

УДК 547.751

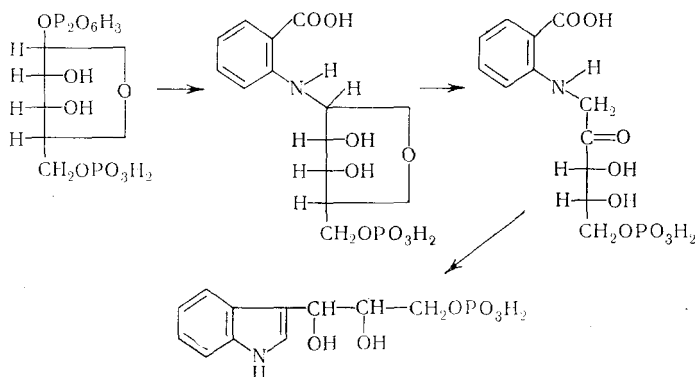
ХИМИЯ

М. Н. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, Э. С. БЕЛЕНЬКАЯ, Л. А. САВЕЛЬЕВА,
К. Ф. ТУРЧИН, Е. Г. БАЛАШОВА, Н. Н. СУВОРОВ

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ДИАСТЕРЕОМЕРНЫХ РАЦЕМИЧЕСКИХ 1-(ИНДОЛИЛ-3)-ГЛИЦЕРИНОВ

(Представлено академиком И. Л. Кнунянцем 21 V 1971)

Фосфат 1-(индолил-3)-глицерина является биологическим предшественником триптофана. Он синтезируется растениями и некоторыми микроорганизмами из 5-фосфорибозил-1-пирофосфата и антралиновой кислоты через стадию 5-О-фосфата 1-(*o*-карбоксифениламино)-1-дезоксирibuлозы (¹).



Поскольку исходным соединением в биосинтезе является *D*-рибоза, можно полагать, что природный 1-(индолил-3)-глицерин (и его фосфат) имеет 1S2R-(эритро)-конфигурацию. Однако индивидуальность и стереохимия природного соединения не изучались. Для этого необходимо получить индивидуальные 1S2R/1R2S-(эритро)- и 1S2S/1R2R-(трео)-1-(индолил-3)-глицерины (I-эритро- и I-трео) и изучить их физико-химические характеристики.

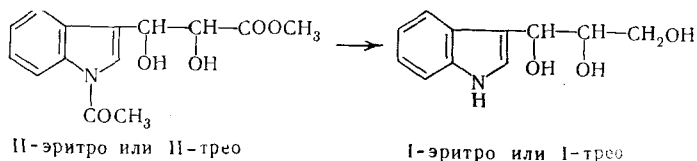
1-(Индолил-3)-глицерин неустановленной конфигурации был получен восстановлением 1-(индолил-3)-пропан-3-ол-1,2-диона (^{2, 3}) или 3-глицеро-

Таблица 1

Соединение	Конфигурация	Химические сдвиги, м. д.			J ₁₂ , Гц	Растворитель
		C ₁ -H	C ₂ -H	C ₃ -H*		
1-(Индолил-3)-глицерин (I)	1S2R/1R2S (эритро)	5,03	4,05	3,75	5,7	CD ₃ OD (50°)
	1R2R/1S2S (трео)	4,94	4,05	3,47	6,7	То же
1-(Индолил-3)-1-дезоксид- 1-метилглицерин (III)	1S2S/1R2R (эритро)	3,23	3,88	3,52	5,2	CD ₃ OD (20°)
	1S2R/1R2S (трео)	3,11	3,90	3,47	7,4	То же

* Среднее значение химических сдвигов неэквивалентных протонов.

индола (⁴, ⁵). Действие NaBH_4 или LiAlH_4 на 3-О-изопропилиденглицероиндол привело к смеси эритро- и трео-1-(индолил-3)-2,3-О-изопропилиденглицеринов, от которых не удалось перейти к индивидуальным I (⁶). В 1969 г. Н. Эрдманн получил I при восстановлении метилового эфира трео-β-(1-ацетилиндолил-3)-глицериновой кислоты (II-трео) (⁷). Предполагаемая трео-конфигурация и индивидуальность полученного I не была подтверждена. В настоящей работе мы использовали для перехода к I-эритро метиловый эфир эритро-β-(1-ацетилиндолил-3)-глицериновой кислоты (II-эритро), синтез которого был нами ранее разработан (⁸); показали, что в условиях восстановления не происходит изменения конфигурации у асимметрических атомов углерода и изучили различия в свойствах I-эритро и I-трео.



0,57 г II-эритро восстанавливали 0,74 г LiAlH_4 в эфире или тетрагидрофуране при 0—10° в течение 3 час. Добавили 3 мл ацетона и затем 2 мл воды, отфильтровали осадок, промыли на фильтре эфиром, суспендировали его в насыщенном растворе $\text{K} - \text{Na}$ -битартрата и экстрагировали I-эритро этилацетатом. Этилацетатную и эфирно-тетрагидрофурановые фракции упарили на холоду до небольшого объема, нанесли на колонку с силикагелем и элюировали смесью хлороформ — метанол 95 : 20, контролируя содержание фракций на силуфол в той же системе (R_f 0,34) или на бумаге в системе изопропанол — аммиак — вода 10 : 1 : 1 (R_f 0,54). При действии солянокислого раствора *n*-диметиламинобензальдегида I окрашивается в желтый цвет. Получили I-эритро в виде желтоватого вязкого маслянистого вещества. Для очистки от полимерных примесей растворили в небольшом количестве метилового спирта, профильтровали и упарили раствор на холоду. Выход 0,17 г (30%).

Найдено %: C 63,83; H 6,75; N 6,72
 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено %: C 63,76; H 6,31; N 6,76

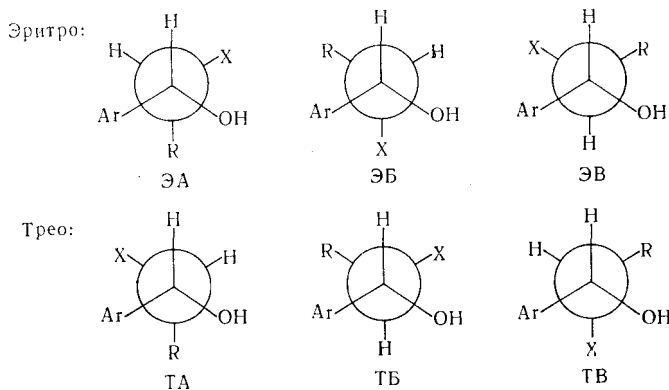
Аналогично выделяли I, полученный восстановлением II-трео или 3-глицероиндола. I разлагается при хранении, растворы в этилацетате или тетрагидрофуране могут храниться в холодильнике несколько недель. Не удалось получить ацетильные или изопропилиденные производные I при использовании обычных методов ацетилирования или изопропилиденирования. По данным спектроскопии п.м.р. 1-(индолил-3)-глицерины, полученные при восстановлении II-эритро или II-трео, представляют собой индивидуальные диастереомеры, а I, полученный из 3-глицероиндола, — смесь эритро- и трео-изомеров в соотношении 7 : 3 (см. рис. 1).

Была изучена подвижность I-эритро и I-трео при электрофорезе на бумаге в боратном буфере $\text{H}_3\text{BO}_3 - \text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ при pH 9,2, напряжении 7,5 в/см, силе тока 10 ма в течение 5 час. Если принять подвижность уридиловой кислоты за 1, подвижность I-трео составляет 0,45, а подвижность I-эритро 0,34. Различия в подвижности I-эритро и I-трео, по-видимому, связаны с различиями в геометрии соответствующих боратных комплексов.

Параметры спектров п.м.р. I-эритро и I-трео представлены в табл. 1 (прибор JNM-4H 100 с рабочей частотой 100 Мгц, внутренний стандарт — тетраметилсилан).

Различия в спектрах п.м.р. I-эритро и I-трео характерны для диастереомеров структуры $\text{Ag} - \text{CHOH} - \text{CHX} - \text{R}$, где $\text{X} = \text{OH}$ или NR_2 . Для со-

единений этого типа возможны следующие конформации относительно связи C_1-C_2 .



При $X=OH$ или $R=CH_2OH$ внутримолекулярная водородная связь возможна для всех трех конформаций каждого диастереомера. В соответствии с этим J_{12} для I-эритро и I-трео близки и свидетельствуют о значительной населенности ($\geq 30\%$) трансoidных конформеров, причем для I-трео вклад трансoidного конформера несколько больше. Известно, что для такого типа соединений протоны при C_1 эритро-изомера менее экранированы, чем соответствующие протоны трео-изомера, причем $\Delta\delta_{C_1H} = \delta_{C_1H-эритро} - \delta_{C_1H-трео}$ тем больше, чем больше ΔJ_{12} ($^\circ$). Для фенилглицеринов $\Delta J_{12} = 0$ и сигнал трео-изомера находится в более слабом поле ($\Delta\delta_{C_1H} < 0$) (10). В нашем случае $\Delta J_{12} > 0$ и $\Delta\delta_{C_1H} > 0$, хотя значение $\Delta\delta_{C_1H}$ невелико ($\sim 0,09$ м.д.). Наиболее характерной особенностью таких пар соединений является дезэкранирование группы R в эритро-изомере по сравнению с трео-изомером (11). Как и для фенилглицеринов, для I сигнала протонов CH_2OH -группы в I-эритро смещен в слабое поле ($\Delta\delta_{C_3H} = \delta_{C_3H-эритро} - \delta_{C_3H-трео} = 0,28$ м.д.). Это связано, вероятно, с конформационным равновесием относительно связей C_1-C_2 и $Ag-C_1$.

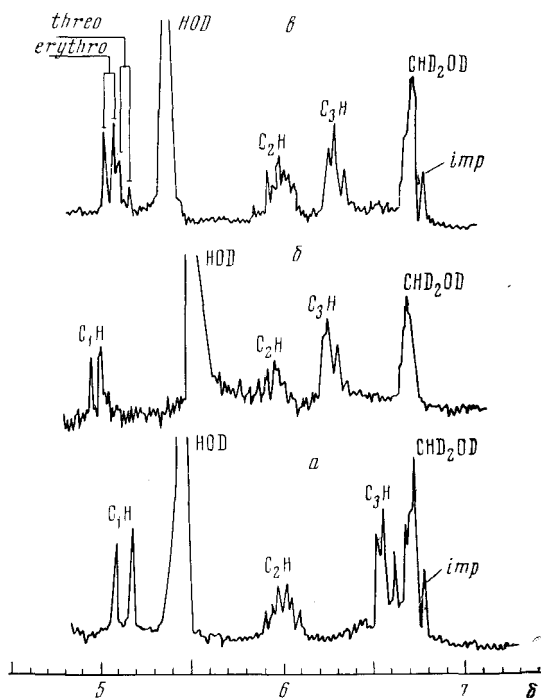
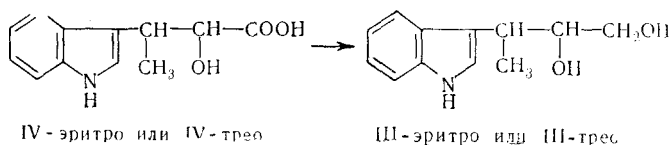


Рис. 1. Спектры п.м.р. 1-(индолил-3)-глицеринов: а — I-трео, б — I-эритро, в — смесь I-эритро и I-трео, полученная при восстановлении 3-глицеролиндола

Интересно, что аналогичное соотношение между константами спин-спинового взаимодействия и химическими сдвигами наблюдается для изомеров 1-(индолил-3)-1-деокси-1-метилглицерина (3-(индолил-3)-бутан-1,2-диола) (III-эритро и III-трео), для которых невозможна стабилизация конформаций относительно связи C_1-C_2 за счет внутримолекулярной во-

дородной связи: $\Delta J_{12} > 0$, $\Delta \delta_{C_{1H}} > 0$, $\Delta \delta_{C_{3H}} > 0$. Эти дезоксиметилааналоги III были получены при восстановлении $LiAlH_4$ диастереомерных α -окси- β -(индолил-3)-масляных (индолмициновых) кислот (IV) (¹², ¹³).



III-трео получен из α -индолмициновой кислоты в виде маслянистого вещества (95%); очищен на колонке с водной кремневой кислотой элюированием смесью эфир — хлороформ 7:3; стеклообразная масса. R_f в тонком слое кремневой кислоты в той же системе 0,30.

Найдено %: C 69,65; H 7,90; N 6,93
 $C_{12}H_{15}NO_2$. Вычислено %: C 70,22; H 7,37; N 6,82

III-эритро получен из β -индолмициновой кислоты. Т.пл. 91—93° (из бензола).

Найдено %: C 70,00; H 7,35; N 7,00
 $C_{12}H_{15}NO_2$. Вычислено %: C 70,22; H 7,37; N 6,82

Трео-3-(индолил-3)-1,2-О-изопропилиденбутан-1,2-диол получен кипячением III-трео в безводном ацетоне с щавелевой кислотой и $CuSO_4$, т.пл. 148—151° (из воды и смеси циклогексан — ацетон).

Найдено %: C 73,11; H 7,81; N 5,88
 $C_{15}H_{19}NO_2$. Вычислено %: C 73,44; H 7,81; N 5,71

Эритро-3-(индолил-3)-1,2-изопропилиденбутан-1,2-диол получен аналогично трео-изомеру. Т.пл. 188—192°.

Найдено %: C 73,18; H 7,82; N 5,63
 $C_{15}H_{19}NO_2$. Вычислено %: C 73,43; H 7,81; N 5,71

При изучении фермент-субстратных взаимодействий диолы III могут быть удобными модельными соединениями, конформационное равновесие которых близко конформационному равновесию 1-(индолил-3)-глицеринов.

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

Поступило
 20 V 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ F. Lingens, *Angew. Chem.*, **80**, 384 (1968). ² F. Lingens, H. Hellman, *Angew. Chem.*, **69**, 97 (1957). ³ A. Archer, J. Harley-Mason, *Proc. Chem. Soc.*, 1958, 285. ⁴ М. Н. Преображенская, К. Б. Холодковская, Н. Н. Суворов, *Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов*, Сборн. ЖОХ, 1965, стр. 233. ⁵ М. Н. Преображенская, Л. М. Орлова, Н. Н. Суворов, *Журн. Всесоюз. хим. общ. им. Д. И. Менделеева*, **12**, 700 (1967). ⁶ М. Н. Преображенская, К. Ф. Турчин и др., *Журн. орг. хим.*, **5**, 1878 (1969). ⁷ N. Erdmann, *Zs. Chem.*, **9**, 269 (1969). ⁸ М. Н. Преображенская, Э. С. Белевская и др., *ДАН*, **193**, 1318 (1970). ⁹ G. Dana, J. Chuche, M.—R. Monot, *Bull. Soc. chim. France*, 1967, 3308. ¹⁰ M. Delton, G. Yuen, *J. Org. Chem.*, **33**, 2437 (1968). ¹¹ G. Schmid, *Canad. J. Chem.*, **46**, 3415 (1968). ¹² M. N. Preobrazhenskaya, E. G. Balashova et al., *Tetrahedron*, **24**, 6131 (1968). ¹³ M. Schach von Wittenau, H. Els, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3425 (1963).