



УДК 547.475.2'751:577.164.2

ИЗУЧЕНИЕ АСКОРБИГЕНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

*Муханов В. И., Ярцева И. В., Кикоть Б. С.,
Володин Ю. Ю., Кустова И. Л., Лесная Н. А.,
Софьина З. П., Ермакова Н. П., Преображенская М. Н.*

*Всесоюзный онкологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва*

Конденсацией 3-оксиметилиндола, 1-метил-3-оксиметилиндола и 5-бром-3-оксиметилиндола с аскорбиновой кислотой синтезированы аскорбиген, 1'-метиласкорбиген или 5'-бромаскорбиген соответственно. При ацелировании аскорбигена и его аналогов были получены производные трех типов, при действии метанола, насыщенного HCl, — соответствующие 3-О-метилгликозиды, а при обработке спиртовым аммиаком — соответствующие амиды, сохранившие фуранозное кольцо. В опытах на животных для аскорбигена и 5'-бромаскорбигена не было обнаружено противоопухолевой активности. Аскорбиновая кислота и 1'-метиласкорбиген подавляют рост некоторых видов солидных опухолей, причем последний отличается по характеру действия от аскорбиновой кислоты.

Аскорбиген — индолсодержащее производное аскорбиновой кислоты — был впервые выделен из сока савойской капусты в 1957 г. [1]. Позднее было показано, что он не является нативным, а образуется при обработке капусты, причем источником индольного фрагмента его молекулы является глюкобрассицин, расщепляемый в процессе ферментации мизозиназой с образованием скатилизотиоцианата и далее 3-оксиметилиндола [2]. Аскорбиген был синтезирован из аскорбиновой кислоты и 3-оксиметилиндола или грамина [3, 4], а исследование строения продуктов взаимодействия хлористого бензила с аскорбиновой кислотой [5] сделало возможным расшифровку его структуры. Кисс и Ньюком в 1966 г. показали, что при конденсации 3-оксиметилиндола с аскорбиновой кислотой образуется преимущественно аскорбиген А, идентичный природному аскорбигену, и с выходом 1—2% его 2-изомера — аскорбиген Б; аскорбигену А была приписана структура 2-С-[индолил-3) метил]-β-*L*-трео-*L*-глицеро-3-гексулофуранозоно-1,4-лактона, а аскорбигену Б — 2-С-[индолил-3) метил]-β-*L*-трео-*D*-глицеро-3-гексулофуранозоно-1,4-лактона [6].

Аскорбиген и родственные соединения представляют интерес как гетероарилсодержащие производные моносахаридов, потенциально способные воздействовать на обмен аскорбиновой кислоты или на углеводный или нуклеиновый обмен. Кроме того, эти соединения могут оказаться источником синтонов для получения углеводсодержащих соединений нового типа. Недавно в капусте обнаружено 4-метоксипроизводное глюкобрассицина [7], что позволяет предположить существование 4'-метоксиаскорбигена. Изучение аскорбигенов с различными заместителями в индольном кольце поможет понять биологическую роль этих соединений.

Целью настоящей работы было изучение свойств аскорбигена и его индолзамещенных аналогов. Кроме того, в связи с данными о противоопухолевой активности аскорбиновой кислоты [8] было интересно сопоставить противоопухолевую активность в эксперименте на животных аскорбиновой кислоты, аскорбигена и его аналогов.

В качестве исходных веществ мы использовали 3-оксиметилиндол, 1-метил-3-оксиметилиндол и 5-бром-3-оксиметилиндол, полученные восстановлением с помощью NaBH₄ соответствующих 3-индолальдегидов [9—11]. 1'-Метиласкорбиген (Iб) и 5'-бромаскорбиген (Iв) были получены по методу, описанному для аскорбигена (Iа) (см. табл. 1).

Выход и свойства полученных соединений

Соединение	Выход, %	[α] _D ²⁰ (с, растворитель)	Эмпирическая формула	M+	ИК, ν , см ⁻¹	УФ (EtOH)		КД (EtOH)		F _f (система)	
						λ_{\max} , нм	ϵ	$\lambda_{\text{экстр}}$, нм	$\Delta\epsilon$	на силикагеле	на силифоле
(Ia)	55	+11,0 (2,0, этанол)	C ₁₅ H ₁₅ NO ₆	305	1790	220	31 500	220	-9,50	0,31 (Б)	0,25 (А)
						274пл	5 100	232	+4,90		
						281	5 500	270	+0,70		
(Ib)	50	-3,0 (1,3, этилацетат); +9,8 (2,0, этанол)	C ₁₆ H ₁₇ NO ₆	319	1790	222	33 000	221	-7,60	0,17 (А)	0,37 (А)
						283пл	5 400	234	+3,80		
						288	5 800	294	+0,40		
						296пл	5 000				
(Iв)	52	+10,8 (2,0, этанол)	C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₆	383 385	1787	226	33 000	222	-7,20	0,27 (А)	
						285пл	4 800	236	+4,90		
						290	5 000	287	+0,55		
						299пл	3 800				
(IIa)	22	+28,5 (1,0, хлороформ)	C ₁₉ H ₁₉ NO ₈	389	1802, 1736	219	27 500	217	-4,88	0,28 (З) **	0,1 (З)
						273пл	4 800	232	+2,36		
						281	5 000	274	+0,52		
						289	4 400				
(IIб)	15	+15,2 (1,0, хлороформ)	C ₂₀ H ₂₁ NO ₈	403	1810, 1746	222	28 500	221	-1,68	0,12 (И) *	
						280пл	4 900	233	+0,84		
						287	5 200	294-296	+0,34		
						297пл	4 400				
(IIIa)	33	-3,5 (1,0, хлороформ)	C ₃₁ H ₂₁ NO ₉	431	1803, 1746	218	31 000	217	-4,92	0,39 (З) **	0,21 (З)
						274	6 200	232-236	+1,72		
						282	6 200	269	+1,24		
						290	5 500				

Таблица I (продолжение)

Соединение	Выход, %	[α] _D ²⁰ (с, растворитель)	Эмпирическая формула	M ⁺	ИК, ν , см ⁻¹	УФ (ЕЮН)		КД (ЕЮН)		F _f (система)	
						$\lambda_{\text{макс}}$, мμ	ϵ	$\lambda_{\text{экстр}}$, мμ	$\Delta\epsilon$	на сплинкагле	на сиклуфоле
(IIIб)	20	-8,0 (1,0, хлороформ)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₉	445	1801, 1750	223	31 000	222	-4,40	0,24(И) *	
						282пл	5 000	238	+2,52		
						290	5 400	265-270пл	+1,20		
(IIIв)	15	+32,0 (1,0, метанол)	C ₂₁ H ₂₀ BrNO ₉	510	1802, 1755	224	31 500	221	-5,68	0,29(К)	0,32(К)
						282пл	5 000	238	+2,64		
						289	5 200	270пл	+0,60		
						298пл	4 400				
(IIIг)	14	+9,2 (1,0, этилацетат)	C ₂₃ H ₂₂ BrNO ₁₀	551 553	1804, 1717, 1752	224	16 700	212	+2,00	0,38(К)	0,37(К)
						245	17 600	232	+3,56		
						270пл	7 400	288пл	+0,41		
						288пл	4 900	291	+0,48		
						296	5 600	303	+0,52		
						306	5 000				
(IVа)	38	-20,0 (1,0, хлороформ)	C ₁₉ H ₁₇ NO ₇	371	1827, 1744, 1680	246	33 000	210	-10,68	0,61(З) **	0,5(З)
						260	9 200	238	+5,23		
						286пл	4 400	269	+4,83		
						363пл	560	297	-0,32		
						459	400	319	+0,09		
								361	-1,15		
(IVб)	31	-19,0 (1,0, хлороформ)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₇	385	1829, 1747, 1682	219	36 000	218	-6,54	0,6(И) *	
						259	9 400	239-241	+5,16		
						296пл	4 200	270	+3,76		
						363пл	530	290пл	+0,88		
		457	375	319	+0,29	367	-0,99				

Таблица I (продолжение)

Соединение	Выход, %	$[\alpha]_D^{20}$ (с. растворитель)	Эмпирическая формула	M ⁺	ИК, ν , см ⁻¹	УФ (EtOH)		КД (EtOH)		R _f (система)	
						λ_{\max} , нм	ϵ	$\lambda_{\text{экстр.}}^{\text{нм}}$	$\Delta\epsilon$	на силикагеле	на силифоле
(IVb)	23	-13,1 (1,0, метанол)	C ₂₁ H ₁₈ BrNO ₈	491 493	1835, 1748 1720, 1680	205 245	25 600 25 200	210 246 266	-4,52 +2,88 +3,24	0,58 (K) ***	0,53 (K)
(VIa)	59	+15,5 (1,0, метанол)	C ₁₆ H ₁₇ NO ₆	319	1782	274пл 297 306 360пл	9 600 5 700 5 300 500	345	-0,54	0,36 (Г)	0,36 (B)
(VIb)	52	+9,7 (1,0, метанол)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₆	333	1780	222 383пл 288 298пл	34 500 5 600 6 000 4 800	220 234 294	-7,80 +5,30 +0,55	0,62 (Д)	0,74 (Д)
(VIIa)	54	+14,5 (1,0, метанол)	C ₁₆ H ₁₆ BrNO ₆	397 399	1783	225 284пл 290 299	35 000 5 000 5 400 4 200	223 236 269пл	-7,70 +6,20 +0,70	0,52 (A)	0,52 (A)
(VIIa)	93	+38,0 (1,0, метанол)	C ₁₈ H ₁₉ NO ₇	361	1790, 1730	219 276пл 281 290	35 000 5 800 6 200 5 400	217 230 257пл	-10,00 +6,30 +0,80	0,21 (E)	0,36 (E)
(VIIIb)	91	+33,3 (1,0, метанол)	C ₁₈ H ₁₈ BrNO ₇	439 441	1792, 1746	225 284пл 290 300	35 000 5 200 5 600 4 300	220 236 271пл	-7,20 +5,60 +0,70	0,42 (Ж)	0,42 (Ж)

Таблица 1 (окончание)

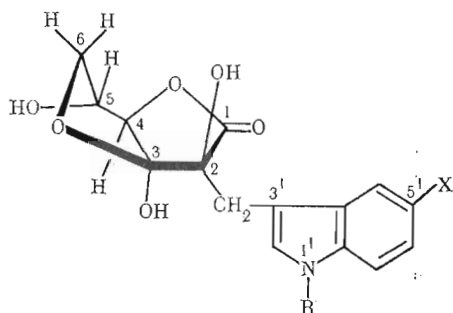
Соединение	Выход, %	[α] _D ²⁰ (с, растворитель)	Эмпирическая формула	M+	ИК, ν, см ⁻¹	УФ (EtOH)		КД (EtOH)		R _f (система)	
						λ _{макс} , нм	ε	λ _{экстр} , нм	Δε	на силикагеле	на силуфоле
(VIIIa)	40	+15,5 (1,0, метанол)	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₆	322	1655	223	26 000	218	+6,30	0,15 (A)	
						280пл	4 200	229	-2,00		
						284	4 500	241	+0,26		
						292	3 900	264	-0,49		
(VIIIб)	94	+17,7 (1,0, метанол)	C ₁₅ H ₁₇ BrN ₂ O ₆	400 402	1670	228	32 500	218	+7,20	0,18 (A)	
						287пл	4 800	233	-3,28		
						292	5 200	271	-0,12		
						301	4 100	293	-0,06		
(IXa)	66	-26,5 (1,0, метанол)	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₉	448	1750, 1730пл, 1680	220	36 500	212	+2,44	0,28 (B)	0,17 (B)
						276пл	6 300	225	-3,32		
						281	6 800	260	+0,92		
						289	5 700	288пл	-1,72		
(IXб)	100	-15,9 (2,0, метанол)	C ₂₁ H ₂₂ BrN ₂ O ₉	525 527	1740, 1730пл, 1686	226	35 500	212	+3,32	0,48 (Ж)	
						282пл	5 800	228	-3,20		
						289	6 000	259	+1,40		
						298пл	4 700	296пл	-2,74		
							302	-3,28			

* После трехкратного проявления;

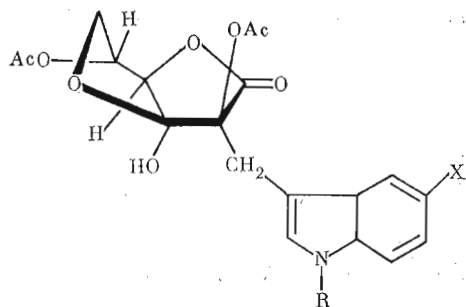
** после пятикратного проявления;

*** после четырехкратного проявления.

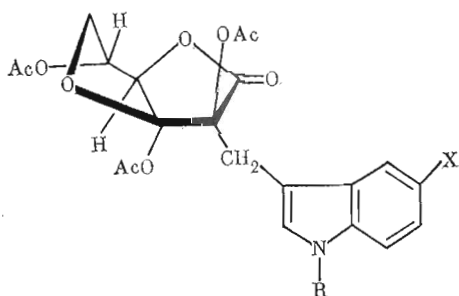
Спектры ^1H -ЯМР аскорбиненов (Ia – в) (табл. 2) очень близки и подтверждают бициклическую структуру, предложенную ранее для аскорбинена [6]. Спектры удается легко анализировать с помощью правил первого порядка: протон 4-Н представлен несколько уширенным синглетом; остальные три протона (5-Н, 6а-Н и 6б-Н) образуют классическую систему АМХ. Ориентация протонов 4-Н и 5-Н в аскорбинене и его производных аналогична взаимной ориентации этих протонов в 3,6-ангидро-5-хлор-дезоксид-*L*-идофуранозе, где также $J_{45} \approx 0$ [12], а соответствующий двугранный угол близок 90° .



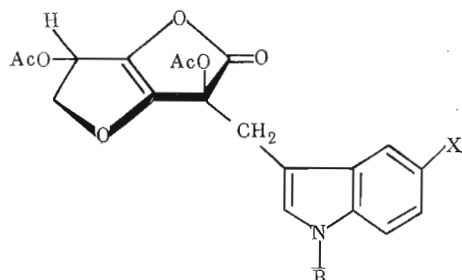
(Ia) $R=X=H$
 (Ib) $R=Me, X=H$
 (Iв) $R=H, X=Br$



(IIa) $R=X=H$
 (IIb) $R=Me, X=H$



(IIIa) $R=X=H$
 (IIIб) $R=Me, X=H$
 (IIIв) $R=H, X=Br$
 (IIIг) $R=Ac, X=Br$



(IVa) $R=X=H$
 (IVб) $R=Me, X=H$
 (IVв) $R=Ac, X=Br$

Спектры ^{13}C -ЯМР аскорбинена (Ia) и его производных ранее не изучались. Отнесение сигналов в спектрах сделано нами после сопоставления со спектром 3-оксиметилндола, а также с учетом значений $^1J_{\text{CH}}$, полученных из спектров ^{13}C -ЯМР без развязки от протонов (табл. 3). Это отнесение легло в основу расшифровки спектров моноциклических и ациклических производных аскорбинена. Среди сигналов углеводного фрагмента молекулы наиболее слабopольными являются сигналы карбонильного C-1 и затем ацетального C-3, сигналы C-2, C-4, C-5 и C-6 имеют близкие значения химических сдвигов.

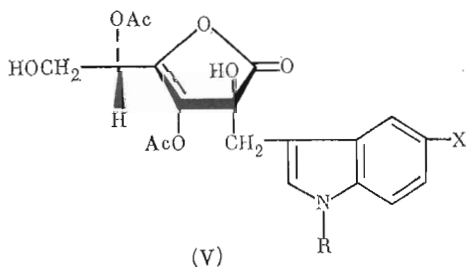
В ИК-спектрах аскорбиненов наблюдается интенсивная полоса при 1790 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ в пятичленном лактонном кольце; УФ-спектры совпадают с УФ-спектрами соответствующих ндолов.

При ацетилировании аскорбиненов (I) уксусным ангидридом в пиридине были получены ацетильные производные трех типов (II)–(IV), которые были выделены тонкослойной хроматографией на силикагеле. Соединения типа (II) и (III) сохраняют структуру и конформационные особенности аскорбинена, а соединения типа (IV) содержат ненасыщенное лактонное кольцо. Из аскорбинена (Ia) синтезированы (IIa), (IIIa) и (IVa) с выходами 22, 33 и 38% соответственно, из аналога (Iб) – соеди-

нения (IIб), (IIIб) и (IVб) с выходами 15, 20 и 30% соответственно. Из аналога (Iв) помимо три-О-ацетата (IIIв) (15%) было получено вещество, в котором был также ацетилован атом азота индольного кольца (IIIг) (14%); в ди-О-ацетате (IVв), образованном из аналога (Iв), также был ацетилован атом азота индола (выход 23%).

По данным спектров ^1H -ЯМР (табл. 2), диацетаты (IIа и IIб) сохраняют конформацию исходных аскорбиенов (Iа или Iб), что следует из близких значений вицинальных констант в этих соединениях. Одна из О-ацетильных групп, очевидно, находится в положении 5, но на основании данных ^1H -ЯМР трудно сделать вывод о положении второй ацетильной группы в молекуле. Три-О-ацетатам (IIIа — в) и N-ацетильному производному (IIIг) также может быть приписана бициклическая структура аскорбиена с небольшими конформационными изменениями: следует отметить в этих соединениях небольшое увеличение вицинальных констант $J_{4,5}$, $J_{5,6a}$ и $J_{5,6b}$ по сравнению с соединениями (I) или (II). Химические сдвиги сигналов ^{13}C -атомов углеводной части молекулы в спектрах ^{13}C -ЯМР ди-О-ацетата (IIб) и три-О-ацетата (IIIб) аналогичны их сдвигам в спектрах исходных соединений (Iа — в), что также свидетельствует о стереохимической близости этих соединений (табл. 3). ИК-спектры три-О-ацетатов (III) показывают, что ацетилирование 2-ОН-группы приводит к повышению частоты колебаний ν_{CO} лактона до 1800 см^{-1} (табл. 1). В диацетатах (IIа) и (IIб) ν_{CO} составляет соответственно 1802 и 1810 см^{-1} , и можно предположить, что оба этих диацетильных производных содержат О-ацетильную группу в α -положении к карбонилу, т. е. являются 2-О-ацетилпроизводными.

Наиболее интересная особенность реакции ацетилирования — образование непредельных лактонов типа (IV), которые образуются, по-видимому, при распаде пер-О-ацетильных производных аскорбиена типа (III). Протонные спектры ди-О-ацетатов (IVа) и (IVб) и 1'-ацетилпроизводного (IVв) существенно отличаются от спектров исходных аскорбиенов. В них отсутствует сигнал, соответствующий протону 4-Н, протон 5-Н представлен триплетом или дублетом дублетов, наблюдается уменьшение различия химических сдвигов 6а-Н и 6б-Н ($\Delta\delta$ для (IIIа) 0,33 м.д., для (IVа) 0,05 м.д.) и увеличение геминальной константы $J_{6a,6b}$. На основании этих данных можно предположить, что соединения типа (IV) содержат двойную связь между атомами 3 и 4 в лактонном фрагменте. Наличие двойной связи в соединениях (IVа) и (IVб) подтверждается и данными спектров ^{13}C -ЯМР (табл. 3). Сигналы атомов 3-С и 4-С лактонного кольца в этих соединениях смещены в слабое поле и находятся в области, характерной для олефиновых углеродов. Из данных спектроскопии ЯМР нельзя было исключить возможности одновременного раскрытия фуранозного цикла и сделать выбор между структурой типа (IV) и возможной структурой (V). Однако отсутствие полос поглощения, соответствующих НО-группе в ИК-спектрах в соединениях (IVб) и (IVв), позволяет сделать однозначный вывод в пользу структур (IV), а не (V). Частота колебаний карбонила у этих соединений повышается до 1830 см^{-1} . Слабая полоса амидного карбонила N-ацетильной группы (около 1720 см^{-1}) отмечена в спектрах соединений (IIIг) и (IVв), содержащих N-ацилиндольную группу. Для всех О-ацетильных производных характерна также полоса сложного эфира карбонила, расположенная около 1745 см^{-1} , интенсивность которой увеличивается с ростом числа О-ацетильных групп в молекуле.



Данные спектров ¹H-ЯМР аскорбиена и его производных (δ, м. д.; J, Гц)

Соединение	Протоны индольного цикла							Протоны остатка аскорбиновой кислоты				CH ₂	N-CH ₃	O-CH ₃	O-Ac	KCCB				Растворитель
	2-H	4-H	5-H	6-H	7-H	4-H	5-H	6a-H	6b-H	J _{4,5}	J _{5,6a}					J _{5,6b}	J _{6a,6b}	KCCB		
																		J _{6a,6b}	J _{6a,6b}	
(Ia)	7,75	7,48	7,10-7,22		8,19	4,75	4,64	4,43	4,26	4,03	-	-	-	0	3,6	5,9	9,0	C ₅ D ₅ N		
(Iб)	7,36		7,10-7,30		8,10	4,72	4,65	4,42	4,28	3,87	-	-	-	0	3,7	5,9	9,2	C ₅ D ₅ N		
(Iв)	7,73	7,34	-	7,34	8,38	4,79	4,69	4,45	4,30	3,89	3,38	-	-	0	3,9	6,0	9,3	C ₅ D ₅ N		
(Iа)	7,19	7,05	6,96	7,22	7,61	3,78	4,19	3,98	4,10	3,36	-	-	-	0	3,2	5,6	9,6	CD ₃ OD		
(Iб)	7,09	7,27	7,00	7,12	7,61	3,84	4,20	3,99	4,11	3,22	3,73	-	-	0	3,4	5,6	9,8	CD ₃ OD		
(Iв)	7,20	7,76	-	7,14	7,23	3,81	4,23	4,00	4,13	3,21	-	-	-	0	3,4	5,8	9,7	CD ₃ OD		
(VIa)	7,69	7,56	7,22-7,32		8,18	4,63	4,63	4,24	4,37	3,86	-	-	-	0	4,1	6,1	9,2	C ₅ D ₅ N		
(VIб)	7,10-7,30	7,10-7,30			8,09	4,59	4,61	4,20	4,33	3,74	3,41	-	-	0	4,1	6,2	9,3	C ₅ D ₅ N		
(VIв)	7,17	7,71	-	7,15	7,24	3,78	4,18-4,28	3,86	4,18-4,28	3,30	-	-	-	0			9,0	CD ₃ OD		
(VIIa)*	7,16	7,08-8,20			7,23	4,56	5,14	3,99	4,43	3,72	-	-	-	0	4,6	6,6	10,0	C ₅ D ₅ N		
(VIIв)		7,72	-	7,15		3,99	5,02	3,91	4,48	3,29	-	-	-	0	4,4	6,5	10,1	CD ₃ OD		
(IIa)*	7,00-7,44	7,52	7,00-7,44			4,38	5,18	4,03	4,48	3,18	NH 8,64	-	-	0	3,6	6,0	10,8	CDCl ₃		
(IIб)	6,99	7,48	7,18	7,09	7,25	4,36	5,21	4,07	4,54	3,16	3,75	-	-	0	3,6	5,9	10,4	CDCl ₃		
(IIIa)	7,13	7,63	7,19	7,14	7,36	4,81	5,37	4,11	4,44	3,50	NH 8,28	-	-	2,2	4,6	6,4	9,3	CDCl ₃		
(IIIб)	6,99	7,57	7,17	7,07	7,24	4,79	5,36	4,09	4,44	3,44	3,74	-	-	1,8	4,8	7,0	9,5	CDCl ₃		
										3,42								1,86		

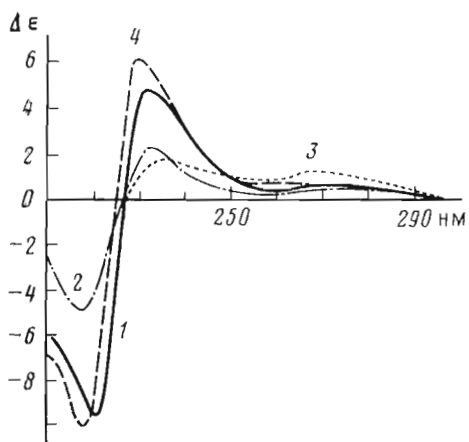
Таблица 2 (окончание)

Соединение	Протоны индольного цикла						Протоны остатка аскорбиновой кислоты				CH ₂	N-CH ₃	O-CH ₃	O-Ac	КССВ				Растворитель		
	2-Н	4-Н	5-Н	6-Н	7-Н	4-Н	5-Н	6a-Н	6b-Н	J _{4,5}					J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a,6b}				
(IIIb)	7,08	7,75	—	7,23	7,23	4,83	5,36	4,13	4,43	3,41	NH 8,60	—	2,16 2,08 1,98	—	—	—	1,8	4,7	6,9	9,0	CDCl ₃
(IIIr)	7,32	4,74	—	7,44	8,31	5,11	5,42	4,15	4,46	3,37 3,28	N-Ac 2,60	—	2,15 2,11 1,94	—	—	—	2,1	5,2	7,6	8,8	CDCl ₃
(IVa)	7,01	7,47	7,16	7,09	7,29	—	5,52	4,45	4,40	3,60 3,53	NH 8,26	—	2,19 1,96	—	—	—	—	6,2	6,2	14,5	CDCl ₃
(IVb)	6,88	7,45	7,19	7,09	7,24	—	5,55	4,50	4,40	3,57 3,50	3,72	—	2,17 1,94	—	—	—	—	4,8	6,4	14,5	CDCl ₃
(IVb)	7,27	7,60	—	7,44	8,28	—	5,76	4,58	4,68	3,37	N-Ac 2,60	—	2,19 2,00	—	—	—	—	5,7	7,0	13,9	CDCl ₃
(VIIIa)	7,66	7,54	7,25	7,19	8,20	5,27	4,93	4,20	4,42	4,20	—	—	—	—	—	—	4,9	4,9	6,0	8,5	C ₃ D ₃ N
(VIIIb)	7,12	7,80	—	7,10	7,19	4,34	4,25	3,61	4,08	3,99 3,43	—	—	—	—	—	—	4,5	4,3	5,7	8,7	CD ₃ OD
(IXa)	7,12	7,65	7,17	7,12	7,33	5,87	5,71	4,23	4,23	3,17 3,50 3,31	—	—	2,15 2,03	—	—	—	2,1	6,5	6,5	6,5	CDCl ₃
(IXa)	—	6,88-8,20	—	—	—	6,48	6,23	4,42	4,42	3,89	—	—	1,99 1,96 1,81	—	—	—	2,8	6,4	6,2	—	C ₃ D ₃ N
(IXb)	7,10- 7,35*	7,76	—	7,10-7,35*	—	5,87	5,72	4,24	4,24	3,45 3,21	—	—	2,17 2,06	—	—	—	2,1	6,5	6,5	6,5	CDCl ₃
(IXb)	7,45	7,76	—	7,12	7,20	5,95	5,73	4,26	4,16	3,44 3,28	—	—	2,00 2,13 2,01	—	—	—	2,7	5,9	6,7	11,1	CD ₃ OD

* Спектр получен на приборе JNM-MH-100 (Токио, Япония).

Химические сдвиги ¹³С-атомов углерода аскорбинена и его производных (δ, м. д.)

Соединение	Индольное кольцо											Остаток аскорбиновой кислоты						CH ₂	N-CH ₃	O-CH ₃	O-As		Растворитель			
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₃	CO										
	3-Оксидиметил-индол (Ia)	122,97	116,22	119,90	122,41	119,00	111,25	126,52	136,50												57,24	—	—			CDCl ₃
(Iб)	127,55	107,22	118,95	121,25	118,85	110,96	125,15	135,74	176,64	79,25	106,12	73,85	85,89	74,75							29,90	—	—			CDCl ₃ : CD ₃ OD, 3:1
(Iв)	129,60	107,30	119,10	121,25	118,90	108,95	128,15	136,49	176,45	79,15	105,20	73,80	85,75	74,85							29,80	32,30	—			CDCl ₃ : CD ₃ OD, 3:1
(Iв)	126,30	112,06	121,35	105,92	124,00	112,41	129,34	134,44	176,54	79,10	107,12	73,80	86,14	74,65							29,80	—	—			CDCl ₃ : CD ₃ OD, 3:1
(Iв)	128,48	113,33	122,97	107,87	125,30	113,95	131,25	136,46	178,68	80,93	108,85	75,72	88,54	75,80							31,66	—	—			CD ₂ OD
(VIв)	128,02	113,19	122,74	107,63	125,41	113,78	130,94	136,28	177,97	81,36	111,09	75,54	88,70	76,19							31,58	—	51,37			CD ₂ OD
(IIб)	129,14	111,61	119,35	121,85	118,65	109,46	128,10	136,69	172,20	79,10	104,82	74,95	84,10	75,25							31,50	32,82	—			CDCl ₃
(IIIб)	128,54	109,46	119,05	121,80	119,05	109,26	128,14	136,49	170,85	81,15	105,02	76,00	87,74	77,95							29,15	32,75	—			CDCl ₃
(IVа)	124,90	111,09	120,10	122,48	118,40	107,52	126,82	135,87	170,20	103,22	144,83	112,96	77,75	75,38							29,15	—	—			CDCl ₃
(IVб)	129,34	109,21	119,70	122,05	118,55	107,42	127,44	136,74	170,20	101,57	144,93	112,86	77,65	75,40							29,15	32,70	—			CDCl ₃
(IXа)	124,40	107,28	119,40	121,80	119,40	111,16	128,05	135,84	170,75	83,79	204,51	73,90	68,61	61,76							36,39	—	—			CDCl ₃
(IXб)	125,97	112,91	122,11	107,51	124,93	113,03	130,15	134,87	171,44	83,94	205,07	74,12	68,85	61,97							36,75	—	—			CDCl ₃



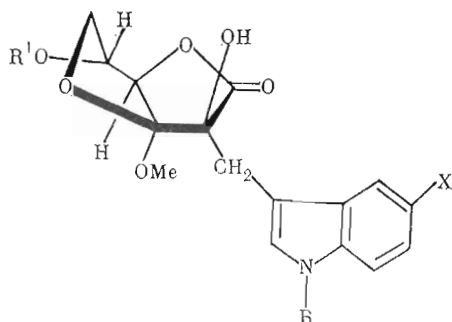
Спектры КД (в 96%-ном этаноле): 1 — аскорбигена (Ia); 2 — ди-О-ацетата аскорбигена (IIa); 3 — три-О-ацетата аскорбигена (IIIa); 4 — ацетата метилгликозида аскорбигена (VIIa)

(рисунок). Малоинтенсивная полоса при 270 нм имеет слабовыраженную колебательную структуру. Полосы дихроичного поглощения при 220 и 270 нм, очевидно, отвечают индольному хромофору. В положительный эффект Коттона при 232–236 нм вносит вклад как индольный хромофор, так и (в меньшей мере) $n\pi^*$ -переход 1,4-лактоинного хромофора. В УФ-спектре эта полоса из-за ее малой интенсивности не видна. Таким образом, характер спектров КД рассматриваемых соединений определяется главным образом хиральностью центра 2, близко расположенного к индольному хромофору. Действительно, ацетилирование (а также метилирование) по 3-ОН- и 5-ОН-группам не приводит к значительному изменению спектров КД. В случае же ацетилирования по 2-ОН-группе наблюдается в среднем двукратное ослабление интенсивности эффектов Коттона при 220 и 232–236 нм (соединения (IIIa–в)) (рисунок). Близость спектров КД ди-О-ацетатов (IIa) и (IIб) и 2,3,5-три-О-ацетатов (IIIa) и (IIIв) (рисунок) и их отличие (по интенсивности) от спектров КД соединений со свободной гидроксильной группой в положении 2 дают дополнительные аргументы в пользу того, что в соединениях (IIa, б) одна из ацетильных групп находится в положении 2. Спектры КД соединений (IIIг) и (IVв) больше похожи на спектры КД соответствующих неацетилированных производных, чем УФ-спектры, вероятно, из-за удаленности индольного хромофора от хиральных центров (табл. 1).

Обработка аскорбигенов (I) метанольным хлористым водородом по методу, описанному для аскорбигена (Ia) [6], привела к кристаллическим 3-О-метилгликозидам (VI). При их ацетилировании образовались 5-О-ацетилпроизводные (VII), сохранявшие подобно ди-О-ацетатам (II) бициклическую структуру и конформационные особенности аскорбигенов и их 3-О-метилгликозидов, о чем свидетельствуют значения J_{NH} в спектрах $^1\text{H-NMR}$ (табл. 2) и характер спектра $^{13}\text{C-NMR}$ соединения (VIв) в области углеводных углеродов. У моно-О-ацетилпроизводных (VIIa) и (VIIб) по сравнению с исходными метилгликозидами (VIa) и (VIв) в спектрах $^1\text{H-NMR}$ более всего изменен химический сдвиг протонов в положении 5, что подтверждает положение ацетильной группы при этом атоме. Как и в других случаях, когда в α -положении пятичленного лактоинного цикла НО-группа не замещена, ν_{CO} лактона в ИК-спектрах соединений (VIa–в) и (VIIa, б) находится при 1790 см^{-1} (табл. 1). Интенсивность эффектов Коттона в спектрах КД соединений (VIб), (VIв), (VIIa) и (VIIб) также соответствует представлению о том, что 2-ОН-группа в этих производных свободна.

УФ-спектры ацетилированных производных (IIa, б) и (IIIa–в) совпадают с УФ-спектрами соответствующих индолов. УФ-спектры N-ацетильных производных аскорбигенов (IIIг) и (IVв) существенно отличаются от УФ-спектров соответствующих 5'-бром и 1'-метил-производных вследствие того, что ацетилирование по атому азота изменяет электронную структуру индольного хромофора: p -орбиталь карбонила включается в единую π -электронную систему индола.

Производные аскорбигена, содержащие бициклический углеводный остаток, имеют спектры КД с одним отрицательным эффектом Коттона при 220 нм и двумя положительными при 232–236 нм (сильный) и 270 нм (слабый)



(VIa) R=X=R'=H

(VIб) R=CH₃, X=R'=H

(VIв) R=R'=H, X=Br

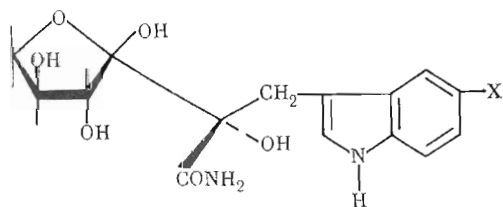
(VIIa) R=X=H, R'=Ac

(VIIб) R=H, R'=Ac, X=Br

Лактонный цикл аскорбиенов (Ia) или (Iв) раскрывается при действии метанольного аммиака с образованием 2-С[(индолил-3)метил]-β-*L*-трео-*L*-глицеро-3-гексулофуранозоамида (VIIIa) или соответствующего 5'-бромпроизводного (VIIIб).

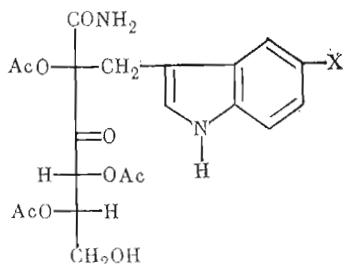
Образование амидов, приводящее к размыканию лактонного кольца, не затрагивает фуранозного цикла, хотя очевидно, что конформация его значительно меняется. Так, в спектрах ¹H-ЯМР амидов (VIIIa) и (VIIIб) протон 4-Н представлен уже дублетом, а не синглетом, как в бициклах (I); усложняется сигнал 5-Н (секстет), в то время как сигналы 6а-Н и 6б-Н остаются дублетами дублетов, что свидетельствует в пользу сохранения пятичленной циклической структуры. Появление свободной 4-ОН-группы в амидах (VIIIa) и (VIIIб) приводит к слабopольному сдвигу протона 4-Н по сравнению с аскорбиенами (I) (Δδ 0,5 м.д.).

При ацетилировании амидов аскорбиенов (VIIIa) и (VIIIб) раскрывается фуранозное кольцо и образуются 2,4,5-три-О-ацетил-2-С-[(индолил-3)метил]-*L*-трео-*L*-глицеро-3-гексулозонамиды (IXa) или (IXв), содержащие, по данным ЯМР, по три ацетильные группы. Поскольку сигналы протонов 4-Н и 5-Н претерпевают в этих соединениях значительный слабopольный сдвиг (Δδ 1,5–2,5 м.д.), а химические сдвиги 6а-Н и 6б-Н практически не изменяются, можно сделать вывод, что ацетильные группы блокируют гидроксилы в положениях 2, 4 и 5 (табл. 2).



(VIIIa) X = H

(VIIIб) X = Br



(IXa) X = H

(IXб) X = Br

По-видимому, раскрытие фуранозного кольца происходит при обработке реакционной смеси после завершения процесса ацетилирования, поскольку первичная оксигруппа остается незамещенной. Ациклическая структура для соединений (IX) подтверждается данными спектров ¹³C-ЯМР, где наряду с сигналами при 170,45; 170,23 и 169,95 м.д., относящимися к карбонильным группам ацетильных остатков, присутствуют еще два сигнала при 170,75 и 204,51 м.д., отвечающих углеродам групп CONH₂ и 3-C=O соответственно (табл. 3). Химические сдвиги атомов 4-С, 5-С и 6-С близки сдвигам соответствующих атомов углерода аскорбиновой кислоты [13].

Торможение роста опухолей 1'-метиласкорбиеном (Iб), %
На 1-7-й день после курса лечения

Разовая доза *, мг/кг	Ca-755	АКАТОЛ	С-37	LLC
75	82-73		63-52	74-76
50	84-79	54-+13		

* Препарат вводился ежедневно в течение 5 дней.

В ИК-спектрах соединений (VIII) и (IX) наблюдается интенсивная полоса поглощения амидного карбонила ($1655-1680 \text{ см}^{-1}$). УФ-спектры соответствующих бициклических (I), моноциклических (VIII) и ациклических (IX) производных практически совпадают, спектры КД, напротив, резко различаются. Соединения (VIIIa) и (VIIIб) имеют положительный эффект Коттона при 218 нм (индольный хромофор), отрицательный эффект Коттона при 230 нм ($n\pi^*$ -переход амидного хромофора [14]) и очень слабый отрицательный эффект Коттона при 270-300 нм (обнаруживается на пределе чувствительности прибора при толщине кюветы 2 см и концентрации $1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; имеет выраженную колебательную структуру), соответствующий также индольному хромофору. Размыкание последнего цикла в углеводном остатке с образованием ациклических структур (IXa, в) приводит к появлению двух положительных эффектов Коттона около 212 и 260 нм (индольный хромофор), а также двух отрицательных: при 228 нм ($n\pi^*$ -переход амидного хромофора) и 303 нм ($n\pi^*$ -переход карбонила) (табл. 1).

В масс-спектрах всех изученных соединений имеются пики молекулярных ионов, составляющие 5-10% от наиболее интенсивного пика, обычно соответствующего индолилметильному (скатильному) иону (табл. 1) [15], а в некоторых соединениях (например, (Ia)) наиболее интенсивным является пик, соответствующий остатку индола (m/z 116). У всех бромпроизводных пики фрагментов, содержащих бром, имеют характерное изотопное распределение.

В связи с данными о подавлении аскорбиновой кислотой развития опухолевых заболеваний [8] нами была изучена противоопухолевая активность аскорбиновой кислоты, аскорбигена (Ia), 1'-метиласкорбиена (Iб), 5'-бромаскорбиена (Iв), а также 3-оксиметилиндола и 1-метил-3-оксиметилиндола на мышцах линий С₅₇BL/6, BALB/c и SHK с привитыми экспериментальными опухолями молочной железы Ca-755, карциномой легкого LLC, аденокарциномой толстой кишки АКАТОЛ, саркомой-37 и гематоцитобластомом La.

Таблица 5

Зависимость противоопухолевого эффекта 1'-метиласкорбиена (Iб) и аскорбиновой кислоты от величины дозы и срока начала лечения мышей после прививки им Ca-755 *

Начало лечения (сутки после перевивки опухоли)	1'-Метиласкорбиен (Iб)			Аскорбиновая кислота		
	Доза **, мг/кг	Ca-755	LLC	Доза **, мг/кг	Ca-755	АКАТОЛ
2	75	82	74	100	27	53
	50	84	17	75	20	50
	37,5	—	55	50	8	67
	25	7		25	52	—
3	75	61		100	36	
	50	41		50	32	
	25	51		25	41	
4	75	56		100	24	
	50	46		50	27	
	25	55		25	50	

* Торможение роста опухоли (%) на 1-й день после прекращения лечения.

** Препараты вводились ежедневно в течение 5 дней.

Аскорбилены (Ia) и (Iв), а также оксиметилиндолы не проявили противоопухолевой активности. Аскорбиновая кислота вызвала слабый пограничный ингибирующий эффект на рост опухолей Ca-755 и АКАТОЛ. 1'-Метиласкорбиген (Iб) оказался неактивным в отношении лейкоза La, но вызвал выраженное кратковременное торможение роста солидных опухолей (табл. 4). В отличие от аскорбиновой кислоты, эффект которой в пределах изученных доз повышался со снижением доз, ингибирующее действие метиласкорбигена (Iб) повышалось с увеличением дозы. Оно было более выраженным при раннем начале лечения животных после перевивки опухоли, т. е. на фоне более высокого пролиферативного пула. Нельзя исключить возможность того, что аскорбиген (Iб) обладает циклозависимым цитотоксическим действием. Однако при его применении в дозах, в 2—3 раза меньших, чем максимально переносимая, также наблюдалось торможение роста опухолей, которое по величине было сопоставимо с действием аскорбиновой кислоты (табл. 5).

Экспериментальная часть

Для ТСХ использовали силуфол UV-254, для препаративной хроматографии — силикагель ЛСЛ 5/40 μ (Сhemarol, ЧССР). Хроматографировали на пластинках (20×20 см) с толщиной незакрепленного слоя силикагеля 1 или 2 мм. Для обнаружения веществ хроматограммы просматривали в УФ-свете или опрыскивали (силуфол) реактивом Эрлиха. Использовали следующие системы растворителей: хлороформ — метанол, 22:3 (А), 9:2 (Б), 10:1 (В), 8:1 (Г), 20:1 (Е), 22:1,5 (Ж), хлороформ — ацетон, 1:2 (Д), хлороформ — этилацетат, 28:1 (З), бензол — этилацетат, 20:1 (И) и хлороформ (К). Свойства полученных соединений приведены в табл. 1. Для соединений (Ia—в), (VIa—в) и (VIIIa) был выполнен элементный анализ и получено хорошее совпадение найденных и вычисленных величин содержания С, Н, N и Br. Масс-спектры электронного удара низкого разрешения записывали на масс-спектрометре MAT-311A (Varian, ФРГ) методом прямого ввода при следующих условиях: энергия ионизирующих электронов 70 эВ, ток эмиссии катода 1 мА, ускоряющее напряжение 3 кВ*. Спектры ¹H-ЯМР получены на приборе Bruker-WH-360 с рабочей частотой 360 МГц, внутренний стандарт — тетраметилсилан. Сигналы отнесены с помощью двойного резонанса. Спектры ¹³C-ЯМР измерены на рабочей частоте 90,52 МГц с использованием 60-градусного импульса; задержка между импульсами 3 или 5 с; ширина спектра 18 КГц; объем памяти 8 или 16 К, внутренний стандарт — тетраметилсилан. ИК-спектры снимали на приборе Perkin — Elmer IR-283, УФ-спектры — на приборе Spekdord UV VIS (ГДР) в растворе с концентрацией $1 \cdot 10^{-4}$ М в кварцевых кюветах толщиной 5 мм. Длинноволновую область (300—400 нм) УФ-спектров соединений (VIa—в) измеряли в кюветах толщиной 4 см. Спектры КД получали на дихрографе Roussel-Jouan, Mark III (Jobin Ivon, Франция) с использованием тех же растворов, что и для УФ-спектроскопии. Длинноволновую область спектров КД снимали в кюветах толщиной 2 см для соединений (VIIa, б) и 4 см для соединений (VIa—в). Для каждого вещества измерения проводили с тремя растворами, приготовленными растворением «независимых» навесок в соответствующем объеме растворителя так, чтобы концентрация была равна $1 \cdot 10^{-4}$ М. Нулевую линию чистого растворителя для спектров КД записывали до и после снятия спектра образца.

Солидные опухоли прививались мышам под кожу правой подмышечной впадины взвесью измельченной опухоли в среде 199 по 50 мг опухолевой ткани каждой мыши; лейкоз La прививали внутрибрюшинно клеточной суспензией по 109 клеток каждой мыши. Число животных в подопытных и контрольных группах (6—9) обеспечивало статистическую значимость избранных в качестве минимальных показателей противоопухолевого эффекта 50% торможения роста опухоли или 25% увеличения продолжительности жизни животных. Препараты вводили внутри-

* Авторы выражают благодарность В. Е. Шевченко за трактовку масс-спектров.

брюшино в физиологическом растворе NaCl, дистиллированной воде или 10% растворе этилового спирта или диметилсульфоксида. Лечение животных начинали через 48 ч после перевивки солидных опухолей и через 24 ч после перевивки лейкоза. В специальных опытах лечение начинали в более отдаленные сроки после перевивки (72, 96 ч). После окончания курса введенных препаратов животных оставляли под наблюдением до их гибели. Оценивали общее состояние животных, величину опухоли (вычисляли процент торможения роста опухоли по сравнению с контролем) и продолжительность жизни мышей.

2-С-[*(1-Метилиндолил-3)метил*]-β-*L*-трео-*L*-глицеро-3-гексулофуранозоно-1,4-лактон (*1'-метиласкорбиген*) (*Iб*). К раствору 7,92 г (0,045 моль) *L*-аскорбиновой кислоты в 181 мл цитратно-фосфатного буфера с рН 4,0 в атмосфере азота и при комнатной температуре прибавляли раствор 4,88 г (0,03 моль) 1-метил-3-оксиметилиндола в 15 мл этанола, перемешивали 1,5 ч и отфильтровывали от выпавшего розового осадка. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), экстракт упаривали в вакууме и получали *1'*-метиласкорбиген (*Iб*) в виде аморфного вещества.

2 - С - [*(5-Броминдолил-3)метил*]-β-*L*-трео-*L*-глицеро-3-гексулофуранозоно-1,4-лактон (*бромаскорбиген*) (*Iв*). К раствору 4,5 г (0,025 моль) *L*-аскорбиновой кислоты в 103 мл цитратно-фосфатного буфера с рН 4,0 прибавляли 2,95 г (0,013 моль) 5-бром-3-оксиметилиндола. Смесь перемешивали 3 ч при 50°С в атмосфере азота, затем оставляли на ночь при 20°С и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель отгоняли в вакууме. Получали 2,62 г бромаскорбигена (*Iв*) в виде твердой пены желтоватого цвета.

Ацетилирование аскорбинов (*Iа*), (*Iб*) и (*Iв*). 1 г аскорбигена (*Iа*) растворяли в 20 мл пиридина, прибавляли при 0–5°С 10 мл уксусного ангидрида и оставляли на ночь при 20°С. К раствору добавляли метанол и упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 5 мл этилацетата и хроматографировали на пяти пластинках с силикагелем, отбирая три полосы, которые элюировали этилацетатом (здесь и далее *R_f* продуктов реакции приведены в табл. 1). Ацетаты (*IIа*), (*IIIа*) и (*IVа*) получали в виде карамелеподобных веществ или твердых пен светло-желтого цвета. Аналогично ацетилировали аскорбилены (*Iб*) и (*Iв*).

{*Метил-2-С*-[*(1-Метилиндолил-3)метил*]-β-*L*-трео - *L*-глицеро-3-гексулофуранозид}-оно-1,4-лактон (*3-О-метилгликозид 1'-метиласкорбигена*) (*VIб*). К 1 г *1'*-метиласкорбигена (*Iб*) добавляли 7,7 мл 2,5% раствора хлористого водорода в абсолютном метаноле, оставляли на 48 ч при 20°С и затем упаривали досуха. Остаток хроматографировали на пластинках с силикагелем, элюировали этилацетатом, растворитель удаляли в вакууме. Получали кристаллический метилгликозид, т. пл. 176–178°С.

3-*О-Метилгликозид 5'-бромаскорбигена* (*VIв*) получали из бромаскорбигена (*Iв*) аналогично соединению (*VIб*). После упаривания в вакууме досуха остаток перекристаллизовывали из метанола, т. пл. 285°С.

{*Метил-5-О-ацетил-2-С*[*(индолил-3)метил*]-β-*L*-трео - *L*-глицеро-3-гексулофуранозид}-оно-1,4-лактон (*5-О-ацетат 3-О-метиласкорбигена*) (*VIIа*). К раствору 0,2 г 3-*О*-метиласкорбигена (*VIа*) в 4 мл пиридина при 0–5°С прибавляли 1,5 мл уксусного ангидрида и оставляли на ночь при 20°С. К реакционной смеси добавляли метанол и раствор упаривали досуха в вакууме, а остаток либо перекристаллизовывали из метанола, либо растворяли в 2 мл этилацетата и хроматографировали на пластинках с силикагелем. Получали кристаллический ацетат (*VIIа*), т. пл. 214–215°С.

5-*О-Ацетат-3-О-метилгликозида 5'-бромаскорбигена* (*VIIб*) получали из метилгликозида бромаскорбигена (*VIв*) аналогично ацетату (*VIIа*).

2-С-[*(5-Броминдолил-3)метил*]-β-*L*-трео-*L*-глицеро-3-гексулофуранозоноамид (*амид 5'-бромаскорбигена*) (*VIIIб*). К 1,17 г (0,003 моль) бромаскорбигена (*Iв*) приливали охлажденный до –20°С насыщенный раствор аммиака в абсолютном метаноле. Смесь выдерживали при –20°С в течение суток, растворитель удаляли в вакууме и получали амид бромаскорбигена (*VIIIв*) в виде твердой светло-желтой хроматографически однородной (по ТСХ) пены.

2,4,5-Три-О-ацетил-2-С-(индолил-5-метил)-L-трео-L-глицеро-3-гексулозоами́д (IXа). 0,2 г ами́да (VIIа) ацетилировали аналогично ацетилированию метилгликозида (VIа). После упаривания в вакууме остаток растворяли в 1 мл этилацетата и хроматографировали на пластинке. Элюировали этилацетатом. Получали триацетат ами́да (IXа).

Три-О-ацетат ами́да 5'-бромаскорбигена (IXв) получили аналогично.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prochazka Z., Sanda V., Sorm F. Collect. Czech. Chem. Commun., 1957, v. 22, № 2, p. 654-655.
2. Smelin R., Virtanen A. J. Ann. Acad. Sci. Fennicae, Ser. A, II, Chemica, 1961, № 107, p. 1-25.
3. Piironen E., Virtanen A. J. Acta chem. scand., 1962, v. 16, № 5, p. 1286-1287.
4. Prochazka Z. Collect. Czech. Chem. Commun., 1963, v. 28, № 2, p. 544-546.
5. Jackson K. G. A., Jones J. K. N. Can. J. Chem., 1965, v. 43, № 4, p. 450-457.
6. Kiss G., Neukom H. Helv. chim. acta, 1966, v. 49, № 2, p. 989-992.
7. Truscott J. W., Minchinton I. R., Burke D. G., Sang J. P. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1982, v. 107, № 4, p. 1368-1375.
8. Cameron E., Pauling L. «Cancer and Vitamin C», 1979, USA, Linus Pauling Institute of Science and Medicine, Menlo Park, California, p. 1-238.
9. Silversten R. M., Ryskiewier E. E., Chaikin S. W. J. Amer. Chem. Soc., 1954, v. 76, № 17, p. 4485-4486.
10. Leete E. J. Amer. Chem. Soc., 1959, v. 81, № 22, p. 6023-6026.
11. Colwell W. T., Horner J. K., Skinner W. A. 1964, U. S. Dept. Com. Office Tech. Serv. AD 435.889, p. 33; C. A., 1965, v. 62, № 10, p. 11763a.
12. Parolis H. Carbohydr. Res., 1983, v. 114, № 1, p. 21-23.
13. Hvoslef J., Pedersen B. Carbohydr. Res., 1981, v. 92, № 1, p. 9-20.
14. Блаур Е., Карвер Дж., Шехтер Е. В кн.: Дисперсия оптического вращения и круговой дихроизм в органической химии / Ред. Снатцке Г. М.: Мир, 1970, с. 217-295.
15. Вейнон Д. Масс-спектрометрия и ее применение в органической химии. М.: Мир, 1964, с. 408.

Поступила в редакцию
6.VII.1983
После доработки
11.X.1983

INVESTIGATION OF ASCORBIGEN AND ITS DERIVATIVES

MUKHANOV V. I., YARTSEVA I. V., KIKOT B. S., VOLODIN Yu. Yu.,
KUSTOVA I. L., LESNAYA N. A., SOF'INA Z. P., ERMAKOVA N. P.,
PREOBRAZHENSKAYA M. N.

All-Union Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences
of the USSR, Moscow

Condensation of 3-hydroxymethylindole, 1-methyl-3-hydroxymethylindole or 5-bromo-3-hydroxymethylindole with L-ascorbic acid produced ascorbigen, 1'-methylascorbigen or 5'-bromascorbigen, correspondingly. Acetylation of ascorbigen or its analogues yielded the derivatives of three types. On action of methanolic HCl, ascorbigen or its analogues yielded 3-O-methylglycosides, whereas treatment with methanolic ammonia afforded corresponding amides. Testing of ascorbigen and 5'-bromascorbigen against transplanted tumors of mice has not demonstrated any antitumor activity. Both L-ascorbic acid and 1'-methylascorbigen are active against several solid tumors, but differ in character of their action.