

М. Н. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, Э. С. БЕЛЕНЬКАЯ, Л. А. САВЕЛЬЕВА, К. Ф. ТУРЧИН,
П. П. КОСТЮЧЕНКО, Ю. Н. ШЕЙНКЕР, Н. Н. СУВОРОВ

ЦИС- И ТРАНС- β -(ИНДОЛИЛ-3)-АКРИЛОВЫЕ КИСЛОТЫ
И СИНТЕЗ ЭРИТРО- И ТРЕО- β -(ИНДОЛИЛ-3)-ГЛИЦЕРИНОВЫХ
КИСЛОТ НА ИХ ОСНОВЕ

(Представлено академиком И. Л. Кнупилицем 3 II 1970)

β -(Индолил-3)-акриловая кислота и ее производные образуются в организме человека и являются продуктами индольного метаболизма (^{1, 2}). Конфигурация природной β -(индолил-3)-акриловой кислоты не установлена. В то время как транс-кислота подробно изучена синтетически (^{1, 3-5}), цис-кислота и ее производные до сих пор не были получены. Эти кислоты могут быть использованы для перехода к важным α, β -дизамещенным β -(индолил-3)-пропионовым кислотам определенной конфигурации, в том числе β -(индолил-3)-глицериновым кислотам, которые представляют интерес в качестве ключевых веществ в синтезе диастереомерных α -(индолил-3)-глицеринов.

Мы получили цис- β -(индолил-3)-акриловую кислоту (I-цис) при у.ф. облучении этилацетатного раствора транс- β -(индолил-3)-акриловой кислоты (I-транс). По данным тонкослойной хроматографии (т.с.х.) через 3—5 час. после начала облучения содержание (I-цис) в реакционной смеси составляет 30—40%. Диазотетирование (I-цис) привело к метиловому эфиру цис- β -(индолил-3)-акриловой кислоты (II-цис). Более удобно получать (II-цис) при у.ф. облучении этилацетатного или бензольного раствора метилового эфира транс- β -(индолил-3)-акриловой кислоты (II-транс). После 3 час. облучения выход (II-цис) составляет 30%. Кипячение (II-цис) с уксусным ангидридом и ацетатом натрия привело к метиловому эфиру цис- β -(1-ацетилиндолил-3)-акриловой кислоты (III-цис) с выходом 65%. В этой реакции образуется также немного транс-изомера (III-транс). В каждом случае разделение геометрических изомеров было

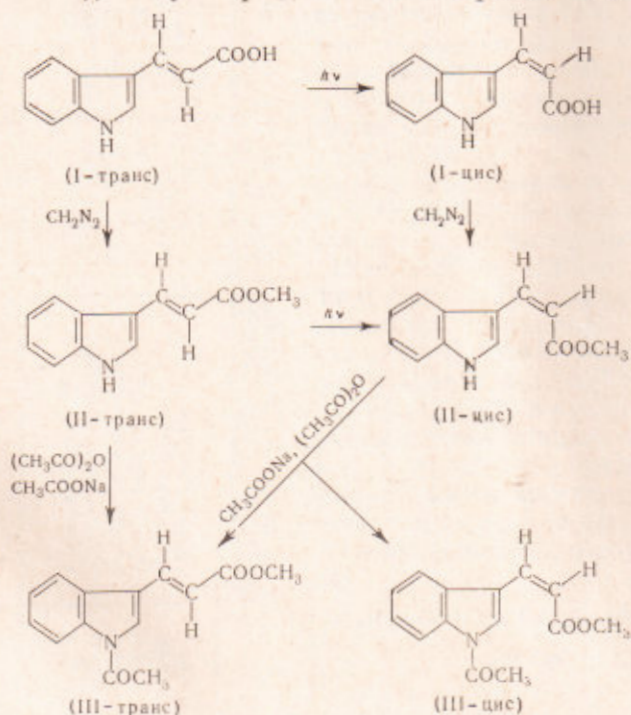


Таблица 1

Соединение	Т. пл., °С	Растворитель кристаллизации	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %		
				С	Н	N	С	Н	N
I-цис	165 (разл.)	Этилацетат	C ₁₁ H ₉ NO ₂	70,45	4,75	7,35	70,57	4,85	7,48
I-цис	163—164	Бензол	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂	71,96	5,35	7,03	71,63	5,51	6,90
II-цис	98—99	Октан	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	69,33	5,60	5,97	69,12	5,37	5,76

Таблица 2

Соединение	λ_{\max} , м μ (ϵ)	λ_{\max} , м μ (ϵ)	λ_{\max} , м μ (ϵ)	λ_{\max} , м μ (ϵ)
I-цис	228 (32000)		282 (9000)	335 (13300)
I-транс	226 (23000)		275 (11200)	324 (24000)
II-цис	226 (28650)		271 (7650)	342 (16300)
II-транс	325 (21300)		276 (10500)	331 (23400)
III-цис	228 (20600)	241 (18400)	260 (15200)	327 (11500)
III-транс	228 (18600)	242 (17100)	260 (16200)	315 (21000)

Таблица 3

Соединение	Химические сдвиги δ^* , м. д.					$J_{H_\alpha-H_\beta}$, гц	Растворитель	
	C ₇ -H	C ₂ -H	C ₃ -H	COOCH ₃	NCOOCH ₃			Бензольное ядро
I-цис	8,62	5,69	7,23			6,90—7,70	12,8	CD ₃ OD
I-транс	7,63	6,38	7,94			7,10—7,90	16,1	*
II-цис	8,95	5,76	7,29	3,72		7,10—7,80	12,8	CD ₃ COCD ₃
II-транс	7,86	6,42	7,94	3,74		7,20—8,00	15,8	*
III-цис	9,06	6,02	7,15	3,79	2,74	7,30—8,50	12,7	CDCl ₃
III-транс	7,62	6,54	7,79	3,81	2,64	7,30—8,50	16,5	*

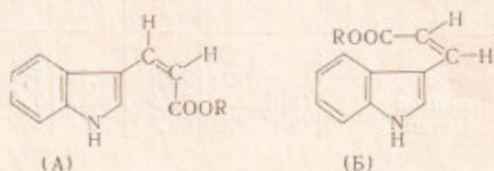
* Спектры снимались на приборе JN M-4H100 с рабочей частотой 100 Мгц, внутренний стандарт — тетраметилсилан.

осуществлено путем кристаллизации. Для (II) более удобно использовать хроматографию на колонке с силикагелем в бензоле. Для контроля за разделением изомеров использовалась т.с.х. на силуфоле: R_f (I-цис) 0,86; R_f (I-транс) 0,69 (в эфире); R_f (II-цис) 0,80; R_f (II-транс) 0,65 (в бензоле); R_f (III-цис) 0,95; R_f (III-транс) 0,85 (в эфире). Данные анализа и константы цис-изомеров представлены в табл. 1.

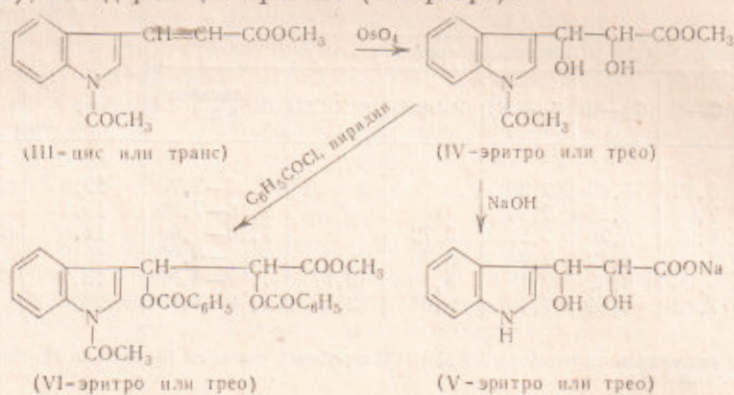
Вид кривых поглощения в у.-ф. области для цис- и для транс-производных соответствует спектрам соединений, содержащих индольное ядро, сопряженное с ненасыщенной группировкой (для (III) — 1-ацетилиндольное ядро, сопряженное с ненасыщенной группировкой) (см. табл. 2) (*).

Параметры спектров п.м.р. (I, II, III) представлены в табл. 3. Константы спин-спинового взаимодействия протонов при двойной связи цис-изомеров составляют 12,7—12,8 гц. Для транс-изомеров $J_{H_\alpha-H_\beta}$ значительно выше и составляют 15,8—16,5 гц. Сигнал протона при C₇ в транс-изомере смещен в более слабое поле по сравнению с соответствующим протоном цис-изомера ($\Delta\delta = 0,64$ —0,71 м.д.), что может быть объяснено дезэкранирующим эффектом —COOR-группы в цис-положении. Протон при C₂ в транс-изомере также более дезэкранирован по сравнению с соответствующим протоном в цис-изомере из-за анизотропного влияния индольного кольца ($\Delta\delta = 0,52$ —0,69 м.д.). Сигнал протона в положении 2 индольного кольца в цис-изомере смещен в слабое поле по сравнению с соответствующим протоном транс-изомера ($\Delta\delta = 0,99$ —1,44 м.д.). По-видимому, это можно объяснить дезэкранирующим влиянием —COOR-группы, которая

в предпочтительной конформации А сближена с положением 2 индольного кольца; на этом основании конформация В кажется менее вероятной (анализ молекулярных моделей показывает, что для *цис*-изомеров конформация В возможна при большем чем для А отклонении от копланарности).



Цис- и *транс*-(III) были использованы для перехода к производным β -(индолил-3)-глицериновых кислот. Ранее Эрдманом (3) было показано, что при окислении метилового эфира *транс*- β -(1-ацетилиндолил-3)-акриловой кислоты OsO_4 образуется метиловый эфир β -(1-ацетилиндолил-3)-глицериновой кислоты, омыление которого щелочью привело к Na-соли β -(индолил-3)-глицериновой кислоты. Мы воспроизвели данные Эрдмана и установили с помощью спектроскопии п.м.р., что продукт *цис*-гидроксилирования (III-*транс*) представляет собой индивидуальный *трео*-изомер (IV-*трео*), не содержащий примеси (IV-*эритро*).



Аналогичным образом при действии OsO_4 на (III-*цис*) был получен (IV-*эритро*). Он был выделен с выходом 64% при хроматографировании продуктов гидроксилирования на колонке с силикагелем в системе ацетон — бензол 1 : 1, отбирались фракции, дающие пятно на силуфол в смеси бензол — ацетон 1 : 1 с R_f 0,54. По данным спектроскопии п.м.р. (*трео*-IV) в этой реакции не образуется. Бензоилирование (IV-*эритро*) или (IV-*трео*) хлористым бензоилом в пиридине привело к соответствующим диастереомерным метиловым эфирам α, β -дibenзоилокси- β -(1-ацетилиндолил-3)-пропионовых кислот (VI-*эритро* или VI-*трео*). Константы и параметры спектров п.м.р. этих соединений совпали с данными для смеси диастереомерных эфиров, полученной нами ранее при действии бензоата серебра на метиловый эфир *эритро*- α, β -дibром- β -(1-ацетилиндолил-3)-пропионовой кислоты (4). (VI-*эритро*), т. пл. 125—126° (из метанола).

Найдено %: С 69,00; Н 4,76; N 2,85
 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_7$. Вычислено %: С 69,27; Н 4,78; N 2,89

(VI-*трео*), т. пл. 144—146° (из метанола). Лит. данные: 144—146° (4). При гидролизе 1 N щелочью при комнатной температуре (IV-*эритро*) или (IV-*трео*) были получены Na-соли диастереомерных β -(индолил-3)-глицериновых кислот (V-*эритро* или V-*трео*). Щелочной раствор солей промывали эфиром и насыщали CO_2 до pH 7,5, после упаривания в вакууме получали (V-*эритро*) или (V-*трео*) в смеси с неорганическими солями. У.-ф. спектры (V) показали, что в этих соединениях не содержится ацетильной группы в положении 1 индольного кольца (для (V-*эритро*) λ_{max} : 221, 274,

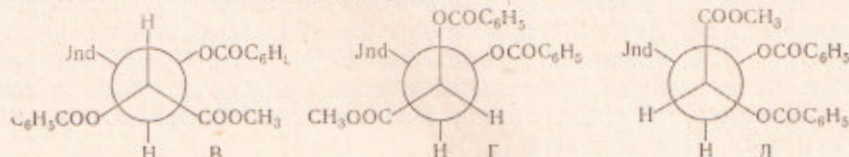
Таблица 4

Соединение	Химические сдвиги δ , м. д.					$J_{H_\alpha-H_\beta}$, гц	Растворитель*
	$C_\alpha-H$	$C_\beta-H$	COOCH ₃	NGOCH ₃	Индольное ядро		
IV-эритро	5,17	5,80	3,72	2,38	7,20—8,20	6,8	C ₆ D ₆ N*
IV-трео	5,05	5,88	3,69	2,41	7,20—8,10	3,2	"
V-эритро	4,43	5,32			7,00—7,80	4,6	D ₂ O**
V-трео	4,32	5,32			7,00—7,80	3,7	"
VI-эритро	6,08	6,94	3,73	2,65	7,20—8,50	4,6	CDCl ₃ *
VI-трео	5,90	6,96	3,69	2,52	7,25—8,50	5,0	"

* Внутренний стандарт — тетраметилсилан ($\delta = 0,00$ м. д.).

** Внутренний стандарт — (CH₃)₂OH ($\delta = 1,20$ м. д.).

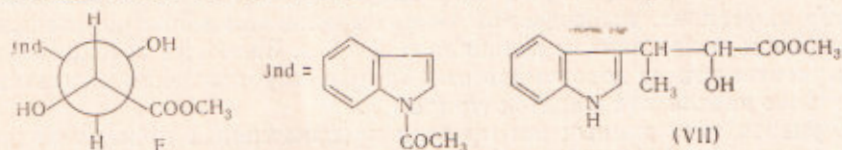
281, 289 м μ , для (V-трео) λ_{max} : 219, 271, 279, 287 м μ). Свободные β -(индолил-3)-глицериновые кислоты неустойчивы и выделить их не удалось. Данные спектров п.м.р. для эритро- и трео-изомеров представлены в табл. 4. Как следует из данных табл. 4, вицинальные константы спин-спинового взаимодействия $J_{H_\alpha-H_\beta}$ во всех соединениях, за исключением (IV-эритро), невелики ($\leq 5,0$ гц), что свидетельствует о малой концентрации конформеров с транс-расположением протонов. Следовательно, конформеры с двумя невалентными взаимодействиями объемистых заместителей (для (VI-эритро), например, конформер В) в этих случаях оказываются энергетически менее выгодными, чем конформеры с тремя такими взаимодействиями (для (VI-эритро) — Г или Д), как это наблюдалось и для других тетразамещенных этанов (например, (6)), в том числе для производных α -окси- β -(индолил-3)-масляных (индолмициновых) кислот (7).



Заметное увеличение $J_{H_\alpha-H_\beta}$ в (IV-эритро) до 6,8 гц связано, по-видимому, со стабилизацией конформера Е с транс-ориентацией протонов за счет водородной связи $-O-H \cdots O=C-O-$ и электростатического расталки-

С

вания диполей С—О. Существование подобных специфических взаимодей-



ствий β -оксигруппы с $-COOR$ и $-OH$ в α -положении объясняет увеличение $J_{H_\alpha-H_\beta}$ в (IV-эритро) по сравнению с $J_{H_\alpha-H_\beta} = 3$ гц в метиловом эфире эритро- α -окси- β -(индолил-3)-масляной кислоты (VII), где вместо $C_\beta-OH$ группы находится близкая ей по размеру группа CH_3 .

Научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе
Москва

Поступило
27 I 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ H. Inhoffen, K. Nordsik, K. Schüfer, Lieb. Ann., 668, 104 (1963). ² J. Hansen, M. Stawford, J. Chrom., 22, 330 (1966). ³ М. Н. Преображенская, Л. А. Савельева и др., ДАН, 179, 884 (1968). ⁴ М. Н. Преображенская, Л. А. Савельева, Н. Н. Суворов, Журн. орг. хим., 5, 746 (1969). ⁵ N. Erdmann, Zs. Chem., 9, 269 (1969). ⁶ E. Snyder, J. Am. Chem. Soc., 88, 1155 (1966). ⁷ М. Н. Преображенская, Е. Г. Балашова et al., Tetrahedron, 24, 6131 (1968).