

Л. С. КРАСАВИНА, Н. П. КОСТЮЧЕНКО, Л. М. МОРОЗОВСКАЯ, Н. Н. СУВОРОВ

### СИНТЕЗ О-( $\beta$ -D-ГЛЮКОПИРАНОЗИЛ)-СЕРТОНИНА

(Представлено академиком М. М. Шемякиным 5 VI 1970)

Несмотря на общефизиологическую значимость серотонина и то, что глюкуронид серотонина является одним из его метаболитов (<sup>1-3</sup>) синтеза гликозидов последнего до настоящего времени осуществлены не были, хотя попытки такого рода предпринимались (<sup>4</sup>). Только недавно нами были получены N-глюкозилтриптамины, в том числе и производные серотонина (<sup>5</sup>). В настоящей статье описан синтез O-глюкозида серотонина (I) — первого представителя углеводных производных по фенольному гидроксилу этого биогенного амина. Исходным веществом в синтезе I служил успешно примененный нами ранее для получения ряда O-ацильных производных серотонина N-третилсеротонин (<sup>6-8</sup>) (II). Взаимодействием его натриевого фенолята с тетра-O-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозилбромидом в сухом хлористом метиле при комнатной температуре в течение 5 час. была получена смесь веществ, из которой хроматографированием на силикагеле выделены исходный II (элюирование хлороформом) и продукт гликозирования, которому было приписано строение O-( $\beta$ -D-моно-O'-ацетилглюкопиранозил)-N-третилсеротонина (III). (Выход 10—12%, элюирование ацетоном, см. табл. 1).

В спектре п.м.р. III (растворитель  $C_5D_5N$ ) наблюдались сигналы протонов  $CH_2CO$ -группы при 1,84 м.д. (синглет), метиленовых групп боковой цепи при 2,69 и 2,96 м.д. (два триплета), протонов углеводного остатка в интервалах 3,75—4,15 м.д. и 4,30—5,03 м.д. (два интенсивных мультиплета) и при 5,22 м.д. (искаженный кватер в одну протонную единицу). Последний является сигналом  $\beta$ -аномерного протона с  $J_{1,2} = 9$  гц. Усложнение формы сигнала обусловлено наличием виртуального спин-спинового взаимодействия. Для установления положения ацетильной группы в III был получен O-( $\beta$ -D-тетра-O'-ацетилглюкопиранозил)-N-третилсеротонин (IV) ацетилированием III уксусным ангидридом в пиридине при комнатной температуре в течение 24 час. (выход 92%). В спектре п.м.р. IV (растворитель  $C_5D_5N$ ) наблюдались сигналы протонов метиленовых групп боковой цепи при 2,69 и 2,98 м.д. (два триплета), протонов углеводного остатка при 3,93 м.д. ( $H_3$ ), 4,90 м.д. ( $H_6, H_{6'}$ ), 5,40 м.д. ( $H_1, H_2, H_3, H_4$ ) (мультиплеты) и сигналы протонов ацетильных групп в виде синглетов при 1,88 м.д. ( $C_2$ ), 1,92 м.д. ( $C_3, C_4$ ) и 1,97 м.д. ( $C_6$ ). Отнесение сигналов протонов  $CH_2CO$ -группы IV сделано на основании данных работ (<sup>9, 10</sup>) по исследованию п.м.р. спектров тетраацетатов метил- $\alpha$ -( $\beta$ -D-глюкопиранозидов, в которых самые сильно- и слабополярные синглеты ацетильных групп приписывались  $CH_2CO$ -группам при  $C_2$  и  $C_6$ , соответственно (растворитель  $C_5D_5N$ ). При сравнении химических сдвигов протонов  $CH_2CO$ -группы III и IV (растворители  $C_5D_5N, CDCl_3, DMFA-D_2$ ) и использовании литературных данных о спектрах п.м.р. частично и полностью ацетилированных метил- $\beta$ -D-глюкопиранозидов (<sup>9-11</sup>) был сделан вывод о положении  $CH_2CO$ -группы в III при  $C_2$  углеводного остатка. При удалении третильной защиты у глюкозида III встретились значительные затруднения. Кипячение III в разбавленной уксусной кислоте приводило, наряду с отщеплением третильного остатка, к разрыву глюкозидной связи и образованию серотонина.

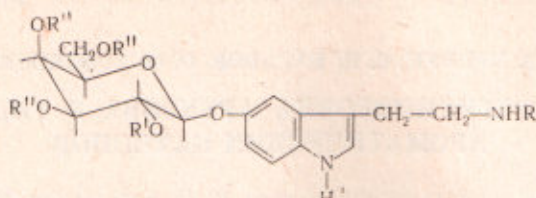
Таблица 1

Соединение	Т. пл., °С	Растворитель	[α] <sub>D</sub> <sup>0</sup>	R <sub>f</sub>		И.-к., см <sup>-1</sup>	Найдено, %				Вычислено, %				
				A	B		C	H	N	H <sub>2</sub> O	Cl	C	H	N	H <sub>2</sub> O
I	118—121 разл.	Метанол — эфир	-36,5 (C=1, пиридин)	0,50		3300—3380 (-NH, -OH)	55,32	6,61	7,81	2,66		55,30	6,82	8,07	2,67
III	110—113 разл.	Хлороформ — гексан	-52,9 (C=1,4, хлороформ)	0,31		1730, (-OAc) 3480, 3600 (-NH, -OH)	71,00	6,30	4,51			71,36	6,15	4,50	
IV	106—109	Бензол — гексан		—	0,89		69,40	5,91	3,79	—		68,96	5,92	3,74	
V	145—148 разл.	Спирт — эфир		0,55		1730, (-OAc) 3300—3600 (-NH, -OH)					8,15				
VI	75—80 разл.	Бензол — циклогексан	-13,0 (C=0,61, хлороформ)		0,17	1745, (-OAc) 3600 (-NH) 1650 (CO-амид)	57,27	5,96	5,34			56,94	5,88	5,11	8,51

A — ленинградская бумага, 20% раствор KCl; B — т.с.х.—силуфол, этилацетат — хлороформ; провалили реактивом Эрлиха при 100—120°.

\* И.-к. спектры были сняты в вазелиновом масле; в.-к. III был снят в 4% растворе хлороформа.

Только при проведении реакции в мягких условиях путем кипячения спиртового (96%) раствора гидрохлорида III, не содержащего свободного хлористого водорода, в течение часа с последующим высаживанием эфиром был получен гидрохлорид O-(β-D-моно-O'-ацетилглюкопиранозил)-серотонина (V) с выходом 80%.



- I. R = R' = R'' = H. III. R = Tr; R' = Ac; R'' = H. IV. R = Tr; R' = R'' = Ac. V. R = R'' = H; R' = Ac гидрохлорид. VI. R = Ac; R' = R'' = Ac; Tr = -C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>.

Применение ионообменной смолы для выделения из V свободного основания (метанольный раствор V пропускался через анионит АВ-17-8 в OH<sup>-</sup>-форме) привело к одновременному удалению ацетильной группы и получению чистого глюкозида I с выходом 85%. Удаление CH<sub>3</sub>CO-группы по Земплеру в V приводило к глюкозиду I, очистка которого от примеси неорганических солей была сложна и связана с большими потерями вещества. В спектре п.м.р. I (растворитель ДМФА-D<sub>7</sub>) присутствовали сигналы протонов углеводного остатка и боковой цепи серотонина в интервале 3—4 м.д. (мультиплет), сигналы индольных протонов при 6,75—7,35 м.д. и сигнал аномерного протона при 4,90 м.д. (дублет с к.с.с.в. 7 гц). Величина к.с.с.в. аномерного протона позволяет предположить β-конфигурацию глюкозида и C<sub>1</sub> конформацию углеводного остатка. Было проведено ацетилирование I уксусным ангидридом в пиридине при комнатной температуре, в результате чего получен O-(β-D-тетра-O-ацетилглюкопиранозил)-N-ацетилсеротонин (VI) выход ~75%. В спектре п.м.р. VI (растворитель ДМФА-D<sub>7</sub>) наблюдались синглеты протонов пяти ацетильных групп при 1,83—2,03 м.д.; триплеты протонов β- и α-метиленовых групп боковой цепи при 2,86 и 3,44 м.д. соответственно; мультиплет протонов H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub> углеводного остатка при 4,20 м.д.; мультиплет протонов H<sub>1'</sub>, H<sub>2'</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub> в интервале 4,96—5,43 м.д. с J<sub>1,2'</sub> = J<sub>2,3'</sub> = J<sub>3,4'</sub> = 9 гц и сигналы протонов индольного кольца в интервале 6,80—7,35 м.д. Величина к.с.с.в. аномерного протона (9 гц) позволяет сделать вывод о β-конфигурации глюкозида (VI) и C<sub>1</sub> конформации углеводного остатка. Спектры п.м.р. сняты на спектрометре JNM4H-100, стандарт TMC (σ-шкала).

Московский химико-технологический институт  
им. Менделеева  
Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт  
им. С. Орджоникидзе  
Москва

Поступило  
3 VI 1970

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> W. M. McIsaac, I. H. Page, J. Biol. Chem., 234, 858 (1959). <sup>2</sup> S. Undenfriend, Vitamines Hormons, 17, 144 (1959). <sup>3</sup> H. Weissbach, W. Sovenberg et al., J. Pharm. Exp. Therap., 131, 26 (1961). <sup>4</sup> B. Podwinski, Ann. Acad. Med. Lodz, 8, 143 (1966); Chem. Abstr., 70, 29240 (1969). <sup>5</sup> М. М. Вигдорчик, Р. П. Оладько и др., ДАН, 193, № 2 (1970). <sup>6</sup> Л. М. Морозовская, Г. Н. Ильина и др., Хим.-фарм. журн., № 3, 11 (1968). <sup>7</sup> Л. М. Морозовская, М. А. Колесникова, Н. Н. Суворов, ЖОХ, 24 (1968). <sup>8</sup> Л. М. Морозовская, Г. Н. Ильина, Н. Н. Суворов, Авт. свид., № 215216 (1967). Бюлл. изобр. № 13, 20 (1968). <sup>9</sup> D. Hortou, J. H. Soverback, J. Org. Chem., 34, 86 (1969). <sup>10</sup> A. P. Tullock, A. Hill, Canad. J. Chem., 46, 2485 (1968). <sup>11</sup> S. A. Barker, J. Homer et al., J. Chem. Soc., 1963, 1538.