

Л. Г. Воскресенский*, В. Г. Граник, Т. Н. Борисова, А. А. Титов,
Е. И. Гришина, Е. А. Сорокина, А. В. Варламов

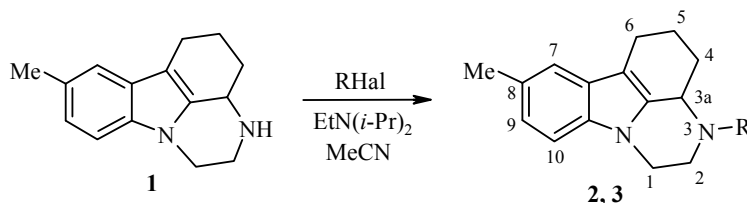
СИНТЕЗ
ГЕКСАГИДРО[1,4]ДИАЗОЦИНО[7,8,1-*jk*]КАРБАЗОЛОВ
И 1-МЕТОКСИ-9-(β -ВИНИЛЭТИЛАМИНО)ЭТИЛКАРБАЗОЛОВ

3-Этилгексагидропиразино[3,2,1-*jk*]карбазол при действии метилпропиолата и ацетилацетилена в ацетонитриле превращается в гексагидро[1,4]диазацино[7,8,1-*jk*]карбазолы, при действии ацетилендикарбонового эфира и метилпропиолата в метаноле – в 1-метокси-9-(β -винилэтиламино)этилкарбазолы. 3-Бензилзамещённый пиразинокарбазол с алкинами не реагирует.

Ключевые слова: гексагидродиазацинокарбазолы, 1-метокси-9-(β -винилэтиламино)этилкарбазолы, домино-реакция расширения пиразинового цикла, домино-реакция расщепления пиразинового цикла.

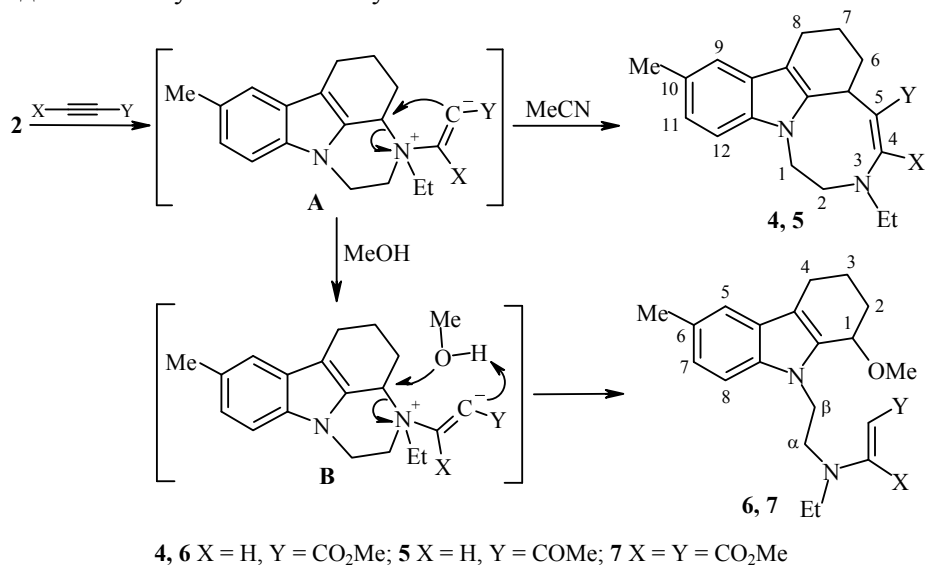
Ранее нами было установлено, что тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразины в реакциях домино-трансформаций под действием алкинов, активированных электроноакцепторными заместителями, превращаются в ацетонитриле в тетрагидропирроло[1,2-*d*][1,4]диазацины [1, 2]. В метаноле преимущественно образуются смеси соответствующих диазацинов и продуктов расщепления тетрагидропиразинового кольца с участием молекулы метанола – 2-метокси-этил(метоксибензил)замещённых пирролов [1]. С помощью изучаемой реакции можно превращать конденсированные с ароматическим и гетероароматическим кольцом тетрагидропиридины и тетрагидропиразины в соответствующие конденсированные азацины и диазацины, что позволило предложить этот подход в качестве общего метода построения таких гетероциклических систем [3].

С целью расширения синтетических границ реакции, мы выбрали гетероциклическую систему, содержащую частично гидрированные пиразиновый и карбазольный фрагменты, – 8-Метил-2,3,3а,4,5,6-гексагидро-1*H*-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазол (**1**), который используется в медицинской практике в качестве антидепрессанта (препарат Пиразидол) [4]. Алкилирование пиразинокарбазола **1** проводили действием иодистого этила и хлористого бензила в ацетонитриле в присутствии основания Хюнига. Получены 3-этил- и 3-бензилзамещённые гексагидропиразинокарбазолы **2** и **3** с выходами 72% и 95% соответственно.



2 R = Et; **3** R = Bn

3-Этилзамещённый пиазинокарбазол **2** реагирует с метилпропиолатом, ацетилацетиленом и ацетилендикарбонным эфиром (АДКЭ) при 30 °С с образованием многокомпонентных смесей, которые разделены хроматографически на оксиде алюминия. Из продуктов взаимодействия соединения **2** с метилпропиолатом и ацетилацетиленом в ацетонитриле хроматографически выделены производные неизвестной ранее гетероциклической системы [1,4]диазацино[7,8,1-*jk*]карбазола **4** и **5** с выходами 34% и 41% соответственно. В метаноле при действии метилпропиолата и АДКЭ получены 1-метоксикарбазолы **6** и **7** – продукты расщепления пиазинового фрагмента соединения **2** с участием молекулы метанола.



Домино-превращения пиазинокарбазола **2** начинаются, по-видимому, с образования цвиттер-иона аммонийного типа **A**. Далее в ацетонитриле происходит расширение пиазинового цикла до диазацинового в результате атаки анионного центра на атом С-3а. Реакция в метаноле, вероятно, протекает через переходное состояние **B**, приводящее к расщеплению пиазинового кольца при участии молекулы растворителя с образованием продуктов **6** и **7**.

3-Бензилзамещённый пиазинокарбазол **3** не вступает в реакцию с АДКЭ, метилпропиолатом и ацетилацетиленом в ацетонитриле и в метаноле даже в присутствии избытка реагентов и при кипячении. Это, возможно, обусловлено экранированием неподелённой пары атома азота стерически объёмным бензильным радикалом, что затрудняет её атаку алкином.

Строение полученных соединений подтверждено с помощью комплекса спектральных методов. В ИК спектрах соединений **4**, **6**, **7** в области 1685–1744 см⁻¹ наблюдаются полосы валентных колебаний С=О в сложноэфирных группах, валентные колебания кетогруппы в соединении **5** проявляются при 1632 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹Н характеризуются наличием синглета в области 7.20–7.25 м. д., принадлежащего атому Н-4 енаминного фрагмента соединений **4**, **5**. *транс*-Замещение енаминного фрагмента соединения **6** подтверждает величина КССВ $J = 13.1$ Гц. Протон винильной группы соединения **7** наблюдается в виде уширенного синглета при 4.72 м. д. В спектрах 1-метоксикарбазолов **6**, **7** имеются сигналы 1-МеО-группы, проявляющиеся в виде синглета при 3.47 м. д.

Таким образом, впервые показано, что в ацетонитриле под действием алкинов тетрагидропиразиновый фрагмент в пиразино[3,2,1-*jk*]карбазолах может претерпевать расширение до диазоцинового, а в метаноле – расщепление с образованием 1-метоксикарбазолов. Бензильный заместитель у атома азота пиразинового кольца препятствует протеканию реакций tandemных трансформаций под действием алкинов, активированных электроноакцепторными заместителями.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на Фурье-спектрометре Инфралом ФТ-801 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H записаны в CDCl_3 на спектрометрах Bruker-400 и JEOL JNM-ECA600 (400 и 600 МГц, соответственно), спектр ЯМР ^{13}C – на спектрометре Bruker-400 (100 МГц). Внутренний стандарт остаточные сигналы растворителя или ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Thermo Scientific MAT 95 XL с прямым вводом образца в источник ионов при 70 эВ (ионизация методом ЭУ). Спектры ЖХ/МС записаны на системе, включающей жидкостной хроматограф Agilent 1100 Series, масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (электрораспыление, ХИ при атмосферном давлении), детектор Sedex 75 ELSD. Элементный анализ осуществлён на приборе Carlo Erba 1106. Температуры плавления синтезированных соединений определены на приборе SMP 10. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Sorbfil и Alufol (проявление парами иода), для колоночной хроматографии – нейтральный Al_2O_3 Fluka-507C (0.05–0.15 мм) и силикагель фирмы Acros (0.04–0.06 мм), 60 Å.

Все использованные в работе растворители очищали дистилляцией. Метилпропионат, ацетилацетилен и АДКЭ фирмы Acros Organics использовали без дополнительной очистки.

8-Метил-3-этил-2,3,3а,4,5,6-гексагидро-1H-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазол (2). К раствору 1.10 г (4.9 ммоль) пиразинокрбазола **1** в 20 мл MeCN добавляют при постоянном перемешивании 0.94 г (7.3 ммоль) основания Хюнига и 0.84 г (5.4 ммоль) EtI. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (Sorbfil, EtOAc). Реакция заканчивается при перемешивании за 4 сут при комнатной температуре. Затем осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси EtOAc–гексан. Выход 0.89 г (72%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 104–106 °С (105–106 °С (MeOH) [5]); R_f 0.46 (Sorbfil, EtOAc–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 1.47–1.54 (1H, м) и 1.81–1.89 (1H, м, 5- CH_2); 2.17–2.22 (1H, м) и 2.30–2.34 (1H, м, 4- CH_2); 2.41–2.47 (1H, м) и 3.06 (1H, д, к, $J = 7.2$, $J = 13.1$, NCH_2CH_3); 2.46 (3H, с, 8- CH_3); 2.64–2.68 (1H, м) и 2.74–2.78 (1H, м, 6- CH_2); 2.71–2.75 (1H, м) и 3.33 (1H, д, д, д, $J = 1.1$, $J = 5.0$, $J = 12.1$, 2- CH_2); 3.42–3.44 (1H, м, H-3a); 3.77–3.82 (1H, м) и 4.15 (1H, д, д, д, $J = 1.1$, $J = 4.4$, $J = 11.0$, 1- CH_2); 6.97 (1H, д, д, $J = 1.5$, $J = 8.2$, H-9); 7.13 (1H, д, $J = 8.2$, H-10); 7.25 (1H, уш. с, H-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 [$\text{M}]^+$ (37), 253 (14), 227 (16), 226 (100), 197 (28), 182 (9), 167 (5), 127 (7), 115 (5), 105 (13), 91 (3), 42 (4). Найдено, %: С 80.11; Н 8.58; N 10.94. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 80.27; Н 8.72; N 11.01.

3-Бензил-8-метил-2,3,3а,4,5,6-гексагидро-1H-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазол (3). К раствору 0.85 г (3.8 ммоль) пиразинокрбазола **1** в 20 мл MeCN добавляют при постоянном перемешивании 0.73 г (5.4 ммоль) основания Хюнига и 0.52 г (4.1 ммоль) хлористого бензила. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (Alufol, EtOAc). Реакция завершается при перемешивании за 7 сут при комнатной температуре. Затем осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси EtOAc–гексан. Выход 1.13 г (95%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 173–175 °С (EtOAc–гексан); R_f 0.89 (Alufol, EtOAc). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц):

1.53–1.67 (1H, м) и 1.83–1.96 (1H, м, 5-CH₂); 2.18–2.22 (1H, м) и 2.37–2.44 (1H, м, 4-CH₂); 2.44 (3H, с, 8-CH₃); 2.60–2.66 (1H, м) и 3.13 (1H, д, д, $J = 4.3, J = 12.3$, 2-CH₂); 2.64–2.72 (1H, м) и 2.79 (1H, д, д, $J = 6.2, J = 15.6$, 6-CH₂); 3.20 (1H, д, АВ-система, $J = 13.2$) и 4.29 (1H, д, АВ-система, $J = 13.2$, CН₂Ph); 3.48–3.54 (1H, м, Н-3а); 3.69 (1H, д, т, $J = 4.6, J = 11.7$) и 4.03 (1H, д, д, $J = 3.1, J = 10.8$, 1-CH₂); 6.96 (1H, д, $J = 8.1$, Н-9); 7.10 (1H, д, $J = 8.1$, Н-10); 7.25–7.39 (6H, м, Н-7, Н Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 [M]⁺ (47), 315 (17), 289 (15), 288 (82), 225 (12), 223 (10), 198 (13), 197 (100), 196 (22), 195 (12), 182 (20), 181 (15), 180 (9), 178 (7), 177 (7), 154 (7), 141 (4), 115 (4), 91 (53), 65 (9). Найдено, %: С 83.34; Н 7.52; N 8.74. C₂₂H₂₄N₂. Вычислено, %: С 83.50; Н 7.64; N 8.85.

Метил 10-метил-3-этил-2,3,5а,6,7,8-гексагидро-1H-[1,4]диазоцино[7,8,1-*jk*]-карбазол-5-карбоксилат (4). К раствору 0.40 г (1.6 ммоль) пиазинокарбазола **2** в 20 мл MeCN добавляют 0.20 г (2.4 ммоль) метилпропиолата. Реакция завершается за 5 сут при 30 °С. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (Sorbfil, EtOAc–гексан, 1:1). Растворитель упаривают в вакууме, остаток разделяют с помощью колоночной хроматографии (SiO₂), элюент EtOAc–гексан, 1:15. Выход 0.18 г (34%). Жёлтое масло, затвердевающее при стоянии; R_f 0.75 (Sorbfil, EtOAc–гексан, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1686 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.03 (3H, т, $J = 7.2$, NCH₂CH₃); 1.71–1.80 (1H, м), 2.02–2.10 (2H, м) и 2.28–2.36 (1H, м, 6,7-CH₂); 2.46 (3H, с, 10-CH₃); 2.71–2.74 (2H, м, 8-CH₂); 2.91–2.97 (2H, м, NCH₂CH₃); 3.28–3.34 (1H, м) и 3.46 (1H, д, д, д, $J = 2.6, J = 4.7, J = 13.9$, 2-CH₂); 3.71 (3H, с, CO₂CH₃); 4.04–4.05 (1H, м, Н-5а); 4.10–4.15 (1H, м) и 4.41 (1H, д, д, д, $J = 2.6, J = 9.9, J = 14.9$, 1-CH₂); 6.96 (1H, д, д, $J = 1.5, J = 8.3$, Н-11); 7.10 (1H, д, $J = 8.3$, Н-12); 7.20 (1H, с, Н-4); 7.28 (1H, уш. с, Н-9). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.6; 21.3; 21.4; 23.2; 29.3; 33.5; 43.4; 50.9; 52.6; 52.7; 107.8; 109.6; 112.4; 117.9; 121.9; 127.8; 128.1; 134.7; 138.2; 148.7; 168.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 [M]⁺ (100), 309 (8), 293 (13), 280 (23), 279 (97), 278 (15), 251 (15), 249 (11), 244 (12), 243 (15), 220 (10), 209 (19), 208 (23), 194 (18), 181 (10), 168 (10), 59 (39), 56 (21), 42 (15), 41 (10). Найдено, %: С 74.34; Н 7.61; N 8.20. C₂₁H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: С 74.53; Н 7.74; N 8.28.

1-(10-Метил-3-этил-2,3,5а,6,7,8-гексагидро-1H-[1,4]диазоцино[7,8,1-*jk*]-карбазол-5-ил)этанон (5). К раствору 0.30 г (1.2 ммоль) пиазинокарбазола **2** в 15 мл MeCN добавляют 0.10 г (1.5 ммоль) ацетилацетилена. Реакция завершается за 4 сут при 30 °С. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (Sorbfil, EtOAc–гексан, 1:1). Растворитель упаривают в вакууме, остаток разделяют с помощью колоночной хроматографии (SiO₂), элюент EtOAc–гексан, 1:5. Выход 0.16 г (41%). Жёлтое масло, которое затвердевающее при стоянии; R_f 0.37 (Alufol, EtOAc–гептан, 1:4). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (3H, т, $J = 7.2$, NCH₂CH₃); 1.69–1.76 (1H, м), 1.91–2.01 (2H, м) и 2.21–2.27 (1H, м, 6,7-CH₂); 2.27 (3H, с, COCH₃); 2.44 (3H, с, 10-CH₃); 2.69–2.72 (2H, м, 8-CH₂); 2.90–2.96 (2H, м, NCH₂CH₃); 3.27–3.34 (1H, м) и 3.40 (1H, д, д, д, $J = 3.0, J = 4.5, J = 13.7$, 2-CH₂), 4.09–4.14 (2H, м) и 4.15 (1H, д, д, д, $J = 3.0, J = 9.7, J = 14.9$, Н-5а, 1-CH₂); 6.94 (1H, д, д, $J = 1.2, J = 8.3$, Н-11); 6.99 (1H, с, Н-4); 7.07 (1H, д, $J = 8.3$, Н-12); 7.25 (1H, уш. с, Н-9). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 [M]⁺ (31), 280 (5), 279 (23), 251 (3), 234 (9), 194 (5), 181 (4), 150 (3), 56 (5), 43 (100). Найдено, %: С 78.04; Н 8.00; N 8.62. C₂₁H₂₆N₂O. Вычислено, %: С 78.22; Н 8.13; N 8.69.

Метил (2E)-3-{этил[2-(6-метил-1-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)-этил]амино}акрилат (6). К раствору 0.30 г (1.2 ммоль) пиазинокарбазола **2** в 15 мл MeOH добавляют 0.12 г (1.4 ммоль) метилпропиолата. Реакция завершается за 3 сут при 30 °С. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (Alufol, EtOAc–гептан, 1:2). Растворитель упаривают в вакууме, остаток разделяют с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃), элюент EtOAc–гексан, 1:10. Выход 0.10 г (23%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 92–93 °С (EtOAc–гексан); R_f 0.71 (Alufol, EtOAc–гептан, 1:2). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1693 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.01 (3H, т, $J = 7.0$, NCH₂CH₃); 1.77–1.97 (3H, м) и 2.20–2.29 (1H, м, 2,3-CH₂); 2.44 (3H, с, 6-CH₃); 2.50–2.61 (1H, м) и 2.76–3.01 (3H, м, 4-CH₂, NCH₂CH₃); 3.47 (3H,

с, 1-OCH₃); 3.47–3.51 (2H, м, α-CH₂); 3.69 (3H, с, CO₂CH₃); 4.07–4.13 (1H, м) и 4.29–4.40 (1H, м, β-CH₂); 4.44 (1H, т, *J* = 3.4, H-1); 4.73 (1H, м, CH=CHCO₂Me); 7.04 (1H, д, *J* = 8.3, H-7); 7.15 (1H, д, *J* = 8.3, H-8); 7.30 (1H, с, H-5); 7.45 (1H, д, *J* = 13.1, CH=CHCO₂Me). Масс-спектр, *m/z*: 371 [M+H]⁺. Найдено, %: С 71.14; Н 8.01; N 7.44. C₂₂H₃₀N₂O₃. Вычислено, %: С 71.32; Н 8.16; N 7.56.

Диметил 2-{этил[2-(6-метил-1-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)-этил]амино}бут-2-ендиоат (7). К раствору 0.28 г (1.1 ммоль) пиразинокрбазола **2** в 15 мл MeOH добавляют 0.19 г (1.3 ммоль) АДКЭ. Реакция завершается за 7 сут при 30 °С. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (Alufol, EtOAc–гептан, 1:2). Растворитель упаривают в вакууме, остаток разделяют с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃), элюент EtOAc–гептан, 1:10. Выход 0.18 г (38%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 95–97 °С (EtOAc–гексан); *R_f* 0.75 (Alufol, EtOAc–гептан, 1:2). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1744 (C=O), 1697 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.00 (3H, т, *J* = 7.0, NCH₂CH₃); 1.79–1.96 (3H, м) и 2.21–2.31 (1H, м, 2,3-CH₂); 2.44 (3H, с, 6-CH₃); 2.51–2.62 (1H, м), 2.68–2.82 (2H, м) и 2.92–3.00 (1H, м, 4-CH₂, NCH₂CH₃); 3.44–3.52 (2H, м, α-CH₂); 3.47 (3H, с, 1-OCH₃); 3.67 (3H, с, CO₂CH₃); 3.95 (3H, с, CO₂CH₃); 4.12 (1H, д, т, *J* = 5.2, *J* = 11.1) и 4.39–4.50 (1H, м, β-CH₂); 4.49 (1H, т, *J* = 3.6, H-1); 4.72 (1H, с, CH=); 7.05 (1H, д, *J* = 8.2, H-7); 7.21 (1H, д, *J* = 8.2, H-8); 7.29 (1H, с, H-5). Спектр ЖХ/МС (ESI), *m/z*: 429 [M+H]⁺. Найдено, %: С 67.13; Н 7.40; N 6.44. C₂₄H₃₂N₂O₅. Вычислено, %: С 67.27; Н 7.53; N 6.54.

Авторы выражают благодарность коллективу ЦКП РУДН за помощь в регистрации спектров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова, Т. М. Камалитдинова, А. А. Титов, А. В. Листратова, А. В. Варламов, *Изв. АН, Сер. хим.*, **3**, 633 (2010).
2. L. G. Voskressensky, A. A. Titov, T. N. Borisova, A. V. Listratova, R. S. Borisov, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **66**, 5140 (2010).
3. L. G. Voskressensky, L. N. Kulikova, T. N. Borisova, A. V. Varlamov, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **96**, 81 (2008).
4. В. Г. Граник, *Основы медицинской химии*, Вузовская книга, Москва, 2001, с. 328.
5. А. Н. Гринев, О. Б. Романова, Е. С. Кричевский, М. Д. Машковский, Н. И. Андреева, *Хим.-фарм. журн.*, **14**, № 8, 32 (1980).

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

Поступило 1.07.2011