

И. А. Андреев, И. О. Рыжков, А. В. Куркин*, М. А. Юровская

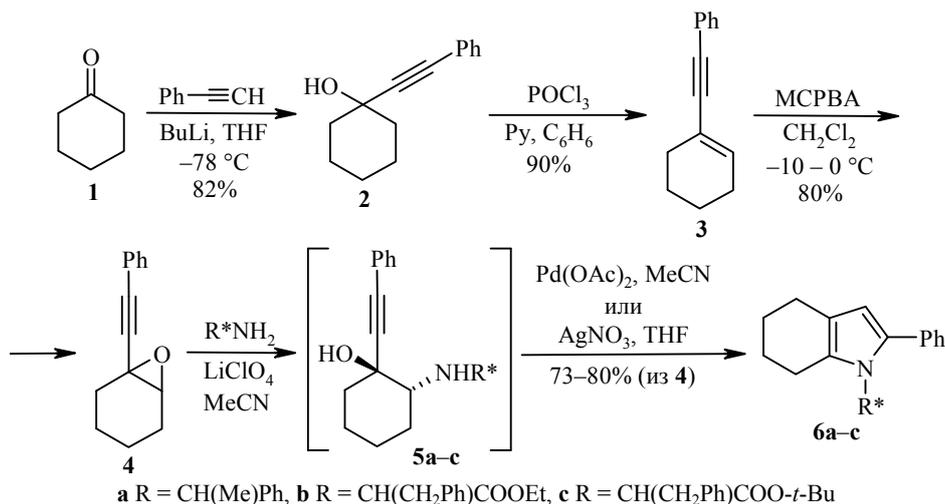
**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
2-ФЕНИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-1H-ИНДОЛА
С ХИРАЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ ПРИ АТОМЕ АЗОТА**

Разработан эффективный энантиоселективный метод синтеза 2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолов с хиральными заместителями при атоме азота, основанный на раскрытии эпоксидного фрагмента 1-фенилэтинил-7-оксабицикло[4.1.0]гептана хиральными аминами и/или эфирами аминокислот с последующей внутримолекулярной металл-катализируемой циклизацией.

Ключевые слова: 2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолы, *транс*-аминопропаргильные спирты, хиральный заместитель при атоме азота, палладий-катализируемая циклизация.

Современные научные исследования в области химии индола направлены на поиск удобных и эффективных методов синтеза производных индола, содержащих в своей структуре тетрагидроиндольный фрагмент. Повышенный интерес к этой гетероциклической системе обусловлен тем, что многие производные тетрагидроиндолов найдены среди природных соединений, например этот фрагмент содержится в молекуле алкалоида драгмацидина F [1–4].

В результате синтеза производных индолов из аминопропаргильных спиртов удаётся получить *N*-замещённые тетрагидроиндолы, содержащие заместители (разной природы) только в положении 2 пиррольного ядра. Необходимо отметить, что этот метод открывает широкие возможности для синтеза производных индола с хиральным заместителем при атоме азота.



В данной работе мы продемонстрировали возможность использования аминов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота (например (*S*)-(1-фенил)этиламина или эфиров природных аминокислот), в качестве

N-нуклеофилов для раскрытия эпоксида и дальнейшей трансформации полученных *транс*-аминоэтанолов в тетрагидроиндолы. Приведённый подход представляет собой эффективный путь синтеза новых энантиомерно чистых производных 2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола.

Первой стадией синтеза стало присоединение литиевого ацетиленида, полученного *in situ* из фенилацетилена бутиллития, к циклогексанону (**1**). В ряде работ для получения третичного спирта используют цериевые ацетилениды [5], однако в нашем случае реакция с более доступным фенилацетиленидом лития приводит к третичному спирту **2** с высоким выходом (82%).

Для дегидратации третичного спирта **2** мы использовали систему POCl₃–пиридин [6]. Отсутствие нагревания и слабая кислотность среды позволяют избежать возможных побочных процессов, например, изомеризации пропаргилового катиона в алленовую систему.

В нашем случае наиболее удобным реагентом для получения эпоксида **3** оказалась *m*-хлорпербензойная кислота (MCPBA), которую часто используют для получения оксидов алкенов чувствительных к кислотам [7]. Эпоксидирование проводили в стандартных условиях с использованием 20–30% избытка MCPBA. Необходимо отметить, что коммерчески доступная MCPBA содержит следы воды, поэтому предварительно мы растворяли кислоту в хлористом метиле и сушили безводным сульфатом натрия, затем полученный раствор при перемешивании и температуре ниже 0 °С добавляли к алкену. Пренебрежение этой простой операцией снижало выходы на 10–20%. Важно выдерживать температурный режим проведения реакции, поскольку *m*-хлорпербензойная кислота (*pKa* 3.82), содержащаяся в MCPBA как примесь, является гораздо более сильной кислотой, чем сама *m*-хлорпербензойная кислота (*pKa* 7.57), что может привести к побочным перегруппировкам углеродного скелета. Несмотря на описанную в литературе возможность эпоксидирования ацетиленов с образованием оксиренов [8], продуктов эпоксидирования по тройной связи (или продуктов его перегруппировки – соответствующих кетонов) обнаружено не было.

Дальнейшее синтетическое использование полученного эпоксида **4** связано с его раскрытием (*S*)-(1-фенил)этиламинами и эфирами аминокислот. В последнее время было разработано несколько эффективных методов такого превращения в мягких условиях с применением кислот Льюиса (для увеличения электрофильности эпоксида) [9] или с предварительной генерацией из аминов частиц анионной природы (для увеличения нуклеофильности амина) [10].

Для катализа нуклеофильного раскрытия полученного эпоксида **4** мы использовали перхлорат лития [9].

Под действием нуклеофилов раскрытие цикла происходит по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения (*S_N2*-механизм). При наличии в эпоксидном кольце фенилэтильного заместителя атака нуклеофила направлена на наименее замещённый атом углерода, реакция идёт стереоселективно с сохранением конфигурации. Нуклеофильное присоединение к эпоксиду проводили при 60–65 °С в ацетонитриле в присутствии 1.5–2.0 экв. амина или эфира аминокислоты и 1.5 экв. перхлората лития. В результате взаимодействия эпоксида **4** с эфирами природных аминокислот или с (*S*)-(1-фенил)этиламинами были выделены смеси диастереомеров **5a–c** в соотношении 1:1 (определено ЯМР ¹H спектроскопией). При необходимости эта смесь может быть хроматографически разделена. В нашем случае разделение смеси диастереомеров не требовалось, поскольку в результате металл-катализируемой цикли-

**Выходы продуктов циклизации аминопропаргиловых спиртов
в производные тетрагидроиндола**

Соединение	R	Выход*, %	ee**, %
6a		75 (64)	99 (98)
6b		80 (66)	70 (67)
6c		73	98

* В скобках указан выход при циклизации с использованием нитрата серебра в качестве катализатора.

** В скобках указан энантиомерный избыток при циклизации с использованием нитрата серебра в качестве катализатора.

зации образуется одно соединение – тетрагидроиндол с хиральным заместителем при атоме азота.

В литературе описаны методы циклизации аминопропаргиловых и схожих систем в пирролы под действием солей ртути [11], катализаторов на основе золота [12], меди [13], серебра [14], палладия [15].

Мы использовали в качестве катализаторов ацетат палладия или нитрат серебра. В случае ацетата палладия реакционную смесь кипятили в ацетонитриле в течение 2 ч, в случае нитрата серебра смесь кипятили в ТГФ в течение 1 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. Выходы полученных тетрагидроиндолов **6a–c** представлены в таблице и приведены в расчёте на соединение **4** (раскрытие эпоксида нуклеофилом и последующая циклизация в соответствующий тетрагидроиндол **6**).

Полученные производные тетрагидроиндола обнаружили оптическую активность. На заключительном этапе нашего исследования с использованием метода ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой было установлено, что энантиомерный избыток соединений **6a,c** был выше 98%, однако энантиомерный избыток соединения **6b** не превышал 70%. Рацемизация зависит от природы функциональных групп, связанных с асимметрическим атомом углерода [16], поэтому объяснить частичную потерю энантиомерной чистоты в производном тетрагидроиндола с фрагментом этилового эфира фенилаланина можно тем, что, как было установлено ранее, этиловые эфиры производных аминокислот легче рацемизируются в слабоосновных средах, чем *tert*-бутиловые эфиры [17].

Таким образом, нами был найден оптимальный подход к синтезу энантиомерно чистых производных 2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, содержащих хиральный заместитель при атоме азота.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-20 в КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометре Bruker Avance-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектральные исследования проведены с использованием хроматографа Agilent 1200 с флуориметрическим и диодно-матричным детекторами (колонка Chiralcel OD-RH (4.6 × 150 мм), детектирование

UV 250 нм, подвижная фаза H₂O–MeCN, 2:3, 1 мл/мин) и масс-спектрального детектора ITD-700 (Finnigan MAT, ионизация электронным ударом, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, диапазон масс *m/z* 35–400 Да). Удельное вращение определено на поляриметрах Perkin Elmer 241 (589 нм) и Jasco DIP-360 (589 нм) в кюветках длиной 5 и 10 см. В качестве растворителя использовали MeOH (с 1.0). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ (элюент петролейный эфир – EtOAc в различных соотношениях, проявление парами иода, раствором KMnO₄). Коммерчески доступные соединения – (*S*)-(1-фенил)этиламин, (*S*)-фенилаланин, хлористый фосфорил, *m*-хлорпербензойную кислоту – использовали без предварительной очистки. Гидрохлорид этилового эфира (*S*)-фенилаланина получен по стандартной методике кипячением в этаноле в присутствии SOCl₂, перед использованием в реакции его предварительно выделяли в виде свободного основания. *трет*-Бутиловый эфир (*S*)-фенилаланина получен в виде свободного основания по методике [16]. Коммерчески доступные циклогексанон и фенилацетилен перед использованием перегоняли в вакууме.

1-(Фенилэтинил)циклогексанол (2). К раствору 10.7 г (0.105 моль) фенилацетилена в 70 мл ТГФ при –78 °С добавляют в течение 15 мин 40 мл 2.5 М раствора (0.010 моль) BuLi в гексане, реакционную смесь перемешивают при этой температуре 15 мин. Прекращают охлаждение и плавно в течение 1 ч поднимают температуру реакционной смеси до 20 °С. Выдерживают 10 мин при комнатной температуре, а затем раствор снова охлаждают до –78 °С и добавляют в течение 10 мин при этой температуре по каплям раствор 10.8 г (0.110 моль) циклогексанона (**1**) в 20 мл ТГФ и перемешивают ещё 30 мин. Снова плавно поднимают температуру реакции до комнатной, добавляют к реакционной смеси 200 мл 0.1 М водного раствора NH₄Cl, экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 100 мл). Экстракт сушат безводным Na₂SO₄, растворитель удаляют в вакууме. Выход 17.2 г (82%). Т. пл. 60–61 °С (петролейный эфир) (т. пл. 59–60 °С [18]). Параметры спектров ЯМР ¹H и ¹³C соответствуют литературным [19].

1-(Фенилэтинил)циклогексен (3). К раствору 50 г (0.284 моль) соединения **2** и 119 г (1.700 моль) пиридина в 500 мл бензола добавляют в течение 30 мин раствор 57 мл (0.710 моль) POCl₃ в 750 мл бензола, перемешивают 48 ч при комнатной температуре. Добавляют 750 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, органическую фазу отделяют, водную – дополнительно экстрагируют 500 мл бензола. Объединённые органические вытяжки сушат над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляют в вакууме, остаток перегоняют в вакууме. Выход 41 г (90%). Т. кип. 126–130 °С (1 мм рт. ст.) (т. кип. 106 °С (0.6 мм рт. ст.) [20]). Параметры спектров ЯМР ¹H и ¹³C соответствуют литературным [20].

1-Фенилэтинил-7-оксабицикло[4.1.0]гептан (4) получен по методике [20].

Раскрытие эпоксида 4 аминами (общая методика). К раствору 4.96 г (25.0 ммоль) эпоксида **4** в 25 мл MeCN добавляют 37.7 ммоль амина и 4.01 г (37.7 ммоль) LiClO₄. Реакционную смесь выдерживают 16 ч при 65 °С, охлаждают, выливают в 100 мл воды, экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 100 мл). Органические экстракты сушат над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе петролейный эфир – EtOAc, 10:1. Получают смесь диастереомеров **5a–c**, которую без разделения используют в дальнейшей циклизации.

Металл-катализируемая циклизация производных аминопропаргиловых спиртов 5a–c в 4,5,6,7-тетрагидроиндолы (общая методика). А. К раствору 1.00 ммоль производного аминопропаргилового спирта **5a–c** в 10 мл MeCN добавляют 2.2 мг (0.01 ммоль) Pd(OAc)₂, реакционную смесь кипятят 2 ч. Ход реакции контролируют ТСХ. Катализатор отфильтровывают, органический растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент петролейный эфир–EtOAc, 100:1.

Б. К раствору 1.00 ммоль производного аминопропаргилового спирта **5a–b** в 10 мл ТГФ добавляют 1.70 мг (0.01 ммоль) AgNO₃. Реакционную смесь кипятят 1 ч. Ход реакции контролируют ТСХ. Органический растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент петролейный эфир–EtOAc, 100:1.

2-Фенил-1-[(1S)-1-фенилэтил]-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (6a). Выход 75% (метод А), 64% (метод Б). $[\alpha]_D^{20} +8.4^\circ$, *ee* 99% (ВЭЖХ: τ_S 24.5 мин, τ_R 27.8 мин). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3054, 2931, 2856, 1490, 1444, 1371, 1108, 1056. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.53–1.65 (1H, м) и 1.66–1.82 (3H, м, 5,6- CH_2); 1.86 (3H, д, *J* = 7.1, CH_3CH); 1.92–2.06 (1H, м) и 2.42–2.53 (1H, м, 4- CH_2); 2.53–2.68 (2H, м, 7- CH_2); 5.59 (1H, к, *J* = 7.1, CH_3CH); 6.07 (1H, с, Н-3); 7.04–7.11 (2H, м, Н Ph); 7.21–7.44 (8H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.8; 23.4; 23.6; 23.7; 24.4; 52.9; 107.5; 118.6; 126.0 (2C); 126.7; 126.7; 128.3 (2C); 128.4 (2C); 129.2; 129.3 (2C); 134.5; 134.7; 142.9. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 301 $[\text{M}]^+$ (48), 197 (100), 196 (26), 169 (53), 105 (87), 79 (19), 77 (29), 65 (11). Найдено, %: С 87.69; Н 7.77; N 4.59. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}$. Вычислено, %: С 87.66; Н 7.69; N 4.65.

Этиловый эфир (2S)-3-фенил-2-(2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил)-пропионовой кислоты (6b). Выход 80% (метод А), 66% (метод Б). $[\alpha]_D^{20} +6.9^\circ$, *ee* 70% (ВЭЖХ: τ_S 19.5 мин, τ_R 17.6 мин). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3109, 2940, 2875, 1750, 1507, 1420, 1380, 1110, 1052. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.31 (3H, т, *J* = 7.2, CH_2CH_3); 1.75–1.90 (3H, м) и 1.90–2.02 (1H, м, 5,6- CH_2); 2.49–2.64 (3H, м) и 2.71–2.82 (1H, м, 4,7- CH_2); 3.12 (1H, д, д, *J* = 13.9, *J* = 9.5) и 3.37 (1H, д, д, *J* = 13.9, *J* = 5.5, CH_2Ph); 4.21–4.35 (2H, м, CH_3CH_2); 4.94 (1H, д, д, *J* = 9.5, *J* = 5.7, CHCH_2); 5.84 (1H, с, Н-3); 6.74–6.80 (2H, м, Н Ph); 6.88–6.97 (2H, м, Н Ph); 7.10–7.20 (3H, м, Н Ph); 7.20–7.27 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.4; 23.4; 23.8; 23.9; 24.0; 37.7; 59.4; 61.8; 107.8; 119.0; 126.7; 126.9; 128.0 (2C); 128.4 (2C); 128.6; 129.3 (2C); 129.7 (2C); 133.7; 135.3; 137.4; 171.2. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 373 $[\text{M}]^+$ (88), 300 (28), 208 (26), 197 (39), 196 (100), 169 (29), 91 (57). Найдено, %: С 80.42; Н 7.21; N 3.62. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 80.40; Н 7.29; N 3.75.

трет-Бутиловый эфир (2S)-3-фенил-2-(2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил)пропионовой кислоты (6c). Выход 73% (метод А). $[\alpha]_D^{20} +5.1^\circ$, *ee* 98% (ВЭЖХ: τ_R 26.8 мин, τ_S 27.9 мин). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3087, 2940, 2864, 1748, 1510, 1430, 1364, 1140, 1034. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.48 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1.74–1.93 (3H, м) и 1.93–2.04 (1H, м, 5,6- CH_2); 2.57–2.72 (3H, м) и 2.78–2.88 (1H, м, 4,7- CH_2); 3.19 (1H, д, д, *J* = 14.1, *J* = 9.7) и 3.36 (1H, д, д, *J* = 14.1, *J* = 5.6, CH_2Ph); 4.79–4.86 (1H, м, CHCH_2); 5.84 (1H, с, Н-3); 6.83–6.95 (4H, м, Н Ph); 7.15–7.27 (6H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.5; 23.8; 24.0; 24.3; 28.0 (3C); 37.4; 60.3; 82.1; 107.8; 118.9; 126.6; 126.7; 128.1 (2C); 128.4 (2C); 128.7; 129.3 (2C); 129.7 (2C); 134.0; 135.7; 137.8; 170.0. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 401 $[\text{M}]^+$ (49), 346 (23), 345 (91), 344 (22), 300 (26), 209 (18), 208 (23), 197 (38), 196 (81), 194 (21), 180 (21), 169 (45), 91 (88), 77 (29), 57 (100), 41 (56). Найдено, %: С 80.71; Н 7.73; N 3.44. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 80.76; Н 7.78; N 3.49.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. E. Wright, S. A. Pomponi, S. S. Cross, P. McCarthy, *J. Org. Chem.*, **57**, 4772 (1992).
2. R. J. Capon, F. Rooney, L. M. Murray, E. Collins, A. T. R. Sim, J. A. P. Rostas, M. S. Butler, A. R. Carroll, *J. Nat. Prod.*, **61**, 660 (1998).
3. A. Cutignano, G. Bifulco, I. Bruno, A. Casapullo, L. Gomez-Paloma, R. Riccio, *Tetrahedron*, **56**, 3743 (2000).
4. N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 9552 (2004).
5. T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4392 (1989).
6. M. Yoshida, M. Hayashi, K. Shishido, *Org. Lett.*, **9**, 1643 (2007).
7. R. S. Porto, M. L. A. A. Vasconcellos, E. Ventura, F. Coelho, *Synthesis*, 2297 (2005).
8. V. Franzen, *Chem. Ber.*, **87**, 1478 (1954).
9. M. Chini, P. Crotti, F. Macchia, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4661 (1990).
10. L. E. Overman, L. A. Flippin, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 195 (1981).
11. D. W. Knight, C. M. Sharland, *Synlett*, 119 (2004).
12. A. Aponick, C.-Y. Li, J. Malinge, E. F. Marques, *Org. Lett.*, **11**, 4624 (2009).

13. B. Gabriele, P. Plastina, M. V. Vetere, L. Veltri, R. Mancuso, G. Salerno, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 3565 (2010).
14. J. H. Kim, S. B. Lee, W. K. Lee, D.-H. Yoon, H.-J. Ha, *Tetrahedron*, **67**, 3553 (2011).
15. K. Utimoto, H. Miwa, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4277 (1981).
16. А. В. Куркин, К. В. Бухряков, М. А. Юровская, *XTC*, 237 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 188 (2009).]
17. А. В. Куркин, Д. С. Белов, М. А. Юровская, *XTC*, 1391 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 1123 (2008).]
18. A. Arcadi, S. Sacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron*, **41**, 5121 (1985).
19. H.-T. Zhu, K.-G. Ji, F. Yang, L.-J. Wang, S.-C. Zhao, A. Shaukat, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Lett.*, **13**, 684 (2011).
20. A. Alexakis, I. Marek, P. Mangeney, J. F. Normant, *Tetrahedron*, **47**, 1677 (1991).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru

Поступило 15.03.2012