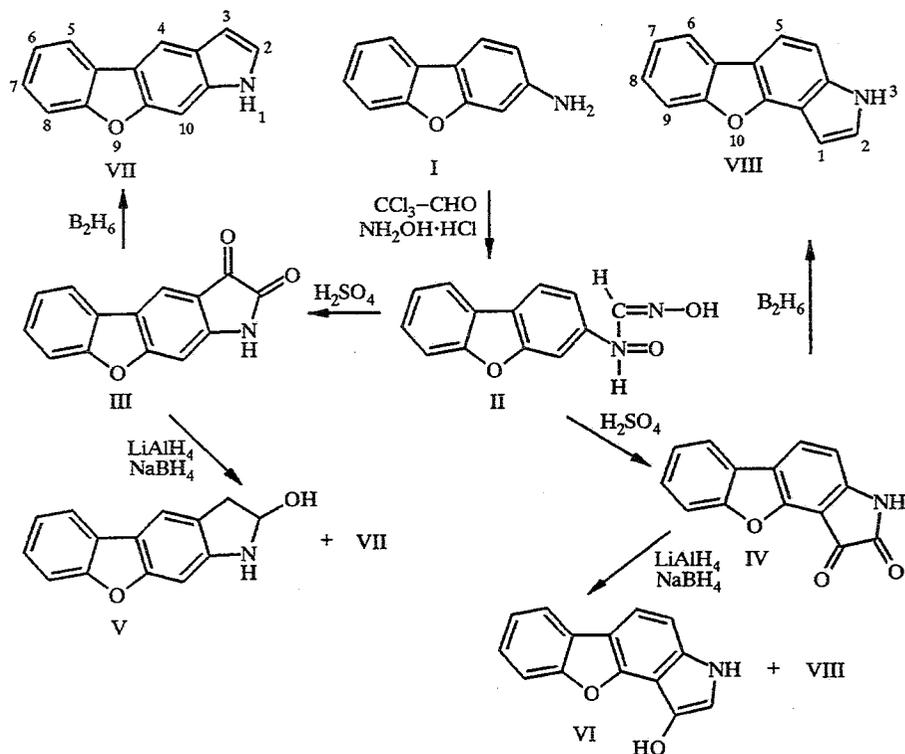


Т. О. Джаши, Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская,  
Н. Т. Мирзиашвили, М. И. Сихарулидзе

### НОВЫЙ ПУТЬ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОМЕРНЫХ БЕНЗО[*b*]ФУРОИНДОЛОВ

Описан новый синтез 1Н-бензо[*b*]фуоро[3,2-*f*] и 1Н-бензо[*b*]фуоро[2,3-*e*] индолов. В качестве исходных соединений использованы полученные по реакции Зандмейера соответствующие аннелированные изатины. Восстановление последних до незамещенных бензо[*b*]фуороиндолов зависит как от природы заместителя, так и от условий проведения реакции.

С целью поиска новых путей синтеза тетрациклических конденсированных систем — изомерных бензо[*b*]фуороиндолов, полученных нами по классической реакции Э. Фишера [1], разработан препаративный метод получения указанных гетероциклических систем по схеме:



Химические сдвиги ( $\delta$ , м.д.) и КССВ ( $J$ , Гц) в спектрах ПМР изомерных [3,2-*f*]- и [2,3-*e*]аннелированных бензо[*b*]фууроиндолов и их производных

Соединение	Растворитель	$\delta$ , м. д.										$J$ , Гц
		NH	2-Н	3-Н/1-Н	10-Н	8-Н/9-Н	7-Н/8-Н	6-Н/7-Н	5-Н/6-Н	4-Н/5-Н	4-Н	
III	ДМСО-D <sub>6</sub>	11,22	—	—	7,11	7,66	7,49	7,40	8,12	8,37	—	$J_{4,10} = 0,8$ ; $J_{6,7} = 7,7$ ; $J_{7,8} = 8,1$ ; $J_{5,6} = 7,3$
IV	ДМСО-D <sub>6</sub>	11,65	—	—	—	7,72	7,66	7,48	8,19	8,33	6,93	$J_{4,5} = 8,1$ ; $J_{7,8} = 7,3$ ; $J_{6,7} = 7,2$ ; $J_{8,9} = 8,3$
V	Ацетон	10,21	~7,22	8,13*	7,76	7,64	7,34	7,22	8,17	8,36	—	$J_{4,10} = 0,9$ ; $J_{6,7} = 7,4$ ; $J_{5,6} \approx J_{7,8} = 7,5$
VI	Ацетон	10,15	~7,15	8,19*	—	7,68	7,38	7,41	8,20	8,31	7,04	$J_{4,5} = 8,4$ ; $J_{6,7} = 7,5$ ; $J_{7,8} = 7,3$ ; $J_{8,9} = 8,0$
VII	Ацетон	10,30	~7,36	6,59	7,64	7,50	7,34	7,40	8,09	8,24	—	$J_{1,2} = 2,2$ ; $J_{1,3} = 2,0$ ; $J_{2,3} = 3,1$
VIII	ДМСО-D <sub>6</sub>	11,40	~7,40	6,73	—	7,63	—	7,39	7,92	8,04	7,34	$J_{3,10} \approx J_{4,10} = 0,8$ ; $J_{1,3} \approx J_{2,3} = 2,2$ ; $J_{1,2} = 3,3$ ; $J_{1,4} = 0,4$ ; $J_{4,5} = 8,7$

\* Протон гидроксильной группы.

Циклизацией изонитрозоацетамидодибензофурана (II), синтезированного взаимодействием 3-аминодибензофурана (I) с хлоральгидратом и солянокислым гидроксиламином в условиях реакции Зандмейера [2, 3], получена смесь соответствующих изомерных аннелированных изатинов III и IV. В качестве циклизующего агента использована серная кислота.

Разделение изомеров осуществлялось последовательной обработкой щелочного раствора смеси соединений III и IV уксусной кислотой до pH 3, а после удаления выпавших кристаллов — обработкой фильтрата конц. HCl до pH 1. В первом случае выпадает соединение III (25%), во втором — IV (60%).

В процессе изучения свойств указанных гетероциклических систем установлено, что соединения III и IV могут быть превращены в соответствующие бензо[*b*]фууроиндолы VII и VIII, причем выход последних зависит как от природы восстановителя, так и от условий проведения реакции. Так, при восстановлении изатинов III и IV алкомогидридом лития в абсолютном пиридине или боргидридом натрия в пропанол-2 образуется смесь, состоящая из соответствующих гидроксibenzo[*b*]фууроиндолов V и VI, незначительного количества незамещенных бензо[*b*]фууроиндолов VII и VIII и непрореагировавших исходных соединений III и IV. Использование же в качестве восстановителя диборана в тетрагидрофуране приводит к получению соответствующих незамещенных 1H-бензо[*b*]фуоро[3,2-*f*]- (VII) и 1H-бензо[*b*]фуоро[2,3-*e*]индолов (VIII) с приемлемыми выходами.

Предлагаемый метод намного сокращает число стадий синтеза указанных гетероциклических систем VII и VIII по сравнению с их получением по реакции Э. Фишера. Кроме того, что не менее важно, в процессе восстановления выделены и охарактеризованы не описанные в литературе соответствующие 3- и 1-гидроксипроизводные V и VI, которые представляют значительный интерес с фармакологической точки зрения [4].

В ИК спектре соединения II наблюдается полоса поглощения карбонильной группы в области  $1670\text{ см}^{-1}$ . Полоса поглощения при  $3250\text{ см}^{-1}$  указывает на присутствие группы NH в указанном соединении. Полосы поглощения группы C=O в соединениях III и IV ( $1700$  и  $1720\text{ см}^{-1}$  соответственно) близки к соответствующей полосе в изатине. К сожалению, из-за плохой растворимости соединений III и IV в этаноле снять их УФ спектры не удалось.

Отнесение сигналов спектра ПМР (таблица) соединений III и IV сделано на основе различий в мультиплетности сигналов индольной части молекул: наличия двух сигналов от слабо взаимодействующих *n*-протонов в случае линейной молекулы (III) или наличия спектра системы АВ с характерной для *o*-протонов константой спин-спинового взаимодействия в случае ангулярного сочленения циклов (соединение IV).

В масс-спектрах изомерных аннелированных изатинов III и IV наблюдается интенсивный пик молекулярного иона  $[M^+]$  с  $m/z$  237, а характер дальнейшей фрагментации, подтвержденный метастабильными переходами, не противоречит предлагаемому структурам.

В ИК спектрах соединений V и VI идентифицируется характерная для гидроксильной группы полоса поглощения в области 3460...3500 и 3490...3510  $\text{см}^{-1}$  соответственно, а УФ спектр напоминает спектр индола; в спектре ПМР соединений V и VI отмечено присутствие узкого синглета протона гидроксильной группы при 8,1 и 8,2 м.д. соответственно.

В ИК спектрах соединений VII и VIII имеются полосы поглощения группы NH при 3410 и 3380  $\text{см}^{-1}$  соответственно. УФ спектры соединений VII и VIII аналогичны спектрам соединений, полученных нами ранее по реакции Э. Фишера.

Смешанные пробы плавления соединений VII и VIII с аналогичными соединениями, полученными [1] по реакции Э. Фишера, не дают депрессии.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры поглощения измерены в этаноле на приборе Specord UV-vis, измерения проводили в кюветках с толщиной слоя 1 см. ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 (в вазелиновом масле). Спектры ПМР записаны в дейтерорастворителях на спектрометре Varian CFT-20 с рабочей частотой 80 МГц. химические сдвиги измерены относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта с точностью 0,01 м.д., КССВ — с точностью 0,1 Гц. Масс-спектр снят на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник, ток эмиссии катода — 1,5 мкА, ионизирующее напряжение 50 эВ.

**3-Изонитрозоацетамидодибензофуран (II).** К раствору 16,5 г (0,1 моль) хлоральгидрата в 240 мл воды последовательно добавляют 260 г (0,8 моль) кристаллического сульфата натрия  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ , 18,3 г (0,1 моль) 3-аминодибензофурана (I), растворенного в 3 л воды с добавлением 20 мл конц. HCl и 22,3 г (0,32 моль) хлоргидрата гидроксилamina, растворенного в 100 мл воды. Смесь быстро нагревают до кипения и кипятят при постоянном перемешивании 2 ч, после чего реакционную массу охлаждают водой. Выпавшие кристаллы соединения II отсасывают, тщательно промывают водой и сушат. Выход 22,8 г (90%).  $T_{\text{пл}}$  210...212° С. ИК спектр: 3250 (NH), 1670  $\text{см}^{-1}$  (C=O). УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}(\text{lg}\epsilon)$ : 240 (4,45), 275 (4,15), 290 (4,25), 340 (4,00), 345 см (3,90). Найдено, %: С 66,0; Н 4,0; N 11,1.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 66,1; Н 3,9; N 11,1.

**2,3-Диоксо-2,3-дигидробензо[b]фуоро[3,2-f]индол (III) и 1,2-диоксо-1,2-дигидробензо[b]фуоро[2,3,4-e]индол (IV).** К 29,4 г (0,3 моль) 75% серной кислоты при 50° С и постоянном перемешивании небольшими порциями добавляют 25,2 г (0,1 моль) сухого 3-изонитрозоацетамидодибензофурана II при температуре не выше 80° С. реакционную смесь нагревают еще 1 ч при 80° С, затем медленно охлаждают и выливают на 10...12-кратное количество льда. Через 1 ч осадок отфильтровывают и промывают водой. Сырой продукт суспендируют в 5-кратном количестве горячей воды и при перемешивании добавляют 40% раствор NaOH до полного растворения. осторожно добавляют 12% соляную кислоту до начала образования осадка. Осадок отфильтровывают и отбрасывают. К фильтрату осторожно добавляют уксусную кислоту до pH 3 и оставляют на 0,5 ч. Выпавший осадок вновь отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат. Получают 5,9 г соединения III. Выход 25%.  $T_{\text{пл}}$  290...291° С. ИК спектр: 3400 (NH), 3240 (NH...O=C), 1710  $\text{см}^{-1}$  (C=O). Найдено, %: С 71,0; Н 2,8; N 6,1.  $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 70,8; Н 2,8; N 5,9.

Фильтрат после отделения вещества III подкисляют конц. HCl до pH 1 и оставляют на 1 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, тщательно промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Получают 14,2 г вещества IV. Выход 60%.  $T_{\text{пл}}$  310...315° С. ИК спектр: 3410 (NH); 3260 (NH...O=C), 1720  $\text{см}^{-1}$  (C=O). Найдено, %: С 71,1; Н 3,1; N 6,0.  $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 70,8; Н 2,8; N 5,9.

**3-Гидроксип-1Н-бензо[b]фуоро[3,2-f]индол (V) и 1-гидрокси-1Н-бензо[b]фуоро[2,3-e]индол (VI).** А. Смешивают при охлаждении 2,4 г (0,09 моль) алюмогидрида лития с

240 мл абс. пиридина и при перемешивании порциями добавляют 4,8 г (0,02 моль) высушенного соединения III так, чтобы температура реакционной среды не превышала 25° С. Через 8 ч перемешивания добавляют по каплям 20 мл воды, затем 240 г винной кислоты в 960 мл воды. Продукт экстрагируют эфиром, промывают разбавленным раствором винной кислоты и снова водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняют. Получают 2,9 г постепенно кристаллизующегося вещества V. Продукт очищают на колонке с силикагелем. Выход 35%. *T*<sub>пл</sub> 210...211° С. ИК спектр: 3290 (NH), 3480...3500 см<sup>-1</sup> (OH). УФ спектр: λ<sub>max</sub> (lgε): 240 (4,55), 270 (4,90), 290 (4,75), 300 нм (4,30). Найдено, %: С 75,4; Н 4,2; N 6,2. С<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75,3; Н 4,0; N 6,3.

**1-Гидрокси-1Н-бензо[б]фуоро[2,3-е]индол (VI)** получают аналогично из аннелированного изатина IV. Выход 40%. *T*<sub>пл</sub> 184...185° С. ИК спектр: 3300 (NH), 3490...3510 см<sup>-1</sup> (OH). УФ спектр, λ<sub>max</sub>(lgε): 240 (4,50), 265 (4,95), 325 нм (4,10). Найдено, %: С 75,1; Н 4,2; N 6,2. С<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75,3; Н 4,0; N 6,3.

Б. К раствору (0,04 моль) боргидрида натрия в 50 мл пропанола-2 при 20° С добавляют при перемешивании 0,1 моль соединения III. Смесь нагревают до 50° С в течение 3 ч и оставляют на ночь при 20° С. Затем осторожно приливают разбавленную соляную кислоту до прекращения выделения водорода. Из полученного раствора продукт извлекают небольшими порциями эфира. Вытяжки тщательно промывают водой и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняют. Продукт V очищают на колонке с силикагелем. Выход 37%.

Соединение VI получают аналогично из аннелированного изатина IV. Выход 35%.

Смешанные пробы соединений V и VI, полученные методами А и Б, не дают депрессии температуры плавления.

**1Н-Бензо[б]фуоро[3,2-д]индол (VII)**. К раствору 2,4 г (0,06 моль) соединения III в 2,5 мл абс. тетрагидрофурана при -78° С и перемешивании добавляют по каплям раствор 1,7 г (0,06 моль) диборана (получен *in situ* из боргидрида натрия и эфирата трехфтористого бора) и выдерживают 30 ч при 0° С. Реакционную смесь выливают в 1,5 л воды, слабо подкисляют, продукт реакции извлекают эфиром. Экстракт промывают водой и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После отгонки растворителя продукт очищают на колонке с силикагелем. Получают 1,2 г соединения VII. Выход 60%. *T*<sub>пл</sub> 160...161° С. ИК спектр: 3410 см<sup>-1</sup> (NH). УФ спектр, λ<sub>max</sub> (lgε): 208 (4,51), 245 (4,80), 252 (4,81), 270 (4,21), 295 (4,18), 312 (4,50), 310 нм (4,40). Найдено, %: С 81,4; Н 4,5; N 7,2. С<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO. Вычислено, %: С 81,1; Н 4,3; N 6,8.

**1Н-Бензо[б]фуоро[2,3-е]индол (VIII)** получают аналогично предыдущему из соединения IV. Выход 70%. *T*<sub>пл</sub> 144...145° С. ИК спектр: 3380 см<sup>-1</sup> (NH). УФ спектр, λ<sub>max</sub> (lgε): 255 (5,13), 297(4,45), 310(4,45), 325 нм (4,25). Найдено, %: С 81,0; Н 4,6; N 6,5; С<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO. Вычислено, %: С 81,1; Н 4,3; N 6,8.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хоштария Т. Е., Кахабришвили М. Л., Курковская Л. Н., Суворов Н. Н. // ХГС.— 1984. — N 10. — С. 1366.
2. Sandmeyer T. // Helv. chim. acta. — 1919. — Vol. 2. — P. 230.
3. Baker B. R. // J. Org. Chem. — 1952. — Vol. 17. — P. 150.
4. Muller M., Schmiedel R. // Acta Biol. Med. Ger. — 1965. — Vol. 14. — P. 158.

Грузинский технический университет,  
Тбилиси 380075  
e-mail: ibsge@ti.net.ge

Поступило в редакцию 04.11.98  
После доработки 28.06.99