

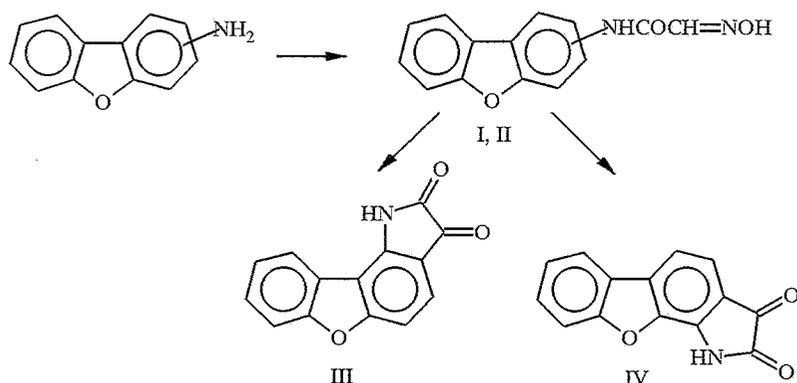
Т. Е. Хоштария, Т. О. Джачи, Л. Н. Курковская

ДИОКСОДИГИДРОБЕНЗО[*b*]ФУРОИНДОЛЫ

Описаны синтез и некоторые свойства изомерных 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]фуру[2,3-*g*]- и 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]фуру[3,2-*g*]индолов.

Из производных индола на протяжении многих лет наибольшее внимание привлекает изатин. На его основе получены многочисленные красители, пестициды, стимуляторы роста растений, аналитические реагенты и др. Изатин с успехом может быть использован и как исходное сырье для синтеза лекарственных препаратов с широким спектром физиологического действия [1—4].

Продолжая исследования в области синтеза тетрациклических конденсированных систем, включающих пиррольное кольцо, мы разработали на основе производных бензофурана I, II препаративный метод получения изомерных 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]фуру[2,3-*g*]- (III) и 2,3-диокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]фуру[3,2-*g*]индолов (IV).



В качестве исходных соединений были использованы 1- и 4-аминодибензофураны [5, 6]. Взаимодействием аминов с хлоральгидратом и солянокислым гидроксиламином в кислой среде получены соответствующие изонитрозоацетамидодибензофураны I и II, циклизация которых в серной кислоте привела к целевым системам III и IV.

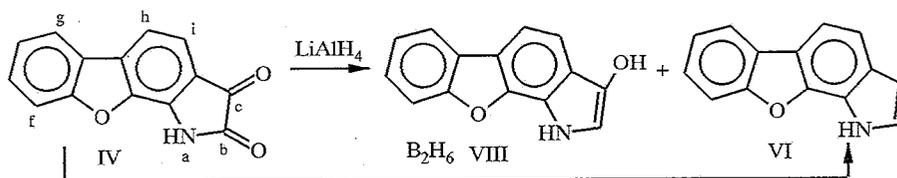
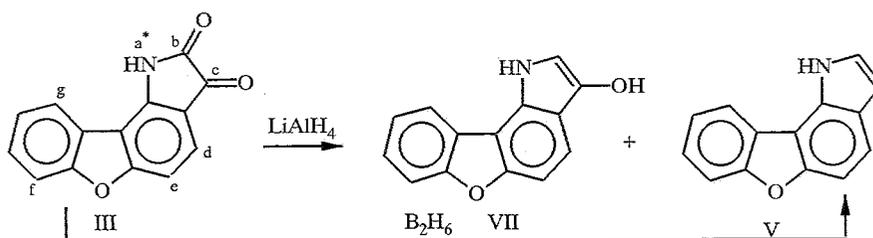
В процессе изучения свойств указанных гетероциклов было установлено, что соединения III и IV при действии восстановителей с успехом могут быть превращены в соответствующие бензо[*b*]фуруиндолы V и VI, выход которых зависит от выбора восстановителя. Так, при действии алюмогидрида лития в абсолютном пиридине образуется смесь, состоящая из соответствующих 3-гидроксибензо[*b*]фуруиндолов VII и VIII (40 и 45%), незначительного количества незамещенных соединений V и VI (5 и 10%) и непрореагировавших исходных соединений III и IV. Использование же в качестве восстановителя диборана в тетрагидрофуране при -78°C приводит к получению соответствующих бензо[*b*]фуруиндолов V и VI. Выходы обоих соединений количественные.

Химические сдвиги (δ , м. д.) и КССВ соединений III—VIII

Соединение	Растворитель	δ , м. д.				
		a	b	c	d	e
III	Ацетон-D ₆	9,9	—	—	8,0	8,2
IV	Ацетон-D ₆	10,1	—	—	—	—
V	Ацетон-D ₆	10,2	~7,2	8,3*	7,5	8,3
VI	Ацетон-D ₆	10,0	7,1	8,2*	—	—
VII	ДМСО-D ₆	11,5	~7,4	~7,0	7,5	7,7
VIII	ДМСО-D ₆	11,7	~7,4	6,6	—	—

Соединение	Растворитель	δ , м. д.				J, Гц
		f	g	h	i	
III	Ацетон-D ₆	7,9	8,3	—	—	$J_{de} = 8,8$
IV	Ацетон-D ₆	8,0	8,4	8,4	8,1	$J_{hi} = 8,9$
V	Ацетон-D ₆	8,0	8,2	—	—	$J_{de} = 8,6$
VI	Ацетон-D ₆	7,9	8,1	8,4	7,1	$J_{hi} = 8,6$
VII	ДМСО-D ₆	8,0	8,8	—	—	$J_{ab} = 2,0; J_{ac} = 1,7$ $J_{bc} = 2,9; J_{de} = 8,1$
VIII	ДМСО-D ₆	~7,7	8,0	7,6	7,5	$J_{ac} = 1,5; J_{bc} = 2,3$ $J_{hi} = 8,8$

* Протон гидроксильной группы.



Буквенные обозначения положения протонов приведены для удобства сопоставления химических сдвигов в спектрах ПМР этих соединений.

Разработанный нами метод позволяет заметно сократить число стадий синтеза гетероциклов V и VI, полученных нами с использованием реакции

Фишера [7], и, что не менее важно, в процессе восстановления выделены и охарактеризованы не описанные в литературе соответствующие гидрокси-производные VII и VIII, которые с фармакологической точки зрения также представляют значительный интерес [8].

В ИК спектрах соединений I и II наблюдается полоса поглощения карбонильной группы в области 1680 и 1670 см^{-1} соответственно. Полоса поглощения при 3240 и 3265 см^{-1} соответственно указывает на присутствие группы NH в этих соединениях. Полосы поглощения группы C=O в соединениях III и IV (1720 и 1730 см^{-1}) близки соответствующей полосе поглощения в изатине.

УФ спектры соединений III и IV напоминают спектр изатина; наблюдается лишь небольшой bathochromный сдвиг длинноволновых максимумов.

Вид спектров ПМР указывает на анулярное строение соединений III и IV: наличие в каждом случае спектра системы АВ с характерной для орто-расположения константой спин-спинового взаимодействия ($J = 8,8$ и $8,9$ Гц соответственно).

В масс-спектрах соединений III и IV имеется интенсивный пик молекулярного иона $[M^+]$ 237, а характер дальнейшей фрагментации, подтвержденный метастабильными переходами, не противоречит предлагаемым структурам.

В ИК спектрах соединений VII и VIII идентифицируется характерная для гидроксильной группы полоса поглощения в области 3470...3510 и 3490...3520 см^{-1} , а УФ спектр напоминает спектр индола. В спектрах ПМР этих соединений отмечено присутствие узкого синглета протона гидроксильной группы при 8,3 и 8,2 м. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили на пластинках с закрепленным слоем силикагеля Silufol UV-254, УФ спектры сняты на спектрофотометре Specord в этаноле, ИК спектры — на приборе UR-20 с призмами из NaCl и LiF (в вазелиновом масле), скорость сканирования 160 при спектральной ширине щели 4 см^{-1} . Масс-спектр снят на приборе MX-1303 с непосредственным вводом образца в ионный источник, ток эмиссии катода 1,5 мкА, ионизирующее напряжение 50 эВ. Спектры ПМР измерены на спектрометре Bruker WP-200-SY (200 МГц). Химические сдвиги приведены в шкале δ относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта с точностью 0,05 м. д., КССВ — с точностью 0,1 Гц.

1-Изонитрозоацетамидодибензофуран (I). В пятилитровой колбе 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) 1-аминодибензофурана, растворенного в 3 л воды с добавлением 20 мл конц. соляной кислоты и 22,3 г (0,32 моль) хлоргидрата гидроксилламина в 100 мл воды. Смесь нагревают до кипения и поддерживают эту температуру при постоянном перемешивании 0,5 ч. По завершении реакции смесь охлаждают проточной водой. Выпавшие кристаллы изонитрозоацетамидодибензофурана отсасывают, тщательно промывают водой и высушивают в вакууме. Продукт очищают на колонке с силикагелем. Выход соединения I 85%, $T_{\text{пл}}$ 176...177 °С. ИК спектр: 3240 (NH), 1680 см^{-1} (C=O). УФ спектр: λ_{max} (lg ϵ): 245 (4,50), 295 (4,12), 336 (4,29), 342 нм (4,00). Найдено, %: C 66,0; H 4,0; N 11,1. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 66,1; H 3,9; N 11,0.

4-Изонитрозоацетамидодибензофуран (II) получают аналогично соединению I из 4-аминодибензофурана. Выход 90%, $T_{\text{пл}}$ 182...183 °С. ИК спектр: 3265 (NH), 1670 см^{-1} (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 210 (3,74), 235 (3,99), 265 (4,00), 320 нм (3,81). Найдено, %: C 65,9; H 4,1; N 11,0. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 66,1; H 3,9; N 11,0.

2,3-Диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]фууро[2,3-*g*]индол (III). В стакан емкостью 100 мл помещают 29,4 г (0,3 моль) 75% серной кислоты, нагревают до 50 °С и при постоянном перемешивании небольшими порциями добавляют 25,2 г (0,1 моль) сухого 1-изонитрозоацетамидодибензофурана I. Температура при этом не должна подниматься выше 80 °С. По окончании добавления 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. Затем осторожно добавляют 12% соляную кислоту до начала образования осадка. Осадок отфильтровывают и отбрасывают. Фильтрат подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 3...4 и оставляют на 1 ч. Выпавший осадок соединения III отфильтровывают, тщательно промывают водой и высушивают. Перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты. Выход соединения III 80%. $T_{пл}$ 285...286 °C. ИК спектр: 3410 (NH), 3250 (NH...O=C), 1720 $см^{-1}$ (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 270 (4,38), 295 (3,39), 300 (3,50), 410 нм (2,70). Найдено, %: C 70,7; H 2,8; N 5,8. $C_{14}H_7NO_3$. Вычислено, %: C 70,8; H 2,9; N 5,9.

2,3-Диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[b]фуоро[3,2-g]индол (IV) получают аналогично соединению III из 4-изонитрозоацетамидодибензофурана II. Выход 80%, $T_{пл}$ 197...198 °C. ИК спектр: 3400 (NH), 3230 (NH...O=C), 1730 $см^{-1}$ (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 258 (4,30), 330 (3,50), 420 нм (2,90). Найдено, %: C 70,6; H 2,9; N 6,0. $C_{14}H_7NO_3$. Вычислено, %: C 70,8; H 2,9; N 5,9.

3-Гидроксibenzo[b]фуоро[2,3-g]индол (VII). При охлаждении 1,7 г (0,045 моль) алюмогидрида лития смешивают с 120 мл абсолютного пиридина и при перемешивании порциями добавляют 2,4 г (0,01 моль) хорошо высушенного соединения III так, чтобы температура реакционной среды не превышала 25 °C. Через 8 ч перемешивания при комнатной температуре добавляют по каплям 10 мл воды, а затем раствор 120 г винной кислоты в 480 мл воды. Продукт реакции экстрагируют эфиром, экстракт промывают разбавленным раствором винной кислоты и снова водой. Высушивают его над Na_2SO_4 и растворитель отгоняют. Получают 0,9 г постепенно кристаллизующегося вещества VII, которое очищают на колонке с силикагелем. Выход 40%, $T_{пл}$ 200...201 °C. ИК спектр: 3300 (NH), 3470...3510 $см^{-1}$ (OH). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 230 (4,50), 265 (4,80), 290 (4,65), 310 нм (4,20). Найдено, %: C 75,2; H 4,0; N 6,2. $C_{14}H_9NO_2$. Вычислено, %: C 75,3; H 4,0; N 6,3.

3-Гидроксibenzo[b]фуоро[3,2-g]индол (VIII) получают аналогично соединению VII из соединения IV. Выход 45%. $T_{пл}$ 179...180 °C. ИК спектр: 3290 (NH), 3480...3520 $см^{-1}$ (OH). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 225 (4,44), 255 (4,60), 270 (4,55), 318 нм (4,14). Найдено, %: C 75,3; H 3,9; N 6,1. $C_{14}H_9NO_2$. Вычислено, %: C 75,3; H 4,0; N 6,3.

Бензо[b]фуоро[2,3-g]индол (V). К охлажденному до -78 °C раствору 2,4 г (0,01 моль) соединения III в 2,5 мл абс. тетрагидрофурана при перемешивании добавляют по каплям раствор 1,7 г (0,06 моль) диборана (смесь приготовлена из боргидрида натрия и эфирата трехфтористого бора) в 20 мл тетрагидрофурана и выдерживают реакционную смесь 30 ч при 0 °C. Затем выливают ее в 1,5 л воды, слабо подкисляют и продукт реакции извлекают эфиром. Экстракт промывают водой и высушивают над Na_2SO_4 . После отгонки растворителя продукт реакции очищают на колонке с силикагелем. Получают 1,82 г соединения V. Выход 90%, $T_{пл}$ 146...147 °C. ИК спектр: 3410 $см^{-1}$ (NH). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 219 (4,44), 251 (4,88), 289 (4,35), 312 (4,62), 320 нм (4,30). Найдено, %: C 81,1; H 4,3; N 6,8. $C_{14}H_9NO$. Вычислено, %: C 81,2; H 4,3; N 6,8.

Бензо[b]фуоро[2,3-g]индол (VI) получают аналогично соединению VII из соединения IV. Выход 90%, $T_{пл}$ 162...163 °C. ИК спектр: 3380 $см^{-1}$ (NH). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 242 (4,70), 248 (4,87), 263 (4,28), 318 нм (4,37). Найдено, %: C 81,1; H 4,2; N 6,7. $C_{14}H_9NO$. Вычислено, %: C 81,2; H 4,3; N 6,8.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mueller M.* // *Med. Exptl.* — 1962. — Bd 7. — S. 155.
2. *Edmond J. D., Johnston R. G., Kidd D., Rylance H. J., Sommerville R. G.* // *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* — 1966. — Vol. 27. — P. 415.
3. *Alexandrescu M., Handrache L., Murgulescu C., Duca M.* // *Rev. Roum. Inframicrobiol.* — 1949. — Vol. 6. — P. 219.
4. *Carier R., Royer R., Rips R., Rene I.* // *Chem. Ther.* — 1969. — Vol. 4. — P. 21.
5. *Gilman H., Swiss I.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1934. — Vol. 56. — P. 2473.
6. *Gilman H., Ingham R.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1953. — Vol. 75. — P. 4845.