

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

Ольга А. Иванова^{1,2}, Екатерина М. Будынина^{1,2}, Виктор Н. Хрусталеv^{3,4},
Игорь В. Трушков^{1,2*}, Михаил Я. Мельников¹

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

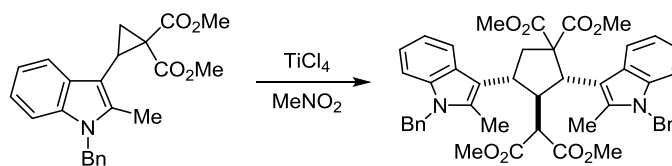
² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева,
ул. Саморы Машела, 1, Москва 117997, Россия

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

⁴ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Россия

Поступило 24.09.2015

Принято 19.10.2015



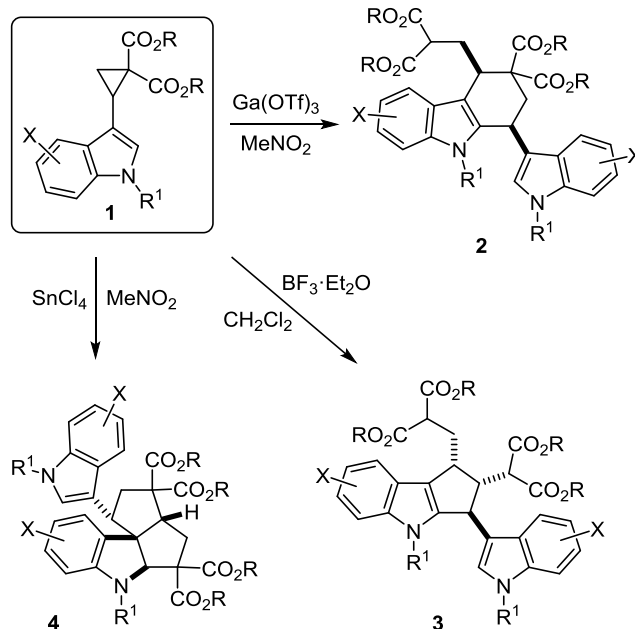
В присутствии хлорида титана(IV) диэфир 2-(1-бензил-2-метилиндол-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты вступает в домино-реакцию с образованием необычного [3+2] циклодимера – 1,3-бис(индолил)циклопентана.

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.¹ 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.

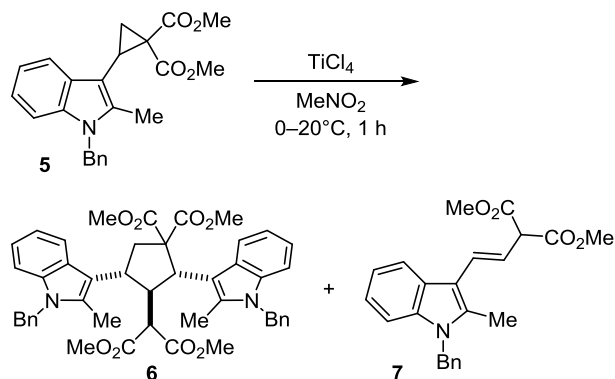
Недавно мы предложили удобную стратегию синтеза разнообразных циклических бисиндолов на основе циклодимеризации донорно-акцепторных (ДА) циклопропанов, содержащих индол в качестве донорной группы.² Значительный синтетический потенциал таких циклопропанов связан с синергизмом многогранной реакционной способности ДА циклопропанов³ 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**,^{2a} циклопента[*b*]индолов **3**,^{2b} пенталено[1,6а-*b*]индолов **4**^{2c} (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,^{2,3a} 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] циклодимеризации⁴ – 1,4-бис(индолил)циклогексан, либо продукт [3+2] циклодимеризации⁵ – 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 изомеризация⁶ циклопропана **5** в алкен **7**. Однако при иницировании реакции 1 экв. хлорида

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

Кислота Льюиса (экв.)	Растворитель (с 5), моль/л	T, °C	Время, ч	Выход*, %	
				6	7
$Sn(OTf)_2$ (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

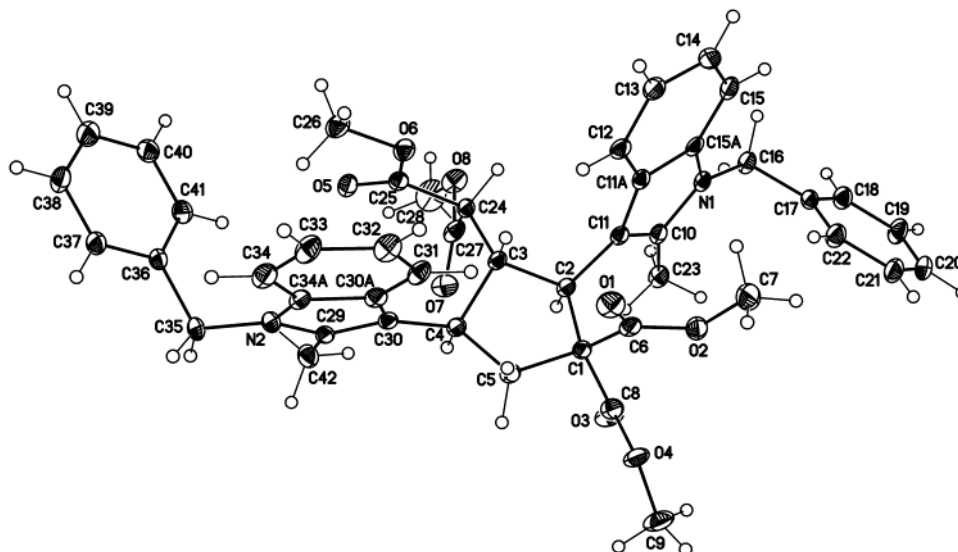
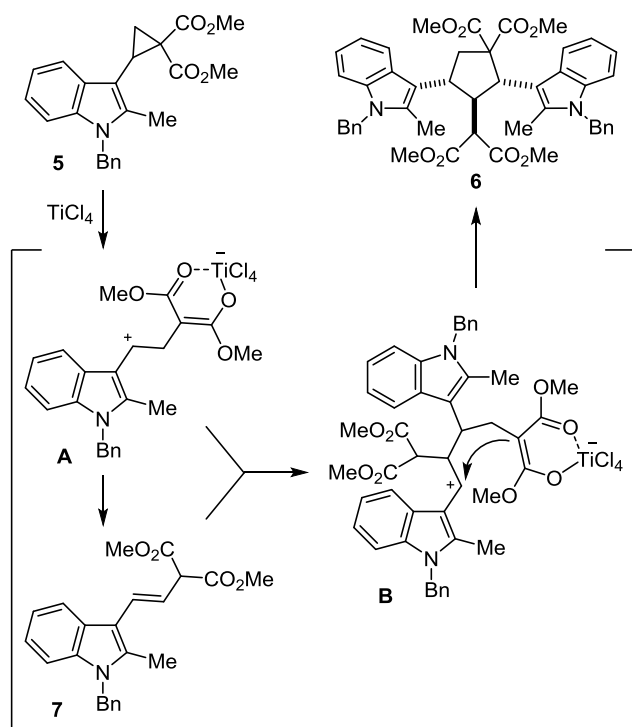


Рисунок 1. Структура соединения **6** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

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.^{5b,c}

Таким образом, диметил-2-(1-бензил-2-метилиндол-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат при действии хлорида титана(IV) в нитрометане образует диметил-2-(1-бензил-2-метилиндол-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 ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance-600 (600 и 150 МГц соответственно) в CDCl_3 , в качестве стандарта использовали сигнал растворителя (7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.1 м. д. для ядер ^{13}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.^{2c}

Димеризация соединения 5 при действии хлорида титана(IV) в нитрометане. Раствор 35 мкл (0.32 ммоль) TiCl_4 в 1 мл MeNO_2 добавляют к раствору 120 мг (0.32 ммоль) циклопропана **5** в 2.2 мл MeNO_2 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_3 . Продукт экстрагируют CH_2Cl_2 (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_2SO_4 . Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир – Et_2O , 2:1) и выделяют циклопентан **6** и [2-(индол-3-ил)винил]малонат **7**.

Диметил-2-(1-бензил-2-метилиндол-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_f 0.25 (петролейный эфир – Et_2O , 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730, 1670, 1470, 1450. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, CH_3); 2.41–2.48 (1H, м) и 3.87 (1H, д, д, $^2J = 13.4$, $^3J = 12.8$, CH_2); 2.48 (3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, OCH_3); 3.01 (3H, с, OCH_3); 3.20 (3H, с, OCH_3); 3.28 (1H, д, $^3J = 4.0$, CH); 3.75 (3H, с, OCH_3); 3.93–3.99 (1H, м, CH); 4.23–4.27 (1H, м, CH); 4.63 (1H, уш. д, $^3J = 12.8$, CH); 5.26 (1H, д, $^2J = 16.9$) и 5.37 (1H, д, $^2J = 16.9$, CH_2Ph); 5.33 (1H, д, $^2J = 17.0$) и 5.35 (1H, д, $^2J = 17.0$, CH_2Ph); 6.91 (2H, уш. д, $^3J = 7.3$, H Ar); 7.04–7.31 (14H, м, H Ar); 7.81 (1H, д, $^3J = 7.8$, H Ar); 8.40 (1H, д, $^3J = 7.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 10.4 ($^1J_{\text{CH}} = 128$, CH_3); 10.5 ($^1J_{\text{CH}} = 128$, CH_3); 37.7 ($^1J_{\text{CH}} = 129$, CH); 39.1 ($^1J_{\text{CH}} = 130$, CH_2); 46.0 ($^1J_{\text{CH}} = 137$, CH); 46.5 ($^1J_{\text{CH}} = 137$, CH_2Ph); 46.6 ($^1J_{\text{CH}} = 137$, CH_2Ph); 47.3 ($^1J_{\text{CH}} = 131$, CH); 50.4 ($^1J_{\text{CH}} = 132$, CH); 50.7 ($^1J_{\text{CH}} = 147$, OCH_3); 51.4 ($^1J_{\text{CH}} = 147$, OCH_3); 52.5 ($^1J_{\text{CH}} = 147$, OCH_3); 52.7 ($^1J_{\text{CH}} = 147$, OCH_3); 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_2Me); 169.1 (CO_2Me); 172.8 (CO_2Me); 173.5 (CO_2Me). Масс-спектр, m/z : 777 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺. Найдено, %: C 73.40; H 6.01; N 3.50. $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C 73.19; H 6.14; N 3.71.

Диметил-2-(1-бензил-2-метилиндол-3-ил)винил]малоновой кислоты (7). Выход 30 мг (25%), белые кристаллы, т. пл. 132–134 °С, R_f 0.30 (петролейный эфир – Et_2O , 2:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, CH_3); 3.81 (6H, с, 2OCH_3); 4.26 (1H, д, $^3J = 9.2$, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$); 5.32 (2H, с, CH_2Ph); 6.38 (1H, д, д, $^3J = 15.9$, $^3J = 9.2$) и 6.79 (1H, д, д, $^3J = 15.9$, $^5J = 0.8$, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 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, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.6 (CH_3); 46.6 (CH_2Ph); 52.8 (2OCH_3); 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

(2CO₂Me). Найдено, %: С 73.45; Н 6.06; N 3.76. C₂₃H₂₃NO₄. 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 Et₂O 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.⁷ 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.