

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

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
2,3-ДИОКСО-2,3-ДИГИДРОБЕНЗО[*b*]ФУРО[2,3-*f*]-
-[2,3-*g*]- И -[3,2-*e*]ИНДОЛОВ

По реакции Зандмейера синтезированы изомерные 2,3-диоксо-2,3-дигидробензо[*b*]-фуроиндолы, восстановлением которых дибораном или комплексными гидридами получены соответствующие незамещенные, а также 3-гидроксибензо[*b*]фуроиндолы.

Ключевые слова: бензо[*b*]фуроиндолы, 3-гидроксибензо[*b*]фуроиндолы, диборан, 2,3-диоксо-2,3-дигидробензо[*b*]фуроиндолы, комплексные гидриды, восстановление.

Ранее мы показали [1], что синтезированные по реакции Зандмейера [2, 3] исходя из 3-аминодibenзо[*b,d*]фурана изомерные диоксодигидро-1Н-бензо[*b*]фуроиндолы могут быть использованы для получения незамещенных индолсодержащих тетрациклических систем и их оксипроизводных с различным сочленением пиррольного кольца относительно исходной трициклической системы.

В настоящей работе по той же схеме мы получили три другие изомерные диоксодигидробензо[*b*]фуроиндола и изучили процессы их восстановления.

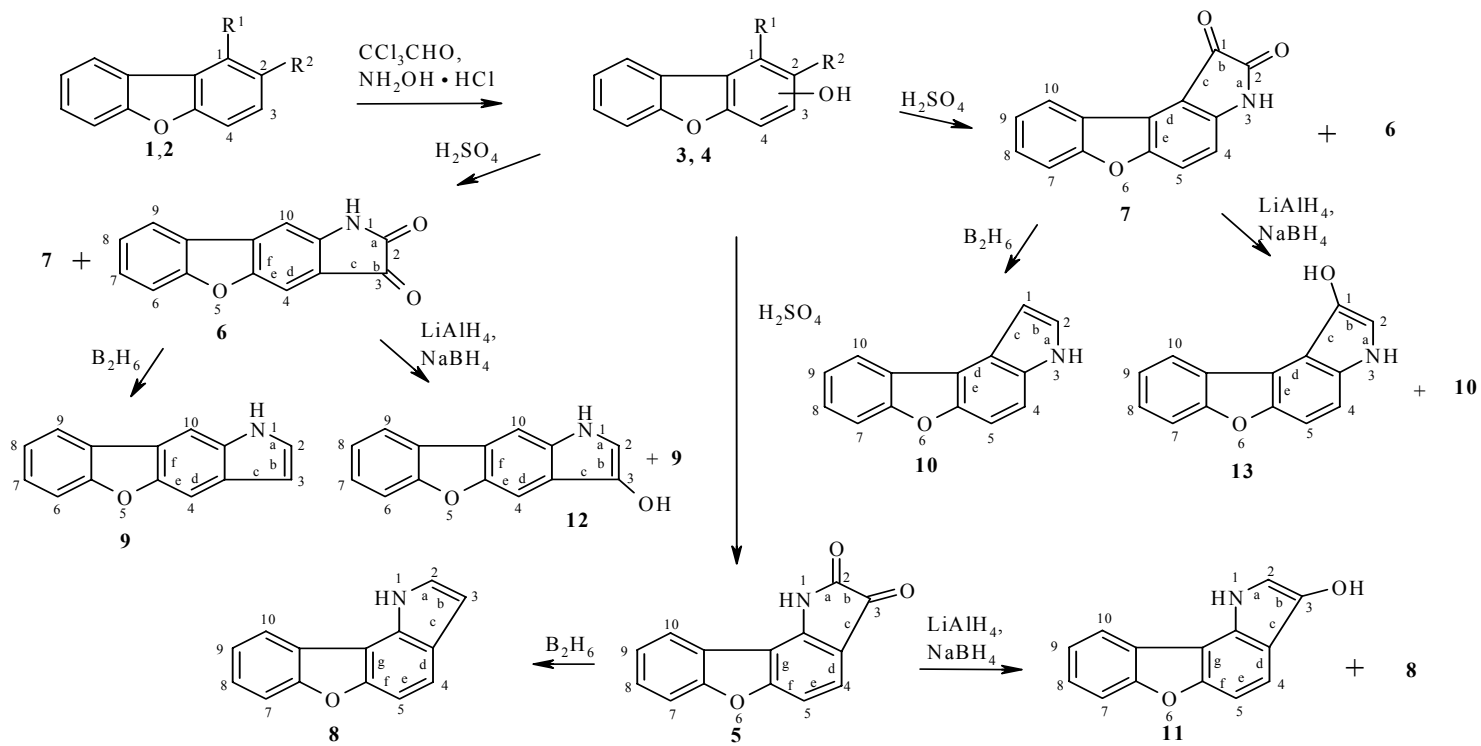
2,3-Диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]фуро[2,3-*g*]- (**5**), 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]фуро[2,3-*f*]- (**6**) и 1,2-диоксо-1,2-дигидро-1Н-бензо[*b*]фуро[3,2-*e*]индолы (**7**) были получены нами в условиях реакции Зандмейера [2, 3].

Для синтеза указанных гетероциклических систем были использованы 1- и 2-аминодibenзофураны (**1**, **2**). Исходные амины были превращены в изонитрозоацетамидодibenзофураны **3**, **4**, циклизация которых под действием серной кислоты позволила нам получить соответствующие диоксодигидро-1Н-бензо[*b*]фуроиндолы **5–7** с выходами от 16 до 88%.

Циклизация 2-изонитрозоацетамидодibenзофурана приводит к смеси двух изомеров – гетероциклов линейного (**6**) и ангулярного (**7**) строения.

Разделение изомеров осуществлялось последовательной обработкой щелочного раствора смеси соединений **6** и **7** вначале уксусной кислотой до pH 3, а после удаления выпавших кристаллов, обработкой фильтрата конц. HCl до pH 1. В первом случае выпадает соединение **6** (66%), во втором – соединение **7** (16%).

Соединение **5**, как и следовало ожидать, образуется в виде одного изомера.



1 $\text{R}^1 = \text{NH}_2, \text{R}^2 = \text{H}$; **2** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{NH}_2$; **3** $\text{R}^1 = \text{NH-X}, \text{R}^2 = \text{H}$; **4** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{NH-X}$; $\text{X} = \text{CO-CH=N-OH}$;

При изучении свойств указанных гетероциклических систем было установлено, что соединения **5–7** могут быть восстановлены в соответствующие бензо[*b*]фууроиндолы **8–10**, причем выход последних зависит, как от природы восстановителя, так и от условий проведения реакции.

Ранее [1] нами было установлено, что при восстановлении аналогичных изатинов, но с другим сочленением пиррольных колец, алюмогидридом лития в абсолютном пиридине или боргидридом натрия в 2-пропанол образует смесь соответствующих гидроксibenzo[*b*]фууроиндолов, незначительного количества незамещенных бензо[*b*]фууроиндолов и непрореагировавших исходных соединений. Использование же в качестве восстановителя диборана в ТГФ приводит к образованию незамещенных бензо[*b*]фууроиндолов с хорошими выходами [1].

Действительно незамещенные бензо[*b*]фууроиндолы **8–10** были получены нами с выходами 60–66% при использовании в качестве восстановителя диборана в ТГФ. При использовании же алюмо- и боргидридов результаты были идентичны описанным в работе [1], т. е. восстановление останавливалось на образовании β -моногидроксипроизводных **11–13**. Тем самым еще раз было подтверждено, что диоксодигидробензо[*b*]фууроиндолы могут быть использованы для синтеза незамещенных тетрациклических пирролсодержащих конденсированных систем.

Выделенные и охарактеризованные в процессе восстановления не описанные в литературе соответствующие 1- и 3-гидроксипроизводные **11–13** представляют значительный интерес с фармакологической точки зрения [4].

В ИК спектре соединений **3** и **4** наблюдается полоса поглощения карбонильной группы в области 1680 и 1675 см^{-1} . Полоса поглощения при 3290 и 3280 см^{-1} указывает на присутствие группы NH в указанном соединении.

Полосы поглощения группы C=O в соединениях **5–7** (1710, 1700, 1710 см^{-1} соответственно) близки к соответствующим полосам в изатине.

К сожалению, из-за плохой растворимости соединений **5–7** в этаноле снять их УФ спектры нам не удалось.

Отнесение сигналов спектров ЯМР ^1H (таблица) соединений **5–7** сделано на основе различия в мультиплетности сигналов индольной части молекулы. Наличие спектра системы АВ с характерной для *o*-протонов КССВ указывает на угловое сочленение циклов (**5** и **7**), а два синглета слабо взаимодействующих *n*-протонов – на линейное строение молекулы (соединение **6**).

В масс-спектрах изомерных аннелированных изатинов **5–7** наблюдается интенсивный пик молекулярного иона $[\text{M}^+]$ с m/z 237, а характер дальнейшей фрагментации, подтвержденный метастабильными переходами, не противоречит предлагаемым структурам.

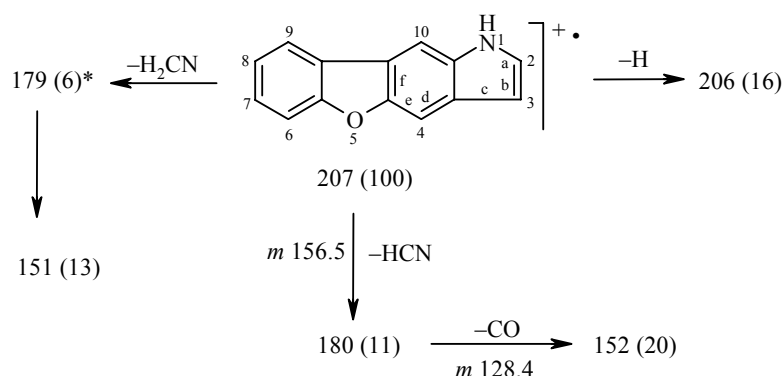
Температуры плавления соединений **8–10**, а также их ИК и УФ спектры аналогичны таковым соединений, описанных нами ранее [5].

В масс-спектрах всех трех изомерных бензо[*b*]фууроиндолов **8–10** наблюдается интенсивный пик молекулярного иона $[\text{M}^+]$ с m/z 207, характер дальнейшей фрагментации которого подтвержден метастабильными переходами и не противоречит предлагаемым структурам.

Спектры ЯМР ^1H соединений 5–8, 11–13*

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.											J , Гц
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-9	H-10	ОН	
5	10.04	–	–	7.92	8.11	–	~7.90	7.42	7.55	8.45	–	$J_{4,5} = 8.7$
6	10.13	–	–	7.63	–	~7.60	~7.60	~7.43	8.26	7.84	–	$J_{4,10} = 0.8$
7	–	–	9.93	7.82	–	7.14	~7.63	~7.64	~7.54	8.60	–	$J_{4,5} = 8.5$
8	11.51	~7.40	7.03	7.50	7.71	–	7.25	7.35	7.43	8.81	–	$J_{1,2} = 2.0$; $J_{1,3} = 1.7$; $J_{2,3} = 2.9$; $J_{4,5} = 8.1$
11	11.42	~7.40	–	7.51	7.70	–	8.00	7.42	7.41	8.85	8.19	$J_{4,5} = 8.4$
12	11.14	7.34	–	7.60	–	7.53	7.52	7.44	7.93	8.14	8.15	$J_{4,10} = 0.9$
13	–	7.43	11.01	7.40	7.50	–	7.52	~7.45	~7.44	8.36	8.13	$J_{4,5} = 8.8$

* Соединения 5–7 сняты в ацетоне- d_6 ; 8, 11–13 – в ДМСО- d_6 .



* Здесь и далее приведены значения m/z ($I_{\text{отн}}$ пиков ионов, % от максимального); m – метастабильные переходы.

В ИК спектрах соединений **11–13** наблюдаются характерные для гидроксильной группы полосы поглощения в области 3490–3510, 3490–3500 и 3500–3510 см^{-1} , соответственно, а УФ спектр напоминает спектр индола.

В спектре ЯМР ^1H этих соединений присутствует четкий синглет протона гидроксильной группы при 8.19, 8.15 и 8.13 м. д. соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили на пластинках с закрепленным слоем силикагеля Silufol UV-254. УФ спектры снимали на спектрофотометре Spesord UV-vis в этаноле, ИК спектры – на приборе UR-20 с призмами из NaCl и LiF (в вазелиновом масле), масс-спектр – на приборе MX-1303 с непосредственным вводом образца в ионный источник, при энергии ионизации – 50 эВ. Спектры ЯМР ^1H измеряли на приборе Bruker WP-200 SY (200 МГц), внутренний стандарт TMS, точность измерения химических сдвигов ± 0.05 м. д., КССВ – ± 0.1 Гц.

1-Изонитрозоацетамидодибензофуран (3). К раствору 3.2 г (0.02 моль) хлоральгидрата в 46 мл воды, последовательно прибавляют 51.5 г (0.16 моль) кристаллического сульфата натрия, раствор 3.2 г (0.02 моль) 1-аминобензофурана **1** в 400 мл горячей воды, с добавлением 3 мл конц. HCl и раствор 4.3 г (0.06 моль) гидрохлорида гидроксилamina в 20 мл воды. Смесь кипятят при постоянном перемешивании 2 ч и охлаждают водой, выпавшие кристаллы отсасывают, тщательно промывают водой и сушат. Выход 3.3 г (75%). Т. пл. 175–177 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3290 (NH), 1680 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 244 (4.49), 288 (4.10), 295 (4.15), 333 (4.25), 350 (4.00). Найдено, %: С 66.0; Н 4.3; N 10.8. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 66.1; Н 4.0; N 11.0.

2-Изонитрозоацетамидодибензофуран (4) получают аналогично из 3.2 г (0.02 моль) 2-аминодибензофурана **2**. Выход 3.7 г (84%). Т. пл. 197–198 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3280 (NH), 1675 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 235 (4.41), 265 (4.10), 285 (4.15), 333 (4.05), 350 (4.00). Найдено, %: С 66.3; Н 4.1; N 11.2. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 66.1; Н 4.0; N 11.0.

2,3-Диоксо-2,3-дигидробензо[*b*]фуоро[2,3-*g*]индол (5). К 34 мл (0.3 моль) 80% H_2SO_4 при 50 °С, при постоянном перемешивании, небольшими порциями добавляя 3.4 г (0.01 моль) сухого соединения **3**, реакционную смесь нагревают 1 ч при 80 °С, охлаждают и выливают на 10–12-кратное количество колотого льда. Через 1 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 вновь подкисляют до кислой реакции и оставляют на 2.5 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат. Получают 2.8 г соединения **5**. Выход 88%. Т. пл. 274–277 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400 (NH), 3260 (NH...O=C), 1710 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 235 (4.41), 265 (4.10), 285 (4.15), 333 (4.05), 350 (4.00). Найдено, %: С 70.8; Н 3.3; N 5.7. $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 70.9; Н 3.0; N 5.9.

2,3-Диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]фуоро[2,3-*f*]индол (6) и 1,2-диоксо-1,2-дигидро-1Н-бензо[*b*]фуоро[3,2-*e*]индол (7) получают аналогично из 3.4 г (0.01 моль) соединения **4**. Различие лишь в обработке продукта реакции. Полученную смесь соединений **6** и **7** растворяют в разбавленном растворе NaOH и после обработки 12% соляной кислотой к фильтрату осторожно прибавляют уксусную кислоту до pH 3 и оставляют на 2.5 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат. Получают 2.1 г вещества изомера **6**. Выход 66%. Т. пл. 255–257 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3415 (NH), 3250 (NH...O=C), 1700 (C=O). Найдено, %: С 70.7; Н 3.2; N 6.2. $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 70.9; Н 3.0; N 5.9.

Фильтрат после отделения соединения **6** подкисляют конц. HCl до pH 1 и оставляют на 1 ч. Выпавшие кристаллы вновь отфильтровывают, тщательно промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Получают 0.5 г соединения **7**. Выход 15.7%. Т. пл. 278–285 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3390 (NH), 3245 (NH...O=C), 1710 (C=O). Найдено, %: С 71.7; Н 2.9; N 5.8. $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 70.9; Н 3.0; N 5.9.

Бензо[*b*]фуоро[2,3-*g*]индол (8). К раствору 2.37 г (0.01 моль) соединения **5** в 2.5 мл абсолютного ТГФ при перемешивании и температуре –78 °С добавляют по каплям раствор 1.7 г (0.06 моль) диборана (получен *in situ* из боргидрида натрия и эфира трифтористого бора) и выдерживают 30 ч при 0 °С. Реакционную смесь выливают в 1.5 л воды, слабо подкисляют и продукт реакции извлекают эфиром. Экстракт промывают водой и сушат над безводным Na_2SO_4 . После отгонки растворителя продукт очищают на колонке с силикагелем. Получают 1.34 г соединения **8**. Выход 64.8%. Т. пл. 146–147 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3410 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 219 (4.44), 239 (4.67), 251 (4.88), 273 (4.31), 289 (4.35), 312 (4.62), 320 (4.30). Найдено, %: С 81.0; Н 4.1; N 6.4. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}$. Вычислено, %: С 81.1; Н 4.4; N 6.8.

Бензо[*b*]фуоро[2,3-*f*]индол (9) получают аналогично предыдущему опыту из соединения **7**. Выход 60%. Т. пл. 197–198 °С [5].

Бензо[*b*]фуоро[3,2-*e*]индол (10) получают аналогично. Выход 60%. Т. пл. 127–128 °С [5].

3-Гидроксн-1Н-бензо[*b*]фуоро[2,3-*g*]индол (11). А. При охлаждении смешивают 2.4 г (0.063 моль) алюмогидрида лития с 240 мл абсолютного пиридина и при перемешивании порциями добавляют 5.1 г (0.02 моль) сухого соединения **5** так, чтобы температура реакционной среды не превышала 25 °С. Перемешивают 8 ч, добавляют по каплям 20 мл воды, а затем 240 г винной кислоты в 960 мл воды. Продукт очищают на колонке с силикагелем. Получают 1.1 г постепенно кристаллизующегося вещества **11**. Выход 53%. Т. пл. 229–233 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3280 (NH), 3490–3510 (OH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 240 (4.50), 265 (4.60), 290 (4.75), 273 (4.31), 300 (4.39). Найдено, %: С 75.4; Н 4.2; N 6.0. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 75.3; Н 4.0; N 6.3.

Б. К раствору (0.04 моль) боргидрида натрия в 50 мл 2-пропанола при –20 °С прибавляют при перемешивании 0.01 моль соединения **5**. 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_2SO_4 . Растворитель отгоняют и соединение **11** очищают на колонке с силикагелем. Выход 42%.

3-Гидроксн-1Н-бензо[*b*]фуоро[2,3-*f*]индол (12) получают аналогично из аннелированного изатина **6**. Выход 30%. Т. пл. 201–204 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3290 (NH), 3490–3500 (OH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 240 (4.44), 265 (4.75), 280 (4.70), 330 (4.50). Найдено, %: С 75.2; Н 4.3; N 6.6. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 75.3; Н 4.0; N 6.3.

1-Гидроксн-1Н-бензо[*b*]фуоро[3,2-*e*]индол (13) получают аналогично из аннелированного изатина **7**. Выход 30%. Т. пл. 219–221 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 3500–3510 (OH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 225 (4.40), 252 (4.60), 270 (4.60), 310 (4.45). Найдено, %: С 75.7; Н 4.1; N 6.1. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 75.3; Н 4.0; N 6.3.

Смешанные пробы соединений **11–13**, полученных методами А и Б, не дают депрессии температур плавления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Е. Хоштария, Т. О. Джаши, Л. Н. Курковская, *ХТС*, 1419 (1999).
2. I. Sandmeyer, *Helv. Chim. Acta*, **2**, 230 (1919).
3. В. R. Baker, *J. Org. Chem.*, **17**, 150 (1952).
4. M. Muller, R. Schmiedel, *Acta Biol. Med.*, **14**, 158 (1965).
5. Т. Е. Хоштария, М. Л. Кахабришвили, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *ХТС*, 1366 (1984).

*Грузинский технический университет,
Тбилиси 380075
e-mail: ibsge@hotmail.com*

Поступило в редакцию 21.05.2002