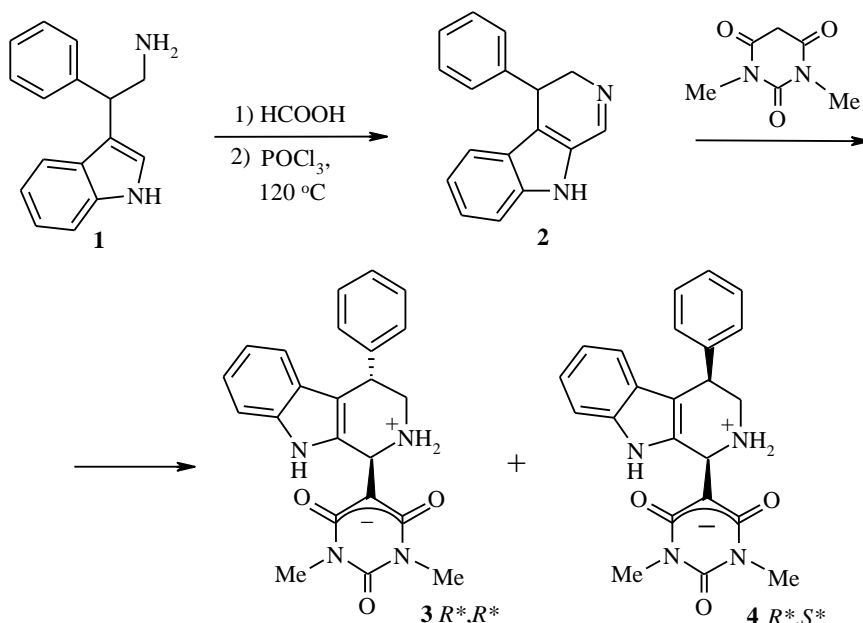


ДИАСТЕРЕОНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ
1,3-ДИМЕТИЛ-6-ГИДРОКСИ-5-(*R*,R-4-ФЕНИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-**
1Н-β-КАРБОЛИН-1-ИЛ)-1Н-ПИРИМИДИН-2,4-ДИОНА

Ключевые слова: 1,3-диметилбарбитуровая кислота, производные 1,2,3,4-тетрагидро-1Н-β-карболина, 4-фенил-3,4-дигидро-β-карболин, диастереоселективность, реакция Биш-лера–Напиральского.

В продолжение работ по синтезу и изучению новых β-карболиновых систем [1, 2] мы получили 4-фенил-3,4-дигидро-β-карболин (**2**) – представитель не описанной ранее группы 4-арилзамещенных 3,4-дигидро-β-карболинов – путем формилирования β-фенилтриптамина (**1**) с последующей циклизацией в условиях реакции Бишлера–Напиральского. В отличие от известных производных этого ряда, легко образующихся при обработке соответствующих N-ацилтриптаминах хлороксидом фосфора [3], синтез соединения **2** требовал существенно более жестких условий и сопровождался побочными процессами; общий выход составил лишь 20%.

Так как диастереоселективность определяется либо стереоэлектронными, либо пространственными факторами [4], мы предположили, что если использовать в реакции Михаэля соединение **2** и в качестве второго компонента 1,3-диметилбарбитуровую кислоту, то продукты реакции будут состоять из двух диастереомеров с преобладанием *R*,R**-изомера **3**:



Этот стереохимический результат и был зарегистрирован; диастерео-селективность составила 52%.

Ранее было показано, что в реакции барбитуровых кислот с 3,4-дигидро-β-карболином образуются цвиттер-ионные 2,4,6-триоксопиримидо-1,2,3,4-тетрагидро-1Н-β-карболиновые системы. Мы установили, что при соединении 1,3-диметилбарбитуровой кислоты к **2** приводит к 1,3-диметил-6-гидрокси-5-(4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1Н-β-карболин-1-ил)-1Н-пиримидин-2,4-диону (**3**, **4**), также имеющему цвиттер-ионное строение.

Строение полученных соединений было исследовано при помощи одно- и двумерной спектроскопии ЯМР (прибор DRX-500 фирмы Bruker с рабочими частотами 500 и 125 МГц для протонов и ядер ¹³С соответственно, ТМС). В одномерных спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С наблюдались два набора сигналов с разной интенсивностью, соответствующие двум диастереомерам. Сигналы были отнесены путем анализа двумерных спектров COSY, HSQC и HMBC. Пространственное строение каждого диастереомера было выявлено при помощи двумерной спектроскопии Н–Н NOE (NOESY) с применением градиентной методики, что позволило выявить близко расположенные протоны.

β-Фенилтриптамин (1). Смесь 26.6 г (0.1 моль) 3-(2-нитро-1-фенилэтил)индола [5] в 100 мл 94% спирта и 1 г свежеприготовленного никеля Ренея кипятят 60 ч, 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. По данным [5], т. пл. 131–132 °С (из этилацетата).

Моногидрат 4-фенил-3,4-дигидро-β-карболина (2). Раствор 10 ммоль β-фенилтриптамина **1** в 20 мл перегнанной муравьиной кислоты нагревают с отгонкой растворителя 30 мин, доводя температуру реакционной массы до 145 °С. После охлаждения прибавляют 30 мл воды и 20 мл хлороформа, отделяют органический слой и промывают водой. Растворитель отгоняют в вакууме и получают 2.40 г N-формил-β-фенилтриптамина в виде медленно кристаллизующегося масла. К полученному соединению прибавляют 7 мл свежеперегнанного хлороксида фосфора и перемешивают до растворения, нагревают 1.5 ч с одновременной отгонкой POCl₃, повышая температуру реакционной массы до 120 °С, и затем выдерживают при 120–121 °С еще 30 мин. Смесь охлаждают, выливают в 50 г ледяной воды и после прохождения экзотермической реакции фильтруют раствор, а осадок дважды обрабатывают по 50 мл 5% HCl. Объединенные фильтраты подщелачивают 25% аммиаком, выделившийся осадок отфильтровывают и промывают водой. Осадок растворяют в 10 мл 5% HCl, отделяют нерастворенную часть и раствор подщелачивают аммиаком. Получают 0.52 г соединения **2** в виде моногидрата, т. пл. 116 °С (с дегидратацией). Выход 22%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 3.87 и 4.23 (м, АВ-сист., 1H+1H, CH₂CH); 4.39 (1H, м, CH); 6.95–7.70 (9H, м, H_{аром}); 8.69 (1H, уш. с, NH); 11.37 (1H, уш. с, NH).

6-Гидрокси-5-(4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион (3, 4). К раствору 1 ммоль 1,3-диметилбарбитуровой кислоты в 10 мл горячего CCl₄ прибавляют 1.1 ммоль карболина **2**, нагревают 10 мин и оставляют на 2 ч при 20 °С. Выделившийся осадок отделяют, промывают горячим CCl₄ и сушат при 40 °С в вакуум-эксикаторе. Выход 0.29 г (74%). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 229 °С.

Характеристические сигналы в спектре ЯМР ¹H диастереомера **3** (DMCO-d₆), δ, м. д.: 3.12 (1H, с, CH, барб. к-ты); 5.93 (1H, с, CHNH₂); 4.53 (1H, с, CHC₆H₅), 10.67 (1H, уш. с, NH). Характеристические сигналы в спектре ЯМР ¹H диастереомера **4** (DMCO-d₆), δ, м. д.: 3.12 (1H, с, CH, барб. к-ты); 5.82 (1H, с, CHNH₂); 4.47 (1H, с, CHC₆H₅); 10.75 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 402 [M]⁺ (17). Найдено, %: C 69.83; H 5.84; N 13.78. C₂₃H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: C 68.64; H 5.51; N 13.92.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. Б. Семенов, К. А. Новиков, А. Н. Спицын, В. Н. Азев, В. В. Качала, *Химия природ. соед.*, 481 (2004).
2. К. А. Краснов, В. Г. Карцев, М. Н. Юрова, *ЖОрХ*, **39**, 632 (2003).
3. В. И. Дуленко, И. В. Комиссаров, А. Т. Долженко, Ю. А. Николюкин, *β-Карболины. Химия и нейробиология*, Наукова думка, Киев, 1992, 216.
4. М. Ногради, *Стереоселективный синтез*, Мир, Москва, 1989, 54.
5. Е. П. Стынгач, К. И. Кучкова, Т. М. Ефремова, *ХГС*, 1523 (1973).

Б. Б. Семенов, К. А. Новиков, К. А. Краснов^а, В. В. Качала^б

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

Поступило в
редакцию 15.06.2004

^а*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург 195067, Россия*
e-mail: veselkoff@mail.ru

^б*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского, Москва 119991, Россия*
e-mail: kachala@ioc.ac.ru
ХГС. – 2005. – № 5. – С. 793