

М. Н. Преображенская, С. Н. Лавренов, А. М. Королев

**СИНТЕЗ 1-N-(β -D-ГЛЮКОПИРАНОЗИЛ)-
И 1-N-(1-ДЕЗОКСИ-2,3,4,5,6-ПЕНТА-O-АЦЕТИЛ-D-
ГАЛАКТИТ-1-ИЛ)АСКОРБИГЕНОВ**

Синтезированы 1-N-углеводсодержащие аскорбилены: 1-N-(β -D-глюкопиранозил)аскорбиген и 1-N-(1-дезоксид-2,3,4,5,6-пента-O-ацетил-D-галактит-1-ил)аскорбиген.

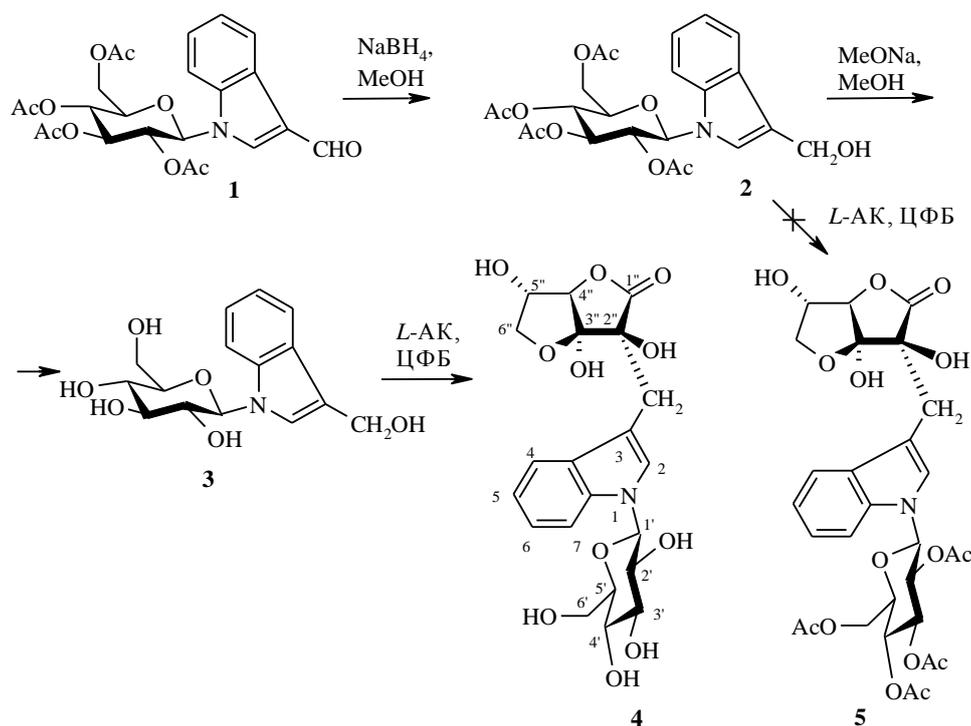
Ключевые слова: аскорбиген, L-аскорбиновая кислота, 3-гидроксиметилиндола, 1-гликозиды индола, 1-N-глюкозиласкорбиген.

Синтез производных аскорбигена – 2-C-[(индол-3-ил)метил]- α -L-трео-L-глицеро-3-гексулофуранозоно-1,4-лактона, содержащих остаток моносахарида или полифункционального спирта, связанного с атомом азота индольного цикла, до настоящего времени не описан. Эти соединения представляют интерес как гидрофильные производные аскорбигена нового типа, содержащие одновременно фрагмент N-гликозил- или полигидроксиалкилиндола (индольных аналогов нуклеозидов) и L-аскорбиновой кислоты (L-АК). В качестве исходных веществ нами использовались описанные ранее 1-N-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил- β -D-глюкопиранозил)-3-формилиндола (**1**) [1] и 1-N-(1-дезоксид-2,3,4,5,6-пента-O-ацетил-D-галактит-1-ил)-индол [2].

Обычный метод синтеза аскорбиенов основан на конденсации 3-гидроксиметилиндола или его аналогов с L-АК в мягких условиях [3], при этом в качестве примесей образуются продукты олигомеризации 3-метилениндолина. Формилиндола **1** был восстановлен действием NaBH_4 до соответствующего 1-N-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил- β -D-глюкопиранозил)-3-гидроксиметилиндола (**2**) с выходом 90% (схема 1). Соединение **2** более стабильно, чем 1-алкил-3-гидроксиметилиндола, его можно выделить в индивидуальном состоянии и хранить в щадящих условиях. Однако соединение **2** не вступает в конденсацию с аскорбиновой кислотой в условиях, при которых 1-алкил-3-гидроксиметилиндола образуют аскорбиены (в цитратнофосфатном буфере (ЦФБ) при pH 4.2 в интервале температур 20–40 °C или в этиловом спирте при pH 1–7).

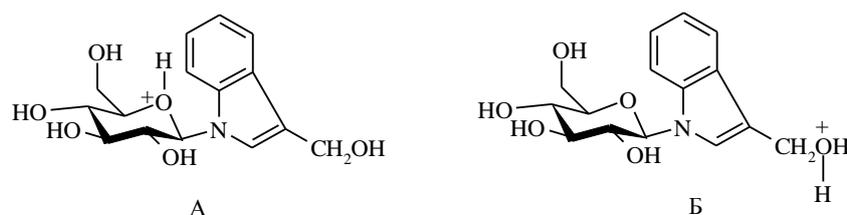
При деацетилировании производного **2** под действием MeONa в метаноле был получен 1-N-(β -D-глюкопиранозил)-3-гидроксиметилиндола (**3**), конденсация которого с L-АК в ЦФБ при pH 4.2 и 20 °C в течение нескольких дней привела к образованию 1-N-(β -D-глюкопиранозил)-аскорбиена (**4**) с выходом ~40%. Следует отметить, что пер-O-ацетилированные производные 1-N- β -D-галактопиранозил-3-гидроксиметилиндола и 1-N- α -L-арабинопиранозил-3-гидроксиметилиндола также не удалось ввести в конденсацию с аскорбиновой кислотой.

Схема 1



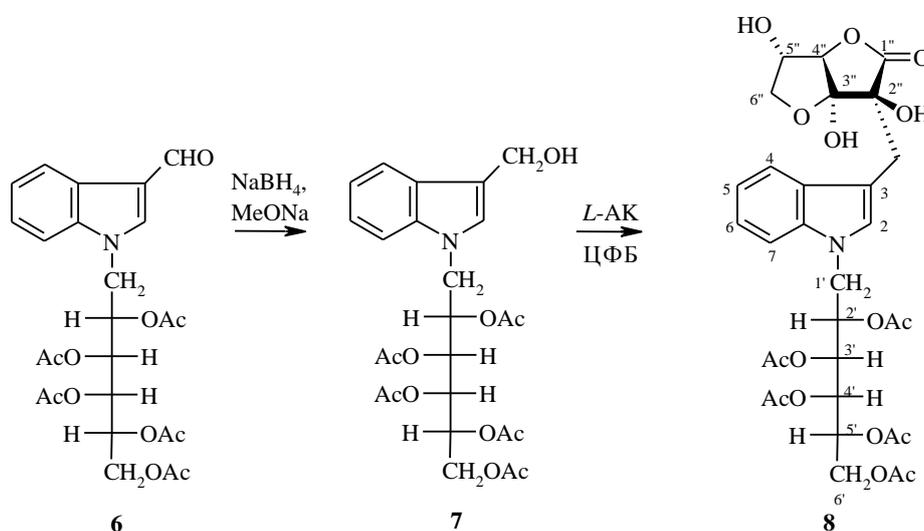
Строение соединений **2** и **4** подтверждено данными спектра ЯМР. В гликозидах **2** и **4** константа $J_{1,2'} = 8.9$ Гц свидетельствует о ди-*транс*-ориентации протонов $1'$ и $2'$ и, следовательно, о β -*D*-конфигурации и 4C_1 -конформации глюкопиранозного остатка в полученных соединениях. Более высокая устойчивость и низкая реакционная способность гидроксиметилиндола **3** в кислой среде по сравнению с *N*-незамещенным или *N*-алкил-3-гидроксиметилиндолом связана, по-видимому, с возможностью альтернативного протонирования кислорода углеводного цикла (схема 2, структура А) вместо 3-гидроксиметильной группы (схема 2, структура Б) на первом этапе реакции, снижающего электрофильные свойства 3-гидроксиметильной группы. Ранее возможность протонирования атома кислорода углеводного цикла 1-гликозилиндолов была продемонстрирована на нескольких примерах [4]. В пер-*O*-ацетилированных 1-*N*-гликозил-3-гидроксиметилиндолах дезактивирующий эффект углеводного цикла усилен за счет электроноакцепторного влияния ацетильных групп.

Схема 2



Производные 3-гидроксиметилиндола, содержащие полигидроксилированный заместитель, но не имеющие гликозидного атома кислорода, обладают большей реакционной способностью и одновременно менее устойчивы. Формилированием 1-N-(1-дезоксид-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-*D*-галактит-1-ил)индола был получен 1-N-(1-дезоксид-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-*D*-галактит-1-ил)-3-формилиндол (**6**), восстановление которого NaBH_4 привело к образованию соответствующего 1-N-(1-дезоксид-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-*D*-галактит-1-ил)-3-гидроксиметилиндола (**7**). При конденсации последнего с *L*-АК в ЦФБ при pH 4.2 в течение 3 сут образовался 1-N-(1-дезоксид-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-*D*-галактит-1-ил)аскорбиген (**8**) с выходом ~40% (схема 3).

Схема 3



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на приборе Varian-400 VXR с рабочей частотой 400 (^1H) и 100 МГц (^{13}C). Масс-спектры получали на приборе Finnigan MAT 900S методом электро-спрей ионизации (ESI MS). Для хроматографии использовали растворители CHCl_3 -MeOH, 20:1 (система А); 2:1 (Б); 3:1 (В); 25:1 (Г); 10:1 (Д). Цитратно-фосфатный буфер pH 4.2 приготавливали из 0.9 г лимонной кислоты и 2 г Na_2HPO_4 в 100 мл воды. Аналитическую ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 F_{254} (Merck), вещества обнаруживали в УФ свете или проявляли 1% раствором *n*-диметиламинобензальдегида в 1 н. HCl при нагревании. Для колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 (Merck). Preparative ТСХ проводили на стеклянных пластинках (20 × 20 см, 0.5 мм) с силикагелем Kieselgel 60 $\text{HF}_{254+366}$ (Merck). Температуры плавления измеряли на приборе Buchi SMP-20 и не корректировали. Значения $[\alpha]_D$ определяли на поляриметре Perkin – Elmer 241.

1-N-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-гидроксиметилиндол (2). К охлажденному до 0 °С раствору 200 мг (0.42 ммоль) соединения **1** в 10 мл метанола добавляют 32 мг (0.84 ммоль) NaBH_4 . Реакционную смесь перемешивают 40 мин при

пониженной температуре, разбавляют 150 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают рассолом до нейтрального pH, сушат над Na₂SO₄ и после отгонки растворителя получают 180 мг продукта **2** (выход 90%) в виде сиропа; *R_f* 0.50 (система А). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 7.70 (1H, д, H-6(5)); 7.38 (1H, д, H-5(6)); 7.27 (1H, т, H-7(4)); 7.22 (1H, с, H-2); 7.16 (1H, т, H-4(7)); 5.61 (1H, д, *J*_{1,2'} = 8.9, H-1'); 5.49 (1H, т, *J*_{2,3'} = 9, H-2'); 5.43 (1H, т, *J*_{3,4'} = 8.9, H-3'); 5.25 (1H, т, *J*_{4,5'} = 9, H-4'); 4.84 (2H, д, *J*_{a,b} = 5.4, CH₂OH); 4.28 (1H, д, д, *J*_{6a,6b} = 12.4, *J*_{6a,5'} = 5.01, H-6'a); 4.20 (1H, д, д, *J*_{6b,6a} = 12.4, *J*_{6b,5'} = 2.0, H-6'b); 3.96 (1H, м, H-5'); 2.07, 2.06, 2.02, 1.66 (12H, 4 с, 4AcO); 1.65 (уш. с, общий сигнал CH₂OH и примеси H₂O в растворителе).

1-N-(β-D-Глюкопиранозил)-3-гидроксиметилиндо́л (3). К раствору 250 мг (0.52 ммоль) карбинола **2** в 10 мл абсолютного метанола при комнатной температуре и перемешивании добавляют 0.2 мл 1 н. MeONa. Через 10–15 мин в реакционную смесь добавляют 10 мл воды, подкисляют ее 0.1 н. HCl до pH ~7–8 и после упаривания метанола полученный водный раствор продукта **3** используют на следующей стадии. *R_f* 0.73 (система Б).

1-N-(β-D-Глюкопиранозил)аскорби́ген (4). К водному раствору соединения **3** добавляют 0.2 г (1.2 ммоль) L-AK в 50 мл ЦФБ и перемешивают при комнатной температуре в течение 7 сут. Затем реакционную массу упаривают досуха, растворяют в абсолютном метаноле, нерастворившуюся часть отфильтровывают и после упаривания фильтрата выделяют с помощью препаративной ТСХ в системе В 98 мг аскорбигена **4** (выход 40%) в виде желтоватого аморфного порошка. *R_f* 0.36 (система Б); [α]_D²⁰ + 1.4° (с 0.5, MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м. д., *J* (Гц): 7.57 (1H, д, H-7(4)); 7.52 (1H, д, H-4(7)); 7.40 (1H, с, H-2); 7.18 (1H, т, H-5(6)); 7.05 (1H, т, H-6(5)); 5.44 (1H, д, *J*_{1,2'} = 8.9, H-1'); 4.23 (1H, м, H-5''); 4.18 (1H, д, д, *J*_{6'a,6'b} = 9.8, *J*_{6'a,5'} = 5.9, H-6'a); 4.11 (1H, с, H-4''); 4.02 (1H, д, д, *J*_{6'b,6'a} = 9.6, *J*_{6'b,5'} = 3.3, H-6'b); 3.91 (2H, м, H-2', H-6'a); 3.72 (1H, д, д, *J*_{6a,6b} = 12.2, *J*_{6b,5'} = 5.4, H-6'b); 3.61 (2H, м, H-5', H-3'); 3.52 (1H, т, H-4'); 3.29 (2H, д, д, *J*_{a,b} = 14.3, Ind-3-CH₂). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 467.32 [M]⁺. Найдено, %: N 2.73. C₂₁H₂₅NO₁₁. Вычислено, %: N 3.00.

1-N-(1-Дезокси-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-галактит-1-ил)-3-форми́линдо́л (6). К раствору 1.0 г (2 ммоль) 1-N-(1-дезоксидезокси-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-галактит-1-ил)индола [2] в 15 мл абс. ДМФА постепенно добавляют при 0 °С раствор 0.4 мл (4.3 ммоль) POCl₃ в 5 мл ДМФА. Реакционную массу нагревают 1 ч при 90–92 °С, затем охлаждают до комнатной температуры, выливают на лед и нейтрализуют раствором K₂CO₃. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из метанола. Получают 950 мг продукта **6** (выход 90%) в виде белых кристаллов. Т. пл. 179–182 °С; *R_f* 0.55 (система А). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 9.98 (1H, с, CHO); 8.25 (1H, д, H-4(7)); 7.73 (1H, с, H-2); 7.52 (1H, д, H-7(4)); 7.36 (1H, т, H-5(6)); 7.31 (1H, т, H-6(5)); 5.41–5.27 (4H, м, 4 H₃C¹⁸OAc); 4.25 (1H, д, д, *J*_{1'a,1'b} = 11.7, *J*_{1'a,2'} = 4.7, H-1'a); 4.18 (2H, м, H-6'a,6'b); 3.78 (1H, д, д, *J*_{1'b,1'a} = 11.7, *J*_{1'b,2'} = 7.6, H-1'b); 2.23, 2.06, 2.00, 1.95, 1.87 (15H, 5 с, 5 OAc).

1-N-(1-Дезокси-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-галактит-1-ил)-3-гидроксиметилиндо́л (7) получают аналогично соединению **2** из 812 мг (1.56 ммоль) соединения **6** в виде сиропа с выходом 98% (800 мг); *R_f* 0.50 (система А).

1-N-(1-Дезокси-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-галактит-1-ил)аскорби́ген (8). Раствор 800 мг (1.53 ммоль) карбинола **7** в 10 мл этанола добавляют к раствору 537.2 мг (3.05 ммоль) L-AK в 100 мл ЦФБ и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 сут. Затем реакционную смесь экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат над Na₂SO₄, растворитель упаривают и из остатка продукт выделяют методом колоночной хроматографии (система Г). Получают 400 мг аскорбигена **8** (выход 37%) в виде белого аморфного порошка. *R_f* 0.49 (система Д); [α]_D²⁰ = +7.4° (с 0.5, MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.09 (1H, д, H-4(7)); 7.25 (1H, д, H-7(4)); 7.12 (1H, т, H-5(6)); 7.15 (1H, т, H-6(5)); 6.97 (1H, с, H-2); 5.36–5.21 (4H, м, 4 CH₃OAc); 4.24–3.86 (8H, м, H-1',6',4',5',6''); 3.80–3.72 (3H, м, 3 OH); 3.26 (2H, д, д, *J*_{a,b} = 17.9, Ind-3-CH₂); 2.15, 2.05, 1.95, 1.92, 1.73 (15H, 5 с, 5 AcO). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 175.75* (1"С); [169.93*, 169.75*, 169.63*, 169.50*, 168.87*] (5 OCOCH₃); 135.89*; 129.09*; 128.35; 120.83; 119.20; 118.50; 109.50; 107.16*; 107.02*; 87.13; 78.68*; 74.11*; 73.80; 68.97; 67.78; 67.56; 67.41; 61.99*; 45.93*; 30.64*; [20.56, 20.51, 20.41, 20.36, 20.19] (5 OCOCH₃). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 679.32 [M]⁺. Найдено, %: N 1.93. C₃₁H₃₇NO₁₆. Вычислено, %: N 2.06.

* Атомы С, при которых число атомов Н четное или равно нулю.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Н. Преображенская, В. Н. Толкачев, О. Н. Гелинг, Н. П. Костюченко, *ЖОрХ*, **10**, 1764 (1974).
2. М. Н. Преображенская, В. И. Муханов, Л. Д. Манзон, Н. Н. Суворов, *ЖОрХ*, **8**, 2600 (1972).
3. В. И. Муханов, И. В. Ярцева, В. С. Кикоть, Ю. Ю. Володин, И. Л. Кустова, Н. А. Лесная, Н. П. Ермакова, З. П. Софьина, М. Н. Преображенская, *Биоорганич. химия*, **10**, 554 (1984).
4. М. Н. Преображенская, М. М. Вигдорчик, Н. Н. Суворов, *Химия природн. соед.*, **2**, 128 (1968).

*НИИ по изысканию новых антибиотиков
им. Г. Ф. Гаузе РАМН,
Москва 119867, Россия
e-mail: lcta@space.ru*

Поступило в редакцию 20. 06. 2000

