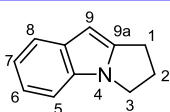


2,3-Дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]индолы (микрообзор)

Анастасия Т. Плиева^{1*}

¹ Северо-Осетинский государственный университет,
ул. Ватутина, 43-46, Владикавказ 362025, Россия; e-mail: plieva_nastyia@mail.ru

Поступило 13.12.2016
Принято 11.01.2017



Микрообзор, посвященный методам синтеза производных 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]индола, проиллюстрирован примерами из современной литературы, классифицированными по типу создаваемой связи.

Введение

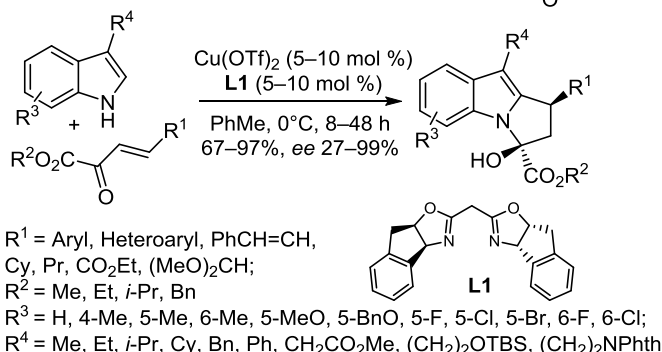
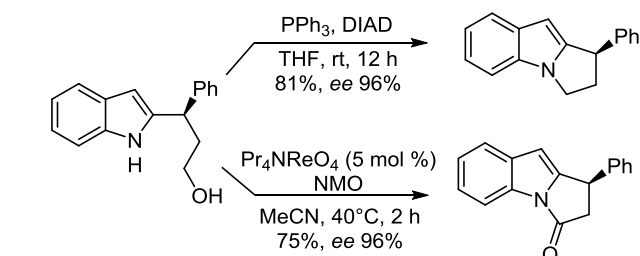
Трициклический остов 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]индола является структурным фрагментом ряда природных индольных алкалоидов, в частности бисиндольных алкалоидов флиндеролов, выделенных из растений рода *Flindersia* в рамках поиска новых противомаларийных препаратов.¹ Производные 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]индола обладают потенциалом для

лечения аутоиммунных заболеваний^{2,3} (агонисты рецептора S1P₁), ожирения⁴ (агонисты рецептора 5HT_{2c}), диабета⁵ (селективные ингибиторы РКСβ-протеинкиназы). Кроме того, они проявляют противовоспалительные, обезболивающие⁶ и противораковые свойства,^{7,8} что стимулирует разработку способов их синтеза с применением новейших каталитических методов.

Образование связи C(3)–N

В этом методе чаще всего используется внутримолекулярное алкилирование атома азота индола галогенидами или мезилатами.⁹ Более того, в условиях реакции Мицунобу для получения хиральных трициклических производных был применен непосредственно соответствующий спирт. Его же циклизация в окислительных условиях дала трициклический амид.¹⁰

Для сборки 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]индольного цикла была применена каскадная реакция индолов с диэлектрофильными α-кето-β,γ-непредельными сложными эфирами. Продукт реакции Михаэля, образовавшийся на первой стадии процесса, претерпевал спонтанную гемацетализацию, приводя к трициклическому продукту с высоким выходом. Использование оптимального хирального бис(оксазолинового) лиганда позволило достичь высокой, зачастую количественной, степени энантиоселективности. Единственным ограничением реакции является наличие алкильного радикала в исходном еноне (R¹ = Pr, R² = Et, выход 67%, ee 27%).¹¹

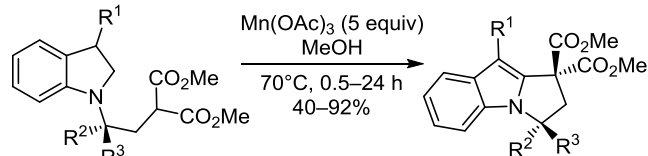


Плиева Анастасия Таировна родилась в 1988 г. в Цхинвали, Грузия. В 2010 г. окончила химико-технологический факультет Северо-Осетинского государственного университета (СОГУ). Обучалась в аспирантуре СОГУ в 2011–2014 гг. под руководством проф., д. х. н. В. Т. Абаева. В настоящее время работает ассистентом кафедры органической химии СОГУ. Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, химия азидов, электрохимия органических соединений.

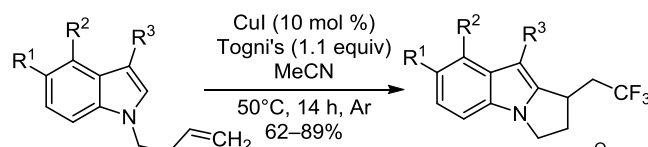
Образование связи C(1)–C(9a)

Внутримолекулярное алкилирование индольного цикла акцепторными малонильными радикалами является ключевой стадией двухстадийного метода синтеза производных 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]индола.¹² По этой схеме индолины алкилировали донорно-акцепторными циклопропанами в присутствии 10% Sc(OTf)₃ или 5% Yb(OTf)₃ и полученные *N*-замещенные индолины обрабатывали избытком Mn(OAc)₃, совмещая ароматизацию и дальнейшее аннелирование индольного цикла.

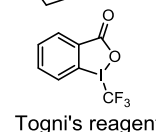
Циклизация *N*-гомоаллилиндолов под действием реагента Тогни приводит к образованию трифторэтильных производных 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]индола.¹³ Механизм реакции, постулируемый авторами, заключается в генерировании трифторметильного радикала восстановлением реагента Тогни медью(I) и его присоединении к двойной связи алкена. Дальнейшее окисление промежуточного алкильного радикала до соответствующего катиона приводит к циклизации по положению 2 индола.



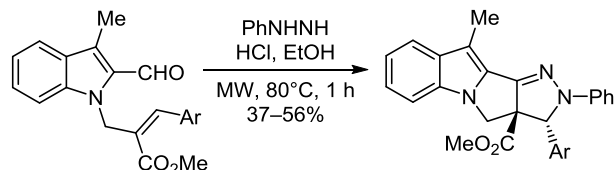
R¹ = H, (CH₂)₂OTBS, CH₂CN, (CH₂)₂NPhth
R² = Ph, HC≡C, EtC≡C, PhC≡C, H₂C=CH, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, *i*-Pr, 2-furyl, 2-naphthyl; R³ = H, Me



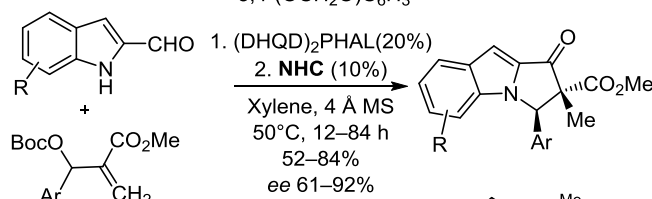
R¹ = H, Br; R² = H, Me;
R³ = Me, Et, *t*-Bu, *c*-Pr, Cl, Br, SH,
OMe, CH₂OH, CH₂CN, CHO, CO₂H, CN

**Образование связи C(1)–C(2)**

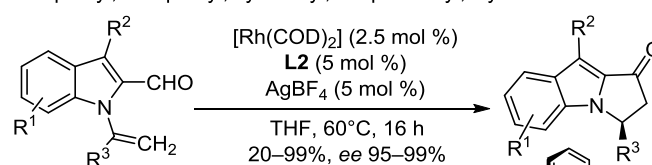
В синтезе пиразолопирролоиндолов было использовано (3+2)-циклоприсоединение азометиниминов к двойной связи.¹⁴ В случае 2- и 4-нитрофенильных производных образовывались сложные смеси, и выделить целевые продукты не удалось. Интересно, что авторы смогли реализовать всю трехстадийную последовательность в режиме одnoreакторного синтеза, совместив *N*-алкилирование и формилирование 3-метилиндола с дальнейшей конденсацией с арилгидразинами. Продемонстрированная на пяти примерах эффективность такого процесса (20–27%) оказалась сравнимой с пошаговой последовательностью. Необычная реакция гидроацилирования, приводящая к образованию продукта антиреакции Штеттера, протекает в присутствии нуклеофильных карбенов.¹⁵ В дизайне асимметричного варианта аннелирования был использован коммерчески доступный цинхоновый алкалоид 1,4-фгалазидиндигидрохинидин ((DHQD)₂PHAL), в присутствии которого алкилирование 2-формилиндола рацемическим карбонатом Морита–Бейлиса–Хиллмана давало оптически активный интермедиат. Добавление предшественника нуклеофильного карбена на второй стадии индуцировало гидроацилирование с энантиоселективным образованием асимметричного четвертичного атома углерода. В случае *N*-винилиндолов провести энантиоселективное гидроацилирование позволил катализ родием в присутствии хирального дифосфина.¹⁶ Циклогексильное производное при этом дало минимальный выход продукта. Акцепторный 4-трифторметильный заместитель также снижал выход, однако его удалось повысить с 30 до 70% увеличением вдвое загрузки родиевого катализатора.



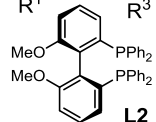
Ar = Ph, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-EtC₆H₄, 4-(*i*-Pr)C₆H₄, 2-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, thiophen-2-yl, 1-naphthyl, 3,4-(OCH₂O)C₆H₃



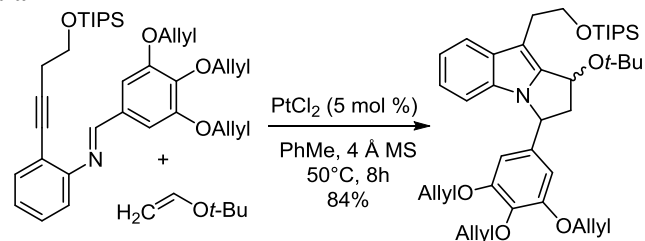
R = H, 5-Cl, 5-MeO, 4-MeO;
Ar = Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-NCC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-FC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 1-naphthyl, 2-naphthyl, cinnamyl, thiophen-2-yl, Cy



R¹ = H, 4-MeO, 5-MeO, 4-F, 5-Cl, 5-CF₃;
R² = H, Et; R³ = Me, Cy, Ph, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 4-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄

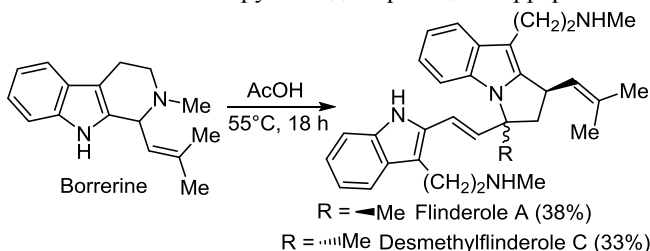
**Одновременное формирование пирролизидинового цикла**

Реакция (3+2)-циклоприсоединения азометин-илида, генерируемого под действием PtCl₂, с *tert*-бутилвиниловым эфиром использована в качестве ключевой стадии в полном синтезе четырех возможных стереоизомеров юреаминина. В результате структура, приписанная этому психоактивному фиитоиндолу, который был выделен из коры растения *Mimosa tenuiflora*, была пересмотрена.¹⁷

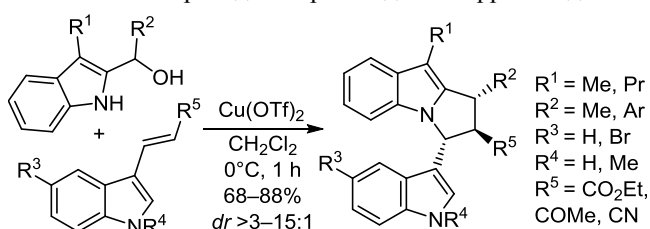


(6+2)-Циклоприсоединение

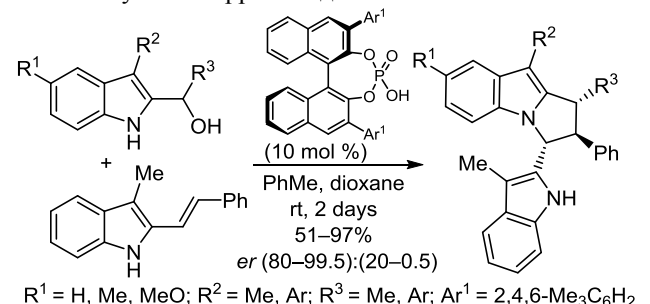
Эти реакции протекают с участием индолидениевых катионов, генерируемых из соответствующего спирта или алкена. Так, антималярийные алкалоиды флиндерол и изоборреверин были получены из триптамина трехстадийной реакцией,¹⁸ которая по эффективности превзошла описанные ранее 14-стадийный¹⁹ и 19-стадийный²⁰ синтезы флиндеролов. Ключевая стадия этого синтеза заключается в кислотно-катализируемой димеризации боррерина.



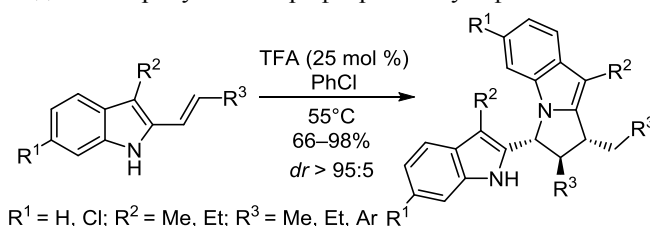
Циклоприсоединение 2-индолилкарбинолов к 3-индолил-акриловой кислоте с высокими выходами и диастереомерным избытком приводит к производным пирролоиндола.²¹



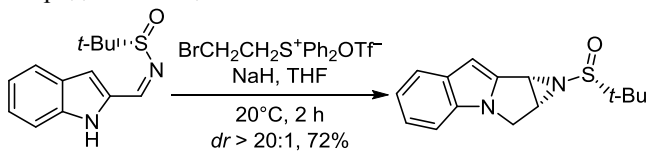
В родственной реакции с участием 3-стирилиндов под действием хиральных бинафтилфосфорных кислот также получили пирролоиндолы.²²



По такой же схеме протекает и гомодимеризация 2-стирил-индолов в присутствии трифторметансульфонокислоты.²³



Аннелирование пиррольного цикла винилсульфониевыми солями протекает с одновременным формированием азиридинового цикла.²⁴



Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 16-03-00807).

Список литературы

- Fernandez, L. S.; Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Feng, Y. J.; Quinn, R. J.; Avery, V. M. *Org. Lett.* **2009**, 329.
- Buzard, D. J.; Han, S.; Lopez, L.; Kawasaki, A.; Moody, J.; Thoresen, L.; Ullman, B.; Lehmann, J.; Calderon, I.; Zhu, X.; Gharbaoui, T.; Sengupta, D.; Krishnan, A.; Gao, Y.; Edwards, J.; Barden, J.; Morgan, M.; Usmani, K.; Chen, C.; Sadeque, A.; Thatte, J.; Solomon, M.; Fu, L.; Whelan, K.; Liu, L.; Al-Shamma, H.; Gatlin, J.; Le, M.; Xing, C.; Espinola, S.; Jones, R. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4404.
- Buzard, D. J.; Lopez, L.; Moody, J.; Kawasaki, A.; Schrader, T. O.; Kasem, M.; Johnson, B.; Zhu, X.; Thoresen, L.; Kim, S. H.; Gharbaoui, T.; Sengupta, D.; Calvano, L.; Krishnan, A.; Gao, Y.; Semple, G.; Edwards, J.; Barden, J.; Morgan, M.; Usmani, K.; Chen, C.; Sadeque, A.; Chen, W.; Christopher, R. J.; Thatte, J.; Fu, L.; Solomon, M.; Whelan, K.; Al-Shamma, H.; Gatlin, J.; Gaidarov, I.; Anthony, T.; Le, M.; Unett, D. J.; Stim, S.; Blackburn, A.; Behan, D. P.; Jones, R. M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 1334.
- Adams, D.; Benardeau, A.; Bickerdike, M. J.; Bentley, J. M.; Bissantz, C.; Bourson, A.; Cliffe, I. A.; Hebeisen, P.; Kennett, G. A.; Knight, A. R.; Malcolm, C. S.; Mizrahi, J.; Plancher, J.-M.; Richter, H.; Roever, S.; Taylor, S.; Vickers, S. P. *Chimia* **2004**, 58, 613.
- Tanaka, M.; Sagawa, S.; Hoshi, J.-i.; Shimoma, F.; Yasue, K.; Ubukata, M.; Ikemoto, T.; Hase, Y.; Takahashi, M.; Sasase, T.; Ueda, N.; Matsushita, M.; Inaba, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5781.
- Elmegeed, G. A.; Baiuomy, A. R.; Abdel-Salam, O. M. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 1285.
- Naik, P. N.; Naik, N. H.; Khan, A.; Kusurkar, R. S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 6545.
- Sutariya, T. R.; Labana, B. M.; Parmar, N. J.; Kant, R.; Gupta, V. K.; Plata, G. B.; Padrn, J. M. *New J. Chem.* **2015**, 39, 2657.
- Kuznetsov, A.; Makarov, A.; Rubtsov, A. E.; Butin, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12144.
- Wu, C.-Y.; Yu, Y.-N.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2017**, 19, 384.
- Cheng, H.-G.; Lu, L.-Q.; Wang, T.; Yang, Q.-Q.; Liu, X.-P.; Li, Y.; Deng, Q.-H.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 3250.
- Curiel Tejada, J. E.; Landschoot, B. K.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2142.
- Zhu, H.; Liu, H.; Feng, X.; Guo, R.; Chen, X.; Pan, Z.; Zhang, L. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1703.
- Shinde, A. H.; Vidyacharan, S.; Sharada, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 50, 3064.
- Lu, H.; Lin, J.-B.; Liu, J.-Y.; Xu, P.-F. *Chem.–Eur. J.* **2014**, 20, 11659.
- Ghosh, A.; Stanley, L. M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2765.
- Ohyama, T.; Uchida, M.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 1850.
- Vallakati, R.; May, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6936.
- Dethe, D. H.; Erande, R. D.; Ranjan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2864.
- Zeldin, R. M.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1706.
- Dethe, D. H.; Boda, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5843.
- Bera, K.; Schneider, C. *Chem.–Eur. J.* **2016**, 22, 7074.
- Yin, L.; Wang, Y.; Sun, M.; Shi, F. *Adv. Synth. Cat.* **2016**, 358, 1093.
- Fritz, S. P.; Ali, Z.; Unthank, M. G.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 2384.