

Структурные аналоги умифеновира 2*. Синтез и исследование антиВИЧ-активности новых региоизомерных производных (*транс*-2-фенилциклопропил)-1*H*-индола

Доминик Шольц¹, Евсей А. Ручко², Сергей Н. Лавренов³, Вадим В. Качала⁴,
Максим Б. Навроцкий^{5*}, Александр С. Бабушкин⁵

¹ Рега институт медицинских исследований,
ул. Миндербродерстрат, 10, Лёвен В 3000, Бельгия; e-mail: Dominique.Schols@rega.kuleuven.ac.be

² ЗАО "Фарм-Синтез",
ул. Кабельная 2-я, д. 2, стр. 9, Москва 111024, Россия; e-mail: evsevius@mail.ru

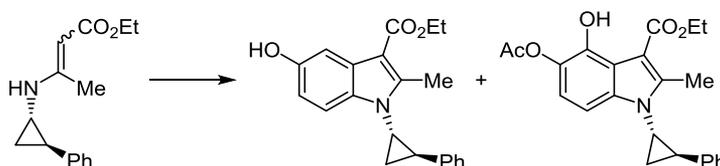
³ НИИИНА им. Г. Ф. Гаузе РАН,
ул. Большая Пироговская, 11, Москва 119021, Россия; e-mail: lavrenov@mail.ru

⁴ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: vvk@ioc.ac.ru

⁵ Волгоградский государственный технический университет,
пр. Ленина, 28, Волгоград 400005, Россия; e-mail: kholstaedt@yandex.ru

Поступило 31.10.2015

Принято 26.11.2015

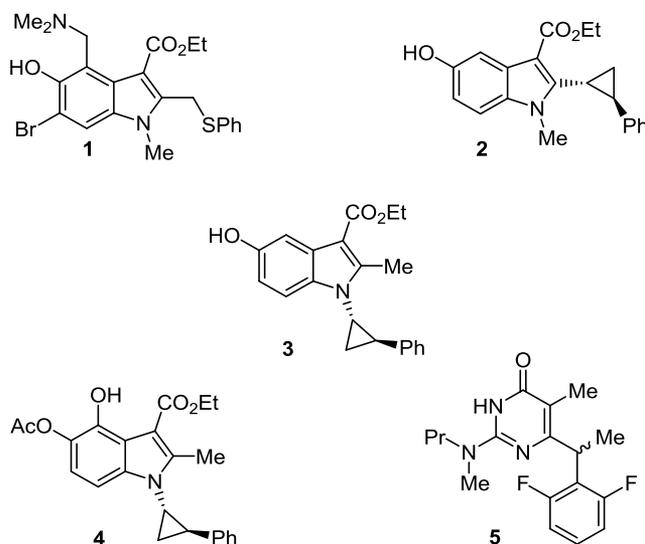


Получены новые карбоаналоги умифеновира – региоизомерные производные этилового эфира 5-гидрокси-(*транс*-2-фенилциклопропил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты. Впервые показана способность умифеновира и его карбоаналогов подавлять репликацию ВИЧ в микромолярном диапазоне концентраций.

Ключевые слова: умифеновир, конформационно ограниченные аналоги, противовирусная активность.

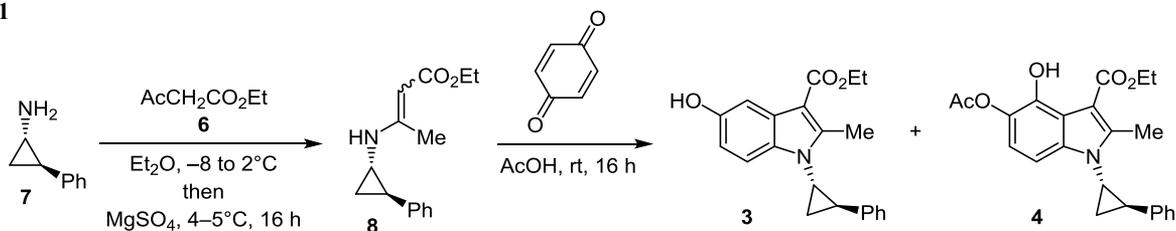
В последние годы появляется все больше работ о широком спектре противовирусной активности структурных аналогов умифеновира,² полученных путем модификации молекулы вещества-прототипа с использованием "критериев Шеридана".³ Это делает молекулу умифеновира привлекательным объектом для многочисленных вариантов направленной структурной оптимизации.

В продолжение начатых нами ранее работ по синтезу и исследованию новых конформационно ограниченных структурных аналогов умифеновира (**1**) – действующего начала лекарственного препарата Арбидола, было выполнено исследование антиВИЧ-1-активности прототипа – ранее описанного нами этилового эфира 5-гидрокси-1-метил-2-(*транс*-2-фенилциклопропил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (**2**),¹ а также получены и исследованы два региоизомерных аналога



* Сообщение 1 см.¹

Схема 1



соединения **2**: этиловые эфиры 5-гидрокси-2-метил-1-(*транс*-2-фенилциклопропил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (**3**) и 5-ацетокси-4-гидрокси-2-метил-1-(*транс*-2-фенилциклопропил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (**4**). В качестве внешнего стандарта сравнения был использован полученный нами ранее ингибитор репликации ВИЧ нуклеозидной природы рац-МС-1501 (**5**).^{4,5}

Синтез региоизомерного аналога соединения **2**, в котором метильный радикал и *транс*-2-фенилциклопропил поменяны местами, был выполнен из этил-3-оксобуаноата (**6**) и *транс*-2-фенилциклопропиламина (**7**) (схема 1). Последний был получен в соответствии с методом Гринштейна и Андерсона.⁶ На первой стадии из этих двух реагентов был получен енаминоэфир **8**. Конденсация проводилась в безводном Et₂O с использованием MgSO₄ в качестве дегидратирующего агента. Следует отметить, что попытка провести эту реакцию по аналогии со взаимодействием соединения **6** с V₂NH₂ в кипящем PhMe в присутствии каталитического количества TsOH⁷ не привела к желаемому результату. Вместо целевого продукта была получена его смесь с двумя продуктами термической циклоконденсации – вероятно, производными пиридина, что косвенно подтверждается данными анализа ВЭЖХ-МС.

Енаминоэфир **8**, ввиду склонности ко вторичным превращениям, в чистом виде не выделялся, а был использован далее в виде раствора в Et₂O.

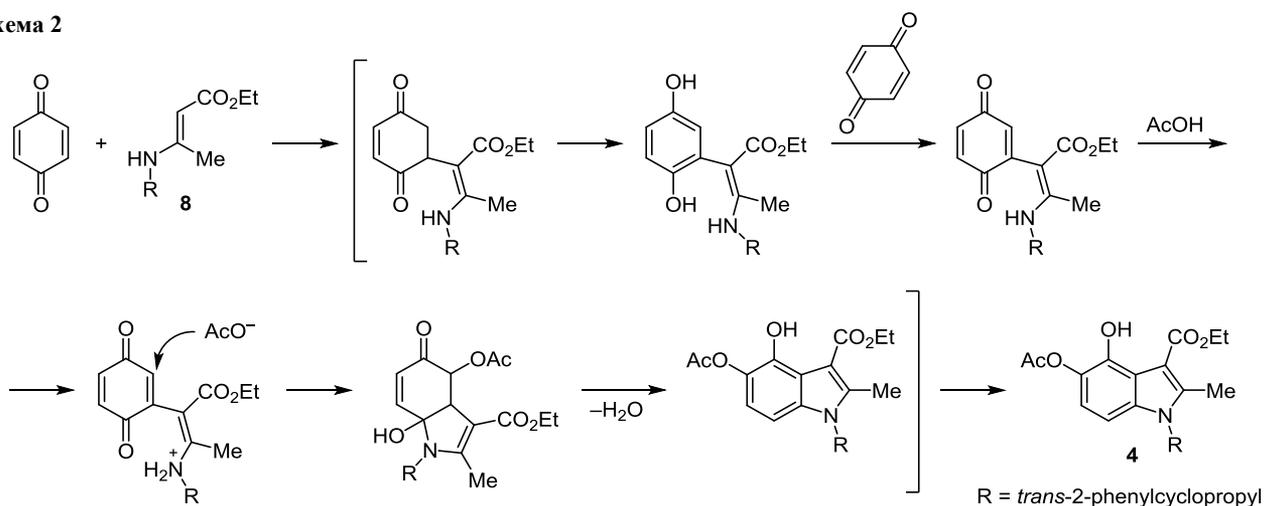
Согласно данным американских авторов,⁸ выход производных индола в реакции Неницеску удается существенно повысить путем использования двукратного молярного избытка 1,4-бензохинона. Этот подход был проверен нами при взаимодействии полученного енаминоэфира **8** с 1,4-бензохиноном (в виде раствора в AcOH). После препаративного хроматографического разделения технического продукта реакции были выделены два производных индола, одно из которых является целевым соединением **3**, а другое – его 5-ацетокси-4-гидроксизамещенным аналогом **4**.

Структуры полученных соединений были установлены с использованием метода ВЭЖХ-МС, корреляционной спектроскопии ЯМР и ИК спектроскопии. В случае этилового эфира 5-гидрокси-2-метил-1-(*транс*-2-фенилциклопропил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (**3**) строение молекулы было установлено на основании совокупности данных двумерных и одномерных спектров ЯМР. В одномерном спектре ЯМР ¹H были обнаружены сигналы гидрокси-, этокси-, метильной групп, протонов циклопропанового цикла, а также сигналы протонов фенильной группы и замещенного индоль-

ного цикла. Спектр ЯМР ¹³C содержал сигналы 19 различных атомов углерода, в том числе одной карбоксильной группы. Двумерные спектры NOESY и ¹H–¹³C HMBC позволили выполнить полное отнесение сигналов протонов и ядер углерода в спектрах. Двумерный спектр NOESY дал возможность установить характер замещения в циклопропановом цикле. Взаимодействия протона 3-CH_{экзо} (циклопропан) с протонами Н-7 (индол), 2-СН (циклопропан) и 2-СН₃ (индол), а также протона 3-CH_{эндо} (циклопропан) с протонами 1-СН (циклопропан) и Н-2,6 (фенил) при отсутствии других корреляций свидетельствуют о *транс*-замещении циклопропанового цикла. *Транс*-конфигурация вицинально дизамещенного циклопропанового фрагмента в соединении **4** была подтверждена аналогичным образом. Полностью установить и доказать строение соединения **4** удалось лишь с использованием данных спектров ЯМР, записанных в CDCl₃ и C₆D₆. Регистрация спектров в дейтеробензоле была необходима для четкого отнесения протонов Н-6,7 индольного фрагмента, что оказалось затруднительным при использовании дейтерированного хлороформа ввиду близости этих сигналов.

Из полученных спектров соединения **4** следовало, что положения 6 и 7 индольного цикла однозначно не замещены, так как в спектрах наблюдались сигналы соответствующих атомов водорода с КССВ 8.7 Гц, что может быть лишь в случае спин-спиновой взаимодействия через три, но не через четыре связи. Кроме того, один из этих атомов водорода в спектре NOESY дает четкую корреляцию с протонами 1-СН и 3-CH_{экзо} циклопропанового фрагмента, что подтверждает, что этот атом водорода находится в положении 7 индольной системы. Против наличия ацетоксигруппы в положении 4 индольного гетероцикла свидетельствует корреляция гидроксильного протона с атомами углерода. Ввиду того, что в спектре ¹H–¹³C HMBC возможны корреляции через две, три, реже – четыре связи, то при расположении гидроксигруппы в положении 5 индольного гетероцикла (чего следовало ожидать при "нормальном" протекании реакции Неницеску) должны были бы наблюдаться корреляции с атомами углерода С-4, С-5 и С-6 индольного фрагмента. В то же время в спектрах ¹H–¹³C HMBC в каждом из растворителей протон гидроксильной группы не дает корреляции ни с одним атомом углерода, образующим связь СН. Напротив, корреляции наблюдаются лишь с четвертичными атомами углерода, что свидетельствует об отсутствии у гидроксильного протона "соседей"-протонов. В спектре NOESY также отсутствует ожидаемая для 5-гидроксипроизводного корреляция гидроксильного

Схема 2



протона с атомом водорода Н-6 индольного гетероцикла, но обнаруживается корреляция протона гидроксильной группы с протонами метиленовой группы фрагмента COOEt в положении 3 индольного цикла, наряду с корреляцией протонов ацетоксигруппы с атомом водорода Н-6 индольного фрагмента. Таким образом, по совокупности полученных данных, а также по отсутствию иных корреляций, противоречащих гипотезе о положении ацетоксигруппы в положении 5 индольного гетероцикла, положение ацетоксигруппы было установлено при атоме С-5 фрагмента индола. Дополнительным доказательством этого служит обнаруженная в спектре ^1H - ^{13}C НМВС слабая корреляция атомов водорода ацетильной группы с атомом углерода С-5 индольного фрагмента, с которым дают интенсивные корреляции атомы водорода Н-6 и Н-7. В случае если бы ацетоксигруппа находилась при атоме С-4 индольного гетероцикла, атом водорода Н-7 не давал бы такой корреляции по причине того, что они были бы разделены 4 связями.

Итак, наблюдаемые корреляции позволили утверждать, что в ходе реакции, наряду с целевым продуктом **3**, образуется именно 5-ацетокси-4-гидроксиизомер **4**. Таким образом, проведенные реакции реализуются в соответствии со схемой 1.

Вероятно, образование побочного продукта **4** связано с реакцией окислительного ацетоксилирования с участием растворителя и избытка 1,4-бензохинона, причем в заключение процесса протекает внутримолекулярная переэтерификация. Возможный механизм процесса может быть представлен схемой 2.

Примечательно, что литературные данные относительно возможности такого хода реакции неоднозначны. С одной стороны, Белл и соавторы,⁸ проводя синтез этилового эфира 5-гидрокси-2-метил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты по реакции Неницеску между 1,4-бензохиноном (2 экв.) и этиловым эфиром 3-аминокротоновой кислоты (1 экв.) в AcOH получили искомым продукт с выходом 62%. 5-Ацетокси-4-гидроксипроизводное получено не было. С другой стороны, Кукландер опубликовал работы,^{9,10} где в ходе реакции Неницеску были получены именно 5-ацетокси-4-гидро-

оксипроизводные индола, структура которых, однако, была подтверждена лишь косвенно (на основе масс-спектров, спектров ИК, ЯМР ^1H и элементного анализа). При этом, в случае реакции эквимольных количеств 1,4-бензохинона и этилового эфира 3-анилинокротоновой кислоты (незамещенного в ароматическом цикле, либо содержащего хлор, метокси- или нитрогруппу в *para*-положении) в AcOH, соответствующие этиловые эфиры 5-ацетокси-4-гидрокси-1-фенил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты были выделены с выходом около 5%.⁹ В то же время при реакции этилового эфира 3-(метиламино)кротоновой кислоты с двукратным молярным избытком 1,4-бензохинона в AcOH с выходом 15% был выделен этиловый эфир 5-ацетокси-4-гидрокси-1,2-диметил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты¹⁰ (взаимодействие тех же реагентов в эквимольных количествах в ацетоне приводит к образованию этилового эфира 5-гидрокси-1,2-диметил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты с выходом 48%¹¹ и 46% при проведении реакции в 1,2-дихлорэтане¹²). Данных РСА, равно как и корреляционных спектров ЯМР, в работах Кукландер не приводится. В связи с этим Аллен высказал предположение об образовании более ожидаемых 4-ацетокси-5-гидроксипроизводных и отсутствии стадии переэтерификации.¹³ Наконец, в ходе получения соединения **2** в AcOH анализы ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС смеси продуктов реакции не показали наличия в ней вещества, имеющего молекулярный ион, соответствующий 5-ацетокси-4-гидроксизамещенному соединению.¹

Таким образом, ввиду малой предсказуемости результатов реакции Неницеску в ледяной уксусной кислоте, остается согласиться с данными работы Павлак с соавторами¹⁴ о том, что оптимальным растворителем для проведения этого процесса является MeNO₂ – полярный растворитель, обладающий высокой диэлектрической проницаемостью и не склонный к побочным реакциям, в отличие от AcOH.

Полученные нами производные индола, наряду со стандартами сравнения – умифеновиром (**1**) (в виде моногидрата гидрохлорида) и рац-МС-1501 (**5**), были подвергнуты тестированию на наличие антиВИЧ-активности (табл. 1).

Таблица 1. Исследование антиВИЧ-1- и антиВИЧ-2-активности соединений **1–5** в зараженной культуре клеток лимфоидной ткани МТ-4

Соединение	ВИЧ-1 (штамм NL-4.3) ЭК ₅₀ [*] , мкМ	ВИЧ-2 (штамм ROD) ЭК ₅₀ [*] , мкМ	МТ-4 ЦК ₅₀ ^{**} , мкМ	ИС ₅₀ ^{***} (ВИЧ-1)	ИС ₅₀ ^{***} (ВИЧ-2)
1 ·НСl·Н ₂ O	20.32	>8.4	23	1.1	<2.7
2	3.58	5.4	>298	>83.3	>55.2
3	5.91	>250	>250	>42.3	–
4	6.37	11.09	50	~7.8	~4.5
5	0.0019	8.6	>311	>163737	>36

* Эффективная концентрация вещества, которая обеспечивает требуемый результат у 50% используемых живых клеток.

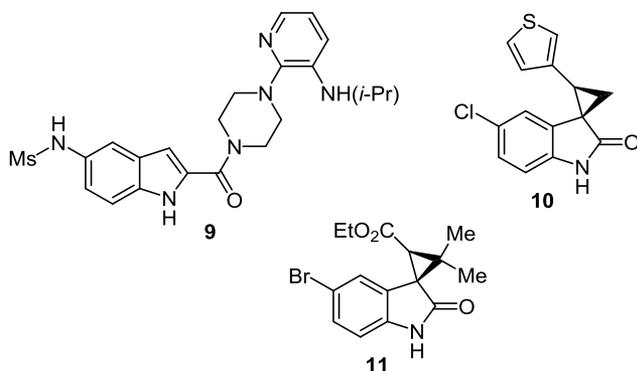
** Цитотоксическая концентрация вещества, при которой сохраняется только 50% живых клеток.

*** Отношение ЦК₅₀ к ЭК₅₀.

Полученные данные свидетельствуют о том, что синтезированный аналог умифеновира **2** обладает антиВИЧ-1- и антиВИЧ-2-активностью в одноразрядном микромолярном диапазоне концентраций. По своей антиВИЧ-1-активности это вещество заметно уступает соединению **5**, однако по антиВИЧ-2-активности превосходит его. Кроме этого, впервые была показана способность умифеновира (**1**) подавлять репликацию ВИЧ-1 в одноразрядном микромолярном диапазоне. В то же время это вещество проявило выраженные цитотоксические свойства в сочетании с отсутствием антиВИЧ-2-активности в изученном диапазоне концентраций.

Примечательно, что при перемене мест метильного и циклопропильного радикалов в молекуле соединения **2**, было получено соединение, которое также лишено заметной цитотоксичности, но способно подавлять репликацию ВИЧ-1 в микромолярном диапазоне концентраций. В то же время такая замена приводит к утрате веществом антиВИЧ-2-активности. При этом 5-ацетокси-4-гидроксипроизводное **4** сохраняет способность подавлять репликацию как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2, но при этом обладает заметно более высокой цитотоксичностью, чем соединение **3**.

Объяснить наличие антиВИЧ-1-активности у полученных соединений можно основываясь на структурном сходстве их молекул с молекулой делапирдина (**9**)¹⁵ – нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1, одобренного для клинического применения. Кроме этого, некоторые производные 2-гетероарил- (**10**) и 2-(карбэтокси)-5'-галогенспиро[циклопропан-1,3'-индол]-2'(1'*H*)-она (**11**) также наделены антиВИЧ-1-активностью.^{16,17}



Таким образом, как в случае полученных нами соединений, так и в случае умифеновира (**1**), делапирдина (**9**) и экспериментальных производных 5'-галоген-2-гетероарилспиро[циклопропан-1,3'-индол]-2'(1'*H*)-она **10**, **11** прослеживается элемент биоизостерического относительного расположения индольного и бензолного (гетероароматического) ядер. Соответствующий структурный элемент, вероятно, выступает в данном случае в качестве фармакофора. В то же время появление заместителя в положении 4 индольного фрагмента (в случае умифеновира (**1**) и соединения **4**) увеличивает цитотоксичность полученных соединений.

Что касается проявления у полученных нами веществ антиВИЧ-2-активности, то объяснить ее сходством с соединениями **9–11** маловероятно. В этой связи требуются дальнейшие исследования для установления точного молекулярного механизма действия полученных нами производных индола как в случае ВИЧ-1, так и в случае ВИЧ-2.

Таким образом, впервые было доказано, что использование двукратного молярного избытка 1,4-бензохинона в синтезе индолов по Неницеску может приводить к образованию 5-ацетокси-4-гидроксизамещенных побочных продуктов и предположительно связано с окислительным потенциалом 1,4-бензохинона. Кроме этого, было впервые установлено наличие антиВИЧ-1-активности в микромолярном диапазоне концентраций у моногидрата гидрохлорида умифеновира. С точки зрения изучения взаимосвязи химической структуры и биологической активности выявлен новый остов для направленного конструирования противовирусных агентов нуклеозидной природы, представляющий собой этиловый эфир 1-метил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты, содержащий в гетероароматической системе *транс*-2-фенилциклопропильный фрагмент.

Экспериментальная часть

ИК спектры полученных соединений зарегистрированы на спектрометре Spekord M-82 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 600 (600 и 150 МГц соответственно), оснащенный инверсным датчиком с Z-градиентной катушкой. Растворители: ДМСО-*d*₆ (при 25 °С, соединение **3**), CDCl₃ и C₆D₆ (при 30 °С, соединение **4**); внутренние стандарты – сигналы остаточных

протонов и атомов углерода (для ядер ^1H и ^{13}C соответственно): 2.50 и 39.5 м. д. (для $\text{DMCO-}d_6$), 7.27 и 77.0 м. д. (для CDCl_3), 7.16 и 128.0 м. д. (для C_6D_6). Двумерные эксперименты проведены по стандартным методикам фирмы Bruker с использованием Z-градиентных импульсов. Время смешения в спектре NOESY 0.7 с. Эксперименты ^1H – ^{13}C HMBC оптимизированы для КССВ ^1H – ^{13}C , равных 8.0 Гц. Рутинный контроль ВЭЖХ выполнен с использованием хроматографической системы, состоящей из насосного блока Jasco PU-980, УФ/ВИД-детектора Jasco UV-975 и системы ввода Rheodyne, в следующих условиях: колонка Reprosil C18 AQ, 150×4.6 мм, 3 мкм, подвижная фаза $\text{H}_2\text{O} - \text{MeCN} - 85\% \text{H}_3\text{PO}_4$, 200:200:1, скорость потока 0.75 мл/мин, детектирование при λ 220 нм, T 30 °С. Анализы ВЭЖХ-МС выполнены на приборе Agilent 1200 в следующих условиях: колонка Reprosil-Pur Basic C18, 250×4.6 мм, 5 мкм (Dr. Maisch GmbH); элюенты: А) 0.01% $\text{CF}_3\text{COOH-H}_2\text{O}$, В) 0.01% $\text{CF}_3\text{COOH-MeCN}$, градиент: 5% В (0 мин), 100% В (20 мин), 100% В (22 мин), 5% В (22.5 мин), 5% В (30 мин). До анализа колонка уравновешена подвижной фазой 5% В. Скорость потока 1 мл/мин, для детектирования использован одноволновый УФ/ВИД-детектор VWD, ELSD-детектор SEDEX 85 (ELSD – 60 °С, 3.1 бар), ионная ловушка Agilent 6310 Ion Trap LCMS (в режиме позитивных ионов и MS/MS). При масс-спектрометрическом анализе ионизация электрораспылением. Элементный анализ выполнен на приборе vario EL cube. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе Buchi M-565, скорость нагревания 1 °С / мин (приведены скорректированные значения). ТСХ проведена на пластинках Merck Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck DC), проявление в УФ свете (254 нм). Колончатая хроматография выполнена на силикагеле L14002 (Alfa Aesar) (0.06–0.20 мм, 70–230 меш).

Моногидрат гидрохлорида умифеновира (**1**) получен по известной методике.¹ При выполнении всех синтезов использованы химические реактивы и растворители производства Alfa Aesar и Acros Organics. Осушение растворителей проведено в соответствии со стандартными методами.¹⁸ Противовирусные исследования выполнены в соответствии с литературным методом.¹⁹ Колонии клеток предоставлены Католическим университетом (Лёвен, Бельгия).

Этиловый эфир 5-гидрокси-1-метил-2-(транс-2-фенилциклопропил)-1H-индол-3-карбоновой кислоты (2) получен по известной методике.¹ ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1222, 1252, 1276, 1414, 1504, 1654, 1684, 3292.

Этиловый эфир (2EЗ)-3-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]бутен-2-овой кислоты (8). К раствору 4.5 мл (4.6 г, 35.6 ммоль) эфира **6** в 75 мл Et_2O , охлажденному до –8 °С, при перемешивании по каплям добавляют раствор 4.6 г (34.5 ммоль) амина **7** в 25 мл Et_2O . Полученную смесь перемешивают, не удаляя охлаждающую баню. Когда температура реакционной смеси достигает 2 °С, к ней добавляют 5 г (41.7 ммоль) безводного MgSO_4 , перемешивают и оставляют на ночь в холодильнике при температуре 4–5 °С. Осушитель

отфильтровывают, полученный раствор используют далее без дополнительной очистки.

Этиловый эфир 5-гидрокси-2-метил-1-(транс-2-фенилциклопропил)-1H-индол-3-карбоновой кислоты (3) и **этиловый эфир 7-ацетокси-5-гидрокси-2-метил-1-(транс-2-фенилциклопропил)-1H-индол-3-карбоновой кислоты (4)**. К раствору 7.5 г (69.4 ммоль) 1,4-бензохинона в 125 мл AcOH при комнатной температуре и перемешивании прикапывают полученный раствор енаминоэфира **8** в Et_2O . Температура реакционной смеси при этом достигает 36 °С. Полученную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. К реакционной смеси по каплям при перемешивании добавляют раствор 140 г K_2CO_3 в 280 мл H_2O . Полученную смесь фильтруют, осадок продукта промывают на фильтре H_2O , измельчают и сушат на воздухе до постоянной массы. Высушенный продукт растворяют в минимальном объеме EtOAc , сорбируют на 75 г силикагеля и подвергают разделению путем гравитационного элюирования на колонке с силикагелем в градиенте EtOAc –гексан (от 5 до 30% по объему). Фракции, содержащие соединения **4** и **3** (R_f 0.62 и 0.56 соответственно, элюент EtOAc –гексан, 1:4), собирают отдельно и упаривают досуха. Соединение **3** перекристаллизовывают из MeCN , соединение **4** – из PhMe .

Соединение 3. Выход 1.3 г (23%), розоватые кристаллы, т. пл. 182–184 °С. ВЭЖХ: содержание основного вещества 100% (t_R 19.744 мин). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1222, 1252, 1330, 1414, 1438, 1468, 1486, 1504, 1696, 3280. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.67–1.70 (1H, м, 3'- $\text{CH}_{\text{экзо}}$); 1.76 (1H, к, $J = 6.6$, 3'- $\text{CH}_{\text{эндо}}$); 2.49–2.52 (1H, м, 2'-CH); 2.72 (3H, с, 2- CH_3); 3.46–3.48 (1H, м, 1'-CH); 4.27 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 6.69 (1H, д, д, $J = 2.4$, $J = 8.7$, H-6); 7.26 (1H, т, $J = 7.5$, H-4 Ph); 7.27 (1H, д, $J = 8.7$, H-7); 7.31 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ph); 7.37 (2H, т, $J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.40 (1H, д, $J = 2.4$, H-4); 8.93 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.9 (2- CH_3); 14.4 (OCH_2CH_3); 17.2 (3'- CH_2); 24.4 (2'-CH); 34.7 (1'-CH); 58.6 (OCH_2CH_3); 102.7 (C-3); 105.6 (C-4); 110.9 (C-6); 111.4 (C-7); 125.8 (C-2,6 Ph); 126.2 (C-4 Ph); 127.5 (C-3a); 128.5 (C-3,5 Ph); 130.7 (C-7a); 139.9 (C-1 Ph); 146.9 (C-2); 152.6 (C-5); 164.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: C 74.99; H 6.29; N 3.88. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 75.20; H 6.31; N 4.18.

Соединение 4. Выход 1.4 г (10%), белые кристаллы, т. пл. 176–177 °С. ВЭЖХ: содержание основного вещества 100% (t_R 22.051 мин). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1132, 1240, 1366, 1414, 1456, 1684, 1798. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.69–1.73 (1H, м, 3'- $\text{CH}_{\text{экзо}}$); 1.75 (1H, к, $J = 5.2$, 3'- $\text{CH}_{\text{эндо}}$); 2.37 (3H, с, COCH_3); 2.44–2.47 (1H, м, 2'-CH); 2.76 (3H, с, 2- CH_3); 3.32–3.35 (1H, м, 1'-CH); 4.41 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 6.92 (1H, д, $J = 8.7$) и 6.94 (1H, д, $J = 8.7$, H-6,7);* 7.23 (2H, д, $J = 7.3$, H-2,6 Ph); 7.31 (1H, т, $J = 7.4$, H-4 Ph); 7.40 (2H, т, $J = 8.2$, H-3,5 Ph); 11.67

* Однозначное отнесение невозможно вследствие близости сигналов протонов H-6 и H-7 индольного фрагмента.

(1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.00 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 1.04–1.06 (1H, м, 3'-CH_{экзо}); 1.06–1.08 (1H, м, 3'-CH_{эндо}); 1.83–1.86 (1H, м, 2'-CH); 2.05 (3H, с, COCH₃); 2.29 (3H, с, 2-CH₃); 2.57–2.60 (1H, м, 1'-CH); 4.01 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 6.73 (1H, д, *J* = 8.7, H-7); 6.86 (2H, д, *J* = 7.2, H-2,6 Ph); 7.05 (1H, д, *J* = 8.7, H-6); 7.08 (1H, т, *J* = 7.4, H-4 Ph); 7.15–7.19 (2H, м, H-3,5 Ph); 12.28 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 14.2 (2-CH₃); 14.4 (OCH₂CH₃); 18.1 (3'-CH₂); 20.8 (COCH₃); 25.6 (2'-CH); 35.1 (1'-CH); 61.4 (OCH₂CH₃); 101.3 (C-7); 104.8 (C-3); 116.3 (C-3a); 118.5 (C-6); 125.9 (C-2,6 Ph); 126.9 (C-4 Ph); 128.9 (C-3,5 Ph); 136.6 (C-7a); 139.0 (C-1 Ph); 143.4 (C-4); 146.3 (C-2); 132.4 (C-5); 168.9 (COOEt); 169.9 (COCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆), δ, м. д.: 13.6 (2-CH₃); 13.9 (OCH₂CH₃); 17.8 (3'-CH₂); 20.3 (COCH₃); 25.0 (2'-CH); 34.4 (1'-CH); 60.9 (OCH₂CH₃); 101.0 (C-7); 104.5 (C-3); 116.6 (C-3a); 118.8 (C-6); 125.8 (C-2,6 Ph); 126.5 (C-4 Ph); 128.7 (C-3,5 Ph); 136.4 (C-7a); 139.4 (C-1 Ph); 143.4 (C-4); 145.9 (C-2); 133.5 (C-5); 168.7 (COOEt); 168.9 (COCH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 394.9 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 69.97; H 6.00; N 3.70. C₂₃H₂₃NO₅. Вычислено, %: C 70.22; H 5.89; N 3.56.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты НК 13-03-00144/14 и МД-1658.2014.3, в части наработки и исследования субстанции рац-МС-1501).

Авторы выражают признательность аспирантке кафедры органической химии ВолГТУ Е. К. Захаровой за помощь в выделении и очистке целевых соединений.

Список литературы

- Balzarini, J.; Ruchko, E. A.; Zakharova, E. K.; Kameneva, I. Yu.; Nawrozki, M. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 489. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 50, 537.]
- Blaising, J.; Polyak, S. J.; Pêcheur, E.-I. *Antivir. Res.* **2014**, 107, 84.
- Sheridan, R. P. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, 42, 103.
- Mai, A.; Artico, M.; Rotili, D.; Tarantino, D.; Clotet-Codina, I.; Armand-Ugón, M.; Ragno, R.; Simeoni, S.; Sbardella, G.; Nawrozki, M. B.; Samuele, A.; Maga, G.; Esté, J. A. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5412.
- Rotili, D.; Samuele, A.; Tarantino, D.; Ragno, R.; Musmuca, I.; Ballante, F.; Botta, G.; Morera, L.; Pierini, M.; Cirilli, R.; Nawrozki, M. B.; Gonzalez, E.; Clotet, B.; Artico, M.; Esté, J. A.; Maga, G.; Mai, A. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 3558.
- Гринштейн, В. Я.; Андерсон, М. Я. *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.* **1963**, 1, 106.
- Органикум*; Реутов, О. А., Ред.; Мир: Москва, 1992, т. 2, с. 69.
- Bell, M. R.; Oesterlin, R.; Beyler, A. L.; Harding, H. R.; Potts, G. O. *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 264.
- Kucklander, U. *Arch. Pharm.* **1971**, 304, 602.
- Kucklander, U. *Tetrahedron* **1972**, 28, 5251.
- Гринева, А. Н.; Кульбовская, Н. К.; Терентьев, А. П. *Журн. общ. химии* **1955**, 25, 1355.
- Гринева, А. Н.; Ермакова, В. Н.; Терентьев, А. П. *Журн. общ. химии* **1962**, 32, 1948.
- Allen, G. R., Jr. *Org. React.* **1973**, 20, 385.
- Pawlak, J. M.; Khau, V. V.; Hutchison, D. R.; Martinelli, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9055.
- Romero, D. L.; Morge, R. A.; Genin, M. J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.; Althaus, I. W.; Reusser, F.; Thomas, R. C.; Tarpley, W. G. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1505.
- Jiang, T.; Kuhen, K. L.; Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Wu, T. Y.-H.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2105.
- Jiang, T.; Kuhen, K. L.; Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Tuntland, T.; Zhang, K.; Karanewsky, D.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2109.
- Титце, Л.; Айхер, Т. *Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории*; Алексеева, Ю. Е., Ред.; Мир: Москва, 1999.
- Pauwels, R.; Balzarini, J.; Baba, M.; Snoeck, R.; Schols, D.; Herdewijn, P.; Desmyter, J.; De Clercq, E. *J. Virol. Methods* **1988**, 20, 309.