

На правах рукописи



Новиков Кирилл Александрович

**Сtereoхимия реакций Михаэля и
Пикте-Шпенглера в индольном ряду.**

02.00.10 – биоорганическая химия

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2006

Работа выполнена в Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева.

Научные руководители: кандидат химических наук,
Качала Вадим Вадимович

кандидат химических наук,
Семенов Борис Борисович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Граник Владимир Григорьевич

доктор химических наук, профессор
Юровская Марина Абрамовна

Ведущая организация: **Институт физиологически активных веществ Российской Академии Наук**

Защита диссертации состоится «27» октября 2006 года в 15 часов на заседании диссертационного совета К 220.043.04 при Российском государственном аграрном университете – МСХА имени К.А. Тимирязева по адресу: 127 550 Россия г. Москва ул. Тимирязева д.49

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева.

Автореферат разослан «14» IX 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Токмаков Г. П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

За последние сто лет стереохимия превратилась в важнейшую область органической химии, и накопленный теоретический и экспериментальный материал дает возможность получать асимметрические соединения со значительной диастерео- или энантиоселективностью. Практически ни одна современная работа в области органической или биоорганической химии не может быть выполнена без тщательного рассмотрения стереохимических аспектов. Особенно важной является разработка методов предсказания стереохимического результата реакций, позволяющих получать избыток продуктов с заданной конфигурацией.

Как известно, асимметрические реакции делятся на диастереоселективные и энантиоселективные. При этом, в случае образования соединений с несколькими хиральными центрами, энантиоселективная реакция не всегда является диастереоселективной, что приводит к образованию смеси диастереомерных пар, с избытком одного из энантиомеров в каждой паре. Поэтому особый интерес представляют реакции, являющиеся диастереоселективными и энантиоселективными одновременно.

Несомненно, без стереохимического подхода невозможно планировать и осуществлять синтез современных биологически активных веществ (БАВ) и лекарственных средств, которые часто могут быть представлены в виде нескольких оптических изомеров, для которых требуемая активность может отличаться на порядки. Опасность невнимания к вопросам оптической изомерии биологически активных веществ была показана на примере печально известного препарата талидомида. Органический синтез, таким образом, оказывается в роли инструмента для выполнения задач, стоящих перед биоорганической химией, в особенности в области низкомолекулярных БАВ, как аналогов природных соединений, так и синтетических веществ (лекарств, пестицидов).

Реакция Михаэля - присоединение нуклеофилов к двойной связи, активированной электроакцепторной группой - была открыта более ста лет назад, но и сейчас она остается важным синтетическим методом образования углерод-углеродной связи. Стереохимический аспект реакции Михаэля соединений индольного ряда, особенно при образовании соединений с несколькими хиральными центрами, представляет большой интерес.

Соединения, включающие индольный фрагмент, встречаются в природе повсеместно: от аминокислот (триптофан) до алкалоидов (гарман, резерпин, винкамицин и др.). На основе индольных, и, в том числе, карболиновых соединений созданы многие лекарственные средства.

Тем не менее, это направление далеко не исчерпало себя. В частности, 1,4-дизамещенные тетрагидро- β -карболины ранее описаны не были, несмотря на известные данные о биологической активности 1- и 4-замещенных β -карболинов. При этом диастереоселективность реакции Пикте-Шпенглера, с помощью которой они могут быть получены, также представляет интерес. Таким образом, ввиду вышеприведенного, исследование стереохимии реакций соединений индольного ряда, приводящих к образованию аналогов природных соединений, обладающих потенциальной биологической активностью, является актуальным направлением в органической и биоорганической химии.

Цель настоящей работы - исследование диастерео- и энантиоселективности реакции Михаэля с участием α -фенил-*нор*-грамина и циклических кетонов, а также диастереонаправленном получении по реакции Пикте-Шпенглера 1- и 1,1- замещенных 4-фенил-тетрагидро- β -карболинов – аналогов природных алкалоидов гарманового ряда, обладающих потенциальной биологической активностью по отношению к семейству 5HT-рецепторов.

Научная новизна и практическая значимость:

1. Установлена возможность наведения диастереоселективности в реакции Михаэля с участием α -фенил-*нор*-грамина и производными циклопентанона: α -инданона, 2-(2-метил)пропилиденциклопентанона, 2-бензальциклопентанона с $de=100\%$ с заранее предположенной относительной (R^*,S^*) конфигурацией продуктов реакции.
2. Показана возможность наведения энантиоселективности в реакции Михаэля с участием α -фенил-*нор*-грамина и α -инданона (de 100%, ee 13% (R,S), ee 14% (S,R)), при проведении реакции в присутствии природных хиральных аминов (хинина, цинхонина, анабазина).
3. Получен 4-фенил замещенный аналог природного алкалоида гарманового ряда *элеагнина* по реакции Пикте-Шпенглера с заранее предсказанной (R^*,R^*) относительной конфигурацией превалирующего диастереомера.
4. Осуществлен диастереонаправленный синтез по реакции Пикте-Шпенглера ряда 1-замещенных 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов – аналогов природных алкалоидов гарманового ряда, обладающих потенциальной биологической активностью по отношению к семейству 5HT-рецепторов - с использованием в качестве исходных соединений β -фенилтриптамина и альдегидов разнообразного строения.
5. Проведен диастереонаправленный синтез по реакции Пикте-Шпенглера ряда (R^*,R^*) 1,1-дизамещенных 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов – аналогов природных алкалоидов гарманового ряда, обладающих потенциальной биологической активностью по отношению к семейству 5HT-рецепторов - с использованием в качестве исходных соединений β -фенилтриптамина и изатинов разнообразного строения.
6. Показана возможность диастереонаправленного получения 1-замещенных 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов – аналогов природных алкалоидов гарманового ряда, обладающих потенциальной биологической активностью

по отношению к семейству 5НТ-рецепторов - путем присоединения С-нуклеофилов к 4-фенил-3,4-дигидро- β -карболину.

Апробация работы.

Материалы диссертации доложены на следующих конференциях:

- 1) Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора А. Н. Коста (Москва, 2005).
- 2) Всероссийская научно-техническая конференция "Успехи в специальной химии и химической технологии", посвященная 70-летию Инженерного химико-технологического факультета РХТУ им. Д.И. Менделеева и 100-летию юбилею профессора К.К. Андреева.

Публикации. Основное содержание работы опубликовано в 1 обзоре, 7 статьях и 3 тезисах докладов международных конференций.

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитированной литературы. Работа изложена на 154 страницах, иллюстрирована 14 таблицами и 6 рисунками, содержит 1 приложение. Библиография содержит 158 литературных ссылок.

В первой главе приведен литературный обзор, посвященный энантиоселективному катализу реакции Михаэля. Во второй главе обсуждается полученный экспериментальный материал. В последней главе приведены экспериментальные данные по методам синтеза соединений, включенных в диссертационную работу.

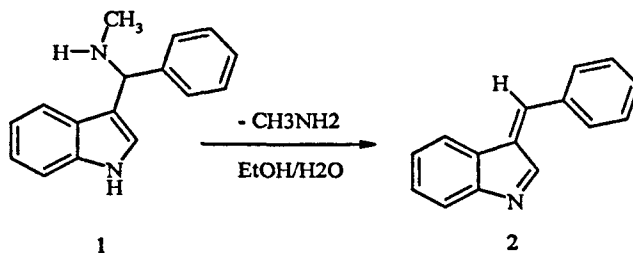
Идентификацию полученных соединений осуществляли с помощью методов элементного анализа, ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектроскопии, таких как COSY, HMBC, HSQC, NOESY и др., масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

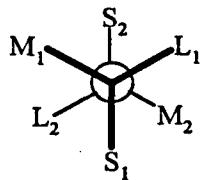
1. Диастереоселективность реакции Михаэля между α -фенил-нор-граммином и циклическими кетонами

Настоящая глава посвящена исследованию реакции отщепления-присоединения к α -фенил-нор-граммину. В частности, изучен диастереоселективный результат присоединения енолятов циклических кетонов и показано, что относительная конфигурация преобладающего продукта может быть предсказана с помощью предложенной в работе схемы.

Ранее было показано, что из производного грамина: α -фенил-нор-граммина **1** в присутствии основных катализаторов образуется интермедиат 3-[(*Z*)-фенилметилен]-3Н-индол **2** с выделением метиламина.



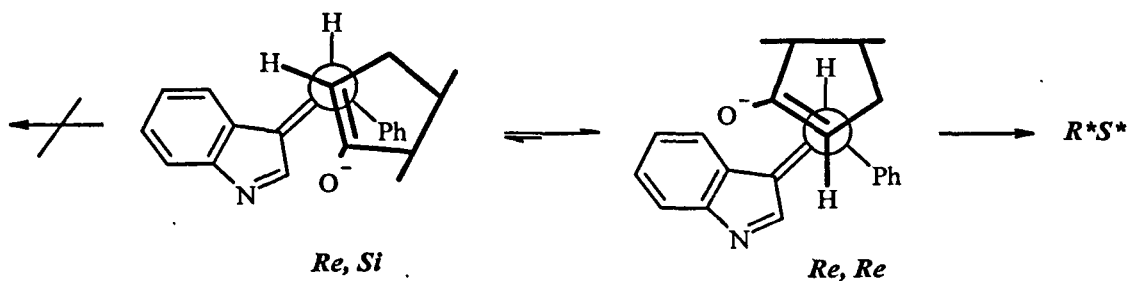
Это позволило нам предположить, что благодаря плоскому строению **2**, при его взаимодействии с плоскими несимметричными нуклеофилами возможен высокодистереоселективный результат такого присоединения при образовании переходного состояния с наименее затрудненной конформацией, как показано на схеме:



где S, M, L – заместители в порядке увеличения объема.

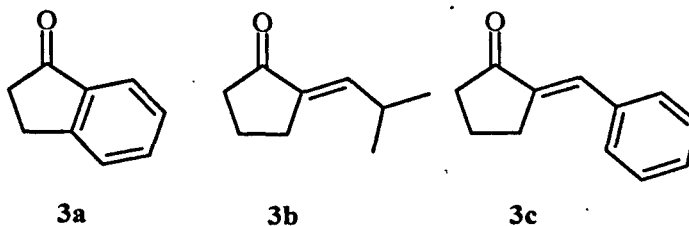
С этой точки зрения, наиболее подходящими для диастереонаправленного алкилирования α -фенил-*нор*-грамином **1** являются C-нуклеофилы, с атомом углерода в состоянии sp^2 -гибридизации.

Исходя из этого, в качестве нуклеофилов в реакции с α -фенил-*нор*-грамином нами были выбраны еноляты циклических кетонов. Нами было предположено, что присоединение будет протекать через стадию образования переходного состояния, в котором оба интермедиата располагаются друг к другу *Re* и *Re* сторонами, что соответствует *like attack*:

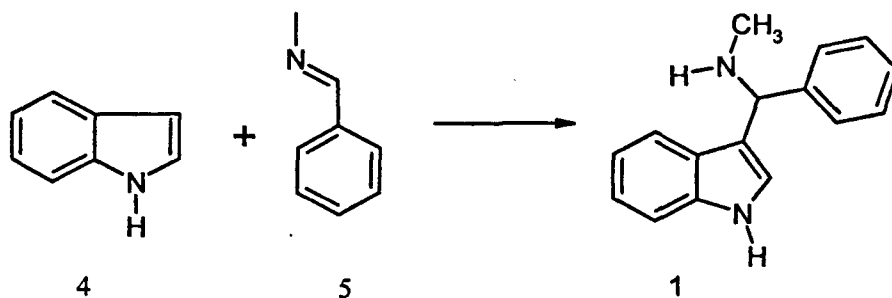


Таким образом, для присоединения циклических кетонов к α -фенил-*нор*-грамину нами было предположено преимущественное образование продукта с относительной конфигурацией (R^*, S^*).

В качестве модельных циклических кетонов мы использовали доступные производные циклопентанона: α -инданон **3a**, 2-(2-метил)пропилиденциклопентанон **3b** и 2-бензальциклопентанон **3c**.

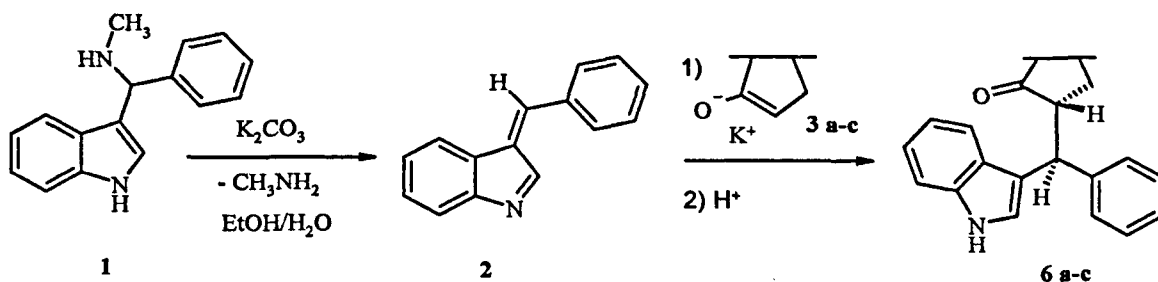


Исходный α -фенил-*нор*-грамин был получен нами по методу Пассерини - присоединением индола **4** к бензальметиламину **5**:



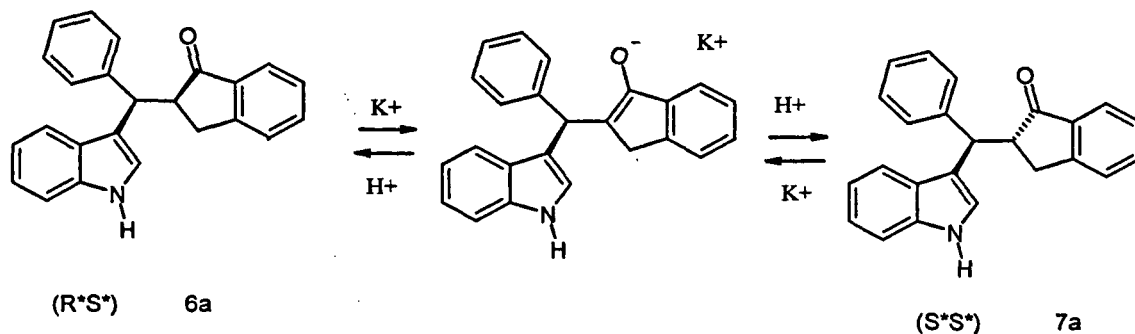
Реакция протекает в течение 40 часов при 70-80 °С с выходом 80%. Этот метод был выбран нами ввиду его простоты и доступности исходных соединений. Также необходимо отметить, что, поскольку реакция проводилась без участия хиральных исходных веществ, вспомогательных групп, катализаторов, растворителей и т.п., полученный α-фенил-*нор*-грамин представлял собой рацемическую смесь.

В качестве растворителя для реакции использовался 90%-ный водный этанол. Реакция проводилась при температуре кипения растворителя, в присутствии основных катализаторов.



В качестве катализаторов в реакции с кетоном 3а мы использовали NaOAc, Et₃N, K₂CO₃, Cs₂CO₃, LiOH, NaOH, KOH. Соотношение диастереомеров в каждом случае было установлено на основании сравнения интегральных интенсивностей дублетов протонов Ind(Ph)CHCH₂ в спектрах ¹H ЯМР обоих диастереомеров. Во всех случаях, кроме KOH, нами был получен единственный диастереомер (*R*^{*},*S*^{*})-6а. В случае KOH была получена смесь *R*^{*}*S*^{*}/*R*^{*}*R*^{*} диастереомеров, с преобладанием *R*^{*},*S*^{*} диастереомера (*de*=80%). Этот результат можно объяснить тем, что по-видимому, в ряду использованных катализаторов KOH

обладает достаточно сильной основностью для прохождения енолизации 6a с последующим образованием второго диастереомера 7a:



Конфигурация преобладающего *R^*S^**-диастереомера соединения 6a подтверждена данными PCA (рисунок 1).

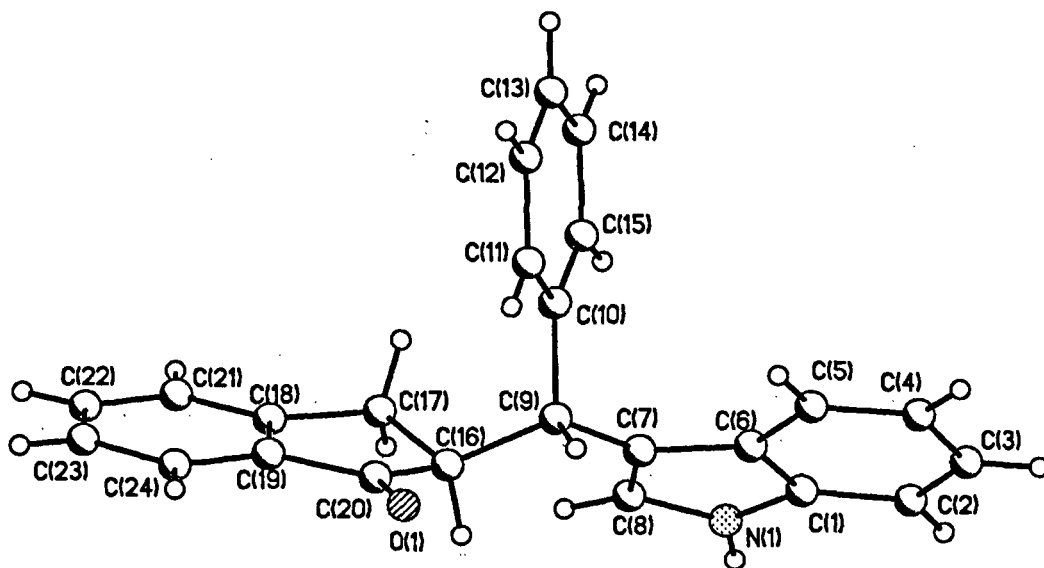


Рисунок 1. Общий вид (2*R^**)-2-[(*S^**)-1H-индол-3-ил(фенил)метил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (6a)

Реакции с кетонами 3b и 3c проводились с использованием в качестве оснований NaOAc, K₂CO₃ и LiOH, причем во всех случаях нами были получены соответствующие (*R^*,S^**) диастереомеры. Реакция протекала диастереоспецифично. Относительные конфигурации соединений 3b и 3c были приписаны по аналогии с 6a.

Таким образом, нами была показана возможность наведения диастереосе-

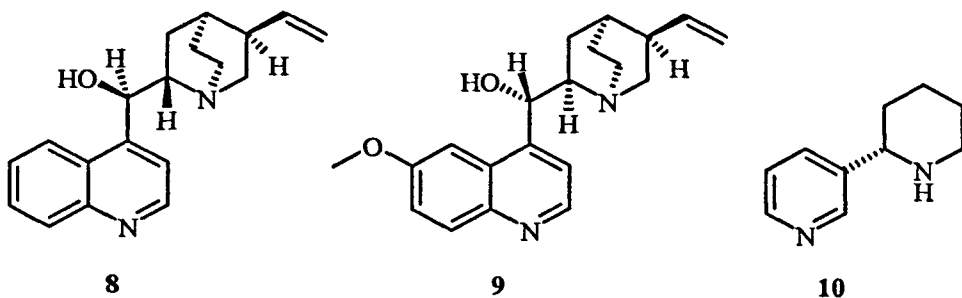
лестивности в реакции Михаэля с участием α -фенил-*нор*-грамина (1) (*de* 100%) с заранее предсказанной противоположной относительной (R^*S^*) конфигурацией асимметрических атомов углерода продуктов реакции.

2. Энантиселективность реакции Михаэля между α -фенил-*нор*-грамином и α -инданом

В предыдущей главе нами было показано, что реакция α -фенил-*нор*-грамина с α -инданом в условиях основного катализа проходит диастереоспецифично в образовании единственного диастереомера ($2R^*$)-2-[(S^*)-1*H*-индол-3-ил(фенил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она (6а) (*de*=100%). В продолжение этого, мы рассмотрели возможность наведения энантиселективности в данной реакции.

Поскольку реакция α -фенил-*нор*-грамина с α -инданом при катализе триэтиламинем приводит к образованию единственного (R^*S^*) диастереомера 6а, нам показалось интересным использовать в качестве катализаторов этой реакции:

- хиральные третичные амины: алкалоиды ряда *Cinchona* хинин 8 и цинхонин 9, которые оказались для нас наиболее доступными;
- хиральные вторичные амины природного происхождения: анабазин 10.



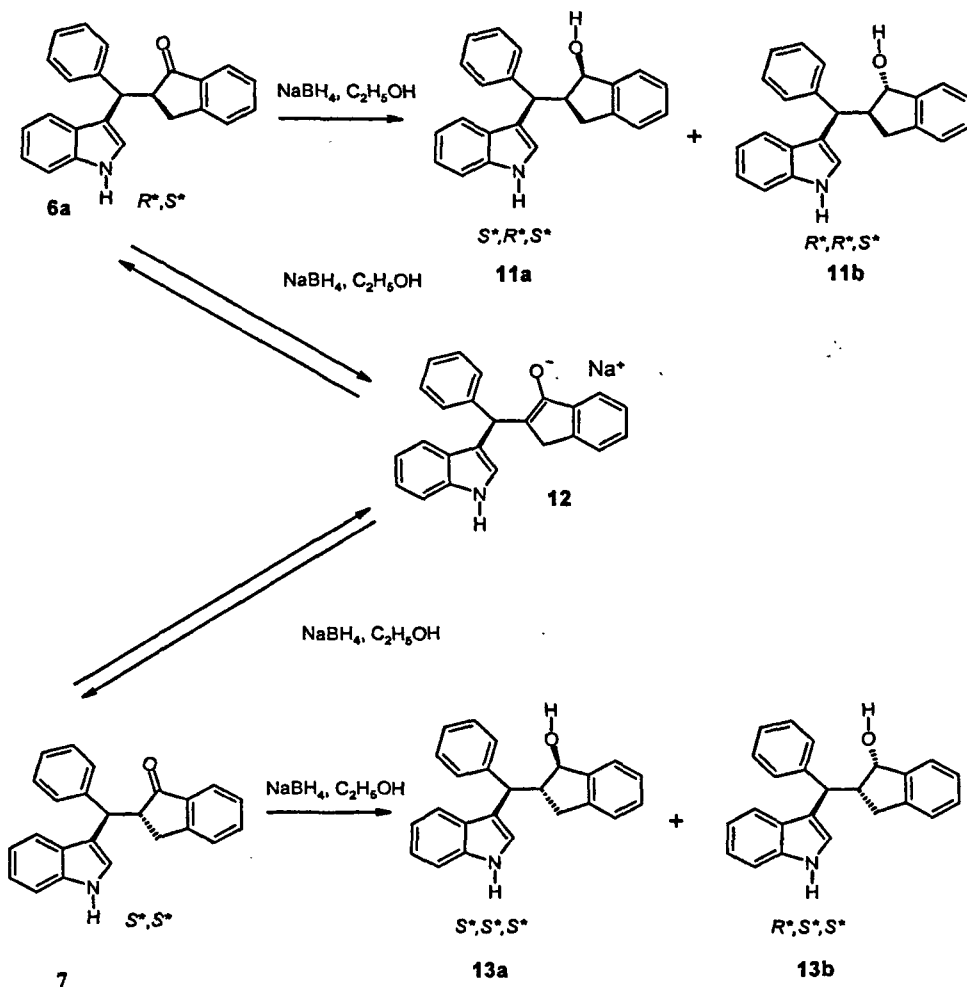
По данным ^1H и ^{13}C ЯМР, использование данных аминов также привело к образованию единственного диастереомера ($2R^*$)-2-[(S^*)-1*H*-индол-3-ил(фенил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она (6а).

Угол оптического вращения полученной смеси энантиомеров (2*R*^{*})-2-[(*S*^{*})-1*H*-индол-3-ил(фенил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она (**6a**) составил $[\alpha]_D^{21} = +0.5^{\circ}$ (с=2, DMSO), что может быть объяснено рядом причин:

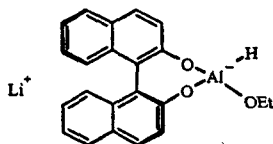
- невысоким энантиомерным избытком;
- сильным окрашиванием изучаемого раствора соединения (**6a**)
- точностью поляриметра.

Энантиоселективный результат (избыток) реакции в присутствии хиральных катализаторов был нами определен представленным далее образом.

Путем восстановления полученного кетона **6a** до соответствующего спирта **11a** в молекулу был введен третий хиральный центр. Однако, по данным ¹H ЯМР продукт восстановления представлял собой смесь четырех диастереомеров. Это может быть объяснено тем, что при восстановлении соединения **6a** протекают параллельно две реакции. Первая реакция - целевое восстановление карбонильной группы до гидроксигруппы, с образованием двух диастереомеров (*S*^{*},*R*^{*},*S*^{*})-2-[1*H*-индол-3-ил(фенил)метил]-1-инданола **11a** и (*R*^{*},*R*^{*},*S*^{*})-2-[1*H*-индол-3-ил(фенил)метил]-1-инданола **11b**. Вторая реакция - енолизация соединения **6a**, с образованием енола **12** и дальнейшим образованием второго диастереомера - (2*S*^{*})-2-[(*S*^{*})-1*H*-индол-3-ил(фенил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она **7**, а также его дальнейшее восстановление с образованием (*S*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-2-[1*H*-индол-3-ил(фенил)метил]-1-инданола **13a** и (*R*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-2-[1*H*-индол-3-ил(фенил)метил]-1-инданола **13b**.



Строение преобладающего энантиомера было определено нами с помощью введения в молекулу хирального центра с заведомо известной относительной конфигурацией, путем восстановления карбонильной группы в присутствии хирального комплекса (*S*)-BINAL-H (**14**).



14

Основываясь на литературных данных, мы предположили, что полученный нами по этому методу хиральный центр в 2-[1*H*-индол-3-ил(фенил)метил]-1-

инданоле будет преимущественно иметь (*S**)-конфигурацию, и таким образом, с помощью метода NOESY было установлено, что в случае хинина и цинхонина преобладающим является (*S,R*) энантиомер, а в случае анабазина – (*R,S*) энантиомер. Используемый нами метод NOESY позволил отнести сигналы близкорасположенных протонов, как показано на схеме:

NOESY корреляции в соединениях 11a и 11b:

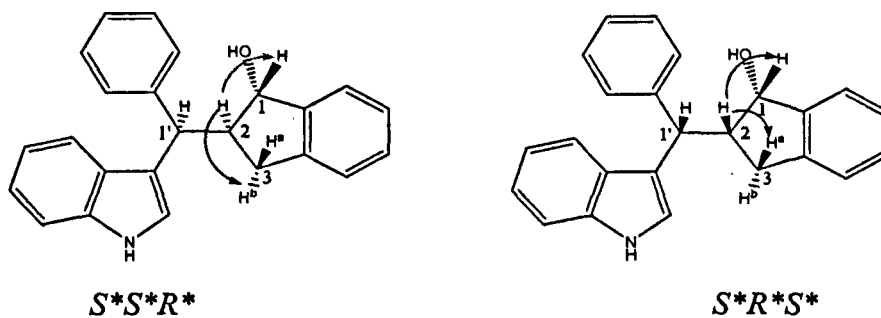


Таблица 1. Интегральные интенсивности характеристических сигналов (1, 2, 3a, 3b, 1') протонов соединений 11a-b, 13a-b

Катализатор	<i>(S*R*S*)</i> -11a	<i>(S*S*R*)</i> - 11b	de, %	<i>R*R*S*/R*R*R*</i>		de, %
				13a/13b		
K ₂ CO ₃	2.50	1.00	42	1.00	0.73	15
Хинин	2.60	1.00	44	0.65	0.62	2
Цинхонин	3.49	1.00	55	0.55	0.58	2
Анабазин	1.81	1.00	28	0.04	0.09	38
<i>(S)</i> -BINAL- H	0.67	1.00	20	-	-	-

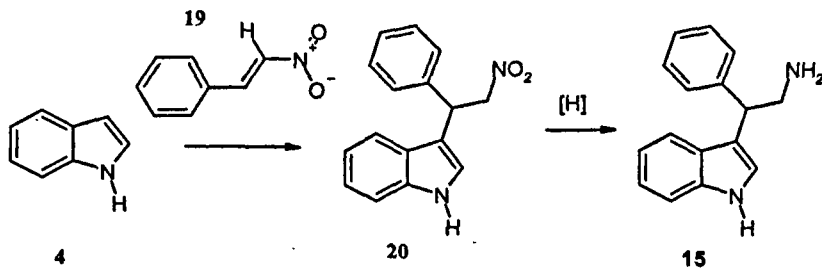
Как видно из таблицы 1, диастереомерный результат в случае восстановления заведомой рацемической смеси 6a, полученного при реакции 1 с инданом 3a в присутствии поташа, отличается от диастереомерных избытков в случаях

восстановления кетонов **6a**, полученных по реакции Михаэля α -фенил-*нор*-грамина **1** с инданом **3a** в присутствии хинина, цинхонина и анабазина. Исходя из этих результатов, мы определили, что в случае хинина и цинхонина энантиомерный избыток в реакции Михаэля был в пределах от 2% до 13% с преобладанием (*R,S*) энантиомера; в случае анабазина энантиомерный избыток составил 14 %, с преобладанием (*S,R*) энантиомера.

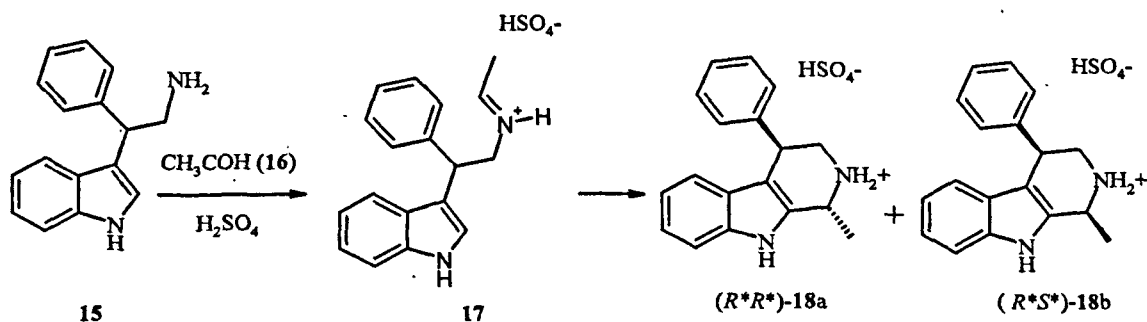
Таким образом, нами была показана возможность наведения энантиоселективности в реакции Михаэля с участием α -фенил-*нор*-грамина (**1**) и α -инданона **3a** (*de* 100%, *ee* 13% (*R,S*) в случае хинина, *de* 100%, *ee* 13% (*R,S*) в случае цинхонина, *ee* 14 % (*S,R*) в случае анабазина), при проведении реакции в присутствии хиральных аминов **8-10**.

3. Диастереонаправленный синтез 1-метил- 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина в условиях реакции Пикте Шпенглера.

В продолжение изучения стереоселективности реакции Михаэля нам показалось интересным провести синтез 1-метил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина по реакции Пикте-Шпенглера. В качестве исходных соединений нами были использованы β -фенилтриптамин (**15**), в виде рацемической смеси, и ацетальдегид **16**. Соединение **15** было получено нами ранее известным методом синтеза: присоединением индола **4** к нитростиролу **19** с последующим восстановлением. Мы внесли свою модификацию в этот метод: в качестве восстановителя был использован гидразин гидрат в присутствии никеля Ренея:



На основании нижеприведенной схемы реакции мы предположили, что при образовании шестичленного цикла фенильный и метильный заместители в интермедиате **17** должны располагаться в наиболее “выгодных” стерических условиях, т.е. быть максимально удаленными друг от друга. Нами было предположено что, если это будет реализоваться, то преимущественно будет образовываться тот диастереомер, в котором заместители будут максимально удалены друг от друга, и иметь (R^*,R^*)-конфигурацию, что и было зарегистрировано:



Реакция Пикте-Шпенглера проводилась нами в стандартных условиях: в воде при температуре кипения раствора, в присутствии каталитических количеств серной кислоты. Выход соединений **18a** и **18b** составил 50%.

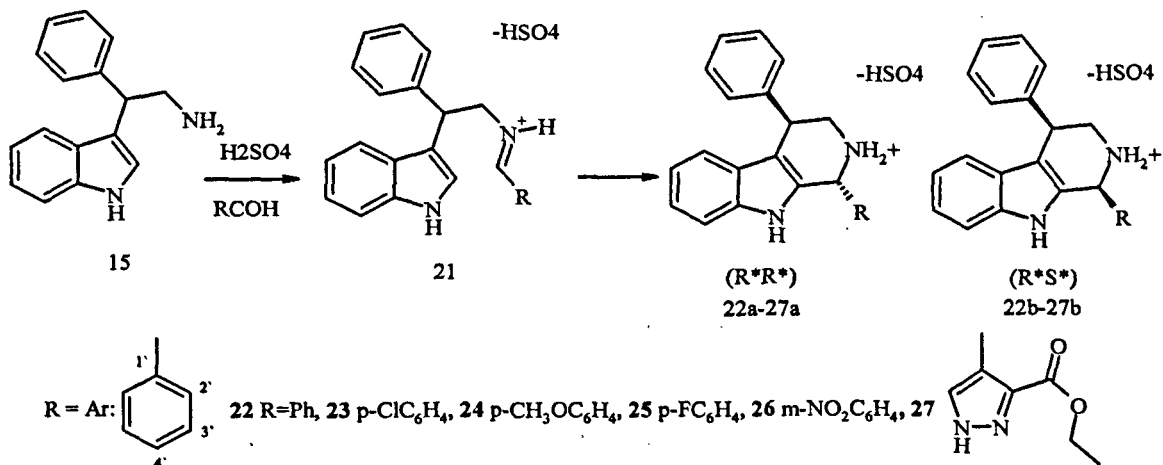
Следует отметить, что несмотря на возможность внутримолекулярного присоединения в соединении **17** имина к бензольному кольцу фенильного заместителя, соответствующий тетрагидрохиолин в реакционной массе обнаружен не был. Таким образом, ввиду π -избыточности индольного бицикла реакция проходит региоселективно с образованием тетрагидро- β -карболина (региоселективность составила 100 %), что коррелируется с литературными данными.

Диастереоселективность реакции ($de = 44\%$) была нами установлена на основании измерения интегральных интенсивностей протонов PhCH_2CH_2 в спектрах ^1H ЯМР. Относительная конфигурация каждого диастереомера была определена при помощи двумерной спектроскопии Н-Н NOE (NOESY), которая позволила выявить близко расположенные протоны.

Таким образом, был синтезирован 4-фенилзамещенный аналог (соединение 18) природного алкалоида *елеагнина* с помощью реакции Пикте-Шпенглера с предсказанной относительной конфигурацией (R^*,R^*) превалирующего диастереомера 1-метил-4-фенил-2,3,4,9-тетрагидро- β -карболина.

4. Диастереонаправленный синтез 1-замещенных 4-фенил- β -карболинов

В продолжение проведенного нами выше диастереонаправленного синтеза 1-метил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина, мы исследовали диастереоселективность реакции Пикте-Шпенглера с использованием в качестве исходных соединений β -фенилтриптамина (15) в виде рацемической смеси и альдегидов разнообразного строения. Мы предположили на основании ниже приведенной схемы реакции, что, если в качестве исходных карбонильных соединений ввести в реакцию ароматические альдегиды, также будет иметь место диастереомерный избыток превалирующего (R^*,R^*) диастереомера 1-замещенного 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина, что и было зарегистрировано:



Реакция Пикте-Шпенглера проводилась нами в стандартных условиях: в воде при температуре кипения раствора, в присутствии каталитических количеств серной кислоты. Выход реакции составил 55-87%.

Диастереоселективность реакции была нами установлена на основании измерения интегральных интенсивностей характеристических протонов PhCH_2CH_2 в спектрах ^1H ЯМР и приведена в таблице 2.

Таблица 2. Диастереомерный избыток ($1R^*,4R^*$)-диастереомеров соединений 26-31.

Соединение	Диастереоселективность реакции (<i>de</i> , %)
22	70
23	62
24	64
25	62
26	56
27	66

Относительная конфигурация каждого диастереомера была определена при помощи двумерной спектроскопии Н-Н NOE (NOESY), которая позволила выявить близко расположенные протоны.

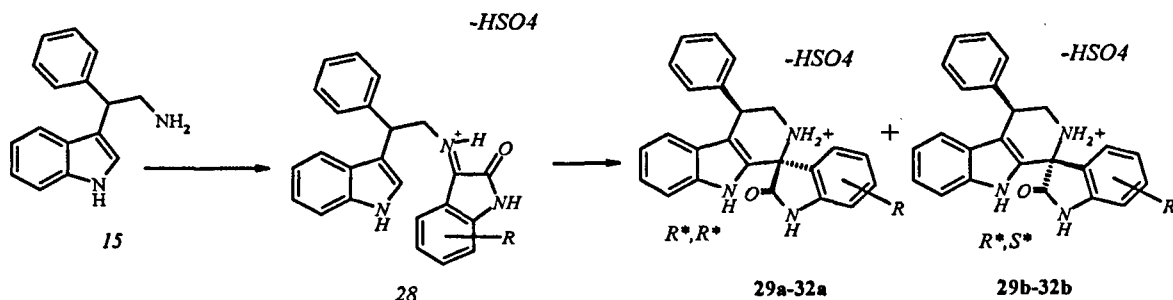
Таким образом, нами был проведен диастереонаправленный синтез ряда (R^*,R^*)-1-замещенных 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов по реакции Пикте-Шпенглера с использованием в качестве исходных соединений β -фенилтриптамина в виде рацемической смеси, и альдегидов разнообразного строения, при этом было показано, что диастереоселективность реакции (*de*) составила 56-70%.

5. Диастереонаправленный синтез 1,1-дизамещенных 4-фенил-тетрагидро- β -карболинов.

В предыдущих главах настоящей работы нами было проведено диастереонаправленное получение 1-замещенных 4-фенил-тетрагидро- β -карболинов.

В продолжение этого мы изучили диастереоселективность реакции Пикте Шпенглера при использовании в качестве модельных соединений β -фенилтриптамина **15** в виде рацемической смеси и замещенных изатинов в стандартных условиях реакции, приведенных в литературе. Нами были получены ранее неизвестные 1,1-дизамещенные-4-фенил-тетрагидро- β -карболины.

Нами было предположено, что при образовании шестичленного цикла заместители должны преимущественно находиться в стерически наименее затрудненной конфигурации, с последующим образованием (R^*,R^*)-диастереомеров **29a-33a**:



где 29 R=H, 30 R=5-Br, 31 R=5,7-Br, 32 R=5-NO₂

Реакция Пикте-Шпенглера проводилась нами в стандартных условиях: в воде при температуре кипения раствора, в присутствии каталитических количеств серной кислоты. Выход реакции составил 39-76%.

Диастереоселективность реакции была нами установлена на основании измерения интегральных интенсивностей характеристических протонов PhCH_2CH_2 в спектрах ^1H ЯМР и приведена в таблице 3.

Таблица 3. Диастереомерный избыток ($1R^*,4R^*$)-диастереомеров соединений 29-32.

Соединение	Диастереоселективность реакции (<i>de</i> , %)
29	88
30	72
31	72
32	66

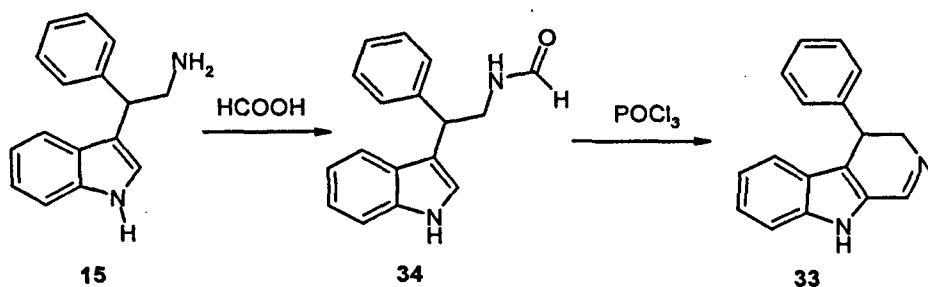
Относительная конфигурация каждого диастереомера была определена при помощи двумерной спектроскопии Н-Н NOE (NOESY), которая позволила выявить близко расположенные протоны.

Таким образом, был проведен диастереонаправленный синтез ряда (R^*,R^*)-1,1-дизамещенных 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов по реакции Пикте-Шпенглера с использованием в качестве исходных соединений β -фенилтриптамина, в виде рацемической смеси, и различных изатинов, при этом было показано, что диастереоселективность реакции (*de*) составила 66-88%.

6. Диастереонаправленный синтез 1-замещенных 4-фенил- β -карболинов путем присоединения C-нуклеофилов к 4-фенил-3,4-дигидро- β -карболину.

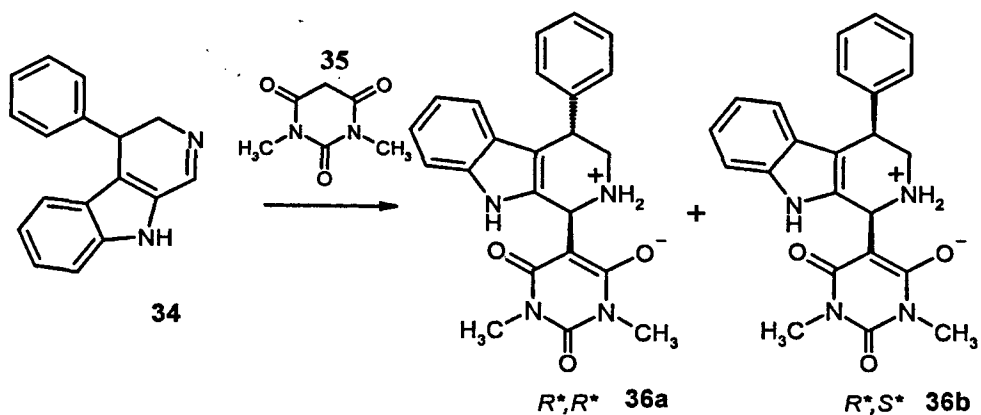
Помимо реакции Пикте-Шпенглера, нами была рассмотрена возможность диастереоселективного введения заместителей в 1-е положение 4-фенил-3,4-дигидро- β -карболина **33** путем присоединения нуклеофила к 4-фенил-3,4-дигидро- β -карболину **33**.

Ранее неописанный 4-фенил-3,4-дигидро- β -карболин **33** был получен нами по реакции Бишлера-Напиральского формилированием β -фенилтриптамина **15** с последующей циклизацией N-формил- β -фенилтриптамина **34**:



Необходимо отметить, что для получения соединения **50** нам потребовалось проводить реакцию Бишлера-Напиральского в жестких условиях – в кипящей хлорокиси фосфора с последующей ее отгонкой и нагреванием реакционной массы до 120⁰С.

Для реакции между 4-фенил-3,4-дигидро- β -карболином **33** и 1,3-диметилбарбитуровой кислотой **35** нами было предположено, что также будет иметь место преобладание продукта, в котором заместители в шестичленном цикле будут располагаться в наиболее “выгодных” стерических условиях, т.е. будут максимально удалены друг от друга и таким образом превалирующим диастереомером будет (*R*^{*},*R*^{*})-**36a**, что и было зарегистрировано:



Реакция проводилась при нагревании в CCl_4 , выход составил 74%.

Диастереоселективность реакции была нами установлена на основании измерения интегральных интенсивностей протонов $PhCHCH_2$ в спектрах 1H ЯМР и составила 52% ($de=52\%$). Относительная конфигурация каждого диастереомера была определена при помощи двумерной спектроскопии Н-Н NOE (NOESY) 1H ЯМР, которая позволила выявить близко расположенные протоны.

Таким образом, нами была показана возможность диастереонаправленного получения 1-замещенных 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболинов путем присоединения С-нуклеофилов к 4-фенил-3,4-тетрагидро-β-карболину, с преобладающей (R^*, R^*) конфигурацией продукта.

Строение всех полученных соединений было определено с помощью спектроскопии ^1H и ^{13}C ЯМР. Все сигналы в спектрах были однозначно отнесены с использованием метода ^{13}C APT (attached Proton Test) и двумерных гетероядерных методик COSY, HMBC и HSQC. В необходимых случаях для установления относительной конфигурации был использован PCA.

Выводы:

1. Найден метод наведения диастереоселективности в реакции Михаэля с участием α -фенил-*нор*-грамина с заранее предсказанной противоположной относительной (R^*, S^*) конфигурацией асимметрических атомов углерода продуктов реакции;
2. Показана возможность наведения энантиоселективности в реакции Михаэля с участием α -фенил-*нор*-грамина и α -инданона при проведении реакции в присутствии хиральных аминов природного происхождения – хинина, цинхонина, анабазина.
3. Синтезирован 4-фенил замещенный аналог природного алкалоида гарманового ряда *элеагнина* по реакции Пикте-Шпенглера с заранее предсказанной (R^*, R^*) относительной конфигурацией превалирующего диастереомера.
4. Проведен диастереонаправленный синтез по реакции Пикте-Шпенглера ряда (R^*, R^*) 1-замещенных 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов – аналогов природных алкалоидов гарманового ряда, обладающих потенциальной биологической активностью по отношению к семейству 5HT-рецепторов - с использованием в качестве исходных соединений β -фенилтриптамина и альдегидов различного строения.
5. Проведен диастереонаправленный синтез по реакции Пикте-Шпенглера ряда (R^*, R^*) 1,1-дизамещенных 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов – аналогов природных алкалоидов гарманового ряда, обладающих потенциальной биологической активностью по отношению к семейству 5HT-рецепторов - с использованием в качестве исходных соединений β -фенилтриптамина и изатинов различного строения.
6. Показана возможность диастереонаправленного получения 1-замещенных 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов – аналогов природных алкалоидов гарманового ряда, обладающих потенциальной биологической активностью по отношению к семейству 5HT-рецепторов - путем присоединения C-нуклеофилов к 4-фенил-3,4-дигидро- β -карболину.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Семенов Б.Б., Новиков К.А., Спицин А.Н., Азев В.Н., Качала В.В. Диастереонаправленный синтез 1- и 1,1- замещенных 4-фенил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*- β -карболинов // Х. Прир. Соед., - 2004. –№6. - С. 481.
2. Семенов Б.Б., Новиков К.А., Качала В.В., Азев В.Н., Смушкевич Ю.И., Диастереонаправленный синтез (1*R**,4*R**)-1-метил-4-фенил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*- β -карболина. // Изв. Высш. Учеб. Зав., Сер. Хим., - 2005. – №5. – С. 149.
3. Семенов Б.Б., Новиков К.А., Спицин А.Н., Азев В.Н., Качала В.В. Химия α -фенил-*нор*-грамина. Диастереонаправленный синтез 1- и 1,1-дизамещенных 4-фенил- β -карболинов. // Химия и технология синтетических биологически активных веществ: Сб. трудов П78 Всероссийской научно-технической конференции "Успехи в специальной химии и химической технологии", посвящённой 70-летию Инженерного химико-технологического факультета РХТУ им. Д.И. Менделеева и 100-летию юбилею профессора К.К. Андреева, -М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, - 2005. С. 123.
4. Семенов Б.Б., Новиков К.А., Лысенко К.А., Качала В.В. Диастереонаправленный синтез (2*S**)-2-[(*R**)-1*H*-индол-3-ил(фенил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она // Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора А. Н. Коста. -2005. -С. 195.
5. Семенов Б.Б., Новиков К.А., Азев В.Н., Качала В.В. Синтез 1,1-дизамещенных 4-фенил- β -карболинов из β -фенилтриптамина и производных изатина. // Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора А. Н. Коста. -2005. -С. 196.

6. Семенов Б.Б., Новиков К.А., Краснов К. А., Качала В.В. Диастереонаправленный синтез 1,3-диметил-6-гидрокси-5- R^* , R^* -4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил)-1*H*-пиримидин-2,4-диона. // ХГС - 2005. – №5. – С. 793.
7. Семенов Б.Б., Новиков К.А., Азев В.Н., Качала В.В. // Диастереоселективный синтез 1,1-дизамещенных-4-фенил- β -карболинов из β -фенилтриптамина и производных изатина. // Известия АН Сер. Хим., -2005. – № 4. - С. 964.
8. Семенов Б.Б., Новиков К.А., Азев В.Н., Качала В.В. // Диастереонаправленный синтез 1-арил-4-фенил- β -карболинов. ХГС - 2005. - №10. - С. 1521.
9. Семенов Б.Б., Новиков К.А., Качала В.В., Азев В.Н., Гончаров В.И., Аксенова И.В. Диастереонаправленный синтез (1 R^* ,4 R^*)-5'- нитро-4-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[β -карболин-1,3'-индол]-2'(1'*H*)-она. // Вес. Ставроп. Гос. Унив., -2005. - № 38. - С. 5.
10. Semenov B. B., Novikov K. A., Lysenko K. A., Kachala V. V. Diastereoselective synthesis of (2 S^*)-2-[(R^*)-1*H*-indol-3-yl(phenyl)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one (Диастереоселективный синтез (2 S^*)-2-[(R^*)-1*H*-индол-3-ил(фенил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она). // Tetr. Lett., - 2006. – Vol. 47. – Iss. 20. – P. 3479.
11. Семенов Б.Б., Азев В.Н., Новиков К.А., Химия индола на полимерной подложке. Часть I. Методы синтеза индольного цикла на полимерных подложках (обзор). // Изв. Высш. Учеб. Зав., Сер. Хим., - 2006. – Т. 49. - №7. – С. 3-16.

