

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

### **ВЗАИМОПРЕВРАЩЕНИЯ ИЗАТИНСОДЕРЖАЩИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

Описан новый путь синтеза гетероциклических систем – диоксодигидро-1Н-бензо[*b*]тиофениндолов 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 ангулярного строения можно получать соответствующие им изомеры линейного строения и наоборот, используя изомер линейного строения, можно получать изомер с ангулярным сочленением пиррольного кольца. Моделью для подобных превращений послужила классическая реакция Зандмейера.

**Ключевые слова:** изатин, индол, пиррол.

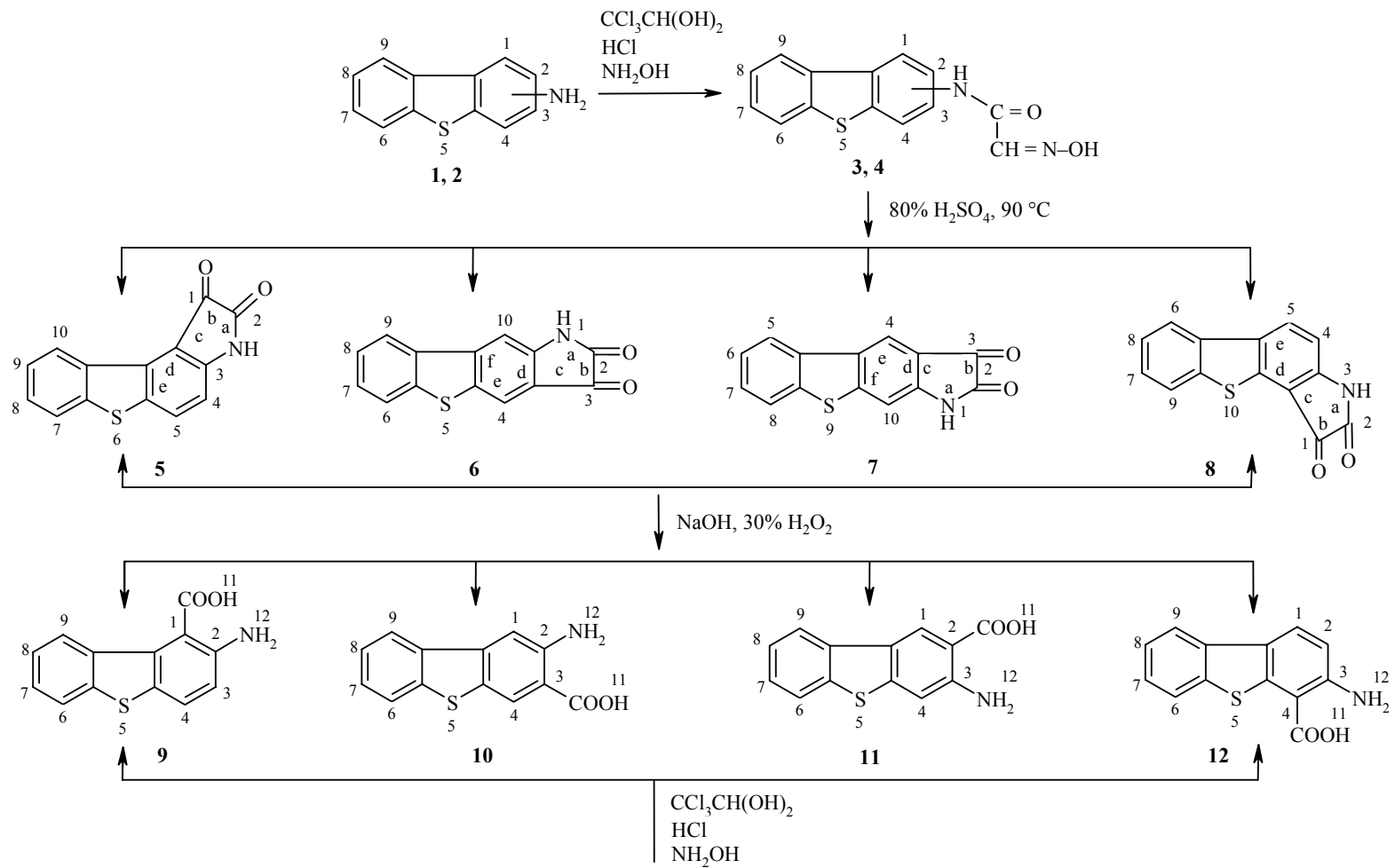
Ранее мы разработали методы синтеза тетрациклических систем – бензо[*b*]тиофено-1Н-индолов [1, 2]. Учитывая высокую антибактериальную активность препарата метисазона (марборана), относящегося к системе 1-метилизатина, содержащего тиосемикарбазидный фрагмент [3–6], мы ныне разработали методы синтеза тетрациклических конденсированных систем, включающих как структуру "аминокислоты", так и бензотиофена с линейным и ангулярным типом сочленения пиррольного и бензольного колец. При этом мы установили, что сравнительно легко по единой методике можно превращать ангулярные структуры в линейные и наоборот (см. схему).

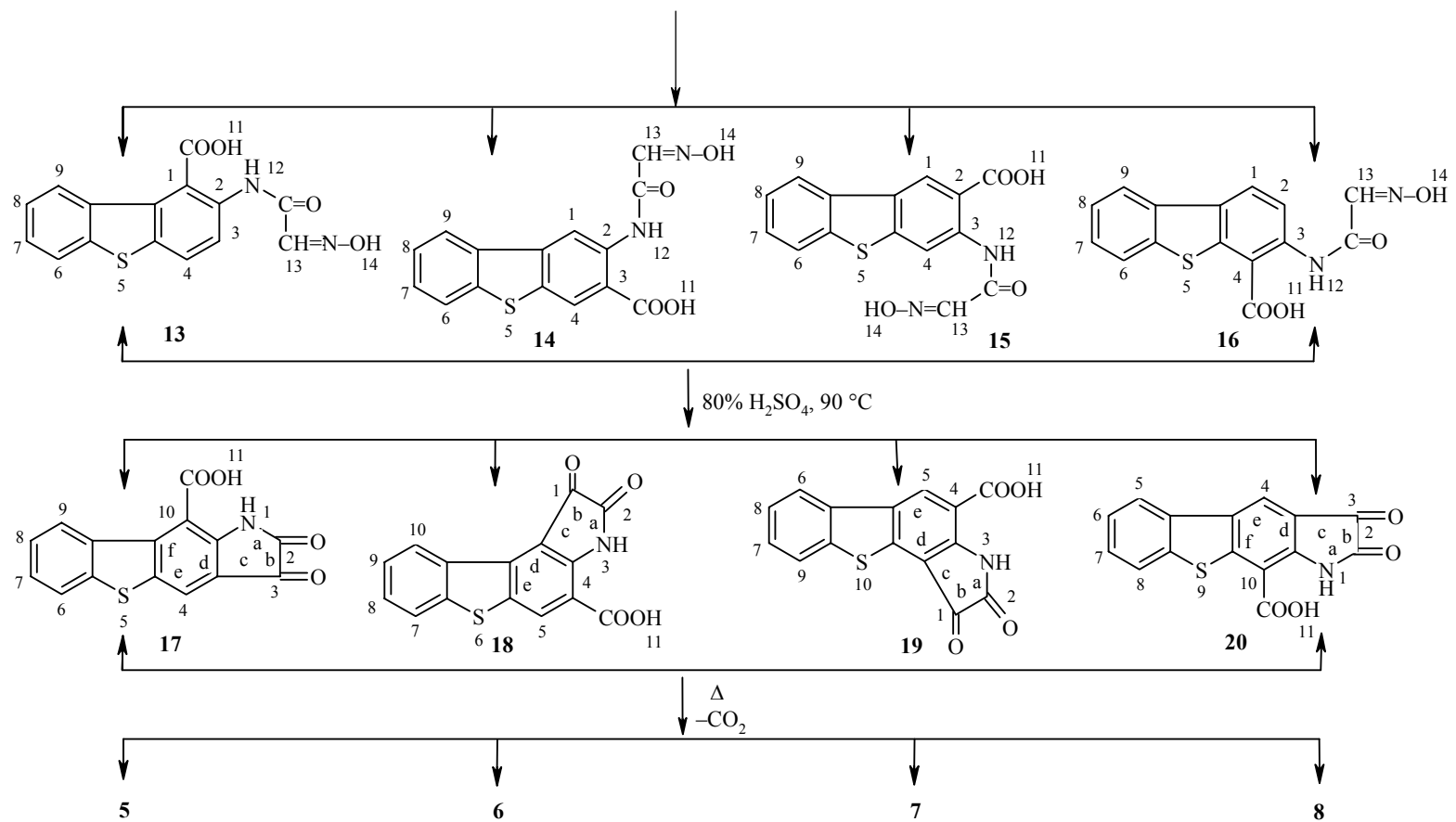
Исходные "аминокислоты" **5–8** были получены по методикам, описанным в работах [1, 2].

Физико-химические и спектральные характеристики приведены в табл. 1–3.

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с закрепленным слоем силикагеля. УФ спектры снимали на спектрофотометре Specord UV-vis в этаноле, ИК спектры – на приборе UR-20 с призмами из NaCl и LiF (в вазелиновом масле). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H измеряли на приборе Bruker VP-200 SY (200 МГц), внутренний стандарт ТМС.





Т а б л и ц а 1

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 3–20

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)*													$J$ , Гц
	1(H)	2(H)	3(H)	4(H)	5(H)	6(H)	7(H)	8(H)	9(H)	10H	11H	12H	13H	
3	8.69 д	–	7.78 д. д	7.98 д	–	8.02 м	7.5–8.2 м		8.20 м	10.4 уш. с	7.71 с	12.2 уш. с	–	$J_{1,3} = 2; J_{3,4} = 9$
4	8.30 д. д	7.73 д.д	–	8.45 д	–	7.98 м	~7.5		8.27 м	10.4 уш. с	7.7 с	12.2 уш. с	–	$J_{1,2} = 8.8;$ $J_{1,4} = 0.6; J_{2,4} = 2$
5	–	–	11.2 уш. с	7.07 д	8.27 с	–	8.06 м	~7.5		9.41 м	–	–	–	$J_{4,5} = 8.3$
6	11.3 уш. с	–	–	8.40 д	–	8.14 м	~7.5		8.42 м	7.71 д	–	–	–	$^5J_{4,10} = 0.8$
7	11.0 уш. с	–	–	8.40 д	8.45 м	~7.5		7.85 м	–	8.40 м	–	–	–	$J_{4,10} = 0.8$
8	–	–	10.8 уш. с	–	8.60 с	8.73 м	~7.5		8.23 м	–	11.5 уш. с	–	–	$J_{6,9} = 0.6$
9	–	–	6.60 д	7.82 д	–	7.90 м	~7.5		8.15 м	8.2 уш. с	9.0 уш. с	–	–	$J_{3,4} = 8.7$
10	7.15 д	–	–	7.90 д	–	8.92 м	~7.5		8.20 м	8.0 уш. с	8.2 уш. с	–	–	$^5J_{1,4} = 0.5$
11	–	–	11.2 уш. с	7.03 д	8.54 д	8.29 м	~7.5		8.04 м	–	–	–	–	$J_{4,5} = 8.3$
12	8.11 д	6.55 д	–	–	–	7.94 м	~7.5		8.25 м	7.2 уш. с	7.1 уш. с	–	–	$J_{1,2} = 8.6$
13	–	–	7.79 д	8.10 д	–	7.92 м	~7.5		8.96 м	10.4 уш. с	8.5 уш. с	8.0 с	10.55 уш. с	$J_{3,4} = 8.8;$ $J_{6,9} = 0.6$
14	8.10 д	–	–	7.20 д	–	8.09 м	~7.5		8.20 м	10.1 уш. с	8.44 уш. с	7.80 д	10.22 уш. с	$J_{1,4} = 0.8$
15	8.40 д	–	–	7.60 д	–	8.10 м	~7.5		8.25 м	7.9 уш. с	8.2 уш. с	–	–	$J_{1,4} = 0.4$
16	7.90 д	7.75 д	–	–	–	7.90 м	~7.5		8.24 м	9.0 уш. с	7.94 уш. с	5.99 уш. с	9.10 уш. с	$J_{1,2} = 8.7;$ $J_{6,9} = 0.6$
17	10.7 уш. с	–	–	8.15 с	–	7.70 м	~7.5		8.10 м	–	10.6 уш. с	–	–	$J_{6,9} = 0.7$
18	–	–	10.9 уш. с	–	8.60 с	–	8.10 м	~7.5		8.77 м	11.1 уш. с	–	–	$J_{7,10} = 0.7$
19	8.87 д	–	–	7.60	–	7.73 м	~7.5		8.23 м	12.5 уш. с	12.6 уш. с	8.95 с	13.5 уш. с	$J_{1,4} = 0.7$
20	10.7 уш. с	–	–	8.86 с	8.24 м	~7.5		7.79 м	–	–	$\Sigma\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{OH}$	–	–	$J_{5,8} = 0.7$

\* Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  снимали в ДМСО- $d_6$  (соединения 3–8, 10–20) и ацетоне- $d_6$  (соединение 9).

## Характеристики соединений 3–20

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Н	С		
3	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>62.5</u>	<u>3.5</u>	<u>10.6</u>	<u>12.1</u>	213–215	75
		62.22	3.70	10.37	11.85		
4	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>62.3</u>	<u>3.6</u>	<u>10.5</u>	<u>11.9</u>	235–236	85
		62.22	3.70	10.37	11.85		
5	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>66.1</u>	<u>2.8</u>	<u>5.8</u>	<u>12.9</u>	275–277	60
		66.40	2.76	5.53	12.64		
6	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>66.7</u>	<u>2.8</u>	<u>5.7</u>	<u>12.8</u>	262–264	20
		66.40	2.76	5.53	12.64		
7	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>66.6</u>	<u>2.9</u>	<u>5.8</u>	<u>12.9</u>	210–213	15
		66.40	2.76	5.53	12.64		
8	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>66.1</u>	<u>2.8</u>	<u>5.8</u>	<u>12.8</u>	230–231	70
		66.40	2.76	5.53	12.64		
9	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>64.3</u>	<u>3.6</u>	<u>5.7</u>	<u>13.3</u>	196–198	80
		64.19	3.70	5.76	13.16		
10	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>64.4</u>	<u>3.8</u>	<u>5.5</u>	<u>13.0</u>	165–167	80
		64.19	3.70	5.76	13.16		
11	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>64.4</u>	<u>3.8</u>	<u>5.4</u>	<u>13.5</u>	157–159	69
		64.19	3.70	5.76	13.16		
12	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>64.2</u>	<u>4.0</u>	<u>5.4</u>	<u>13.4</u>	180–183	73
		64.19	3.70	5.76	13.16		
13	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>57.4</u>	<u>3.0</u>	<u>8.8</u>	<u>10.5</u>	213–215	69.6
		57.32	3.18	8.91	10.19		
14	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>57.2</u>	<u>4.0</u>	<u>8.7</u>	<u>10.4</u>	220–221	70.7
		57.32	3.18	8.91	10.19		
15	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>57.5</u>	<u>3.5</u>	<u>8.7</u>	<u>10.5</u>	199–200	90
		57.32	3.18	8.91	10.19		
16	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>57.7</u>	<u>2.5</u>	<u>9.0</u>	<u>10.5</u>	178–180	80
		57.32	3.18	8.91	10.19		
17	C <sub>15</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>60.4</u>	<u>2.4</u>	<u>4.9</u>	<u>10.9</u>	305–306	85
		60.60	2.35	4.71	10.77		
18	C <sub>15</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>60.3</u>	<u>2.7</u>	<u>4.8</u>	<u>10.7</u>	325–327	75
		60.60	2.35	4.71	10.77		
19	C <sub>15</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>60.7</u>	<u>2.7</u>	<u>5.0</u>	<u>11.1</u>	317–320	90
		60.60	2.35	4.71	10.77		
20	C <sub>15</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>60.9</u>	<u>2.7</u>	<u>4.9</u>	<u>10.5</u>	350 (разл.)	88
		60.60	2.35	4.71	10.77		

**2-Изонитрозоацетамидодибензотиофен (3).** К раствору 16.5 г (0.1 моль) хлоральгидрата в 150 мл воды последовательно добавляют 25.7 г (0.8 моль) Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>•10H<sub>2</sub>O, 19.9 г (0.1 моль) 2-аминодибензотиофена **1**, растворенного в 3 л воды (подкисленной 20 мл конц. HCl) и 22.0 г (0.32 моль) хлоргидрата гидроксилламина, растворенного в 100 мл воды. Смесь кипятят 2 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этилацетата.

**3-Изонитрозоацетамидодибензотиофен (4)** получают из 3-аминодибензотиофена **2** аналогично соединению **3**. Соединение **4** перекристаллизовывают из этилацетата.

УФ и ИК спектры соединений 3–20

Соединение	ИК спектр, см <sup>-1</sup>			УФ спектр, λ <sub>max</sub> , нм (lg ε)*
	СО	NH	NH...O=C	
3	1690	3385	–	235 (4.41), 265 (4.10), 285 (4.15), 333 (4.05), 350 (4.00)
4	1710	3400	–	245 (4.21), 255 (4.22), 276 (4.30), 310 (4.05), 330 (4.00)
5	1700	3390	3250	–
6	1710	3400	3260	–
7	1710	3410	3300	–
8	1690	3390	3335	–
9	1690	3385	–	240 (4.45), 275 (4.15), 290 (4.25), 340 (4.00), 345 (3.90)
10	1700	3410	–	241 (4.30), 257 (4.05), 266 (4.00), 288 (3.86), 315 (3.97)
11	1680	3390	–	238 (4.05), 260 (4.35), 277 (4.40), 297 (3.99), 315 (4.77)
12	1700	3400	–	230 (3.90), 255 (4.15), 276 (4.00), 295 (3.86), 315 (4.10)
13	1690	3400	–	242 (4.15), 270 (4.27), 289 (4.40), 299 (4.19), 333 (4.56)
14	1690	3420	–	234 (4.07), 233 (4.35), 278 (4.44), 300 (3.92), 325 (4.18)
15	1710	3400	–	244 (4.17), 265 (4.45), 280 (4.55), 300 (4.00), 315 (4.27)
16	1710	3400	–	225 (4.20), 237 (4.33), 265 (4.39), 287 (4.10), 315 (3.86)
17	1690	3395	3240	–
18	1695	3400	3330	–
19	1680	3390	3250	–
20	1700	3400	3345	–

\* Снять УФ спектры соединений 5–8 и 17–20 не удалось из-за плохой растворимости в этаноле.

**1,2-Диоксо-1,2-дигидро-1Н-бензо[*b*]тиофено[3,2-*e*]индол (5) и 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]тиофено[2,3-*f*]индол (6).** К раствору 14.7 г (0.3 моль) 80% серной кислоты при постоянном перемешивании небольшими порциями добавляют 13.5 г (0.05 моль) сухого соединения 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 40% раствор NaOH до полного растворения. Осторожно добавляют 12% 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. После отделения изомера 5 фильтрат подкисляют конц. HCl до pH 1 и оставляют на 24 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Получают 2.5 г вещества 6.

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

**1-Карбокси-2-аминодигидробензотиофен (9).** Смесь 2.53 г (0.01 моль) "аминокислоты" 5, 70 мл воды и 20 мл 30% раствора NaOH кипятят 3 ч, охлаждают, добавляют 46 мл

30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [7]. Перемешивают при комнатной температуре еще 14 ч и оставляют стоять на ночь, подкисляют HCl до pH 5–6, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

**Соединения 10–12** получают аналогично соединению **9** методике, описанной в [7].

**3-Карбокси-2-аминодibenзотиофен (10)** получают из соединения **6**.

**2-Карбокси-3-аминодibenзотиофен (11)** получают из соединения **7**.

**4-Карбокси-3-аминодibenзотиофен (12)** получают из соединения **14**.

**Соединения 13–16** получают аналогично соединению **3**.

**1-Карбокси-2-изонитроацетамидодibenзотиофен (13)** получают из соединения **9**.

**3-Карбокси-2-изонитроацетамидодibenзотиофен (14)** получают из соединения **10**.

**2-Карбокси-3-изонитроацетамидодibenзотиофен (15)** получают из соединения **11**.

**4-Карбокси-3-изонитроацетамидодibenзотиофен (16)** получают из соединения **12**.

**10-Карбокси-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[b]тиофено[2,3-f]индол (17)**. К 140 г 80% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, нагретой до 50 °С, при постоянном перемешивании маленькими порциями добавляют 15.7 г (0.05 моль) хорошо высушенного соединения **13**. По завершении добавления температуру реакционной смеси повышают до 80 °С и выдерживают 2 ч при указанной температуре, после чего смесь охлаждают, выливают на 10–12 кратное количество колотого льда и оставляют стоять 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 отфильтровывают и отбрасывают. Фильтрат подкисляют конц. HCl до pH 1. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат в вакуум-эксикаторе. Получают 9.01 г чистого вещества **17**.

**Соединения 18–20** и **6–7** получают аналогично соединению **17**.

**4-Карбокси-1,2-диоксо-1,2-дигидро-1H-бензо[b]тиофено[3,2-e]индол (18)** получают из соединения **14**.

**4-Карбокси-1,2-диоксо-1,2-дигидро-1H-бензо[b]тиофено[2,3-e]индол (19)** получают из соединения **15**.

**10-Карбокси-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[b]тиофено[3,2-f]индол (20)** получают из соединения **16**.

**1,2-Диоксо-1,2-дигидро-3H-бензо[b]тиофено[3,2-e]индол (5)** получают также декарбоксилацией в пределах температуры плавления ( $\pm 10$ – $15$  °С) соединения **17**.

**2,3-Диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[b]тиофено[2,3-f]индол (6)** получают декарбоксилацией соединения **18**.

**2,3-Диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[b]тиофено[3,2-f]индол (7)** получают декарбоксилацией соединения **19**.

**1,2-Диоксо-1,2-дигидро-3H-бензо[b]тиофено[2,3-e]индол (8)** получают декарбоксилацией соединения **20**.

Смешанные пробы температур плавления с заведомо синтезированными (см. выше) соединениями **5–8** не дают депрессии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Е. Хоштария, Т. О. Джаши, Л. Н. Курковская, *ХГС*, 627 (1999).
2. Т. Е. Хоштария, М. М. Матнадзе, *Тр. Груз. техн. ун-та*, 2005, 1(455), с. 65.
3. R. W. Sidwell, G. J. Dison, S. M. Sellers, F. M. Schabel, *Appl. Microbiol.*, **16**, 370 (1968).
4. D. J. Bauer, P. W. Sadler, *Lancet*, **1**, 1110 (1960).
5. Т. О. Джаши, Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, Н. Т. Мирзиашвили, М. И. Сихарулидзе, *ХГС*, 1419 (1999).
6. P. W. Sadler, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **130**, 71 (1965).
7. R. Ponci, F. Amatori, P. Lorenco, *Farmaco*, **22**, 999 (1967).

Грузинский технический университет,  
Тбилиси 380075  
e-mail: t\_khoshtaria@yahoo.com

Поступило в редакцию 04.08.2004  
После доработки 31.01.2006