

Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, М. М. Матнадзе,
М. И. Сихарулидзе, Т. О. Джаши, В. О. Ананиашвили,
К. Т. Бацикадзе

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ С ИЗАТИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ В МОЛЕКУЛЕ

Описан новый путь синтеза гетероциклических систем – диоксодигидро-1Н-бензо[*b*]-фууроиндолов из соответствующих изомерных аминокислот с аминогруппами в положениях 2 и 3. Метод позволяет получать указанные тетрациклические системы не только в виде одного изомера, но и взаимопревращать их: из тетрациклических систем углярного строения можно получать соответствующие им изомеры линейного строения и наоборот. Моделью для подобных превращений послужила классическая реакция Зандмейера.

Ключевые слова: изатин, индол, пиррол.

Изатин является структурным фрагментом лекарственных препаратов с широким спектром физиологического действия. Высокую антибактериальную активность проявляет, например, препарат метисазон (марборан) – 3-тиосемикарбазон 1-метилизатина [1–3]. Ранее мы разработали методы синтеза тетрациклических систем – изомерных диоксодигидро-1Н-бензо[*b*]фууроиндолов [4, 5]. Настоящая работа посвящена синтезу новых тетрациклических конденсированных систем с линейным и углярным типом сочленения, сочетающих в своей структуре изатиновый и бензофурановый фрагменты.

Полученные из 2- и 3-аминодифензофуранов (**1**, **2**) изонитрозоацетамидодифензофураны **3** и **4** претерпевают в условиях реакции Зандмейера по методикам, описанным в работах [4, 5], циклизацию с образованием 1,2-диоксо-1,2-дигидро-1Н-бензо[*b*]фууро[3,2-*e*]- (**5**), 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]фууро[2,3-*f*]- (**6**), 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]фууро[3,2-*f*]- (**7**) и 1,2-диоксо-1,2-дигидро-1Н-бензо[*b*]фууро[2,3-*e*]индолов (**8**).

Изучая химические свойства полученных гетероциклов, мы установили, что углярные структуры **5** и **7** сравнительно легко можно превращать по единой методике в линейные **6**, **8** и наоборот через соответствующие ароматические *орто*-аминокислоты **9–12**. Последние получаютс я обработкой соединений **5–8** водным раствором NaOH с последующим окислением пероксидом водорода.

Характеристики соединений **3–20** приведены в табл. 1–3.

Т а б л и ц а 1

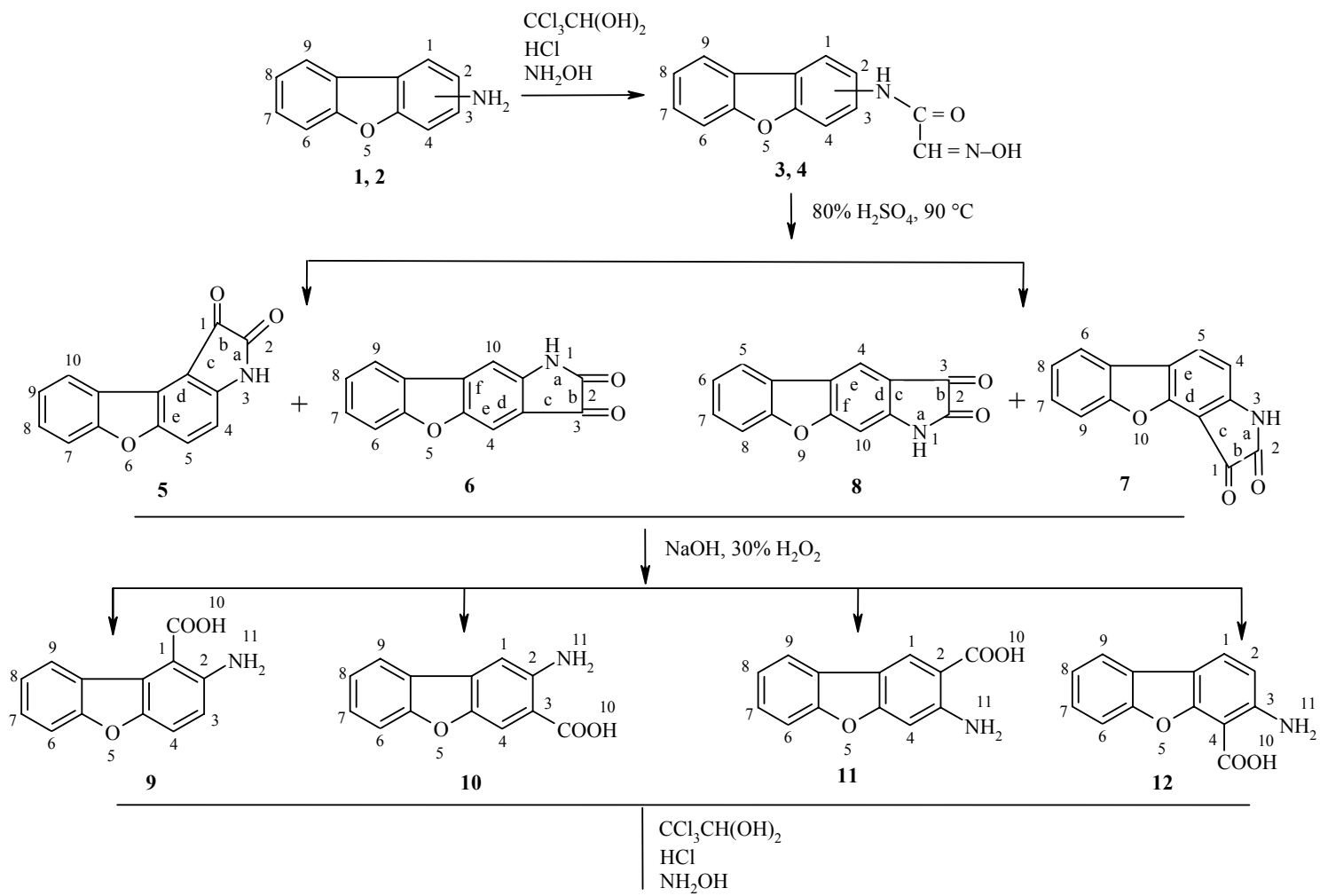
Характеристики синтезированных соединений 3–20

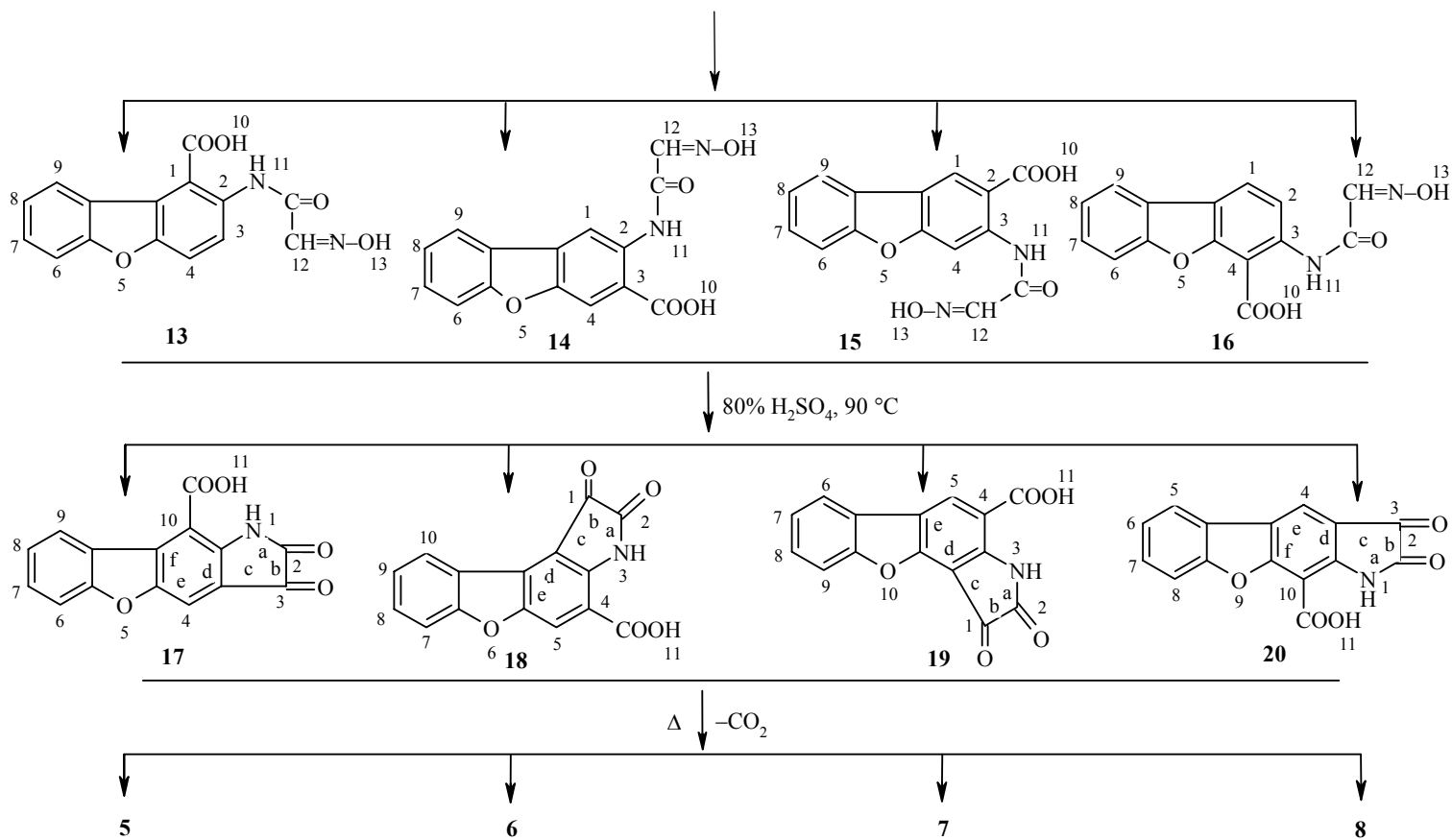
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>66.3</u>	<u>3.7</u>	<u>11.1</u>	200–201	80
		66.14	3.93	11.02		
4	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>66.4</u>	<u>3.8</u>	<u>11.3</u>	220–221	93
		66.14	3.93	11.02		
5	C ₁₄ H ₇ NO ₃	<u>70.7</u>	<u>2.8</u>	<u>5.8</u>	246–247	69
		70.88	2.95	5.90		
6	C ₁₄ H ₇ NO ₃	<u>70.8</u>	<u>2.9</u>	<u>5.7</u>	250–251	25
		70.88	2.95	5.90		
7	C ₁₄ H ₇ NO ₃	<u>70.6</u>	<u>3.0</u>	<u>6.0</u>	220–221	77
		70.88	2.95	5.90		
8	C ₁₄ H ₇ NO ₃	<u>70.7</u>	<u>2.7</u>	<u>6.1</u>	215–217	18
		70.88	2.95	5.90		
9	C ₁₃ H ₉ NO ₃	<u>68.7</u>	<u>3.7</u>	<u>6.2</u>	186–187	83
		68.72	3.96	6.16		
10	C ₁₃ H ₉ NO ₃	<u>68.6</u>	<u>3.8</u>	<u>6.4</u>	160–162	89
		68.72	3.96	6.16		
11	C ₁₃ H ₉ NO ₃	<u>68.5</u>	<u>3.9</u>	<u>6.3</u>	157–158	74
		68.72	3.96	6.16		
12	C ₁₃ H ₉ NO ₃	<u>68.9</u>	<u>4.0</u>	<u>6.4</u>	190–193	76
		68.72	3.96	6.16		
13	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₅	<u>60.3</u>	<u>3.4</u>	<u>9.3</u>	217–219	77
		60.40	3.35	9.39		
14	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₅	<u>60.5</u>	<u>3.1</u>	<u>9.5</u>	235–237	78
		60.40	3.35	9.39		
15	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₅	<u>60.3</u>	<u>3.3</u>	<u>9.4</u>	199–201	95
		60.40	3.35	9.39		
16	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₅	<u>60.2</u>	<u>3.5</u>	<u>9.0</u>	180–181	80
		60.40	3.35	9.39		
17	C ₁₅ H ₇ NO ₅	<u>64.4</u>	<u>2.1</u>	<u>4.9</u>	299–300	90
		64.05	2.49	4.98		
18	C ₁₅ H ₇ NO ₅	<u>64.3</u>	<u>2.3</u>	<u>4.8</u>	289–290	80
		64.05	2.49	4.98		
19	C ₁₅ H ₇ NO ₅	<u>64.1</u>	<u>2.2</u>	<u>5.0</u>	321–322	95
		64.05	2.49	4.98		
20	C ₁₅ H ₇ NO ₅	<u>64.3</u>	<u>2.6</u>	<u>4.9</u>	333–334	92
		64.05	2.49	4.98		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с закрепленным слоем силикагеля. УФ спектры сняты на спектрофотометре Specord UV-vis в этаноле, ИК спектры – на приборе UR-20 с призмами из NaCl и LiF (в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ¹H измеряли на приборе Bruker WM-250 (250 МГц), внутренний стандарт ТМС.

2-Изонитрозоацетамидодибензофуран (3). К раствору 16.5 г (0.1 моль) хлоральгидрата в 150 мл воды последовательно добавляют 257 г (0.8 моль) Na₂SO₄•10H₂O, 18.3 г (0.1 моль) 2-аминодибензофурана **1**, растворенного в 3 л воды, подкисленной 20 мл конц. HCl и 22.0 г (0.32 моль) гидрохлорида гидроксиламина в 100 мл воды. Смесь кипятят 2 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этилацетата. Получают 6.3 г соединения **3**.





Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H соединений 3–20

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. в ДМСО- d_6													J , Гц
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-9	H-10	H-11	H-12	H-13	
3	8.71, д	–	7.82, д. д	7.81, д	–	8.13, м	~ 7.50		8.23, м	10.60, уш. с	7.75, с	12.40, уш. с	–	$J_{1,3} = 2.1$, $J_{3,4} = 9.2$
4	8.33, д. д	7.75, д. д	–	8.51, д. д	–	7.90, м	~ 7.50		8.25, м	10.50, уш. с	7.80, с	12.30, уш. с	–	$J_{1,2} = 9.3$, $^5J_{1,4} = 0.5$, $J_{2,4} = 2.2$
5	–	–	11.10, уш. с	7.13, д	8.31, д	–	8.13, м	~ 7.50		9.52, м	–	–	–	$J_{4,5} = 8.6$
6	11.50, уш. с	–	–	8.44, д	–	8.24, м	~ 7.50		8.45, м	7.77, д	–	–	–	$^5J_{4,10} = 0.8$
7	–	–	11.50, уш. с	7.10, д	8.40, д	8.33, м	~ 7.50		8.22, м	–	–	–	–	$J_{4,5} = 8.5$
8	11.00, уш. с	–	–	8.40, д	8.45, м	~ 7.50		7.85, м	–	8.21, д	–	–	–	$^5J_{4,10} = 0.8$
9*	–	–	6.62, д	7.85, д	–	7.95, м	~ 7.50		8.25, м	9.30, уш. с	8.50, уш. с	–	–	$J_{3,4} = 8.8$
10	7.24, д	–	–	7.92, д	–	8.22, м	~ 7.50		8.33, м	9.40, уш. с	8.60, уш. с	–	–	$^5J_{1,4} = 0.5$

11	8.45, д	–	–	7.63, д	–	8.23, м	~ 7.50	8.32, м	9.20, уш. с	8.30, уш. с	–	–	$^5J_{1,4} = 0.4$
12	8.22, д	6.61, д	–	–	–	7.92, м	~ 7.50	8.28, м	9.30, уш. с	8.40, уш. с	–	–	$J_{1,2} = 8.8$
13	–	–	7.82, д	8.14, д	–	7.94, м	~ 7.50	8.02, м	10.60, уш. с	8.80, уш. с	8.30, с	10.60, уш. с	$J_{3,4} = 9.3$
14	8.29, д	–	–	8.50, д	–	8.12, м	~ 7.50	8.25, м	10.40, уш. с	8.50, уш. с	7.87, с	10.30, уш. с	$^5J_{1,4} = 0.8$
15	8.91, д	–	–	7.64, д	–	7.75, м	~ 7.50	8.28, м	12.20, уш. с	12.30, уш. с	8.98, с	13.60, уш. с	$^5J_{1,4} = 0.6$
16	7.92, д	7.77, д	–	–	–	7.94, м	~ 7.50	8.26, м	9.20, уш. с	8.00, уш. с	6.10, уш. с	9.20, уш. с	$J_{1,2} = 8.8$
17	10.90, уш. с	–	–	8.25, с	–	7.78, м	~ 7.50	8.18, м	–	10.70, уш. с	–	–	
18	–	–	11.00, уш. с	–	8.63, с	–	8.24, м	~ 7.50	8.79, м	11.30, уш. с	–	–	
19	–	–	11.10, уш. с	–	8.62, с	8.33, м	~ 7.50	7.77, м	–	11.50, уш. с	–	–	
20	10.60, уш. с	–	–	8.71, с	8.27, м	~ 7.50	7.79, м	–	–	$\Sigma\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{OH}$	–	–	

* Снято в ацетоне-d₆.

Спектральные характеристики соединений 3–20

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}			УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ)
	CO	NH	NH \cdots O=C	
3	1710	3280	–	240 (4.35), 270 (4.00), 290 (4.15), 300 (4.00), 342 (3.90)
4	1700	3400	–	250 (4.31), 260 (4.22), 280 (4.25), 299 (4.05), 330 (4.15)
5	1720	3450	3290	–
6	1720	3420	3300	–
7	1710	3410	3350	–
8	1700	3450	3270	–
9	1700	3410	–	244 (4.25), 275 (4.35), 298 (4.45), 310 (4.15), 348 (4.00)
10	1690	3385	–	242 (4.33), 266 (4.15), 278 (4.25), 288 (4.00), 325 (4.10)
11	1700	3390	–	255 (4.15), 260 (4.25), 280 (4.35), 315 (4.22), 320 (4.50)
12	1680	3400	–	230 (3.90), 270 (4.15), 269 (4.10), 295 (4.55), 315 (4.10)
13	1690	3400	–	250 (4.25), 277 (4.17), 266 (4.36), 285 (4.20), 300 (4.44)
14	1690	3400	–	244 (4.17), 258 (4.25), 288 (4.34), 280 (4.76), 290 (4.38)
15	1710	3420	–	249 (4.20), 265 (4.22), 279 (4.33), 279 (4.10), 298 (4.17)
16	1710	3400	–	233 (4.36), 270 (4.35), 269 (4.25), 284 (4.25), 300 (4.00)
17	1700	3400	3330	–
18	1700	3395	3230	–
19	1690	3390	3250	–
20	1710	3400	3345	–

3-Изонитрозоацетамидодибензофуран (4) получают из 3-аминодибензофурана **2** аналогично соединению **3** и перекристаллизовывают из этилацетата. Получают 7.3 г соединения **4**.

1,2-Диоксо-1,2-дигидро-1H-бензо[*b*]фуоро[3,2-*e*]индол (5) и 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[*b*]фуоро[2,3-*f*]индол (6). К 50 г (0.51 моль) 90% серной кислоты при постоянном перемешивании небольшими порциями прибавляют 20 г (0.08 моль) сухого 2-изонитрозоацетамидодибензофурана (**3**) при температуре не выше 50 °С. Смесь нагревают еще 2 ч при 80 °С, охлаждают и выливают на 10–12-кратное количество льда. Через 3 ч осадок отфильтровывают и промывают водой. Сырой продукт суспендируют в 5-кратном количестве горячей воды и при перемешивании прибавляют 10% раствор NaOH до полного растворения. Затем осторожно добавляют 10% соляную кислоту до начала образования осадка. Осадок отфильтровывают и отбрасывают. Фильтрат подкисляют уксусной кислотой до pH 3 и оставляют на 1.5 ч. Выпавший осадок соединения **5** отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 12.87 г чистого соединения **5**.

Фильтрат после отделения изомера **5** подкисляют конц. HCl до pH 1 и оставляют на 24 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Получают 4.66 г соединения **6**.

2,3-Диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[*b*]фуоро[3,2-*f*]индол (7) и 1,2-диоксо-1,2-дигидро-1H-бензо[*b*]фуоро[2,3-*e*]индол (8) получают из соединения **4** аналогично соединениям **5** и **6**.

Снять УФ спектры соединений **5–8**, к сожалению не удалось из-за их плохой растворимости в этаноле.

2-Аминодибензофуран-1-карбоновая кислота (9). Смесь 2.53 г (0.01 моль) соединения **5**, 70 мл воды и 20 мл 30% раствора NaOH кипятят 3 ч, охлаждают, добавляют 46 мл 30% H₂O₂ [6]. Перемешивают при комнатной температуре еще 20 ч и оставляют на ночь, подкисляют HCl до pH 5–6, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

2-Аминодибензофуран-3-карбоновая кислота (10), 3-аминодибензофуран-2-карбоновая кислота (11) и 3-аминодибензофуран-4-карбоновая кислота (12). Получают из диоксодигидробензофуороиндолов **6, 8** и **7**, соответственно, аналогично соединению **9** по методикеб описанной в работе [6].

2-Изонитроацетамидодибензофуран-1-карбоновая кислота (13), 2-изонитроацетамидодибензофуран-3-карбоновая кислота (14), 3-изонитроацетамидодибензофуран-2-карбоновая кислота (15) и 3-изонитроацетамидодибензофуран-4-карбоновая кислота (16). Получают из аминокислот **9–12** аналогично соединению **3**.

2,3-Диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[*b*]фуоро[2,3-*f*]индол-10-карбоновая кислота (17). К 140 г 80% H₂SO₄, нагретой до 50 °С, при постоянном перемешивании, маленькими порциями добавляют 15.7 г (0.05 моль) хорошо высушенной кислоты **13**. По завершении добавления температуру реакционной смеси повышают до 80 °С и выдерживают при этой температуре 2 ч, после чего смесь охлаждают, выливают на 10–12-кратное количество колотого льда и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, суспендируют в 5-кратном количестве горячей воды при постоянном перемешивании и добавляют 40% раствор NaOH до полного растворения осадка. К полученному раствору осторожно прибавляют 12% соляную кислоту до появления мути и фильтруют. Осадок отфильтро-вывают и отбрасывают. Фильтрат подкисляют конц. HCl до pH 1. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат в вакуум-эксикаторе. Получают 6.4 г соединения **17**.

1,2-Диоксо-1,2-дигидро-1H-бензо[*b*]фуоро[3,2-*e*]индол-4-карбоновая кислота (18), 1,2-диоксо-1,2-дигидро-1H-бензо[*b*]фуоро[2,3-*e*]индол-4-карбоновая кислота (19) и 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[*b*]фуоро[3,2-*f*]индол-10-карбоновая кислота (20). Получают из кислот **14–16** аналогично соединению **17**.

Снять УФ спектры соединений **17–20** не удалось из-за их плохой растворимости в этаноле.

Диоксодигидробензофуороиндолы 5–8 получают декарбоксилированием около температуры плавления (±10–15 °С) кислот **17, 18, 20** и **19** соответственно. Смешанные пробы температур плавления с заведомо синтезированными соединениями **5–8** не дают депрессии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. W. Sidwell, G. J. Dison, S. M. Sellers, F. M. Schabel, *Appl. Microbiol.*, **16**, 370 (1968).
2. D. J. Bauer, P. W. Sadler, *Lancet*, **1**, 1110 (1960).
3. P. W. Sadler, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, New York, **130**, 71 (1965).
4. Т. Е. Хоштария, Т. О. Джаши, Л. Н. Курковская, *ХГС*, 627 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 557 (1999)].
5. Т. Е. Хоштария, М. М. Матнадзе, *Труды Груз. техн. ун-та*, 2005, **1** (455), с. 65–67.
6. R. Ponci, F. Amatori, P. Lorencio, *Farmaco*, **22**, 999 (1967).

Грузинский технический университет,
Тбилиси 380075
e-mail: t_khoshtaria@yahoo.com

Поступило 14.11.2005
После доработки 11.04.2007