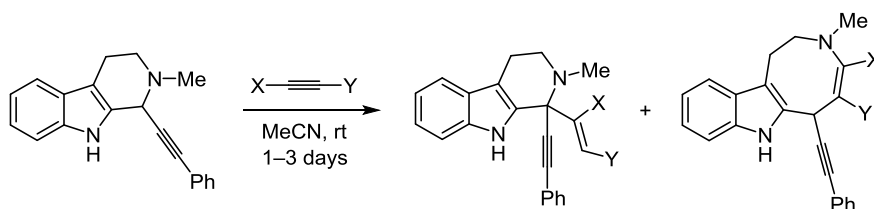


Первый пример синтеза 6-(фенилэтинил)замещенных тетрагидроазоцино[5,4-*b*]индолов

Леонид Г. Воскресенский^{1*}, Александр А. Титов¹, Максим С. Кобзев¹, Реза Самавати¹, Роман С. Борисов¹, Лариса Н. Куликова¹, Алексей В. Варламов¹

¹ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия;
e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

Поступило 2.12.2015
Принято 20.01.2016



Реакция 2-метил-1-(фенилэтинил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-β-карболина с активированными алкинами в ацетонитриле приводит к образованию 1-винилзамещенных β-карболинов и конденсированных азоцинов.

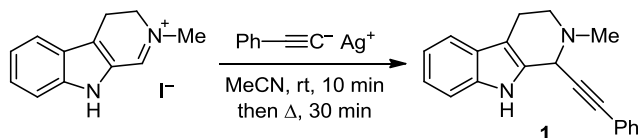
Ключевые слова: азоциноиндолы, ацетилацетилен, винилзамещенные β-карболины, ДМАД, β-карболины, метилпропиолат.

В литературе встречаются данные о трансформации частично гидрированных винилзамещенных азациклов, содержащих третичный атом азота, под действием алкинов с акцепторными заместителями при тройной связи. В такого рода процессах присоединения алкина к третичному атому азота возникает гексадиеновая система, способная к [3,3]-сигматропной перегруппировке, что приводит к расширению азацикла на четыре атома углерода.¹

Представляло интерес изучить реакционную способность (фенилэтинил)замещенных конденсированных тетрагидропиридинов в реакциях подобного рода.

Исходный 2-метил-1-(фенилэтинил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-β-карболин (**1**) получили из иодида 2-метил-4,9-дигидро-3*H*-β-карболин-2-ия² реакцией с фенилацетиленом серебра (схема 1).

Схема 1



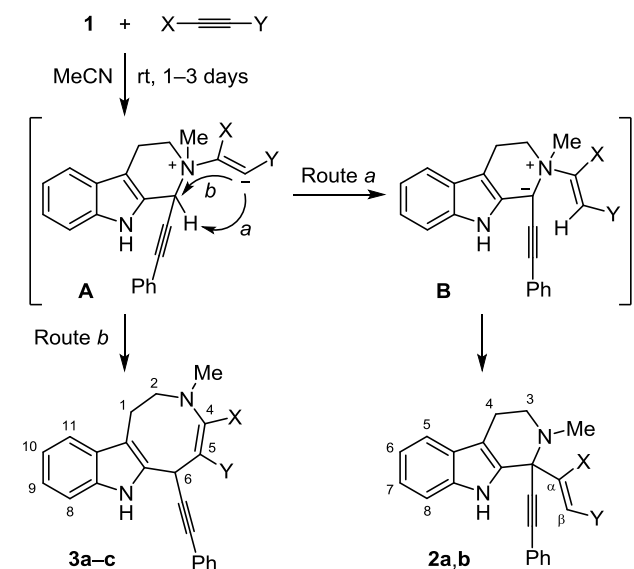
Взаимодействие β-карболина **1** с активированными алкинами (метилпропиолатом, ацетилацетиленом и диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД)) проводи-

ли в ацетонитриле при комнатной температуре в токе аргона с небольшим избытком реагента (схема 2). Продолжительность реакций составила 1–3 сут. При использовании метилпропиолата и ацетилацетилена образовывались смеси соединений **2a,b** и **3a,b**, разделение которых осуществляли колоночной хроматографией. В случае реакции с ДМАД выделен только азоцин **3c**.

Следовательно, оказалось, что фенилэтинильный заместитель не участвует в [3,3]-сигматропной перегруппировке, в результате реакции происходит образование продуктов перегруппировки Стивенса (путь *a*) – 1-винилзамещенных β-карболинов **2a,b** (с выходами 10 и 20% соответственно), и/или продуктов расширения тетрагидропиридинового фрагмента (путь *b*) – азоцинов **3a–c** (с выходами 4–30%). Результаты согласуются с полученными ранее данными в реакциях конденсированных азинов под действием активированных алкинов.^{3–7}

Строение полученных соединений **2a,b**, **3a–c** подтверждено ИК спектроскопией, спектроскопией ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектрометрией и элементным анализом. В спектрах ЯМР ¹H 1-винилзамещенных β-карболинов **2a,b** присутствуют характерные сигналы протонов винильных фрагментов в виде дублетов при 6.68–6.97 м. д. (*J* = 14.5–16.2 Гц), в спектрах азоцинов **3a,b** енаминный протон Н-4

Схема 2



Соединение	X	Y	Время реакции, сут	Выход, %	
				2	3
a	H	COMe	1	10	4
b	H	CO ₂ Me	3	20	22
c	CO ₂ Me	CO ₂ Me	1	–	30

проявляется в виде синглета при 7.60 и 7.57 м. д. соответственно.

Таким образом, первые результаты показали, что соотношение 1-винилзамещенных β-карболинов и 2,3,6,7-тетрагидро-1H-азоцино[5,4-b]индолов в продуктах реакций 2-метил-1-(фенилэтинил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболина с алкинами, содержащими акцепторные заместители, зависит от активности алкина. Так, в ряду ацетилацетилен–метилпропиолат–диметилацетилендикарбоксилат соотношение продуктов изменяется в сторону увеличения доли азоцино, который в последнем случае был получен с выходом 30%.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Инфралом ФТ-801 в таблетках с КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе JEOL JNM-ENM 600 (600 и 150 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ (соединение **3a**) или в CDCl₃ (остальные соединения). Внутренний стандарт – сигналы растворителей (CDCl₃: 7.26 м. д. для ядер ¹H, 77.2 м. д. для ядер ¹³C; ДМСО-*d*₆: 2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.4 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры записаны на системе, включающей жидкостный хроматограф Agilent 1100 Series, масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MS VL Sedex 75 (ионизация электрораспылением, детектор ELSD). Элементный анализ выполнен на приборе Euro Vector EA-3000. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на приборе SMP 10. Для тонкослойной хроматографии использованы пластины Сорбфил

ПТХ-АФ-А-УФ, проявление в парах иода. Для колоночной хроматографии использован силикагель 40–60 μm, 60Å.

Все растворители перед использованием очищены перегонкой. Ацетилацетилен, метилпропиолат и ДМАД приобретены у фирмы Acros Organics и использованы без дополнительной очистки.

Синтез иодида 2-метил-4,9-дигидро-3H-β-карболин-2-ия описан ранее.²

2-Метил-1-(фенилэтинил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин (1). К суспензии 2.1 г (6.7 ммоль) иодида 2-метил-4,9-дигидро-3H-β-карболин-2-ия в 15 мл MeCN добавляют 1.8 г (8.6 ммоль) фенилацетилендида серебра, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 30 мин. Осадок отфильтровывают, промывают горячим MeCN, фильтрат, содержащий целевой продукт, упаривают в вакууме. Выход 0.9 г (47%), темно-бежевые кристаллы, т. пл. 153–155 °C, R_f 0.34 (EtOAc–гексан, 2:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2215 (C≡C), 3157 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.70 (3H, с, NCH₃); 2.86–2.89 (1H, м, 4-CH_A); 2.92–2.93 (2H, м, 3-CH_A, 4-CH_B); 3.19–3.23 (1H, м, 3-CH_B); 4.79 (1H, с, 1-CH); 7.10 (1H, т, J = 7.4, H-6); 7.17 (1H, т, J = 7.9, H-7); 7.29–7.33 (3H, м, H Ph); 7.36 (1H, д, J = 8.3, H-8); 7.45 (2H, д, J = 7.4, H Ph); 7.50 (1H, д, J = 8.3, H-5); 8.32 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.3; 43.2; 50.2; 52.8; 85.4; 86.1; 108.3; 111.0; 118.4; 119.4; 121.8; 122.5; 127.0; 128.3 (2C); 128.4; 131.0; 131.8 (2C); 136.2. Масс-спектр, m/z: 287 [M+H]⁺. Найдено, %: C 83.85; H 6.43; N 9.81. C₂₀H₁₈N₂. Вычислено, %: C 83.88; H 6.34; N 9.78.

Получение производных 2-метил-1-(фенилэтинил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболина 2a,b и 3-метил-6-(фенилэтинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азоцино[5,4-b]индола 3a-c (общая методика). К раствору 200 мг (0.70 ммоль) β-карболина **1** в 10 мл MeCN, добавляют 0.91 ммоль активированного алкина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, контролируя ход реакции методом ТСХ (элюент EtOAc–гексан, 1:3). Продолжительность реакции с ацетилацетиленом и ДМАД – 1 сут, с метилпропиолатом – 3 сут. По завершении реакции растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на колонке, элюент EtOAc–гексан в соотношениях 1:3 (соединения **2a,b**), 1:1 (соединения **3a,b**) или 1:10 (соединение **3c**).

(3E)-4-[2-Метил-1-(фенилэтинил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил]бут-3-ен-2-он (2a). Выход 27 мг (10%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 75–77 °C, R_f 0.49 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1677 (C=O), 2217 (C≡C), 3352 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.35 (3H, с, COCH₃); 2.54 (3H, с, NCH₃); 2.82–2.85 (1H, м, 4-CH_A); 2.97–3.10 (3H, м, 3-CH₂, 4-CH_B); 6.75 (1H, д, J = 16.2, α-CH); 6.87 (1H, д, J = 16.2, β-CH); 7.12–7.14 (1H, м, H-6); 7.19–7.22 (1H, м, H-7); 7.29–7.34 (4H, м, H-8, H Ph); 7.43–7.44 (2H, м, H Ph); 7.55 (1H, д, J = 7.7, H-5); 7.80 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.7; 26.9; 40.0; 48.9; 61.4; 83.3; 90.6; 109.3; 111.1; 118.8; 119.7; 121.9; 122.5; 126.9; 128.3 (2C); 128.7; 131.6; 131.9 (2C); 133.1; 136.5; 148.4; 198.4. Масс-

спектр, m/z : 355 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 81.43; Н 6.31; N 7.85. $C_{24}H_{22}N_2O$. Вычислено, %: С 81.33; Н 6.26; N 7.90.

Метил-(2E)-3-[2-метил-1-(фенилэтинил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил]акрилат (2b). Выход 53 мг (20%), оранжевые кристаллы, т. пл. 192–194 °С, R_f 0.72 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 3353 (N–H). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.53 (3H, с, NCH₃); 2.81–2.83 (1H, м, 4-CH_A); 3.00–3.05 (3H, м, 3-CH₂, 4-CH_B); 3.79 (3H, с, CO₂CH₃); 6.68 (1H, д, $J = 14.5$, α-CH); 6.97 (1H, д, $J = 14.5$, β-CH); 7.11–7.13 (1H, м, H-6); 7.15–7.20 (1H, м, H-7); 7.29–7.35 (4H, м, H Ph); 7.44–7.45 (2H, м, H-8, H Ph); 7.54 (1H, д, $J = 8.3$, H-5); 7.75 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.6; 40.0; 48.9; 51.9; 61.2; 83.6; 90.2; 109.2; 111.1; 118.7; 119.6; 122.1; 122.4; 123.9; 127.0; 128.3 (2C); 128.7; 131.5; 131.9 (2C); 136.4; 149.0; 166.3. Масс-спектр, m/z : 371 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 77.54; Н 6.11; N 7.33. $C_{24}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 77.81; Н 5.99; N 7.56.

1-[3-Метил-6-(фенилэтинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азоцино[5,4-b]индол-5-ил]этанон (3a). Выход 10 мг (4%), бесцветные кристаллы, т. пл. 253–255 °С, R_f 0.51 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2211 (C≡C), 3185 (N–H). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.18 (3H, с, COCH₃); 3.00–3.02 (1H, м) и 3.28–3.34 (1H, м, 1-CH₂); 3.18 (3H, с, NCH₃); 3.49 (1H, д, $J = 3.5$, $J = 14.6$) и 5.24–5.29 (1H, м, 2-CH₂); 6.13 (1H, с, 6-CH); 6.96–6.98 (1H, м, H-10); 7.03–7.05 (1H, м, H-9); 7.22 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.30–7.35 (5H, м, H Ph); 7.42 (1H, д, $J = 8.3$, H-11); 7.60 (1H, с, 4-CH); 10.96 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.5; 24.8; 25.1; 44.1; 49.2; 80.5; 93.9; 107.5; 107.6; 110.9; 117.9; 118.5; 121.0; 122.9; 128.1; 128.6 (2C); 128.9; 131.1 (2C); 133.6; 134.3; 154.9; 191.6. Масс-спектр, m/z : 355 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 81.35; Н 6.29; N 7.84. $C_{24}H_{22}N_2O$. Вычислено, %: С 81.33; Н 6.26; N 7.90.

Метил-3-метил-6-(фенилэтинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азоцино[5,4-b]индол-5-карбоксилат (3b). Выход 56 мг (22%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 211–213 °С, R_f 0.78 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (C=O), 2216 (C≡C), 3261 (N–H). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.10 (3H, с, NCH₃); 3.13–3.17 (1H, м, 1-CH_A); 3.33–3.38 (2H, м, 1-CH_B, 2-CH_A); 3.73 (3H, с, CO₂CH₃); 5.45–5.50 (1H, м, 2-CH_B); 5.80 (1H, с, 6-CH); 7.10–7.12 (1H, м, H-10); 7.15–7.18 (1H, м, H-9); 7.24–7.26 (3H, м, H Ph); 7.30 (1H, д, $J = 8.3$ H-8); 7.33–7.35

(2H, м, H Ph); 7.50 (1H, д, $J = 7.4$, H-11); 7.57 (1H, с, 4-CH); 8.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.1; 28.6; 44.5; 50.0; 51.6; 81.9; 92.4; 94.7; 108.3; 110.9; 118.0; 119.3; 121.8; 123.5; 127.7; 128.1 (2C); 129.5; 131.4 (2C); 133.6; 134.3; 152.3; 169.8. Масс-спектр, m/z : 371 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 77.76; Н 6.05; N 7.44. $C_{24}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 77.81; Н 5.99; N 7.56.

Диметил-3-метил-6-(фенилэтинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азоцино[5,4-b]индол-4,5-дикарбоксилат (3c). Выход 88 мг (30%), светло-желтое масло. R_f 0.52 (EtOAc–гексан, 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1726 (C=O), 2216 (C≡C), 3380 (N–H). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.53 (3H, с, NCH₃); 2.76 (1H, д, $J = 2.5$, $J = 14.9$) и 2.94–3.08 (3H, м, 1,2-CH₂); 3.75 (3H, с, CO₂CH₃); 3.83 (3H, с, CO₂CH₃); 6.73 (1H, с, 6-CH); 7.08–7.11 (1H, м, H-10); 7.17–7.19 (1H, м, H-9); 7.28–7.32 (3H, м, H Ph); 7.35 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.41 (2H, д, $J = 1.7$, $J = 8.3$, H Ph); 7.51 (1H, д, $J = 8.3$, H-11); 8.71 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.5; 40.1; 49.4; 52.1; 52.7; 62.9; 83.0; 90.4; 108.2; 111.4; 118.6; 119.3; 121.8; 121.9; 122.2; 126.5; 128.3 (2C); 128.7; 131.8 (2C); 132.7; 136.4; 152.5; 165.2; 168.2. Масс-спектр, m/z : 429 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 72.90; Н 5.67; N 6.48. $C_{26}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: С 72.88; Н 5.65; N 6.54.

Список литературы

- González-Gómez, Á.; Domínguez, G.; Amador, U.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *49*, 5467.
- Gupta, R. N.; Spenser, I. D. *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 2049.
- Voskressensky, L. G.; Vorobiev, I. V.; Borisova T. N.; Varlamov, A. V. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4596.
- Voskressensky, L. G.; Ovcharov, M. V.; Borisova, T. N.; Listratova, A. V.; Kulikova, L. N.; Sorokina, E. A.; Gromov, S. P.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1180. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1267.]
- Voskressensky, L. G.; Kovaleva, S. A.; Borisova, T. N.; Listratova, A. V.; Eresko, A. B.; Tolkunov, V. S.; Tolkunov, S. V.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9421.
- Voskressensky, L. G.; Kovaleva, S. A.; Borisova, T. N.; Titov, A. A.; Toze, F.; Listratova, A. V.; Khrustalev, V. N.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 17. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 17.]
- Voskressensky, L. G.; Borisova, T. N.; Kulikova, L. N.; Dolgova, E. G.; Kleimenov, A. I.; Sorokina, E. A.; Titov, A. A.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 587. [Химия гетероцикл. соединений **2007**, 703.]