

## Новая домино-димеризация циклопропилиндолов: синтез 1,3-бис(индолил)циклопентанов

Ольга А. Иванова<sup>1,2</sup>, Екатерина М. Будынина<sup>1,2</sup>, Виктор Н. Хрусталеv<sup>3,4</sup>,  
Игорь В. Трушков<sup>1,2\*</sup>, Михаил Я. Мельников<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия; e-mail: trush@phys.chem.msu.ru

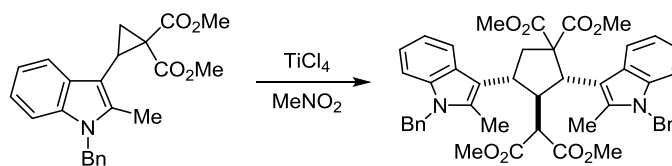
<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,  
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева,  
ул. Саморы Машела, 1, Москва 117997, Россия

<sup>3</sup> Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,  
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия; e-mail: vkh@xray.ineos.ac.ru

<sup>4</sup> Российский университет дружбы народов,  
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Россия

Поступило 24.09.2015

Принято 19.10.2015



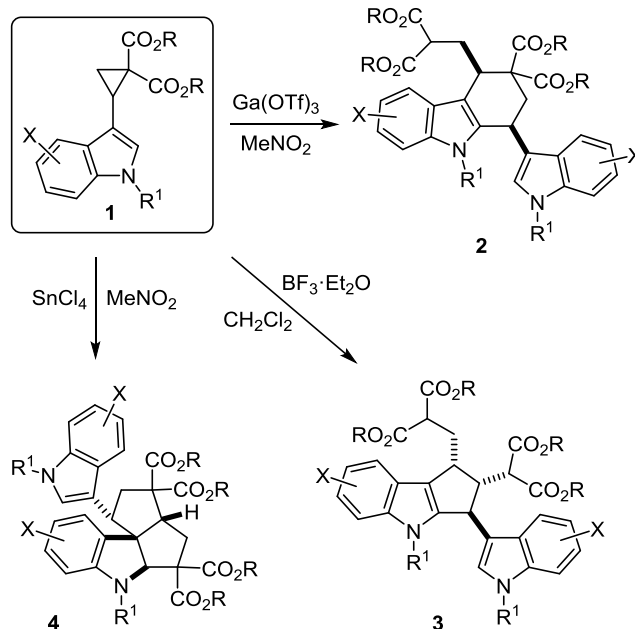
В присутствии хлорида титана(IV) диэфир 2-(1-бензил-2-метилиндол-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты вступает в домино-реакцию с образованием необычного [3+2] циклодимера – 1,3-бис(индолил)циклопентана.

**Ключевые слова:** донорно-акцепторные циклопропаны, индол, кислоты Льюиса, димеризация.

Бисиндолы, как природные, так и синтетические, благодаря проявляемому ими широкому спектру биологической активности, привлекают внимание химиков и биохимиков.<sup>1</sup> В бисиндольных алкалоидах (стауропорин, винбластин, токсиферин и др.) и в большинстве их синтетических аналогов индольные фрагменты включены в сложные полициклические системы. Формирование циклического бисиндольного мотива зачастую является трудной синтетической задачей.

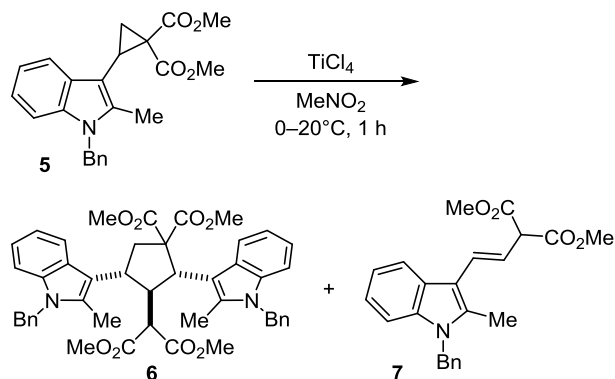
Недавно мы предложили удобную стратегию синтеза разнообразных циклических бисиндолов на основе циклодимеризации донорно-акцепторных (ДА) циклопропанов, содержащих индол в качестве донорной группы.<sup>2</sup> Значительный синтетический потенциал таких циклопропанов связан с синергизмом многогранной реакционной способности ДА циклопропанов<sup>3</sup> и свойств легко функционализируемой индольной системы. Ранее мы показали, что циклодимеризация эфиров 2-(индол-3-ил)-циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **1**, в зависимости от условий реакции, хемоселективно приводит к образованию бисиндолов одного из трех типов: индолизамещенных 1,2,3,4-тетрагидрокарбазолов **2**,<sup>2a</sup> циклопента[*b*]индолов **3**,<sup>2b</sup> пенталено[1,6а-*b*]индолов **4**<sup>2c</sup> (схема 1).

Схема 1



В продолжение этих исследований в данной работе мы изучили димеризацию диметилового эфира 2-(1-бензил-2-метилиндол-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (**5**). Основываясь на предыдущих результатах наших исследований димеризации (гет)арилзамещенных ДА циклопропанов,<sup>2,3a</sup> мы предполагали, что наличие заместителя при атоме С-2 индольного фрагмента критическим образом скажется на направлении реакции, и такой циклопропан будет давать либо продукт [3+3] циклодимеризации<sup>4</sup> – 1,4-бис(индолил)циклогексан, либо продукт [3+2] циклодимеризации<sup>5</sup> – 1,2-диарилциклопентан. Мы обнаружили, что в присутствии  $TiCl_4$  циклопропан **5** действительно вступает в реакцию димеризации, однако при этом образуется новый тип [3+2] димера – 1,3-бис(индолил)замещенный циклопентан **6** вместе с небольшим количеством алкена **7** (схема 2). На сегодняшний день это единственный пример такого типа [3+2] циклодимеризации ДА циклопропанов.

Схема 2



При использовании в качестве инициаторов  $Ga(OTf)_3$  или  $Sn(OTf)_2$  димерные продукты не образуются, а протекает изомеризация<sup>6</sup> циклопропана **5** в алкен **7**. Однако при иницировании реакции 1 экв. хлорида

Таблица 1. Оптимизация условий циклодимеризации диэфира **5**

Кислота Льюиса (экв.)	Растворитель (с <b>5</b> ), моль/л	T, °C	Время, ч	Выход*, %	
				<b>6</b>	<b>7</b>
$Sn(OTf)_2$ (0.1)	$PhCl$ (0.10)	131	2.5	–**	27
$Ga(OTf)_3$ (0.4)	$CH_2Cl_2$ (0.10)	60	3	–**	–
$Ga(OTf)_3$ (0.2)	$CH_2Cl_2$ (0.06)	20	1	–	24
$SnCl_4$ (1.6)	$MeNO_2$ (0.06)	55–60	2	–***	–
$TiCl_4$ (0.8)	$MeNO_2$ (0.06)	0–20	1	–	71
$TiCl_4$ (2.0)	$MeNO_2$ (0.20)	0–20	1	–**	–
$TiCl_4$ (1.0)	$MeNO_2$ (0.10)	0–20	1	61	25

\* Выходы после хроматографической очистки.

\*\* Образуются продукты полимеризации/олигомеризации.

\*\*\* Сложная смесь продуктов.

титана(IV) алкен **7** становится минорным продуктом, а в качестве основного продукта образуется циклопентан **6** (табл. 1). Нужно отметить, что димер **6** образуется в виде единственного *транс,транс*-изомера, относительное расположение заместителей в котором было однозначно установлено методом РСА (рис. 1).

Согласно данным РСА, центральный циклопентановый фрагмент молекулы соединения **6** имеет конформацию "конверт" с выходом атома С(2) из плоскости, в которой расположены остальные атомы цикла. Нужно отметить значительное удлинение связи С(1)–С(2) (1.566(3) Å) между атомами, несущими две акцепторные сложноэфирные группы и донорный индольный цикл.

Мы полагаем, что димеризация циклопропана **5** в 1,3-дииндолилциклопентан **6** включает следующие стадии: 1) раскрытие ДА циклопропана под действием кислоты Льюиса с образованием цвиттер-ионного интермедиата **A**; 2) изомеризацию цвиттер-иона интермедиата **A** в алкен **7**; 3) электрофильную атаку

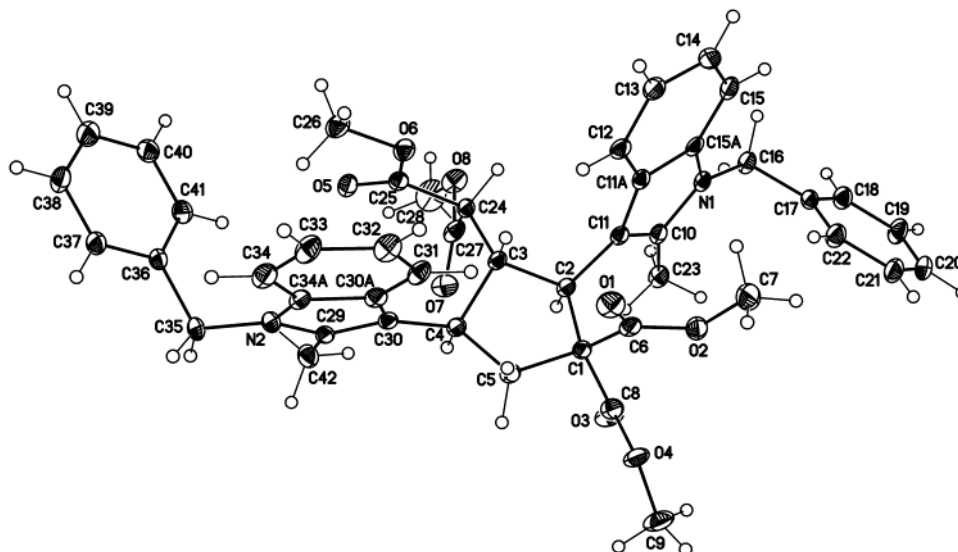
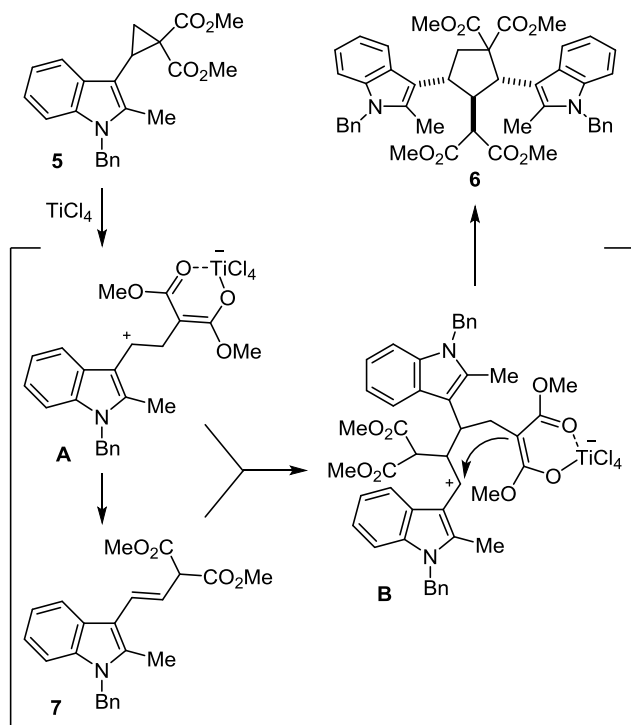


Рисунок 1. Структура соединения **6** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Схема 3



интермедиата **A** на алкен **7**, приводящую к цвиттер-ионному интермедиату **B**; 4) [1,5] циклизацию (схема 3). В пользу данного механизма свидетельствует образование алкена **7** в качестве побочного продукта. Следует отметить, что данный процесс с точки зрения региохимии противоположен ранее описанной реакции [3+2] циклодимеризации 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов, приводящей к 1,2-диарилциклопентанам.<sup>5b,c</sup>

Таким образом, диметил-2-(1-бензил-2-метилиндол-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат при действии хлорида титана(IV) в нитрометане образует диметил-эфир (2*RS*,3*RS*,4*SR*)-2,4-бис(1-бензил-2-метил-1*H*-индол-3-ил)-3-[2-метокси-1-(метоксикарбонил)-2-оксоэтил]циклопентан-1,1-дикарбоновой кислоты. Это первый пример такого направления димеризации донорно-акцепторных циклопропанов, открывающий простой удобный путь к новому типу бисиндольных соединений.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на приборе Bruker Avance-600 (600 и 150 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub>, в качестве стандарта использовали сигнал растворителя (7.26 м. д. для ядер <sup>1</sup>H, 77.1 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). Масс-спектр MALDI-TOF соединения **6** записан на масс-спектрометре Bruker Daltonic Ultraflex (матрица – 1,8,9-тригидроксиантрацен). Элементный анализ выполнен на приборе Fisons EA-1108. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3. Диметил-2-(1-бензил-2-метилиндол-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат (**5**) синтезирован по литературной методике.<sup>2c</sup>

**Димеризация соединения 5 при действии хлорида титана(IV) в нитрометане.** Раствор 35 мкл (0.32 ммоль) TiCl<sub>4</sub> в 1 мл MeNO<sub>2</sub> добавляют к раствору 120 мг (0.32 ммоль) циклопропана **5** в 2.2 мл MeNO<sub>2</sub> при 0 °С. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч, после чего выливают в 4 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Продукт экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 4 мл), объединенные органические фракции промывают водным раствором трилона В (3 × 4 мл) и водой (2 × 4 мл), после чего сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир – Et<sub>2</sub>O, 2:1) и выделяют циклопентан **6** и [2-(индол-3-ил)винил]малонат **7**.

**Диметил-эфир (2*RS*,3*RS*,4*SR*)-2,4-бис(1-бензил-2-метил-1*H*-индол-3-ил)-3-[2-метокси-1-(метоксикарбонил)-2-оксоэтил]циклопентан-1,1-дикарбоновой кислоты (**6**).** Выход 74 мг (61%), белые кристаллы, т. пл. 230–231 °С, R<sub>f</sub> 0.25 (петролейный эфир – Et<sub>2</sub>O, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1730, 1670, 1470, 1450. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.38 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.41–2.48 (1H, м) и 3.87 (1H, д, д, <sup>2</sup>J = 13.4, <sup>3</sup>J = 12.8, CH<sub>2</sub>); 2.48 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.57 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.01 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.20 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.28 (1H, д, <sup>3</sup>J = 4.0, CH); 3.75 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.93–3.99 (1H, м, CH); 4.23–4.27 (1H, м, CH); 4.63 (1H, уш. д, <sup>3</sup>J = 12.8, CH); 5.26 (1H, д, <sup>2</sup>J = 16.9) и 5.37 (1H, д, <sup>2</sup>J = 16.9, CH<sub>2</sub>Ph); 5.33 (1H, д, <sup>2</sup>J = 17.0) и 5.35 (1H, д, <sup>2</sup>J = 17.0, CH<sub>2</sub>Ph); 6.91 (2H, уш. д, <sup>3</sup>J = 7.3, H Ar); 7.04–7.31 (14H, м, H Ar); 7.81 (1H, д, <sup>3</sup>J = 7.8, H Ar); 8.40 (1H, д, <sup>3</sup>J = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (J, Гц): 10.4 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 128, CH<sub>3</sub>); 10.5 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 128, CH<sub>3</sub>); 37.7 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 129, CH); 39.1 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 130, CH<sub>2</sub>); 46.0 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 137, CH); 46.5 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 137, CH<sub>2</sub>Ph); 46.6 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 137, CH<sub>2</sub>Ph); 47.3 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 131, CH); 50.4 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 132, CH); 50.7 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 147, OCH<sub>3</sub>); 51.4 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 147, OCH<sub>3</sub>); 52.5 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 147, OCH<sub>3</sub>); 52.7 (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 147, OCH<sub>3</sub>); 61.0 (C); 106.9 (C); 109.0 (CH); 109.2 (CH); 119.1 (CH); 119.4 (CH); 120.0 (CH); 120.3 (CH); 120.6 (2CH); 125.8 (2CH); 126.2 (2CH); 126.3 (C); 126.4 (C); 126.5 (C); 127.2 (2CH); 128.7 (4CH); 135.3 (C); 136.9 (C); 137.0 (2C); 137.9 (2C); 168.8 (CO<sub>2</sub>Me); 169.1 (CO<sub>2</sub>Me); 172.8 (CO<sub>2</sub>Me); 173.5 (CO<sub>2</sub>Me). Масс-спектр, m/z: 777 [M+Na]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 73.40; H 6.01; N 3.50. C<sub>46</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: C 73.19; H 6.14; N 3.71.

**Диметил-эфир [(*E*)-2-(1-бензил-2-метил-1*H*-индол-3-ил)винил]малоновой кислоты (**7**).** Выход 30 мг (25%), белые кристаллы, т. пл. 132–134 °С, R<sub>f</sub> 0.30 (петролейный эфир – Et<sub>2</sub>O, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.39 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.81 (6H, с, 2OCH<sub>3</sub>); 4.26 (1H, д, <sup>3</sup>J = 9.2, CH(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>); 5.32 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ph); 6.38 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 15.9, <sup>3</sup>J = 9.2) и 6.79 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 15.9, <sup>5</sup>J = 0.8, –CH=CH–); 6.96–6.98 (2H, м, H Ar); 7.15–7.21 (2H, м, H Ar); 7.22–7.29 (4H, м, H Ar); 7.93 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 6.8, <sup>4</sup>J = 1.2, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 10.6 (CH<sub>3</sub>); 46.6 (CH<sub>2</sub>Ph); 52.8 (2OCH<sub>3</sub>); 56.9 (CH); 109.3 (CH); 109.8 (C); 116.9 (CH); 119.7 (CH); 120.5 (CH); 121.7 (CH); 125.9 (C, 2CH); 127.4 (CH); 128.0 (CH); 128.8 (2CH); 136.3 (C); 137.0 (C); 137.3 (CH); 169.1

(2CO<sub>2</sub>Me). Найдено, %: С 73.45; Н 6.06; N 3.76. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 73.19; Н 6.14; N 3.71.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 6.** Кристаллы соединения **6**, пригодные для РСА, получены из раствора в смеси петролейного эфира с Et<sub>2</sub>O медленным испарением растворителя при комнатной температуре. Рентгеноструктурное исследование проведено на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker APEX-II CCD (λMoKα-излучение, графитовый монохроматор, φ- and ω-сканирование, 2θ 52°) при 120(2) К. Структура определена прямыми методами. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL.<sup>7</sup> Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных температурных параметров для соединения **6** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1423991).

Файл сопроводительной информации, содержащий данные РСА соединения **6**, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-13-01178).*

#### Список литературы

1. (a) Veale, C. G. L.; Davies-Coleman, M. T. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Knölker, H. G., Ed.; Academic Press:

- Amsterdam, 2014, vol. 73, p. 1. (b) Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Kruger, H. G.; Tanbakouchian, Z. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2250. (c) Kam, T.-S.; Choo, Y.-M. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Cordell, G. A., Academic Press: Amsterdam, 2006, vol. 63, p. 181.
2. (a) Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Khrustalev, V. N.; Skvortsov, D. A.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. *Chem.–Eur. J.* **2015**, DOI: 10.1002/chem.201502287. (b) Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Skvortsov, D. A.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. *Synlett* **2014**, 25, 2289. (c) Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Chagarovskiy, A. O.; Rakhmankulov, E. R.; Trushkov, I. V.; Semeykin, A. V.; Shimanovskii, N. L.; Melnikov, M. Ya. *Chem.–Eur. J.* **2011**, 17, 11738.
3. (a) Novikov, R. A.; Tomilov, Yu. V. *Mendeleev Commun.* **2015**, 25, 1. (b) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 5504.
4. Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Chagarovskiy, A. O.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8852.
5. (a) Novikov, R. A.; Tomilov, Yu. V. *Helv. Chim. Acta* **2013**, 96, 2068. (b) Novikov, R. A.; Korolev, V. A.; Timofeev, V. P.; Tomilov, Yu. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4996. (c) Chagarovskiy, A. O.; Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4421.
6. Chagarovskiy, A. O.; Ivanova, O. A.; Rakhmankulov, E. R.; Budynina, E. M.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3179.
7. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.