

Б. Б. Семенов, К. А. Новиков, Ю. И. Смушкевич, В. Н. Азев^а,
В. В. Качала^б

ДИАСТЕРЕОНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ
1-АРИЛ-4-ФЕНИЛ-β-КАРБОЛИНОВ

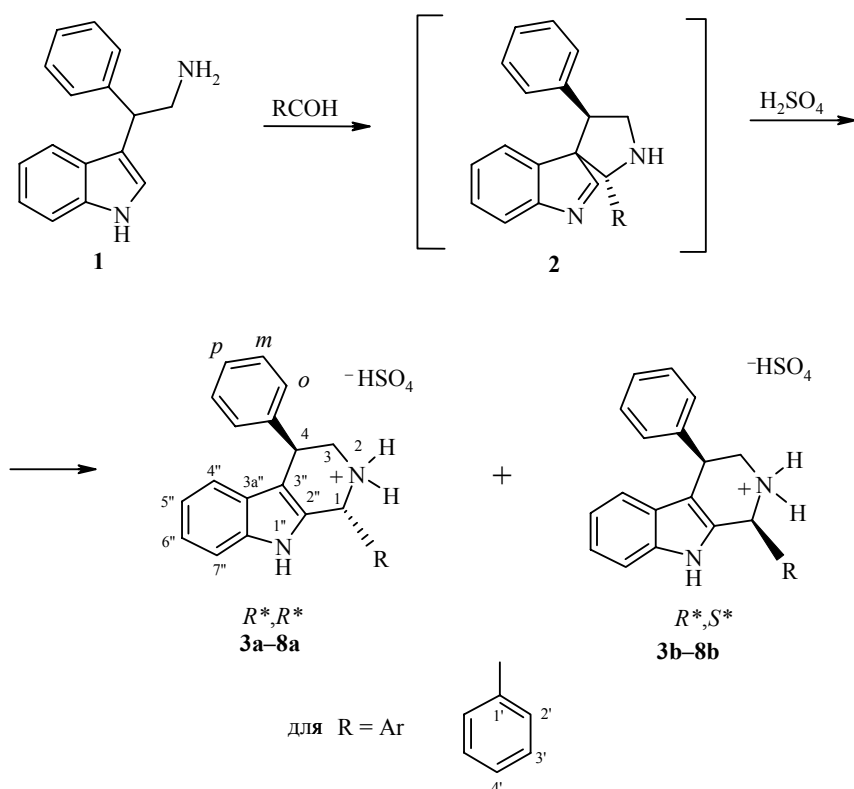
Проведена диастереонаправленная реакция Пикте–Шпенглера с образованием ранее неизвестных 1-арил(алкил)-4-фенил-β-карболинов и показано, что все полученные диастереомеры β-карболинов имеют преобладающую R^*,R^* -конфигурацию. Диастереоселективность данной реакции 44–70%.

Ключевые слова: β-карболины, β-фенилтриптамин, диастереоселективный синтез, реакция Пикте–Шпенглера.

Нами была установлена высокая диастереоселективность α-фенил-нор-грамина в реакции Михаэля с циклическими кетонами и ацетоуксусным эфиром [1, 2]. Настоящая работа посвящена изучению диастереоселективности реакции β-фенилтриптамина (**1**) с ароматическими и алифатическими альдегидами (реакция Пикте–Шпенглера [3]).

Для изучаемой нами реакции возможны два направления: по фенильному кольцу с образованием тетрагидрохинолина [3] и по пиррольному кольцу индола с образованием β-карболина [4, 5]. Мы предположили, что вследствие π-избыточности индольного цикла реакция будет протекать с его участием. В работе [4] описан синтез 1-незамещенных 4-фенил-β-карболинов и показано, что они обладают выраженной биологической активностью.

Ранее был предложен механизм реакции Пикте–Шпенглера, включающий стадии образования производного спиро[3Н-индол-3.2'-пирролидина] и его последующую перегруппировку в β-карболин [6–8]. На основании этого мы предположили, что в нашем случае реакция будет протекать через образование интермедиата **2** при использовании в качестве исходных соединений альдегидов разнообразного строения и β-фенилтриптамина. Известно, что диастереоселективность определяется стереоэлектронными либо пространственными факторами [9]. В соответствии с этим в интермедиате **2** заместители в положении 2 и 4 пирролидинового цикла должны быть максимально удалены друг от друга, т. е. иметь *транс*-расположение. При перегруппировке соединения **2** в β-карболиновую систему под влиянием, по-видимому, тех же стерических факторов образуются преимущественно (R^*,R^*) 1-арил(алкил)-4-фенил-β-карболины **3** (здесь и далее* обозначает относительную конфигурацию).



3 R = Me, 4 R = Ph, 5 R = *p*-ClC₆H₄, 6 R = *p*-MeOC₆H₄,
7 R = *p*-O₂NC₆H₄, 8 R = *m*-O₂NC₆H₄

Строение полученных соединений исследовано с помощью одно- и двумерной спектроскопии ЯМР. В одномерных спектрах ЯМР ¹H и ¹³C наблюдались два набора сигналов разной интенсивности, соответствующие двум диастереомерам (сигналы отнесены путем анализа двумерных спектров COSY, HSQC и HMBC). Пространственное строение каждого диастереомера выявлено при помощи двумерной спектроскопии H–H NOE (NOESY), которая позволила выявить близко расположенные протоны.

Рассмотрим установление конфигурации обоих диастереомеров на примере соединений **3a,b**. Протоны при H-3 во всех исследованных соединениях имеют выраженную экваториальную и аксиальную природу, о чем свидетельствует форма сигналов протонов H-3 и H-3a в спектрах ЯМР ¹H. Это облегчает установление конфигурации диастереомеров. В спектре NOESY для минорного 1*S**,4*R**-изомера наблюдались корреляционные пики между протонами группы 1-CH₃ (H-1') и аксиальным протоном H-3a (рис. 1).

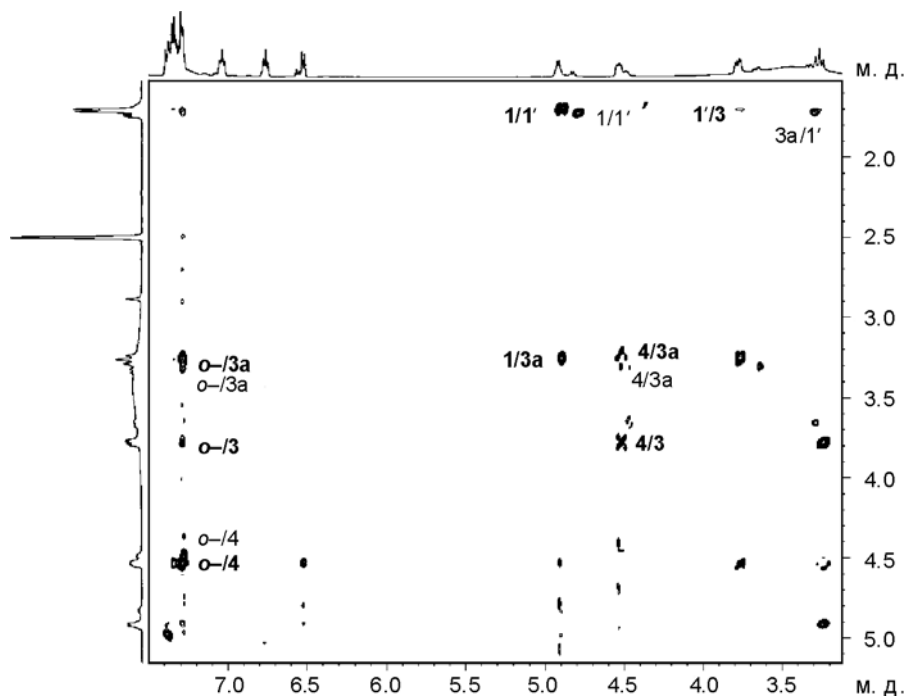


Рис. 1. Фрагмент спектра NOESY соединений **3a,b**
(жирный шрифт для изомера $1R^*,4R^*$)

Корреляция была также выявлена между *орто*-протонами фенила Н-4 и обоими протонами Н-3 и Н-3а, что говорит в пользу экваториального расположения фенильной группы в шестичленном цикле и аксиальном расположении метильной группы в этом цикле, о чем свидетельствовало наличие корреляции между протонами метильной группы и Н-3а. Для основного изомера наблюдались иные корреляции. Так, *орто*-протоны фенильной группы имели те же кросс-пики с протонами Н-3 и Н-3а, а протон Н-1 взаимодействовал с аксиальным протоном Н-3а, что свидетельствовало об его аксиальном расположении в этом цикле. Данный факт, как и отсутствие корреляции между протонами метильной группы и аксиальным протоном Н-3а, позволяет сделать вывод о *транс*-расположении фенильной и метильной групп в шестичленном цикле. В обоих случаях наблюдалась корреляция между протоном Н-4 и экваториальным протоном Н-3е. Необходимо отметить, что сигналы протонов при атоме N-2 сильно уширены, поэтому корреляционных пиков не давали и структурной информации не несли. Таким образом, установлена конфигурация пары соединений **3a** и **3b**; первое представляет собой изомер $1R^*,4R^*$, второе – $1S^*,4R^*$ (рис. 2).

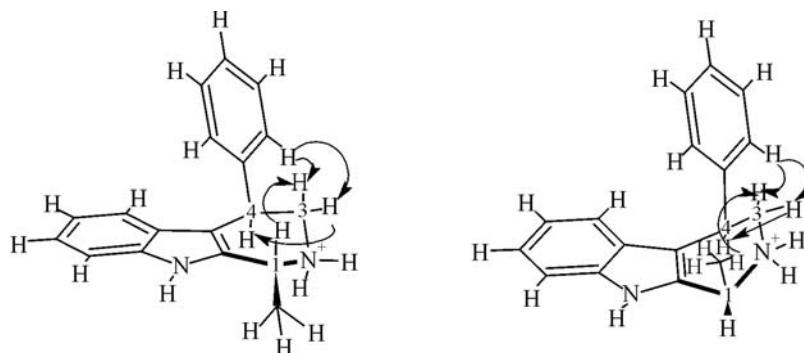


Рис. 2. Корреляционные взаимодействия в соединениях **3a,b**

Строение остальных соединений установлено аналогично: в случае преобладающих $1R^*,4R^*$ -изомеров в спектрах NOESY наблюдалась корреляция аксиального протона H-3a с *орто*-протонами фенильного кольца H-4 и с протоном H-1, что однозначно свидетельствовало о *транс*-расположении заместителей в положениях 1 и 4. В случае же минорных $1S^*,4R^*$ -диастереомеров, наблюдалась характерная корреляция протона H-3a, с *орто*-протонами фенильной группы H-4, а также с *орто*-протонами (H-1') арильного заместителя при C-1, что явилось доказательством *цис*-расположения заместителей в положениях 1 и 4. На рис. 3 приведен фрагмент спектра NOESY для соединений **5a,b**.

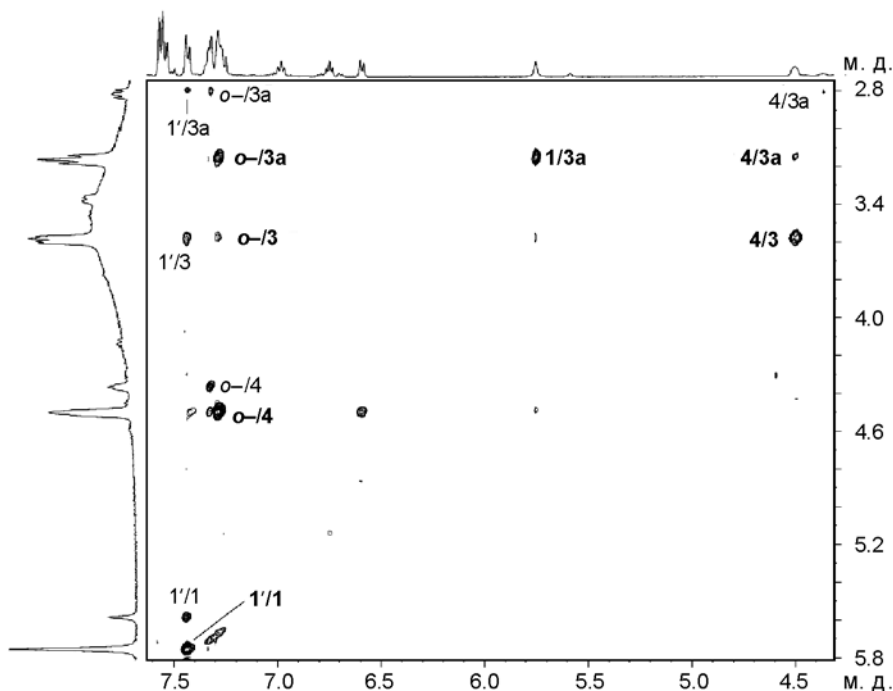


Рис. 3. Фрагмент спектра NOESY соединений **5a,b**
(жирный шрифт для диастереомера $1R^*,4R$)

Соотношение диастереомеров соединений 3–8

Диастереомеры	<i>de</i> , % *	Диастереомеры	<i>de</i> , % *
3a (1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *) : 3b (1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)	44	6a (1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *) : 6b (1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)	64
4a (1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *) : 4b (1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)	70	7a (1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *) : 7b (1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)	62
5a (1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *) : 5b (1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)	62	8a (1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *) : 8b (1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)	56

* *de* – диастереоселективность реакции.

Предлагаемый нами метод позволяет получать соединения **3–8** с заданным диастереомерным избытком *R**,*R**-диастереомеров с различными заместителями в положении 1 β-карболинового цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получали на приборе DRX-500 фирмы Bruker (500 и 125 МГц соответственно) в DMSO-d₆ при 30 °С по стандартным методикам фирмы Bruker. Двумерные спектры HSQC и HMBC получены с применением градиентной методики. Внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры регистрировали на спектрометре Finnigan MAT SSQ-710 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ.

β-Фенилтриптамин (1). К смеси 26.6 г (0.1 моль) 3-(2-нитро-1-фенилэтил)индола [10] в 100 мл 94% спирта и 1 г свежеприготовленного никеля Ренея в течение 60 ч добавляют по каплям 75 мл гидразингидрата при температуре кипения смеси. Если кипячение прерывают, то добавляют новую порцию катализатора. Фильтруют, отфильтрованный катализатор промывают горячим спиртом (3 × 10 мл). Фильтрат упаривают. Остаток растворяют в безводном эфире и добавляют насыщенный раствор HCl в эфире. Образующийся гидрохлорид отфильтровывают, суспендируют в эфире, встряхивают с водным раствором щелочи. Эфирный раствор сушат MgSO₄ и упаривают. Выход 21 г (90%), т. пл. 131–132 °С. (Т. пл. 131–132 °С (из этилацетата [10])).

Получение соединений 3–8 (общая методика). К смеси 1.18 г (0.005 моль) β-фенилтриптамина, 37.5 мл (0.04 моль) 5% ацетальдегида добавляют 0.5 г конц. H₂SO₄. Кипятят до растворения соединения **1**, охлаждают, осадок сульфатов карболинов отфильтровывают.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C приведены в табл. 2 и 3.

Сульфат 1-метил-4-фенил-2,3,4,9-тетрагидро-β-карболина (3). Выход 50%, т. пл. 218 °С (сульфата). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 262 [M]⁺ (10). Найдено, %: С 82.53; Н 7.02; N 10.45 (основание). C₁₈H₁₈N₂. Вычислено, %: С 82.41; Н 6.92; N 10.68 (основание).

Сульфат 1,4-дифенил-2,3,4,9-тетрагидро-β-карболина (4). Выход 60%, т. пл. 228 °С (сульфата). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 324 [M]⁺ (14). Найдено, %: С 86.13; Н 6.72; N 7.15 (основание). C₂₃H₂₀N₂. Вычислено, %: С 85.15; Н 6.21; N 8.63 (основание).

Сульфат 4-фенил-1-(4-хлорфенил)-2,3,4,9-тетрагидро-β-карболина (5). Выход 63%, т. пл. 255 °С (сульфата). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 358 [M]⁺ (14). Найдено, %: С 77.33; Н 5.81; N 7.75 (основание). C₂₃H₁₉ClN₂. Вычислено, %: С 76.98; Н 5.34; N 7.81 (основание).

Сульфат 1-(4-метоксифенил)-4-фенил-2,3,4,9-тетрагидро-β-карболина (6). Выход 55%, т. пл. 225 °С (сульфата). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 354 [M]⁺ (20). Найдено, %: С 81.83; Н 6.81; N 8.00 (основание). C₂₄H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 81.33; Н 6.26; N 7.90 (основание).

Спектры ЯМР ^1H соединений 3–8

Протоны	Химические сдвиги, δ , м. д.											
	3a (1R*,4R*)	3b (1S*,4R*)	4a (1R*,4R*)	4b (1S*,4R*)	5a (1R*,4R*)	5b (1S*,4R*)	6a (1R*,4R*)	6b (1S*,4R*)	7a (1R*,4R*)	7b (1S*,4R*)	8a (1R*,4R*)	8b (1S*,4R*)
H-1	4.91	4.75	5.89	5.76	5.75	5.58	5.76	5.60	5.89	5.70	5.92	5.75
H-2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
H-3	3.79	3.56	3.67	3.41	3.59	3.37	3.60	3.39	3.60	3.40	3.65	3.40
H-3a	3.20	3.22	3.38	2.85	3.16	2.82	3.19	2.89	3.17	2.81	3.20	2.82
H-4	4.55	4.41	4.60	4.46	4.51	4.36	4.61	4.42	4.51	4.37	4.56	4.39
H-1'	1.61	1.64	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
H-2'	–	–	7.43	7.44	7.45	7.45	7.38	7.30	7.68	8.06	8.30	–*
H-3'	–	–	7.49	–*	7.56	7.51	7.00	7.02	8.30	8.39	–	–
H-4'	–	–	7.44	–*	–	–	–	–	–	–	8.31	–*
H-5'	–	–	–	–	–	–	3.78	3.76	–	–	7.78	–*
H-6'	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	7.89	–*
<i>o</i> -H	7.28	7.31	7.29	7.35	7.30	7.32	7.30	7.30	7.31	–*	7.29	–*
<i>m</i> -H	7.35	7.35	7.35	–*	7.32	7.32	7.30	7.30	7.33	–*	7.33	–*
<i>p</i> -H	7.35	7.35	7.31	–*	7.32	7.32	7.26	7.26	7.37	–*	7.29	–*
H-1''	11.33	11.29	10.76	11.02	10.71	10.94	10.67	10.94	10.74	10.99	10.77	11.02
H-4''	6.53	6.58	6.58	6.69	6.59	6.69	6.59	6.72	6.64	–*	6.61	–*
H-5''	6.76	6.78	6.74	6.80	6.74	6.79	6.74	6.80	6.78	–*	6.76	–*
H-6''	7.04	7.08	6.99	7.03	6.98	7.01	6.97	7.00	6.99	–*	6.99	–*
H-7''	7.40	7.40	7.27	7.32	7.25	7.30	7.31	7.36	7.26	–*	7.25	v

* Сигнал не отнесен.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений 3–8

Атомы	Химические сдвиги, δ , м. д.									
	3a (1R*,4R*)	3b (1S*,4R*)	4a (1R*,4R*)	4b (1S*,4R*)	5a (1R*,4R*)	5b (1S*,4R*)	6a (1R*,4R*)	6b (1S*,4R*)	7a* (1R*,4R*)	8a** (1R*,4R*)
C-1	49.0	47.3	56.9	54.6	55.9	54.0	56.5	54.6	56.0	56.0
C-3	48.5	44.9	49.7	46.2	50.6	47.3	50.3	47.1	49.9	50.1
C-4	37.4	36.8	38.4	38.2	39.6	39.6	38.8	38.9	38.7	39.2
C-1'	16.7	17.9	—***	—***	139.1	—***	129.7	129.7	145.6	139.9
C-2'	—	—	129.6	—***	131.1	129.3	130.7	130.5	130.7	123.9
C-3'	—	—	129.3	—***	128.3	128.3	114.2	114.1	123.6	147.8
C-4'	—	—	129.3	—***	—***	—***	159.8	159.5	147.7	123.6
C-5'	—	—	—	—	—	—	55.4	55.8	—	130.2
C-6'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	136.0
<i>i</i> -	140.3	140.3	141.4	—***	142.8	141.5	142.0	142.7	141.9	141.9
<i>o</i> -	128.2	128.2	128.4	128.4	128.2	128.2	128.4	128.4	128.3	128.3
<i>m</i> -	128.3	128.3	128.4	—***	128.2	128.2	128.4	128.4	128.3	128.3
<i>p</i> -	127.3	127.2	127.1	—***	126.5	126.7	127.0	126.8	126.8	126.8
C-2''	132.0	132.5	131.7	—***	134.1	133.7	133.0	133.4	132.0	132.1
C-3''	108.2	107.3	110.4	110.3	110.6	109.2	110.5	110.4	110.6	110.7
C-3a''	125.0	125.0	125.2	—***	125.7	126.2	125.6	125.8	125.3	125.4
C-4''	118.8	118.8	118.9	118.8	118.7	118.5	118.9	118.7	118.8	118.8
C-5''	118.8	118.8	118.7	118.7	118.3	118.4	118.7	118.8	118.6	118.6
C(6'')	121.4	121.5	121.3	121.3	120.8	120.8	121.3	121.4	121.2	121.2
C(7'')	111.4	111.4	111.6	111.6	111.3	111.5	111.6	111.5	111.4	111.4
C-7a''	136.4	136.3	136.6	136.5	136.3	136.4	136.7	136.6	136.5	136.5

* Соединение **7b** ((1S*,4R*)) для атомов C-1–C-4 и *i*-C–C-7a'' сигналы не отнесены.

** Соединение **8b** (1S*,4R*) сигналы не отнесены.

*** Сигнал не отнесен.

Сульфат 1-(4-нитрофенил)-4-фенил-2,3,4,9-тетрагидро-β-карболина (7). Выход 80%, т. пл. >260 °С (сульфата). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 $[M]^+$ (30). Найдено, %: С 74.33; Н 5.05; N 11.40 (основание). $C_{23}H_{19}N_3O_2$. Вычислено, %: С 74.78; Н 5.18; N 11.37 (основание).

Сульфат 1-(3-нитрофенил)-4-фенил-2,3,4,9-тетрагидро-β-карболина (8). Выход 76%, т. пл. >260 °С (сульфата). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 $[M]^+$ (27). Найдено, %: С 74.43; Н 4.95; N, 11.40 (основание). $C_{23}H_{19}N_3O_2$. Вычислено, %: С 74.78; Н 5.18; N 11.37 (основание).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. Б. Семенов, Ю. И. Смушкевич, Г. В. Гринцелев-Князев, М. Ю. Антипин, *Изв. АН, Сер. хим.*, **3**, 543 (2001).
2. Б. Б. Семенов, Ю. И. Смушкевич, И. И. Левина, Л. Н. Курковская, К. А. Лысенко, В. В. Качала, *ХГС*, 848 (2005).
3. A. Piktet, T. Spengler, *Ber.*, **44**, 2030 (1911).
4. J. Lehmann, N. Jiang, A. Behncke, *Arch. Pharm.*, **326**, 813 (1993).
5. B. E. Maryanoff, D. F. Mccomsey, B. A. Duhl-Emswiler, *J. Org. Chem.*, **48**, 5062 (1983).
6. E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.*, **95**, 1797 (1995).
7. T. Hino, M. Nakagawa, *Heterocycles*, **46**, 673 (1997).
8. K. Tanaka, Y. Mori, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **33**, 26 (2004).
9. З. М. Ногради, *Стереоселективный синтез*, Мир, Москва, 1989, 54.
10. Е. П. Стынгач, К. И. Кучкова, Т. М. Ефремова, *ХГС*, 1523 (1973).

Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева,
Москва 125190
e-mail: semenovb@mail.ru,
e-mail: smu@muctr.edu.ru

Поступило в редакцию 01.03.2004

^aTufts University, 02155 USA Medford

^bИнститут органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 119991