

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В.ЛОМОНОСОВА  
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

*На правах рукописи*



**Андреев Иван Антонович**

**СИНТЕЗ, МОДИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
ПРОИЗВОДНЫХ 4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-1H-ИНДОЛА**

02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Москва – 2017

Работа выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза  
Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

**Научный руководитель** – **Куркин Александр Витальевич**  
кандидат химических наук, доцент

**Официальные оппоненты** – **Шкляев Юрий Владимирович**  
доктор химических наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт технической химии Уральского отделения  
Российской академии наук, заведующий лабораторией  
синтеза активных реагентов

**Пржевальский Николай Михайлович**  
доктор химических наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Российский  
государственный аграрный университет – МСХА имени  
К.А.Тимирязева», профессор кафедры физической и  
органической химии Факультета почвоведения, агрохимии и  
экологии

**Вацадзе Сергей Зурабович**  
доктор химических наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Московский  
государственный университет имени М.В.Ломоносова»,  
профессор кафедры органической химии Химического  
факультета

Защита диссертации состоится «14» июня 2017 г. в 12:00 часов на заседании  
диссертационного совета МГУ.02.01 Московского государственного университета имени  
М.В.Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3,  
Химический факультет МГУ, аудитория 446.

E-mail: tvn@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ  
имени М.В.Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»:  
<http://istina.msu.ru/dissertations/53559584/>

Автореферат разослан «26» апреля 2017 г.

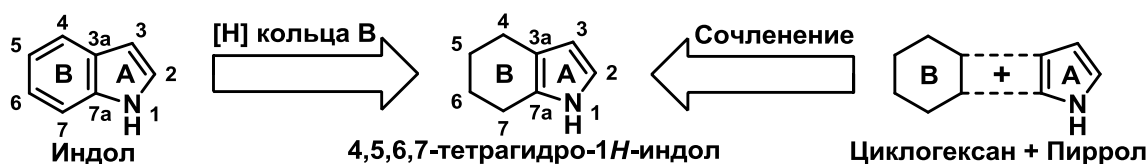
Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
доктор химических наук, профессор



Т.В. Магдесиева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Современные научные исследования в химии индола направлены на поиск удобных и эффективных стратегий синтеза не только алкалоидов, содержащихся в разнообразных природных источниках, и их аналогов, но и соединений, обладающих высокой биологической активностью. Среди актуальных направлений дальнейшего развития области следует выделить разработку методов получения обширного класса структур, имеющих в своей основе 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол (ТГИ) – насыщенное по ароматическому (бензольному) циклу **B** производное индола (**рисунок 1**). С другой стороны, ТГИ скелет можно рассматривать как пиррол, сочленённый с циклогексановым кольцом по положениям C<sub>(2)</sub> и C<sub>(3)</sub> (2,3-тетраметиленипиррол или циклогекс[*b*]пиррол).



**Рисунок 1.** 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол.

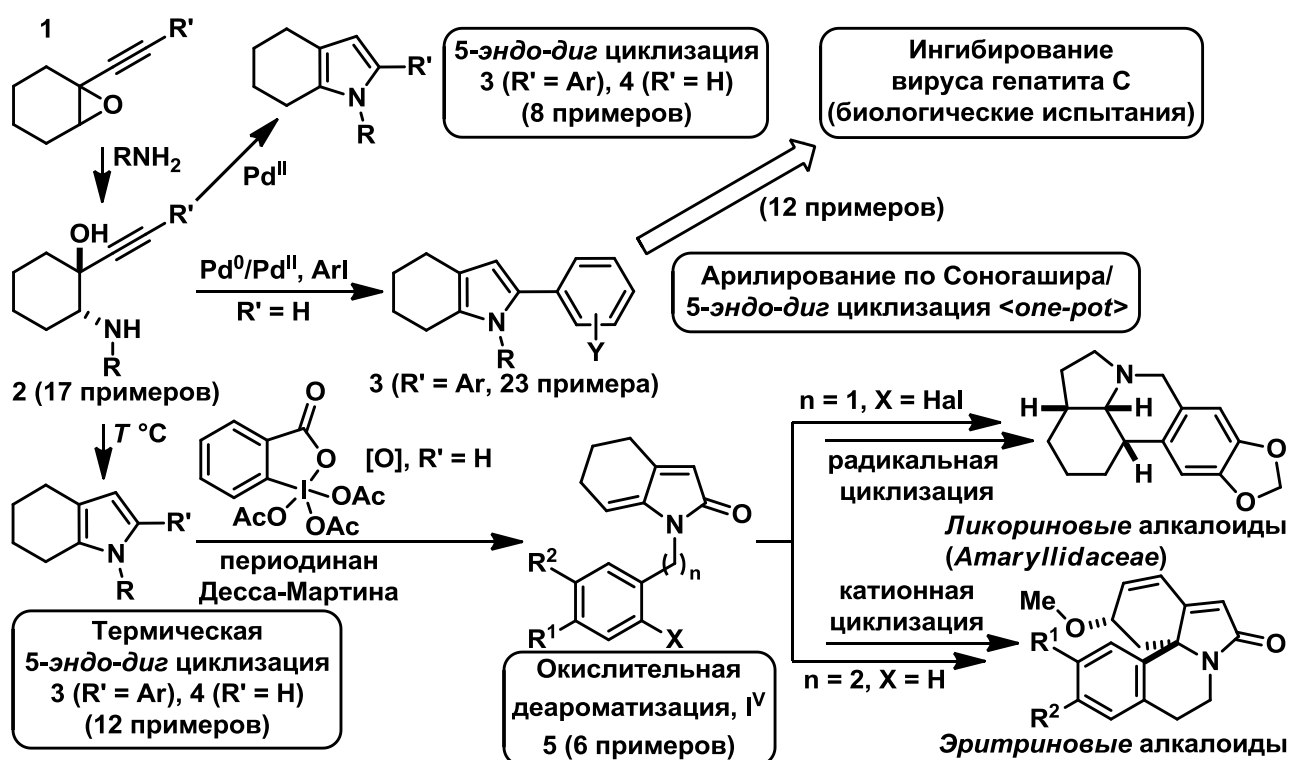
4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индольный мотив представлен в ряде *Stemona* алкалоидов, а также в нескольких вторичных метаболитах, извлечённых из разнообразных природных источников. Масштабные биологические испытания выявили у производных ТГИ противозачаточную, гипогликемическую, противовоспалительную и анальгетическую, нейролептическую, анксиолитическую и противоопухолевую активности. ТГИ выступают в качестве фотохимиотерапевтических или антиаритмических агентов, ингибиторов рецепторных и нерцепторных тирозинкиназ, НАДФН-оксидазы и HSP90, а также могут найти применение в лечении респираторных (антагонисты CRTH2 рецепторов) и нейродегенеративных нарушений: болезни Хантингтона, Паркинсона (HSP70) и Альцгеймера.

Производные ТГИ находят обширное применение не только в области медицинской химии, но и выступают в качестве ценных интермедиатов в синтезе ряда природных объектов и лекарственных препаратов на основе индольного каркаса. ТГИ стали ключевыми субстратами на пути к труднодоступным 4-замещённым индолам, например, предназначенному для борьбы с респираторными нарушениями AZD1981, а также антиаритмическим агентам – (±)-пиндололу и (±)-DPI 201-106. Исходя из ТГИ предшественников были получены такие алкалоиды, как (±)-гониомитин и (±)-квебрахамин, (±)-дуокармицин SA, аркириацианин A, экзигуамины A и B, (±)-6,7-секоагроклавин, меридианин A, псилоцин и псилоцибин, чуангксинмицин, (1*S*,2*R*)-*транс*-2,7-диамино-1-метоксимитозен и 7-метоксиазиридиномитозен, (±)-γ-ликоран. 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы, формируемые конденсацией по Кнорру, использовались в полном синтезе «молекулярных ископаемых» – петропорфиринов.

Совокупность приведённых научно-практических достижений отражает неисчерпаемый потенциал применения производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола в области медицинской и органической химии, обеспечивая актуальность исследований по разработке новых стратегий синтеза и модификации ТГИ, поиску биологических мишеней для полученных соединений.

**Цели работы** состояли в разработке эффективных, гибких и универсальных синтетических методологий, позволяющих получать *N*-замещённые 2-арил-ТГИ с широким диапазоном функциональных групп и обеспечивающих максимальную вариативность структур в последующих биологических испытаниях. Отдельный интерес представлял поиск оптимальных условий синтеза и модификации 2-незамещённых ТГИ, результаты которой приводили бы к 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онам – ключевым унифицированным предшественникам полициклических алкалоидов *Эритринового* и *Ликоринового* типа.

**Научная новизна и практическая значимость работы** вытекают из рассмотренной нами актуальности исследований по расширению области применения производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола в медицинской и органической химии. Основные научные результаты, представленные на **схеме 1**, можно разделить на три равноценных направления: 1) разработку новых стратегий синтеза ТГИ; 2) модификацию 2-незамещённых ТГИ; 3) изучение биологической активности полученных соединений



**Схема 1.** Синтез, модификация и установление биологических свойств производных ТГИ.

В качестве исходных соединений на пути к новым производным ТГИ были выбраны аминопропаргильные спирты **2**, полученные катализируемым кислотой Льюиса нуклеофильным раскрытием алкинилоксиранов **1** первичными аминами различной природы. Было показано, что

в присутствии Pd(II) аминопропаргиловые спирты **2** претерпевают *5-эндо-диг* замыкание с образованием ТГИ **3** и **4**. Для эффективной модификации заместителя при C<sub>(2)</sub> ТГИ была разработана двухстадийная *one-pot* последовательность реакций, основанная на кросс-сочетании аминопропаргиловых спиртов **2** (R' = H) с арил иодидами по Соногашира и Pd-катализируемой *5-эндо-диг* циклизации промежуточных продуктов. Данная методология позволила в мягких условиях синтезировать 2-арил-ТГИ **3** с широким набором функциональных групп при атоме азота и в арильном кольце (амино-, нитро-, карбокси-, циано-, гидрокси-, бром- и др.), а её общий характер и масштабируемость идеально подходили для создания библиотек малых молекул, необходимых для нужд медицинской химии.

Следующий этап настоящей работы был направлен на расширение области применения ТГИ в качестве ценных интермедиатов на пути к сложным природным объектам. Мы предположили, что 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны **5** – ключевые субстраты полного синтеза *Эритриновых* и *Ликориновых* алкалоидов, представляют собой окисленную форму 2-незамещённых ТГИ **4**. Основополагающие моменты, подтвердившие эту гипотезу состояли в:

1) Разработке беспрецедентного альтернативного синтеза ТГИ **4** термической *5-эндо-диг* циклизацией в отсутствие катализаторов и растворителей (12 примеров). Строгое доказательство *metal-free* природы превращения осуществляли методом ИСП-МС. Выходы полученных ТГИ не уступали Pd(II)-замыканию. Экспериментальная простота постановки и проведения предложенной реакции дополнялась её «зелёным» характером.

2) Реализации двухстадийной *one-pot* последовательности реакций, основанной на термической *metal-free* циклизации аминопропаргиловых спиртов **2** и окислительной деароматизации промежуточных ТГИ **4** под действием периодина (реагента) Десса–Мартина (ПДМ). Получение 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов **5** (7 примеров) завершило формальный полный синтез целой плеяды *Эритриновых* и *Ликориновых* алкалоидов.

3) Проведении тщательной оптимизации экспериментальной последовательности, завершившей формальный полный синтез нетипичных *эритринанов*, позволило нам разработать кратчайший способ получения (±)-кокколина и (±)-коккувина в 7 и 8 стадий соответственно.

Наконец, в ходе совместной работы с группой исследователей из России, Италии и США был осуществлён поиск ингибиторов вируса гепатита С, обнаруживший среди синтезированных 2-арил-ТГИ **3** соединения, обладающие микромолярной активностью. Идентификация нового ТГИ хемотипа, проявляющего противовирусные свойства, носит уникальный характер и открывает широкие перспективы для проведения дальнейших медхимических экспериментов.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

- Разработка эффективных *one-pot* синтетических методологий в целях получения функционально разнообразных *N*-замещённых 2-арил-ТГИ.

- Поиск оптимальных условий синтеза лабильных 2-незамещённых ТГИ и проверка возможности их модификации до 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онон.
- Реализация *one-pot* двухстадийной процедуры, основанной на термической *metal-free* циклизации аминопропаргиловых спиртов и последующем ПДМ-окислении промежуточных 2-незамещённых ТГИ до 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онон – ключевых унифицированных интермедиатов полного синтеза алкалоидов *Эритринового* и *Ликоринового* типов. Осуществление формального полного синтеза нетипичных *эритринон*ов – (±)-кокколинон и (±)-коккувинунон.
- Изучение биологической активности ранее сформированной репрезентативной библиотеки *N*-замещённых 2-арил-ТГИ на возможность ингибирования вируса гепатита С.

**Личный вклад автора** состоял в подборе и анализе литературных данных в области синтеза, модификации и биологической активности производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, постановке промежуточных задач, проведении синтетических экспериментов, подготовке синтезированных соединений к исследованиям физико-химическими методами анализа и биологическим испытаниям, обработке, анализе и интерпретации полученных результатов, формировании на их основе материалов к публикации в научных журналах и представлении ключевых моментов работы на конференциях.

**Публикации и апробация работы.** По материалам диссертационной работы опубликовано 19 печатных работ, среди которых 8 статей в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых виртуальными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ, а также 11 тезисов докладов на международных и национальных научных конференциях.

**Структура и объём диссертации.** Диссертационная работа изложена на 251 странице машинописного текста и состоит из 6 разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 1022 наименования.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Согласно поставленным **целям работы** наши усилия были в равной степени сосредоточены на трёх ключевых направлениях:

- 1) разработке оригинальных стратегических подходов к синтезу ТГИ **3** и **4**;
- 2) модификации 2-незамещённых ТГИ **4** и дальнейшем использовании их окисленных производных – 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онон **5**, в области полного синтеза алкалоидов;
- 3) изучении биологической активности библиотеки соединений на основе 2-арил-ТГИ **3**.

## 1. Разработка оригинальных стратегий синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов

Далее будут рассмотрены ключевые шаги на пути к разработке эффективной, максимально гибкой и универсальной методологии создания библиотек *N*-замещённых 2-арил-ТГИ **3** с широким диапазоном функциональных групп для обеспечения требуемого уровня структурного разнообразия в последующих биологических испытаниях (раздел 3).

### 1.1. Первичные исследования 5-эндо-диг циклизации аминопропаргильных спиртов

В ходе исследований, посвящённых получению октагидроциклогепта[*b*]пиррол-4*H*-онов, нашей группой были сделаны два интересных наблюдения, послуживших отправной точкой в разработке оригинальных стратегий синтеза производных ТГИ (схема 2, реакции **A** и **B**).

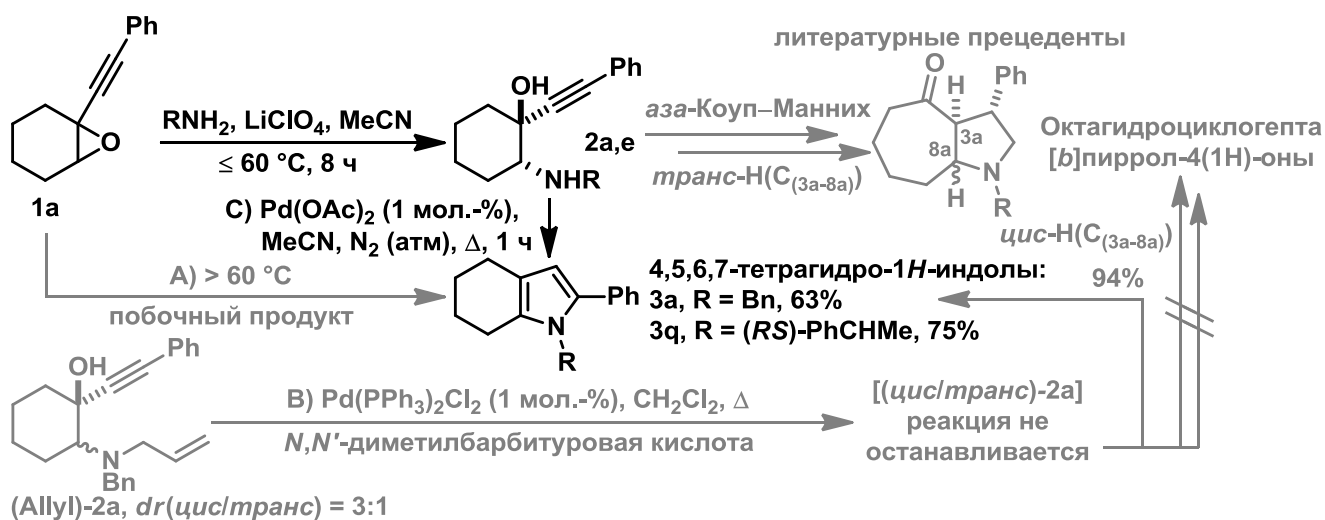


Схема 2. 5-эндо-диг циклизация в рамках побочных процессов.

В первую очередь, катализируемая перхлоратом лития реакция нуклеофильного раскрытия алкинилоксиранов **1** первичными аминами протекала согласно S<sub>N</sub>2-механизму и отличалась высокой региоселективностью и *транс*-стереоселективностью. Несоблюдение температурного режима проведения процесса приводило к образованию следовых количеств побочного ТГИ **3a** (схема 2A). Второе наблюдение было сделано на стадии удаления аллильной защиты с диастереомерной смеси аминопропаргильных спиртов (Allyl)-2a. Продукт (*цис/транс*)-2a, в условиях реакции претерпевал дальнейшее замыкание в ТГИ **3a** (схема 2B). Принимая во внимание вышеперечисленные прецеденты, мы сосредоточились на разработке Pd(II)-катализируемой 5-эндо-диг циклизации аминопропаргильных спиртов (схема 2C). Оптимальные условия получения ТГИ **3a,b** и **4a,b** представлены на схеме 3. Недостаток данного метода заключается в том, что модификация ароматической функции в C<sub>(2)</sub>-положении в каждом случае требует отдельного многостадийного синтеза лабильных исходных арилированных алкинилоксиранов **1**.

В целях эффективного варьирования арильного заместителя были предложены две альтернативных стратегии, подразумевающих введение арильной функции кросс-сочетанием

по Соногашира исходя из алкинилоксирана **1b** или на стадии терминальных алкинил аминциклогексанолов **2b**. Финальный этап основывался на применении отработанной ранее Pd(II)-катализируемой 5-эндо-диг циклизации (схема 3).

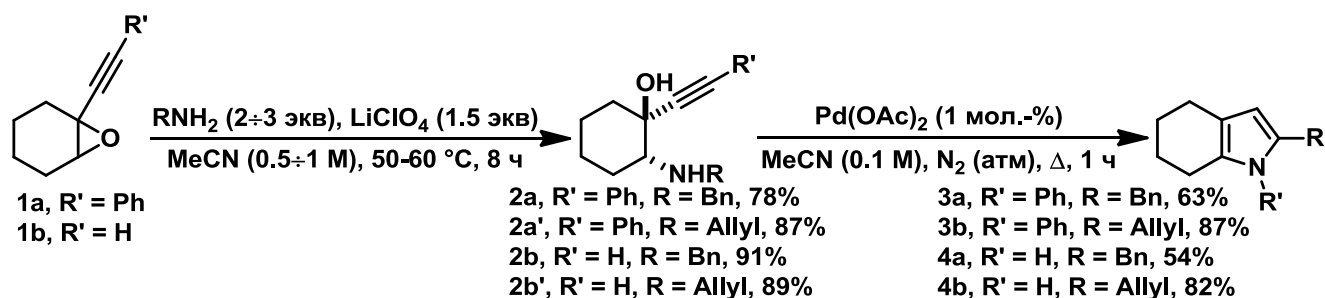


Схема 3. Разработка Pd(II)-катализируемой 5-эндо-диг циклизации.

## 1.2. Реакция Соногашира в синтезе арилированных алкинилоксиранов

Учитывая литературные прецеденты, мы решили осуществить кросс-сочетание эпоксида **1b** с фенил иодидом в аналогичных применяемым в полном синтезе каротиниодов условиях (схема 4). Однако нам удалось выделить требуемый эпоксид **1a** в совокупности с хроматографически неотделимыми примесями лишь с выходом 22% против усреднённых 80% в случае полиеновых природных соединений. Варьирование любых параметров протекания процесса не позволило улучшить выход и чистоту целевого **1a**.

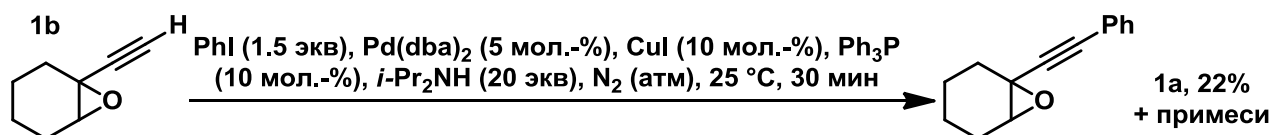


Схема 4. Реакция Соногашира в синтезе арилированных алкинилоксиранов.

## 1.3. Реакция Соногашира в синтезе арилированных аминпропаргиловых спиртов

Невозможность оптимизации условий проведения кросс-сочетания по Соногашира, связанная с повышенной лабильностью алкинилоксиранов **1**, заставила нас обратиться к альтернативной стратегии, согласно которой исходными субстратами на пути к 2-арил-ТГИ **3** могут выступать более стабильные терминальные аминпропаргиловые спирты **2**.

Альтернативным подходом к синтезу 2-арил-ТГИ может служить реакция Соногашира с использованием аминпропаргилового спирта **2b** (схема 5A). В ходе кросс-сочетания была выделена хроматографически неразделимая смесь продуктов. Сопоставление с полученными ранее аналитическими данными (схема 3) показало присутствие арилированного аминпропаргилового спирта **2a**, ТГИ **3a** и **4a**. Варьирование катализаторов, растворителей и оснований не позволило существенно повысить селективность процесса.

Для предотвращения побочной циклизации исходного аминпропаргилового спирта **2b** мы ввели к атому азота аллильную защитную группу (схема 5B). Тем не менее выход целевого арилированного (Allyl)-**2a** в рамках кросс-сочетания по Соногашира был невысоким. Наилучшего результата удаления защиты с (Allyl)-**2a** удалось достичь при использовании



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  в кипящем  $\text{MeCN}$ . Выход *one-pot* процедуры практически совпадал с выходом *5-эндо-диг* циклизации незащищённого **2a** (схема 3), что свидетельствует о высокой, близкой к количественной эффективности стадии деаллилирования.

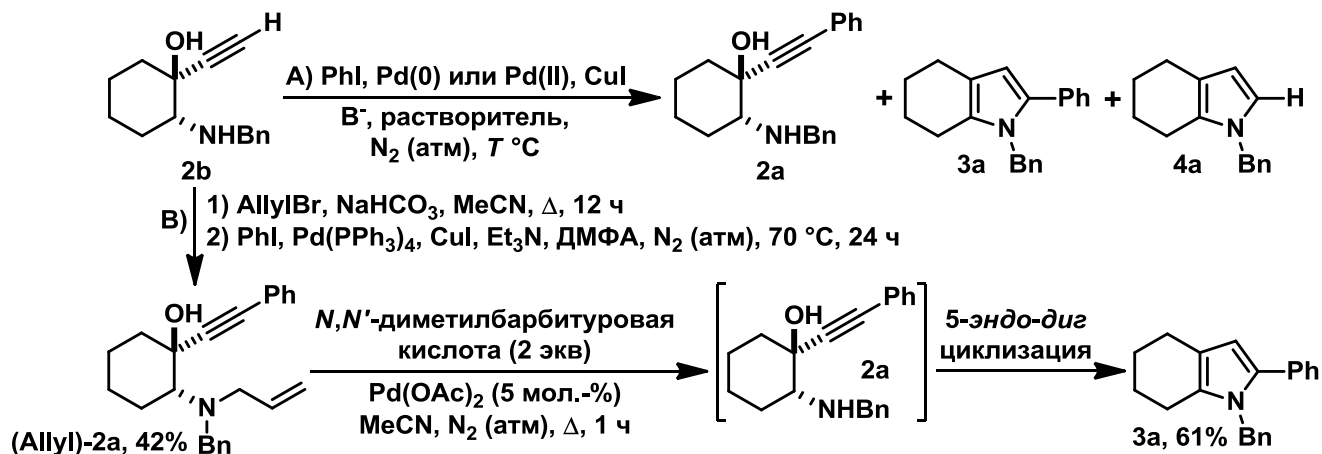


Схема 5. А) Реакция Соногашира в синтезе арилированных аминокпропаргиловых спиртов;  
В) Стратегия синтеза 2-арил-ТГИ с применением защитных групп

Итоги промежуточного этапа нашей работы показали несостоятельность стратегии с применением защитных групп. Помимо увеличения количества синтетических операций, кросс-сочетание **(Allyl)-2a** по Соногашира обладало низкой эффективностью. Выходы ТГИ **3a** на стадии удаления аллильной функции были чувствительны даже к минимальным изменениям реакционных параметров, что существенно ухудшало воспроизводимость результатов.

#### 1.4. *One-pot* последовательность реакций кросс-сочетания по Соногашира и палладий-катализируемой *5-эндо-диг* циклизации в синтезе 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолов

Низкая продуктивность стратегии защитных групп заставила нас пересмотреть результаты первоначального подхода (схема 5А). Наличие среди компонентов смеси ТГИ **3a** свидетельствует о протекании двух Pd-катализируемых процессов – арирования по Соногашира и *5-эндо-диг* циклизации, в рамках единой последовательности реакций. Модельные исследования подтолкнули нас к разработке *one-pot* методологии синтеза 2-арил-ТГИ **3**. В качестве источника нульвалентного палладия был использован  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , тогда как диэтиламин выступал в роли мягкого основания и низкокипящего растворителя. По прошествии 10 ч перемешивания **2b** при комнатной температуре и в инертной атмосфере ТСХ контроль показал полное исчезновение **2b**. Тщательный анализ данных <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии неочищенной реакционной смеси после удаления растворителя выявил содержание аминокпропаргилового спирта **2a** и ТГИ **3a** в молярном соотношении ~ 1:1, а также примесные количества 2-незамещённого ТГИ **4a** (< 5 мол.-%). Повторное изучение неочищенной реакционной смеси на следующий день обнаружило ТГИ **3a** в качестве ключевого компонента. Неожиданную конверсию можно объяснить кратковременным увеличением температуры

реакционной среды при удалении растворителя и продолжительным хранением промежуточного продукта **2a** в присутствии возросших концентраций переходных металлов.

Основываясь на установленных закономерностях, мы предположили, что проведение сопутствующей кросс-сочетанию 5-эндо-диг циклизации при повышенной температуре должно приводить к желаемому продукту в *one-pot* режиме. Усовершенствованная методология предполагала перемешивание реакционной смеси без нагрева в течение 10 ч до исчезновения исходного аминопропаргилового спирта **2b**, а затем её выдерживание при температуре кипения диэтиламина (~ 55 °C) в течение 8 ч. В результате разработанной *one-pot* процедуры ТГИ **3a** был выделен после хроматографической очистки с выходом 75%. При замене Et<sub>2</sub>NH на пирролидин в качестве основного продукта был получен аминопропаргиловый спирт **2a**.

Опираясь на вышеизложенные модельные исследования, мы предложили три подхода к синтезу производных ТГИ (схема 6). **Метод А:** *one-pot* синтетическая последовательность реакций кросс-сочетания терминальных аминопропаргиловых спиртов **2b,b'** и **2c-h** с арилиодидами по Соногашира и палладий-катализируемой 5-эндо-диг циклизации промежуточных арилированных аминопропаргиловых спиртов. Данная методология служит ключевым инструментом в создании библиотек *N*-замещённых 2-арил-ТГИ **3a-x** с максимальным уровнем структурного разнообразия. **Метод В:** двухстадийная синтетическая последовательность, подразумевающая выделение промежуточных арилированных аминопропаргиловых спиртов **2a,a',i** и их дальнейшую Pd(II)-катализируемую 5-эндо-диг циклизацию согласно **Методу С**. Данная методология применяется в случае образования значительных количеств побочных хроматографически неотделимых ТГИ **4a** или **4b** при проведении реакции согласно **Методу А**. В результате были получены 2-арил-ТГИ **3a,b,i**. **Метод С:** Pd(II)-катализируемая 5-эндо-диг циклизация аминопропаргиловых спиртов **2a,b,i** и **2a',b'**, завершающаяся образованием ТГИ **3a,b,i** и **4a,b** соответственно.

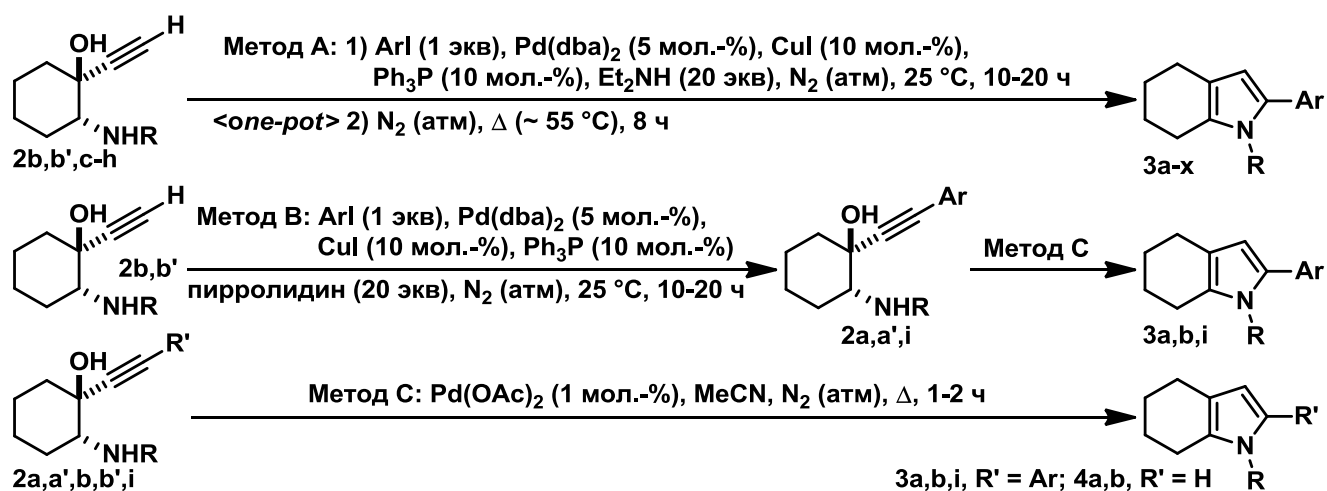
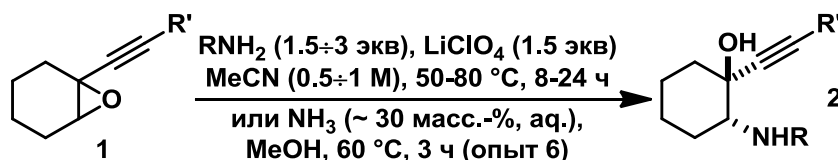


Схема 6. Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолов **3a-x** и **4a,b** согласно **Методам А–С**.

Исходные аминопропаргиловые спирты **2a-h,a',b'**, необходимые для формирования 2-арил-ТГИ **3a-x** согласно **Методам А–С** (таблица 1, опыты 1-5, 7-10), были получены LiClO<sub>4</sub>-катализируемым нуклеофильным раскрытием алкинилоксиранов **1a-c**. В случае *N*-незамещённого **2d** реакция проводилась в аммиачной среде (таблица 1, опыт 6). Кросс-сочетание **2b** по Соногашира (**Метод В**) приводило к аминопропаргиловому спирту **2i** (таблица 2, опыт 11; таблица 3, опыт 9). Остальные соединения **2j-o** (таблица 2, опыты 12-17) были задействованы позднее в синтезе 2-незамещённых ТГИ **4a-j** **Методом D** (раздел 2, таблица 4).

**Таблица 1.** Общая методика (**ОМ I**) получения исходных аминопропаргиловых спиртов **2**, применяемых в синтезе 2-арил-ТГИ **3** и 2-незамещённых ТГИ **4** согласно **Методам А–D**.



Опыт	Эпоксид <b>1</b> , R'	Первичный амин (RNH <sub>2</sub> ), R	Аминопропаргиловый спирт <b>2</b>	Выход, %
1	<b>1a</b> , Ph	Bn	<b>2a</b>	78
2	<b>1a</b> , Ph	Allyl	<b>2a'</b>	87
3	<b>1b</b> , H	Bn	<b>2b</b>	91
4	<b>1b</b> , H	Allyl	<b>2b'</b>	89
5	<b>1b</b> , H	(4-F)-Ph	<b>2c</b>	76
6	<b>1b</b> , H	H	<b>2d</b>	63
7	<b>1b</b> , H	Me(CH)Ph ( <i>S/RS</i> )	<b>2e</b> (смесь 2/4 диастереомеров)	83
8	<b>1b</b> , H	Me(CH)CO <sub>2</sub> Et ( <i>S/RS</i> )	<b>2f</b> (смесь 2/4 диастереомеров)	47
9	<b>1b</b> , H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	<b>2g</b>	71
10	<b>1b</b> , H	Me(CH)CONH <sub>2</sub> ( <i>RS</i> )	<b>2h</b> (смесь 4 диастереомеров)	38
11	Кросс-сочетание по Соногашира согласно <b>Методу В</b> (см. таблицу 3, опыт 9)			
		Аминопропаргиловый спирт <b>2b</b> (опыт 3)	<b>2i</b>	82
12	<b>1c</b> , SiMe <sub>3</sub>	Bn	<b>2j</b>	83
13	<b>1b</b> , H	(3,4-(MeO) <sub>2</sub> )-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2k</b>	78
14	<b>1b</b> , H	(4-MeO)-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2l</b>	81
15	<b>1b</b> , H	(3,4-OCH <sub>2</sub> O)-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2m</b>	86
16	<b>1b</b> , H	(6-Br-(3,4-OCH <sub>2</sub> O))-PhCH <sub>2</sub>	<b>2n</b>	56
17	<b>1b</b> , H	(2-I-4,5-(MeO) <sub>2</sub> )-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2o</b>	40

Ниже в **таблице 2** приведены выходы 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3a-x**, полученных согласно **Методам А–С** (схема 6). Для обеспечения максимального разнообразия синтезируемых соединений было решено варьировать арильный заместитель в C<sub>(2)</sub>-положении на примере модельного аминопропаргилового спирта **2b** (таблица 1, опыт 3). В случае наиболее электрооакцепторного 4-нитро-иодбензола выход ТГИ **3c** был выше средних значений (93%, таблица 2, опыт 3). С другой стороны, анализ данных показал, что выходы ТГИ опосредованно зависят от электронной природы функциональных групп в арилиодидах

(опыты 3-14), поскольку обладающие донорными заместителями соединения были получены с сопоставимо высокой эффективностью (опыты 6-8).

**Таблица 2.** Синтез 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3а-х** согласно **Методам А–С**.

Опыт	Аминопропаргиловый спирт <b>2, R</b>	Ar (ArI)	2-Арил-ТГИ <b>3</b>	Метод получения: выход, %
1	<b>2b</b> , Bn	Ph	<b>3a</b>	A: 75 C <sup>1</sup> : 63; (B + C): 57
2	<b>2b'</b> , Allyl	Ph	<b>3b</b>	A <sup>2</sup> : 75 (+ 20 мол.-% <b>4b</b> ) B <sup>3</sup> : 73; C <sup>1</sup> : 87
3	<b>2b</b> , Bn	(4-NO <sub>2</sub> )-Ph	<b>3c</b>	A: 93
4	<b>2b</b> , Bn	(3-CO <sub>2</sub> H-5-CO <sub>2</sub> Me)-Ph	<b>3d</b>	A: 78 (7) <sup>4</sup>
5	<b>2b</b> , Bn	3-пиридил	<b>3e</b>	A: 78
6	<b>2b</b> , Bn	(3,4-OCH <sub>2</sub> O)-Ph	<b>3f</b>	A: 75
7	<b>2b</b> , Bn	(4-MeO)-Ph	<b>3g</b>	A: 85 <sup>5</sup>
8	<b>2b</b> , Bn	(4-NH <sub>2</sub> )-Ph	<b>3h</b>	A: 77
9	<b>2b</b> , Bn	(2-CF <sub>3</sub> )-Ph	<b>3i</b>	A <sup>2</sup> : 74 (+ 20 мол.-% <b>4a</b> ) (B + C): 49
10	<b>2b</b> , Bn	(2-CN)-Ph	<b>3j</b>	A: 59
11	<b>2b</b> , Bn	(2-MeO)-Ph	<b>3k</b>	A: 72
12	<b>2b</b> , Bn	(2-OH)-Ph	<b>3l</b>	A: 40 <sup>5</sup>
13	<b>2b</b> , Bn	(2-Br)-Ph	<b>3m</b>	A <sup>2</sup> : 34 (+ < 5 мол.-% <b>4a</b> )
14	<b>2b</b> , Bn	(2,4,6-Me <sub>3</sub> )-Ph	<b>3n</b>	A <sup>2</sup> : 0 ( <b>3n/4a</b> 1/2 масс.)
15	<b>2c</b> , (4-F)-Ph	Ph	<b>3o</b>	A: 92
16	<b>2d</b> , H	Ph	<b>3p</b>	A: 17
17	<b>2e</b> , Me(CH)Ph	Ph	<b>3q</b>	A: 91 ( <i>S</i> , <i>ee</i> = 99%)
18	<b>2e</b> , Me(CH)Ph	(4-NO <sub>2</sub> )-Ph	<b>3r</b>	A: 89 ( <i>S</i> , <i>ee</i> = 99%)
19	<b>2e</b> , Me(CH)Ph	(3,4-OCH <sub>2</sub> O)-Ph	<b>3s</b>	A: 88 ( <i>S</i> , <i>ee</i> = 99%)
20	<b>2f</b> , Me(CH)CO <sub>2</sub> Et	Ph	<b>3t</b>	A: 83 ( <i>S</i> , <i>ee</i> = 50%)
21	<b>2f</b> , Me(CH)CO <sub>2</sub> Et	(4-NO <sub>2</sub> )-Ph	<b>3u</b>	A: 71 ( <i>S</i> , <i>ee</i> = 32%)
22	<b>2f</b> , Me(CH)CO <sub>2</sub> Et	(3,4-OCH <sub>2</sub> O)-Ph	<b>3v</b>	A: 89 ( <i>S</i> , <i>ee</i> = 57%)
23	<b>2g</b> , CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Ph	<b>3w</b>	A: 76
24	<b>2h</b> , Me(CH)CONH <sub>2</sub>	Ph	<b>3x</b>	A: 65

<sup>1</sup> Для циклизации согласно **Методу С** в качестве исходных соединений были использованы аминопропаргиловые спирты **2a** (опыт 1), **2a'** (опыт 2) и **2i** (опыт 9). <sup>2</sup> Целевой 2-арил-ТГИ **3** был получен в виде смеси с соответствующим хроматографически неотделимым ТГИ **4** (мол.-% согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР анализа). <sup>3</sup> При проведении реакции согласно **Методу В** арилированный аминопропаргиловый спирт **2a'** не может быть выделен, поскольку его 5-эндо-диг циклизация протекает даже при комнатной температуре с образованием ТГИ **3b**. <sup>4</sup> Выход в скобках соответствует аналитически чистому образцу, полученному кристаллизацией хроматографически выделенного **3d**. <sup>5</sup> Требовалась вакуумная отгонка избыточного арилиодида.

Стерические факторы обладали существенным влиянием на синтетический результат: выходы *пара*- и *мета*- замещённых 2-арил-ТГИ **3c-h** превышали 70% (опыты 3-8), тогда как для *орто*- **3i-n** в среднем составляли 40-50% (опыты 9-14).

ТГИ **3i**, полученный **Методом А**, содержал ~ 20 мол.-% хроматографически неотделимого 2-незамещённого **4b** (опыт 9). Предложенная ранее двухстадийная методология (**Методы В + С, схема 6**) предоставила требуемый ТГИ **3i** в индивидуальной форме (**Метод С**, 60%; **В + С**, 49%). Суммарная эффективность комбинированного подхода была сопоставима с результатами синтеза *орто*- замещённых 2-арил-ТГИ согласно *one-pot* процедуре (**Метод А**).

Более высокий выход, соизмеримый с *пара*- замещёнными субстратами и наблюдаемый в случае ТГИ **3k** (опыт 11), может быть связан с донорной природой *орто*- метоксигруппы, способствующей специфическому комплексообразованию между палладиевым катализатором и соответствующим арильным остатком и, предположительно, ускоряющей стадию восстановительного элиминирования в рамках кросс-сочетания.

Преобладающая скорость окислительного присоединения Pd(0) к арилиодидам, по сравнению с арилбромидами, позволяла получить *орто*- бромзамещённый ТГИ **3m** (опыт 13). Низкий выход продукта, вероятно, связан как со стерическими факторами, так и с протеканием побочных процессов, диктуемых наличием менее активной бромидной функции.

Самым ярким примером превалирующего вклада стерических факторов в результат превращения послужила попытка синтеза ТГИ **3n** (опыт 14), образующегося в виде смеси с преобладанием неотделимого 2-незамещённого **4b**. Более того, в ходе хроматографической очистки была регенирована большая часть непрореагировавшего исходного иодомезителена.

Далее было решено сосредоточиться на обогащении круга заместителей при атоме азота. В качестве исходных соединений были выбраны аминопропаргиловые спирты **2b',c-h** (**таблица 1**, опыты 2, 5-10). Иодбензол был использован как модельный арилиодид, природа пространственно-электронных факторов которого оказывала наименьшее влияние на результат реакции кросс-сочетания по Соногашира. Так, были синтезированы целевые 2-фенил-ТГИ **3b,o-q,t,w,x** (**Метод А, таблица 2**, опыты 2, 15-17, 20, 23, 24).

Интерпретация результатов работы по обогащению круга заместителей при атоме азота показала, что аминопропаргиловые спирты **2b,b',c,e-h**, содержащие алкильные и арильные функции или снабжённые остатками производных аминокислот, в рамках **Метода А** проявляют сопоставимо высокую эффективность, тогда как *N*-незамещённые исходные субстраты на примере **2d** (**таблица 2**, опыт 16) приводят к неудовлетворительным выходам.

Финальный этап подразумевал получение оптически активных ТГИ **3q-v** с хиральным заместителем при атоме азота (**Метод А, таблица 2**, опыты 17-22). В качестве исходных субстратов выступали аминопропаргиловые спирты **2e,f** (**таблица 1**, опыты 7 и 8), выделенные

в виде эквимольной смеси 2 диастереомеров (4 диастереомеров при использовании рацемических первичных аминов). Выбор каплинг-партнёров для кросс-сочетания базировался на перспективных с синтетической точки зрения арилиодидах (**таблица 2**, опыты 1, 3 и 6), содержащих репрезентативные по своей электронной природе функции. Образование 2-арил-ТГИ **3q-v** происходило с высокими выходами. Анализ *ee*, осуществлённый методом ВЭЖХ/МС с применением хиральной неподвижной фазы, при сопоставлении с соответствующими рацемическими образцами показал, что эпимеризация наблюдается только в случае ТГИ **3t-v**, снабжённых аланиновым остатком (опыты 20-22), тогда как производные (*S*)-(1-фенил)этиламина **3q-s** формируются в оптически чистом виде (опыты 17-19).

Контрольный эксперимент с участием энантиомерно чистого алкинилоксирана (+)-**1b** показал, что эрозия стереохимической информации протекает на обеих стадиях синтетической последовательности. В случае нуклеофильного раскрытия эпимеризация сводилась к минимуму, тогда как в рамках *one-pot* **Метода А** (на примере ТГИ **3u**, **таблица 2**, опыт 21) побочные процессы обеспечивали схожие результаты как для диастереомерной смеси **2f**, так и для индивидуального энантиомера (+)-**2f**, что делало разработанную методологию непригодной для получения энантиомерно чистых производных ТГИ с  $\alpha$ -аминокислотным фрагментом.

Итоги первого этапа наших исследований состояли в успешной адаптации побочного внутримолекулярного гидроаминирования (**схема 1А, В**) и создании на его основе стратегии получения ТГИ **3** и **4** посредством Pd(II)-катализируемой 5-эндо-диг циклизации (8 примеров, **Метод С: схемы 3, 6 и таблица 2**). Ключевая методология (**Метода А: схема 6, таблица 2**, > 20 примеров) обеспечила наиболее эффективное варьирование арильной функции в рамках двухстадийной *one-pot* последовательности реакций кросс-сочетания терминальных аминопропаргиловых спиртов **2** с арил иодидами по Соногашира и Pd-катализируемой 5-эндо-диг циклизации промежуточных продуктов. Мягкость условий протекания процесса гарантирует высокий уровень толерантности к широкому кругу заместителей при атоме азота и в арильном остатке, а масштабируемость превращения в граммовом диапазоне делает его незаменимым инструментом синтеза целых серий структурно разнообразных 2-арил-ТГИ **3** для последующих биологических испытаний (**раздел 3**).

## **2. Расширение области применения 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолов как ценных интермедиатов в синтезе Эритриновых и Ликориновых алкалоидов**

В рамках второго направления наших исследований была выдвинута гипотеза о том, что 5,6-дигидро-1H-индол-2(4H)-оны **5** – ключевые интермедиаты на пути к алкалоидам Эритринового и Ликоринового типов, могут рассматриваться в качестве окисленных форм 2-незамещённых ТГИ **4** (**схема 1**).

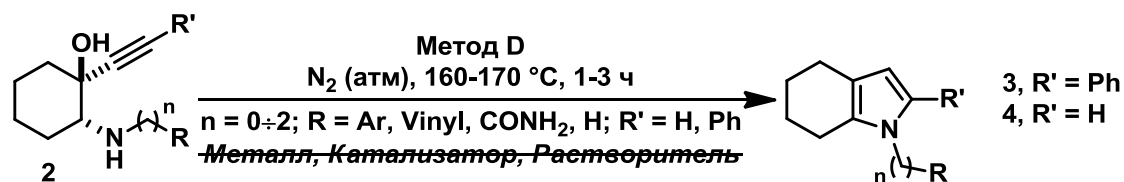
## 2.1. Разработка термической *metal-free* 5-эндо-диг циклизации как альтернативной стратегии синтеза 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы (Метод D)

В предыдущем разделе 1 было показано, что ТГИ могут быть сформированы Pd(II)-катализируемой 5-эндо-диг циклизацией (схемы 3 и 6, таблица 2, Метод С), выходы которой в случае лабильных C<sub>(2)</sub>-незамещённых ТГИ 4 далеки от количественных. Попытки синтеза упомянутых алкалоидов следовало начинать именно с разработки эффективного метода создания исходных ТГИ 4.

Анализ образцов (ТСХ и <sup>1</sup>H ЯМР) аминопропаргилового спирта 2b (таблица 1, опыт 3) после длительного хранения в виде раствора в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и в неразбавленной форме показали присутствие значительных количеств соответствующего ТГИ 4b. Мы задались вопросом подбора условий, существенно уменьшивших бы время протекания реакции и достаточно мягких для обеспечения высоких выходов лабильных ТГИ 4 в препаративном масштабе. Простое нагревание аминопропаргилового спирта 2b в неразбавленном виде в герметизированной стеклянной виае при 140 °С приводило к возникновению конденсата воды на стенках сосуда в течение первых нескольких минут. По прошествии приблизительно 30 мин ТСХ-контроль подтверждал исчезновение исходного 2b. Дальнейшая оптимизация условий реакции выявила необходимость исключения воздуха из реакционной среды. Для достижения максимальной конверсии соединения 2 выдерживали при температуре 160-170 °С от 1 до 3 ч. Результаты термической 5-эндо-диг циклизации согласно разработанному Методу D представлены ниже (таблица 3). Исходные аминопропаргиловые спирты 2 были получены, следуя ранее описанной методологии (таблица 1, опыты 1-6, 9, 12-17).

Анализ представленных в таблице 3 данных показал, что большинство ТГИ было получено в диапазоне от хороших до высоких выходов, которые в случае *N*-бензил-ТГИ 3a и 4a были выше для термической, нежели чем для Pd(II)-катализируемой циклизации (Метод D: таблица 3, опыты 1 и 4 ↔ Метод С: таблица 2, опыт 1 и схема 3 соответственно). Снабжённые аллильным остатком соединения 3b и 4b демонстрировали противоположные результаты (Метод D: таблица 3, опыты 2 и 5 ↔ Метод С: таблица 2, опыт 2 и схема 3 соответственно). Низкая реакционная способность силилированного аминопропаргилового спирта 2j независимо от выбранных условий (опыт 3) была предсказуема и согласовалась с литературными прецедентами для таких субстратов. Неудовлетворительная эффективность превращения, наблюдаемая в ходе 5-эндо-диг замыкания *N*-незамещённого аминопропаргилового спирта 2d (опыт 7), была также ожидаема, учитывая аналогичное поведение 2d в рамках Метода А (таблица 2, опыт 16). Умеренные выходы ТГИ 4i,j (опыты 12 и 13) могут быть связаны с пространственными факторами, диктуемыми орто-галогеновыми функциями в арильном кольце.

**Таблица 3.** Синтез ТГИ **3a,b** и **4a-j** термической *5-эндо-диг* циклизацией согласно **Методу D**.



Опыт	Аминопропаргиловый спирт <b>2</b>	n; R; R'	ТГИ <b>3</b> или <b>4</b>	Выход, % <sup>1</sup>
1	<b>2a</b>	1; Ph; Ph	<b>3a</b>	73 (66)
2	<b>2a'</b>	1; Vinyl; Ph	<b>3b</b>	75 (87)
3 <sup>2</sup>	<b>2j</b>	1; Ph; SiMe <sub>3</sub>	<b>3y</b>	0 (0) <sup>3</sup>
4	<b>2b</b>	1; Ph; H	<b>4a</b>	90 (54)
5	<b>2b'</b>	1; Vinyl; H	<b>4b</b>	77 (82)
6 <sup>4</sup>	<b>2c</b>	0; 4-F-Ph; H	<b>4c</b>	81
7 <sup>5</sup>	<b>2d</b>	0; H; H	<b>4d</b>	26
8	<b>2g</b>	1; CONH <sub>2</sub> ; H	<b>4e</b>	83
9	<b>2k</b>	2; (3,4-(MeO) <sub>2</sub> )-Ph; H	<b>4f</b>	94
10	<b>2l</b>	2; (4-MeO)-Ph; H	<b>4g</b>	88
11	<b>2m</b>	2; (3,4-OCH <sub>2</sub> O)-Ph; H	<b>4h</b>	85
12 <sup>6</sup>	<b>2n</b>	1; (6-Br-(3,4-OCH <sub>2</sub> O))-Ph; H	<b>4i</b>	58
13 <sup>6</sup>	<b>2o</b>	2; (2-I-4,5-(MeO) <sub>2</sub> )-Ph; H	<b>4j</b>	68

<sup>1</sup> Выход продукта после флэш-хроматографической очистки. В скобках приведены выходы ТГИ, полученных согласно Pd(II)-катализируемой циклизации по **Методу С** (таблица 2, опыты 1 и 2; схема 3). <sup>2</sup> > 1 ч, > 200 °С. Выделяют только исходный аминопропаргиловый спирт **2j**. <sup>3</sup> > 1 ч, > 200 °С. В следовых количествах выделяют десилилированный ТГИ **4a**. <sup>4</sup> Время проведения реакции было увеличено до 3 ч при 180 °С. <sup>5</sup> Варьирование параметров реакции не приводило улучшению выхода. <sup>6</sup> Время проведения реакции было увеличено до 2 ч.

Среди важнейших достоинств предложенного «зелёного» процесса следует отметить простоту постановки и проведения эксперимента, протекающего в отсутствии растворителей и катализаторов на основе металлов. Разработанная методология носит общий характер, а перечисленные преимущества делают её приоритетным синтетическим инструментом формирования лабильных 2-незамещённых ТГИ **4**. ИСП-МС анализ (масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой) аликуот, отобранных по завершении реакций, показал, что содержание переходных металлов (Cu, Zn, Ru, Pd, Ag, Pt, Au), способных катализировать *5-эндо-диг* циклизации, было ниже предела обнаружения.

## 2.2. Разработка *one-pot* последовательности реакций термической *5-эндо-диг* циклизации аминопропаргиловых спиртов и окислительной деароматизации промежуточных ТГИ

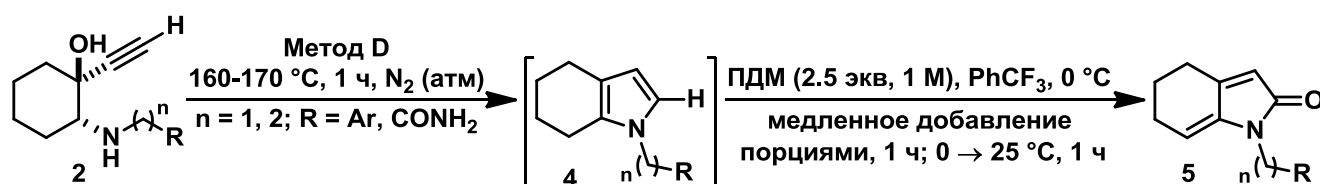
Разработав надёжную методологию получения 2-незамещённых ТГИ **4**, мы задались целью подобрать рациональные условия модификации этих лабильных соединений. Для



минимизации потерь ТГИ **4a** подвергали окислительной деароматизации в *one-pot* режиме без выделения, непосредственно после термической циклизации (**Метод D**: **таблица 3**, опыт 4). Медленное порционное добавление периодинана (реактента) Десса–Мартина (ПДМ) при охлаждении на ледяной бане к промежуточному ТГИ **4a**, растворенному в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , приводило к требуемому 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-ону **5a** (выход 56%).

Адаптация литературных условий окислительной деароматизации выявила, что температуру реакционной среды следует поддерживать в районе 0 °С, поскольку перегрев во время экзотермического процесса влияет на чистоту продукта. Обратный порядок добавления реагентов не сказывался на результате, но был препаративно неудобен. Итоговая концентрация ПДМ должна приближаться к 1 М, т. к. более высокие разбавления сокращают выходы **5a**. Использование хроматографически выделенного ТГИ **4a** было менее эффективно, что можно объяснить присутствием в неочищенном продукте циклизации одного эквивалента воды, способствующего образованию ацетоксиодинан оксида – частично гидролизованного ПДМ, известного высокой окислительной активностью. В качестве оптимального растворителя был выбран трифтортолуол ( $\text{PhCF}_3$ ). Оптимизировав условия осуществления последовательности реакций термической 5-эндо-диг циклизации и окислительной деароматизации, мы сосредоточились на расширении сферы применения двухстадийного превращения (**таблица 4**).

**Таблица 4.** Общая методика (ОМ II)<sup>1</sup> *one-pot* синтеза 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов **5** посредством термической 5-эндо-диг циклизации (**Метод D**), сопровождаемой окислительной деароматизацией промежуточных 2-незамещённых ТГИ **4** под действием ПДМ (см. **схему 1**).



Опыт	Аминопропаргильный спирт <b>2</b>	R' = H: n; R	5,6-дигидро-1 <i>H</i> -индол-2(4 <i>H</i> )-он <b>5</b>	Выход, % <sup>1</sup>
1	<b>2b</b>	1; Ph	<b>5a</b>	68
2	<b>2g</b>	1; CONH <sub>2</sub>	<b>5e</b>	0 <sup>2</sup>
3	<b>2k</b>	2; (3,4-(MeO) <sub>2</sub> )-Ph	<b>5f</b>	79 <sup>3</sup> (20)
4	<b>2l</b>	2; (4-MeO)-Ph	<b>5g</b>	78 <sup>3</sup> (60)
5	<b>2m</b>	2; (3,4-OCH <sub>2</sub> O)-Ph	<b>5h</b>	50
6	<b>2n</b>	1; (6-Br-(3,4-OCH <sub>2</sub> O))-Ph	<b>5i</b>	47 <sup>3</sup> (30)
7	<b>2o</b>	2; (2-I-4,5-(MeO) <sub>2</sub> )-Ph	<b>5j</b>	48

<sup>1</sup> Выходы продуктов приведены на 2 стадии после флэш-хроматографической очистки. В скобках обозначены выходы после перекристаллизации. <sup>2</sup> Для улучшения растворимости промежуточного ТГИ **4e** в рамках ПДМ-окисления применяли систему  $\text{PhCF}_3$  – ДМФА = 5:1.

<sup>3</sup> Приведено среднее арифметическое значение выходов нескольких экспериментов.

Обработка неочищенного ТГИ **4e** ПДМ не приводила к образованию искомого продукта (таблица 4, опыт 2). Вероятно, первичный амид вступал в перегруппировку Гофмана под действием ПДМ даже при 0 °С. Тем не менее окисление других промежуточных 2-незамещённых ТГИ **4** протекало гладко и обеспечивало синтез целевых 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов **5f-j** с хорошими или умеренными выходами (опыты 3-7).

### 2.3. Применение 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов в качестве ключевых интермедиатов полного синтеза *Эритриновых* и *Ликориновых* алкалоидов

Полученные 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны **5** выступали в качестве интермедиатов полного синтеза целой плеяды алкалоидов (схема 7).

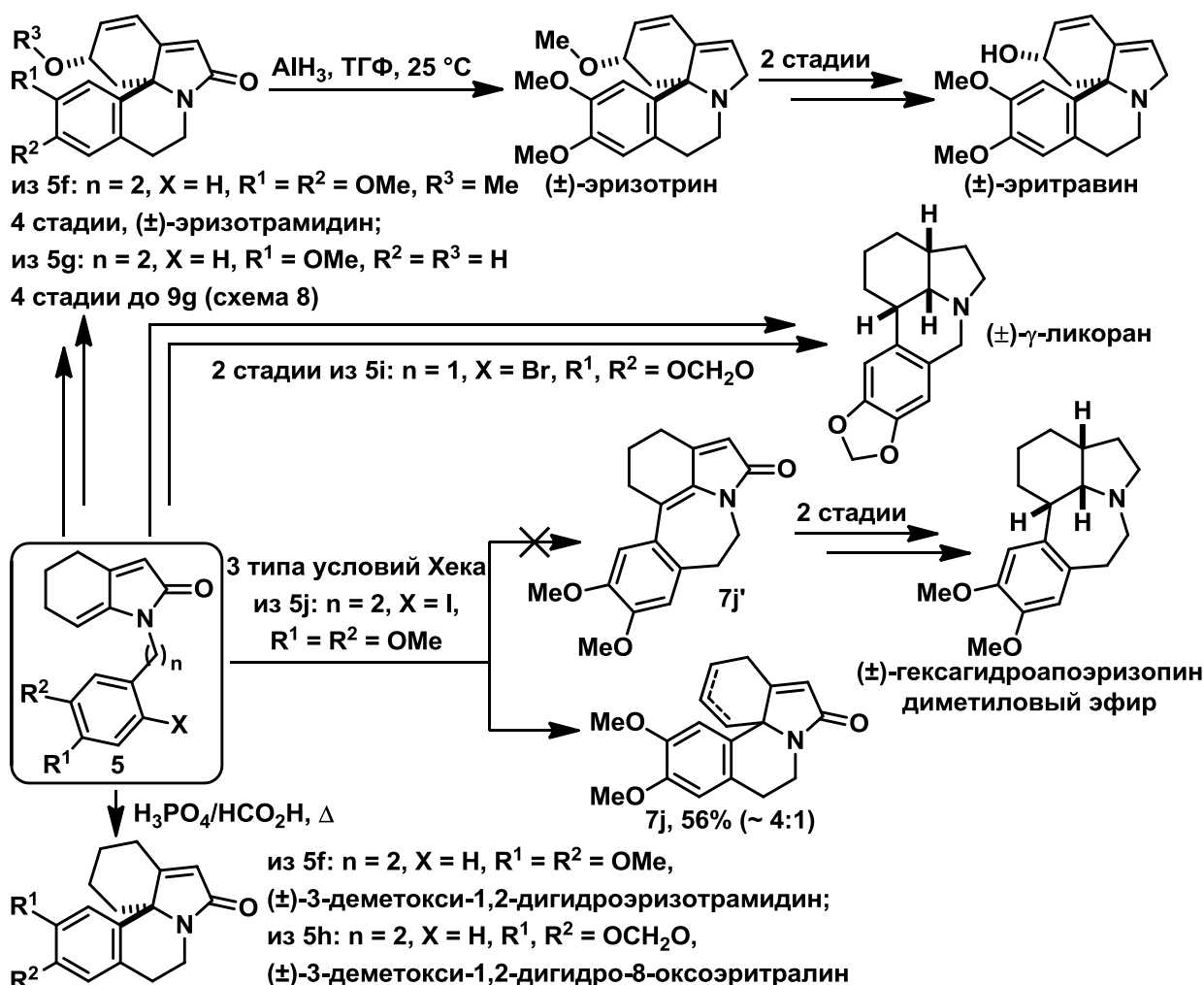


Схема 7. 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны **5** как ключевые унифицированные интермедиаты в полном синтезе тетрациклических алкалоидов *Эритринового* и *Ликоринового* ряда.

Исходя из **5f** и **5h** (таблица 4, опыты 3 и 5) могут быть получены (±)-3-деметокси-1,2-дигидро- эризотрамин/8-оксоэриотралин. Дигидроиндолон **5f** может быть последовательно трансформирован в (±)-эризотрамин, (±)-эризотрин и (±)-эритрамин, тогда как **5i** (опыт 6) выступает ключевым субстратом в создании (±)- $\gamma$ -ликорана. В целях осуществления другого формального полного синтеза диметилового эфира гексагидроапоэризопина, дигидроиндолон

**5j** (опыт 7) подвергли внутримолекулярной безлигандной циклизации по Хеку в условиях Джеффри. Несмотря на варьирование параметров проведения процесса, вместо ожидаемого апоэризопинового скелета **7j'** наблюдалось образование *эритрина* **7j**, извлеченный после хроматографической очистки в виде неразделимой смеси региоизомерных алкенов.

Финальный этап нашей работы был посвящён формальному полному синтезу нетипичных *эритринов* – (±)-кокколина и (±)-коккувинина и, в первую очередь, подразумевал трансформацию дигидроиндолона **5g** (таблица 4, опыт 4) в тетрациклический интермедиат **8g** (схема 8).

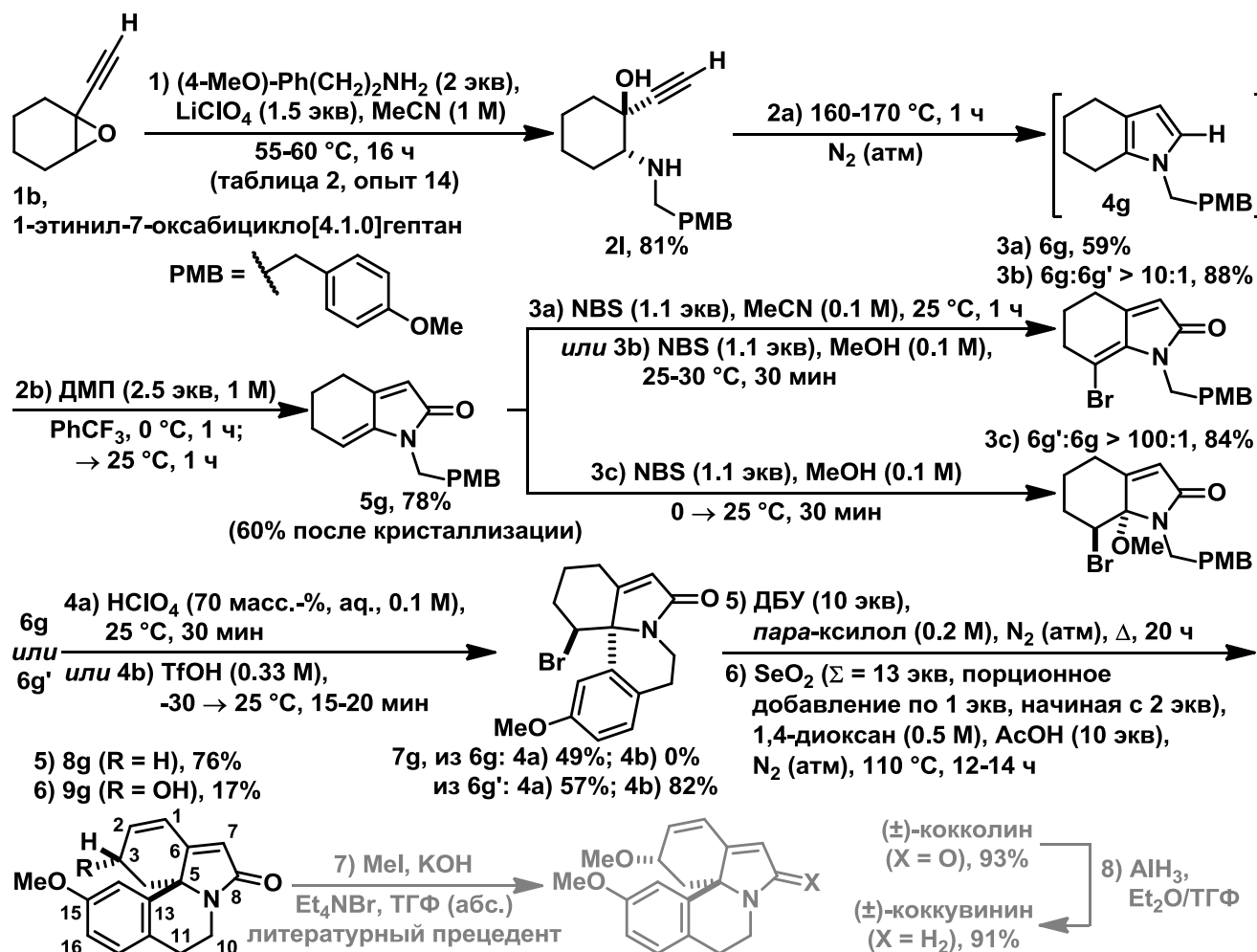


Схема 8. Формальный полный синтез нетипичных *эритринов*.

Бромциклизация в литературных условиях не привела к целевому продукту **7g**. Обширный поиск подходов, обеспечивающих доступ к требуемому субстрату **7g**, выявил возможность осуществления двухстадийной процедуры, согласно которой индолон **5g** превращали в метоксибромид **6g'** или винилбромид **6g**. При этом важное значение имели выбор растворителя, температура проведения процесса и порядок добавления *N*-бромсукцинимид (NBS). Затем оба соединения **6g,g'** были подвергнуты кислотнo-катализируемому воздействию. Наилучший результат был показан в случае **6g'**, циклизация которого в неразбавленной трифторметансульфоновой кислоте (TfOH) протекала в очень мягких условиях, была

масштабируема в граммовом диапазоне и исключала необходимость в дополнительной электронно-донорной направляющей группе. Тетрациклический алкалоидный скелет **7g** согласно литературному методу был легко преобразован в  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ненасыщенный диенамид **8g** посредством ~ 20 ч кипячения в *para*-ксилоле в присутствии ДБУ.

Для завершения формальных полных синтезов нетипичных *эритринанов* следовало осуществить всего лишь одну препаративно сложную и неочевидную стадию – окисление C<sub>(3)</sub>-аллильного положения. Точное воспроизведение литературных условий оказалось непродуктивным в силу длительного времени протекания процесса и низкой степени трансформации диена **8g**. В целях улучшения реакционных параметров мы выполнили обширный поиск условий аллильного окисления (> 70 опытов). Исчерпывающая оптимизация продемонстрировала неэффективность любых альтернативных методологий, поэтому было решено вернуться к применению диоксида селена, но при этом тщательно пересмотреть и усовершенствовать литературные прецеденты. Несколько дальнейших экспериментов определили возможности и ограничения превращения: температура реакционной среды не должна значительно превышать 100 °С, тогда как скорость окисления возрастала пропорционально увеличению концентрации **8g**.

Оптимальные параметры аллильного окисления подразумевали осуществление превращения в 1,4-диоксане в герметичной стеклянной вialsе в атмосфере азота при 0.5 М концентрации диена **8g** и 110 °С. Максимальная конверсия (~ 88%) была получена по прошествии 12 ч порционного добавления SeO<sub>2</sub> (1 экв/ч, начиная с 2 экв). После флэш-хроматографической очистки продукт **9g** был выделен с выходом 17% (**схема 8**). Спектральные характеристики **9g** соотносились с литературными данными, однако авторы не указали некоторые сигналы в алифатической области <sup>1</sup>H ЯМР (<sup>13</sup>C ЯМР анализ полностью отсутствовал). Таким образом, формальный полный синтез (±)-кокколина и (±)-коккувинина был завершён в 7 и 8 стадий соответственно исходя из коммерческих соединений. Разработка метода трансформации **5g** → **9g** послужило недостающим звеном, обеспечившим быстрый доступ к этим нетипичным *эритринанам*.

### **3. Биологические испытания 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, направленные на поиск противовирусной активности**

Завершающим этапом наших исследований стало выявление соединений, обладающих перспективной противовирусной активностью. В сотрудничестве с учёными из США и Италии был проведён скрининг библиотеки синтезированных нами малых молекул, производных 2-арил-ТГИ **3**, полученных согласно *one-pot* Методу А (**таблица 2**, опыты 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, 15, 20, 23, 24), на предмет ингибирования вируса гепатита С. Биологические испытания были

выполнены на базе Ратгерского университета (Нью-Джерси, США), Университета Висконсин–Милуоки (Висконсин, США) и Университета Перуджи (Италия).

На первом этапе биологических испытаний отобранные 2-арил-ТГИ **3** тестировали на предмет ингибирования репликонов вируса гепатита С (ВГС) – Huh7/Rep-Feo1b и Huh7.5-FGR-JC1-Rluc2A. В их состав входили автономно реплицирующиеся РНК генотипов 1b и 2a, сочленённые, соответственно, с репортёрными генами люцифераз светлячков и *Renilla*, показатели активности которых служили мерой репликации РНК ВГС. Предварительный скрининг, проведённый при 50 мкМ концентрации показал, что большая часть ТГИ **3** (9 из 12 для 1b; 11 из 12 для 2a) понижала содержание репликонов любого генотипа ВГС в клетках более чем на 60% ( $I > 60\%$ ; I, ингибирование репликонов ВГС при 50 мкМ). Такие соединения были подвергнуты (**таблица 5**): исследованиям зависимости «доза – эффект» ( $EC_{50}$ , полумаксимальная эффективная концентрация, мкМ), анализу цитотоксичности ( $CC_{50}$ , 50%-ная цитотоксическая концентрация, мкМ) и оценке терапевтического потенциала ( $SI = CC_{50}/EC_{50}$ , индекс селективности). В случае токсичного соединения **3e** (БИ 4) значение  $EC_{50}$  не определяли.

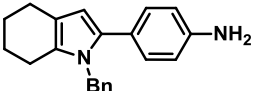
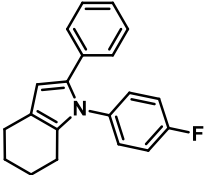
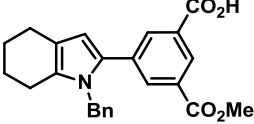
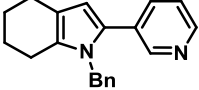
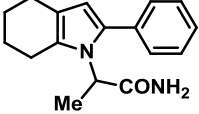
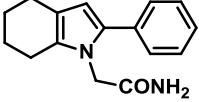

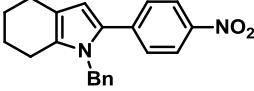
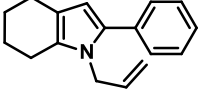
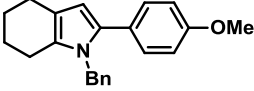
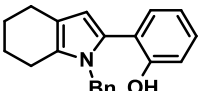
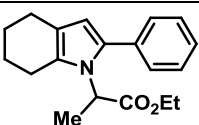
2-Арил-*N*-бензильные-ТГИ **3a,c,g** продемонстрировали наибольшую активность в ингибировании обоих генотипов ВГС (БИ 7, 8, 10) и оптимальные значения SI в интервалах 10÷13 (1b) и 27÷32 (2a). Среди этих ТГИ **3a** (БИ 7), в свою очередь, проявил себя наиболее мощным ингибитором ВГС (генотип 1b:  $EC_{50} = 7.9$  мкМ; генотип 2a:  $EC_{50} = 2.6$  мкМ). По сравнению с перспективным **3a**, соединение **3o** (БИ 2), содержащее *para*-фторфенильный остаток, показало почти 3.7- (1b) и 4.7- (2a) кратное уменьшение активности. Более того, замещение бензильной группы на неароматические функции приводило к существенной потере в активности против ВГС генотипа 1b (**3x**, БИ 5; **3w**, БИ 6; **3b**, БИ 9) или низкоселективному противовирусному ответу (**3t**, БИ 12,  $SI = 6$ ). В случае ВГС генотипа 2a наблюдалась схожая картина, за исключением производного **3x** (БИ 5), обладавшего активностью ( $EC_{50} = 15.4 \pm 3.9$ ).

При анализе результатов биологических испытаний ряда *N*-бензильных производных (**3h**, БИ 1; **3d**, БИ 3; **3a**, БИ 7; **3c**, БИ 8; **3g**, БИ 10; **3i**, БИ 11) ключевая роль арильной группы в положении  $C_{(2)}$ -ТГИ стала очевидной. Соединения, содержащие «голую» (**3a**, БИ 7) или *para*-замещённую фенильную группу (**3h**, БИ 1:  $NH_2$ ; **3c**, БИ 8:  $NO_2$ ; **3g**, БИ 10:  $OCH_3$ ), обладали высокой селективностью, тогда как ТГИ, снабжённые *meta*-дизамещённым (**3d**, БИ 3) или *ortho*-гидрокси- фенилом (**3i**, БИ 11), а также 3-пиридилом (**3e**, БИ 4) были токсичны.

Дальнейшее подтверждение активности 2-арил-ТГИ хемотипа было осуществлено методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) при воздействии соединения-хита **3a** на клеточную культуру (МН-14, 1b), свободную от репортёрных генов. Значение  $EC_{50} = 3.13 \pm 0.7$  мкМ соотносилось с ранее полученными для модифицированных

репликонов данными (таблица 5, 3а, БИ 7:  $EC_{50} = 7.9 \pm 0.5$  мкМ). Результаты биологических испытаний показали, что правильно функционализованные 2-арил-ТГИ 3 (таблица 5: 3а, БИ 7; 3с, БИ 8; 3g, БИ 10) проявляют анти-ВГС активность в отсутствии токсического действия.

**Таблица 5.** Результаты биологических испытаний по влиянию 2-арил-ТГИ 3 на репликоны ВГС и выживаемость родительских клеток Huh7.5, н.о. – не определяли.

Биологическое Испытание (БИ №), 2-арил-ТГИ (3)	Huh7.5	Huh7/Rep-Feo1b			Huh7.5-FGR-JC1-Rluc2A		
	CC <sub>50</sub> (мкМ)	I (%)	EC <sub>50</sub> (мкМ)	SI	I (%)	EC <sub>50</sub> (мкМ)	SI
1, 3h 	109.9 ± 2.9	66 ± 9	12.4 ± 1.0	9	88 ± 8	8.7 ± 1.9	13
2, 3o 	> 200	71 ± 6	29.2 ± 1.2	> 7	66 ± 10	12.3 ± 1.0	> 16
3, 3d 	45.6 ± 6.1	81 ± 3	35.8 ± 3.4	> 1	96 ± 3	9.9 ± 1.6	> 5
4, 3e 	< 25	92 ± 1	н.о.	н.о.	99 ± 1	н.о.	н.о.
5, 3x 	156.6 ± 10.9	50 ± 8	н.о.	н.о.	83 ± 3	15.4 ± 3.9	> 10
6, 3w 	> 200	37 ± 18	н.о.	н.о.	48 ± 11	н.о.	н.о.
7, 3a 	80.8 ± 3.1	95 ± 4	7.9 ± 0.5	10	99 ± 1	2.6 ± 0.4	32
8, 3c 	> 200	75 ± 7	15.0 ± 1.3	13	98 ± 2	7.3 ± 1.4	27
9, 3b 	118.8 ± 2.8	35 ± 6	н.о.	н.о.	69 ± 2	32.1 ± 4.1	4
10, 3g 	137.4 ± 1.0	99 ± 1	11.8 ± 0.6	12	96 ± 2	4.9 ± 0.3	28
11, 3l 	48.9 ± 1.7	96 ± 2	9.2 ± 0.6	5	99 ± 1	6.5 ± 0.6	8
12, 3t 	84.3 ± 1.3	74 ± 4	13.2 ± 1.4	6	95 ± 3	13.7 ± 2.1	6

В целях установления механизма, ответственного за подавление репликации вирусной РНК, было изучено влияние наиболее мощных ингибиторов (**3h**, **3o**, **3a**, **3c** и **3g** БИ 1, 2, 7, 8, 10) на активность двух очищенных рекомбинантных белков ВГС – NS5B и NS3. Каждый из отобранных 2-арил-ТГИ показал полное отсутствие взаимодействия с неструктурными протеинами. Однако увеличенные концентрации **3h** ингибировали NS3h-катализируемый гидролиз АТФ в присутствии РНК ( $IC_{50} = 417 \pm 250$  мкМ). Результаты биологических испытаний подтвердили, что ТГИ **3a** не затрагивает как IRES-мишень (участок внутренней посадки рибосомы), ответственную за репликацию ВГС, так специфические факторы организма-хозяина.

Подводя итоги финального этапа нашей работы, следует отметить, что 2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолный скелет был идентифицирован в качестве ранее неизвестного в литературе хемотипа, влияющего на вирус гепатита С. Предварительный анализ связи между структурными особенностями соединений и их биологическими свойствами (SAR) подчеркнул ключевую роль обеих точек варьирования (заместителя в  $C_{(2)}$ -фенильном кольце и бензильной группы при атоме азота) в регулировании показателей цитотоксичности и активности. Среди протестированных ТГИ **3a,c,g** продемонстрировали наибольшую эффективность ( $EC_{50}$ ) и селективность (SI) в ингибировании репликонов ВГС (1b и 2a). Учитывая совокупность наших достижений в области разработки оригинальных, универсальных и экспериментально привлекательных стратегий синтеза ТГИ (**Методы А–D**), 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолный мотив несомненно заслуживает повышенного внимания и дальнейших исследований.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработана Pd(II)-катализируемая 5-эндо-диг циклизация аминопропаргиловых спиртов, приводящая к образованию 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов (8 примеров).
2. Предложена двухстадийная *one-pot* методология, позволяющая осуществить эффективную модификацию арильного заместителя в  $C_{(2)}$ -положении ТГИ и основанная на последовательности реакций кросс-сочетания терминальных аминопропаргиловых спиртов с коммерчески доступными арил иодидами по Соногашира и Pd-катализируемой 5-эндо-диг циклизации промежуточного арилированного аминопропаргилового спирта (> 20 примеров). Данный подход обладает значительной универсальностью и масштабируемостью (в граммовом диапазоне), позволяет в кратчайшие сроки синтезировать библиотеку *N*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов с широким набором функциональных групп.
3. Осуществлён оригинальный высокоэффективный синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов посредством термической 5-эндо-диг циклизации, протекающей в отсутствие переходных

металлов, растворителей и реагентов (12 примеров). Среди основополагающих достоинств предложенной «зелёной» *metal-free* методологии следует выделить экспериментальную простоту постановки и проведения реакции наряду с высокими выходами, сопоставимыми с или даже превосходящими классические металл-катализируемые подходы.

4. Расширена область применения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов в качестве отправных точек в синтезе сложных природных объектов. Доказана принципиальная возможность модификации 2-незамещённых ТГИ посредством окислительной деароматизации в присутствии соединений поливалентного иода.
5. Реализована не требующая выделения чрезвычайно лабильных 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов *one-pot* двухстадийная методология, основанная на последовательной термически-инициируемой и протекающей в отсутствие металлов, катализаторов и растворителей 5-эндо-диг циклизации аминопропаргильных спиртов, сопровождаемой окислительной деароматизацией промежуточных ТГИ под действием периодинана (реагента) Десса–Мартина (7 примеров). В результате были получены 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны, применяемые в качестве ключевых унифицированных предшественников полициклических алкалоидов *Эритринового* и *Ликоринового* типа.
6. Проведена тщательная постадийная оптимизация экспериментальной последовательности, обеспечивающей доступ к нетипичным *эритринам* – (±)-кокколину и (±)-коккувину, и завершающей их формальный полный синтез наиболее коротким из известных на настоящий момент способом.
7. Изучена биологическая активность ряда производных 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола по отношению к вирусу гепатита С. Были найдены перспективные «хиты», обладающие микромолярной активностью. Идентификация производных ТГИ в качестве хемотипа, проявляющего противовирусные свойства, носит пионерский характер. Несмотря на то, что точный механизм, ответственный за подавление репликации ВГС, не установлен и требует более тщательного изучения, данный перспективный класс соединений открывает широкие возможности для их дальнейшей модификации и проведения медико-химических испытаний.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. И. О. Рыжков, И. А. Андреев, Г. М. Белов, А. В. Куркин, М. А. Юровская. Получение хиральных производных пиррола по реакции Пааля–Кнорра // Химия гетероцикл. соединений. – 2011. – Т. 524. – С. 231–244.



2. **И. А. Андреев**, И. О. Рыжков, А. В. Куркин, М. А. Юровская. Синтез производных 2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола с хиральным заместителем при атоме азота // Химия гетероцикл. соединений. – 2012. – Т. 539. – С. 769–774.
3. **I. A. Andreev**, D. S. Belov, A. V. Kurkin, M. A. Yurovskaya. Synthesis of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole derivatives through successive Sonogashira coupling/Pd-mediated 5-*endo-dig* cyclization // Eur. J. Org. Chem. – 2013. – V. 2013. – P. 649–652.
4. N. K. Ratmanova, D. S. Belov, **I. A. Andreev**, A. V. Kurkin. Synthesis of non-natural L-alanine derivatives using the aza-Cope–Mannich reaction // Tetrahedron: Asymmetry. – 2014. – V. 25. – P. 468–472.
5. **I. A. Andreev**, D. Manvar, M. L. Barreca, D. S. Belov, A. Basu, N. L. Sweeney, N. K. Ratmanova, E. R. Lukyanenko, G. Manfroni, V. Cecchetti, D. N. Frick, A. Altieri, N. Kaushik-Basu, A. V. Kurkin. Discovery of the 2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole as a novel anti-hepatitis C virus targeting scaffold // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 96. – P. 250–258.
6. D. S. Belov, N. K. Ratmanova, **I. A. Andreev**, A. V. Kurkin. Synthesis of bicyclic proline derivatives by the aza-Cope–Mannich reaction: formal synthesis of (±)-acetylaranotin // Chem. – Eur. J. – 2015. – V. 21. – P. 4141–4147.
7. **I. A. Andreev**, N. K. Ratmanova, A. M. Novoselov, D. S. Belov, I. F. Seregina, A. V. Kurkin. Oxidative dearomatization of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indoles obtained by metal- and solvent-free thermal 5-*endo-dig* cyclization: the route to Erythrina and Lycorine alkaloids // Chem. – Eur. J. – 2016. – V. 22. – P. 7262–7267.
8. N. Kaushik-Basu, N. K. Ratmanova, D. Manvar, D. S. Belov, O. Cevik, A. Basu, M. M. Yerukhimovich, E. R. Lukyanenko, **I. A. Andreev**, G. M. Belov, G. Manfroni, V. Cecchetti, D. N. Frick, A. V. Kurkin, A. Altieri, M. L. Barreca. Bicyclic octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-4(1*H*)one derivatives as novel selective anti-hepatitis C virus agents // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – V. 122. – P. 319–325.
9. И. О. Рыжков, **И. А. Андреев**, А. В. Куркин, М. А. Юровская. Синтез производных пиррола с хиральным заместителем при атоме азота // III международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения проф. А. Н. Коста. Сборник тезисов докладов. Москва, 18 – 21 Октября 2010. – С. С177.
10. **I. A. Andreev**, D. S. Belov, A. V. Kurkin, M. A. Yurovskaya. Synthesis of 2-aryl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indoles via subsequent Sonogashira coupling/Pd-mediated cyclization // International Conference Catalysis in Organic Synthesis ICCOS-2012. Book of Abstracts. Moscow, Russia, 15 – 20 September 2012. – P. 106.
11. Н. К. Ратманова, **И. А. Андреев**. Синтез неприродных производных L-аланина с использованием тандема реакций аза-Коупа и Манниха [Электронный ресурс] // XXI

- Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2014». Москва, 7 – 11 апреля 2014. – М.: Макс Пресс, 2014. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
12. D. S. Belov, N. K. Ratmanova, A. V. Kurkin, **I. A. Andreev**. Synthesis of unnatural proline derivatives using the aza-Cope–Mannich reaction // International Conference Molecular Complexity in Modern Chemistry MCMC-2014. Book of Abstracts. Moscow, Russia, 13 – 19 September 2014. – P. 140.
  13. N. K. Ratmanova, D. S. Belov, **I. A. Andreev**, A. V. Kurkin. The aza-Cope–Mannich reaction: application to the synthesis of unnatural L-alanine derivatives // International Conference Molecular Complexity in Modern Chemistry MCMC-2014. Book of Abstracts. Moscow, Russia, 13 – 19 September 2014. – P. 243.
  14. **I. A. Andreev**, D. S. Belov, N. K. Ratmanova, A. V. Kurkin. Synthesis of *N*-substituted 2-aryl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indoles via one-pot Sonogashira coupling/5-*endo-dig* cyclization // 15<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium Asia Edition: Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry. Book of Abstracts. Singapore, 28 – 31 October 2014. – P. 1.58.
  15. N. K. Ratmanova, D. S. Belov, **I. A. Andreev**, A. V. Kurkin. Synthesis of pyrrolizidine and indolizidine alkaloids analogs *via* the aza-Cope–Mannich reaction // 15<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium Asia Edition: Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry. Book of Abstracts. Singapore, 28 – 31 October 2014. – P. 1.59.
  16. **I. A. Andreev**, D. Manvar, M. L. Barreca, D. S. Belov, A. Basu, N. L. Sweeney, N. K. Ratmanova, E. R. Lukyanenko, G. Manfroni, V. Cecchetti, D. N. Frick, A. Altieri, N. Kaushik-Basu, A. V. Kurkin. 2-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole fragments as a novel anti-hepatitis C virus research tool [Electronic resource] // Drug Discovery Chemistry. San Diego, USA, 21 – 23 April 2015. – 1 electron. opt. disc (CD-ROM).
  17. А. В. Куркин, Е. Р. Лукьяненко, Д. С. Белов, **И. А. Андреев**, Н. К. Ратманова. Синтез производных октагидроциклопента[*b*]пиррола, обладающих противовирусной активностью // Второй междисциплинарный симпозиум и молодежный форум по медицинской, органической и биологической химии «МОБИ-Хим2015». Сборник тезисов докладов. Новый Свет, Крым, 27 – 30 Сентября 2015. – С. 86.
  18. **I. A. Andreev**, N. K. Ratmanova, A. V. Kurkin. The oxidation of 4,5,6,7-tetrahydroindoles: en route to Erythrina and Lycorine type alkaloids // International Congress on Heterocyclic Chemistry KOST-2015. Book of Abstracts. Moscow, Russia, 18 – 23 October 2015. – P. 191.
  19. N. K. Ratmanova, **I. A. Andreev**, D. S. Belov, A. V. Kurkin. The aza-Cope-Mannich reaction: a new route to pyrrolizidine and indolizidine alkaloids derivatives // International Congress on Heterocyclic Chemistry KOST-2015. Book of Abstracts. Moscow, Russia, 18 – 23 October 2015. – P. 217.