

Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова, Л. Н. Куликова, Е. Г. Долгова,
А. И. Клейменов, Е. А. Сорокина, А. А. Титов, А. В. Варламов

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРО- β -КАРБОЛИНОВ
С АКТИВИРОВАННЫМИ АЛКИНАМИ – НОВЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ
ПОДХОД К СИНТЕЗУ ТЕТРАГИДРОАЗОЦИНО[5,4-*b*]ИНДОЛОВ**

Изучены трансформации 1-замещенных тетрагидро- β -карболинов под действием активированных алкинов. Установлено, что под действием ацетилендикарбонового эфира в метаноле образуются продукты расщепления тетрагидропиридинового фрагмента – 2-метоксиалкилзамещенные индолы. При действии этилпропиолата в этаноле и тозил-ацетилена в метаноле образуются смеси азоцино[5,4-*b*]индолов и 2-алкоксизамещенных индолов. В ацетонитриле при действии этилпропиолата образуются азоциноиндолы.

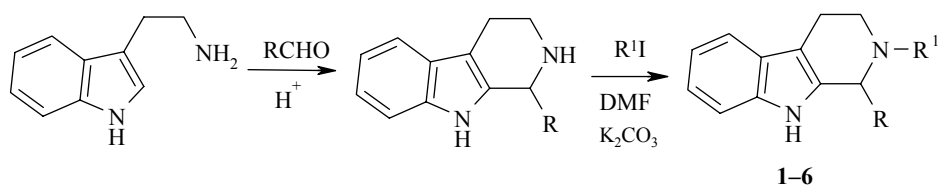
Ключевые слова: азоцино[5,4-*b*]индолы, 2-алкоксиалкилиндолы, активированные алкины, тетрагидро- β -карболины, расширение цикла.

Азоциноиндолы с различным сочленением азоцинового и индольного циклов являются структурным фрагментом большого числа алкалоидов, которые проявляют широкий спектр биологической активности. В этой связи основные усилия химиков-синтетиков были направлены на разработку методов получения аналогов природных соединений. Методы синтеза азоциноиндолов немногочисленны, многостадийны, как правило, дают невысокий выход целевых продуктов.

Недавно нами был описан новый подход к синтезу тетрагидроазоцино[4,5-*b*]индолов, основанный на тандемных превращениях тетрагидро- γ -карболинов под действием ацетилендикарбонового эфира и этилпропиолата в метаноле и этаноле [1]. Этот двухстадийный метод, включающий образование 3-алкоксиалкил-2-[N-диметоксикарбонил(этоксикарбонил)-винил-N-алкил]аминоэтилиндолов и их циклизацию в азоциноиндолы под действием хлорида алюминия, реализованный в режиме *one-pot* позволяет получать тетрагидроазоциноиндолы при комнатной температуре с выходом 40–75%. Первичный скрининг тетрагидроазоцино[4,5-*b*]индолов выявил их высокую способность ингибировать ацетил- и бутирилхолинэстеразы [2].

В связи с этим нам представлялось интересным, как с теоретической, так и с практической точек зрения, изучить превращения под действием активированных алкинов 1-замещенных тетрагидро- β -карболинов. Это позволило бы разработать общий подход к синтезу изомерных азоциноиндолов из тетрагидрокарболинов, получить данные о влиянии положения атома азота в тетрагидропиридиновом фрагменте тетрагидрокарболинов на направление тандемных превращений под действием активированных алкинов, оценить влияние природы растворителей и заместителей в положении 1, а также синтезировать перспективные для биологического скрининга тетрагидроазоцино[5,4-*b*]индолы.

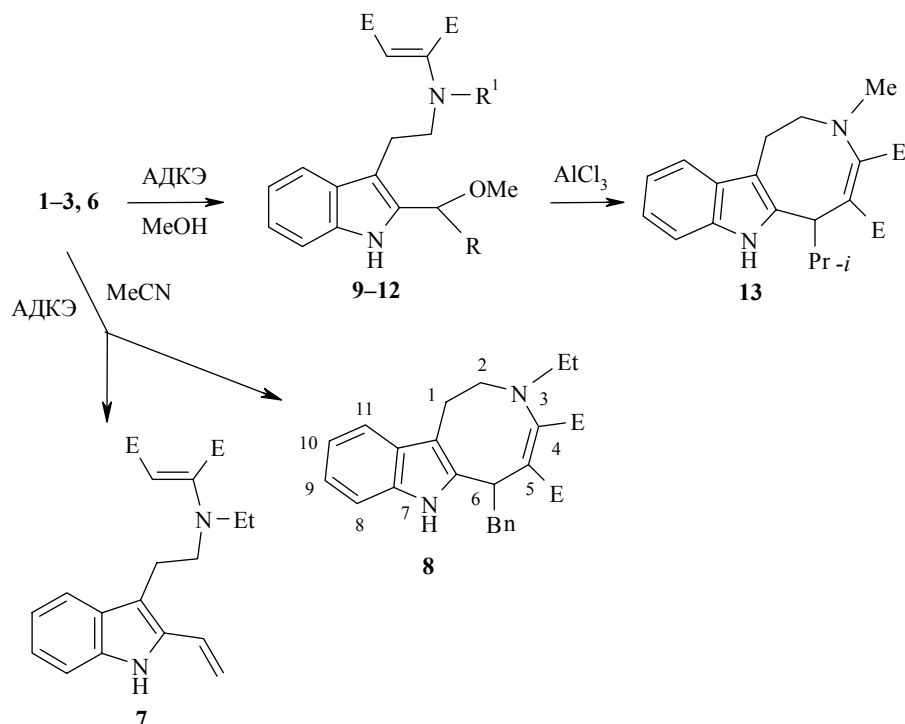
1-Замещенные тетрагидро-β-карболины получены N-этированием (соединения **1–5**) и N-метилированием (соединение **6**) соответствующих 1-замещенных NH-β-карболинов, полученных по реакции Пикте–Шпенглера [3].



1 R = Me, **2**, **6** R = *i*-Pr, **3** R = Bn, **4** R = C₆H₄F-*o*, **5** R = C₆H₄F-*p*;
1–5 R¹ = Et, **6** R¹ = Me

В качестве активированных алкинов были изучены диметилловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты (АДКЭ), этилпропионат, тозилацетилен и ацетилацетилен, в качестве растворителей – ацетонитрил, метанол и этанол. Все превращения осуществлены при комнатной температуре.

В отличие от тетрагидро-γ-карболинов, которые при действии АДКЭ в ацетонитриле дают полимерные продукты, тетрагидро-β-карболины **1–3**, **6** в этих условиях расщепляются с образованием в случае карболина **1** 2-винилиндола **7**, в случае карболина **3** – азоцино[5,4-*b*]индола **8**.

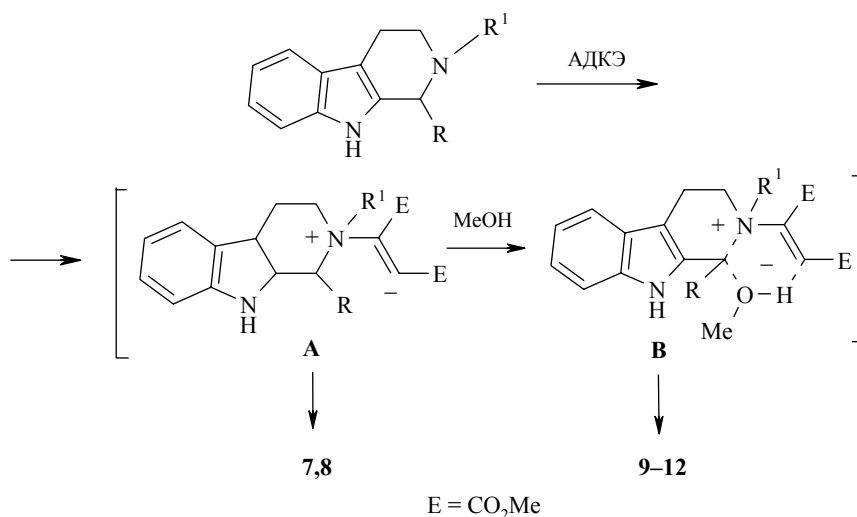


E = CO₂Me; **9** R = Me, **10**, **12** R = *i*-Pr, **11** R = Bn; **9–11** R¹ = Et, **12** R¹ = Me

1-Изопропилзамещенные карболины **2** и **6** образуют многокомпонентные реакционные смеси, разделить которые не удалось. Однако наличие в спектрах ЯМР ^1H этих смесей синглетных сигналов при 4.68 и 4.72 м. д., обусловленных резонансом терминальных протонов группировки $\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})\text{H}$ [4], позволяет предполагать, что и в этих случаях происходит расщепление тетрагидропиридинового фрагмента.

В метаноле ацетилендикарбоновый эфир расщепляет тетрагидропиридиновый фрагмент β -карболинов, в результате образуются 2-метоксиалкил-3-(*N*-диметоксикарбонилвинил-*N*-алкил)аминоэтилиндолы **9–12**. Индол **12** при действии AlCl_3 в ацетонитриле был превращен в азоциноиндол **13**.

Мы полагаем, что, реакция тетрагидро- β -карболинов с алкинами, как и в случае тетрагидро- γ -карболинов, начинается с нуклеофильной атаки аминного атома азота на тройную связь алкинов, что приводит к образованию цвиттер-иона **A**.



В ацетонитриле нуклеофильная атака на заместитель при атоме $\text{C}_{(1)}$ (гофмановское расщепление) либо по положению 1 цикла (расширение цикла) приводит к образованию, соответственно, соединений **7** или **8**. Можно полагать, что увеличение электронодонорных свойств заместителя *R* будет облегчать расщепление связи $\text{C}_{(1)}-\text{N}^+$. При этом возможны даже образование карбокатиона и соответствующие перегруппировки. По-видимому, образование многокомпонентных смесей при реакциях карболинов **2** и **6** (*R* = *i*-Pr) связано с указанными выше процессами. В метаноле расщепление связи $\text{C}_{(1)}-\text{N}^+$ облегчается нуклеофильным содействием спирта и протекает через образование шестичленного переходного состояния **B**.

Этилпропиолат реагирует с карболинами **1–3**, **6** значительно быстрее, что, по-видимому, связано с меньшей делокализацией отрицательного заряда в промежуточном цвиттер-ионе типа **A**. При этом в абсолютном этаноле образуются смеси азоцино[5,4-*b*]индолов и 2-этоксикарбонилвинил-3-(*N*-этоксикарбонилвинил-*N*-алкил)аминоэтилиндолов различного состава. В индивидуальном виде были выделены: из карболина **1** – азоцин **14**, из карболинов **2** и **3** – азоцины **15** и **16** и соответствующие индолы **17** и **18**, а из карболина **6** – только индол **19**. В ацетонитриле из тетрагидро-

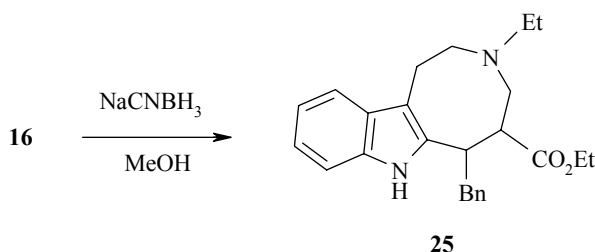
Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			[M] ⁺	Т. пл., °С*	R _f Alufol* *	Выход, %
		С	Н	Н				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	C ₁₄ H ₁₈ N ₂	<u>78.56</u>	<u>8.56</u>	<u>13.19</u>	214	Масло	0.60	65
		78.46	8.47	13.07				
2	C ₁₆ H ₂₂ N ₂	<u>79.34</u>	<u>9.30</u>	<u>11.63</u>	242	Масло	0.55	67
		79.29	9.15	11.56				
3	C ₂₀ H ₂₂ N ₂	<u>82.87</u>	<u>7.85</u>	<u>9.35</u>	290	Масло	0.55	60
		82.72	7.64	9.65				
4	C ₁₉ H ₁₉ FN ₂	<u>77.30</u>	<u>6.35</u>	<u>9.40</u>	294	95–97	–	73
		77.52	6.51	9.52				
5	C ₁₉ H ₁₉ FN ₂	<u>77.68</u>	<u>6.71</u>	<u>9.45</u>	294	96–98	–	76
		77.52	6.51	9.52				
6	C ₁₅ H ₂₀ N ₂	<u>79.15</u>	<u>8.70</u>	<u>12.20</u>	228	Масло	0.55	64
		78.90	8.83	12.27				
7	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄	<u>67.54</u>	<u>6.70</u>	<u>7.78</u>	356	Масло	0.60	35
		67.40	6.71	7.87				
8	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₄	<u>72.03</u>	<u>6.75</u>	<u>6.25</u>	432	148–150	0.50	48
		72.22	6.48	6.48				
9	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>64.67</u>	<u>6.95</u>	<u>7.50</u>	388	136–138	0.55	75
		64.93	7.27	7.27				
10	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₅	<u>66.02</u>	<u>7.90</u>	<u>6.82</u>	416	148–150	0.45	89
		66.32	7.74	6.73				
11	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₅	<u>69.93</u>	<u>7.12</u>	<u>5.95</u>	464	144–146	0.60	73
		69.81	6.94	6.03				
12	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₅	<u>65.53</u>	<u>7.75</u>	<u>7.15</u>	402	112–116	0.48	78
		65.65	7.51	6.96				
13	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄	<u>67.90</u>	<u>7.20</u>	<u>7.49</u>	370	175–177	0.55	27
		68.09	7.07	7.56				
14	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂	<u>73.20</u>	<u>7.50</u>	<u>8.85</u>	312	188–190	0.55	75
		73.05	7.69	8.97				
15	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂	<u>73.93</u>	<u>8.63</u>	<u>8.01</u>	340	222–224	0.50	70
		74.08	8.29	8.23				
16	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₂	<u>77.05</u>	<u>7.50</u>	<u>7.12</u>	388	246–248	0.53	71
		77.29	7.26	7.21				
17	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₃	<u>71.57</u>	<u>8.94</u>	<u>7.31</u>	386	88–90	0.55	45
		71.47	8.87	7.25				
18	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₃	<u>74.55</u>	<u>7.95</u>	<u>6.30</u>	434	Масло	0.60	46
		74.62	7.89	6.45				
19	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₃	<u>70.87</u>	<u>8.73</u>	<u>7.46</u>	372	79–81	0.60	63
		70.94	8.66	7.52				
20	C ₂₃ H ₂₃ FN ₂ O	<u>75.93</u>	<u>6.58</u>	<u>7.90</u>	362	271–273	–	67
		76.22	6.40	7.73				
21	C ₂₃ H ₂₃ FN ₂ O	<u>76.45</u>	<u>6.70</u>	<u>7.52</u>	362	268–270	–	35
		76.22	6.40	7.73				
22	C ₂₈ H ₂₇ FN ₂ O ₂ S	<u>70.35</u>	<u>5.40</u>	<u>6.03</u>	474	266–268	–	62
		70.16	5.73	5.90				

1	2	3	4	5	6	7	8	9
23	C ₂₈ H ₂₇ FN ₂ O ₂ S	<u>69.93</u> 70.16	<u>5.87</u> 5.73	<u>5.75</u> 5.90	474	263–265	–	34
24	C ₂₉ H ₃₁ FN ₂ O ₃ S	<u>68.53</u> 68.75	<u>6.30</u> 6.17	<u>5.35</u> 5.53	507	115–117	–	58
25a	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₂	<u>76.95</u> 76.89	<u>7.84</u> 7.74	<u>7.11</u> 7.17	390	Масло	0.60	27
25b	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₂	<u>76.98</u> 76.89	<u>7.57</u> 7.74	<u>7.32</u> 7.17	390	Масло	0.40	28

* Растворитель: ацетон (соединения **4**, **5**), этилацетат–гексан (соединения **8–12**, **17**, **24**), этилацетат (соединения **13–16**, **20–23**), гексан (соединение **19**).

** Этилацетат–гексан, 1:3 (соединения **1**, **7**, **9–12**, **14–19**), 1:1 (соединения **2**, **3**, **6**, **8**, **13**), 1:2 (соединения **25a**, **b**).



В спектрах ЯМР ¹H индолов **9–12**, **17–19**, **24**, азициноиндолов **13–16**, **20–23** наблюдаются сигналы всех протонов, имеющих в их молекулах. Спектры индолов **9–12** характеризуются наличием синглетного сигнала диметоксикарбонилвинильной группы в области 4.50–4.80, а индолов **17–19**, **24** – наличием двух дублетов от протонов при двойной связи N-этоксикарбонил- и N-тозилвинильного фрагментов при 4.45 и 7.40 м. д. и КССВ 12.7 Гц. В спектрах азициноиндолов **14–16**, **20–23** наблюдается характеристичный синглетный сигнал в области 7.35–7.69 м. д., обусловленный резонансом протона Н-4.

Таким образом, мы разработали оригинальный препаративный малостадийный подход к синтезу тетрагидроазоцино[5,4-*b*]индолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

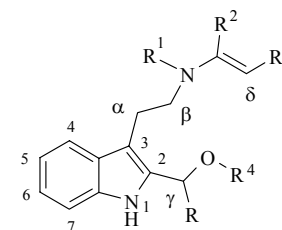
ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на спектрометре Specord IR-75 в пленке (для масел). Масс-спектры ионизации электронным ударом были получены на хромато-масс-спектрометре Finnigan MAT 95 XL с прямым вводом образца в источник ионов с энергией ионизации 70 эВ. Спектры ЯМР ¹H получены на приборах Bruker WP-400 (400 МГц) в CDCl₃ при 23 °С, внутренний стандарт ТМС. Для ТСХ использовали пластины с закрепленным слоем оксида алюминия марки Alufol, для колоночной хроматографии – Al₂O₃ производства Fluka-507С (зернистость 0.05–0.15 мм). Физико-химические характеристики, данные элементного анализа синтезированных соединений приведены в табл. 1, параметры спектров ЯМР ¹H в табл. 2–4.

1-R-2-R¹-2,3,4,9-Тетрагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*]индолы 1–6 (общая методика). Кипятят раствор 0.03 моль триптамина и 0.03 моль соответствующего альдегида в 100 мл бензола или толуола с насадкой Дина–Старка до отделения теоретического количества воды.

Параметры спектров ЯМР ^1H тетрагидро- β -карболинов 1–4, 6

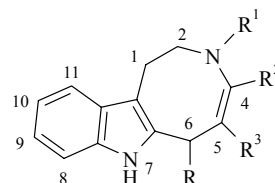
Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)									
	H-1	2-R ¹	3-CH ₂	4-CH ₂	H-5	H-6	H-7	H-8	1-R	NH (уш. с)
1	3.84 (к, $J = 6.7$)	1.16 (т, $J = 7.3$, CH ₃); 2.80 (к, $J = 7.3$, CH ₂)	3.18 (т. д, $J = 4.75$, $J = 11.3$); 2.82–2.85 (м)	2.55–2.79 (м)	7.28 (м)	7.00–7.15 (м)		7.46 (м)	1.40 (д, $J = 6.7$, CH ₃)	7.73
2	3.05–3.30 (м)	1.13 (т, $J = 7.3$, CH ₃); 2.45–2.55 (м, CH ₂)	3.05–3.30 (м)	2.60–2.90 (м)	7.25 (д, $J = 7.6$)	7.10 (т, $J = 7.6$)	7.15 (т, $J = 7.6$)	7.50 (д, $J = 7.6$)	1.05 (д, $J = 6.8$, CH ₃); 1.21 (д, $J = 6.8$, CH ₃); 2.00 (м, CH)	7.71
3	4.02 (д. д, $J = 5.3$, $J = 9.6$)	1.20 (т, $J = 7.1$, CH ₃); 2.62 (к, $J = 7.1$, CH ₂)	3.10 (д. д. д, $J = 2.7$, $J = 5.3$, $J = 13.1$); 3.29 (д. д. д, $J = 4.6$, $J = 10.2$, $J = 13.1$)	3.10 (д. д. д, $J = 2.7$, $J = 4.6$, $J = 15.6$); 3.88 (д. д. д, $J = 5.3$, $J = 10.2$, $J = 15.6$)		7.21–7.49 (м, H-5–H-8, C ₆ H ₅)			2.94 (д. д, $J = 5.3$, $J = 13.1$, CH ₂); 3.34 (д. д, $J = 5.3$, $J = 13.1$, CH ₂); 7.21–7.49 (м, C ₆ H ₅)	6.78
4	4.02 (д. д, $J = 6.6$)	1.17 (т, $J = 7.0$, CH ₃); 2.82 (к, $J = 7.0$, CH ₂)	2.82–2.85 (м); 3.14 (т. д, $J = 4.8$, $J = 11.5$)	2.72–2.83 (м)		7.25–7.50 (м, H-5–H-8, C ₆ H ₄ -F- ϕ)				7.85
6	3.16 (д, $J = 6.8$)	2.47 (с)	2.60 (д. д. д, $J = 2.2$, $J = 5.7$, $J = 15.7$); 3.21 (д. д. д, $J = 5.5$, $J = 11.5$, $J = 15.7$)	2.85–2.90 (м)	7.32 (д. д, $J = 1.2$, $J = 7.9$)	7.11–7.16 (м)		7.51 (уш. д, $J = 7.6$)	1.00 (д, CH ₃ , $J = 6.8$, CH ₃); 1.15 (д, $J = 6.8$, CH ₃); 2.40 (м, $J = 6.8$, CH)	7.52

Параметры спектров ЯМР ^1H
 2-алкоксиалкил(2-винил)-3-(N-винил-N-алкил)аминоэтилиндолов 7, 9–12, 17–19, 24



Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)													
	α -CH ₂	β -CH ₂	γ -CH ₂	δ -CH ₂	H-4	H-5	H-6	H-7	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	NH (уш. с)
7	3.07 (д. д, $J=6.6$, $J=8.3$)	3.31 (т, $J=7.3$)	4.81 (д. д, $J=11.3$, $J=17.7$, CH=)	4.72 (с)	7.20 (д, $J=7.5$, CH=)	7.11 (д, $J=7.5$)	7.32 (д, $J=7.5$)	7.53 (д, $J=7.5$)	5.31 (д, $J=11.3$, CH ₂ =); 5.51 (д, $J=17.7$, CH ₂ =)	1.12 (т, $J=7.0$, CH ₃); 4.12 (к, $J=7.0$, CH ₂)	3.92 (с, CH ₃)	3.66 (с, CH ₃)	–	8.27
9	3.04 (д. д, $J=4.5$, $J=11.5$)	3.16 (м)	4.65 (к, $J=6.5$)	4.72 (с)	7.20 (д, $J=7.9$)	7.14 (д, $J=7.9$)	7.39 (д, $J=7.9$)	7.55 (д, $J=7.9$)	1.54 (д, $J=6.5$, CH ₃)	1.17 (т, $J=7.0$, CH ₃); 3.35 (к, $J=7.0$, CH ₂)	3.91 (с, CH ₃)	3.67 (с, CH ₃)	3.26 (с, CH ₃)	8.35
10	3.05 (м)	3.25 (м)	4.09 (к, $J=7.2$)	4.72 (с)	7.25 (д, $J=7.6$)	7.11 (д, $J=7.6$)	7.25 (д, $J=7.6$)	7.56 (д, $J=7.6$)	0.82 (т, $J=7.2$, CH ₃); 3.17 (к, $J=7.2$, CH ₂)	1.19 (т, $J=7.2$, CH ₃); 3.17 (к, $J=7.2$, CH ₂)	3.66 (с, CH ₃)	3.35 (с, CH ₃)	3.17 (с, CH ₃)	8.14

11	3.10 (м)	3.42 (м)	4.18 (м)	4.66 (с)	7.02–7.15 (м)			7.61 (д, $J=7.9$)	2.70–2.75 (м, CH ₂); 7.02–7.17 (м, C ₆ H ₅)	1.17 (т, $J=7.0$, CH ₃); 3.20 (к, $J=7.0$, CH ₂)	3.78 (с, CH ₃)	3.65 (с, CH ₃)	3.30 (с, CH ₃)	8.31
12	3.03 (м)	3.38 (м)	4.08 (д, $J=6.8$)	4.65 (с)	7.20 (д, $J=8.0$)	7.13 (д, $J=8.0$)	7.35 (д, $J=8.0$)	7.55 (д, $J=8.0$)	0.82 (д, $J=6.8$, CH ₃); 1.09 (д, $J=6.8$, CH ₃); 2.02 (д, к, $J=6.8$, $J=13.5$, CH ₂)	2.88 (с, CH ₃)	3.92 (с, CH ₃)	3.66 (с, CH ₃)	3.20 (с, CH ₃)	8.17
17	3.00 (м)	3.36 (м)	4.14 (д, $J=7.16$)	4.70 (д, $J=12.2$)	7.34 (д, $J=8.0$)	7.11 (д, $J=8.0$)	7.15 (д, $J=8.0$)	7.53 (д, $J=8.0$)	0.82 (д, $J=6.6$, CH ₃); 1.10 (д, $J=6.6$, CH ₃); 2.00 (м, CH)	1.15 (т, $J=7.2$, CH ₃); 3.16 (к, $J=7.2$, CH ₂)	7.48 (H, д, $J=12.2$)	1.27 (т, $J=7.1$, CH ₃); 3.35 (к, $J=7.1$, CH ₂)	1.16 (т, $J=7.1$, CH ₃); 4.14 (к, $J=7.1$, CH ₂)	8.21
18	2.59–2.68 (м)		4.65 (д, д, $J=5.9$, $J=8.3$)	4.57 (д, $J=12.8$)	7.00–7.38 (м)				3.03 (м, CH ₂); 7.00–7.38 (м, C ₆ H ₅)	1.05 (т, $J=7.2$, CH ₃); 3.01–3.99 (м)	7.45 (H, д, $J=12.7$)	1.29 (т, $J=7.1$, CH ₃); 3.34 (к, $J=7.1$, CH ₂)	1.16 (т, $J=7.0$, CH ₃); 4.16 (к, $J=7.0$, CH ₂)	8.21
19	2.97 (д, д, $J=6.02$, $J=9.2$)	3.43 (м)	4.14 (м)	4.58 (д, $J=12.7$)	7.35 (д, $J=8.0$)	7.19 (д, д, $J=8.9$, $J=8.0$)	7.12 (д, $J=8.0$)	7.51 (д, $J=8.0$)	0.81 (д, $J=6.7$, CH ₃); 1.08 (д, $J=6.7$, CH ₃); 2.01 (д, к, $J=6.7$, $J=13.4$, CH ₂)	2.84 (с, CH ₃)	7.45 (H, д, $J=12.7$)	1.27 (т, $J=7.1$, CH ₃); 3.53 (к, $J=7.1$, CH ₂)	1.16 (т, $J=7.0$, CH ₃); 4.15 (к, $J=7.0$, CH ₂)	8.16
24	3.00–3.25 (м)		3.76 (с)	4.65 (д, $J=12.6$)	7.10–7.45 (м)				7.10–7.45 (м)	1.05 (т, $J=7.0$, CH ₃); 3.18 (к, $J=7.0$, CH ₂)	7.66 (H, д, $J=12.6$)	2.32 (с, CH ₃); 7.10–7.75 (м, Ts)	3.40 (с, CH ₃)	8.20

Параметры спектров ЯМР ¹Н тетрагидроазоцино[5,4-*b*]индолов 8, 13–16, 20–23

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (<i>J</i> , Гц)											
	1-CH ₂	R-CH ₂	H-6	H-8	H-9	H-10	H-11	R	R ¹	R ²	R ³	NH (уш. с)
8	2.74 (м)	3.65 (м)	4.53 (д. д, <i>J</i> = 4.0, <i>J</i> = 10.1)	6.93–7.82				7.15 (м, CH ₂); 6.93–7.82 (м, C ₆ H ₅)	1.12 (т, <i>J</i> = 7.0, CH ₃); 3.25 (к, <i>J</i> = 7.0, CH ₂)	3.78 (с, CH ₃)	3.70 (с, CH ₃)	8.01
13	2.91 (м)	3.72 (м)	4.74 (м)	7.54 (д, <i>J</i> = 7.6)	7.03–7.11 (м)		7.18 (д, <i>J</i> = 7.6)	0.92 (д, <i>J</i> = 6.9, CH ₃); 1.12 (д, <i>J</i> = 6.9, CH ₃); 1.98 (2H, м, CH ₂)	2.96 (с, CH ₃)	3.93 (с, CH ₃)	3.76 (с, CH ₃)	7.95
14	3.29 (м)	3.57 (д. т, <i>J</i> = 3.4, <i>J</i> = 14.5); 4.08 (д. т, <i>J</i> = 2.8, <i>J</i> = 14.5)	4.69 (к, <i>J</i> = 7.3)	7.45 (д, <i>J</i> = 7.6)	7.05–7.15 (м)		7.25 (д, <i>J</i> = 7.6)	1.59 (д, <i>J</i> = 7.3, CH ₃)	1.16 (т, <i>J</i> = 7.2, CH ₃); 3.25 (к, <i>J</i> = 7.2, CH ₂)	7.61 (с, H)	1.28 (т, <i>J</i> = 7.1, CH ₃); 4.18 (к, <i>J</i> = 7.1, CH ₂)	7.95

15	2.99 (д, т, $J=2.8$, $J=14.1$); 3.23 (м)	3.57 (д, д, т, $J=1.8$, $J=2.6$, $J=14.1$); 4.09 (д, т, $J=2.6$, $J=14.1$)	4.15–4.18 (м)	7.46 (д, $J=7.6$)	7.08–7.11 (м)	7.25 (д, $J=7.6$)	0.89 (д, $J=6.8$, CH_3); 1.06 (д, $J=6.8$, CH_3); 2.04 (м, CH_2)	1.16 (т, $J=7.2$, CH_3); 3.25 (к, $J=7.2$, CH_2)	7.64 (с, H)	1.26 (т, $J=7.1$, CH_3); 4.15–4.18 (м, CH_2)	8.07
16		3.11–3.27 (м)	4.64 (д, д, $J=4.0$, $J=10.2$)		7.04–7.47 (м)		3.65 (д, д, $J=4.0$, $J=14.2$, CH_2); 4.21 (д, д, $J=10.2$, $J=14.2$, CH_2); 7.04–7.47 (м, C_6H_5)	1.20 (т, $J=7.2$, CH_3); 3.30–3.37 (к, $J=7.2$, CH_2)	7.26 (с, H)	1.28 (т, $J=7.1$, CH_3); 4.15 (к, $J=7.1$, CH_2)	7.67
20	2.57 (м); 3.07 (м)	3.22 (м); 3.76 (м)	6.27 (с)	7.33 (д, $J=7.3$)	6.90–7.20 (м)	6.90–7.20 (м)		1.11 (т, $J=7.1$, CH_3); 3.27 (к, $J=7.1$, CH_2)	7.69 (с, H)	2.24 (с, CH_3)	10.93
21	2.62 (м); 3.07 (м)	3.13 (м); 3.46 (м)	6.17 (с)	7.38 (д, $J=8.1$)	6.98–7.08 (м)	7.20 (д, $J=8.1$)	6.98–7.08	1.10 (т, $J=7.1$, CH_3); 3.30 (к, $J=7.1$, CH_2)	7.67 (с, H)	2.27 (с, CH_3)	10.98
22	2.62 (м); 3.07 (м)	3.20 (м); 3.67 (м)	5.56 (с)	7.28 (д, $J=7.3$)	6.88–7.19 (м)	6.88–7.19 (м)		1.13 (т, $J=7.1$, CH_3); 3.32 (к, $J=7.1$, CH_2)	7.66 (с, H)	2.28 (с, CH_3); 7.20 (д, $J=7.2$, C_6H_5); 7.65 (д, $J=7.9$, C_6H_5)	10.76
23	2.70 (м); 3.10 (м)	3.15 (м); 3.70 (м)	5.42 (с)	7.30 (д, $J=7.8$)	6.90–7.10 (м)	7.20 (д, $J=8.9$)	6.90–7.10 (м)	1.12 (т, $J=7.1$, CH_3); 3.20 (к, $J=7.1$, CH_2)	7.61 (с, H)	2.28 (с, CH_3); 7.22 (д, $J=7.2$, C_6H_5); 7.70 (д, $J=7.9$, C_6H_5)	10.67

Растворитель упаривают. К остатку прибавляют 100 мл воды, 16 мл 2 н. H_2SO_4 и нагревают 48 ч при 50 °С (контроль по ТСХ). Охлаждают и подщелачивают 20% раствором NaOH до pH 9. Кристаллы индолов **1–6** отфильтровывают, сушат и алкилируют метил- или этилиодидом. Для этого раствор 5 ммоль пиридоиндола, 8 ммоль соответствующего алкилиодида и 16 ммоль поташа в 10 мл абсолютного ДМФА нагревают 4 ч при 50 °С (контроль ТСХ). Прибавляют 10 мл воды и экстрагируют эфиром (3 × 100 мл), экстракт сушат $MgSO_4$. Остаток после отгонки эфира хроматографируют на колонке с Al_2O_3 . Получают 2-алкилированные тетрагидропиридоиндолы **1–6** в виде желтых масел.

Взаимодействие тетрагидро-β-карболинов 1–3, 6 с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (общая методика). При 20 °С к раствору 1 ммоль карболинов **1–3, 6** в 10 мл абсолютного метанола или в 10 мл ацетонитрила прибавляют 1.2 ммоль АДКЭ. Через 24 ч (контроль ТСХ) растворитель упаривают. При проведении реакции в спирте остаток очищают на оксиде алюминия, получают диметил-(2*E*)-2-[этил(2-{2-[метокси-(*R*)-метил]-1*H*-индол-3-ил}этил)амино}бут-2-ендиоаты **9–12**. При проведении реакции в ацетонитриле остаток хроматографируют на колонке, в системе этилацетат–гексан, 1: 10; 1:5. В случае карболина **1** получают диметил-(2*E*)-2-{этил[2-(2-винил-1*H*-индол-3-ил)этил]амино}бут-2-ендиоат (**7**), а в случае карболина **3** – 6-бензил-4,5-диметоксикарбонил-3-этил-1,2,3,6-тетрагидроазоцино[5,4-*b*]индол (**8**).

Взаимодействие тетрагидро-β-карболинов 1–3, 6 с этилпропиолатом и тетрагидро-β-карболинов 4,5 с ацетилацетиленом и тозилацетиленом (общая методика). К раствору 1 ммоль тетрагидро-β-карболина в 10 мл этанола, метанола или ацетонитрила при 20 °С прибавляют 1.2 ммоль соответствующего активированного алкина (контроль ТСХ). С этилпропиолатом реакция заканчивается за 3–5 ч, а с тозил- и ацетилацетиленами за 5 сут. Растворитель упаривают. Остаток либо кристаллизуют из этилацетата и получают азоцино[5,4-*b*]индолы **14–16, 20–23**, либо хроматографируют на колонке, выделяя азоцино[5,4-*b*]индолы **15, 16, 20** и соответствующие 2-аминоалкил-3-(*N*-винил-*N*-этил-(метил)аминоэтилиндолы **17–19, 24**.

4,5-Диметилкарбонил-6-изопропил-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазоцино[5,4-*b*]-индол (13). К раствору 0.6 ммоль 2-(1-метоксиизобутил)индола (**12**) в 10 мл ацетонитрила прибавляют ~3 мг $AlCl_3$ при 20 °С. Через 1 сут (контроль ТСХ) метанол упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке. Смесью этилацетат–гексан, 1:5, элюируют 60 мг (27%) азоциноиндола **13**.

6-Бензил-3-этил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазоцино[5,4-*b*]индол (25). К раствору 0.2 г (0.5 ммоль) азоциноиндола **16** в 10 мл метанола прибавляют 30 мг (0.5 ммоль) цианборгидрида натрия. Кипятят 2 ч (контроль ТСХ), растворитель упаривают. К остатку прибавляют 10 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Сушат сульфатом магния. Светло-желтый маслообразный остаток 0.13 г (55%) хроматографируют на колонке, элюент этилацетат–гексан от 1:3 до 1:1. Выделяют последовательно 0.05 г (27%) изомера с R_f 0.60 [ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1658 (CO_2Et). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (3*H*, т, $J = 7.0$, $N-CH_2CH_3$); 1.23 (3*H*, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 2.16–2.12 (2*H*, м); 2.53–2.83 (4*H*, м); 2.91–3.00 (2*H*, м); 3.18–3.24 (1*H*, м); 3.37–3.43 (1*H*, м); 4.03–4.14 (4*H*, м); 7.00–7.48 (9*H*, м); 8.75 (1*H*, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 390 [M] $^+$ (100), 376 (10), 345 (16), 317 (16), 299 (58), 260 (16), 245 (22), 242 (66), 233 (46), 219 (18), 199 (26), 168 (54), 156 (22), 143 (26), 115 (14), 91 (32), 85 (14), 72 (38), 42 (14)] и 0.06 г (28%) изомера с R_f 0.40 [ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1653 (CO_2Et). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (3*H*, т, $J = 7.0$, $N-CH_2CH_3$); 1.33 (3*H*, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 2.29 (1*H*, д, $J = 3.5$, $J = 14.6$); 2.51–2.59 (4*H*, м); 2.79–3.05 (6*H*, м); 3.27 (1*H*, д, $J = 4.0$, $J = 14.6$); 4.15–4.17 (1*H*, м); 4.22 (2*H*, д, к, $J = 1.2$, $J = 7.1$, CH_3CH_2O); 7.05–7.22 (7*H*, м); 7.27 (1*H*, д, $J = 1.2$, $J = 7.0$, H-11); 7.47 (1*H*, д, $J = 7.4$, H-8); 7.85 (1*H*, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 390 [M] $^+$ (100), 389 (10), 345 (18), 317 (14), 299 (66), 260 (14), 245 (30), 242 (86), 233 (54), 218 (14), 199 (34), 186 (18), 168 (62), 156 (30), 143 (34), 130 (18), 128 (14), 91 (30), 85 (22), 72 (66), 57 (22), 42 (16)].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 05-03-08419).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, M. Catto, C. Altomare, A. Carotti, *Eur. J. Org. Chem.*, 3128 (2004).
2. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, T. A. Soklakova, L. N. Kulikova, R. S. Borisov, A. V. Varlamov, *Lett. Org. Chem.*, **2**, 18 (2005).
3. P. D. Bailey, S. P. Hollinshead, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 739 (1988).
4. A. V. Varlamov, T. N. Borisova, L. G. Voskressensky, B. Nsabimane, A. I. Chernyshev, *Heterocycl. Commun.*, **7**, 461 (2001).

*Российский университет дружбы народов,
Москва 117198
e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru*

Поступило 12.12.2006