

В. А. Осянин*, Ю. Н. Климочкин

СИНТЕЗ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
ИНДОЛО[2,1-*b*][1,3]БЕНЗОКСАЗИНА

Конденсацией иодметилатов 2-[(диметиламино)метил]фенолов и 2-броммелатонинов синтезирована неизвестная ранее гетероциклическая система индоло[2,1-*b*]-[1,3]бензоксазина. В качестве промежуточного соединения предполагается образование высоко реакционноспособного *o*-метиленихинона.

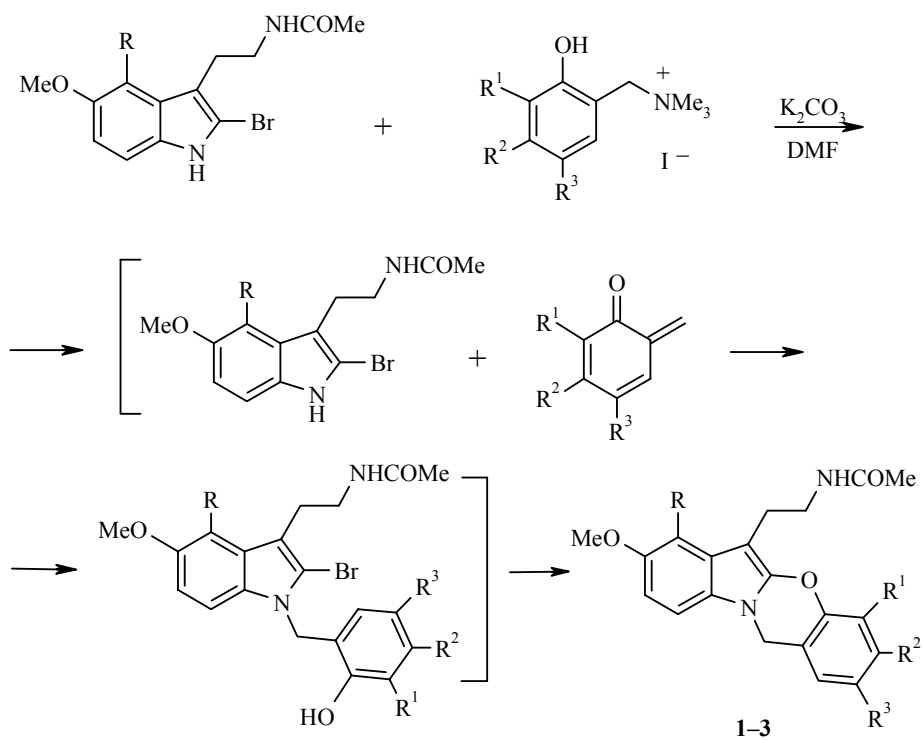
Ключевые слова: 2-броммелатонины, индоло[2,1-*b*][1,3]бензоксазины, иодметилаты 2-[(диметиламино)метил]фенолов, *o*-метиленихиноны.

Высокая биологическая активность мелатонина [1], ряда производных пирроло[2,1-*b*][1,3]бензоксазина [2], проявляющих антибактериальные свойства, и 3,4-дигидро[1,3]оксазино[3,2-*a*]индола [3, 4], являющихся селективными антагонистами 5-НТ₄ рецептора, побуждает к синтезу бензанилированных аналогов этих гетероциклических систем.

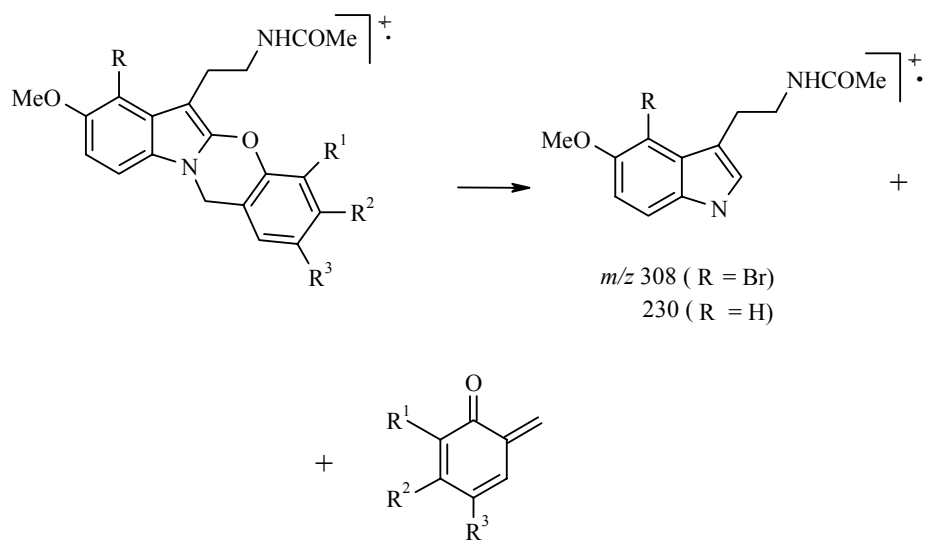
В развитие методов построения конденсированных систем на основе *o*-метиленихинонов [5, 6], мы предлагаем простой одностадийный способ получения замещенных индоло[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов **1–3**, заключающийся во взаимодействии 2-бром- и 2,4-диброммелатонинов с иодметилатами 2-[(диметиламино)метил]фенолов при кипячении в ДМФА в присутствии K₂CO₃.

Реакция протекает через стадию промежуточного образования *o*-метиленихинона [7], который алкилирует молекулу броммелатонина по атому азота с образованием замещенного 2-(1Н-индол-1-илметил)фенола, подвергающегося далее циклизации с высвобождением молекулы НВг.

В ИК спектрах соединений **1–3** имеются полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям связи NH в области 3310–3302 и карбонильной группы при 1647–1639 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H протоны эндоциклической метиленовой группы смещены в слабое поле и находятся в области 5.05–5.16 м. д., что свидетельствует об алкилировании 2-броммелатонинов по атому азота [8, 9], а не по атому С-3, которое привело бы к изомерным 10*b*,11-дигидрохромено[2,3-*b*]индолам. В масс-спектрах присутствуют пики, обусловленные потерей молекулярным ионом молекулы ацетамида за счет протекания перегруппировки Мак-Лафферти, и фрагментные ионы [M – CH₂NHCOMe] вследствие распада по β-связи по отношению к атому азота. Кроме того, велика интенсивность пиков, обусловленных распадом оксазинового цикла за счет ретрореакции Дильса–Альдера.



1 R = R¹ = R² = H, R³ = OMe; 2 R = Br, R¹ = H, R² = R³ = Me,
 3 R = Br, R¹ = 1-адамантил, R² = H, R³ = Me



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu FTIR-8400S в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Bruker AM 300 (300 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт TMS, масс-спектры – на хромато-масс-спектрометре Finnigan Trance DSQ с прямым вводом вещества при энергии ионизации 70 эВ. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе "EuroVector EA-3000".

2-Броммелатонин получен по методике [10], 2,4-диброммелатонин по методике [1]. Исходные иодметилаты 2-[(диметиламино)метил]фенолов синтезированы аминотетраметилированием соответствующих фенолов в условиях реакции Манниха [11] с последующей кватернизацией метилиодидом.

N-[2-(2,8-Диметокси-12Н-индоло[2,1-*b*][1,3]бензоксазин-6-ил)этил]ацетамид (1). Смесь 1.0 г (3.2 ммоль) 2-броммелатонина, 1.07 г (3.3 ммоль) иодметилата 2-[(диметиламино)метил]-4-метоксифенола и 4 г (29 ммоль) K_2CO_3 в 20 мл ДМФА кипятят при перемешивании в атмосфере аргона до прекращения выделения триметиламина (~4 ч). Смесь охлаждают, выливают в воду, осадок отфильтровывают, промывают водой, холодным этанолом и кристаллизуют из ДМФА. Получают 0.64 г (54%) бесцветных кристаллов с т. пл. 218–220 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH), 2932, 2835 (CH_2), 1639 (CO), 1589, 1481, 1435, 1373, 1269 (C–O–C), 1234, 1207, 1165, 1041, 914. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.77 (3H, с, CH_3CO); 2.78 (2H, т, $J = 7.35$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.20–3.30 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.76 (6H, с, $2\text{CH}_3\text{O}$); 5.16 (2H, с, CH_2); 6.71 (1H, д, $J = 8.1$, H аром); 6.90–7.00 (3H, м, H аром); 7.17–7.23 (2H, м, H аром); 7.93 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 366 $[\text{M}]^+$ (10), 307 $[\text{M} - \text{CH}_3\text{CONH}_2]^+$ (15), 294 $[\text{M} - \text{CH}_2\text{NHCOCH}_3]^+$ (100), 279 $[\text{M} - \text{CH}_2\text{NHCOCH}_3 - \text{CH}_3]^+$ (12), 230 $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2]^+$ (48), 188 (25), 187 (15), 182 (45), 181 (27), 91 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (12), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (13), 43 $[\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (44). Найдено, %: C 68.60; H 5.91; N 7.72. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.84; H 6.05; N 7.69.

N-[2-(7-Бром-2,3-диметил-8-метокси-12Н-индоло[2,1-*b*][1,3]бензоксазин-6-ил)этил]ацетамид (2) получают аналогично соединению **1** из 1 г (2.6 ммоль) 2,4-диброммелатонина, 0.87 г (2.7 ммоль) иодметилата 2-[(диметиламино)метил]-4,5-диметилфенола и 3.25 г (24 ммоль) K_2CO_3 в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 199–201 °С (с разл., из этанола), выход 0.49 г (43%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3302 (NH), 3078 (CH аром.), 2927, 2870 (CH_2), 1647 (CO), 1578, 1558, 1508, 1493, 1454, 1431, 1312, 1277, 1242 (C–O–C), 1223, 1173, 1076, 1041, 837, 775. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.75 (3H, с, CH_3CO); 2.17 (3H, с, CH_3); 2.20 (3H, с, CH_3); 3.02 (2H, т, $J = 7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.25–3.40 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.80 (3H, с, CH_3O); 5.05 (2H, с, CH_2); 6.88 (1H, д, $J = 8.8$, H-9); 6.99 (1H, с, H-4); 7.08 (1H, с, H-1); 7.27 (1H, д, $J = 8.8$, H-10); 7.89 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр (ЭУ, для изотопа ^{79}Br), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 442 $[\text{M}]^+$ (2), 383 $[\text{M} - \text{CH}_3\text{CONH}_2]^+$ (3), 370 $[\text{M} - \text{CH}_2\text{NHCOCH}_3]^+$ (15), 308 $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}]^+$ (100), 265 $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_{10}\text{O} - \text{CH}_3\text{CO}]^+$ (78), 223 (26), 186 (35), 171 (27), 143 (26), 129 (18), 89 (12), 43 $[\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (42). Найдено, %: C 60.02; H 5.19; N 6.37. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 59.60; H 5.23; N 6.30.

N-[2-[4-(1-Адамантил)-7-бром-2-метил-8-метокси-12Н-индоло[2,1-*b*][1,3]-бензоксазин-6-ил]этил]ацетамид (3) получают аналогично соединению **1** из 1 г (2.6 ммоль) 2,4-диброммелатонина, 1.13 г (2.6 ммоль) иодметилата 6-(1-адамантил)-2-[(диметиламино)метил]-4-метилфенола и 3.25 г (24 ммоль) K_2CO_3 в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 169–171 °С (из уксусной кислоты), выход 0.91 г (63%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3306 (NH), 3078 (CH аром.), 2905, 2847 (CH Ad), 1639 (CO), 1578, 1547, 1462, 1435, 1369, 1292, 1265, 1250 (C–O–C), 1200, 1150, 1083, 1053, 779. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.74 (9H, уш. с, CH_3CO , H Ad); 2.05–2.15 (9H, м, H Ad); 2.29 (3H, с, CH_3); 3.11 (2H, т, $J = 7.35$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$);

3.25–3.35 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.81 (3H, с, CH_3O); 5.14 (2H, с, CH_2); 6.91 (1H, д, $J = 8.8$, H-9); 7.02 (2H, уш. с, H-1,3); 7.33 (1H, д, $J = 8.8$, H-10); 7.82 (1H, уш. с,

NH). Масс-спектр (ЭУ, для изотопа ^{79}Br), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 562 $[\text{M}]^+$ (7), 503 $[\text{M} - \text{CH}_3\text{CONH}_2]^+$ (3), 490 $[\text{M} - \text{CH}_2\text{NHCOCH}_3]^+$ (100), 412 $[\text{M} - \text{Br}]^+$ (47), 308 $[\text{M} - \text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}]^+$ (4), 195 (4), 165 (6), 141 (7), 135 $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}]^+$ (5), 91 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (7), 72 $[\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3]^+$ (7), 43 $[\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (12). Найдено, %: С 66.19; Н 6.14; N 5.07. $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 66.07, Н 6.26; N 4.97.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Mor, S. Rivara, C. Silva, F. Bordi, P. V. Plazzi, *J. Med. Chem.*, **41**, 3831 (1998).
2. L. Huang, E. L. Ellsworth, S. Randhawa, M. A. Stier, Y. Huang, P. Bird, M. Lebedev, K. Wu, R. G. Micetich, J. M. Domagala, R. Singh, N. L. Colbry, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4061 (2000).
3. L. M. Gaster, G. F. Joiner, F. D. King, P. A. Wyman, J. M. Sutton, S. Bingham, E. S. Ellis, G. J. Sanger, K. A. Wardle, *J. Med. Chem.*, **38**, 4760 (1995).
4. M. Fedouloff, F. Hossner, M. Voyle, J. Ranson, J. Powles, G. Riley, G. Sanger, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 2119 (2001).
5. Н. Е. Сидорина, В. А. Осянин, *ХГС*, 1406 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1201 (2005)].
6. В. А. Осянин, Н. Е. Сидорина, *ХГС*, 1741 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1499 (2006)].
7. Van De R. W. Water, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron*, **58**, 5367 (2002).
8. G. Decodts, M. Wakselman, M. Vilkas, *Tetrahedron*, **26**, 3313 (1970).
9. A. Andreani, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, A. Roda, M. Guardigli, S. Traniello, S. Spisani, *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 785 (2004).
10. S. H. Doss, R. M. Mohareb, G. A. Elmegeed, N. A. Luoca, *Pharmazie*, **58**, 607 (2003).
11. M. Tramontini, *Synthesis*, 703 (1973).

Самарский государственный технический университет,
Самара 443100, Россия
e-mail: orgchem@samgtu.ru

Поступило 16.09.2008