

Синтез 1-тетразолилзамещенных 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-β-карболинов и их трансформации с участием активированных алкинов

Леонид Г. Воскресенский^{1*}, Александр А. Титов¹, Реза Самавати¹, Максим С. Кобзев¹, Павел В. Дороватовский², Виктор Н. Хрусталеv^{1,3}, Хиен Чыонг Хонг⁴, Туэт Ань Данг Тхи⁴, Туен Нгуен Ван⁴, Елена А. Сорокина¹, Алексей В. Варламов¹

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

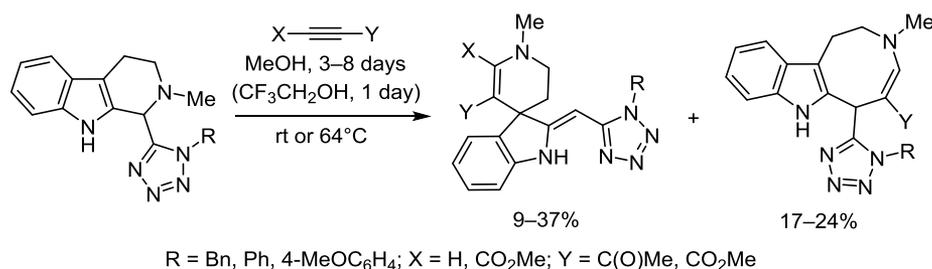
² Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт",
ул. Академика Курчатова, 1, Москва 123182, Россия; e-mail: paulgemini@mail.ru

³ Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия; e-mail: vnkhrustalev@gmail.com

⁴ Институт химии Вьетнамской академии наук и технологий,
18 Хоанг Куок Вьет, Кау Зай, Ханой, Вьетнам; e-mail: dangtuyetanh1201@gmail.com

Поступило 11.12.2016

Принято 1.03.2017



1-Тетразолилзамещенные тетрагидро-β-карболины в реакциях с активированными алкинами (ацетилацетиленом, метилпропиолатом и диметилацетилендикарбоксилатом) в течение 4–8 сут в MeOH или CF₃CH₂OH (1 сут) образуют многокомпонентные смеси, из которых хроматографически выделены спиро[индоло-3,4'-пиридины]. При взаимодействии с метилпропиолатом и ацетилацетиленом дополнительно выделены два азоцино[5,4-*b*]индола.

Ключевые слова: азоциноиндолы, ацетилацетилен, диметилацетилендикарбоксилат, метилпропиолат, спиро[индоло-3,4'-пиридины], тетразолилзамещенные тетрагидро-β-карболины.

Методы синтеза проявляющих широкий спектр биологической активности замещенных и гетероциклических тетразолов достаточно полно описаны в литературе.¹ Тетразолы ингибируют β-секретазу,² проявляют противоязвенную,³ противовоспалительную,⁴ болеутоляющую⁵ и противораковую⁶ активность. На основе β-карболинов созданы многочисленные лекарственные препараты, многие из которых нашли применение в медицинской практике.⁷ Наличие в молекулах тетразолилзамещенных β-карболинов двух фармакофорных фрагментов может привести к появлению новых видов биологического действия.

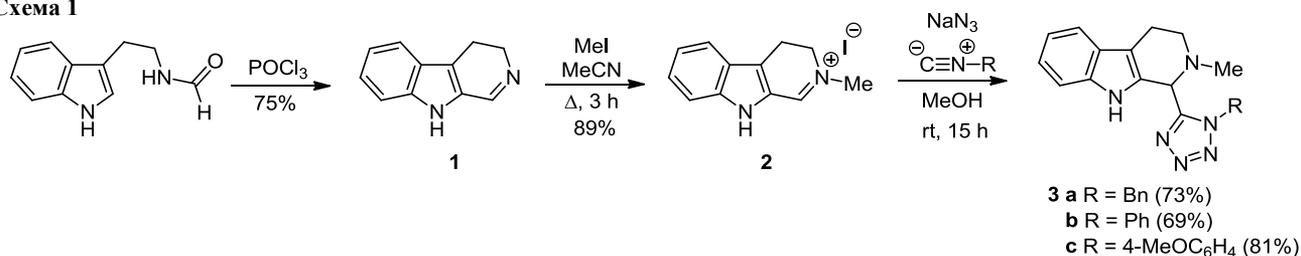
Недавно нами на примере хлорида котарнина было показано, что иминивые соли могут быть использованы в многокомпонентных реакциях Уги.⁸ В статье описан синтез азидо-реакцией Уги тетразолилзохинолинов,

которые с помощью алкинов, содержащих электроноакцепторные группы, образовывали соответствующие тетразолилзамещенные бензазоцины.

Проблемой расширения [с]-конденсированных дигидропиридинов с участием алкинов мы занимаемся в течение ряда лет.^{8,9} Были разработаны препаративные методы синтеза ряда азоцинов,¹⁰ которые обладают высокой способностью ингибировать ацетил- и бутирилхолинэстеразу.¹¹ В настоящей работе мы попытались, используя иодид 2-метил-3,4-дигидро-β-карболинина, получить 1-тетразолилзамещенные производные и исследовать их превращения с участием активированных алкинов. Мы ожидали получить 6-тетразолилзамещенные азоцино[5,4-*b*]индолы.

3,4-Дигидро-β-карболин (**1**) был получен из *N*-формилтриптамина по реакции Бишлера–Напиральского

Схема 1



с выходом 75% (схема 1).¹² Алкилирование его иодистым метилом в MeCN привело к *N*-метилкарболиниевой соли **2** с выходом 89%. Азидо-реакцию Уги с иминевой солью **2** проводили в метаноле с небольшим избытком NaN₃ и соответствующего изонитрила. 1-Тетразолилзамещенные тетрагидро-β-карболины **3a–c** были получены с высокими выходами (69–81%).

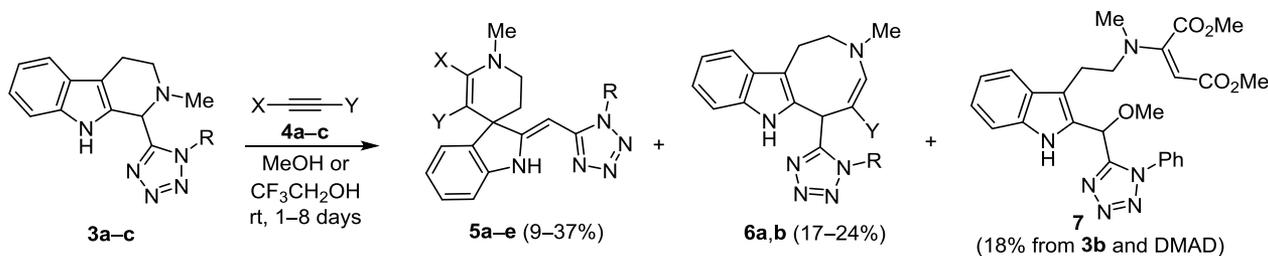
Взаимодействие соединений **3a–c** с ацетилацетиленом (**4a**), метилпропиолатом (**4b**) и диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД, DMAD) (**4c**) осуществляли в MeOH в токе аргона (схема 2, табл. 1). Реакции проходили за 3–8 сут с образованием многокомпонентных смесей, разделение которых осуществляли хроматографически. Основными продуктами реакции были спиро[индол-3,4'-пиридин] **5a–c** (выходы 9–35%) и азоцино-[5,4-*b*]индолы **6a,b** (выходы 17–24%). Из β-карболина **3b** и ДМАД в MeOH был получен еще и индол **7** с выходом 18%.

Полученные результаты приведены в табл. 1. Реакция бензилзамещенного β-карболина **3a** с ДМАД (**4c**) не прошла даже при многодневном кипячении (14 сут). Азоцины **6a,b** были выделены из реакции карболинов **3a,b** с метилпропиолатом **4b** и ацетилацетиленом **4a**

соответственно. В остальных реакциях были получены с небольшими выходами спиросоединения **5a–e**. Образование спиробензотиофенпиридинов мы наблюдали в реакции 1-арилзамещенных бензотиофенпиридинов с активированными алкинами.^{13–16} Замена MeOH на CF₃CH₂OH в случае соединения **3b** сокращает время реакции, но выход спиросоединения **5c** практически не изменяется (37%). CF₃CH₂OH по сравнению с MeOH обладает меньшей нуклеофильностью и высокой кислотностью. Эти свойства могли бы способствовать стабилизации интермедиата **B** (схема 3) за счет более эффективной сольватации растворителем, что позволяет реализовать один путь трансформации тетрагидропиридинового цикла под действием алкинов **4a–c**, исключив образование 2-алкокси(арил)метилзамещенных индолов, например соединения **7**.

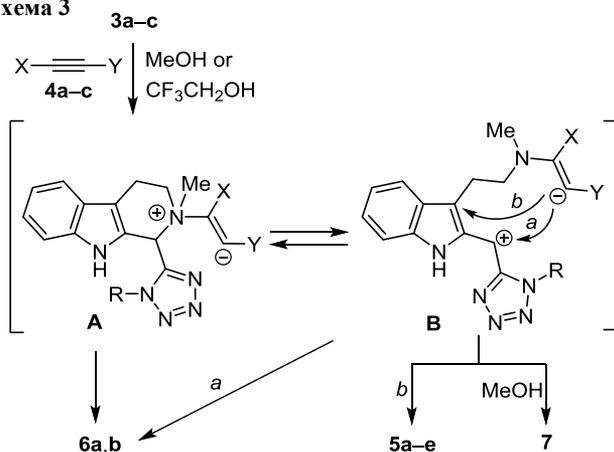
Первой стадией процесса является присоединение по Михаэлю *sp*³-гибризованного атома азота к алкину и образование цвиттер-иона **A** (схема 3). Цвиттер-ион **A** находится в равновесии с открытой формой **B**. Протекание реакции по пути *a* (метод I) ведет к образованию азоцинов **6a,b**, а по пути *b* (метод II) приводит к спиросоединениям **5a–e**. В случае

Схема 2

Таблица 1. Условия реакций β-карболинов **3a–c** с алкинами и выходы продуктов реакции

β-Карболин	Алкин	Растворитель	Температура реакции, °C	Время, сут	Спиросоединение (выход, %)	Азоцин (выход, %)
3a R = Bn	4a X = H, Y = C(O)Me	MeOH	64	5	5a (9)	–
	4b X = H, Y = CO ₂ Me	MeOH	64	3	–	6a (24)
	4c X = Y = CO ₂ Me	MeOH	64	14	Нет реакции	
3b R = Ph	4a X = H, Y = C(O)Me	MeOH	25	3	5b (23)	6b (17)
	4b X = H, Y = CO ₂ Me	MeOH	25	4	5c (35)	–
	4b X = H, Y = CO ₂ Me	CF ₃ CH ₂ OH	25	1	5c (37)	–
	4c X = Y = CO ₂ Me	MeOH	64	8	5d (11)	–
3c R = 4-MeOC ₆ H ₄	4a X = H, Y = C(O)Me	MeOH	25	4	5e (21)	–

Схема 3



ДМАД нуклеофильный центр как в цвиттер-ионе **A**, так и в открытой форме **B** в значительной степени делокализован и альтернативная межмолекулярная нуклеофильная атака MeOH по атому C-1 обуславливает образование метоксипроизводного **7**. Нельзя исключить образования азоцинов **6a,b** по $\text{S}_{\text{N}}2$ механизму.

Структуры соединений **5a-e**, **6a,b** и **7** доказаны с помощью спектральных данных. Масс-спектры характеризуются наличием пиков молекулярных ионов, соответствующих их брутто-формулам. В ИК спектрах наблюдаются полосы валентных колебаний групп CO_2Me при $1674\text{--}1691\text{ см}^{-1}$ и C(O)Me при $1622\text{--}1675\text{ см}^{-1}$. Характеристичным для спектров ЯМР ^1H азоцинов **6a,b**, полученных при действии терминальных алкинов, является наличие синглетного сигнала протона 4-СН при 7.70 и 7.56 м. д. соответственно. Для спектров ЯМР ^1H спиросоединений **5a-e** характерно наличие синглетов двух енаминных протонов $\text{CHC}=\text{N}$ при 4.74–5.07 м. д. и 2'-СН при 7.40–7.61 м. д.

Строение соединений **6b** и **5b** изучено методом РСА. Восьмичленный 1,2,3,6-тетрагидроазоциновый цикл в трициклическом соединении **6b** (рис. 1) принимает конформацию "твист-ванна" с почти перпендикулярным расположением плоских фрагментов $\text{C}(1)\text{--C}(11\text{B})\text{=C}(6\text{A})\text{--C}(6)$ и $\text{C}(2)\text{--N}(3)\text{--C}(4)\text{=C}(5)$ (дидральный угол между этими частями равен $84.04(6)^\circ$). Атомы азота $\text{N}(3)$ и $\text{N}(7)$ имеют плоскотригональную конфигурацию (суммы валентных углов равны $359.8(3)$ и $359(2)^\circ$ соответственно). Ацильный заместитель лежит в плоскости фрагмента $\text{C}(2)\text{--N}(3)\text{--C}(4)\text{=C}(5)$ вследствие наличия сопряжения связей. Тетразольный цикл развернут относительно плоского фрагмента $\text{C}(1)\text{--C}(11\text{B})\text{=C}(6\text{A})\text{--C}(6)$ на угол $79.66(5)^\circ$. Фенильный заместитель скручен с тетразольным циклом на угол $76.62(5)^\circ$ и расположен над индольным фрагментом молекулы.

Молекула соединения **6b** содержит асимметрический атом углерода $\text{C}(6)$. В кристалле молекулы соединения **6b** образуют centrosymmetric димеры за счет двух межмолекулярных водородных связей $\text{N}(7)\text{--H}(7)\cdots\text{O}(1)^*$. Кристаллическая упаковка димеров стопочная вдоль кристаллографической оси b (рис. 2).

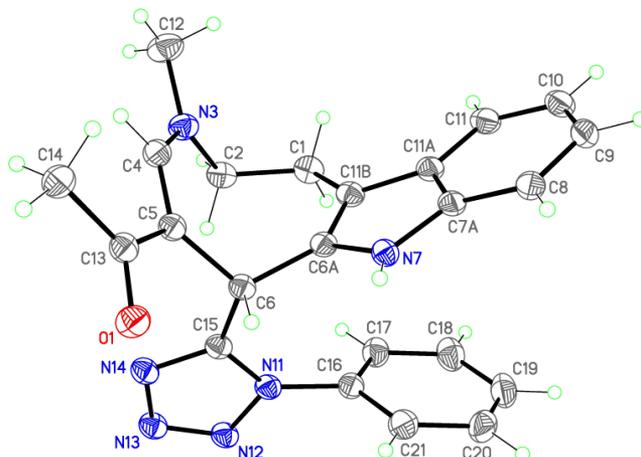


Рисунок 1. Молекулярная структура азоцина **6b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

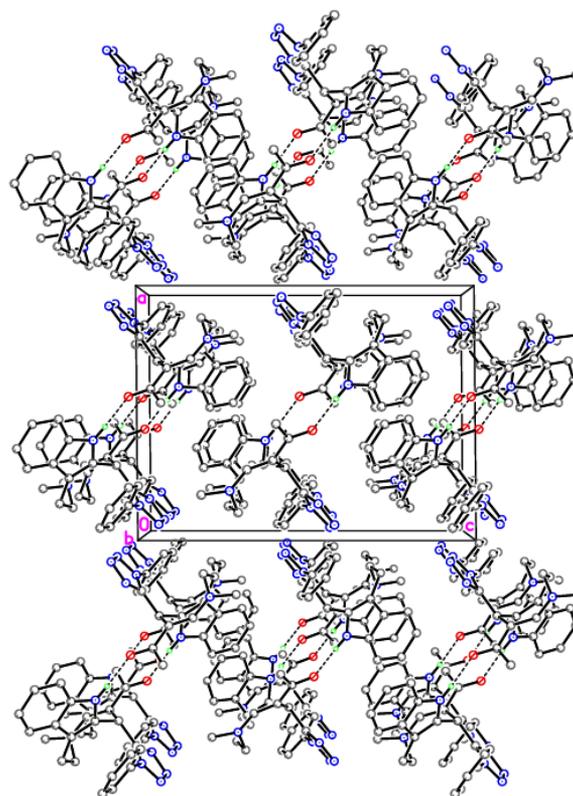


Рисунок 2. Кристаллическая структура соединения **6b**.

Тетрагидропиридиновый цикл спиросоединения **5b** (рис. 3) принимает конформацию слегка искаженная "софа" с выходом атома углерода $\text{C}(19)$ из средней плоскости, проведенной через остальные атомы цикла, на $0.615(2)\text{ \AA}$. Ацильный заместитель практически копланарен базальной плоскости тетрагидропиридинового цикла $\text{C}(3)\text{--C}(16)\text{=C}(17)\text{--N}(6)\text{--C}(18)$ (дидральный угол равен $12.98(11)^\circ$) вследствие наличия сопряжения связей. Атомы азота $\text{N}(1)$ и $\text{N}(6)$ имеют плоскотригональную конфигурацию (суммы валентных углов равны $360(2)$ и $360.0(4)^\circ$ соответственно).

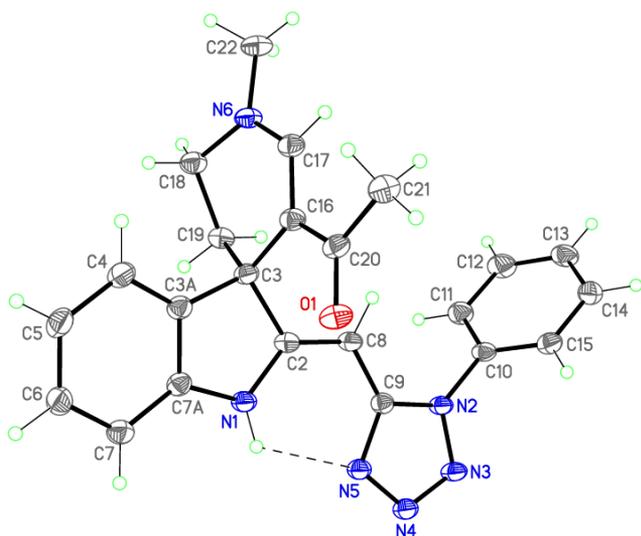


Рисунок 3. Молекулярная структура спиросоединения **5b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Штриховой линией показана внутримолекулярная водородная связь N–H \cdots N.

Тетразольный цикл лежит почти в плоскости индольного фрагмента (диэдральный угол равен 6.61(11) $^\circ$) вследствие наличия внутримолекулярной водородной связи N(1)–H(1) \cdots N(5). Как и в молекуле **6b**, фенильный заместитель в молекуле **5b** скручен с тетразольным циклом на угол 74.56(6) $^\circ$. Однако, в отличие от соединения **6b**, расположен он не над индольным фрагментом, а развернут от него в противоположном направлении также вследствие наличия внутримолекулярной водородной связи N(1)–H(1) \cdots N(5).

Молекула соединения **5b** содержит асимметрический атом углерода C(3). Аналогично структуре соединения **6b**, молекулы соединения **5b** в кристалле образуют centrosymmetric димеры за счет двух межмолекулярных водородных связей N(1)–H(1) \cdots N(4)*. Таким образом, структура **5b** включает бифуркатную водородную связь. Димеры связаны в зигзагообразные цепочки вдоль кристаллографической оси *a* за счет межмолекулярных водородных связей C(15)–H(15) \cdots O(1) (рис. 4).

Ранее мы отмечали образование спиросоединений среди продуктов домино-реакций с активированными алкинами бензотиено[2,3-*c*]пиридинов,¹³ бензофуоро[2,3-*c*] и бензофуоро[3,2-*c*]пиридинов,¹⁴ а также тетрагидропиридопиридо[2,3-*d*]пиримидинов.^{15,16} Можно предполагать, что образование спиросоединений – обычный процесс в реакции тетрагидропиридинов, [*c*]-конденсированных с бензо- и гетарилсодержащими пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом.

Таким образом, нами показано, что 1-тетразолилзамещенные тетрагидро- β -карболины в реакциях с алкинами, содержащими электроакцепторные группы, образуют преимущественно спиро(индол-3,4'-пиридин), в отличие от реакций 1-арилзамещенных тетрагидро- β -карболинов,¹⁷ где основным продуктом трансформаций являются 6-арилазоцино[5,4-*b*]индолы.

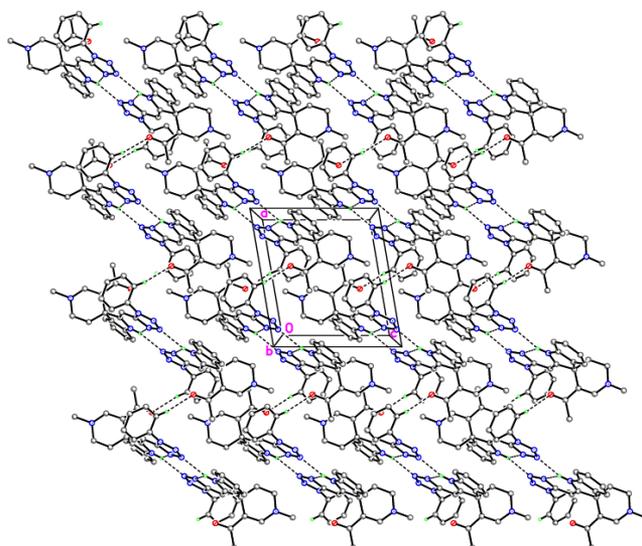


Рисунок 4. Кристаллическая структура соединения **5b**.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Инфралом ФТ–801 в таблетках KBr (для кристаллических веществ) или в пленке (для масел). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе JOEL LNM–ECA600 (600 и 150 МГц соответственно) в растворах CDCl_3 и $\text{DMCO-}d_6$ при 23 $^\circ\text{C}$. Внутренний стандарт в спектрах ЯМР ^1H – сигналы остаточных протонов растворителей (7.26 м. д. для CHCl_3 , 2.50 м. д. для $\text{DMCO-}d_6$), а в спектрах ЯМР ^{13}C – сигналы растворителей (77.2 м. д. для CDCl_3 , 39.4 м. д. для DMCO). Масс-спектры (ЖХ/МС) записаны на системе, включающей жидкостный хроматограф Agilent 1100 Series ($\text{MeCN-H}_2\text{O-HCO}_2\text{H}$, 80:20:0.1), масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MS VL (ионизация ЭУ, 70 эВ), детектор ELSD Sedex 75. Элементный анализ выполнен на приборе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на приборе Stuart SMP10. Для тонкослойной хроматографии использованы пластины Sorbfil CTX-1A (зернистость 5–17 мкм), проявление раствором KMnO_4 , либо в парах иода, для колоночной хроматографии применен силикагель Macherey–Nagel Silicagel 60 (зернистость 0.04–0.063 мм / 230–400 меш).

Ацетилацетилен (**4a**), метилпропионат (**4b**), ДМАД (**4c**) (Acros Organics) использованы без дополнительной очистки. Все растворители перед использованием очищены перегонкой. Для ЖХ/МС использованы растворители: MeCN , H_2O , HCO_2H (HPLC grade, Acros Organics). 4,9-Дигидро-3*H*- β -карболин (**1**) получен по литературной методике.¹²

Иодид 2-метил-4,9-дигидро-3*H*- β -карболин-2-ия (2). К раствору 5.6 г (10 ммоль) β -карболина **1** в 12 мл MeCN по каплям добавляют 7.0 г (12 ммоль) иодистого метила в 11 мл MeCN и кипятят реакционную смесь в течение 3 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (EtOH-EtOAc , 2:1). По окончании реакции растворитель упаривают в вакууме, и остаток

промывают EtOAc. Выход 9.2 г (89%), оранжевые кристаллы, т. пл. 183–185 °С. R_f 0.48 (NH₃–EtOH, 1:10). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.34 (2H, т, *J* = 8.9, 4-CH₂); 3.70 (3H, с, CH₃); 4.07 (2H, т, *J* = 8.9, 3-CH₂); 7.19–7.22 (1H, м, H-6); 7.44–7.47 (1H, м, H-7); 7.57 (1H, д, *J* = 9.1, H-8); 7.77 (1H, д, *J* = 8.3, H-5); 9.03 (1H, с, H-1); 12.23 (1H, с, NH). Масс-спектр, *m/z*: 186 [M+H]⁺. Найдено, %: С 46.25; Н 4.33; N 8.85. C₁₂H₁₃N₂. Вычислено, %: С 46.17; Н 4.20; N 8.97.

Реакции иодида 2-метил-4,9-дигидро-3H-β-карболин-2-ия (2) с NaN₃ и изонитрилами (общая методика). К раствору 5.5 ммоль иодида **2** и 7.1 ммоль изонитрила (бензилизонитрила, *para*-метоксифенилизонитрила или фенилизонитрила) в 10 мл MeOH при перемешивании добавляют 7.1 ммоль NaN₃. Перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре, затем реакционную смесь оставляют на ночь (12 ч). Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (EtOAc–гексан, 1:3). Затем добавляют 50 мл H₂O, раствор экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 30 мл) и экстракт сушат над MgSO₄. Растворитель упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из смеси EtOAc–гексан и получают тетразолилзамещенные β-карболины **3a–c**.

1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин (3a). Выход 1.4 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 186–188 °С. R_f 0.56 (EtOAc–гексан, 1:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1608 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.28 (3H, с, CH₃); 2.79–2.84 (1H, м) и 2.90–2.93 (1H, м, 4-CH₂); 3.04–3.10 (1H, м) и 3.27–3.30 (1H, м, 3-CH₂); 5.25 (1H, с, H-1); 5.50 (1H, д, *J* = 15.4) и 5.61 (1H, д, *J* = 15.4, CH₂Ph); 6.86–6.91 (2H, м, H Ar); 6.96–6.98 (2H, м, H Ar); 7.03–7.06 (1H, м, H Ar); 7.10–7.16 (3H, м, H Ar); 7.50 (1H, д, *J* = 7.3, H Ar); 7.70 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 21.6; 43.8; 51.6; 53.0; 57.5; 109.9; 111.5; 118.4; 119.8; 122.5; 126.5; 128.0; 128.1; 128.3; 128.4; 129.1; 133.5; 136.9; 153.9. Масс-спектр, *m/z*: 345 [M+H]⁺. Найдено, %: С 69.70; Н 5.87; N 24.43. C₂₀H₂₀N₆. Вычислено, %: С 69.75; Н 5.85; N 24.40.

2-Метил-1-(1-фенил-1H-тетразол-5-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин (3b). Выход 1.3 г (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 205–207 °С. R_f 0.54 (EtOAc–гексан, 1:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1596 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.35 (3H, с, CH₃); 2.43–2.48 (1H, м, 4-CH₂); 2.67–2.77 (2H, м, 3,4-CH₂); 3.02–3.05 (1H, м, 3-CH₂); 5.24 (1H, с, H-1); 7.06–7.09 (1H, т, *J* = 7.4, H Ar); 7.14–7.16 (1H, м, H Ar); 7.19–7.23 (4H, м, H Ar); 7.28–7.39 (3H, м, H Ar); 8.61 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 20.6; 43.2; 51.9; 56.6; 110.7; 111.5; 118.4; 119.6; 122.3; 125.7; 126.3; 128.2; 128.4; 130.0; 134.2; 136.8; 154.9. Масс-спектр, *m/z*: 331 [M+H]⁺. Найдено, %: С 69.09; Н 5.51; N 25.42. C₁₉H₁₈N₆. Вычислено, %: С 69.07; Н 5.49; N 25.44.

1-[1-(4-Метоксифенил)-1H-тетразол-5-ил]-2-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин (3c). Выход 1.6 г (81%), оранжевые кристаллы, т. пл. 212–214 °С. R_f 0.62 (EtOAc–гексан, 1:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1515 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.33 (3H, с, NCH₃); 2.48–2.50 (1H, м, 4-CH₂); 2.66–2.72 (2H, м,

3,4-CH₂); 3.03–3.05 (1H, м, 3-CH₂); 3.72 (3H, с, OCH₃); 5.20 (1H, с, H-1); 6.67–6.68 (2H, м, H Ar); 7.05–7.07 (3H, м, H Ar); 7.14 (1H, т, *J* = 7.4, H Ar); 7.25–7.29 (1H, м, H Ar); 7.40 (1H, д, *J* = 7.4, H Ar); 8.43 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 20.4; 42.9; 51.6; 55.5; 56.4; 110.6; 111.3; 113.6; 115.2; 118.4; 119.6; 122.4; 123.0; 126.4; 126.9; 136.7; 154.7; 160.6. Масс-спектр, *m/z*: 361 [M+H]⁺. Найдено, %: С 66.67; Н 5.61; N 23.34. C₂₀H₂₀N₆O. Вычислено, %: С 66.65; Н 5.59; N 23.32.

Реакции β-карболинов 3a,b с алкинами 4a–c при нитровании (общая методика). К раствору 0.60 ммоль тетразолилзамещенного β-карболина **3a** или **3b** в 6 мл MeOH при перемешивании добавляют 0.78 ммоль алкина **4a–c** (ацетилацетилен, метилпропиолата или ДМАД). Реакционную смесь кипятят в течение 3–8 сут (табл. 1) в токе аргона. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (EtOAc–гексан, 1:1). Растворитель упаривают в вакууме, и продукт очищают с помощью колоночной хроматографии или перекристаллизацией из смеси EtOAc–гексан. Получают соединения **5a,d, 6a, 7**.

1-[(2Z)-2-[(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)метилен]-1'-метил-1,2,5',6'-тетрагидро-1'H-спиро(индол-3,4'-пиридин)-3'-ил]этанон (5a) очищают с помощью колоночной хроматографии (EtOAc–гексан, 1:15). Выход 22 мг (9%), бесцветные кристаллы, т. пл. 251–253 °С. R_f 0.53 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1582 (C=N), 1634 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.77–1.88 (5H, м, 5'-CH₂, COCH₃); 3.07–3.10 (1H, м, 6'-CH₂); 3.14 (3H, с, NCH₃); 3.22–3.26 (1H, м, 6'-CH₂); 4.74 (1H, с, CHC=N); 5.30 (1H, д, *J* = 16.1) и 5.53 (1H, д, *J* = 16.1, CH₂Ph); 6.85–6.88 (1H, м, H Ar); 6.94–6.96 (2H, м, H Ar); 7.15–7.20 (3H, м, H Ar); 7.30–7.35 (3H, м, H Ar); 7.57 (1H, с, 2'-CH); 9.90 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 25.4; 37.0; 43.4; 43.7; 48.5; 50.1; 70.6; 109.0; 109.6; 120.9; 122.2; 127.4; 128.1; 128.5; 129.0; 134.3; 137.5; 143.3; 149.0; 153.7; 166.0; 186.8. Масс-спектр, *m/z*: 413 [M+H]⁺. Найдено, %: С 69.91; Н 5.89; N 20.35. C₂₄H₂₄N₆O. Вычислено, %: С 69.88; Н 5.86; N 20.37.

Диметил-(2Z)-1'-метил-2-[(1-фенил-1H-тетразол-5-ил)метилен]-1,2,5',6'-тетрагидро-1'H-спиро[индол-3,4'-пиридин]-2',3'-дикарбоксилат (5d) очищают с помощью колоночной хроматографии (EtOAc–гексан, 1:2). Выход 31 мг (11%), бесцветные кристаллы, т. пл. 264–266 °С. R_f 0.47 (EtOAc–гексан, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1573 (C=N), 1674 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.92–1.96 (2H, м, 5'-CH₂); 2.96 (3H, с, NCH₃); 3.28 (3H, с, OCH₃); 3.28–3.33 (1H, м) и 3.46–3.49 (1H, м, 6'-CH₂); 3.90 (3H, с, OCH₃); 5.07 (1H, с, CHC=N); 6.93 (1H, т, *J* = 7.4, H Ar); 6.99 (1H, т, *J* = 8.3, H Ar); 7.10 (1H, д, *J* = 7.4, H Ar); 7.22 (1H, д, *J* = 7.4, H Ar); 7.50–7.51 (2H, м, H Ar); 7.52–7.55 (1H, м, H Ar); 7.58–7.60 (2H, м, H Ar); 10.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 36.3; 39.8; 45.0; 49.2; 50.9; 53.1; 70.2; 94.2; 110.8; 121.0; 122.6; 125.4; 128.1; 130.5; 130.6; 134.5; 138.1; 144.1; 151.4; 153.2; 165.4; 165.5; 166.2. Масс-спектр, *m/z*: 473 [M+H]⁺. Найдено, %: С 63.58; Н 5.10; N 17.81. C₂₅H₂₄N₆O₄. Вычислено, %: С 63.55; Н 5.12; N 17.79.

Метил-(4E)-6-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-3-метил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азоцино[5,4-b]индол-5-карбоксилат (6a) очищают перекристаллизацией. Выход 47 мг (24%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 189–191 °С. R_f 0.47 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1606 (C=N), 1681 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.42–2.45 (1H, м, 1- CH_A); 3.03 (3H, с, NCH_3); 3.05–3.08 (2H, м, 1,2- CH_B); 3.79 (3H, с, OCH_3); 4.12–4.17 (1H, м, 2- CH_A); 5.20 (1H, д, $J = 15.7$) и 5.35 (1H, д, $J = 15.7$, CH_2Ph); 6.29 (1H, с, 6-CH); 6.70 (2H, д, $J = 7.4$, H Ar); 6.92 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 6.93 (1H, д, $J = 7.4$, H Ar); 7.02–7.04 (2H, м, H Ar); 7.06–7.08 (1H, м, H Ar); 7.12–7.16 (1H, м, H Ar); 7.30–7.34 (1H, м, H Ar); 7.70 (1H, с, 4-CH); 8.90 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м. д.: 24.0; 33.7; 43.9; 48.6; 49.9; 51.1; 90.5; 109.4; 110.9; 118.2; 118.6; 121.6; 126.8; 127.5; 128.2; 128.7; 128.9; 130.5; 134.3; 134.5; 152.7; 158.3; 169.0. Масс-спектр, m/z : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 67.39; H 5.61; N 19.73. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.27; H 5.65; N 19.61.

Диметил-(2E)-2-[(2-{2-[метокси(1-фенил-1H-тетразол-5-ил)метил]-1H-индол-3-ил}этил)(метил)амино]бут-2-ендионат (7) очищают с помощью колоночной хроматографии (EtOAc–гексан, 1:2). Выход 54 мг (18%), розовое масло. R_f 0.47 (EtOAc–гексан, 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1574 (C=N), 1691 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.59 (3H, с, NCH_3); 2.82–2.86 (1H, м) и 2.92–2.97 (1H, м, CH_2); 3.15–3.21 (1H, м, CH_2); 3.23 (3H, с, CO_2CH_3); 3.30–3.36 (1H, м, CH_2); 3.62 (3H, с, CO_2CH_3); 3.72 (3H, с, OCH_3); 4.47 (1H, с, $=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$); 5.93 (1H, с, CHOC_2H_5); 7.12–7.14 (1H, м, H Ar); 7.22–7.25 (1H, м, H Ar); 7.37–7.38 (1H, м, H Ar); 7.52–7.54 (2H, м, H Ar); 7.55–7.61 (4H, м, H Ar); 9.04 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.9; 38.4; 50.9; 52.9; 53.9; 56.1; 66.1; 84.4; 111.9; 112.5; 118.7; 120.1; 123.6; 125.4; 127.0; 128.1; 130.0; 130.9; 133.7; 136.2; 153.2; 154.4; 166.1; 168.1. Масс-спектр, m/z : 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 61.87; H 5.61; N 16.69. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: C 61.89; H 5.59; N 16.66.

Реакции β -карболинов 3b,c с терминальными алкинами 4a,b при комнатной температуре (общая методика). Метод I. К раствору 0.60 ммоль тетразолил-замещенного β -карболина **3b** или **3c** в 6 мл MeOH при перемешивании добавляют 0.78 ммоль терминального алкина **4a,b** (ацетилацетилена или метилпропиолата), и перемешивают реакционную смесь в токе аргона при 25 °С в течение 3–4 сут (табл. 1). Контроль за ходом реакций осуществляют методом ТСХ (EtOAc–гексан, 1:2). Растворитель упаривают в вакууме, продукт очищают с помощью колоночной хроматографии или перекристаллизацией из MeOH. Получают соединения **5b,c,e, 6b**.

Метод II. К раствору 0.05 г (0.15 ммоль) β -карболина **3b** в 5 мл $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ добавляют 0.014 г (0.17 ммоль) метилпропиолата **4b** и перемешивают в течение 1 сут в токе аргона. Контроль за ходом реакций осуществляют методом ТСХ (EtOAc–гексан, 1:3). Растворитель упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из смеси EtOAc–гексан. Получают соединение **5c**.

1-[(2Z)-1'-Метил-2-[(1-фенил-1H-тетразол-5-ил)-метилен]-1,2,5',6'-тетрагидро-1'H-спиро[индол-

3,4'-пиридин]-3'-ил]этанон (5b) очищают с помощью колоночной хроматографии (EtOAc–гексан, 1:15). Выход 55 мг (23%), бесцветные кристаллы, т. пл. 255–257 °С. R_f 0.48 (EtOAc). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1582 (C=N), 1622 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.81–1.86 (5H, м, 5'- CH_2 , COCH_3); 3.10 (3H, с, NCH_3); 3.19–3.20 (1H, м) и 3.34–3.37 (1H, м, 6'- CH_2); 4.86 (1H, с, $\text{CHC}=\text{N}$); 6.81–6.83 (1H, м, H Ar); 6.92–6.94 (2H, м, H Ar); 7.12–7.15 (1H, м, H Ar); 7.40–7.45 (2H, м, 2'-CH, H Ar); 7.46–7.52 (4H, м, H Ar); 10.01 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м. д.: 24.7; 37.3; 43.0; 43.6; 48.6; 69.1; 108.7; 110.5; 120.6; 122.5; 125.4; 127.6; 130.4; 130.6; 134.6; 138.9; 144.3; 151.0; 153.4; 167.2; 189.1. Масс-спектр, m/z : 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 69.35; H 5.55; N 21.11. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 69.33; H 5.57; N 21.09.

Метил-(2Z)-1'-метил-2-[(1-фенил-1H-тетразол-5-ил)-метилен]-1,2,5',6'-тетрагидро-1'H-спиро(индол-3,4'-пиридин)-3'-карбоксилат (5c) очищают с помощью колоночной хроматографии (EtOAc–гексан, 1:15). Выход 87 мг (35%, метод I), 23 мг (37%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 252–254 °С. R_f 0.56 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1520 (C=N), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.91–1.93 (2H, м, 5'- CH_2); 3.07 (3H, с, NCH_3); 3.20–3.23 (1H, м) и 3.35–3.37 (1H, м, 6'- CH_2); 3.40 (3H, с, CO_2CH_3); 5.01 (1H, с, $\text{CHC}=\text{N}$); 6.91 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 6.99 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.02 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.21 (1H, т, $J = 7.7$, H Ar); 7.50–7.54 (3H, м, H Ar); 7.56–7.59 (2H, м, H Ar); 7.61 (1H, с, 2'-CH); 10.03 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м. д.: 37.3; 42.8; 43.5; 48.8; 50.3; 70.0; 94.6; 110.6; 120.9; 122.8; 125.4; 127.9; 130.5; 130.6; 134.5; 138.6; 144.2; 148.9; 153.4; 165.5; 166.7. Масс-спектр, m/z : 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 66.67; H 5.39; N 20.30. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: C 66.65; H 5.35; N 20.28.

1-[(2Z)-2-[(1-(4-Метоксифенил)-1H-тетразол-5-ил)-метилен]-1'-метил-1,2,5',6'-тетрагидро-1'H-спиро[индол-3,4'-пиридин]-3'-ил]этанон (5e) очищают перекристаллизацией. Выход 54 мг (21%), бежевые кристаллы, т. пл. 255–257 °С. R_f 0.53 (EtOAc–гексан, 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1584 (C=N), 1630 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.87–1.93 (5H, м, 5'- CH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 3.15 (3H, с, NCH_3); 3.22–3.25 (1H, м) и 3.39–3.42 (1H, м, 6'- CH_2); 3.89 (3H, с, OCH_3); 4.86 (1H, с, $\text{CHC}=\text{N}$); 6.87–6.89 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 6.87–6.89 (2H, м, H Ar); 7.03–7.05 (2H, м, H Ar); 7.19–7.20 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.37–7.40 (2H, м, H Ar); 7.55 (1H, с, 2'-CH); 10.04 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м. д.: 24.8; 37.3; 43.0; 43.6; 48.6; 56.2; 69.2; 108.8; 110.4; 115.6; 120.6; 122.5; 127.0; 127.2; 127.6; 138.9; 144.3; 150.9; 153.6; 160.5; 166.9; 189.2. Масс-спектр, m/z : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 67.29; H 5.68; N 19.63. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.27; H 5.65; N 19.61.

1-[(4E)-3-Метил-6-(1-фенил-1H-тетразол-5-ил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азоцино[5,4-b]индол-5-ил]этанон (6b) очищают с помощью колоночной хроматографии (EtOAc–гексан, 1:15). Выход 41 мг (17%), бесцветные кристаллы, т. пл. 263–265 °С. R_f 0.44 (EtOAc–гексан, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1581 (C=N), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (3H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.81–2.84

(1H, м, 1-CH_A); 3.17 (3H, с, NCH₃); 3.24–3.31 (2H, м) и 3.52–3.54 (1H, м, 1-CH_B, 2-CH₂); 6.72 (1H, с, 6-CH); 6.96 (2H, д, $J = 7.4$, H Ar); 7.00 (1H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.03–7.05 (1H, м, H Ar); 7.09–7.11 (1H, м, H Ar); 7.16–7.18 (2H, м, H Ar); 7.31 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 7.38 (1H, д, $J = 7.4$, H Ar); 7.56 (1H, с, 4-CH); 8.68 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 24.5; 25.1; 30.9; 44.7; 49.2; 106.2; 108.8; 111.2; 118.3; 118.7; 121.6; 126.3; 129.0; 129.2; 130.3; 131.8; 133.8; 134.9; 155.3; 159.5; 192.3. Масс-спектр, *m/z*: 399 [M+H]⁺. Найдено, %: C 69.45; H 5.60; N 21.21. C₂₃H₂₂N₆O. Вычислено, %: C 69.33; H 5.57; N 21.09.

Рентгеноструктурное исследование соединений 6b и 5b проведено на синхротронной станции БЕЛОК Национального исследовательского центра "Курчатовский институт", используя двухкоординатный детектор MAR CCD (λ 0.96990 Å, ϕ -сканирование с шагом 1.0°). Кристаллы соединения **6b** (C₂₃H₂₂N₆O, *M* 398.46) моноклинные, пространственная группа *P*₂₁/*c*, при 100(2) К: *a* 12.669(3), *b* 9.5580(19), *c* 16.754(3) Å; β 90.49(3)°; *V* 2028.7(7) Å³; *Z* 4; *d*_{выч} 1.305 г·см⁻³; *F*(000) 840; μ 0.175 мм⁻¹. Кристаллы соединения **5b** (C₂₃H₂₂N₆O, *M* 398.46) моноклинные, пространственная группа *P*₂₁/*c*, при 100(2) К: *a* 10.248(2), *b* 21.991(4), *c* 9.0545(18) Å; β 99.37(3)°; *V* 2013.4(7) Å³; *Z* 4; *d*_{выч} 1.315 г·см⁻³; *F*(000) 840; μ 0.176 мм⁻¹.

Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4.¹⁸ Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala.¹⁹ Всего собрано 34010 отражений (4351 независимое, *R*_{int} 0.033) в случае соединения **6b** и 35894 отражения (4008 независимых, *R*_{int} 0.084) в случае соединения **5b**. Структуры определены прямым методом и уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода групп NH индолиновых фрагментов выявлены объективно в разностных фурые-синтезах и уточнены изотропно. Положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экви}}(\text{C})$ для групп CH₃ и $1.2U_{\text{экви}}(\text{C})$ для остальных групп). Окончательные факторы расходимости равны *R*₁ 0.040 для 3765 независимых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ и *wR*₂ 0.108 для всех независимых отражений (в случае соединения **6b**) и *R*₁ 0.047 для 3320 независимых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ и *wR*₂ 0.126 для всех независимых отражений (в случае соединения **5b**). Расчеты структур проведены с использованием комплекса программ SHELXTL.²⁰ Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных температурных параметров соединений **6b** и **5b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1503021 и CCDC 1503022 соответственно).

Файл сопроводительной информации, содержащий рисунки кристаллической структуры соединений **6b**, **5b**, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 02.а03.21.0008), РФФИ (гранты 15-33-20187, 16-53-540004, 17-53-540001) и Вьетнама (VAST.HTQT.NGA.06/16-17).

Список литературы

1. Maleki, A.; Sarvary, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 60938.
2. Jiaranaikulwanitch, J.; Govitrapong, P.; Fokin, V. V.; Vajragupta, O. *Molecules* **2012**, *17*, 8312.
3. Uchida, M.; Komatsu, M.; Morita, S.; Kanbe, T.; Nakagawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 322.
4. Jiaranaikulwanitch, J.; Boonyarat, C.; Fokin, V. V.; Vajragupta, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6572.
5. Mofakham, H.; Shaabani, A.; Mousavifaraz, S.; Hajishaabandha, F.; Shaabani, S.; Weng Ng, S. *Mol. Diversity* **2012**, *16*, 351.
6. Bhaskar, V. H.; Mohite, P. B. *J. Optoelectron. Biomed. Mater.* **2010**, *2*, 249.
7. Ang, K. K. H.; Holmes, M. J.; Higa, T.; Hamann, M. T.; Kara, U. A. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 1645.
8. Borisov, R. tS.; Voskressensky, L. G.; Polyakov, A. I.; Borisova, T. N.; Varlamov, A. V. *Synlett* **2014**, 955.
9. Voskressensky, L. G.; Festa, A. A.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 551.
10. Voskressensky, L. G.; Kulikova, L. N.; Gozun, S. V.; Khrustalev, V. N.; Borisova, T. N.; Listratova, A. V.; Ovcharov, M. V.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4189.
11. Badaró Trindade, A. C. L.; dos Santos, D. C.; Gil, L.; Marazano, C.; de Freitas Gil, R. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1052.
12. Ábrányi-Balogh, P.; Volk, B.; Keglevich, G.; Milen, M. *Comput. Theor. Chem.* **2016**, 1097, 48.
13. 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.
14. Voskressensky, L. G.; Kovaleva, S.; Borisova, T. N.; Eresko, A. B.; Tolkunov, V. S.; Tolkunov, S. V.; Khrustalev, V. N.; Varlamov, A. V. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 3337.
15. Voskressensky, L. G.; Borisova, T. N.; Kovaleva, S. A.; Listratova, A. V.; Kulikova, L. N.; Khrustalev, V. N.; Ovcharov, M. V.; Varlamov, A. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 370. [*Иzv. AN, Ser. khim.* **2012**, 368.]
16. 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**, 17.]
17. Voskressensky, L. G.; Borisova, T. N.; Chervyakova, T. M.; Titov, A. A.; Kozlov, A. V.; Sorokina, E. A.; Samavati, R.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 658. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 716.]
18. Battye, T. G. G.; Kontogiannis, L.; Johnson, O.; Powell, H. R.; Leslie, A. G. W. *Acta Crystallogr., Sect. D: Struct. Biol.* **2011**, *D67*, 271.
19. Evans P. *Acta Crystallogr., Sect. D: Struct. Biol.* **2006**, *D62*, 72.
20. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2015**, *C71*, 3.