

Н. Е. Голанцов^{1*}, А. А. Феста², А. В. Карчава¹, М. А. Юровская¹

**ИНДОЛЬНЫЕ АЛКАЛОИДЫ
МОРСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ
1-(ИНДОЛ-3-ИЛ)ЭТАН-1,2-ДИАМИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ
(ОБЗОР)**

Обобщены сведения о выделении из природных источников, биологических свойствах, а также рассмотрены синтетические методы получения индольных алкалоидов, содержащих 1-(индол-3-ил)этан-1,2-диаминовый фрагмент.

Ключевые слова: бисиндольные алкалоиды, гамакантин, диамины, дискодерминдол, драгмасидин, морские алкалоиды, нортопсентин, спонготин, топсентин, тракикладиндол.

Химические соединения, выделяемые из различных живых организмов, привлекают неослабевающий интерес исследователей, так как представляют собой важнейший источник новых биологически активных веществ – потенциальных лекарственных средств [1–3]. Действующее начало большого количества существующих лекарств было выделено из природных источников [2]. Среди гетероциклических соединений, выделяемых из живых организмов, одно из первых мест занимают производные индола [4], структура которых может варьироваться от чрезвычайно сложной до относительно простой. Данные о выделении и синтезе простых индольных алкалоидов служат предметом регулярных обзорных статей [5–11].

Всё больше внимания исследователей привлекают метаболиты, выделяемые из морских организмов [12–15]. Среди алкалоидов морского происхождения найдено значительное количество веществ, проявляющих фунгицидные [16], бактерицидные [16], противовирусные [16, 17] и цитотоксические свойства [3, 4, 12, 16].

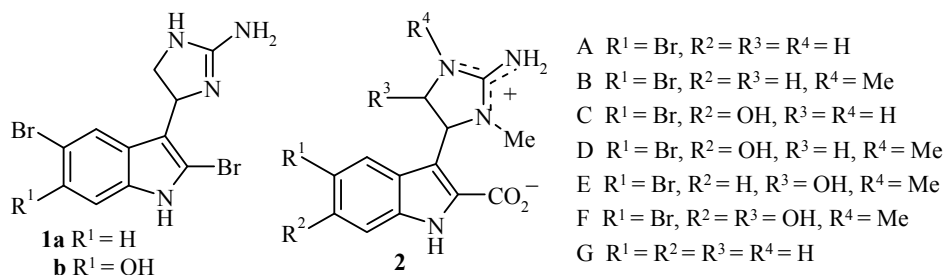
В последние 25 лет из морских организмов, главным образом глубоководных губок, была выделена серия индольных алкалоидов, содержащих 1-(индол-3-ил)этан-1,2-диаминовый фрагмент, среди которых обнаружены вещества с полезными биологическими свойствами.

В настоящем обзоре суммированы сведения о выделении, биологической активности и методах получения алкалоидов морского происхождения, содержащих 1-(индол-3-ил)этан-1,2-диаминовый фрагмент, и некоторых их ненасыщенных аналогов. Природные соединения данного типа включают производные индола с аминокимазолиновым заместителем в положении 3, а также несколько типов бисиндольных алкалоидов, в которых два индольных фрагмента соединены имидазолиновым, имидазольным, пиперазиновым или пиразиновым линкером. Рассмотренные соединения обладают относительно простым строением и, следовательно, могут быть легкодоступны синтетически, что может оказаться особенно важным при использовании их и их производных в качестве лекарственных средств.

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.

Дискодерминдолы и тракикладиндолы

Дискодерминдол (**1a**) [18] и 6-гидроксидискодерминдол (**1b**) [19], выделенные из багамской губки *Discodermia polydiscus*, а также тракикладиндолы А–Г **2** [20], выделенные недавно из южноавстралийской губки *Trachycladus laevispirulifer*, относятся к весьма ограниченному классу индольных алкалоидов, содержащих 2-аминоимидазолиновый заместитель в положении 3. Кроме того, все они, за исключением тракикладиндола G, имеют в своей структуре один или более атомов брома, что вообще характерно для многих вторичных метаболитов морского происхождения.



Все соединения данной группы проявляют цитотоксические свойства [14, 18–20] и представляют интерес для поиска новых противораковых препаратов [3].

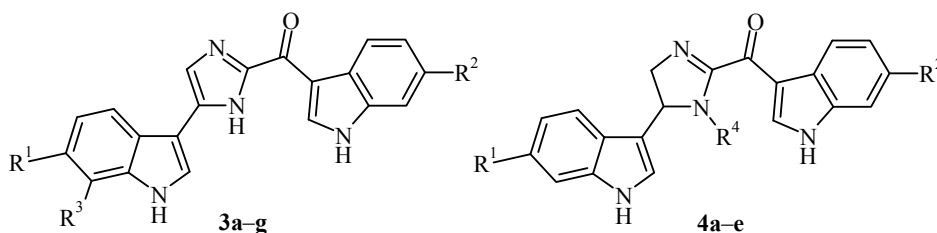
Дискодерминдолы **1a, b** и тракикладиндолы **2** были выделены в нерацемической форме, однако их конфигурация не была установлена, и на данный момент ни одно из этих соединений не получено синтетически.

Топсентины, спонготины и нортопсентины

Топсентины представляют собой группу структурно родственных бисиндольных алкалоидов, в которых два индольных фрагмента соединены карбонилимидазольным линкером (табл. 1). Первые представители этой группы алкалоидов – топсентин А, или деокситопсентин (**3a**), а также топсентин В1, или просто топсентин (**3b**) и топсентин В2, или бромтопсентин (**3c**) – были выделены из метанольного экстракта губки *Topsentia genitrix* (*Spongosorites genitrix*) [21] и оказались токсичными для рыб [21]. Позднее из губок *Spongosorites*, *Hexadella*, *Discodermia calyx* и *Rhaphisia lacazei* была выделена целая серия структурно родственных соединений **3d–f**, а также 3,4-дигидротопсентины (спонготины) **4a–e** [21–33] (табл. 1).

Было отмечено, что при стоянии на воздухе топсентин D (**4e**) окисляется в соответствующий дегидроаналог – топсентин А (**3a**) [24].

Среди топсентинов выявлены вещества, обладающие цитотоксическим [22, 28–30, 34, 35], противовирусным [5, 22, 34], противовоспалительным [36] действием, а также потенциальные антибактериальные препараты [31, 35, 37].

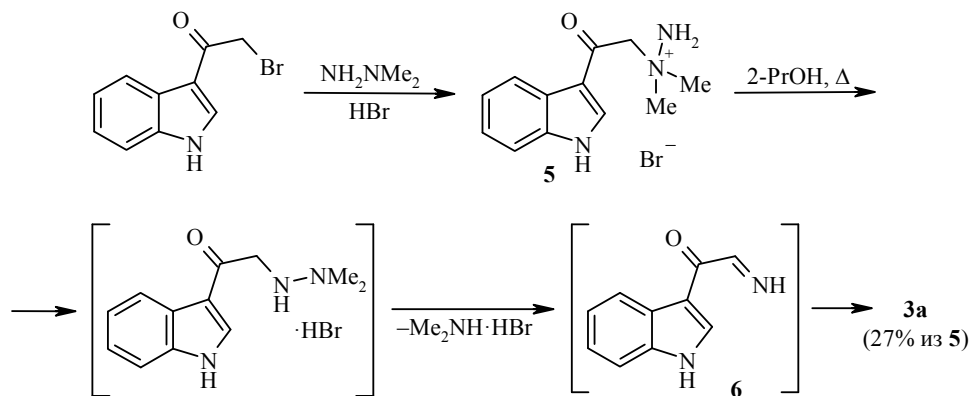


Топсентины и спонготины

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Тривиальное название	Природный источник (вид или род)
3a	H	H	H	–	Топсентин А (деокситопсентин)	<i>Topsentia genitrix</i> [21, 28] <i>Rhaphizia lacazei</i> [29] <i>Spongisorites</i> [30, 31] <i>Discodermia calyx</i> [32]
3b	H	OH	H	–	Топсентин В1 (топсентин)	<i>Topsentia genitrix</i> [21] <i>Spongisorites</i> [22, 30] <i>Spongisorites ruetzleri</i> [26] <i>Rhaphizia lacazei</i> [29]
3c	Br	OH	H	–	Топсентин В2 (бромтопсентин)	<i>Topsentia genitrix</i> [21, 28] <i>Spongisorites</i> [22, 30] <i>Hexadella</i> [23] <i>Spongisorites ruetzleri</i> [26] <i>Rhaphizia lacazei</i> [29]
3d	H	Br	OH	–	Изобромтопсентин	<i>Spongisorites</i> [27]
3e	Br	H	H	–	Бромдеокситопсентин	<i>Topsentia genitrix</i> [28] <i>Rhaphizia lacazei</i> [29] <i>Spongisorites</i> [30, 31] <i>Discodermia calyx</i> [32]
3f	H	Br	H	–	Изобромдеокситопсентин	<i>Topsentia genitrix</i> [28] <i>Spongisorites</i> [30] <i>Discodermia calyx</i> [32]
3g	Br	Br	H	–	Дибромдеокситопсентин	<i>Spongisorites</i> [30]
4a	Br	H	–	H	Спонготин А (4,5-Дигидро- 6"-деоксибромтопсентин)	<i>Spongisorites</i> [22, 33] <i>Rhaphizia lacazei</i> [29]
4b	H	Br	–	H	Спонготин В	<i>Spongisorites</i> [33]
4c	Br	Br	–	H	Спонготин С	<i>Spongisorites</i> [33]
4d	Br	Br	–	Me	Топсентин С	<i>Hexadella</i> [25]
4e	H	H	–	H	Топсентин D	<i>Topsentia genitrix</i> [24] <i>Rhaphizia lacazei</i> [29]

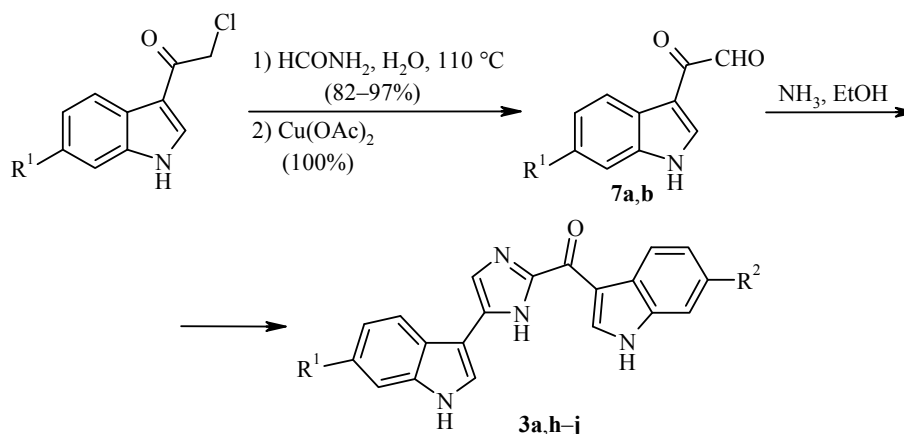
Первым из этой группы алкалоидов был синтезирован топсентин А (**3a**). Кипячение в 2-пропаноле соли **5**, полученной взаимодействием 3-(бром-ацетил)индола с 1,1-диметилгидразином, приводит в результате перегруппировки и элиминирования диметиламина к глиоксальмину **6**, при димеризации которого образуется топсентин А (**3a**) (схема 1) [24, 38].

Схема 1



Первый синтез топсентина В1, содержащего различные заместители в индольных фрагментах, не отличался селективностью [22]. Конденсация смеси глиоксалиндолов **7a,b** с аммиаком в спирте привела к смеси четырёх соединений: **3a** (26%), **3h** (9%), **3i** (10%) и **3j** (8%), которая была разделена, после чего индивидуальные компоненты **3h–j** были подвергнуты каталитическому *O*-дебензилированию. Таким образом были получены топсентин В1 (**3b**), а также топсентин А (**3a**) и его 6'-гидрокси- и 6',6''-дигидроксипроизводные (схема 2).

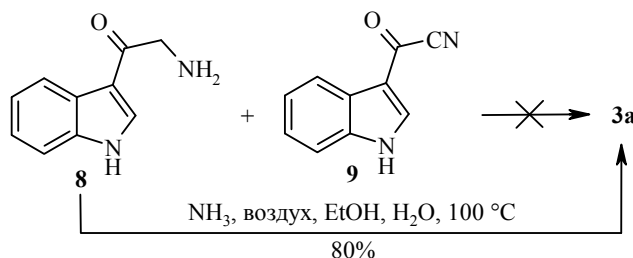
Схема 2



3 a R¹ = R² = H; **h** R¹ = R² = OBn; **i** R¹ = H, R² = OBn; **j** R¹ = OBn, R² = H; **7 a** R¹ = H, **b** R¹ = OBn

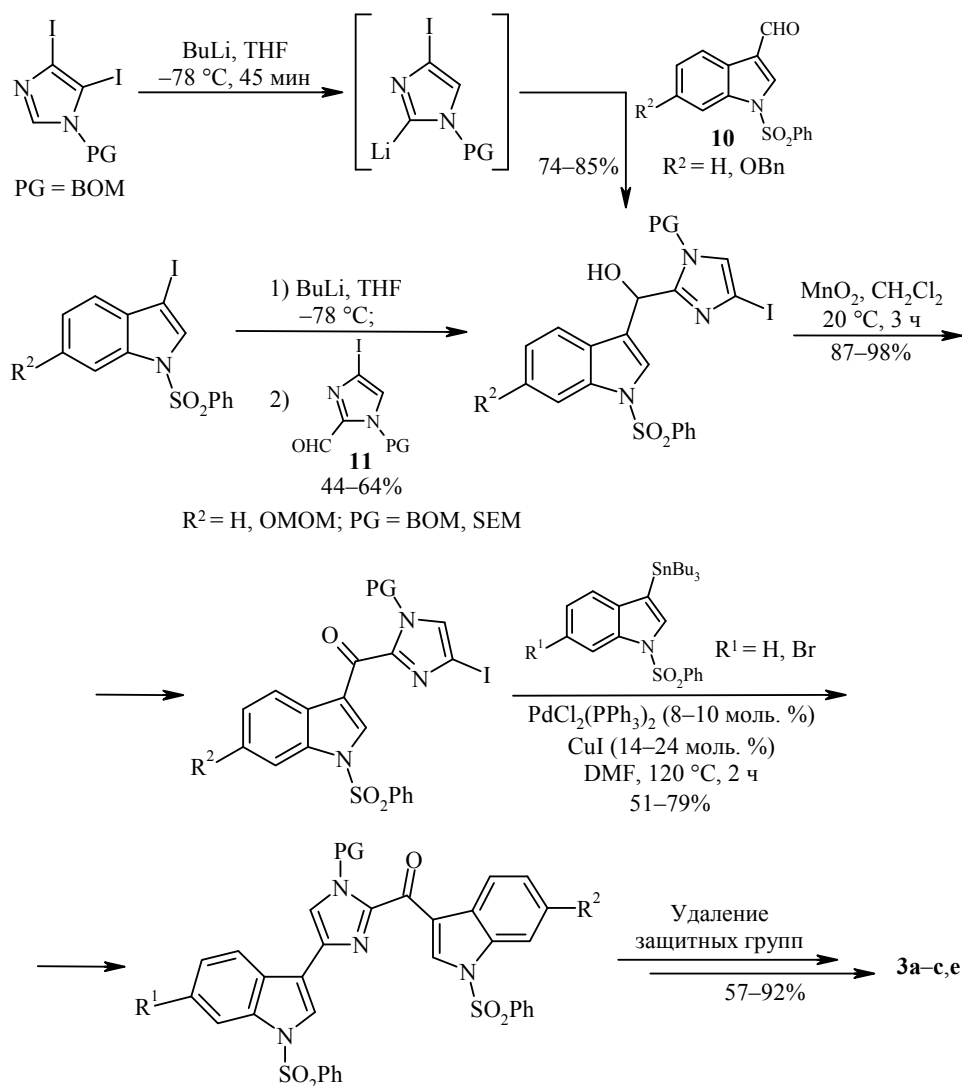
Попытка построения имидазольного фрагмента топсентина А конденсацией аминокетона **8** с ацилцианидом **9** оказалась безуспешной, в то время как окислительная димеризация аминокетона **8** в водном этаноле, насыщенном аммиаком, привела к желаемому результату (схема 3) [39].

Схема 3



Возможности селективного получения топсентинов, содержащих различные заместители в двух индольных фрагментах, открывает стратегия последовательного достраивания индолкарбонильной и индольной частей к имидазольному циклу с применением реакций кросс-сочетания и присоединения металлизированных гетероциклических соединений по карбонильной группе [40–42]. В частности, был разработан оригинальный метод синтеза различных топсентинов **3a–c,e**, включающий нуклеофильное присоединение литированных производных имидазола или индола к альдегидам **10** или **11** соответственно с последующим окислением гидроксильной группы и гетарилрованием по Стилле (схема 4) [40, 41]. Выбор защитных групп и методов их удаления (гидролитические, гидрогенолитические) зависит главным образом от наличия в целевой молекуле атома брома, который может замещаться на водород в условиях каталитического гидрирования.

Схема 4



Другой подход [42] предполагает литиирование соединения **12**, полученного по реакции Сузуки из 3,4-диодимидазола и (индол-3-ил)борной кислоты, содержащих защитные группы в положении 1, с последующим взаимодействием с амидом **13**. Удаление защитных групп приводит к топсентину В1 (**3b**) (схема 5).

Для синтеза 3,4-дигидротопсентинов (спонготинов) и топсентинов был предложен метод, предполагающий использование индольных диаминов **14** в качестве ключевых синтетических предшественников этих алкалоидов [43, 44]. Конденсация диаминов **14** с иодидом *S*-метилтиоимидата **15** с образованием дигидроимидазольного цикла приводит к спонготинам **4**, окисление которых 2-иодоксибензойной кислотой (IBX) позволяет получать ароматические топсентины **3**. Ключевые интермедиаты в синтезе спонготинов и топсентинов – индольные диамины **14** – могут быть получены взаимодействием индолов с нитронами **16** [45, 46] или соответствующих (индол-1-ил)магнийбромидов с сульфонами **17** [46, 47] с последующим восстановительным расщеплением связи N–O гидроксиламинового фрагмента соединений **18** и удалением защитных групп (схема 6).

Схема 5

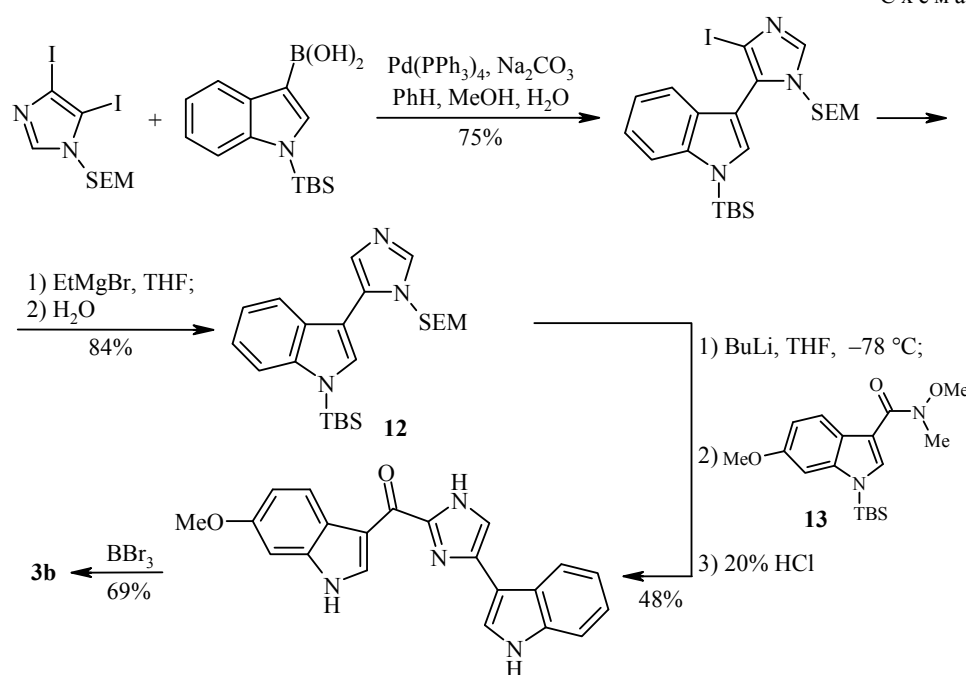
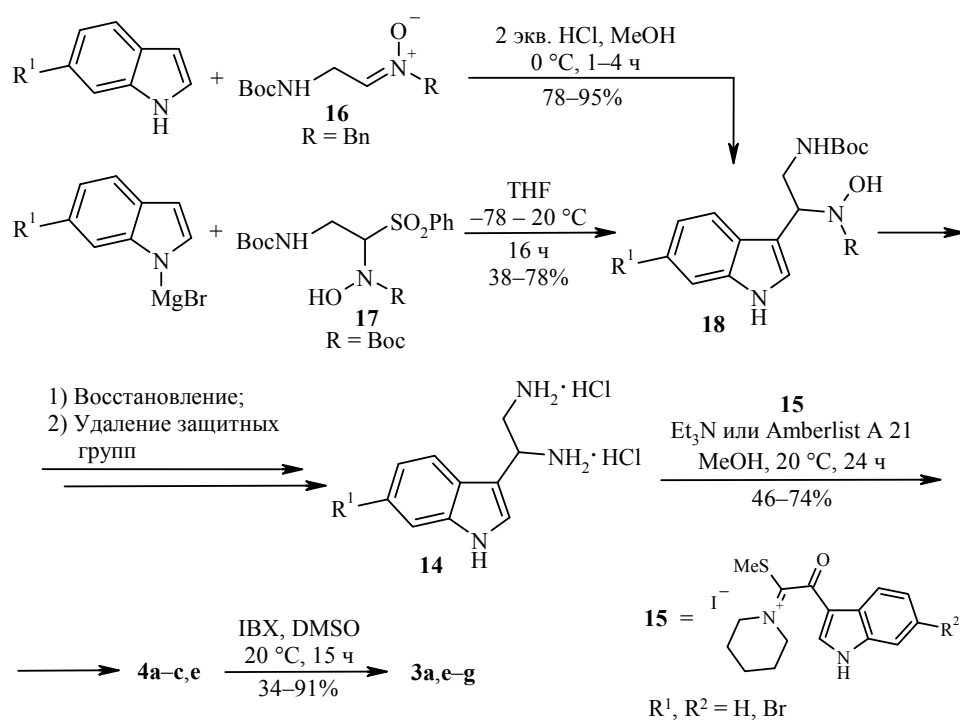


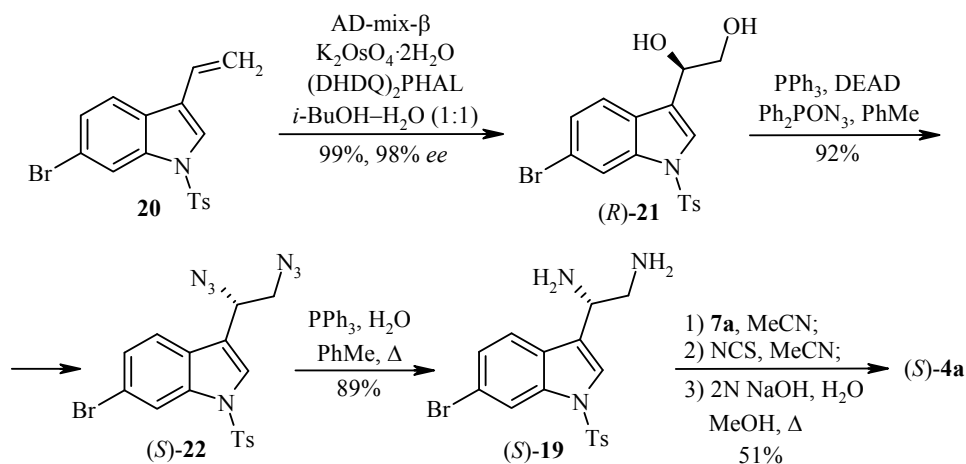
Схема 6



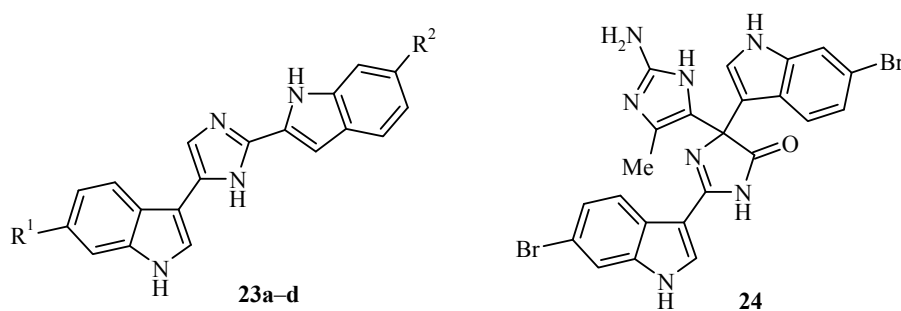
Также был предложен энантиоселективный вариант синтеза спонготина А (4a) [48], который по сути сводится к получению оптически активного индольного диамина 19. Для этого было проведено асимметрическое дигидроксилирование по Шарплессу [49] 3-винилиндола 20 с помощью AD-mix- β – коммерчески доступной смеси, состоящей из $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$, поташа и хирального лиганда – аддукта фталазина и дигидрохиноидина ((DHDQ) $_2$ PHAL), но для увели-

чения выхода и энантиомерного избытка (*ee*) потребовалось добавление дополнительных количеств $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ и $(DHDQ)_2PHAL$ [48]. Стереоспецифичное замещение гидроксигрупп диола (*R*)-**21** на азидогруппы по реакции Мицунобу и последующее восстановление диазида **22** позволяют получить диамин **19** с *ee* 98%. Конденсация диамина (*S*)-**19** и кетоальдегида **7a** с последующим окислением циклического аминаля и удалением тозилной защитной группы приводит к целевому спонготину **4a** *S*-конфигурации, удельное вращение которого совпало с таковым природного спонготина А [33], что позволило установить его абсолютную конфигурацию (схема 7).

Схема 7

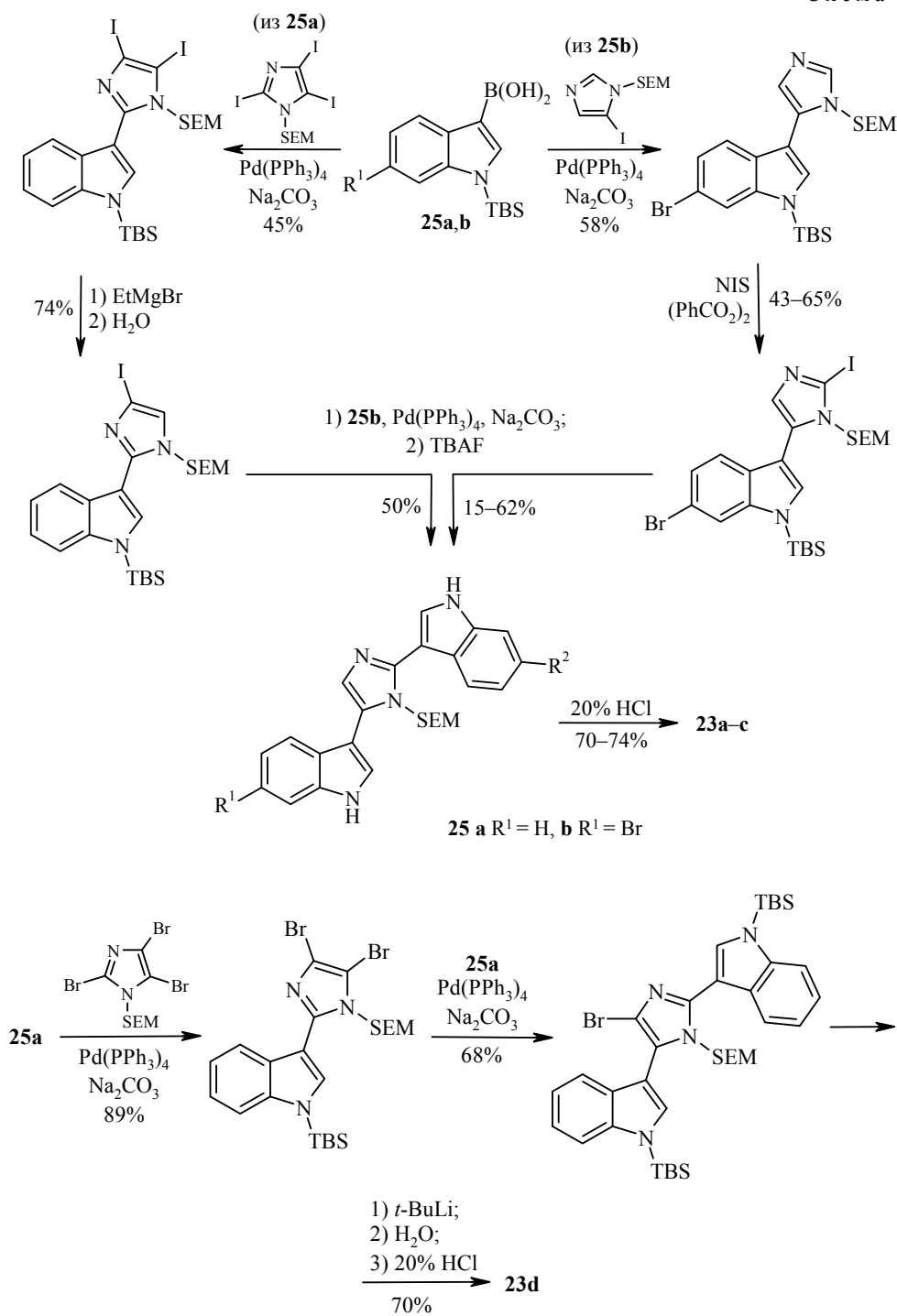


Нортопсентины А, В и С **23a–c**, выделенные из губки *Spongosorites ruetzleri* [26], отличаются от топсентинов отсутствием карбонильной группы, и два индольных фрагмента в их структуре присоединены непосредственно к имидазольному ядру. Неприродный нортопсентин D (**23d**) получен гидрированием соединений **23a–c** [50]. Его название совпадает с названием природного соединения **24**, выделенного из губок *Drarmacidon* [51] и имеющего более сложную структуру, в которой два индольных фрагмента соединены с имидазолиновым. Нортопсентины **23a–d** проявляют цитотоксическую [26, 50], противогрибковую [26] и антимикробную [50] активность.



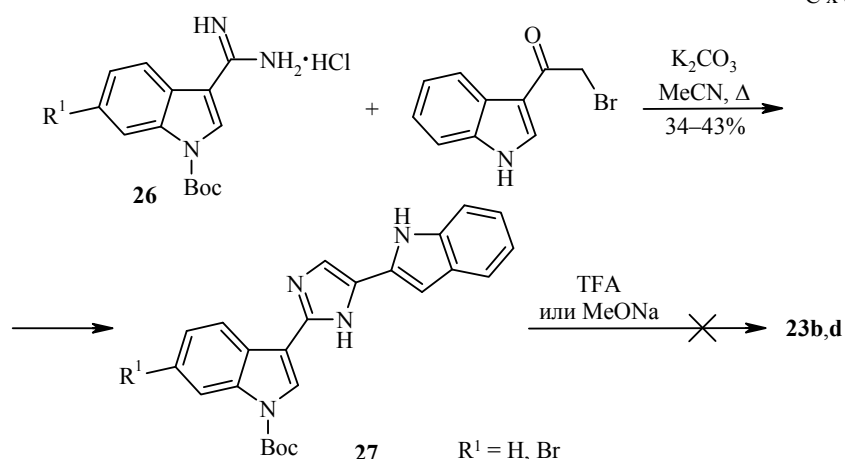
23 a $R^1 = R^2 = Br$; **b** $R^1 = Br$, $R^2 = H$; **c** $R^1 = H$, $R^2 = Br$; **d** $R^1 = R^2 = H$

Для получения нортопсентинов **23a–d** был разработан общий подход, предполагающий последовательное присоединение индольных фрагментов к имидазольному с помощью Pd-катализируемого кросс-сочетания (индол-3-ил)борных кислот **25a,b** с имидазолилгалогенидами (схема 8) [52, 53].



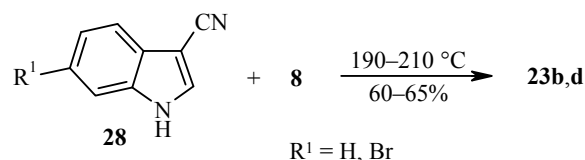
Конденсацией амидинов **26** с 3-(бромацетил)индолом были синтезированы Вос-защищённые нортропсентины В и D **27**, однако удалить *трет*-бутоксикарбонильную группу в соединениях **27** авторам работы [54] не удалось: при действии трифторуксусной кислоты или метоксида натрия была получена смесь ярко окрашенных неидентифицированных соединений (схема 9).

Схема 9



В то же время конденсация нитрилов **28** с аминокетоном **8** приводит к нортоспентинам В и D с хорошими выходами (схема 10) [39].

Схема 10

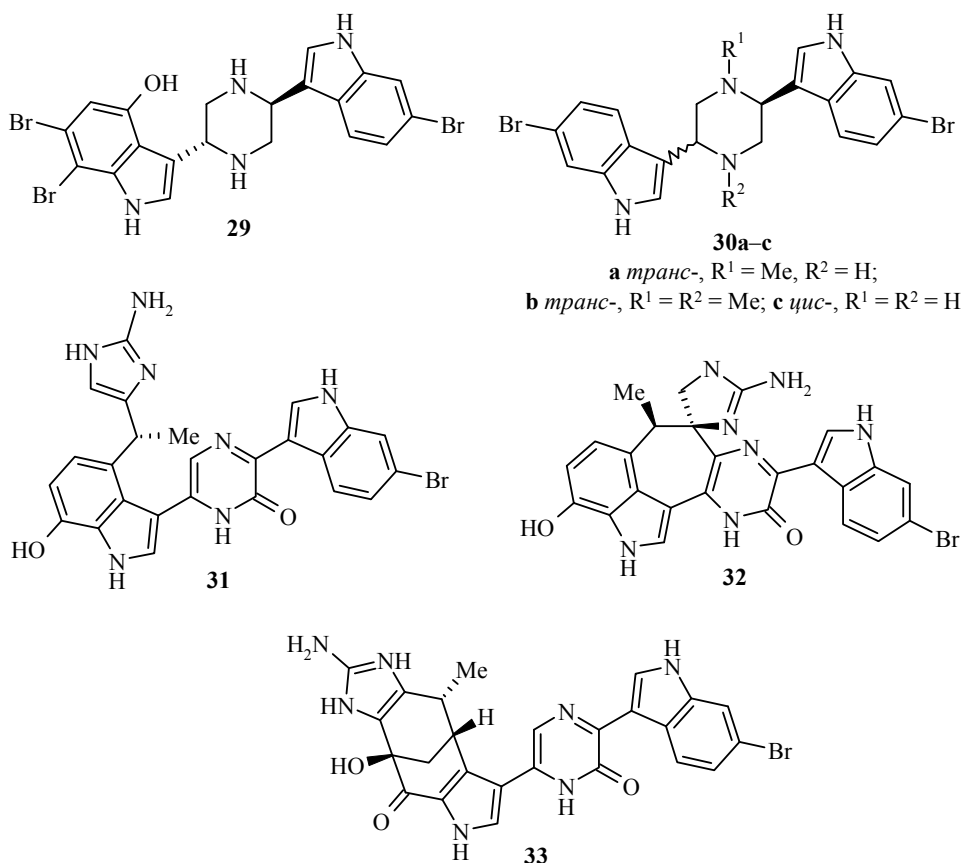


Драгмасидины

Драгмасидины можно разделить на две группы структурных типов. Первая представляет собой четыре достаточно простых бисиндольных алкалоида, в которых индольные фрагменты соединены пиперазиновым линкером. К этой группе относятся собственно драгмасидин (**29**), а также драгмасидины А, В и С **30а–с**. Собственно драгмасидин был выделен из глубоководных морских губок *Dragmacidon* [55], позднее из метанольного экстракта губок *Hexadella* были получены драгмасидины А (**30а**) и В (**30б**) [25], причём все три алкалоида имеют *транс*-конфигурацию. Также обладающий бис(индолил)-пиперазиновым строением, но, как было показано позднее [56], *цис*-конфигурацией драгмасидин С (**30с**) был выделен из асцидии *Didenium candidum* [57].

В экспериментах *in vitro* на различных линиях раковых клеток было показано, что драгмасидин [55] и драгмасидин А [25] обладают цитотоксичностью, причём последний обнаружил значительную цитотоксичность в испытаниях на клетках L1210.

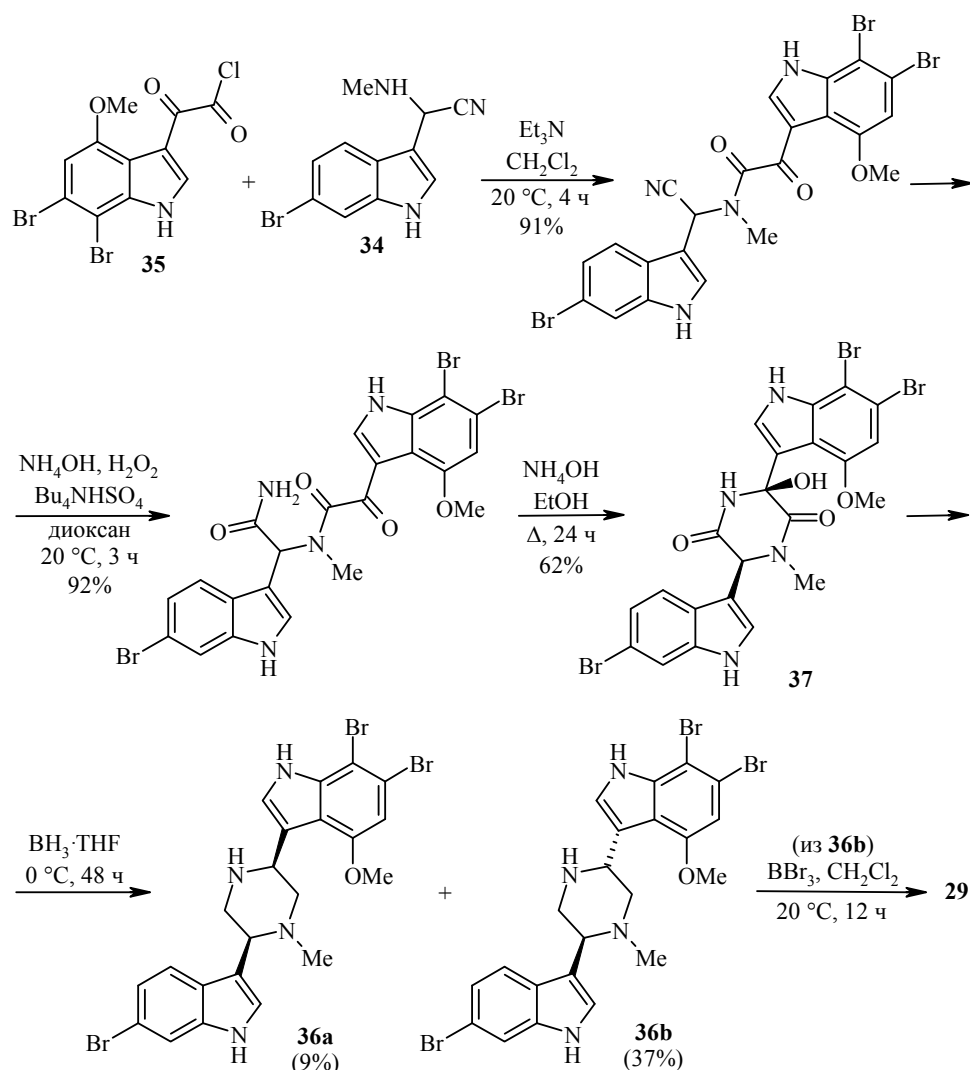
Вторая группа представлена структурно более сложными драгмасидинами D (**31**) [58, 59], E (**32**) [59] и F (**33**) [60], которые также можно отнести к бисиндольным алкалоидам, содержащим индольные (или модифицированные индольные) и пиридоновые циклы, кроме того, все они содержат гуанидиновый фрагмент. Эти алкалоиды были выделены из губок родов *Spongosorites* и *Halicortex* [59, 60] и, как было показано, обладают полезной биологической активностью [58–60]. Опубликованы описания полных синтезов рацемических драгмасидинов D [61, 62] и E [63, 64], а так же (+)- и (–)-энантиомеров драгмасидина F [65, 66]. Более подробное рассмотрение этих трёх соединений выходит за рамки данного обзора.



Рацемический драгмасидин (**29**) был получен [67] из аминонитрила **34** (синтезированного по методу Штрекера из соответствующего индол-3-карбальдегида, метиламина и триметилсилилцианида) и хлорангирида **35**, полученного ацилированием соответствующего индола оксалилхлоридом. Ключевой момент синтеза – восстановление, приводящее к образованию стереоизомеров **36a,b**, при комнатной температуре протекает неселективно (соотношение **36a** : **36b** = 1:1), однако понижением температуры до 0 °С удаётся добиться существенного преобладания необходимого *trans*-изомера. Образование двух стереоизомеров связано с тем, что восстановлению амидных карбонильных групп соединения **37** предшествует отщепление гидроксильной группы (схема 11) [67].

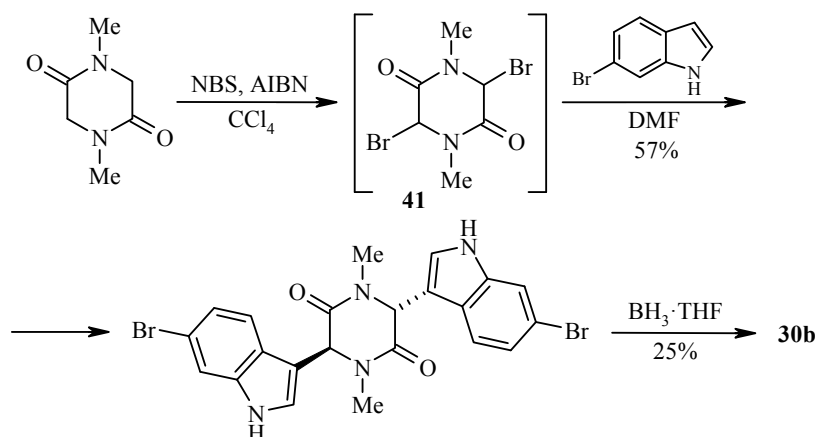
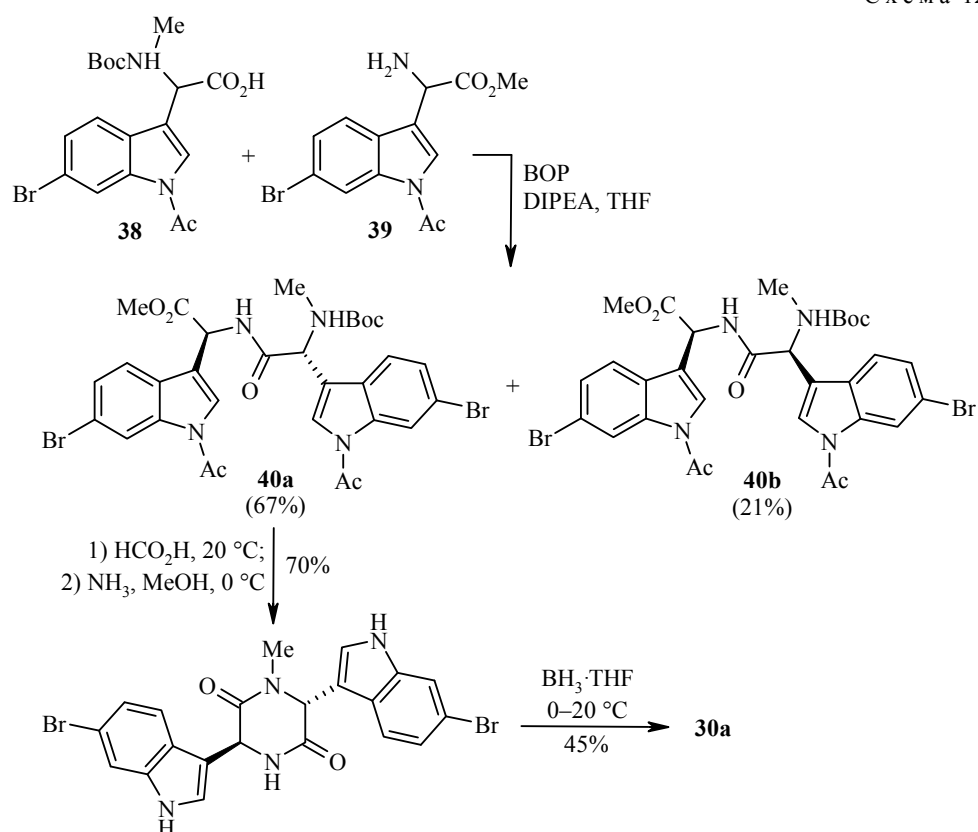
Драгмасидин А (**30a**) был впервые синтезирован (в виде рацемической смеси) позже [68] диастереоселективной конденсацией производных индолилуксусной кислоты **38** и **39**, причём преобладающим оказался целевой диастереомер **40a**. Суммарный выход драгмасидина А на трёх стадиях составил 21%. Необходимо отметить, что получение исходных индолилуксусных кислот представляет собой отдельную синтетическую задачу, которая была успешно решена авторами работы [68] (схема 12).

Первый синтез драгмасидина В (**30b**), выполненный [69] раньше, чем синтезы остальных представителей данного класса алкалоидов, предполагает взаимодействие 6-броминдола и дибромпиперазиндиона **41** без добавления оснований или кислот и последующее восстановление. Получение дибромпроизводного **41** и взаимодействие с индолом проводится в одном реакторе (схема 13).



По схеме, совершенно аналогичной получению драгмасидина А (**30a**) (схема 12), был впервые синтезирован рацемический драгмасидин С (**30c**) и установлена его относительная *цис*-конфигурация [56]. Ацилирование аминоэфира **39** *N*-Вос-аминокислотой **42** позволяет получить с низкой диастереоселективностью смесь дипептидов **43a,b**, которые были выделены в индивидуальном виде (схема 14). Удаление *трет*-бутоксикарбонильной защитной группы обработкой диастереомера **43a** муравьиной кислотой и последующая циклизация приводит к дикетопиперазину **44**, полное восстановление которого комплексом боран–ТГФ завершает синтез драгмасидина С (**30c**). Из реакционной смеси также был выделен продукт восстановления только одного амидного фрагмента дикетопиперазина **44**, который представляет собой *цис*-3,4-дигидрогамакантин А, относящийся к гамакантинам, ещё одному классу морских индольных алкалоидов, речь о которых пойдет ниже.

Сходным образом (схема 14) из диастереомера **43b** в результате циклизации, восстановления и диметилирования с небольшим выходом был получен драгмасидин В (**30b**) [56].



Удобный метод синтеза драгмасидина В (**30b**) [70, 71] предполагает восстановление бис(индолил)пиперазина **45** цианборгидридом натрия в муравьиной кислоте (схема 15). В данных условиях помимо превращения пиперазинового цикла в пиперазиновый происходит восстановительное алкилирование обоих атомов азота. Из двух возможных стереоизомеров образуется термодинамически более стабильный природный *транс*-изомер. Восстановление пиперазина **45** в уксусной кислоте практически не сопровождается алкилированием и позволяет получить неприродный *транс*-изомер драгмасидина С (**30d**), природный *цис*-изомер образуется лишь в следовых количествах [71]. Исход-

ный бис(индолил)пиазин **45** может быть легко получен димеризацией по типу "голова к хвосту" оксотриптамина **46** [70, 71].

Схема 14

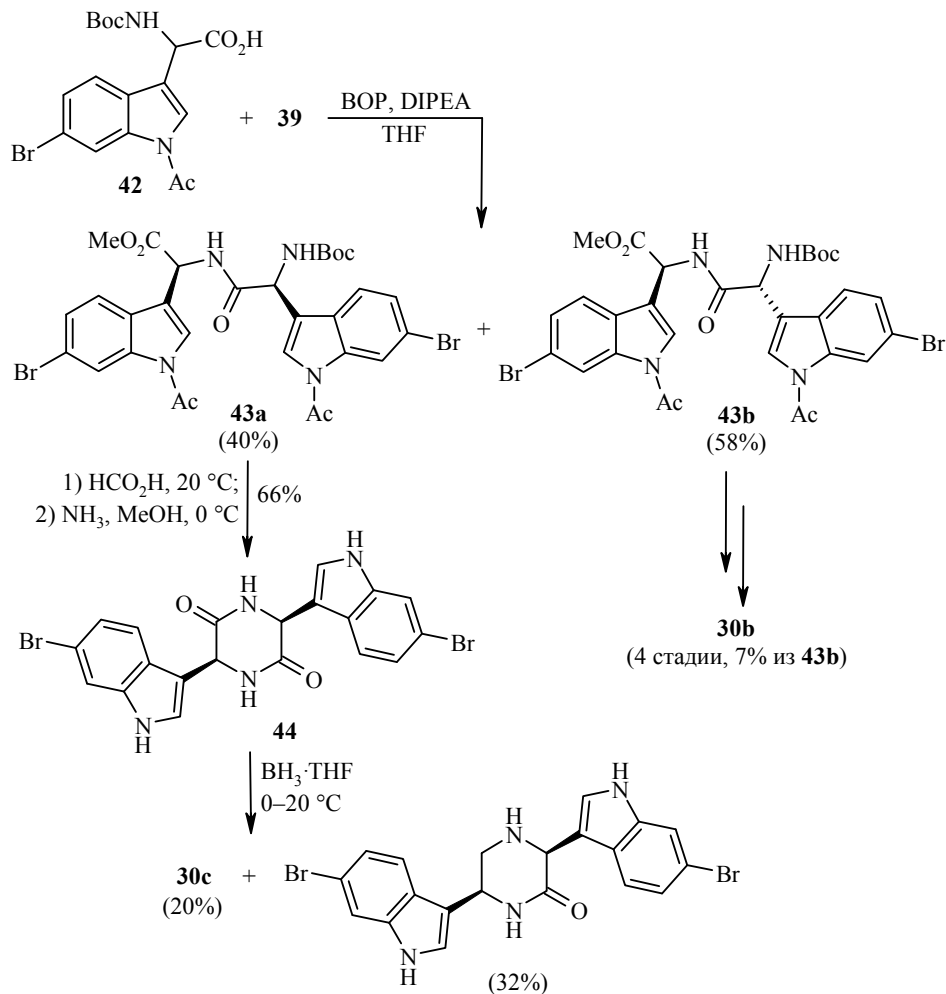
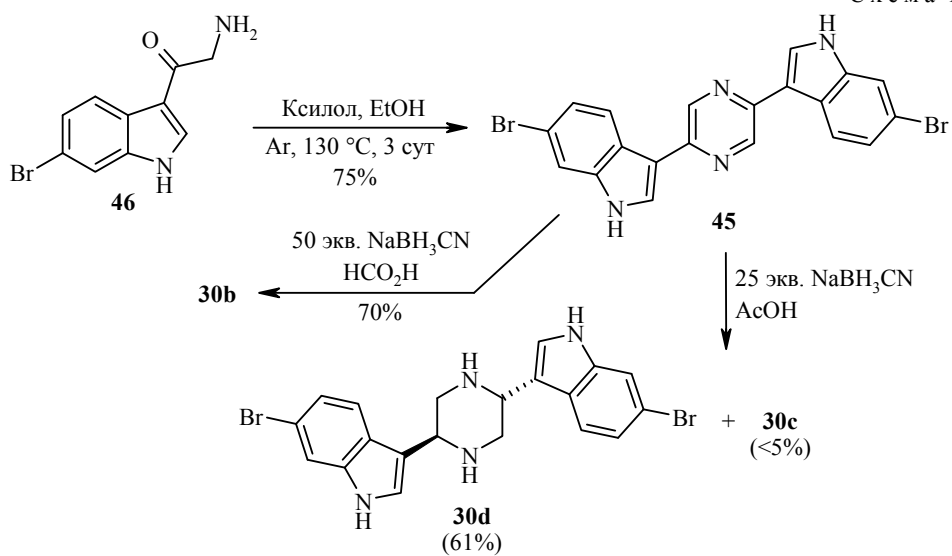
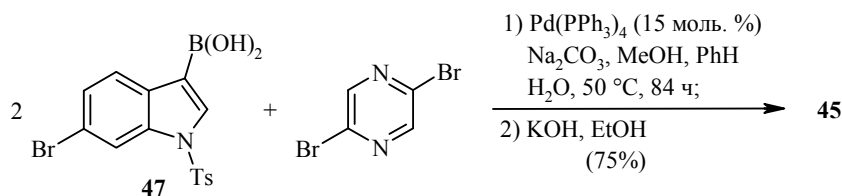


Схема 15



Для получения пиразина **45** также с успехом может быть применена реакция Сузуки 2,5-дибромпиразина с 2 моль борной кислоты **47** с последующим удалением защитных групп [72] (схема 16).

Схема 16



Оптически активный драгмасидин А (**30a**) был получен [73] с использованием асимметрического амингидроксилирования по Шарплессу [74] 5-бром-3-винилиндола **20**. В результате амингидроксилирования образуются региоизомеры **48a,b**, причём целевой Вос-аминоспирт **48a** с существенно более высокой энантиомерной чистотой. Интересно отметить, что при использовании 3-винилиндолов с иным характером замещения в бензольном кольце (без заместителей или с заместителями в положении 5) регио- и энантиоселективность реакции существенно снижается (схема 17) [73].

Серия стандартных операций по замещению гидроксильной группы Вос-аминоспирта **48a** на азидогруппу, удаление *трет*-бутоксикарбонильной защиты с последующим ацилированием получившейся аминогруппы хлорангидридом **49**, а также восстановление азидогруппы с последующей циклизацией приводят к дигидропиразинону **50**. Введение метильной группы к амидному атому азота потребовало предварительно защитить свободный индольный атом азота *трет*-бутоксикарбонильной группой, которая затем сразу была удалена. Восстановление *N*(1)-метильного производного дигидропиразинона **50** протекает неселективно, более того, необходимый диастереомер **51** образуется в меньшем количестве, тем не менее он был выделен и превращён в оптически активный драгмасидин А (**30a**) удалением тозилльной группы с использованием *L*-селектрида и последующим восстановлением лактамного фрагмента. Был получен правовращающий энантиомер, имеющий (2*S*,5*R*)-конфигурацию.

Другой способ получения оптически активного драгмасидина А [75] предполагает восстановление производного бисиндолилпиразина **45** в соответствующий центросимметричный пиперазин **52** с последующим энантиоселективным формилированием с помощью хирального формилирующего реагента **53**. Десимметризация пиперазина **52** протекает с не слишком высокой степенью стереоселективности, и после превращения формильной группы в метильную и удаления защитных групп был получен правовращающий изомер **30a** с *ee* 48% (схема 18).

Необходимо отметить, что значение удельного вращения драгмасидина А, полученного данным способом, превышает таковое для образца, полученного методом, описанным до этого [73], хотя авторы работы [73] использовали в качестве исходного соединения Вос-аминоспирт **48a** с *ee* 94%. Конфигурацию природного драгмасидина А (**30a**) пока определить не удалось из-за отсутствия данных о его удельном вращении.

Схема 17

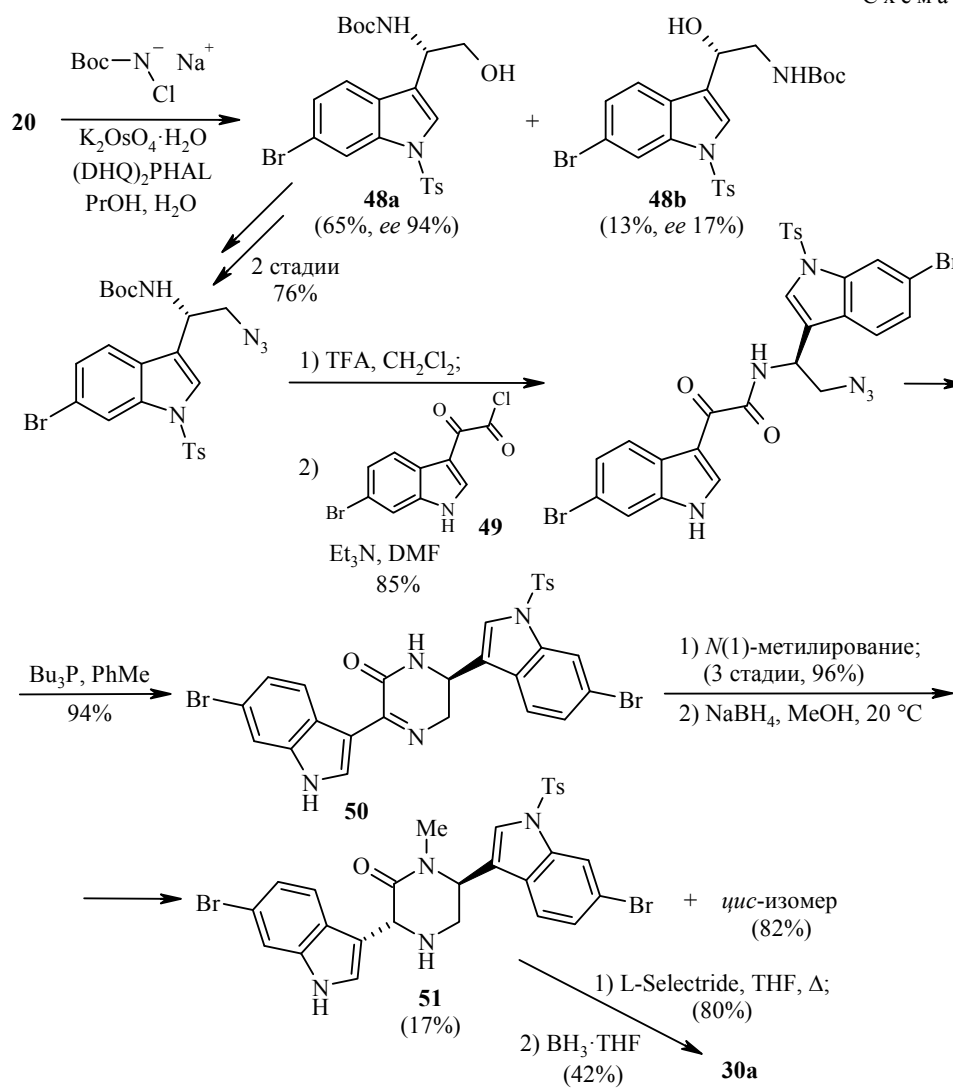
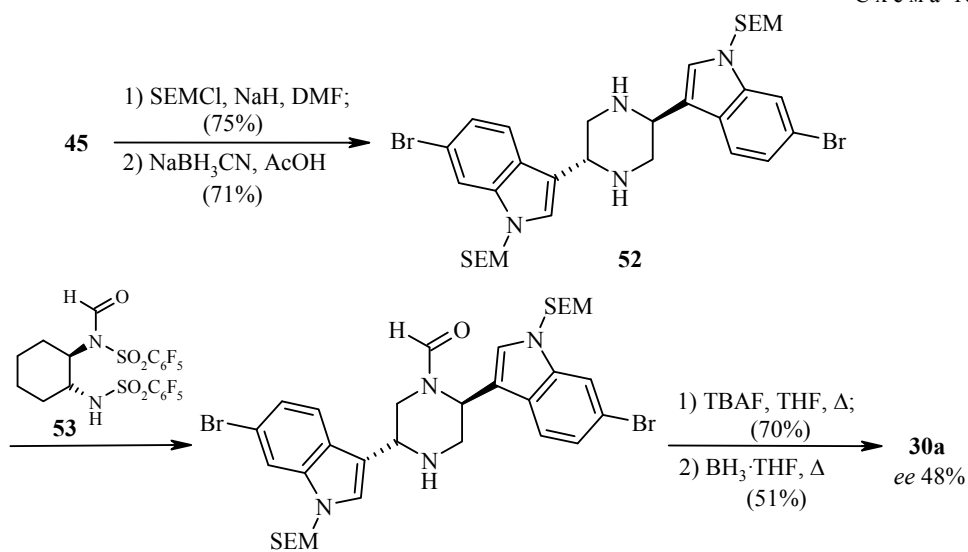
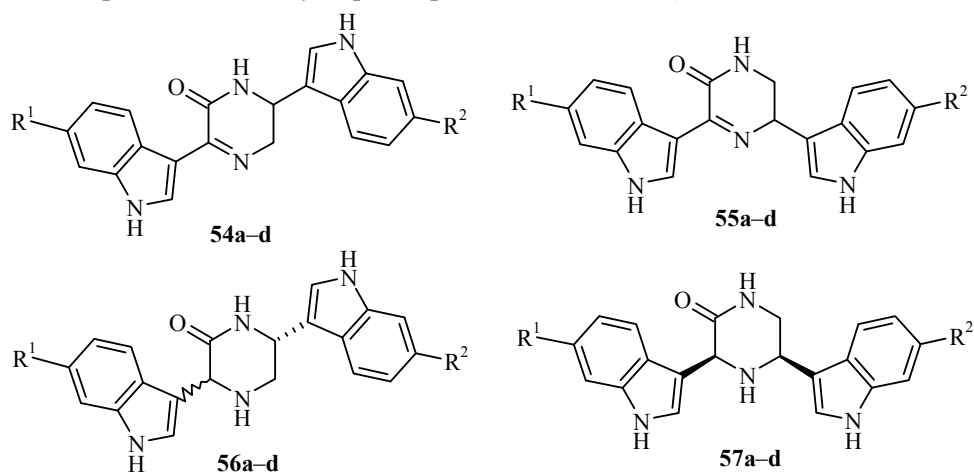


Схема 18



Гамакантины

По структуре к драгмасидинам А–С близки гамакантины **54–57**, для которых характерно присоединение двух индольных фрагментов к дигидропирезиноновому или пиперазиноновому циклу, причём гамакантины А представляют собой 3,6-дизамещённые, а гамакантины В – 3,5-дизамещённые производные. Начало этой относительно широкой серии соединений положили собственно гамакантины А (**54a**) и В (**55a**), выделенные из глубоководной губки рода *Namacantha* и показавшие противогрибковую активность [76]. Позднее из разных источников был получен ряд аналогичных соединений, включая дигидро- и дебромпроизводные (табл. 2) [29–33]. Интересно, что в пределах данного ряда структурно близких алкалоидов наблюдается варьирование конфигурации – присутствуют как *цис*-, так и *транс*-изомеры, кроме того, если, например, сам гамакантин А (**54a**) представляет собой *S*-изомер, то его аналоги **54b,c** с одним атомом брома – *R*-изомеры (старшинство заместителей при асимметрическом атоме углерода при этом не меняется).



Помимо фунгицидов [35, 76] среди гамакантинов выявлены вещества, обладающие разной степенью цитотоксичности по отношению к нескольким типам опухолевых клеток [30, 35] и проявляющие антибактериальную активность [31, 33, 35, 37].

Первый энантиоселективный синтез гамакантина А (неприродного энантиомера (*R*)-**54a**) был осуществлён с использованием асимметрического дигидроксилирования по Шарплессу 6-бром-3-винил-1-тозилindoла (**20**) с образованием диола (*S*)-**21** [77]. После комбинации стандартных процедур замещения, восстановления, введения и удаления защитных групп с последующим ацилированием хлорангидридом **49** был получен бисиндольный синтетический интермедиат **58**. Восстановление азидогруппы соединения **58** трибутилфосфином приводит к циклизации и после удаления тозилльной группы – к (–)-гамакантину А ((*R*)-**54a**). Сравнение удельных вращений полученного образца и природного гамакантина А позволило установить (*S*)-конфигурацию последнего (схема 19).

Этим же коллективом авторов сходным образом выполнен первый энантиоселективный синтез гамакантина В (**55a**) [78] и установлена его абсолютная (*S*)-конфигурация. Исходным соединением служил полученный в результате дигидроксилирования по Шарплессу диол (*R*)-**21** (схема 20).

Гамакантины

Соединение	R ¹	R ²	Конфигурация	Тривиальное название	Природный источник (род или вид)
54a	Br	Br	<i>S</i> [77]	Гамакантин А	<i>Hamacantha</i> [76] <i>Spongosorites</i> [31, 33] <i>Discodermia calyx</i> [32]
54b	H	Br	<i>R</i> [30]	6'-Дебромгамакантин А	<i>Spongosorites</i> [30, 31]
54c	Br	H	<i>R</i> [30]	6''-Дебромгамакантин А	<i>Spongosorites</i> [30] <i>Discodermia calyx</i> [32]
54d	H	H	<i>S</i> [33]	6',6''-Дидебромгамакантин А	<i>Spongosorites</i> [33]
55a	Br	Br	<i>S</i> [78]	Гамакантин В	<i>Hamacantha</i> [76] <i>Spongosorites</i> [31, 33] <i>Discodermia calyx</i> [32]
55b	H	Br	<i>R</i> [31,33]	6'-Дебромгамакантин В	<i>Spongosorites</i> [31, 33] <i>Discodermia calyx</i> [32]
55c	Br	H	<i>R</i> [33]	6''-Дебромгамакантин В	<i>Spongosorites</i> [33]
55d	H	H	<i>R</i> [33]	6',6''-Дидебромгамакантин В	<i>Spongosorites</i> [33]
56a	Br	Br	3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> [73]	<i>цис</i> -3,4-Дигидрогамакантин А	<i>Rhaphizia lacazei</i> [29]
56b	Br	Br	3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> [73]	<i>транс</i> -3,4-Дигидрогамакантин А	<i>Rhaphizia lacazei</i> [29] <i>Spongosorites</i> [30, 31]
56c	H	Br	3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> [33]	6'-Дебром- <i>транс</i> -3,4-дигидрогамакантин А	<i>Rhaphizia lacazei</i> [29] <i>Spongosorites</i> [33]
56d	Br	H	3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> [33]	6''-Дебром- <i>транс</i> -3,4-дигидрогамакантин А	<i>Rhaphizia lacazei</i> [29] <i>Spongosorites</i> [33]
57a	Br	Br	3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> [79]	<i>цис</i> -3,4-Дигидрогамакантин В	<i>Rhaphizia lacazei</i> [29] <i>Spongosorites</i> [30] <i>Discodermia calyx</i> [32]
57b	H	Br	3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> [33]	6'-Дебром- <i>цис</i> -3,4-дигидрогамакантин В	<i>Rhaphizia lacazei</i> [29] <i>Spongosorites</i> [33]
57c	Br	H	3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> [33]	6''-Дебром- <i>цис</i> -3,4-дигидрогамакантин В	<i>Rhaphizia lacazei</i> [29] <i>Spongosorites</i> [33]
57d	H	H	3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> [33]	6',6''-Дидебром- <i>цис</i> -3,4-дигидрогамакантин В	<i>Spongosorites</i> [33]

Развитием вышеописанного направления по энантиоселективному синтезу гамакантинов А и В стала разработка на основе асимметрического аминокислотного гидроксирования по Шарплессу метода получения (+)-драгмасидина А (см. выше), природного (*S*)-гамакантина А (**54a**), а также левовращающих энантиомеров *цис*- и *транс*-3,4-дигидрогамакантинов А **56a,b**, что позволило установить абсолютную конфигурацию соответствующих природных (+)-изомеров [73]. Непосредственным синтетическим предшественником последних трёх соединений служил дигидропиразион **50**, получение которого описано выше в части, посвящённой драгмасидинам. Восстановление пиразиона **50** боргидридом натрия, разделение образующихся диастереомеров **59a,b** и удаление защитной группы даёт левовращающие изомеры *цис*- и *транс*-3,4-дигидрогамакантинов А **56a,b** [73] (схема 21).

Рацемические *цис*- и *транс*-3,4-дигидрогамакантины А **56a,b** могут быть получены с невысокими выходами неполным восстановлением продуктов циклизации дипептидов **43a,b** [56] (см. часть, посвящённую драгмасидинам).

Схема 19

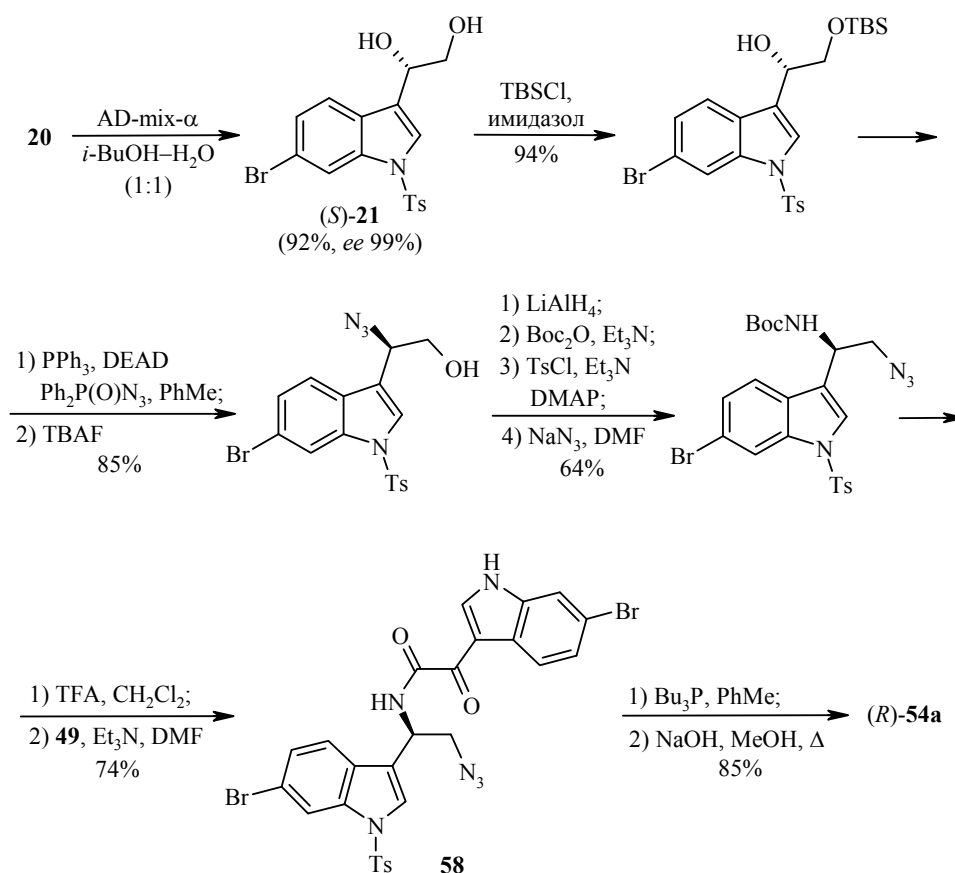
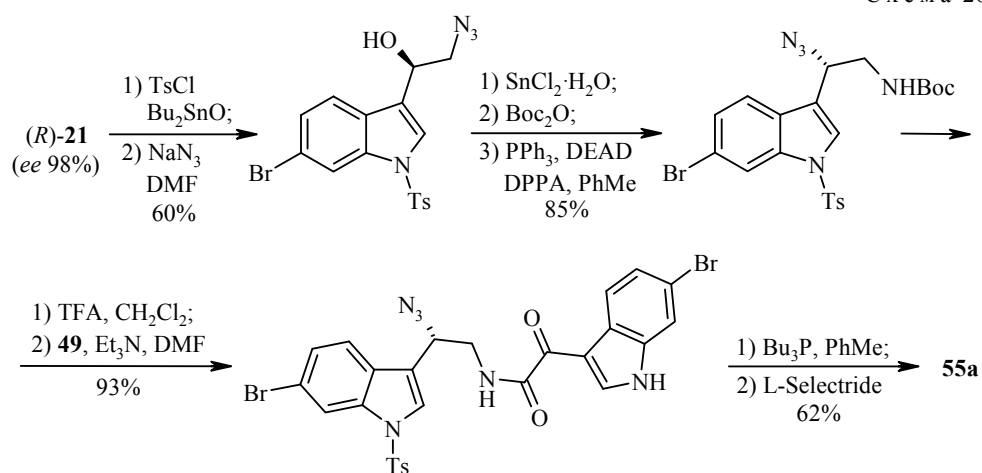


Схема 20



Общий подход к синтезу рацемических дигидрогамакантинов А и В был разработан на основе восстановления 3,6- и 3,5-дииндолилпиразинонов **60** и **61** [80]. В частности, восстановление соединения **60** – продукта конденсации амида **62** с гидрохлоридом амина **8** – приводит к смеси рацемических 6''-дебром-*транс*-3,4-дигидрогамакантина А (**56d**) и его не найденного в природе *цис*-изомера в соотношении 1:1 [80] (схема 22).

Схема 21

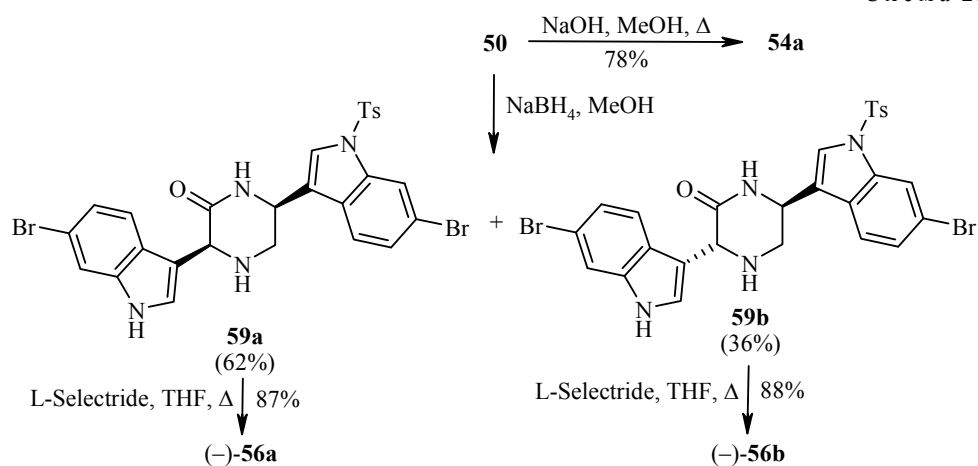
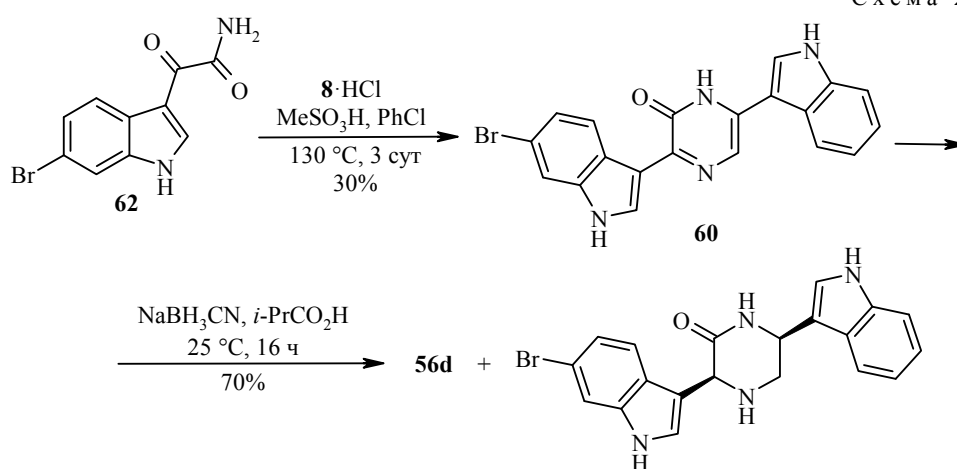
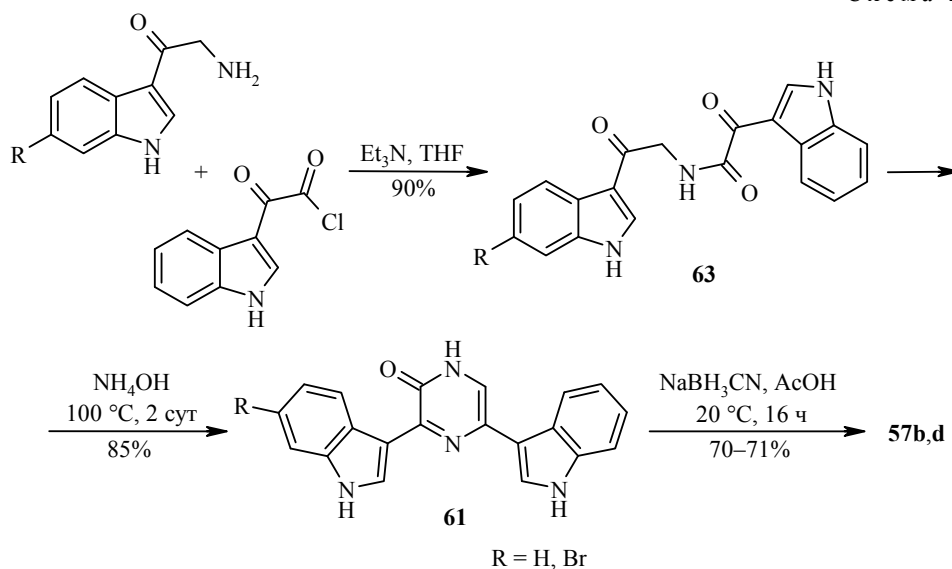


Схема 22



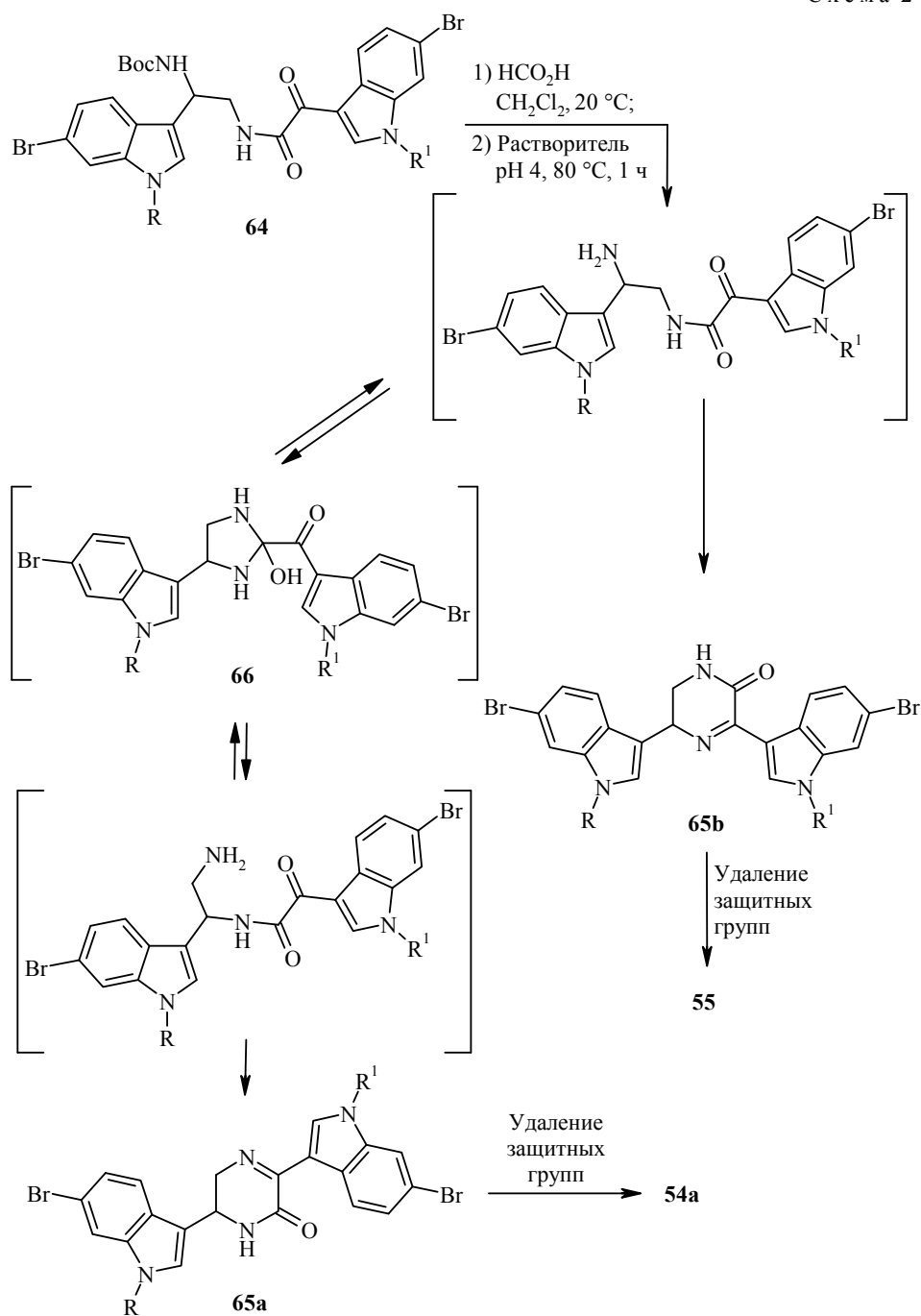
Восстановление пиазинонов **61**, полученных циклизацией дикетоамидов **63**, протекает стереоселективно с образованием дебромгамакантинов В **57b,d** (схема 23) [80].

Схема 23



Изучение циклизации, протекающей после удаления *трет*-бутоксикарбонильной защитной группы бисиндольных соединений **64**, показало [81], что при этом могут образоваться производные как гамакантина А **65a**, так и гамакантина В **65b**, причём соотношение продуктов зависит от растворителя и заместителя при индольном атоме азота (табл. 3). Следует отметить, что при проведении циклизации в этаноле образуется только 3,5-дизамещённое производное **65b**. Авторы объясняют образование региоизомеров протеканием переамидирования через циклический интермедиат **66** (схема 24).

Схема 24



Циклизация бисиндольных соединений **64**

R	R ¹	Растворитель	Выход, %	
			65a	65b
Ts	H	ClCH ₂ CH ₂ Cl	42	35
Ts	H	Диоксан	30	38
Ts	H	EtOH	15	75
Ts	H	ДМФА	7	46
Ts	Ac	ClCH ₂ CH ₂ Cl	42	55
Ts	Ts	ClCH ₂ CH ₂ Cl	18	68
Ac	Ac	ClCH ₂ CH ₂ Cl	31	63
Ac	Ac	EtOH	–	74

Распространение данного подхода на оптически активные субстраты типа **64** позволило авторам осуществить синтез природных (*S*)-гамакантинов А и В [79], а также первый синтез оптически активного *цис*-дигидрогамакантина В (его правовращающего [82] и левовращающего энантимеров [79]). Так, синтез природного (+)-*цис*-3,4-дигидрогамакантина В (**57a**) [82] предполагает циклизацию оптически активного бисиндольного производного **67** в условиях, обеспечивающих максимальный выход 3,5-дизамещённого дигидропиразинона **68** (кипячение в этаноле). Восстановление соединения **68** протекает стереоселективно и сопровождается удалением ацетильных групп. Синтез исходного оптически активного спирта **69** был проведён по разработанному авторами методу [79], который включает разделение диастереомерных азидов **70a,b**, полученных из содержащего фенилоксазолидоновую хиральную метку оптически чистого фосфорана (*S*)-**71**. Превращение Вос-аминоспирта **69** в бисиндольное производное **68** состоит из ряда стандартных процедур по замене гидроксильной группы на аминогруппу с последующим ацилированием хлорангидридом **49** и введением ацетильных групп в положение 1 индольных фрагментов (схема 25).

Циклизация производных **72** в аналогичных условиях [44] позволила получить рацемические гамакантин А (*R,S*)-**54a**) и ряд дебромгамакантинов А (*R,S*)-**54b–d**. Переамидирования с образованием изомерных гамакантинов В в данном случае не наблюдалось [44]. Для синтеза исходных моно-Вос-диаминов **73** была применена стратегия, аналогичная синтезу диаминов **14** (см. часть с описанием методов получения спонготинов **4a–c,e**) (схема 26).

Таким образом, приведённые в настоящем обзоре примеры демонстрируют, что 1-(индол-3-ил)этан-1,2-диаминовый фрагмент присутствует в структуре целого ряда морских алкалоидов и, кроме того, 1-(индол-3-ил)этан-1,2-диамины могут выступать в качестве их синтетических предшественников. Морские алкалоиды рассмотренных классов представляют значительный интерес, так как среди них найдено большое количество веществ, обладающих полезной биологической активностью. Можно ожидать, что данная группа соединений ещё пополнится новыми представителями, в то же время далеко не для всех известных алкалоидов этой группы опубликованы удобные методы синтеза, что затрудняет всестороннее изучение их биологических свойств.

Схема 25

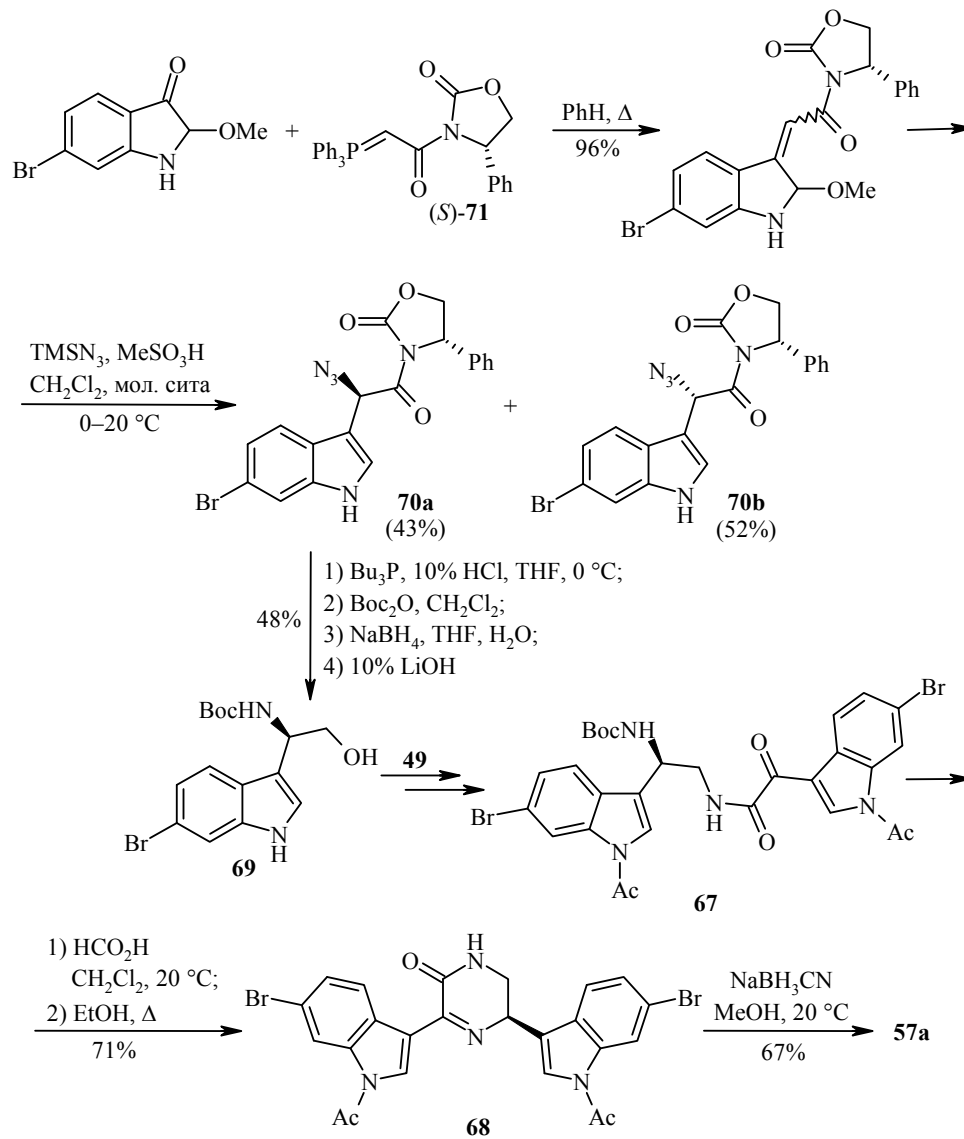
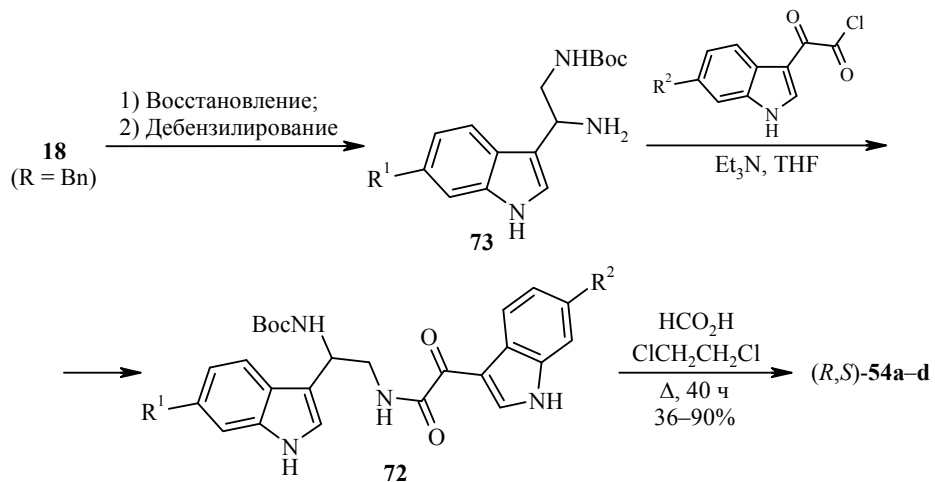


Схема 26



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. E. Wright, in *Biodiversity: New Leads for the Pharmaceutical and Agrochemical Industries*, S. K. Wrigley, M. A. Hayes, R. Thomas, E. J. T. Chrystal, N. Nicholson (Eds.), Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2000, p. 113.
2. D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.*, **66**, 1022 (2003).
3. G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.*, **109**, 3012 (2009).
4. M. Hesse, *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002, p. 14.
5. M. Ishikura, K. Yamada, *Nat. Prod. Rep.*, **26**, 803 (2009).
6. T. Kawasaki, K. Higuchi, *Nat. Prod. Rep.*, **24**, 843 (2007).
7. M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.*, **22**, 73 (2005).
8. K. Higuchi, T. Kawasaki, *Nat. Prod. Rep.*, **22**, 761 (2005).
9. M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.*, **21**, 278 (2004).
10. M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.*, **20**, 216 (2003).
11. S. Hibino, T. Choshi, *Nat. Prod. Rep.*, **19**, 148 (2002).
12. D. Skropeta, *Nat. Prod. Rep.*, **25**, 1131 (2008).
13. C.-G. Yang, H. Huang, B. Jiang, *Curr. Org. Chem.*, **8**, 1691 (2004).
14. J. W. Blunt, B. R. Copp, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.*, **23**, 26 (2006).
15. A. Mollica, M. Locatelli, A. Stefanucci, F. Pinnen, *Molecules*, **17**, 6083 (2012).
16. W. Gul, M. T. Hamann, *Life Sci.*, **78**, 442 (2005).
17. S. Sagar, M. Kaur, K. P. Minneman, *Mar. Drugs*, **8**, 2619 (2010).
18. H. H. Sun, S. Sakemi, *J. Org. Chem.*, **56**, 4307 (1991).
19. J. Cohen, G. K. Paul, S. P. Gunasekera, R. E. Longley, S. A. Pomponi, *Pharm. Biol.*, **42**, 59 (2004).
20. R. J. Capon, C. Peng, C. Dooms, *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 2765 (2008).
21. K. Bartik, J.-C. Braekman, D. Daloz, C. Stoller, J. Huysecom, G. Vandevyver, R. Ottinger, *Can. J. Chem.*, **65**, 2118 (1987).
22. S. Tsujii, K. L. Rinehart, S. P. Gunasekera, Y. Kashman, S. S. Cross, M. S. Lui, S. A. Pomponi, M. C. Diaz, *J. Org. Chem.*, **53**, 5446 (1988).
23. S. A. Morris, R. J. Andersen, *Can. J. Chem.*, **67**, 677 (1989).
24. J. C. Braekman, D. Daloz, B. Moussiaux, C. Stoller, F. Deneubourg, *Pure Appl. Chem.*, **61**, 509 (1989).
25. S. A. Morris, R. J. Andersen, *Tetrahedron*, **46**, 715 (1990).
26. S. Sakemi, H. H. Sun, *J. Org. Chem.*, **56**, 4304 (1991).
27. L. M. Murray, T. K. Lim, J. N. A. Hooper, R. J. Capon, *Aust. J. Chem.*, **48**, 2053 (1995).
28. J. Shin, Y. Seo, K. W. Cho, J.-R. Rho, C. J. Sim, *J. Nat. Prod.*, **62**, 647 (1999).
29. A. Casapullo, G. Bifulco, I. Bruno, R. Riccio, *J. Nat. Prod.*, **63**, 447 (2000).
30. B. Bao, Q. Sun, X. Yao, J. Hong, C.-O. Lee, C. J. Sim, K. S. Im, J. H. Jung, *J. Nat. Prod.*, **68**, 711 (2005).
31. K.-B. Oh, W. Mar, S. Kim, J.-Y. Kim, M.-N. Oh, J.-G. Kim, D. Shin, C. J. Sim, J. Shin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4927 (2005).
32. J. H. Jung, P. B. Shinde, J. Hong, Y. Liu, C. J. Sim, *Biochem. Syst. Ecol.*, **35**, 48 (2007).
33. B. Bao, Q. Sun, X. Yao, J. Hong, C.-O. Lee, H. Y. Cho, J. H. Jung, *J. Nat. Prod.*, **70**, 2 (2007).
34. S. P. Gunasekera, S. S. Cross, Y. Kashman, M. S. Lui, K. L. Rinehart, S. Tsujii, US Pat. Appl. 4866084.
35. K.-B. Oh, W. Mar, S. Kim, J.-Y. Kim, T.-H. Lee, J.-G. Kim, D. Shin, C. J. Sim, J. Shin, *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 570 (2006).
36. O. J. McConnell, G. Saucy, R. Jacobs, US Pat. Appl. 5290777.

37. R. Zoraghi, L. Worrall, R. H. See, W. Strangman, W. L. Popplewell, H. Gong, T. Samaai, R. D. Swayze, S. Kaur, M. Vuckovic, B. B. Finlay, R. C. Brunham, W. R. McMaster, M. T. Davies-Coleman, N. C. Strynadka, R. J. Andersen, N. E. Reiner, *J. Biol. Chem.*, **286**, 44716 (2011).
38. J. C. Braekman, D. Daloze, B. Mouissiaux, C. Stoller, F. Deneubourg, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **96**, 809 (1987).
39. F. Y. Miyake, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Org. Lett.*, **2**, 2121 (2000).
40. S. Achab, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5503 (1996).
41. S. K. Mal, L. Bohé, S. Achab, *Tetrahedron*, **64**, 5904 (2008).
42. I. Kawasaki, H. Katsuma, Y. Nakayama, M. Yamashita, S. Ohta, *Heterocycles*, **48**, 1887 (1998).
43. X. Guinchard, Y. Vallée, J.-N. Denis, *J. Org. Chem.*, **72**, 3972 (2007).
44. X. Guinchard, Y. Vallée, J.-N. Denis, *Org. Lett.*, **9**, 3761 (2007).
45. H. Chalaye-Mauger, J.-N. Denis, M.-T. Averbuch-Pouchot, Y. Vallée, *Tetrahedron*, **56**, 791 (2000).
46. J.-N. M. L. Denis, X. J. G. M. Guinchard, N. L. N. J. Laffont, Y. Vallee, US Pat. Appl. 20100144726.
47. X. Guinchard, J.-N. Denis, *J. Org. Chem.*, **73**, 2028 (2008).
48. K. Murai, M. Morishita, R. Nakatani, O. Kubo, H. Fujioka, Y. Kita, *J. Org. Chem.*, **27**, 8947 (2007).
49. E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1968 (1988).
50. H. H. Sun, S. Sakemi, S. Gunasekera, Y. Kashman, M. Lui, N. Burren, P. McCarthy, US Pat. Appl. 4970226.
51. I. Mancini, G. Guella, C. Debitus, J. Waikedre, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta*, **79**, 2075 (1996).
52. I. Kawasaki, M. Yamashita, S. Ohta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2085 (1994).
53. I. Kawasaki, M. Yamashita, S. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1831 (1996).
54. C. J. Moody, J. R. A. Roffey, *ARKIVOC*, iii, 393 (2000).
55. S. Kohmoto, Y. Kashman, O. J. McConnell, K. L. Rinehart, Jr., A. Wright, F. Koehn, *J. Org. Chem.*, **53**, 3116 (1988).
56. T. Kawasaki, K. Ohno, H. Enoki, Y. Umemoto, M. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4245 (2002).
57. E. Fahy, B. C. M. Potts, D. J. Faulkner, K. Smith, *J. Nat. Prod.*, **54**, 564 (1991).
58. A. E. Wright, S. A. Pomponi, S. S. Cross, P. McCarthy, *J. Org. Chem.*, **57**, 4772 (1992).
59. 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).
60. A. Cutignano, G. Bifulco, I. Bruno, A. Casapullo, L. Gomez-Paloma, R. Riccio, *Tetrahedron*, **56**, 3743 (2000).
61. N. K. Garg, R. Sarpong, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13179 (2002).
62. D. Mandal, A. D. Yamaguchi, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 19660 (2011).
63. K. S. Feldman, P. Ngermeesri, *Synlett*, 1882 (2012).
64. K. S. Feldman, P. Ngermeesri, *Org. Lett.*, **13**, 5704 (2011).
65. N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 9552 (2004).
66. N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 5970 (2005).
67. B. Jiang, J. M. Smallheer, C. Amaral-Ly, M. A. Wuonola, *J. Org. Chem.*, **59**, 6823 (1994).
68. T. Kawasaki, H. Enoki, K. Matsumura, M. Ohyama, M. Inagawa, M. Sakamoto, *Org. Lett.*, **2**, 3027 (2000).
69. C. R. Whitlock, M. P. Cava, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 371 (1994).

70. F. Y. Miyake, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Org. Lett.*, **2**, 3185 (2000).
71. F. Tonsiengsom, F. Y. Miyake, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Synthesis*, 49 (2006).
72. N. K. Garg, B. M. Stoltz, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2423 (2005).
73. C.-G. Yang, J. Wang, X.-X. Tang, B. Jiang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 383 (2002).
74. K. L. Reddy, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1207 (1998).
75. M. Anstiss, A. Nelson, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 4135 (2006).
76. S. P. Gunasekera, P. J. McCarthy, M. Kelly-Borges, *J. Nat. Prod.*, **57**, 1437 (1994).
77. B. Jiang, C.-G. Yang, J. Wang, *J. Org. Chem.*, **66**, 4865 (2001).
78. B. Jiang, C.-G. Yang, J. Wang, *J. Org. Chem.*, **67**, 1396 (2002).
79. T. Kouko, K. Matsumura, T. Kawasaki, *Tetrahedron*, **61**, 2309 (2005).
80. F. Y. Miyake, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Org. Lett.*, **4**, 941 (2002).
81. T. Kawasaki, T. Kouko, H. Totsuka, K. Hiramatsu, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8849 (2003).
82. K. Higuchi, R. Takei, T. Kouko, T. Kawasaki, *Synthesis*, 669 (2007).

¹ *Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: golantsov@yandex.ru*

Поступило 1.11.2012

² *Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия
e-mail: faern@list.ru*