

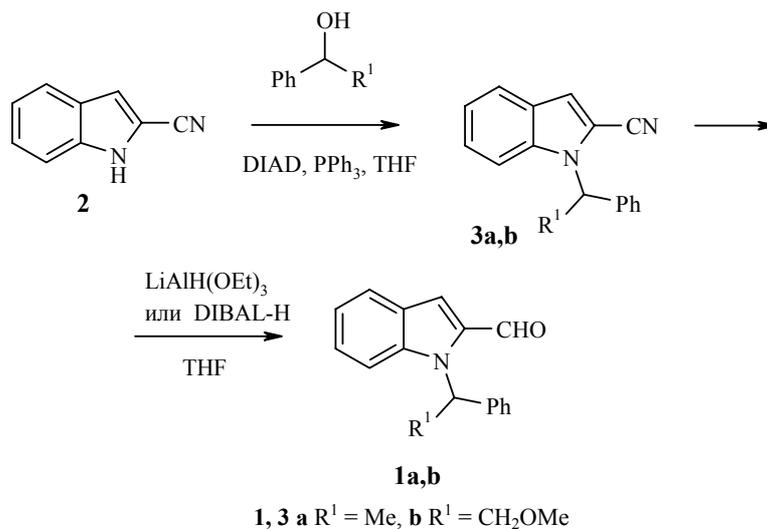
Н. Е. Голанцов, А. В. Карчава, З. А. Старикова^а, Ф. М. Долгушин^а,
М. А. Юровская

**ХИРАЛЬНЫЕ N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛ-2-КАРБАЛЬДЕГИДЫ:
ПОЛУЧЕНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В АСИММЕТРИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ**

Предложен простой способ синтеза оптически активных индол-2-карбальдегидов, включающий алкилирование 2-цианоиндола оптически активными вторичными спиртами с последующим восстановлением цианогруппы в альдегидную. Из полученных альдегидов и различных ароматических аминов синтезированы имины, и изучено их взаимодействие с диеном Данишевского. С помощью РСА установлено строение мажорного и минорного диастереомеров (2*R'*)-1,2,3,4-тетрагидро-1-фенил-2-[1-((1*R'*)-1-фенилэтил)индол-2-ил]пиридин-4-она и (2*S'*)-1,2,3,4-тетрагидро-1-фенил-2-[1-((1*S'*)-2-метокси-1-фенилэтил)индол-2-ил]пиридин-4-она соответственно.

Ключевые слова: N-замещенные индолы, хиральные альдегиды, 2-цианоиндол, аза-реакция Дильса–Альдера, асимметрический синтез, реакция Мицунобу.

Получение оптически активных производных индола остается важной задачей для химиков-синтетиков [1]. На данный момент описано большое число асимметрических синтезов с участием хиральных производных индола [1–3], однако примеры использования в асимметрическом синтезе производных индола, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, единичны [4, 5]. Нами предложен простой способ получения хиральных N-замещенных индол-2-карбальдегидов (**1a,b**) и исследована возможность их применения в асимметрическом синтезе на примере аза-реакции Дильса–Альдера.



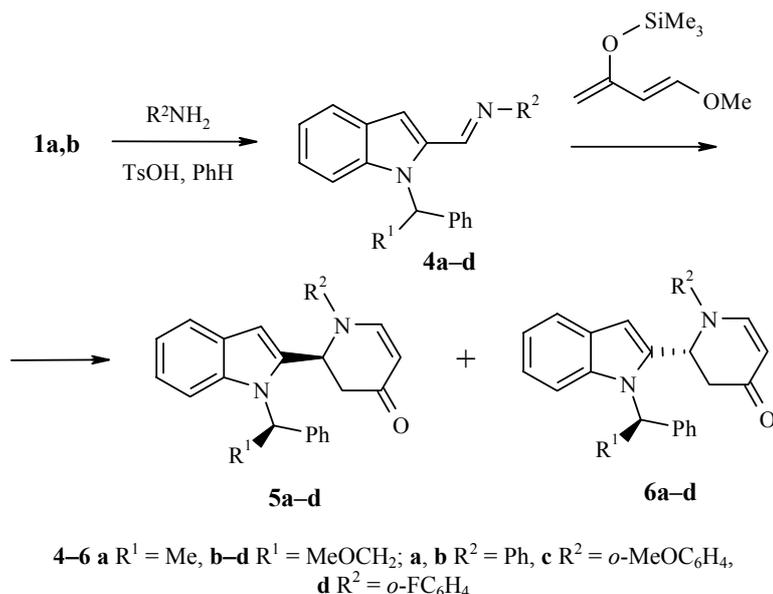
Исходным соединением служил 2-цианоиндол (**2**). Ранее нами была показана возможность алкилирования нитрила **2** этиловым эфиром (*S*)-2-гидроксипропионовой кислоты в условиях реакции Мицунобу [6] в присутствии классической окислительно-восстановительной системы – PPh₃ – эфир азодикарбоновой кислоты [7]. Реакция Мицунобу протекает в мягких условиях и с полным обращением конфигурации [7]. В рамках данной работы для алкилирования 2-цианоиндола в присутствии PPh₃ и диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты (DIAD) были использованы рацемический 1-фенилэтанол и оптически активный (*R*)-2-метокси-1-фенилэтанол ($[\alpha]_D^{25} = 32.1^\circ$ (*c* 1.4, CH₂Cl₂), ee 63%) [8, 9]. Продукты алкилирования **3a,b** были получены с высокими выходами. Для соединения **3b** особенно важно проводить реакцию Мицунобу при 0–5 °С, так как уже при комнатной температуре в значительной степени протекает конкурентное элиминирование и выход продукта алкилирования не превышает 50%.

Для восстановления цианогруппы в альдегидную в соединении **3a** применялся LiAlH(OEt)₃ [10], но для нитрила **3b** данный восстановитель неожиданно оказался неэффективен и вариации условий проведения реакции не привели к положительным результатам. Для восстановления **3b** был использован диизобутилалюминийгидрид (DIBAL-H) [11], применение которого позволило получить альдегид **1b** с высоким выходом.

Альдегиды **1a,b** были превращены в имины **4a–d** взаимодействием с ароматическими аминами. Азареакция Дильса–Альдера с участием иминов широко применяется в асимметрическом синтезе азотсодержащих гетероциклических систем [12]. В качестве диенов часто применяются электроноизбыточные силоксидиены [13, 14]. Взаимодействие иминов с такими диенами может протекать согласованно или постадийно, включая тандемную последовательность реакций Манниха и Михаэля [12, 14, 15]. Особенно эффективно использование диена Данишевского (1-метокси-3-триметилсилоксибутадиена-1,3) [13], приводящее к замещенным 1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-онам. Индольный фрагмент, содержащий пиперидиновый заместитель в положении 2, входит в состав целого ряда алкалоидов и биологически активных веществ и синтез подобных соединений представляет значительный интерес [2, 3].

Мы исследовали взаимодействие полученных иминов **4a–d** с диеном Данишевского. На примере иминов **4a** и **4b** были опробованы различные условия проведения реакции и катализаторы. Наблюдалось образование диастереомерных продуктов циклоприсоединения **5a,b** и **6a,b** в различных соотношениях и с выходами от низких до высоких. Результаты исследований суммированы в табл. 1.

Использование в качестве катализатора безводного ZnCl₂ (1.1 экв.), а в качестве растворителя – хлористого метилена привело к наилучшим результатам: выход мажорного диастереомера для имиона **4b** при проведении реакции при –60 °С составил 70%. Не наблюдалось существенной разницы в соотношении диастереомеров для иминов **4a** и **4b**.



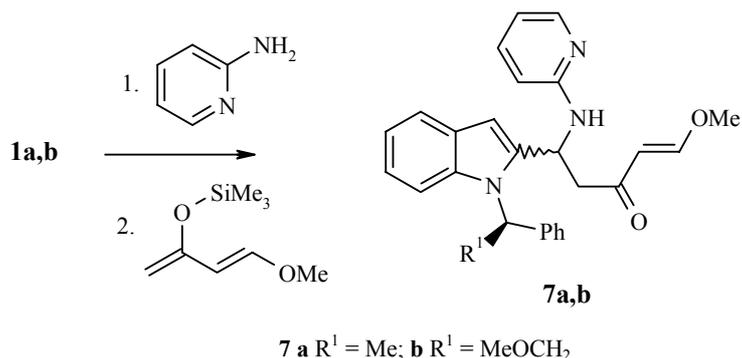
Увеличение количества катализатора для имина **4b** приводило к небольшому снижению выхода и диастереоселективности. При проведении реакции в 0.5 моль/л растворе LiClO_4 в эфире [16] выход близок к количественному, но диастереоселективность существенно снижается. Применение в качестве катализатора протонной кислоты в водно-органической среде [17] не оказалось эффективным.

При взаимодействии диена Данишевского с имидами **4c** и **4d** в хлористом метиле в присутствии безводного ZnCl_2 при -60°C образовывались продукты циклоприсоединения с хорошей диастереоселективностью. Выход для имина **4d**, полученного из *o*-фторанилина, был невысок.

Т а б л и ц а 1

Взаимодействие иминов **4a-d** с диеном Данишевского в различных условиях

№	Имин	Катализатор	Условия реакции		Выход 5+6 , %	5 : 6
			Растворитель	T, °C		
1	4a	ZnCl_2 , 1.1 экв.	ТГФ	-60	25	35:65
2	4a	ZnCl_2 , 1.1 экв.	CH_2Cl_2	-20	68	34:66
3	4a	ZnCl_2 , 1.1 экв.	CH_2Cl_2	-60	72	25:75
4	4b	ZnCl_2 , 1.1 экв.	CH_2Cl_2	-60	90	22:78
5	4b	ZnCl_2 , 2.1 экв.	CH_2Cl_2	-60	85	25:75
6	4b	TFA, 0.1 экв.	$\text{MeCN-H}_2\text{O}$	-50	30	23:77
7	4b	0.5 моль/л LiClO_4	Et_2O	20	95	37:63
8	4b	0.5 моль/л LiClO_4	ТГФ	-60	53	24:76
9	4c	ZnCl_2 , 1.1 экв.	CH_2Cl_2	-60	79	16:84
10	4d	ZnCl_2 , 1.1 экв.	CH_2Cl_2	-60	23	19:81



При попытке провести в аналогичных условиях азареакцию Дильса–Альдера с иминами, полученным из альдегидов **1a,b** и 2-аминопиридина, образования соответствующих продуктов циклоприсоединения не наблюдалось, и с высоким выходом были выделены продукты реакции Манниха **7a** и **7b**, представляющие собой смесь диастереомеров. Соотношение диастереомеров в обоих случаях составляло 1:2, что существенно ниже, чем в случае циклоприсоединения.

Диастереомеры **5** и **6** обладают существенной разницей в R_f при хроматографировании на силикагеле и могут быть достаточно легко выделены в индивидуальном виде препаративной колоночной хроматографией.

Для определения строения мажорного диастереомера **6a** и минорного диастереомера **5b** был выполнен РСА их монокристаллов (рис. 1 и 2). Структура **6a** содержит две кристаллографически независимые молекулы, различающиеся поворотами Ph-циклов.

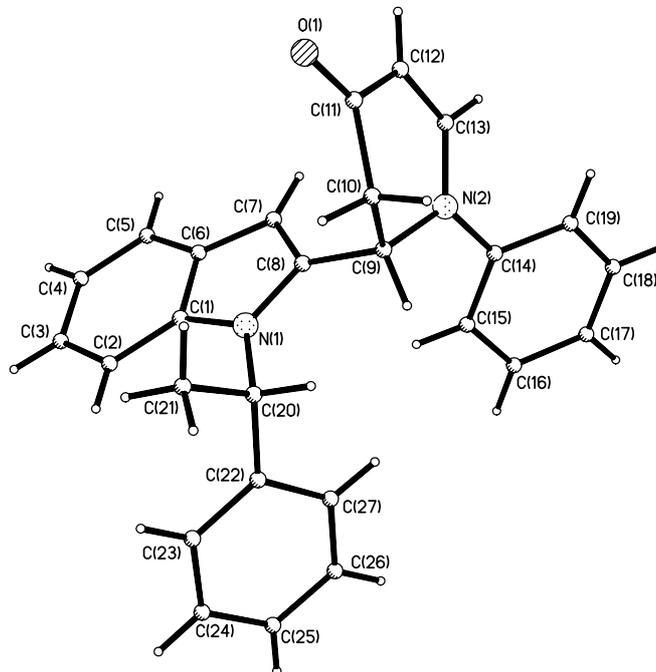


Рис. 1. Структура молекулы **6a**

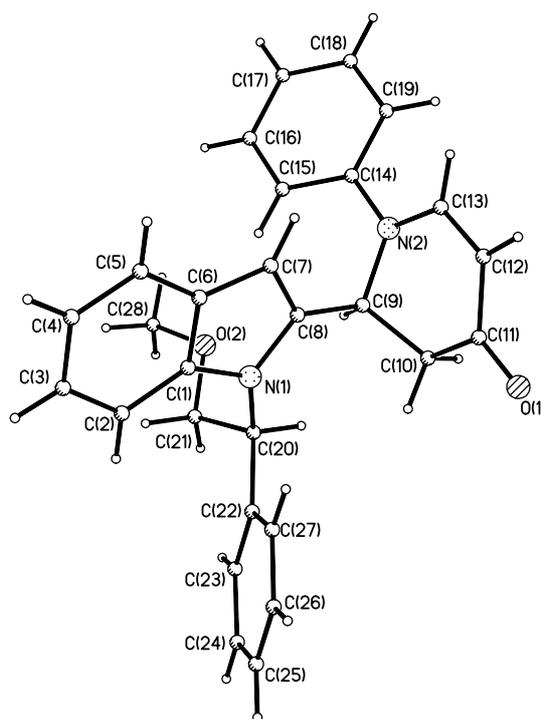


Рис. 2. Структура молекулы **5b**

Молекулы имеют близкое строение за исключением ориентации фенильного цикла C(22)–C(27). Индолный цикл, атомы C(9) и C(20) образуют плоский фрагмент (плоскость 1), относительно которого 1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-оновый цикл располагается ортогонально, двугранный угол между плоскостью 1 и среднеквадратичной плоскостью 1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-онового цикла (плоскость 2) равен 79.7° (**5b**) и 88.7 и 90.2° (в независимых молекулах **6a**). Цикл имеет *twist*-конформацию, атомы C(9) и C(10) отклоняются от плоскости атомов C(11), C(12), C(13), N(2) в разные стороны, причем в обеих молекулах **6a** симметрично – в среднем на 0.32 \AA , тогда как в **5b** – на 0.18 и 0.43 \AA . Ph-Цикл C(14)–C(19) повернут относительно плоскости 2 примерно одинаково во всех молекулах (соответствующий двугранный угол составляет 31.5° (**5b**) и 35.4 и 41.0° (**6a**). Ориентация Ph-цикла C(22)–C(27) относительно 1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-онового цикла в молекулах **6a** и **5b** различна, торсионные углы C(8)–N(1)–C(20)–C(21) и C(8)–N(1)–C(20)–C(22), соответственно, равны 106.0 , 114.6 и -115.7 , -125.3° в **6a**, 130.6 , -101.5° в **5b**.

Геометрические параметры молекул одинаковые. Некоторые длины связей представлены в табл. 2.

На основании данных РСА можно заключить, что диастереомеры **6a** и **5b** имеют конфигурацию (*R',R'*), т. е., мажорный диастереомер **6a** представляет собой (*2R'*)-1-фенил-2-[(1-((*1R'*)-1-фенилэтил)индол-2-ил)]-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он, а мажорный диастереомер **6b**, полученный

Некоторые длины связей (*d*) в молекуле **5b** и в двух независимых молекулах **6a**

Связь	<i>d</i> , Å		
	5b	6a	
N(1)–C(8)	1.389(2)	1.378(6)	1.386(5)
N(1)–C(1)	1.390(2)	1.393(5)	1.380(5)
C(8)–C(9)	1.511(2)	1.500(6)	1.507(5)
C(9)–C(10)	1.535(2)	1.533(6)	1.523(6)
C(10)–C(11)	1.519(2)	1.513(7)	1.517(7)
C(11)–O(1)	1.223(2)	1.232(6)	1.222(5)
C(11)–C(12)	1.435(2)	1.417(8)	1.417(7)
C(12)–C(13)	1.356(2)	1.347(7)	1.338(7)
C(13)–N(2)	1.361(2)	1.348(6)	1.359(6)
N(2)–C(9)	1.473(2)	1.477(6)	1.477(6)
N(2)–C(14)	1.423(2)	1.417(6)	1.411(6)

из оптически активного (*R*)-2-метокси-1-фенилэтанола, – (2*R*)-2-[1-((1*S*)-2-метокси-1-фенил-этил)индол-2-ил]-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он.

Таким образом, нами показано, что азареакция Дильса–Альдера диена Данишевского с имидами, полученными из индол-2-карбальдегидов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, протекает с хорошей диастереоселективностью и с выходами от умеренных до высоких.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Рентгеноструктурное исследование 6a и 5b. Кристаллы **6a** получены кристаллизацией из смеси этилацетат–петролейный эфир, 1:1, кристаллы **5b** получены кристаллизацией из смеси хлористый метилен–петролейный эфир, 1:2. Кристаллографические параметры, характеристика эксперимента и уточнения структур приведены в табл. 3.

Структуры решены прямым методом, все неводородные атомы локализованы в разностных синтесах электронной плотности и уточнены по F^2_{hkl} в анизотропном приближении; все атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и учтены при уточнении в модели "наездника" с $U(\text{H}) = 1.2 U(\text{C})$, где $U(\text{C})$ – эквивалентный температурный фактор атома углерода, с которым связан соответствующий атом Н. Обработка экспериментальных данных, расчеты и иллюстрации выполнены с помощью программ [18–22]. Координаты атомов и температурные факторы депонированы в Кембриджском банке структурных данных.

ИК спектры получены на приборе UR-20 для суспензий в вазелиновом масле или чистых соединений. Удельное вращение измерено на поляриметре Jasco DIP-360 (589 нм). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Bruker Avance-400 (400 и 100 МГц соответственно) для растворов в ДМСО- d_6 , если не указан другой растворитель, внутренний стандарт ТМС. Для соединений **5a, b** и **6a–d** проводились эксперименты UPT.

Кристаллографические данные и параметры уточнения для соединений 6a и 5b

Параметр	6a	5b
Брутто-формула	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₂
Мол. масса	392.48	422.51
Пр. группа, Z	Cc, 8	P2 ₁ /n, 4
Температура, К	293(2)	100(2)
Параметры кристаллической решетки, Å		
<i>a</i>	21.68(2)	8.7334(4)
<i>b</i>	10.462(6)	17.2868(8)
<i>c</i>	18.51(1)	14.4271(7)
β, град	99.52(5)	90.272(1)
Объем элементарной ячейки, V, Å ³	4140(14)	2178.1(2)
<i>D</i> _{выч.} , г•см ⁻³	1.340	1.288
Цвет, форма кристалла	Бесцветная иголка	Светло-желтая призма
Размеры, мм	0.40 × 0.35 × 0.25	0.40 × 0.30 × 0.08
Дифрактометр	CAD4 Enraf-Nonius	Bruker SMART
Излучение	MoKα (λ = 0.71073 Å)	
μ, см ⁻¹	0.77	0.81
Тип сканирования	θ – 5/3θ	φ/ω
2θ _{max} , град	46.0	58.74
Всего отражений	3118	23332
Кол-во независимых отражений (Rint)	2947 (0.0314)	6007 (0.0389)
<i>R</i> ₁ (по <i>F</i> для отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0406 (2654 отр.)	0.0583 (4796 отр.)
<i>wR</i> ₂ (по <i>F</i> ² для всех отражений)	0.1041	0.1331
Кол-во уточняемых параметров	541	289
Весовая схема	$w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP$, где $P = 1/3(F_o^2 + 2F_c^2)$	
<i>A</i>	0.0653	0.0609
<i>B</i>	2.5501	0.7565
<i>GOOF</i>	1.003	1.075
<i>F</i> (000)	1664	896

Отнесение сигналов в спектре ЯМР ¹H для соединений **7a,b** сделано на основании экспериментов по методике двойного резонанса. Температуры плавления измерены в открытых капиллярах, приведенные значения не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой выделяемых соединений осуществлялся методами ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Merk Silica gel 60 F₂₅₄. Растворители абсолютированы по стандартным методикам [23].

Реакция Мицунобу (общая методика). К раствору 2.5 г (17.5 ммоль) 2-цианоиндола и 6.8 г (26 ммоль) трифенилфосфина в 50 мл ТГФ при 0–5 °С добавляют 26 ммоль спирта и затем по каплям раствор 5.1 мл (26 ммоль) диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты в 10 мл ТГФ. Смесь перемешивают при той же температуре 1 ч и оставляют на 24 ч. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир–этилацетат.

1-(1-Фенилэтил)-2-цианоиндол (3a). Выход 95%. Вязкая жидкость. ИК спектр, ν, см⁻¹:

710 (C₆H₅), 750, 760, 2235 (CN). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.02 (3H, д, J = 7.1, CH₃); 6.15 (1H, к, J = 7.1, CHCH₃); 7.16–7.23 (3H, м, H аром.); 7.27–7.39 (4H, м, H аром.); 7.52 (1H, с, C(3)H); [7.60 (1H, д, J = 8.5); 7.71 (1H, д, J = 7.9); H-4 и H-7]. Масс-спектр, m/z (I, %): 246 [M]⁺ (22), 142 (35), 105 (100), 77 (17). Найдено, %: C 82.62; H 5.70; N 11.18. C₁₇H₁₄N₂. Вычислено, %: C 82.90; H 5.73; N 11.37.

(S)-1-(2-Метокси-1-фенилэтил)-2-цианоиндол (3b). Выход 91%. [α]_D²⁵ 34.8 (с 5.3, CH₂Cl₂). Т. пл. 76–78 °С (из смеси этилацетат–гексан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 705 (C₆H₅), 720, 755, 770, 2230 (CN). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 3.43 (3H, с, OCH₃); 4.34 (1H, д, д, J = 10.1, J = 5.6, CH_aH_b); 4.42 (1H, т, J = 10.1, CH_aH_b); 6.03 (1H, д, д, J = 10.1, J = 5.6, CHC₆H₅); 7.30–7.85 (9H, м, H аром.); 7.69 (1H, д, J = 8.0, H аром.). Найдено, %: C 77.99; H 5.76; N 10.22. C₁₈H₁₆N₂O. Вычислено, %: C 78.24; H 5.84; N 10.14.

1-(1-Фенилэтил)-2-формилиндол (1a). К суспензии 0.3 г (8 ммоль) алюмогидрида лития в 2.5 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляют смесь 1.2 мл (12 ммоль) этилацетата и 1 мл ТГФ при 0–10 °С. Смесь охлаждают до 0 °С, перемешивают при этой температуре 30 мин и добавляют раствор 1 г (4 ммоль) соединения **3a** в 1.5 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 0–5 °С, добавляют 20 мл 5 н. H₂SO₄, перемешивают 5 мин и экстрагируют эфиром (3 × 30 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl и высушивают безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир–этилацетат, 100:6. Выход 0.76 г (76%). Т. пл. 48–49 °С (из смеси этилацетат–гексан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 720 (C₆H₅), 750, 765, 780, 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.92 (3H, д, J = 7.1, CH₃); 6.92 (1H, к, J = 7.1, CHCH₃); 7.10 (1H, д, д, J = 8.1, J = 6.1, H аром.); 7.16–7.39 (7H, м, H аром.); 7.57 (1H, с, C(3)H); 7.60 (1H, д, J = 8.1, H аром.); 9.94 (1H, с, CHO). Найдено, %: C 82.20; H 6.16; N 5.47. C₁₇H₁₅NO. Вычислено, %: C 81.90; H 6.06; N 5.62.

(S)-1-(2-Метокси-1-фенилэтил)-2-формилиндол (1b). К раствору 0.9 г соединения **3b** в смеси 15 мл гексана и 15 мл ТГФ при –70 °С в атмосфере аргона добавляют 6.6 мл 1 моль/л раствора DIBAL-H в гексане (~6.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при той же температуре 1 ч, позволяют нагреться до комнатной температуры и перемешивают еще 1 ч, после чего вливают в 50 мл насыщенного раствора NH₄Cl, перемешивают 20 мин, добавляют 15 мл разбавленной H₂SO₄ (1:5) и экстрагируют этилацетатом (3 × 30 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl и высушивают безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир–этилацетат, 100:6. Выход 0.78 г (85%). Вязкая жидкость. [α]_D²⁵ 28.2 (с 5.3, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 710 (C₆H₅), 750, 770, 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.24 (3H, с, CH₃); 4.27–4.37 (2H, м, CH₂); 6.96 (1H, т, J = 6.6, CHC₆H₅); 7.12 (1H, д, д, J = 7.9, J = 6.9, H аром.); 7.20–7.35 (7H, м, H аром.); 7.58 (1H, с, H-3); 7.79 (1H, д, J = 8.0, H аром.); 9.91 (1H, с, CHO). Найдено, %: C 77.56; H 5.95; N 5.30. C₁₈H₁₇NO₂. Вычислено, %: C 77.40; H 6.13; N 5.01.

Синтез иминов (общая методика). К раствору 6.8 ммоль альдегида и 7.1 ммоль амина в 7 мл бензола добавляют каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты и кипятят 2 ч с насадкой Дина–Старка, заполненной молекулярными ситами 4 Å. Ход реакции контролируют по ТСХ. Растворитель удаляют в вакууме. Вещество используют без дополнительной очистки.

Азареакция Дильса–Альдера иминов с диеном Данишевского (общая методика). К раствору 6.8 ммоль имиона в 7 мл CH₂Cl₂ при –60 °С добавляют 0.1 г (7.5 ммоль) безводного ZnCl₂, перемешивают 10 мин, добавляют 0.2 мл (10.2 ммоль) диена Данишевского [24] и перемешивают при той же температуре 6 ч. Для разложения к реакционной смеси добавляют 10 мл 1 моль/л HCl, дают нагреться до комнатной температуры, органический слой отделяют, а водный экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 10 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl и высушивают безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир–этилацетат.

Соединения **5a** и **6a** получают из 1-(1-фенилэтил)-2-формилиндола (**1a**) и анилина.

(2R')-1,2,3,4-Тетрагидро-1-фенил-2-[1-((1S')-1-фенилэтил)индол-2-ил]пиридин-4-он (5a) (минорный диастереомер). Выход 18%. Т. пл. 228–229 °С (из смеси этилацетат–гексан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 710 (C₆H₅), 780, 1650 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.93 (3H, д, J = 7.1, CH₃); 2.85 (1H, д, д, J = 16.4, J = 2.9, CH_aH_b); 3.31 (1H, д, д, J = 16.4, J = 7.1, CH_aH_b); 5.38 (1H, д, J = 7.8, NCH=C₆H₅); 5.53 (1H, д, д, J = 7.1, J = 2.9,

СН₂СН₂Н₆); 5.67 (1H, к, $J = 7.1$, СНСН₃); 6.64 (1H, с, C(3)H); 6.86 (1H, д, $J = 8.4$, Н аром.); 6.98 (1H, т, $J = 7.6$, Н аром.); [7.03–7.10 (3H, м), 7.13–7.23 (3H, м), 7.26–7.40 (5H, м), 7.55 (1H, д, $J = 7.8$), 7.66 (1H, д, $J = 8.0$), Н аром. и NCH=CHCO]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.35 (СН₃); 42.55 (СН₂); 52.77 (СН); 54.80 (СН); 101.26 (СН); 101.52 (СН); 113.02 (СН); 118.89 (2СН); 119.81 (СН); 120.90 (СН); 121.35 (СН); 124.40 (СН); 126.39 (2СН); 127.70 (СН); 128.45 (С); 129.17 (2СН); 129.93 (2СН); 135.97 (С); 136.95 (С); 141.18 (С); 144.53 (С); 149.38 (СН); 189.45 (С=О). Найдено, %: С 82.47; Н 6.08; N 7.18. С₂₇Н₂₄Н₂О. Вычислено, %: С 82.62; Н 6.16; N 7.14.

(2R')-1,2,3,4-Тетрагидро-1-фенил-2-[1-((1R')-1-фенилэтил)индол-2-ил]пиридин-4-он (6a) (мажорный диастереомер). Выход 54%. Т. пл. 219–220 °С (из смеси этилацетат–гексан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 710 (С₆Н₅), 770, 1660 (С=О). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.96 (3H, д, $J = 7.1$, СН₃); 2.69 (1H, д, д, $J = 16.4$, $J = 4.0$, СН₂Н₆); 3.20 (1H, д, д, $J = 16.4$, $J = 7.1$, СН₂Н₆); 5.36 (1H, д, $J = 7.6$, NCH=СНСО); 5.51 (1H, д, д, $J = 7.1$, $J = 4.0$, СНСН₂СН₂Н₆); 5.64 (1H, к, $J = 7.1$, СНСН₃); 6.63 (1H, с, C(3)H); [6.97–7.13 (8H, м), 7.20–7.34 (5H, м), 7.51 (1H, д, $J = 8.0$), 7.63 (1H, д, $J = 7.8$), Н аром. и NCH=CHCO]. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 19.44 (СН₃); 42.16 (СН₂); 53.48 (СН); 56.25 (СН); 102.04 (СН); 102.65 (СН); 112.61 (СН); 119.84 (3СН); 120.92 (СН); 121.60 (СН); 125.07 (СН); 126.09 (2СН); 127.56 (СН); 128.31 (С); 128.86 (2СН); 129.53 (2СН); 135.60 (С); 136.14 (С); 140.72 (С); 144.63 (С); 149.60 (СН); 189.62 (С=О). Найдено, %: С 82.50; Н 6.10; N 7.25. С₂₇Н₂₄Н₂О. Вычислено, %: С 82.62; Н 6.16; N 7.14.

Соединения **5b** и **6b** получают из (S)-1-(2-метокси-1-фенилэтил)-2-формилиндола (**1b**) и анилина.

(2S)-1,2,3,4-Тетрагидро-1-фенил-2-[1-((1S)-2-метокси-1-фенилэтил)индол-2-ил]пиридин-4-он (5b) (минорный диастереомер). Выход 20%. $[\alpha]_D^{25}$ 24.0 (*c* 2.0, СН₂Сl₂). Т. пл. 181–182 °С (из смеси этилацетат–гексан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 710 (С₆Н₅), 770, 1650 (С=О). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.77 (1H, д, $J = 16.3$, СН₂Н₆С=О); 3.32 (1H, д, д, $J = 16.3$, $J = 7.1$, СН₂Н₆С=О); 3.38 (3H, с, ОСН₃); 4.26 (1H, т, $J = 9.3$, СН₂Н₆ОСН₃); 4.41 (1H, д, д, $J = 9.3$, $J = 3.9$, СН₂Н₆ОСН₃); 5.38 (1H, д, $J = 7.9$, NCH=СНСО); 5.67 (1H, д, д, $J = 9.3$, $J = 3.9$, СНСН₂Н₆ОСН₃); 5.78 (1H, д, $J = 7.1$, СНСН₂Н₆С=О); 6.50 (1H, с, C(3)H); [6.72 (1H, д, $J = 8.4$); 6.93 (1H, т, $J = 7.8$); 7.04 (1H, т, $J = 7.4$); 7.14 (1H, т, $J = 6.8$); 7.22–7.44 (9H, м), 7.52 (1H, д, $J = 7.6$), 7.79 (1H, д, $J = 8.0$), Н аром. и NCH=CHCO]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 42.40 (СН₂); [55.31, 57.28, 59.16, 2СН + СН₃]; 71.59 (СН₂); 100.98 (СН); 101.82 (СН); 112.85 (СН); 117.89 (2СН); 119.81 (СН); 120.86 (СН); 121.19 (СН); 123.90 (СН); 126.48 (2СН); 128.12 (СН); 128.46 (С); 129.32 (2СН); 129.68 (2СН); 136.12 (С); 137.52 (С); 137.90 (С); 144.41 (С); 148.93 (СН); 189.56 (С=О). Найдено, %: С 79.74; Н 6.14; N 6.26. С₂₈Н₂₆Н₂О₂. Вычислено, %: С 79.59; Н 6.20; N 6.63.

(2R)-1,2,3,4-Тетрагидро-1-фенил-2-[1-((1S)-2-метокси-1-фенилэтил)индол-2-ил]пиридин-4-он (6b) (мажорный диастереомер). Выход 70%. Стеклообразное вещество. $[\alpha]_D^{25}$ –94.1 (*c* 4.8, СН₂Сl₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 705 (С₆Н₅), 745, 760, 1645 (С=О). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.97 (1H, д, $J = 16.3$, СН₂Н₆С=О); 3.25 (1H, д, д, $J = 16.3$, $J = 7.1$, СН₂Н₆С=О); 3.34 (3H, с, ОСН₃); 4.10 (1H, д, д, $J = 9.6$, $J = 7.1$, СН₂Н₆ОСН₃); 4.40 (1H, д, д, $J = 9.6$, $J = 5.9$, СН₂Н₆ОСН₃); 5.37 (1H, д, $J = 8.1$, NCH=СНСО); 5.54 (1H, д, д, $J = 7.1$, $J = 5.9$, СНСН₂Н₆ОСН₃); 5.65 (1H, т, $J = 7.1$, СНСН₂Н₆С=О); 6.72 (1H, с, C(3)H); [6.94–7.12 (8H, м), 7.21 (2H, т, $J = 8.0$), 7.27–7.34 (3H, м), 7.54 (1H, д, $J = 7.8$), 7.62 (1H, д, $J = 7.8$), Н аром. и NCH=CHCO]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 42.04 (СН₂); [54.68, 57.69, 59.00, 2СН + СН₃]; 72.24 (СН₂); 101.08 (СН); 101.25 (СН); 112.97 (СН); 119.51 (2СН); 119.87 (СН); 120.79 (СН); 121.49 (СН); 124.51 (СН); 127.10 (2СН); 127.99 (СН); 128.30 (С); 128.95 (2СН); 129.71 (2СН); 136.09 (С); 138.31 (С); 138.37 (С); 144.55 (С); 149.59 (СН); 189.70 (С=О). Найдено, %: С 82.50; Н 6.10; N 7.25. С₂₇Н₂₄Н₂О. Вычислено, %: С 82.62; Н 6.16; N 7.14.

(2R)-1,2,3,4-тетрагидро-1-(2-фторфенил)-2-[1-((1S)-2-метокси-1-фенилэтил)индол-2-ил]пиридин-4-он (6c) (мажорный диастереомер) получают из соединения **1b** и о-метоксианилина. Выход 66%. $[\alpha]_D^{25}$ –93.3 (*c* 2.4, СН₂Сl₂). Стеклообразное вещество. ИК спектр, ν, см⁻¹: 715 (С₆Н₅), 770, 1645 (С=О). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.85 (1H, д, $J = 16.7$, СН₂Н₆С=О); 3.12 (1H, д, д, $J = 16.7$, $J = 6.2$, СН₂Н₆С=О); 3.22 (3H, с, ОСН₃); 3.69 (3H, с, ОСН₃); 3.85 (1H, т, $J = 9.1$, СН₂Н₆ОСН₃); 4.25 (1H, д, д, $J = 9.1$, $J = 5.5$, СН₂Н₆ОСН₃); 5.29 (1H, д, $J = 7.8$, NCH=СНСО); 5.59–5.69 (2H, м, СНСН₂Н₆С=О + СНСН₂Н₆ОСН₃); 6.68–6.81 (5H, м, Н аром.); 6.85 (1H, с, C(3)H); [6.91 (1H, т, $J = 7.6$); 7.02 (1H, т, $J = 7.5$), 7.07 (1H, д, д, $J = 7.7$, $J = 1.4$), 7.11–7.27 (5H, м), 7.56 (1H, д, $J = 7.8$), Н аром. и NCH=CHCO]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 42.58 (СН₂); [54.86, 56.27, 56.87, 58.94, 2СН + 2СН₃]; 71.82 (СН₂); 99.21 (СН); 100.92 (СН); 112.49 (СН); 113.16 (СН); 119.78 (СН);

120.79 (CH); 121.25 (CH); 121.30 (CH); 126.94 (2CH); 127.33 (CH); 127.88 (CH); 128.26 (C); 128.52 (CH); 128.82 (2CH); 133.23 (C); 135.30 (C); 138.04 (C); 139.49 (C); 153.84 (C); 153.94 (CH); 189.36 (C=O). Найдено, %: С 76.69; Н 6.18; N 6.00. C₂₉H₂₈N₂O₃. Вычислено, %: С 76.97; Н 6.24; N 6.19.

(2R)-2-[1-((1S)-2-Метокси-1-фенилэтил)индол-2-ил]-1-(2-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он (6d) (мажорный диастереомер) получают из (S)-1-(2-метокси-1-фенилэтил)-2-формилиндола (**1b**) и *o*-фторанилина. Выход 19%. Стеклообразное вещество. $[\alpha]_D^{25} -133.7$ (с 2.1, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 710 (C₆H₅), 770, 800, 1505, 1590, 1660 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.87 (1H, д, *J* = 16.0, CH_aH_bC=O); 3.18 (1H, д, *J* = 16.0, *J* = 6.9, CH_aH_bC=O); 3.24 (3H, с, OCH₃); 3.93 (1H, т, *J* = 9.6, CH_aH_bOCH₃); 4.29 (1H, д, д, *J* = 9.6, *J* = 5.5, CH_aH_bOCH₃); 5.36 (1H, д, *J* = 8.0, NCH=CHCO); 5.54–5.66 (2H, м, CHCH_aH_bC=O + CHCH_aH_bOCH₃); 6.75–6.90 (4H, м, Н аром.); [6.91–7.07 (4H, м), 7.10–7.17 (2H, м), 7.19–7.27 (3H, м), 7.31 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.2); 7.57 (1H, д, *J* = 7.8), Н аром. и NCH=CHCO]. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 42.72 (CH₂); 55.79 (д, *J* = 2.0, CH); [57.56, 59.18, CH + CH₃]; 72.97 (CH₂); 101.55 (CH); 102.26 (CH); 112.27 (CH); 116.96 (д, *J* = 20.0, CH); 119.86 (CH); 121.03 (CH); 121.51 (CH); 125.00 (д, *J* = 4.0, CH); 126.34 (2CH); 127.11 (CH); 127.67 (CH); 128.28 (C); 128.36 (CH); 128.68 (2CH); 132.40 (д, *J* = 11.0, C); 135.46 (C); 137.34 (C); 138.29 (C); 151.93 (CH); 156.84 (д, *J* = 249.0, C); 190.79 (C=O). Найдено, %: С 76.03; Н 5.70; N 6.26. C₂₈H₂₅FN₂O₂. Вычислено, %: С 76.34; Н 5.72; N 6.36.

2-(5-Метокси-3-оксо-2-(2-пиридиламино)пент-4-енил)-1-(1-фенилэтил)-индол (7a). К раствору имина, приготовленного из 0.15 г (0.6 ммоль) соединения **1a** и 62 мг (0.66 ммоль) 2-аминопиридина, в 7 мл CH₂Cl₂ при –60 °С добавляют 0.18 г (13.2 ммоль) безводного ZnCl₂, перемешивают 10 мин, добавляют 0.18 мл (9 ммоль) диена Данишевского и перемешивают при той же температуре 6 ч. Для разложения к реакционной смеси добавляют 20 мл 1 моль/л HCl, дают нагреться до комнатной температуры, добавляют концентрированный раствор аммиака до pH ~12, органический слой отделяют, а водный экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 15 мл). Экстракт промывают водой, насыщенным раствором NaCl и высушивают безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир–этилацетат, 1:2. Получают 0.19 г (81%) белого кристаллического вещества. ИК спектр, ν , см⁻¹: 710, 750, 760, 785, 1470, 1600, 1645, 1680, 3350 (уш, NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) (смесь изомеров в соотношении 1:2), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.89 и 1.99 (3H, 2д, *J* = 7.0 и *J* = 7.1, соответственно, CHCH₃); 3.13–3.37 (2H, м, CH₂); 3.69 и 3.71 (3H, 2с, OCH₃); 4.89 и 4.97 (1H, 2д, *J* = 8.4 каждый, NH); 5.64 и 5.67 (1H, 2д, *J* = 12.5 и *J* = 12.6, соответственно, CH=CHOCH₃); 5.88–6.04 (2H, м, CHNH+CHCH₃); 6.29 и 6.39 (1H, 2д, *J* = 8.4 и *J* = 8.2, соответственно, Н аром.); 6.51–6.65 (2H, м, Н аром.); 6.89–7.07 (3H, м, Н аром.); 7.18–7.43 (6H, м, Н аром.); 7.57 (1H, д, *J* = 7.6, Н аром.); 7.70 и 7.71 (1H, 2д, *J* = 12.5 и *J* = 12.6, соответственно, CH=CH₂OCH₃); 8.07 и 8.11 (1H, 2д, *J* = 3.9 каждый, Н аром.). Найдено, %: С 75.81; Н 6.34; N 9.31. C₂₇H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: С 76.21; Н 6.40; N 9.87.

1-(2-Метокси-1-фенилэтил)-2-(5-метокси-3-оксо-2-(2-пиридиламино)пент-4-енил)-индол (7b) получают аналогично соединению **7a**. Выход 83%. Белое кристаллическое вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 710, 750, 790, 1475, 1505, 1600, 1645, 1680, 3330 (уш, NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) (смесь изомеров, 1:2), δ , м. д. (*J*, Гц): [3.10–3.55 (м), 3.28 (с), 3.36 (с), 5H суммарно, CH₃OCH₂+CH₂C=O]; 3.68 и 3.69 (3H, 2с, CHOCH₃); 4.18–4.31 (1H, м, CH_aH_bOCH₃); 4.38–4.52 (1H, м, CH_aH_bOCH₃); 5.31 (1H, д, *J* = 8.1, NH); 5.64 и 5.66 (1H, 2д, *J* = 12.7 и *J* = 12.5, соответственно, CH=CHOCH₃); [5.76–5.84 (м), 5.86–5.96 (м), 6.04 (т, *J* = 6.7), 2H суммарно, CHNH+CHC₆H₅]; 6.33 и 6.40 (1H, 2д, *J* = 8.4 и *J* = 7.8, соответственно, Н аром.); 6.50–6.64 (2H, м, Н аром.); 6.90–7.08 (3H, м, Н аром.); 7.20–7.42 (6H, м, Н аром.); 7.55 и 7.57 (1H, 2д, *J* = 7.9 каждый, Н аром.); 7.74 и 7.75 (1H, 2д, *J* = 12.7 и *J* = 12.5, соответственно, CH=CH₂OCH₃); 8.06 и 8.13 (1H, 2д, *J* = 3.9 каждый, Н аром.). Найдено, %: С 73.45; Н 6.30; N 9.01. C₂₈H₂₉N₃O₃. Вычислено, %: С 73.82; Н 6.42; N 9.22.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Leonard, *Nat. Prod. Rep.*, **16**, 319 (1999).
2. H. Waldmann, M. Braun, M. Weymann, M. Gewehr, *Tetrahedron*, **49**, 397 (1993).
3. J. T. Kuethe, I. W. Davies, P. G. Dormer, R. A. Reamer, D. J. Mathre, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 29 (2002).

4. A. V. Karchava, M. A. Yurovskaya, T. R. Wagner, B. L. Zybaïlov, Y. G. Bundel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2895 (1995).
5. T. Itoh, M. Miyazaki, S. Ikeda, K. Nagata, M. Yokoya, Y. Matsuya, Y. Enomoto, A. Ohsawa, *Tetrahedron*, **59**, 3527 (2003).
6. Н. Е. Голанцов, А. В. Карчава, В. М. Носова, М. А. Юровская, *Изв. АН, Сер. хим.*, 226 (2005).
7. O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1 (1981).
8. M. Yatagai, T. Ohnuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **6**, 1826 (1990).
9. H. Brunner, T. Rückert, *Monatsh. Chem.*, **129**, 339 (1998).
10. G. Hesse, R. Schrödel, *Angew. Chem.*, **68**, 438 (1956).
11. K. Watanabe, S. Kuroda, A. Yokoi, K. Ito, S. Itsuno, *J. Organomet. Chem.*, **581**, 103 (1999).
12. P. Buonora, J.-C. Olsen, T. Oh, *Tetrahedron*, **57**, 6099 (2001).
13. J. F. Kerwin, J. Danishefsky, S. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3739 (1982).
14. L. Le Coz, L. Wartski, J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2795 (1989).
15. H. Waldmann, M. Braun, *J. Org. Chem.*, **57**, 4444 (1992).
16. P. A. Grieco, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5567 (1993).
17. T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7831 (1999).
18. K. Harms, *XCAD4: Program for the LP-correction of CAD4/Mach 3 Diffractometer Data*, Univer. of Marburg, Germany (1996).
19. SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program v. 6.01, Bruker AXS, 1998, Madison, Wisconsin, USA.
20. SMART. Bruker Molecular Analysis Research Tool, v. 5.059. Bruker AXS, Madison, Wisconsin, 1998, USA.
21. G. M. Sheldrick, *SHELXTL v. 5.10, Structure Determination Software Suite*, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA (1998).
22. Enraf-Nonius, *Enraf Nonius Delft*, Scientific Instrumenta Division, Netherlands (1984).
23. *Органикум. Практикум по органической химии*, пер. с нем., Мир, Москва, 1979, **2**, с. 355.
24. S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7808 (1974).

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова,
Москва 119234, Россия
e-mail: yumar@org.chem.msu.ru

Поступило в редакцию 14.06.2005

^aИнститут элементоорганических
соединений им. А. Н. Несмеянова,
Москва 119991, Россия