

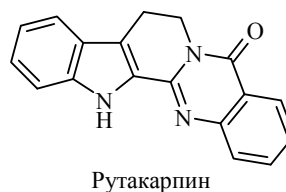
В. А. Осянин*, Е. А. Ивлева, Ю. Н. Климочкин

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
6-МЕТОКСИ-4,9-ДИГИДРО-3*H*-β-КАРБОЛИНА
С ОСНОВАНИЯМИ МАННИХА**

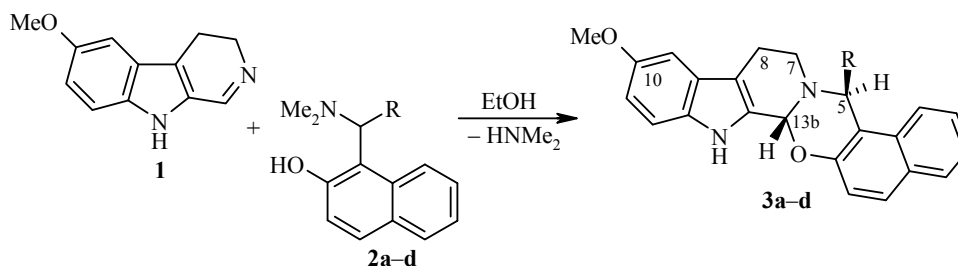
В результате [4+2]-циклоприсоединения 6-метокси-4,9-дигидро-3*H*-β-карболина к *o*-метиленихинонам, образующимся из оснований Манниха нафталинового и индольного ряда, синтезированы конденсированные 1,3-оксазипиридо[3,4-*b*]индолы.

Ключевые слова: *o*-метиленихиноны, 6-метокси-4,9-дигидро-3*H*-β-карболин, основания Манниха, [4+2]-циклоприсоединение.

Эводиамин и рутакарпин – два основных хиназолинокарболиновых алкалоида, обладающие гипотензивным эффектом, были выделены из плодов *Evodia rutaecarpa*, которые используются в традиционной китайской медицине [1]. Ранее был описан синтез 14-окса-аналогов данных алкалоидов из 4,9-дигидро-3*H*-β-карболинов и хлорангидрида салициловой кислоты [1–4]. Мы предлагаем новый подход к синтезу подобного типа соединений, основанный на реакции циклоприсоединения с участием *o*-метиленихинонов и азометинов.



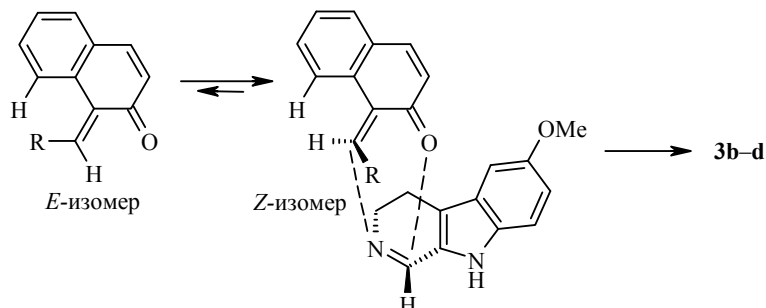
При взаимодействии эквимольных количеств 6-метокси-4,9-дигидро-3*H*-β-карболина **1** и оснований Манниха нафталинового ряда **2a–d** в кипящем этаноле синтезированы 7,8,13,13*b*-тетрагидро-5*H*-нафто[1'',2'':5',6'] [1,3]оксазипиридо[3,4-*b*]индолы **3a–d**. В случае 1-[(1-бензил-1*H*-имидазол-5-ил)(диметиламино)метил]-2-нафтола (**2b**) реакция протекает за 12 ч даже при комнатной температуре.



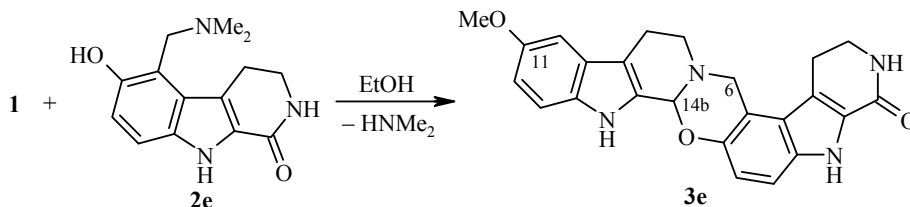
2, 3 a R = H, **b** R = 1-бензил-1*H*-имидазол-5-ил, **c** R = 2-тиенил, **d** R = Ph

Соединения **3b–d** выделены в виде индивидуальных диастереомеров, *транс*-конфигурация которых подтверждается отсутствием кросс-пиков между сигналами протонов H-5 и H-13*b* в спектрах NOESY.

Реакция, по-видимому, протекает через промежуточное образование *o*-метиленихинона из основания Манниха и последующее [4+2]-циклоприсоединение к нему дигидрокарболина, выступающего в роли диенофила. Образование *транс*-изомера является результатом *эндо*-циклоприсоединения более стабильного *o*-метиленихинона *Z*-конфигурации.



Из дигидрокарболина **1** и 5-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-2,3,4,9-тетрагидро- β -карболин-1-она (**2e**) с выходом 66% получена новая система 1,4,5,6,8,9,14,14b-октагидроиндола[2'',3'':3',4']пиридо[2',1':2,3][1,3]оксазино-[5,6-*e*]пиридо[3,4-*b*]индола **3e**.



В ИК спектрах соединений **3a–e** в области 3400–2800 см⁻¹ присутствуют полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям связей NH. В спектрах ЯМР ¹³C атомы углерода метоксигрупп проявляются при 55.8–55.9 м. д., а сигналы атомов углерода C-5 и C-13b (в соединении **3e** C-6 и C-14b) при 53.3–61.2 и 77.7–83.0 м. д. соответственно. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–e** присутствуют сигналы NH-протонов индольного фрагмента в области 10.99–11.16 м. д., трёхпротонные сигналы метоксигрупп при 3.72–3.75 м. д., синглетные сигналы метиновых протонов H-5 и H-13b в спектрах соединений **3b–d** проявляются в области 5.65–6.14 м. д. В спектрах DEPT число протонов, непосредственно связанных с атомами ¹³C, согласуется с приведёнными структурами.

Таким образом, мы разработали диастереоселективный метод синтеза конденсированных 1,3-оксазипиридо[3,4-*b*]индолов, основанный на реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями между *o*-метиленихинонами и 6-метокси-4,9-дигидро-3*H*- β -карболином.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu FTIR-8400S в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C (400 и 100 МГц соответственно), а также DEPT и NOESY (время смешения 0.6 с) зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX-400 в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan Trace DSQ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000. Основания Манниха **2a–e** получены аминотилированием соответствующих фенольных соединений, как описано в работах [5, 6].

10-Метокси-7,8,13,13b-тетрагидро-5H-нафто[1'',2'':5',6'] [1,3]оксазино[3',2':1,2]-пиридо[3,4-b]индол (3a). Смесь 1 г (5 ммоль) карболина **1** и 1 г (5 ммоль) основания Манниха **2a** в 20 мл EtOH кипятят 1 ч, а затем выдерживают 2 ч при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 1.2 г (67%). Бесцветные кристаллы, т. пл. $196\text{--}198\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400–3100 (NH), 3059 (CH Ar), 2951, 2912, 2839 (CH алиф.), 1624, 1597, 1570, 1485, 1454, 1435, 1400, 1296, 1223, 1157, 1122, 1072, 1030, 987, 879, 810, 741. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.73–2.85 (2H, м, CH_2); 2.97–3.01 (1H, м) и 3.20–3.23 (1H, м, CH_2); 3.75 (3H, с, OCH_3); 4.33 (1H, д, $J = 17.0$) и 4.67 (1H, д, $J = 17.0$, 5- CH_2); 5.93 (1H, с, H-13b); 6.77 (1H, д, д, $J = 8.7$, $J = 2.3$, H-11); 6.97 (1H, д, $J = 2.3$, H-9); 7.01 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.28 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.36 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 7.50 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 7.68–7.72 (2H, м, H Ar); 7.81 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 11.16 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.2 (8- CH_2); 46.3 (CH_2); 50.3 (CH_2); 55.8 (OCH_3); 83.0 (13b-CH); 100.8 (9-CH); 109.5 (C); 112.3 (C); 112.5 (CH); 112.9 (CH); 118.7 (CH); 122.0 (CH); 124.0 (CH); 126.4 (C); 127.2 (CH); 128.4 (CH); 129.0 (2C, CH, C); 131.7 (C); 131.8 (C); 131.9 (C); 151.3 (C); 153.7 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 356 $[\text{M}]^+$ (51), 355 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (14), 200 $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}]^+$ (57), 198 $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}]^+$ (100), 184 (17), 156 $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}]^+$ (45), 128 (58), 102 (16). Найдено, %: C 77.61; H 5.73; N 7.92. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 77.51; H 5.66; N 7.86.

5-(1-Бензил-1H-имидазол-5-ил)-10-метокси-7,8,13,13b-тетрагидро-5H-нафто[1'',2'':5',6'] [1,3]оксазино[3',2':1,2]пиридо[3,4-b]индол (3b). К раствору 0.56 г (2.8 ммоль) карболина **1** в 10 мл EtOH при комнатной температуре добавляют раствор 1.00 г (2.8 ммоль) основания Манниха **2b** в 10 мл EtOH. Полученную смесь выдерживают 12 ч при комнатной температуре, а затем 2 ч при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси EtOH–ДМФА. Выход 0.91 г (63%). Бесцветные кристаллы, т. пл. $237\text{--}238\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300–2800 (NH, CH), 1624, 1601, 1566, 1485, 1466, 1431, 1412, 1319, 1223, 1153, 1122, 1072, 1038, 972, 933, 879, 845, 810, 775, 737, 721. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.73 (1H, д, $J = 13.7$) и 2.90–3.07 (3H, м, CH_2CH_2); 3.74 (3H, с, OCH_3); 5.18 (1H, с, H-4'); 5.34 (1H, д, $J = 15.6$) и 5.55 (1H, д, $J = 15.6$, CH_2Ph); 5.84 (1H, с, H-5(13b)); 6.14 (1H, с, H-13b(5)); 6.75–6.79 (2H, м, H Ar); 6.96 (1H, с, H-9); 7.00 (1H, д, $J = 9.2$, H Ar); 7.15–7.43 (8H, м, H Ar); 7.72–7.77 (2H, м, H Ar); 7.85 (1H, с, H-2'); 11.09 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.3 (8- CH_2); 45.4 (CH_2); 48.8 (CH_2); 53.3 (5-CH); 55.9 (OCH_3); 77.7 (13b-CH); 100.9 (9-CH); 109.6 (C); 110.0 (C); 112.7 (CH); 112.9 (CH); 118.7 (CH); 122.4 (CH); 123.7 (CH); 126.3 (C); 127.0 (CH); 127.8 (2CH); 128.4 (CH); 129.0 (2C, CH, C); 129.4 (2CH); 130.0 (CH); 131.0 (CH); 131.4 (C); 131.8 (C); 131.9 (C); 132.0 (C); 137.9 (C); 140.2 (CH); 151.3 (C); 153.8 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 512 $[\text{M}]^+$ (<3), 312 $[\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}]^+$ (50), 311 $[\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^+$ (45), 295 (25), 244 (17), 221 $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}]^+$ (15), 200 $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}]^+$ (63), 198 $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}]^+$ (100), 196 (42), 184 (17), 156 $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}]^+$ (27), 139 (34), 106 (15), 91 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (92). Найдено, %: C 77.41; H 5.46; N 11.01. $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 77.32; H 5.51; N 10.93.

10-Метокси-5-(2-тиенил)-7,8,13,13b-тетрагидро-5H-нафто[1'',2'':5',6'] [1,3]оксазино[3',2':1,2]пиридо[3,4-b]индол (3c) получают аналогично соединению **3a** из 1.00 г (5 ммоль) карболина **1** и 1.42 г (5 ммоль) основания Манниха **2c**. Выход 1.71 г (78%). Бесцветные кристаллы, т. пл. $218\text{--}220\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH–ДМФА). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3364 (NH), 3067 (CH Ar), 2957, 2920, 2839 (CH алиф.), 1649, 1624, 1597, 1485, 1460, 1435, 1406, 1229, 1155, 1130, 1119, 1032, 993, 897, 881, 808, 750, 708. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.75 (1H, д, д, $J = 15.6$, $J = 3.2$) и 2.86–2.94 (1H, м, CH_2); 3.09 (1H, т, д, $J = 11.0$, $J = 4.1$) и 3.26 (1H, д, д, $J = 11.0$, $J = 5.0$, CH_2); 3.73 (3H, с, OCH_3); 5.90 (1H, с, H-5(13b)); 5.92 (1H, с, H-13b(5)); 6.54 (1H, д, $J = 3.7$, H-3'); 6.76 (1H, д, д, $J = 8.7$, $J = 2.3$, H-11); 6.85 (1H, д, д, $J = 5.0$, $J = 3.7$, H-4'); 6.97 (1H, д, $J = 2.3$, H-9); 7.05 (1H, д, $J = 8.7$, H-15); 7.24 (1H, д, $J = 8.7$, H-12); 7.31 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 7.4$) и 7.41 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 7.4$, H-2,3); 7.43 (1H, д, $J = 5.0$, H-5'); 7.64 (1H, д, $J = 8.7$, H-16); 7.78–7.83 (2H, м, H-1,4); 11.08 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.3 (8- CH_2); 45.5 (7- CH_2); 55.8 (OCH_3); 57.2 (5-CH); 78.3 (13b-CH); 100.9 (9-CH); 109.4 (C); 112.5 (C); 112.7 (CH); 112.9 (CH); 118.8 (CH); 123.1 (CH); 123.9 (CH); 126.3 (C); 126.8 (CH); 127.1 (CH); 127.3 (CH); 127.6 (CH); 129.0 (CH); 129.1 (C); 129.9 (CH); 131.5 (C); 131.8 (C); 132.3 (C); 147.7 (C); 150.9 (C); 153.8 (C). Найдено, %: C 74.08; H 4.99; N 6.47; S 7.26. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 73.95; H 5.06; N 6.39; S 7.31.

10-Метокси-5-фенил-7,8,13,13b-тетрагидро-5H-нафто[1'',2'':5',6']-[1,3]оксазино-[3',2':1,2]пиридо[3,4-b]индол (3d) получают аналогично соединению **3a** из 1.00 г (5 ммоль) карболина **1** и 1.39 г (5 ммоль) основания Манниха **2d**. Выход 1.56 г (72%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 230–231 °С (EtOH–ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3401 (NH), 3059 (CH Ar), 2920, 2851 (CH алиф.), 1657, 1624, 1599, 1487, 1460, 1435, 1402, 1227, 1157, 1128, 1032, 993, 880, 810, 750, 700. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.75 (1H, д, д, $J = 15.6$, $J = 3.4$) и 2.87–2.93 (1H, м, CH_2); 3.15 (1H, т. д, $J = 11.2$, $J = 4.1$) и 3.32 (1H, д, д, $J = 11.2$, $J = 5.0$, CH_2); 3.72 (3H, с, OCH_3); 5.65 (1H, с, H-5(13b)); 5.70 (1H, с, H-13b(5)); 6.73 (1H, д, д, $J = 8.7$, $J = 2.3$, H-11); 6.94 (1H, д, $J = 2.3$, H-9); 7.08 (1H, д, $J = 8.7$, H-15); 7.20–7.35 (8H, м, H Ar); 7.40 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.79–7.83 (2H, м, H Ar); 10.99 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.3 (8- CH_2); 46.3 (7- CH_2); 55.8 (OCH_3); 61.2 (5-CH); 78.0 (13b-CH); 100.8 (9-CH); 109.4 (C); 111.7 (C); 112.6 (CH); 112.9 (CH); 118.7 (CH); 123.1 (CH); 123.8 (CH); 126.3 (C); 127.2 (CH); 127.9 (CH); 128.8 (2CH); 129.0 (2C, CH, C); 129.5 (2CH); 129.7 (CH); 131.6 (C); 131.7 (C); 132.4 (C); 143.1 (C); 151.6 (C); 153.8 (C). Найдено, %: C 80.59; H 5.50; N 6.39. $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 80.53; H 5.59; N 6.48.

11-Метокси-1,4,5,6,8,9,14,14b-октагидроиндол[2'',3'':3',4']пиридо[2',1':2,3]-[1,3]оксазино[5,6-e]пиридо[3,4-b]индол-2(3H)-он (3e) получают аналогично соединению **3a** из 1.0 г (5 ммоль) карболина **1** и 1.3 г (5 ммоль) основания Манниха **2e**. Выход 1.37 г (66%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 236–238 °С (ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3391, 3208 (NH), 2897, 2835 (CH алиф.), 1659 (C=O), 1624, 1535, 1501, 1431, 1342, 1304, 1242, 1219, 1153, 1107, 1030, 1008, 918, 895, 837, 810, 775. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.72–2.84 (2H, м, CH_2); 2.93–3.00 (2H, м, CH_2); 3.08–3.16 (1H, м) и 3.21–3.28 (1H, м, CH_2); 3.45–3.48 (2H, м, CH_2); 3.73 (3H, с, OCH_3); 4.28 (1H, д, $J = 17.0$) и 4.68 (1H, д, $J = 17.0$, 6- CH_2); 5.73 (1H, с, H-14b); 6.68 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 6.74 (1H, д, д, $J = 8.7$, $J = 2.3$, H-12); 6.94 (1H, д, $J = 2.3$, H-10); 7.14 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.23 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.55 (1H, с, NHCO); 11.08 (1H, с, NH); 11.49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.2 (9- CH_2); 22.7 (5- CH_2); 41.7 (CH_2); 46.6 (CH_2); 51.1 (CH_2); 55.8 (OCH_3); 82.7 (14b-CH); 100.8 (10-CH); 109.4 (C); 112.2 (2C, C, CH); 112.3 (CH); 112.8 (CH); 115.6 (CH); 118.0 (C); 122.8 (C); 126.4 (C); 128.1 (C); 131.8 (C); 132.3 (C); 132.8 (C); 147.0 (C); 153.7 (C); 162.4 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 414 $[\text{M}]^+$ (<3), 214 $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ (50), 200 $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}]^+$ (66), 199 $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}]^+$ (100), 185 (22), 172 (7), 157 (18), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (6). Найдено, %: C 69.62; H 5.29; N 13.60. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 69.55; H 5.35; N 13.52.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ (грант МК-3368.2011.3) и Минобрнауки РФ с использованием научного оборудования ЦКП "Исследование физико-химических свойств веществ и материалов".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Z. Chen, G. Hu, D. Li, J. Chen, Y. Li, H. Zhou, Y. Xie, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 2351 (2009).
2. T. Kametani, T. Higa, C. V. Loc, M. Ihara, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2735 (1977).
3. T. Kametani, C. V. Loc, M. Ihara, K. Fukumoto, *Heterocycles*, **9**, 673 (1978).
4. K. T. Wanner, U. Weber, *Synthesis*, 387 (1994).
5. J. B. Littman, W. R. Brode, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 1655 (1930).
6. W. R. Brode, J. B. Littman, *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 1531 (1931).

Самарский государственный
технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия
e-mail: VOsyarin@mail.ru

Поступило 1.04.2012