

А. Шачкус, С. Крикштолайтите, В. Мартинайтис

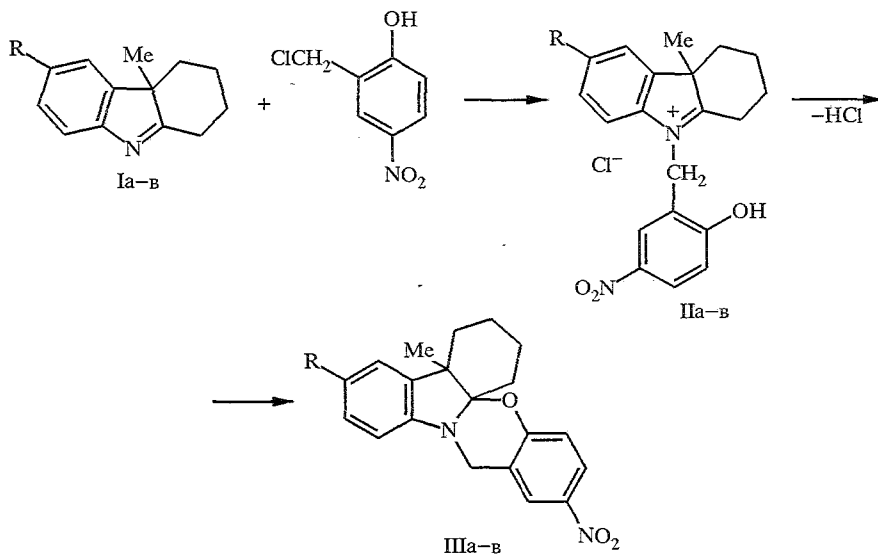
**СИНТЕЗ
ПРОИЗВОДНЫХ [1,3]БЕНЗОКСАЗИНО[2,3-*k*]-
И [2,4]БЕНЗОДИАЗЕПИНО[3,2-*k*]КАРБАЗОЛА**

При алкилировании 4*a*-метил-, 4*a*,6-диметил- и 6-бromo-4*a*-метил-2,3,4,4*a*-тетрагидро-1*H*-карбазолов 4-нитро-2-хлорметилфенолом образуются производные [1,3]бензоксазино[2,3-*k*]карбазола. Производные [2,4]бензодиазепино[3,2-*k*]карбазола синтезированы алкилированием указанных карбазолининов 2-бромметилбензонитрилом с последующим гидролизом нитрильной группы полученных солей 9-(2-цианобензил)карбазолия до амидной.

Ранее нами изучено алкилирование 2,3,3-триметил-3*H*-индола бензилгалогенидами, имеющими в *орто*-положении гидроксильную или нитрильную группы. Было показано, что при взаимодействии указанного индола с 4-нитро-2-хлорметилфенолом образуется производное индоло[2,1-*b*][1,3]-бензоксазина [1, 2], а в случае 2-бромметилбензонитрила было получено производное индоло[1,2-*b*][2,4]бензодиазепина [3, 4].

В настоящей работе исследовано аннелирование ядер [1,3]бензоксазина и [2,4]бензодиазепина к ядру тетрагидрокарбазола, который входит в структуру ряда индольных алкалоидов [5, 6] и нейроактивных веществ [7].

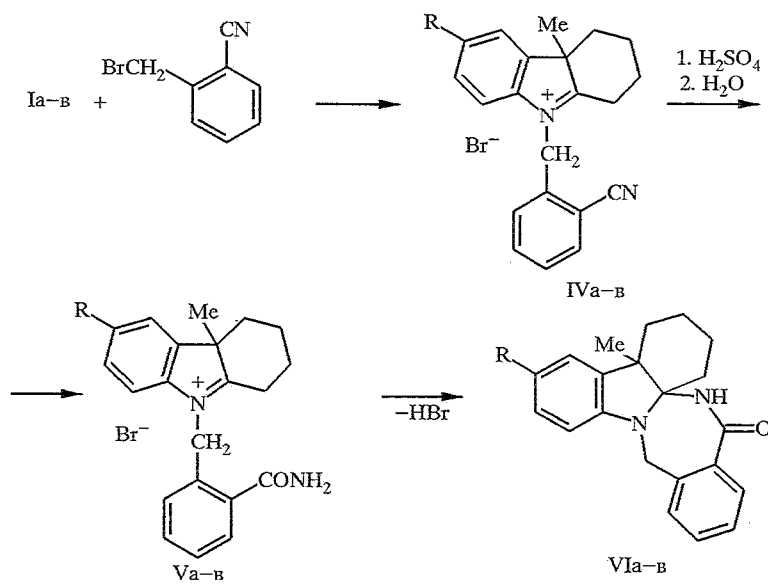
Реакция 4*a*-метил-2,3,4,4*a*-тетрагидро-1*H*-карбазола (Iа) с 4-нитро-2-хлорметилфенолом в нитрометане при комнатной температуре привела к производному [1,3]бензоксазино[2,3-*k*]карбазола IIIа, структуру которого подтвердили спектральные исследования. Можно полагать, что первой стадией указанной реакции является образование соли 9-(2-гидроксибензил)карбазолия IIа.



В спектре ПМР соединения IIIa в области 1,23...2,30 м. д. наблюдается мультиплет 8 метиленовых протонов тетрагидрокарбазольного цикла, а сигналы протонов метиленовой группы бензоксазинового цикла образуют АВ-систему ($J_{AB} = 17,5$ Гц) в области 4,54...4,69 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C имеется характерный сигнал при 102,7 м. д. sp^3 -гибридизованного атома $\text{C}_{(4a)}$, имеющего ковалентные связи с атомами азота и кислорода. В ИК спектре полученного соединения отсутствует полоса поглощения гидроксильной группы, а характерные полосы поглощения нитрогруппы находятся при 1510 и 1335 cm^{-1} .

Аналогичным образом из 6-метил- и 6-бромкарбазолинов Ib,в и 4-нитро-2-хлорметилфенола получены 14-метил- и 14-бром[1,3]бензоксазино[2,3-*k*]карбазолы IIIб,в.

При нагревании карбазолина Ia с 2-бромметилбензонитрилом в ксилоле образуется бромид 9-(2-цианобензил)карбазолия IVa. Далее нитрильная группа соли IVa действием концентрированной серной кислоты была превращена в амидную. При обработке реакционной смеси основаниями соль 9-(2-карбамоилбензил)карбазолия Va циклизуется в производное [2,4]бензодиазепино[3,2-*k*]карбазола VIa.



IV-VI a R = H, б R = Me, в R = Br

В спектре ПМР соединения VIa сигналы метиленовых протонов диазепинового кольца имеют вид АВ-квартуплета ($J_{AB} = 16,2$ Гц) в области 4,46...4,82 м. д., а в спектре ЯМР ^{13}C сигнал атома $\text{C}_{(4a)}$, имеющего ковалентные связи с двумя атомами азота, находится при 84,3 м. д.

Соединения IIIa—в и VIa—в имеют два хиральных центра у атомов $\text{C}_{(4a)}$ и $\text{C}_{(15b)}$, однако присутствие в спектрах ЯМР одного набора сигналов свидетельствует об образовании лишь одной пары энантиомеров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Spesord M-80 в таблетках КВг. Спектры ПМР получены на спектрометрах Hitachi-Perkin Elmer R-22 (90 МГц) и Joel-270 (270 МГц), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C записаны на приборе Joel-270 (67,5 МГц).

15b-Метил-8-нитро-1,3,4,15b-тетрагидро-2H,10H-[1,3]бензоксазино[2,3-*k*]карбазол (IIIa). Смесь 1,85 г (10 ммоль) 4a-метил-2,3,4,4a-тетрагидро-1H-карбазола Ia, 2,06 г (11 ммоль) 4-нитро-2-хлорметилфенола и 5 мл нитрометана выдерживают при комнатной температуре в

течение 6 ч, а затем 18 ч при 5 °С. Кристаллический продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетона. Получают 1,42 г (42%) соединения Ша, $T_{пл}$ 178...179 °С. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,32...2,30 (8H, м, 4CH₂); 1,59 (3H, с, 15b-CH₃); 4,54...4,69 (2H, АВ-квадруплет, J_{AB} = 17,5 Гц, NCH₂); 6,64...8,07 м. д. (7H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C ($CDCl_3$): 15,4 (CH₃); 21,3 (CH₂); 22,5 (CH₂); 27,8 (CH₂); 39,7 (CH₂); 39,9 (CH₂); 47,4 (C_(15b)); 102,7 (C_(4a)); 109,1 (CH); 117,9 (CH); 118,7 (C); 120,4 (CH); 121,6 (CH); 123,2 (CH); 123,9 (CH); 127,3 (CH); 139,0 (C); 140,2 (C); 146,4 (C); 159,4 м. д. (C). Найдено, %: С 71,75; Н 6,24. C₂₀H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 71,41; Н 5,99.

14,15b-Диметил-8-нитро-1,3,4,15b-тетрагидро-2H,10H-[1,3]бензоксаино[2,3-*k*]карбазол (Шб) получают аналогично соединению Ша из 1,00 г (5 ммоль) 4a,6-диметил-2,3,4,4a-тетрагидро-1H-карбазола (Iб) и 1,03 г (5,5 ммоль) 4-нитро-2-хлорметилфенола. Выход 0,54 г (31%), $T_{пл}$ 149...150 °С (из ацетона). ИК спектр: 1510; 1335 см⁻¹ (NO₂). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,31...2,27 (8H, м, 4CH₂); 1,55 (3H, с, 15b-CH₃); 2,25 (3H, с, 14-CH₃); 4,52...4,64 (2H, АВ-квадруплет, J_{AB} = 17,5 Гц, NCH₂); 6,50...8,03 м. д. (6H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C ($CDCl_3$): 15,3 (CH₃); 21,0 (CH₃); 21,3 (CH₂); 22,6 (CH₂); 27,9 (CH₂); 39,8 (CH₂); 39,9 (CH₂); 47,5 (C_(15b)); 102,9 (C_(4a)); 108,9 (CH); 117,9 (CH); 118,8 (C); 122,5 (CH); 123,2 (CH); 123,9 (CH); 127,6 (CH); 129,7 (C); 139,1 (C); 140,2 (C); 144,1 (C); 159,5 м. д. (C). Найдено, %: С 72,21; Н 6,50. C₂₁H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: С 71,98; Н 6,33.

14-Бром-15b-метил-8-нитро-1,3,4,15b-тетрагидро-2H,10H-[1,3]бензоксаино[2,3-*k*]карбазол (Шв) получают аналогично соединению Ша из 1,06 г (4 ммоль) 6-бром-4a-метил-2,3,4,4a-тетрагидро-1H-карбазола (Iв) и 0,83 г (4,4 ммоль) 4-нитро-2-хлорметилфенола. Выход 0,70 г (42%), $T_{пл}$ 193...194 °С (из ацетона). ИК спектр: 1510; 1335 см⁻¹ (NO₂). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,29...2,26 (8H, м, 4CH₂); 1,54 (3H, с, 15b-CH₃); 4,56 (2H, с, NCH₂); 6,49...8,04 м. д. (6H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C ($CDCl_3$): 15,3 (CH₃); 21,1 (CH₂); 22,4 (CH₂); 27,7 (CH₂); 39,7 (CH₂); 39,8 (CH₂); 47,6 (C_(15b)); 102,6 (C_(4a)); 110,7 (CH); 112,4 (C); 118,0 (CH); 118,4 (C); 123,2 (CH); 124,1 (CH); 125,0 (CH); 130,0 (CH); 140,4 (C); 141,3 (C); 145,6 (C); 159,1 м. д. (C). Найдено, %: С 58,01; Н 4,34; Br 19,49. C₂₀H₁₉BrN₂O₃. Вычислено, %: С 57,84; Н 4,61; Br 19,24.

Бромид 4a-метил-9-(2-цианобензил)-2,3,4,4a-тетрагидро-1H-карбазолия (IVa). Смесь 2,78 г (15 ммоль) тетрагидро-1H-карбазоля Ia, 3,33 г (17 ммоль) 2-бромметилбензонитрила и 4 мл кислоты выдерживают 3 ч при 100 °С. Кристаллический продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Выход бромида IVa 3,03 г (53%), $T_{пл}$ 190...191 °С. ИК спектр: 2220 см⁻¹ (CN). Спектр ПМР (CF₃COOH): 0,94...3,34 (8H, м, 4CH₂); 1,47 (3H, с, 4a-CH₃); 5,54...5,96 (2H, АВ-квадруплет, J_{AB} = 17,0 Гц, NCH₂); 6,81...7,79 м. д. (8H, м, H_{Ar}). Найдено, %: С 66,00; Н 5,72; Br 20,76. C₂₁H₂₁BrN₂. Вычислено, %: С 66,15; Н 5,55; Br 20,95.

Бромид 4a,6-диметил-9-(2-цианобензил)-2,3,4,4a-тетрагидро-1H-карбазолия (IVб) получают аналогично соединению IVa из 1,00 г (5 ммоль) тетрагидро-1H-карбазоля Iб и 1,08 г (5,5 ммоль) 2-бромметилбензонитрила. Выход 1,01 г (53%), $T_{пл}$ 134...135 °С. Спектр ПМР (CF₃COOH): 0,98...3,31 (8H, м, 4CH₂); 1,42 (3H, с, 4a-CH₃); 2,16 (3H, с, 6-CH₃); 5,57...5,87 (2H, АВ-квадруплет, J_{AB} = 17,0 Гц, NCH₂); 6,88...7,66 м. д. (7H, м, H_{Ar}). Найдено, %: С 66,53; Н 6,09. C₂₂H₂₃BrN₂. Вычислено, %: С 66,84; Н 5,86.

Бромид 6-бром-4a-метил-9-(2-цианобензил)-2,3,4,4a-тетрагидро-1H-карбазолия (IVв) получают аналогично соединению IVa из 1,06 г (4 ммоль) тетрагидро-1H-карбазоля Iв и 0,86 г (4,4 ммоль) 2-бромметилбензонитрила. Выход 1,09 г (59%), $T_{пл}$ 182...183 °С. ИК спектр: 2220 см⁻¹ (CN). Спектр ПМР (CF₃COOH): 0,96...3,38 (8H, м, 4CH₂); 1,43 (3H, с, 4a-CH₃); 5,52...5,92 (2H, АВ-квадруплет, J_{AB} = 17,0 Гц, NCH₂); 6,92...7,63 м. д. (7H, м, H_{Ar}). Найдено, %: С 54,77; Н 4,21. C₂₁H₂₀Br₂N₂. Вычислено, %: С 54,81; Н 4,38.

16b-Метил-1,3,4,16b-тетрагидро-2H,5H-[2,4]бензодиазепино[3,2-*k*]карбазол-6(11H)-он (VIa). Раствор 1,14 г (3 ммоль) бромида IVa в 5 мл концентрированной серной кислоты выдерживают 4 ч при 50 °С. Реакционную смесь выливают на лед, обрабатывают карбонатом натрия, выделившийся продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Выход 0,46 г (48%), $T_{пл}$ 165...166 °С. ИК спектр: 3150 (N—H); 1630 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,34...2,16 (8H, м, 4CH₂); 1,42 (3H, с, 16b-CH₃); 4,46...4,82 (2H, АВ-квадруплет, J_{AB} = 16,2 Гц, NCH₂); 6,26...8,08 м. д. (9H, м, H_{Ar}, NH). Спектр ЯМР ¹³C ($CDCl_3$): 19,6 (CH₃); 20,4 (CH₂); 21,3 (CH₂); 33,1 (CH₂); 38,9 (CH₂); 47,3 (CH₂); 49,2 (C_(16b)); 84,3 (C_(4a)); 109,0 (CH); 119,0 (CH); 121,3 (CH); 127,2 (CH); 127,4 (CH); 128,8 (CH); 131,4 (CH); 132,3 (CH); 132,9 (CH); 137,0 (C); 138,6 (C); 146,7 (C); 168,7 м. д. (C=O). Найдено, %: С 79,37; Н 7,33; N 8,66. C₂₁H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 79,21; Н 6,96; N 8,80.

15,16b-Диметил-1,3,4,16b-тетрагидро-2Н,5Н-[2,4]бензодиазепино[3,2-*k*]карбазол-6(11Н)-он (VIb) получают аналогично соединению VIa из 0,79 г (2 ммоль) бромида IVб. Выход 0,27 г (41%), $T_{пл}$ 178...179 °С (из спирта). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,34...2,18 (8H, м, 4CH₂); 1,43 (3H, с, 16b-CH₃); 2,18 (3H, с, 15-CH₃); 4,45...4,80 (2H, АВ-квадруплет, $J_{AB} = 16,2$ Гц, NCH₂); 6,16...8,06 м. д. (8H, м, H_{Ar}, NH). Спектр ЯМР ¹³C ($CDCl_3$): 19,2 (CH₃); 20,6 (CH₂); 20,9 (CH₃); 21,5 (CH₂); 33,2 (CH₂); 39,41 (CH₂); 47,7 (CH₂); 49,1 (C_(16b)); 84,6 (C_(4a)); 109,1 (CH); 122,2 (CH); 127,4 (CH); 127,5 (CH); 128,4 (C); 128,9 (CH); 131,4 (CH); 132,3 (C); 132,8 (CH); 137,2 (C); 138,6 (C); 144,5 (C); 168,7 м. д. (C=O). Найдено, %: C 79,51; H 7,08; N 8,27. $C_{22}H_{24}N_2O$. Вычислено, %: C 79,48; H 7,28; N 8,43.

15-Бром-16b-метил-1,3,4,16b-тетрагидро-2Н,5Н-[2,4]бензодиазепино[3,2-*k*]карбазол-6(11Н)-он (VIв) получают аналогично соединению VIa из 0,92 г (2 ммоль) бромида IVв. Выход 0,28 г (35%), $T_{пл}$ 184...185 °С (из спирта). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,32...2,17 (8H, м, 4CH₂); 1,39 (3H, с, 16b-CH₃); 4,41...4,81 (2H, АВ-квадруплет, $J_{AB} = 16,5$ Гц, NCH₂); 6,09...8,10 м. д. (8H, м, H_{Ar}, NH). Спектр ЯМР ¹³C ($CDCl_3$): 19,4 (CH₃); 20,2 (CH₂); 21,1 (CH₂); 32,9(CH₂); 38,8 (CH₂); 46,9 (CH₂); 49,5 (C_(16b)); 84,6 (C_(4a)); 110,4 (CH); 110,8 (C); 124,6 (CH); 127,5 (CH); 128,8 (CH); 129,7 (CH); 131,4 (CH); 132,0 (C); 133,1 (CH); 138,2 (C); 139,4(C); 145,7 (C); 168,5 м. д. (C=O). Найдено, %: C 63,69; H 5,35; N 7,07. $C_{21}H_{21}BrN_2O$. Вычислено, %: C 63,48; H 5,32; N 7,05.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шачкус А. А., Дегутис Ю. А., Урбонавичюс А. Г. // ХГС. — 1989. — № 5. — С. 672.
2. Sackus A., Degutis J., Jezerskaite A. // Studies in Organic Chemistry. 35. Chemistry of Heterocyclic compounds / Ed. J. Kovacs, P. Zalupsky. — Amsterdam; Oxford; New York; Tokyo: Elsevier, 1988. — P. 518.
3. Шачкус А. А., Дегутис Ю. А., Мядякшене Г. С. // ХГС. — 1990. — № 6. — С. 815.
4. Sackus A., Martynaitis V., Medeksiene H., Degutis J. // Chemija (Vilnius). — 1998. — N 1. — P. 93.
5. Mc Carty C., Jones K. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1989. — P. 1717.
6. Oishi T., Nagai M., Van Y. // Tetrah. Lett. — 1968. — N 4. — P. 491.
7. Rodriguez J. G., Urrutia A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1995. — N 6. — P. 665

Каунасский технологический университет,
Каунас LT-3028, Литва
e-mail: asackus.ctf.ktu.lt

Поступило в редакцию 05.06.98