов U-548, U-286, U-556 и U-557 (см. рисунок) на P2X7 рецепторы клеток мышечной нейробластомы [16] показали, что эти вещества в концентрациях 0.1–1.0 мМ способны блокировать индуцированный АТФ приток Ca^{2+} в клетки нейробластомы

мышцы, вызывать снижение продукции активных форм кислорода и нитроксильных радикалов и тем самым защищать жизнеспособность нейрональных клеток от токсического действия высоких концентраций АТФ.

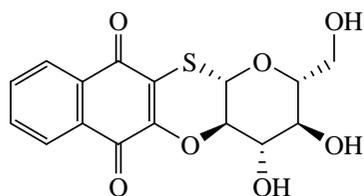
Среди исследованных соединений тетрацикл U-286 был наиболее эффективным во всем интервале изученных концентраций. Эти данные позволяют предположить, что соединения U-286, U-548, U-556 и U-557 могут быть потенциальными каркасами для новых блокаторов P2X7 рецепторов и создания на их основе лекарственных препаратов, эффективных в отношении нейропатической боли и нейродегенеративных заболеваний. По результатам молекулярного докинга [16] было сделано предположение о том, что аналоги тетрацикла U-286, несущие в ароматическом кольце объемные липофильные заместители, могут более эффективно связываться с аллостерическим сайтом, расположенным во внеклеточной области P2X7 рецептора. Подходящий липофильный заместитель для ароматического кольца тетрацикла – атом брома.



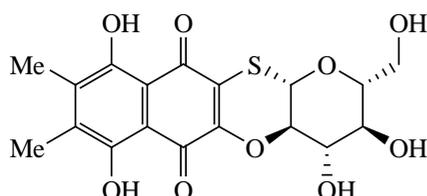
U-548



U-557



U-286



U-556

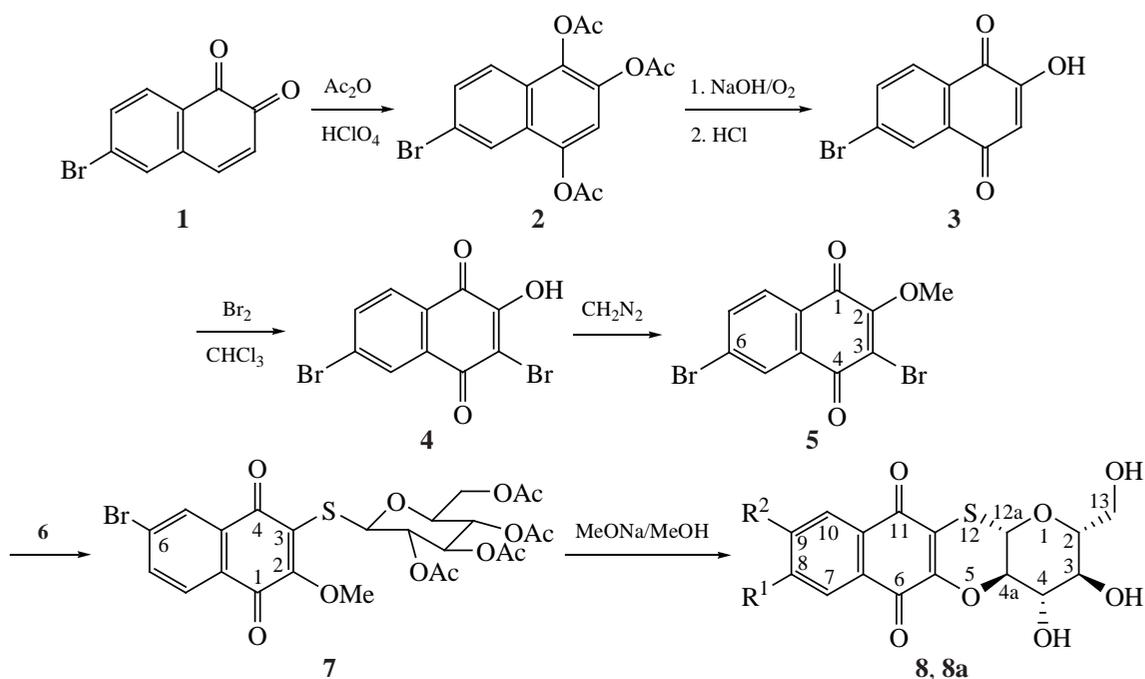
Производные 1,4-нафтохинона – блокаторы P2X7 рецепторов

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цель данного исследования – получение производных 6-бром-1,4-нафтохинона, синтез на их основе соответствующего тиоглюкозида и его конверсия в бромсодержащий аналог хинона U-286. Для этого нами был разработан 6-стадийный метод синтеза бромсодержащего тетрациклического конъюгата из соответствующего тиогликозида 1,4-нафтохинона (схема 1).

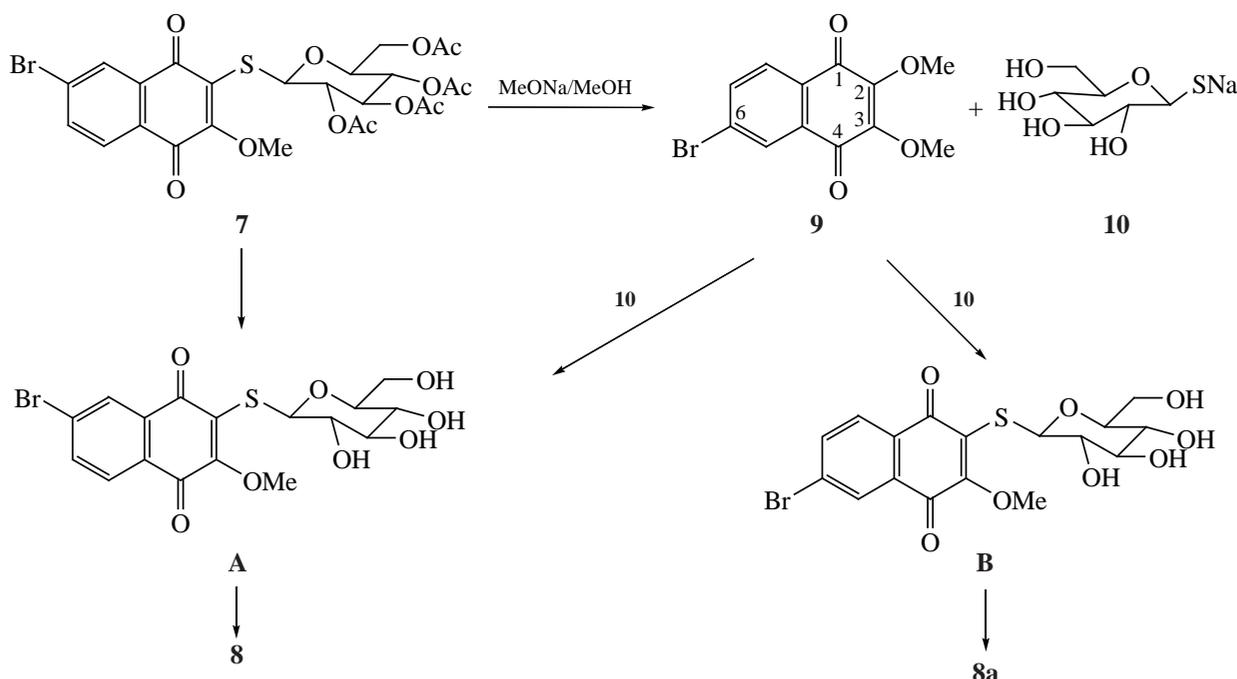
Исходным веществом для синтеза стал 6-бром-1,2-нафтохинон (**1**) – действующее вещество противовирусного лекарственного препарата бонафтон™, который ацетоксилировали уксусным ангидридом при катализе хлорной кислотой. Реакция протекала с разогревом, при охлаждении реакционной смеси получили 6-бром-1,2,4-триацетоксинафталин **2** (выход 92%), который дезацетилировали водным раствором гидроксида натрия

Схема 1



8, R¹ = H, R² = Br; **8a**, R¹ = Br, R² = H.

Схема 2



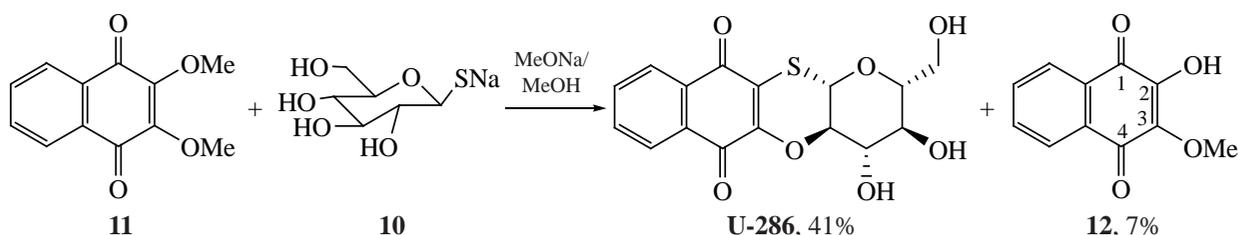
в открытой колбе с одновременным окислением тригидроксинафталина кислородом воздуха в кроваво-красный раствор натриевой соли хинона. При подкислении соли из реакционной смеси выпал желтый осадок 6-бром-2-гидрокси-1,4-нафтохинона (**3**) (выход 99%).

Бромирование хинона **3** проводили в растворе хлороформа при комнатной температуре с добавлением серной кислоты, 27%-ного раствора пероксида водорода и 4-мольных эквивалентов брома [4]. После прибавления брома реакционную смесь перемешивали в течение 30–40 мин до исчезновения исходного хинона. В итоге получили 3,6-дибром-2-гидрокси-1,4-нафтохинон (**4**) с выходом 81%. Метилирование дибромгидроксинафтохинона **4** диазومتаном в растворе этилацетата дало 3,6-дибром-2-метокси-1,4-нафтохинон (**5**) с выходом 90%.

Полученный 3,6-дибром-2-метокси-1,4-нафтохинон (**5**) конденсировали с эквимольным количеством тетра-*O*-ацетил-1-тио-β-D-глюкопиранозы (**6**) в ацетоне в присутствии карбоната калия при комнатной температуре как описано ранее [13]. Процесс вели до исчезновения исходного метоксихинона **5** и образования ацетилтиоглюкозида **7**, который выделяли методом препаративной ТСХ. Выход тиоглюкозида **7** составил 80%.

На завершающем этапе к метанольному раствору тиоглюкозида **7** прибавляли раствор метилата натрия в метаноле в мольном соотношении 10:1. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч и получали мелкокристаллический осадок оранжевого цвета. Полученный продукт по данным масс-спектропии высокого разрешения соответствовал брутто формуле $C_{16}H_{13}BrO_7S$. В ИК спектре осадка наблюдали интенсивную полосу поглощения при 3406 см^{-1} , характерную для гидроксильных групп углеводного кольца, а также полосу поглощения карбонильных групп при 1654 см^{-1} [13]. Спектр ЯМР ^{13}C содержал 16 сигналов атомов углерода, из которых 6 сигналов в диапазоне от 60.7 до 80.2 м.д. относились к атомам глюкозидной части тетрацикла, а остальные 10 сигналов – к хиноидному ядру, что соответствовало предполагаемой структуре тетрацикла **8** (схема 2). В спектре ЯМР 1H тетрацикла **8** в области слабого поля при 8.00–8.07 м.д. наблюдали неразрешенный мультиплет ароматических протонов с интенсивностью 2H, а также 2 дублета при 7.91 и 8.02 м.д.: оба с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) J 8.0 Гц с суммарной интенсивностью 1H, при соотношении интегральных интенсивностей $\sim 1:5$. Величина КССВ (J 8.0 Гц) сигнала протона при 8.02 м.д. указывает

Схема 3



на то, что в *ortho*-положении к этому протону находится другой ароматический протон из группы при 8.00–8.07 м.д. и, следовательно, дублет при 8.02 м.д. относится к протону H⁷ тетрацикла **8**. Наличие при 7.91 м.д. минорного дублета с аналогичной КССВ 8.0 Гц позволяет сделать предположение о том, что выпавший осадок представляет собой смесь 2 региоизомеров. Поскольку сигналы протонов углеводной части для обоих изомеров совпадают, то можно предположить, что изомеры отличаются по положению атома брома и минорному изомеру следует приписать изомерную структуру **8a** (схема 1).

При омылении ацетилглюкозида **7** в растворе MeONa–MeOH происходит дезацетилирование углеводной части молекулы, образование дезацетилированного тиоглюкозида **A** и последующее нуклеофильное замещение хиноидной MeO группы углеводным гидроксилем C^{2'}–OH с выбросом метанола и образованием тетрацикла **8** (схема 2). Этот процесс может также протекать и как 1,4-присоединение/отщепление к хиноидной системе связей C=C–C=O. Поскольку известно, что тиоглюкозидная группа в 1,4-нафтохинонах выступает удобной уходящей группой [17], полагаем, что в условиях реакции происходит замещение тиоглюкозидного радикала метоксид-ионом и образование 2,3-диметокси-6-бромхинона **9** (схема 2). Отщепленная тиоглюкоза под действием MeONa–MeOH превращается в натриевую соль тиоглюкозы **10**, которая замещает метоксильную группу в положении 2 в 6-бром-2,3-диметокси-1,4-нафтохиноне (**9**), что приводит к образованию изомерного тиоглюкозида **B**, который затем циклизуется с образованием минорного тетрацикла **8a** (схема 2).

Для проверки этого предположения нами был проведен модельный опыт (схема 3). Стандартный образец 2,3-диметокси-1,4-нафтохинона (**11**) ввели во взаимодействие с натриевой солью 1-тио-

β-D-глюкозы **10** в условиях синтеза тетрациклических соединений **8–8a**. По истечении 20 ч при 50%-ной конверсии хинона **11** получили нерастворимый осадок тетрацикла U-286 (выход 41%) и 2-гидрокси-3-метокси-1,4-нафтохинон (**12**) с выходом 7%, который образовался при деметилировании исходного хинона **11**.

Установив путь образования минорного изомера **8a**, мы приступили к подбору оптимальных условий циклизации тиоглюкозида **7**, которые ведут к региоселективному образованию изомера **8**. Соотношение изомеров **8–8a** устанавливали по данным ЯМР ¹H спектроскопии и ВЭЖХ. Результаты исследований предоставлены в таблице.

При проведении реакции гетероциклизации в растворе метанола при мольном соотношении тиоглюкозид–метилат натрия 1:0.2 (опыт 1) в течение 1 ч получили смесь гетероциклов **8** и **8a** в соотношении ~ 5:1 с выходом 61%. Гетероциклизация тиоглюкозида **7** в смеси растворителей MeOH–тетрагидрофуран (ТГФ) при тех же мольных соотношениях реагентов позволила увеличить выход до 80% без изменения соотношения изомеров **8–8a**. Двукратное уменьшение количества метилата натрия и использование в качестве реакционной среды смеси MeOH–бензол привело к существенному замедлению реакции, снижению выхода продуктов **8–8a** при значительном увеличении доли основного гетероцикла **8** (опыты 3 и 4). Проведение реакции циклизации в смеси метанол–бензол с последовательным увеличением количества бензола при мольном соотношении тиоглюкозид–метилат натрия 10:1 позволило поднять выход до 80% и добиться приемлемого соотношения изомеров 17:1 (опыты 5 и 6). По-видимому, увеличение доли бензола снизило растворимость тетрацикла **8**, способствовало его кристаллизации и выпадению в осадок, блокировало образование диметилового эфира **9** и, тем самым, изомера **8a**.

Оптимизация условий реакции гетероциклизации ацетилтиоглюкозида **7**

Опыт	Растворитель (объем, мл)	MeONa, ммоль	Время реакции, ч	Выход тетрацикла, %	Соотношение изомеров 8–8a
1	MeOH (12)	0.02	1	61	5:1 ^a
2	MeOH (6) ТГФ (6)	0.02	3	80	5.5:1 ^b
3	MeOH (6) C ₆ H ₆ (6)	0.01	20	35 ^c	9:1 ^b
4	MeOH (3) C ₆ H ₆ (3)	0.01	50	38 ^c	9:1 ^b
5	MeOH (6) C ₆ H ₆ (6)	0.02	20	82	9:1 ^a
6	MeOH (3) C ₆ H ₆ (10)	0.02	20	80	17:1 ^a

^a Реакцию проводили на 0.1 ммоль загрузках тиоглюкозида **7**. По данным ПМР спектроскопии

^b По данным ВЭЖХ

^c Конверсия тиоглюкозида **7** составила 56–60%

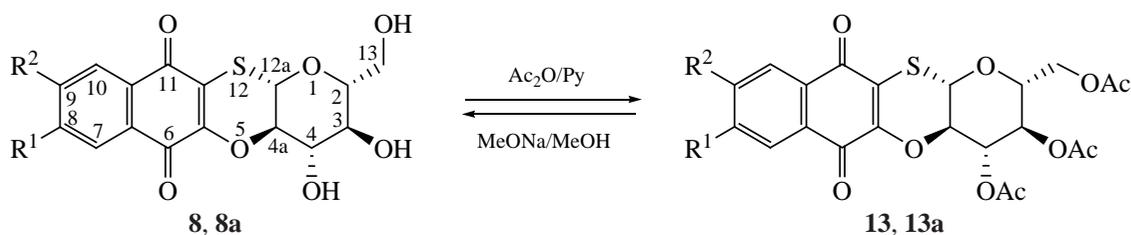
Для получения чистого образца тетрацикла **8** смесь тетрациклов **8–8a** (17:1) ацетилировали уксусным ангидридом в пиридине (схема 4). Последующая кристаллизация смеси ацетилированных тетрациклов **13** и **13a** из смеси бензола и метанола дала чистый триацетат **13** с выходом 80%. После удаления ацетатных групп метилатом натрия в метаноле был получен чистый образец тетрацикла **8** для биологических испытаний.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температура плавления соединений измерена на столике Бюэтиуса и не исправлена. ИК спектры записаны на Фурье-спектрофотометре «Vector-22» в KBr и CHCl₃. Спектры ЯМР записаны в растворах CDCl₃ и DMSO-*d*₆ на спектрометрах «Bruker DRX-500» и «Avance III-700 Bruker» с рабочей частотой 500 и 700 МГц для ¹H и 125 и 176 МГц для ¹³C. Химические сдвиги приведены в м.д. по

шкале δ относительно ТМС. Двухмерные эксперименты ЯМР (COSY, HSQC, HMBC) выполняли по стандартным методикам при комнатной температуре. Масс-спектры получали на масс-спектрометре Bruker Impact II Q-TOF (Bruker Daltonics, Бремен, Германия), оборудованном источником ионизации электрораспылением, в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов. Ввод образца (раствор в метаноле; 0.1 мг·мл⁻¹) осуществляли при помощи шприцевого насоса (KD Scientific, США) при расходе 5 мкл·мин⁻¹. Детектирование ионов проводили в диапазоне 50–1500 Да. Напряжение на капилляре распылителя составляло 3.5 кВ, в качестве газа-осушителя применяли азот (4 л·мин⁻¹, 200°C). Тандемные масс-спектры в режиме электрораспыления получали с помощью метода диссоциации, индуцированной столкновениями, в качестве газа для столкновительной активации использовали азот. Ширина «окна масс» со-

Схема 4



8, R¹ = H, R² = Br; **8a**, R¹ = Br, R² = H; **13**, R¹ = H, R² = Br; **13a**, R¹ = Br, R² = H.

ставляла 4 Да. Калибровку масс-спектрометра выполняли с использованием стандартного калибровочного раствора (ESI-L Low Concentration Tuning Mix, Agilent Technologies, США). Получали и обрабатывали масс-спектры с помощью программ otofControl (ver. 4.0, Bruker Daltonics, Бремен, Германия) и Data Analysis Software (ver. 4.3, Bruker Daltonics, Бремен, Германия). Аналитическую ТСХ проводили на пластинках марки Silufol. Для уменьшения остаточной адсорбции хинонов хроматографические пластинки Silufol предварительно насыщали парами HCl. Индивидуальные вещества выделяли препаративной ТСХ (ПТСХ) на стеклянных пластинах 20×25 см на силикагеле Merck 40–60 μ . Для ТСХ использовали систему растворителей гексан–бензол–ацетон (2:1:1, v/v). Для ВЭЖХ анализа использовали жидкостной хроматограф LaChrom (Merck-Hitachi), снабженный насосом L-7400, УФ-детектором, термостатом L-7300 и интегратором D-7500. Использовали колонку Agilent Technologies Zorbax Eclipse XDB-C18, 5.0 мкм (4.6×150 мм) с защитной колонкой Hupersil ODS (4.0×4.0 мм). Анализ проводили смесью растворителей А (ацетонитрил + 1%-ная CH₃COOH) и В (вода + 1%-ная CH₃COOH) в следующих режимах: 0–5 мин (10% А + 90% В) изократика; 5–35 мин градиент (10% А + 90% В) → (90% А + 10% В); 35–45 мин градиент (90% А + 10% В) → (100% В). Детектирование проводили при λ 270 нм, скорость подачи растворителей 0.9 мл/мин, температура термостата 30°C. Время удерживания минорного компонента – 18.96 мин, основного компонента – 20.04 мин.

Ацетоксилирование 6-бром-1,2-нафтохинона (бонафтона) (1). К 1.89 г (7.97 ммоль) порошка 6-бром-1,2-нафтохинона (1) в 8 мл уксусного ангидрида при перемешивании прибавляли 0.15 мл 57%-ной хлорной кислоты. Разогревшуюся после добавления кислоты реакционную смесь перемешивали 1–2 мин до растворения кристаллов бонафтона и образования прозрачного раствора. Реакционную смесь охлаждали и выдерживали 1 ч при 5°C, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали холодным MeOH, сушили в вакууме и получали бесцветные кристаллы **6-бром-1,2,4-триацетокси-нафталлина (2)**. Выход 2.79 г (92%), т.пл. 159–160°C (метанол). ИК спектр (CHCl₃), ν , см⁻¹: 1776 (CH₃COOR), 1597, 1497, 1455, 1371, 1354,

1345, 1266, 1239, 1180, 1157, 1105, 1082, 1066, 1017. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH₃CO), 2.44 с (3H, CH₃CO), 2.47 с (3H, CH₃CO), 7.31 с (1H, H³), 7.62 д.д. (1H, H⁷, *J* 1.9, 9.0 Гц), 7.71 д.д. (1H, H⁸, *J* 9.0 Гц), 8.05 д.д. (1H, H⁵, *J* 1.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 20.4 (CH₃CO), 20.7 (CH₃CO), 21.0 (CH₃CO), 115.8 (C³), 121.1, 123.4 (C⁸), 124.1 (C⁵), 126.6, 131.0 (C⁷), 134.9, 138.7, 143.3, 167.7 (C=O), 167.8 (C=O), 168.5 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), *m/z*: 402.9791 [*M* + Na]⁺. C₁₆H₁₃BrNaO₆. [*M* + Na]⁺ 402.9788.

Основно-каталитический гидролиз и окисление 6-бром-1,2,4-триацетокси-нафталлина (2) кислородом воздуха. 6-Бром-1,2,4-триацетокси-нафталлин (2) 381 мг (1 ммоль) охлаждали на бане со льдом и при перемешивании одной порцией прибавляли 6.60 мл 0.5 н. раствора метилата натрия. Реакционная смесь окрашивалась в кровавый цвет, и кристаллы быстро растворялись, раствор перемешивали 40 мин, подкисляли прибавлением по каплям концентрированной соляной кислоты до изменения красного цвета на желтый и выпадения желтого осадка. Суспензию разбавляли 15 мл воды, отфильтровывали желтый осадок, промывали водой, сушили и получали **6-бром-2-гидрокси-1,4-нафтохинон (3)**, желтый порошок 250 мг (99%), т.пл. 204–205°C. ИК спектр (CHCl₃), ν , см⁻¹: 3414 (OH), 2360, 1668 (C=O), 1655 (C=O), 1584, 1521, 1420, 1393, 1325, 1297, 1238, 1196. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 6.37 с (1H, H³), 7.35 с (1H, β -OH), 7.86 д.д. (1H, H⁷, *J* 2.0, 8.1 Гц), 7.97 д.д. (1H, H⁸, *J* 8.1 Гц), 8.25 д.д. (1H, H⁵, *J* 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 110.6 (C³), 128.0, 128.1 (C⁸), 130.0 (C⁵), 131.2, 133.9, 136.2 (C⁷), 156.4 (C²), 181.2 (C=O), 183.6 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), *m/z*: 250.9346 [*M* – H]⁻. C₁₀H₅BrO₃. [*M* – H]⁻ 250.9349.

Бромирование 6-бром-2-гидрокси-1,4-нафтохинона (3) бромом. 6-Бром-2-гидрокси-1,4-нафтохинон (3) 137 мг (0.50 ммоль) растворяли в 20 мл хлороформа, к полученному раствору прибавляли 2 мл 2 н. раствора серной кислоты, 0.1 мл брома (310 мг, 1.94 ммоль), 60 мкл 27%-ного раствора пероксида водорода. Полученную двухфазную смесь CHCl₃–H₂O перемешивали 30 мин. Реакционную смесь переносили в де-

лительную воронку, промывали 10 мл 5%-ного раствора бисульфита натрия от избытка брома, водой 2×10 мл, хлороформный раствор упаривали без сушки, к остатку прибавляли 15 мл этанола и кипятили 1 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь упаривали, остаток растворяли в минимальном количестве метанола и выдерживали при +5°C в течение 2 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали холодным метанолом, сушили в вакууме и получали **3,6-дибром-2-гидрокси-1,4-нафтохинон (4)**. Выход 134 мг (81%), R_f 0.72, желтые иглы, т.пл. 215–217°C. ИК спектр (CHCl_3), ν , cm^{-1} : 3390 (ОН), 2419, 1670 (C=O), 1637 (C=C), 1582, 1521, 1414, 1365, 1312, 1293, 1195, 1132, 1069, 1007. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.80 с (1H, β -ОН), 7.88 д.д (1H, H^7 , J 1.8, 8.2 Гц), 7.94 д (1H, H^8 , J 8.2 Гц), 8.33 д (1H, H^5 , J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 111.2, 127.4, 128.5 (C^8), 131.0 (C^5), 131.4, 133.2, 136.8 (C^7), 156.4 (C^2), 176.9 (C=O), 178.0 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z : 328.8445 [$M - \text{H}$] $^-$. $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Br}_2\text{O}_3$. [$M - \text{H}$] $^-$ 328.8454.

Метилирование 3,6-дибром-2-гидрокси-1,4-нафтохинона (4) диазометаном. 3,6-Дибром-2-гидрокси-1,4-нафтохинон (4) (176 мг, 0.53 ммоль) растворяли в 15 мл этилацетата, к полученному раствору при перемешивании прибавляли по каплям раствор диазометана в диэтиловом эфире до исчезновения исходного хинона. Реакционную смесь упаривали и получали **3,6-дибром-2-метокси-1,4-нафтохинон (5)**. Выход 164 мг (90%), желтые иглы, т.пл. 169–170°C. ИК спектр (CHCl_3), ν , cm^{-1} : 1677 (C=O), 1582 (C=C), 1562, 1444, 1410, 1327, 1301, 1272, 1248, 1212, 1195, 1168, 1132, 1069, 1031. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.32 с (3H, OMe), 7.86 д.д (1H, H^7 , J 1.9, 8.3 Гц), 7.94 д (1H, H^8 , J 8.3 Гц), 8.27 д (1H, H^5 , J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (175 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 62.0 (OCH₃), 121.7, 128.5 (C^5), 129.4, 130.0, 130.2 (C^8), 131.9, 136.7 (C^7), 159.1 (C^2), 177.5 (C=O), 178.4 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z : 343.8677 [$M - \text{H}$] $^-$. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_3$. [$M - \text{H}$] $^-$ 343.8689.

3-(Тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил-1-тио)-6-бром-2-метокси-1,4-нафтохинон (7). 3,6-Дибром-2-метокси-1,4-нафтохинон (5) (140 мг,

0.4 ммоль) растворяли в 25 мл ацетона, к полученному раствору при перемешивании прибавляли 153 мг (0.42 ммоль) тетра-О-ацетил-1-тио- β -D-глюкопиранозы (6) и 97 мг (0.70 ммоль) карбоната калия. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, отфильтровывали неорганические соли, фильтрат упаривали, из остатка препаративной ТСХ выделяли окрашенный продукт, который кристаллизовали из MeOH. Выход 199 мг (80%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 74–76°C, R_f 0.49. ИК спектр (CHCl_3), ν , cm^{-1} : 1751 (CH₃COOR), 1668 (C=O), 1601, 1582, 1554, 1441, 1369, 1329, 1247, 1194, 1070, 1052. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.93 с (3H, CH₃CO), 2.01 с (3H, CH₃CO), 2.02 с (3H, CH₃CO), 2.08 с (3H, CH₃CO), 3.72 д.д.д (1H, H^5 , J 2.4, 5.4, 10.0 Гц), 4.06 д.д (1H, H^6 , J 2.4, 12.5 Гц), 4.14 д.д (1H, H^6 , J 5.5, 12.5 Гц), 4.26 с (3H, OCH₃), 5.08 д.д (1H, H^4 , J 9.5, 9.9 Гц), 5.10 д.д (1H, H^2 , J 9.4, 10.0 Гц), 5.27 т (1H, H^3 , J 9.5 Гц), 5.63 д (1H, H^1 , J 10.0 Гц), 7.84 д.д (1H, H^7 , J 2.1, 8.0 Гц), 7.92 д (1H, H^8 , J 8.0 Гц), 8.20 д (1H, H^5 , J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 20.51 ($\overline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 20.55 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 21.58 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 20.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 61.9 (CH₃O), 62.1 (C^6), 68.3 (C^4), 71.2 (C^2), 74.0 (C^3), 75.9 (C^5), 81.2 (C^1), 127.7, 128.2 (C^8), 128.5, 129.7 (C^5), 129.8, 133.3, 136.7 (C^7), 159.2, 169.3 (CH₃CO), 169.4 (CH₃CO), 170.1 (CH₃CO), 170.5 (CH₃CO), 178.0 (C=O), 180.8 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z : 651.0139 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrNaO}_{12}\text{S}$. [$M + \text{Na}$] $^+$ 651.0142.

Конверсия ацетилтиоглюкозида 6-бром-1,4-нафтохинона (7) в тетрациклические бромпроизводные оксатиин-6,11-диона 8 и 8а. Ацетилированный глюкозид (7) (199 мг, 0.316 ммоль) растворяли в 38 мл метанола, затем по каплям прибавляли 130 мкл (0.064 ммоль) 1.0 н. раствора метилата натрия и перемешивали в течение 20 ч. Выпавшие оранжевые кристаллы смеси (**2R,3R,4S,4aR,12aS**)-9-бром-2-гидроксиметил-3,4-дигидрокси-3,4,4a,2a-тетрагидро-2H-нафто-[2,3-*b*]пирано[2,3-*e*][1,4]оксатиин-6,11-диона (8) и (**2R,3R,4S,4aR,12aS**)-8-бром-2-гидроксиметил-3,4-дигидрокси-3,4,4a,2a-тетрагидро-2H-нафто-[2,3*b*]пирано[2,3*e*][1,4]оксатиин-6,11-диона (8а) отфильтровывали, промывали холодным метанолом и сушили. Выход 109 мг (80.4%). Соотношение изомеров 8–8а представлено в таблице. ИК спектр

(KBr), ν , cm^{-1} : 3406 (OH), 2923, 1655 (C=O), 1581, 1385, 1319, 1297, 1275, 1243, 1196, 1147, 1130, 1086, 1045, 1002, 859. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) основного изомера (вычитали из спектра смеси), δ , м.д.: 3.45–3.54 м (3H, H², H³, H¹³), 3.55–3.65 м (2H, H⁴, H^{4a}), 3.71–3.79 м (1H, H¹³), 4.73 т (1H, C¹³H₂O $\underline{\text{H}}$, J 5.0 Гц), 5.00 д (1H, H^{12a}, J 7.3 Гц), 5.41 д (1H, C³HONO $\underline{\text{H}}$, J 5.5 Гц), 5.69 д (1H, C⁴HONO $\underline{\text{H}}$, J 5.2 Гц), 7.91 д (1H, H⁷, J 8.3 Гц), 8.00–8.07 м (2H, H⁸, H¹⁰). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 60.7 (C¹³), 70.4 (C³), 73.6 (C²), 73.9 (C⁴), 79.3 (C^{4a}), 82.2 (C^{12a}), 123.3, 128.0, 128.2, 128.5, 129.5, 132.5, 137.0, 150.7, 175.0 (C=O), 180.2 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z : 450.9456 [$M + \text{Na}$]⁺. C₁₆H₁₃BrNaO₇S. [$M + \text{Na}$]⁺ 450.9458.

Спектры ЯМР ^1H основного и минорного изомеров в углеводной части полностью совпадают со спектром основного изомера и различается только химическими сдвигами сигналов протонов H⁷ (основной изомер) и H¹⁰ (минорный изомер), которые наблюдаются в виде хорошо отстоящих дублетов при 7.91 и 7.87 м.д. с КССВ 8.3 Гц. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдали сигналы только основного изомера **8**.

Оптимизацию получения тетрациклического конъюгата **8** проводили на нагрузках 0.1 ммоль тиоглюкозида **7** (см. таблицу). Ацетилтиоглюкозид **7** (63 мг, 0.1 ммоль) растворяли при перемешивании магнитной мешалкой при комнатной температуре в абсолютных растворителях: MeOH, бензоле, ТГФ (см. таблицу). К полученному раствору прибавляли 0.5 н. раствор метилата натрия (таблица) в метаноле, колбу плотно закрывали, содержимое перемешивали до исчезновения исходного ацетилтиоглюкозида (см. таблицу). Выпавший кирпично-красный осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом, сушили в вакууме и взвешивали. Для установления соотношения изомеров навеску осадка (1–2 мг) растворяли в ДМСО- d_6 и анализировали методом ^1H ЯМР спектроскопии, либо методом ВЭЖХ. В опыте 3 количество не вступившего в реакцию ацетилтиоглюкозида **7** установили, выделяя исходный глюкозид **7** из маточно-го раствора методом препаративной ТСХ.

Ацетилирование смеси тетрациклов 8–8a уксусным ангидридом в пиридине. Суспензию смеси тетрациклов **8–8a** (27 мг, 0.063 ммоль), 2 мл

пиридина и 2 мл уксусного ангидрида перемешивали в закрытой колбе в течение 4 ч до полного растворения и выдерживали 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали на лед и перетирали до образования кристаллического осадка, осадок промывали разбавленной соляной кислотой, водой, отфильтровывали, сушили, перекристаллизовывали из смеси метанол–толуол и получали желтые кристаллы (**2R,3R,4S,4aR,12aS**)-**2-ацетоксиметил-3,4-диацетокси-9-бром-3,4,4a,12a-тетрагидро-2H-нафто[2,3-b]пирано[2,3-e][1,4]оксатиин-6,11-диона (13)**, выход 31 мг (89%), т.пл. 316°C. ИК спектр (CHCl₃), ν , cm^{-1} : 1753 (CH₃COOR), 1673 (C=O), 1586, 1562, 1489, 1372, 1318, 1292, 1240, 1195, 1068, 1043. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.08 с (3H, CH₃CO), 2.11 с (3H, CH₃CO), 2.16 с (3H, CH₃CO), 3.91 д.д (1H, H^{4a}, J 8.3, 9.3 Гц), 3.97 д.д.д (1H, H², J 2.1, 5.1, 9.8 Гц), 4.20 д.д (1H, H^{13'}, J 2.1, 12.5 Гц), 4.31 д.д (1H, H^{13''}, J 5.1, 12.5 Гц), 4.89 д (1H, H^{12a}, J 8.3 Гц), 5.23 т (1H, H³, J 9.8 Гц), 5.47 т (1H, H⁴, J 9.3, 9.8 Гц), 7.84 д.д (1H, H⁸, J 1.9, 8.2 Гц), 7.92 д (1H, H⁷, J 8.2 Гц), 8.17 д (1H, H¹⁰, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 20.5 (CH₃CO), 20.6 (CH₃CO), 20.7 (CH₃CO), 61.6 (C¹³), 68.0 (C³), 72.0 (C⁴), 74.3 (C^{12a}), 76.4 (C^{4a}), 77.2 (C²), 124.5, 128.3 (C⁸), 129.1, 129.3, 129.4 (C⁵), 132.2, 137.1 (C⁷), 149.5, 169.4 (CH₃CO), 169.9 (CH₃CO), 170.4 (CH₃CO), 174.4 (C=O), 180.0 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z : 576.9764 [$M + \text{Na}$]⁻. C₂₂H₁₉BrO₁₀Na. [$M + \text{Na}$]⁻ 576.9775.

Омыление (2R,3R,4S,4aR,12aS)-2-ацетоксиметил-3,4-диацетокси-9-бром-3,4,4a,12a-тетрагидро-2H-нафто[2,3-b]пирано[2,3-e][1,4]оксатиин-6,11-диона (13) метилатом натрия в метаноле. Триацетат **13** (97 мг, 0.17 ммоль) растворяли при перемешивании в смеси 4 мл бензола и 10 мл абс. MeOH, прибавляли 3 мл 0.5 н. раствора MeONa и перемешивали в течение 21 ч при комнатной температуре. Выпавший кирпично-красный осадок отделяли, промывали водой, абсолютным метанолом, сушили и получали спектрально однородный по данным ВЭЖХ и ЯМР ^1H спектроскопии (**2R,3R,4S,4aR,12aS**)-**9-бром-2-гидроксиметил-3,4-дигидрокси-3,4,4a,12a-тетрагидро-2H-нафто[2,3-b]пирано[2,3-e][1,4]оксатиин-6,11-дион (8)**. Выход 61 мг (84%), т.пл. > 350°C.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ацетоксилирование 6-бром-1,2-нафтохинона, основно-катализируемое омыление и окисление продукта ацетоксилирования воздухом дало 6-бром-2-гидрокси-1,4-нафтохинон. Последующее бромирование бромгидроксинафтохинона бромом, метилирование хиноидного гидроксила диазометаном и конденсация с тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозой привело к 3-ацетилтиоглюкозиду 6-бром-2-метокси-1,4-нафтохинона. Внутримолекулярной конденсацией 3-ацетилтиоглюкозида 6-бром-2-метокси-1,4-нафтохинона под действием метилата натрия в метаноле получили новый бромсодержащий нафтохинон-углеводный конъюгат. Впервые установлено, что реакция гетероциклизации сопровождается замещением тиоглюкозидного заместителя на метоксильную группу с образованием 2,3-диметокси-6-бром-1,4-нафтохинона. Последующее неизбирательное замещение метоксильных групп 1-тиоглюкозой ведет к появлению изомерного тетрациклического конъюгата.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Москвиной К.М. за помощь в проведении экспериментов, д.х.н. Калиновскому А.И. за запись спектров ЯМР, к.ф.-м.н. Глазунову В.П. – за запись ИК спектров.

Работа выполнена с использованием оборудования Дальневосточного центра структурных молекулярных исследований (ЯМР- и масс-спектрометрии) (ЦСМИ ТИБОХ ДВО РАН).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Полоник Сергей Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5382-8296>

Попов Роман Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1727-6164>

Маханьков Вячеслав Валентинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7885-0556>

Сабуцкий Юрий Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3815-6142>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thomson R.H. *Naturally Occurring Quinines IV*. London: Chapman & Hall, **1997**.
2. Aminin D., Polonik S. *Chem. Pharm. Bull.* **2020**, *68*, 46–57.
3. Sanchez-Calvo J.M., Barbero G.R., Guerrero-Vasquez G., Duran A.G., Macias M., Rodriguez-Iglesias M.A., Molinillo J.M.G., Macias F.A. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 1274–1285. doi 10.1007/s00044-016-1550-x
4. Sabutski Yu.E., Menchinskaya E.S., Shevchenko L.S., Chingizova E.A., Chingizov A.R., Popov R.S., Denisenko V.A., Mikhailov V.V., Aminin D.L., Polonik S.G. *Molecules.* **2020**, *25*, 3577. doi 10.3390/molecules 25163577
5. Мищенко Н.П., Федорев С.А., Багирова В.Л. *Хим.-фарм. ж.* **2003**, *37*, 49–53. [Mishchenko N.P., Fedoreev S.A., Bagirova V.L. *Pharm. Chem. J.* **2003**, *37*, 48–52.] doi 10.1023/A:1023659331010
6. Dyshlovoy S.A., Pelageev D.N., Hauschild J., Sabutskii Yu.E., Khmelevskaya E.A., Krisp C., Kaune M., Venz S., Borisova K.L., Busenbender T., Denisenko V.A., Schlüter H., Bokemeyer C., Graefen M., Polonik S.G., Anufriev V.P., von Amsberg G. *Mar. Drugs.* **2020**, *18*, 251. doi 10.3390/md18050251
7. Wellington K.W. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 20309. doi 10.1039/C4RA13547D
8. Klotz L., Hou X., Jacob C. *Molecules.* **2014**, *19*, 14902–14918. doi 10.3390/molecules190914902
9. Constantino L., Barlocco D. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 65–85. doi 10.2174/092986706775197999
10. Su Y., Xie J., Wang Y., Hub X., Lin X. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2713–2718. doi 10.1016/j.ejmech.2010.02.002
11. Pelageev D.N., Dyshlovoy S.A., Pokhilo N.D., Denisenko V.A., Borisova K.L., von Amsberg G.K., Bokemeyer C., Fedorov S.N., Honecker F., Anufriev V.Ph. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 139–144. doi 10.1016/j.ejmech.2014.03.006
12. Lin H.-Y., Han H.-W., Bai L.-F., Qiu H.-Y., Yin D.-Z., Qi J.-L., Wang X.-M., Gu H.-W., Yang Y.-H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 49796–49805. doi 10.1039/c4ra08810g
13. Полоник С.Г., Толкач А.М., Уварова Н.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **1996**, *45*, 477–479. [Polonik S.G., Tolkach A.M., Uvarova N.I. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 459–461.] doi 10.1007/BF01433995
14. Fedorov S.N., Shubina L.K., Kuzmich A.S., Polonik S.G. *Open Glycoscience.* **2011**, *4*, 1–4.
15. Ekimova I.V., Plaksina D.V., Pastukhov Y.F., Lapshina K.V., Lazarev V.F., Mikhaylova E.R., Polonik S.G.,

- Pani B., Margulis B.A., Guzhova I.V., Nudler E.N. *Exp. Neurol.* **2018**, *306*, 199–208. doi 10.1016/j.expneurol.2018.04.012
16. Pislyagin E., Kozlovskiy S., Menchinskaya E., Chingizova E., Likhatskaya G., Gorpenchenko T., Sabutskii Y., Polonik S., Aminin D. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *31*, 115975. doi 10.1016/j.bmc.2020.115975
17. Sabutskii Y.E., Denisenko V.A., Popov R.S., Polonik S.G. *Arkivoc.* **2017**, *iii*, 302–315. doi 10.24820/ark.5550190.p010.241

The Synthesis of Thioglucoside and Their Tetracyclic Conjugate Based on 6-Bromo-1,4-naphthoquinone

S. G. Polonik*, R. S. Popov, V. V. Makhankov, and Y. E. Sabutskii

*G.B. Elyakov Pacific Institute Bioorganic Chemistry Far East Branch Russian Academy of Sciences,
prosp. 100-let Vladivostoku, 159, Vladivostok, 690022 Russia
e-mail: sergpol@piboc.dvo.ru

Received March 31, 2022; revised April 10, 2022; accepted April 13, 2022

A bromine-containing naphthoquinone-carbohydrate conjugate was obtained for the first time by intramolecular condensation of 3-acetylthioglucoside of 6-bromo-2-methoxy-1,4-naphthoquinone under sodium methoxide/methanol treatment. It has been established that the heterocyclization reaction is accompanied by the substitution of the thioglucoside substituent by the methoxyl group and the formation of an isomeric conjugate.

Keywords: 1,4-naphthoquinones, thioglucosides, tetracyclic quinone-carbohydrate conjugates, P2X7 receptors blockers