

Т. Е. Хоштария

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
 ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ
 БЕНЗО[*b*]ФУРОИНДОЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

(ОБЗОР)

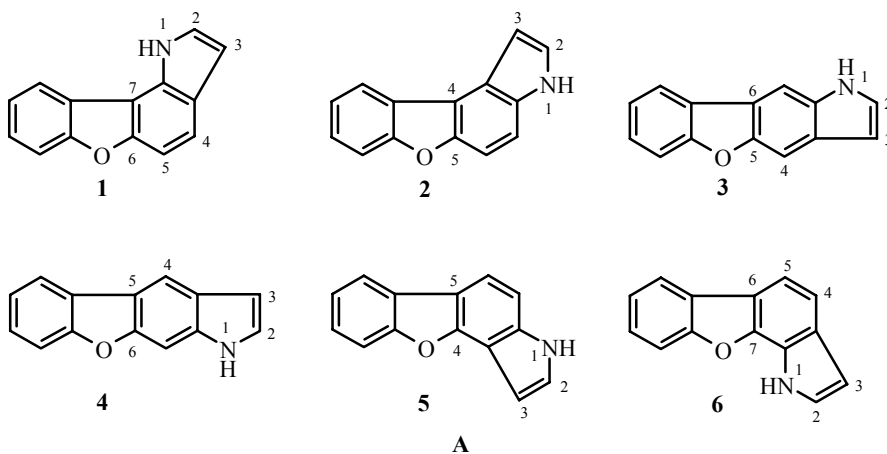
Систематизированы литературные данные по номенклатуре, строению, синтезу и химическим свойствам бензо[*b*]фуроиндолов с различным сочленением пиррольного кольца относительно исходной трициклической системы дибензофурана.

Ключевые слова: бензофураны, бензо[*b*]фуроиндолы, диоксобензо[*b*]фуроиндолы, индолы, номенклатура, реакция Яппа–Клингемана, Фриделя–Крафтса, Вильсмайера–Хаака, Манниха, синтез Фишера.

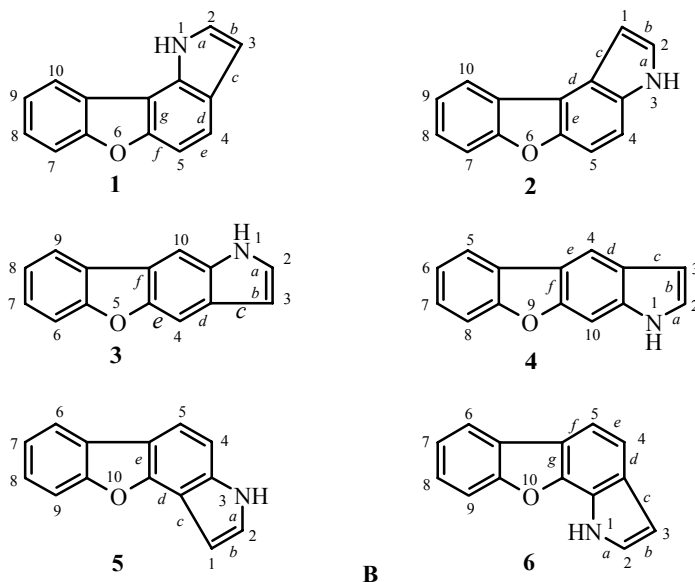
Первые сведения о незамещенных бензо[*b*]фуроиндолах появились лишь в 1984 г. [1, 2]. Среди их производных обнаружены вещества с антибактериальной, в том числе и с высокой туберкулоостатической активностью [3].

1. Номенклатура и строение бензо[*b*]фуроиндолов

Номенклатура указанных тетрациклических систем бензо[*b*]фуроиндолов в течение времени подвергалась существенному изменению. В работах [1, 2] использовались названия типа **A**: индоло[7,6-*d*]бензо[*b*]фуран (**A1**), индоло[4,5-*d*]бензо[*b*]фуран (**A2**), индоло[6,5-*d*]бензо[*b*]фуран (**A3**), индоло[5,6-*d*]бензо[*b*]фуран (**A4**), индоло[5,4-*d*]бензо[*b*]фуран (**A5**) и индоло[6,7-*d*]бензо[*b*]фуран (**A6**).



В современной литературе используются новые названия этих систем типа В, которые соответствуют правилам номенклатуры IUPAC и Ring Index: 1Н-бензо[*b*]фууро[2,3-*g*]индол (**B1**), 1Н-бензо[*b*]фууро[3,2-*e*]индол (**B2**), 1Н-бензо[*b*]фууро[2,3-*f*]индол (**B3**), 1Н-бензо[*b*]фууро[3,2-*f*]индол (**B4**), 1Н-бензо[*b*]фууро[2,3-*e*]индол (**B5**), 1Н-бензо[*b*]фууро[3,2-*g*]индол (**B6**) [4–7].



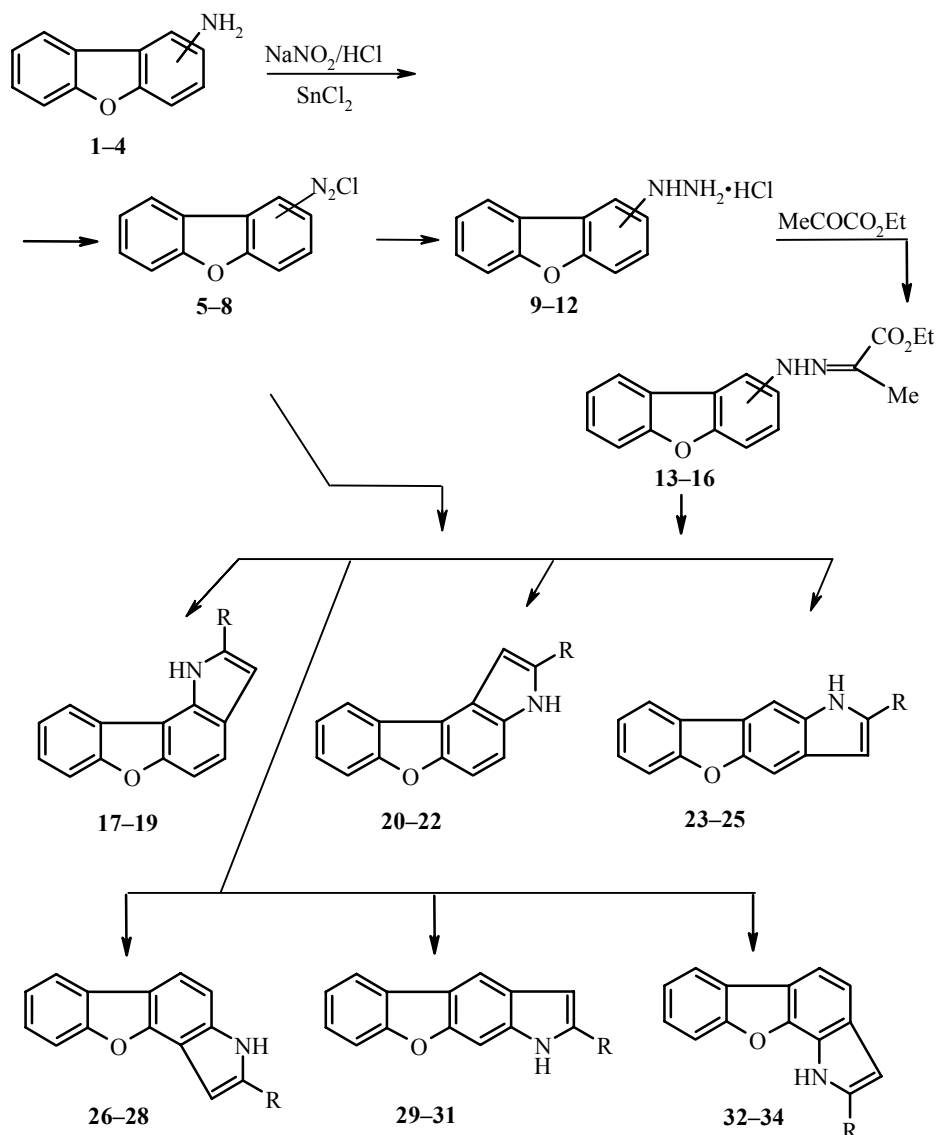
2. Методы синтеза незамещенных бензо[*b*]фууроиндолов

Методы синтеза бензо[*b*]фууроиндолов можно разделить на две основные группы: синтезы на основе аминопроизводных дибензофуранов с использованием классической реакции Э. Фишера [1, 2] и на основе процесса восстановления диоксодигидробензо[*b*]фууроиндолов (полученных методом Зандмейера) дибораном в ТГФ при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ [4–7].

2.1. Синтезы на основе аминопроизводных дибензофуранов

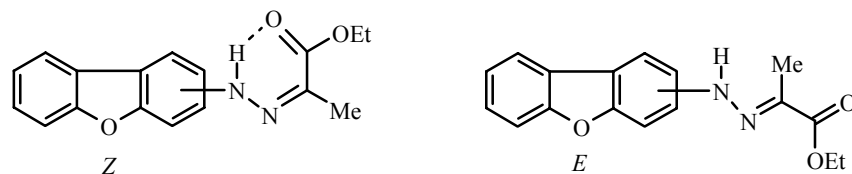
2.1.1. Синтез дибензофуранилгидразонов этилового эфира пировиноградной кислоты

Из всех методов, широко используемых для аннелирования пиррольного кольца к различного рода ароматическим и гетероциклическим системам (реакций Рейсера, Маделунга, Бишлера, Фишера, Неницеску, Яппа–Клингемана и ряда других [8–15]), наиболее приемлемой в случае синтеза бензо[*b*]фууроиндолов оказалась классическая реакция Фишера и ее модификация на основе реакции Яппа–Клингемана [1, 2].

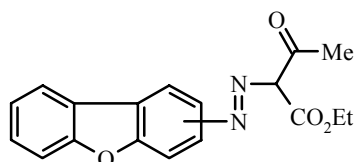


17, 20, 23, 26, 29, 32 R = CO₂Et; 18, 21, 24, 27, 30, 33 R = CO₂H; 19, 22, 25, 28, 31, 34 R = H

В качестве исходных соединений были выбраны 1-, 2-, 3- и 4-аминодибензофураны (1–4), которые последовательно были превращены в соответствующие соли диазония 5–8, затем в гидрохлориды гидразинов 9–12. Взаимодействие этих гидразинов с этиловым эфиром пировиноградной кислоты приводит к получению гидразинов 13–16. Эти гидразоны существуют в виде смеси *син*- (*Z*)- и *анти*-форм (*E*) с преобладанием последней.



При использовании для получения гидразонов **13–16** реакции Яппа–Клингемана – азосочетания соответствующей соли диазония с ацетоуксусным эфиром – кроме смеси изомерных гидразонов наблюдается образование так называемых "азоэфиров" – этиловых эфиров α -(дibenзофуранил-азо)- α -ацетилпропионовых кислот [3, 16–19], которые в процессе реакции легко изомеризуются в соответствующие гидразоны, но иногда их все-таки удается выделить и охарактеризовать [20, 21]:

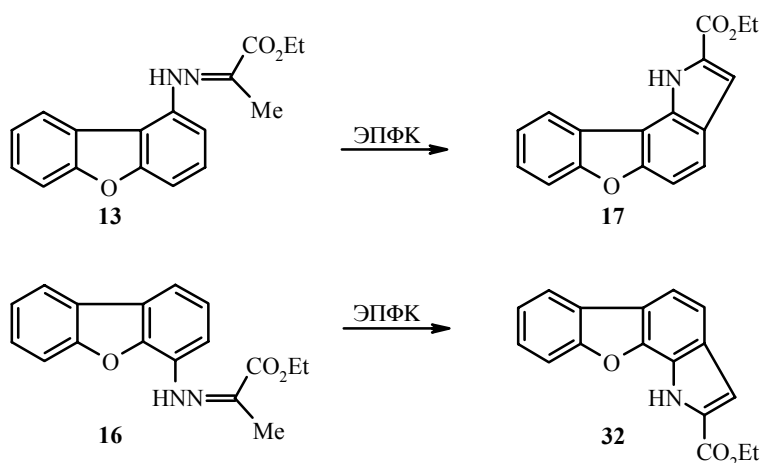


2.1.2. Условия индолизации дибензофурилгидразонов этилового эфира пировиноградной кислоты

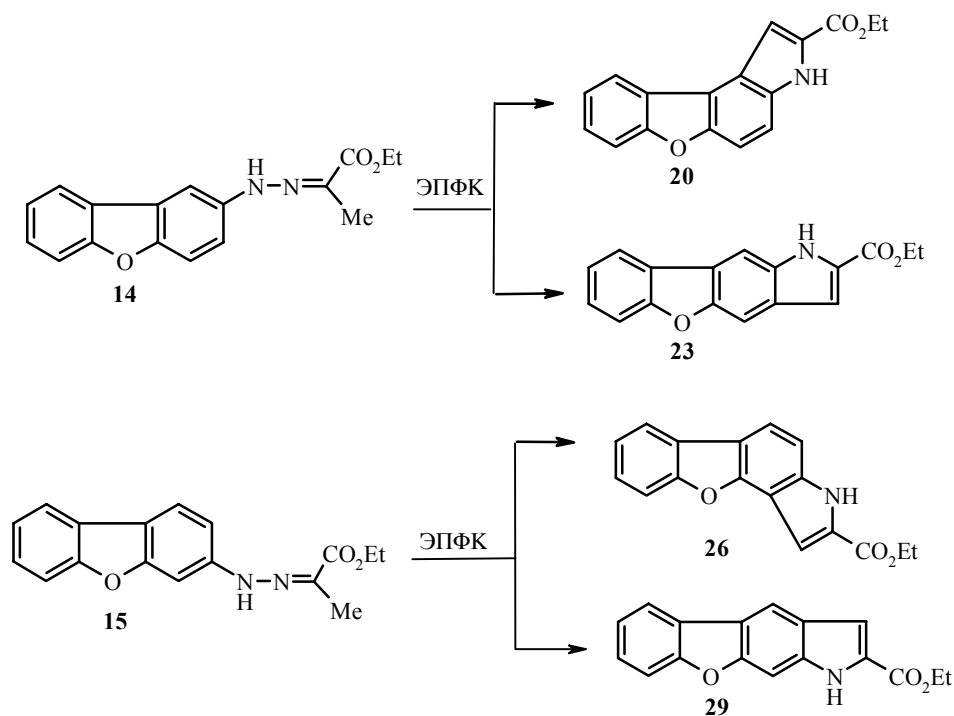
Среди многочисленных известных катализаторов циклизации Фишера (кислоты Льюиса, серная кислота в ледяной уксусной кислоте, серная кислота в спирте, ПФК, спиртовой раствор хлористого водорода) наиболее эффективным для получения бензо[*b*]фууроиндолов оказался этиловый эфир ПФК (ЭПФК) [1, 2]. На основании спектральных исследований было установлено [3], что циклизации подвергается *анти*-форма исследуемых гидразонов.

2.1.3. Синтез изомерных бензо[*b*]фууроиндолов

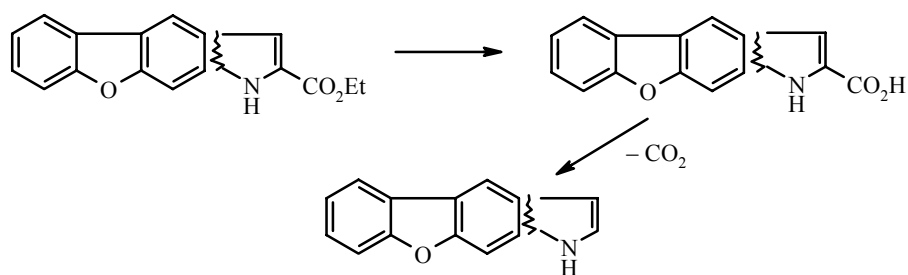
Циклизация 1- и 4-дibenзофуранилгидразонов (**13** и **16**) этилового эфира пировиноградной кислоты под действием ЭПФК приводит к образованию соответствующих ангулярных этиловых эфиров бензо[*b*]фууро[2,3-*g*]- и бензо[*b*]фууро[3,2-*g*]индол-2-карбоновых кислот (**17** и **32**):



Индолизация же 2- и 3-добензофуранилгидразонов этилового эфира пировиноградной кислоты (соединения **14** и **15**) дает смесь соответствующих линейных и ангулярных этиловых эфиров бензо[*b*]фуоро[3,2-*e*]- и бензо[*b*]фуоро[2,3-*f*]-, бензо[*b*]фуоро[2,3-*e*]- и бензо[*b*]фуоро[3,2-*f*]-2-карбоновых кислот (**20** и **23**, **26** и **29**) в равных соотношениях [3]:



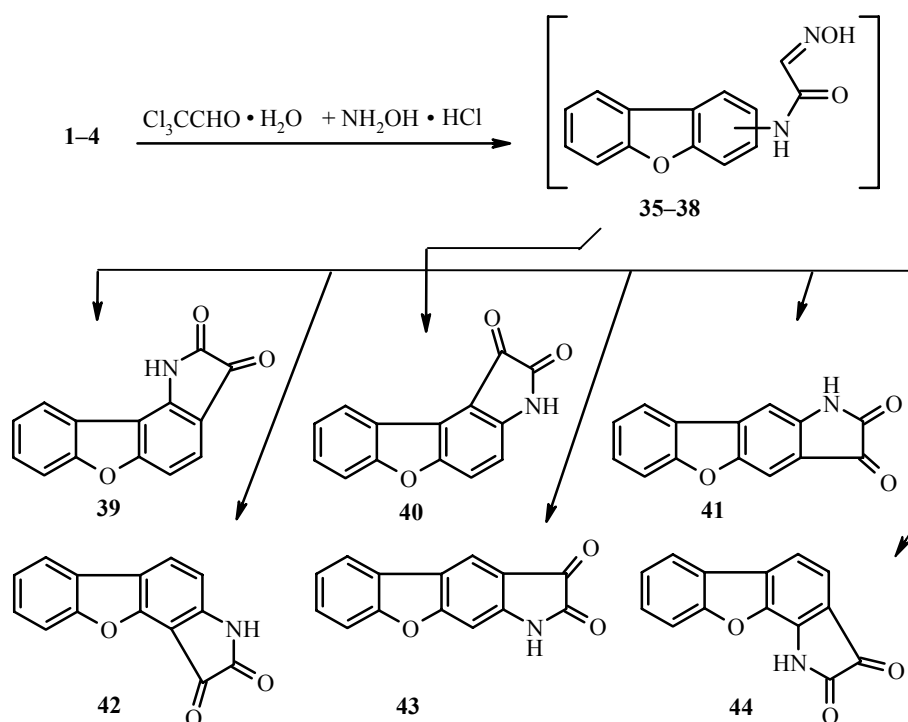
Карбоновые кислоты **18**, **21**, **24**, **27**, **30** и **33** были получены с количественными выходами омылением соответствующих эфиров **17**, **20**, **23**, **26**, **29** и **32** водно-спиртовым раствором щелочи, а незамещенные 1Н-бензо[*b*]фуороиндолы **19**, **22**, **25**, **28**, **31** и **34** – термическим декарбоксилированием вышеуказанных кислот в атмосфере инертного газа:



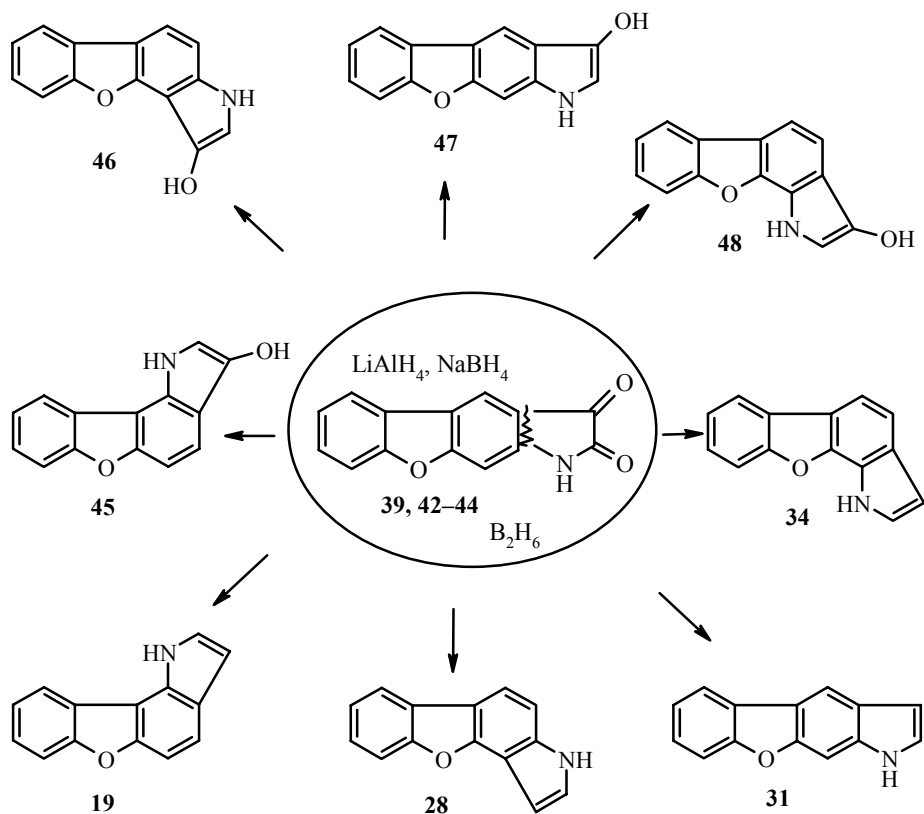
В работах [1, 2] приведены критерии отнесения синтезированных структур к ангулярным и линейным изомерам на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H.

2.2. Синтезы на основе диоксодигидробензо[*b*]фууроиндолов

Для построения тетрациклической системы бензо[*b*]фууроиндолов описан еще один оригинальный путь, основанный на использовании в качестве исходных соединений диоксодигидро-1H-бензо[*b*]фууроиндолов, легко получаемых по реакции Зандмейера [4–7]. Взаимодействием аминопроизводных дибензофурана **1–4** с хлоральгидратом и солянокислым гидроксиламином в кислой среде получены соответствующие изонитрозоацетамидодибензофураны **35–38**, циклизация которых в серной кислоте приводит к целевым соединениям **39–44**:



Синтезированные таким образом гетероциклические системы легко восстанавливаются до соответствующих индольных систем, причем выход и направление процесса зависят от выбора восстановителя. Так, при действии алюмогидрида лития в абсолютном пиридине образуется смесь гидроксibenzo[*b*]фууроиндолов **45–48** (~40–50%), незначительного количества незамещенных бензо[*b*]фууроиндолов **19**, **28**, **31**, **34** и не прореагировавших исходных соединений **39**, **42–44**. Использование же в качестве восстановителя диборана в ТГФ при -78°C приводит к получению соответствующих незамещенных бензо[*b*]фууроиндолов **19**, **28**, **31** и **34** с приемлемыми выходами [4–7, 22].



Полученные результаты полностью соответствуют литературным данным, свидетельствующим о том, что изатинны легко и с количественными выходами восстанавливаются дибораном в индолы [23], а сам индол довольно стоек к диборану даже при комнатной температуре [24].

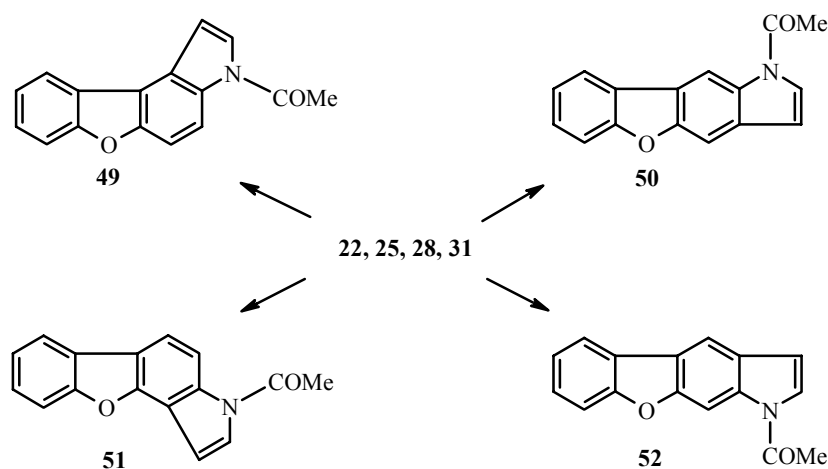
3. Химические свойства бензо[*b*]фуроиндолов

В работах [25, 26] описано поведение гетероциклических систем **19**, **22**, **25**, **28** и **31** в некоторых типичных для индольного ряда реакциях электрофильного замещения, таких как ацетилирование, реакции Вильсмайера, Манниха и азосочетания.

Ввиду определенного сродства указанных гетероциклов с индолом и бензофураном, оценка полученных результатов проводилась в сравнении с индолом и дибензофураном.

3.1. Реакция ацетилирования

Оказалось, что при ацетилировании уксусным ангидридом поведение исследуемых гетероциклических систем [25, 26] существенно отличается от поведения индола в аналогичных условиях [27]. Так, если индол при обработке чистым уксусным ангидридом образует смесь незначительных количеств 1-ацетил- и 3-ацетилиндолов, а основным продуктом реакции является 1,3-диацетилиндол [27], то бензо[*b*]фууроиндолы **22**, **25**, **28** и **31** образуют в таких условиях только N-ацетильные производные [25, 26], причем реакция идет только при длительном кипячении (20–30 ч) в уксусном ангидриде.



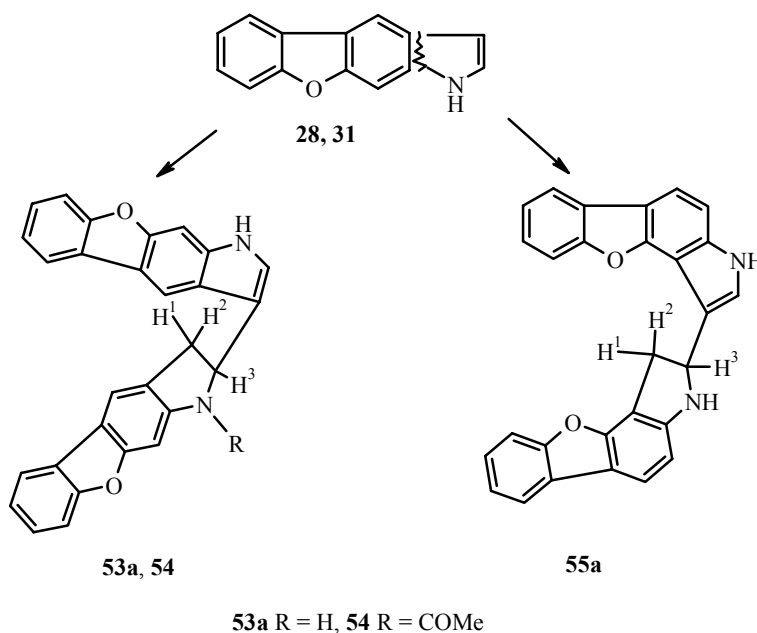
Использование для ацетилирования бензо[*b*]фууроиндолов смеси уксусного ангидрида с уксусной кислотой не приводит к изменению направления реакции.

Данные спектров ЯМР, ИК, УФ полностью подтверждают строение синтезированных ацетильных производных [25, 26]. Характер первичной фрагментации молекулярных ионов этих соединений под действием электронного удара не зависит от сочленения колец и заключается в последовательном элиминировании групп COMe, COCH₂, HCN, CS, CO, Me и т. д. (в зависимости от структуры соединений), что в ряде случаев убедительно подтверждено соответствующими метастабильными переходами [25, 26].

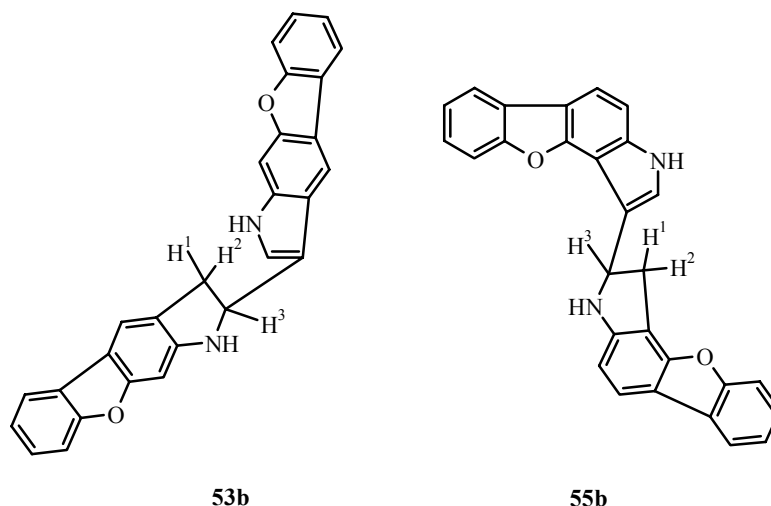
Рассмотрение процесса ацилирования бензо[*b*]фууроиндолов по реакции Фриделя–Крафтса, как и все остальных химических свойств, целесообразно проводить в сравнении с поведением индола и дибензофурана в аналогичных условиях. Общеизвестно, что незамещенный индол в присутствии кислот Льюиса осмоляется, 1,3-диацетилиндол вообще не реагирует с ацетилхлоридом в присутствии хлорида алюминия [28, 29], а ацетилирование 1-ацетил-2,3-диметилиндола идет в бензольное кольцо с образованием 6-ацетильного производного [30]. Известно также, что в достаточно кислой среде индол образует димеры и тримеры в зависимости от кислотности среды [30, 31].

В литературе имеются данные о том, что в замещенной в одном из бензольных колец трициклической системе дибензофурана ацелированию ацетилхлоридом в присутствии хлорида алюминия подвергается уже замещенное бензольное кольцо [32, 33].

В отличие от поведения незамещенных индола и дибензофурана, исследуемые соединения **22**, **25**, **28** и **31** образуют в условиях реакции Фриделя–Крафтса в основном "продукты димеризации" с незначительной примесью продуктов ацелирования индоленинового атома азота димера [34], что, как и в случае индолов [30, 31] определяется легкостью протонирования системы. Интересно, что димеризация линейных бензо[*b*]фууроиндолов **25** и **31** происходит значительно легче, чем соединений ангулярного строения **22** и **28** [34]. Этот факт авторы объясняют различной легкостью протонирования линейных и ангулярных структур, что было подтверждено кинетическими исследованиями процесса азосочетания и данными спектров ЯМР ^1H (значениями химических сдвигов протонов в β -положении пиррольного кольца) [34]. Кроме того, существенную роль, вероятно, играют и стерические факторы: изомеры линейного строения стерически более доступны для образования димеров, чем ангулярные. Образование димеров идет по общей схеме:

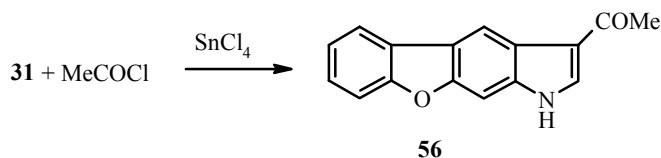


В зависимости от условий реакции [34] наряду с изомерами **53a**, **55a** образуются также соединения **53b**, **55b**, причем соотношение образующихся димеров **53a–53b** и **55a–55b** составляет 60:40 и 50:50 соответственно:



Экспериментально установлено, что изменение продолжительности реакции существенно влияет на соотношение геометрических форм в случае линейных гетероциклов **53a,b** и не влияет на соотношение изомерных димеров ангулярного строения **55a,b** [34]. Так, при увеличении времени взаимодействия бензо[*b*]фууроиндола **31** с хлористым ацетилом в присутствии хлорида алюминия до 2.5–3 ч происходит полное превращение стереоизомера **53b** в изомер **53a**, в этих условиях наблюдается также образование незначительной примеси N-ацетильного производного **54**.

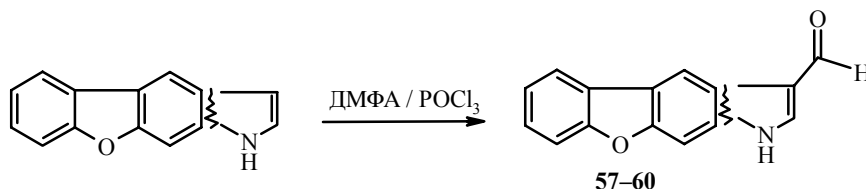
На примере соединения **31** было показано, что при использовании в реакции Фриделя–Крафтса более слабой кислоты Льюиса – SnCl₄ – образования димера не происходит, а гладко получается продукт ацилирования по β-положению пиррольного кольца тетрациклической системы **56** [35]:



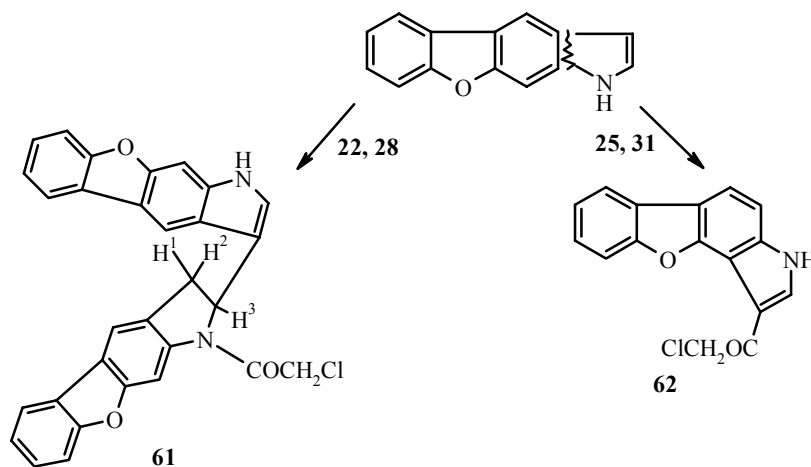
3.2. Реакция Вильсмайера

Одной из наиболее распространенных реакций для синтеза карбонильных производных индола является реакция Вильсмайера–Хаака [36]. Полученные по этой реакции производные индола интересны как с биологической точки зрения, так и в качестве промежуточных соединений для синтеза целого ряда физиологически активных веществ [37–45].

Именно этот процесс и был использован для получения формил- и ацетилпроизводных 1Н-бензо[*b*]фууроиндолов [25, 26, 46]. В качестве формирующего агента был использован стандартный комплекс Вильсмайера – N,N-ДМФА–POCl₃. В данном случае, как и для производных индола [45], формилирование гладко протекает по β-положению пиррольного кольца 1Н-бензо[*b*]фууроиндолов [25, 26]:



Для ацетилирования по Вильсмайеру в качестве реагентов были использованы N,N-диметилацетамид и N,N-диэтилхлорацетамид с хлороксидом фосфора. Оказалось, что тетрациклические системы линейного строения **25** и **31** при взаимодействии с комплексом N,N-диэтилхлорацетамида дают хлорзамещенные димеры, причем замещение как и в случае реакции Фриделя–Крафтса идет по атому азота гидрированного пиррольного кольца [34]. Гетероциклы же ангулярного строения **22** и **28**, подобно пирролокарбазолу [47], в основном приводят к продукту хлор-ацетилирования по β-атому углерода пиррольного кольца.



3.3. Реакция Манниха

N,N-Диметиламинометильные производные бензо[*b*]фууроиндолов легко и с практически количественным выходом образуются при взаимодействии соединений **22**, **25**, **28** и **31** с формальдегидом и водным раствором диметиламина в условиях, описанных для индола [48]. Было показано, что как для линейных, так и для ангулярных изомеров бензо[*b*]фууроиндолов реакция однозначно протекает по β-положению пиррольного кольца [25, 26].

Как и следовало ожидать, наибольшие выходы были получены при взаимодействии указанных гетероциклических систем с хлоридом *n*-нитрофенилдиазония, наименьшие – с хлоридом фенилдиазония [25, 26]. Более глубокий анализ поведения изомерных бензо[*b*]фууроиндолов приведен в работе [53], в которой дается количественная оценка роли характера аннелирования пиррольного кольца относительно дибензофурановой системы на основании кинетических данных о взаимодействии изомерных структур со слабыми, а, следовательно, и селективными электрофильными реагентами – борфторидами арилдиазониев.

Таким образом, рассмотренные выше литературные данные свидетельствуют, что синтетический маршрут: трициклическая система дибензофурана → нитропроизводное → амин → гидразин → гидразон → циклический эфир → циклическая кислота → незамещенная тетрациклическая система бензо[*b*]фууроиндолов [1, 2], наряду с использованием в качестве исходных соединений дигидроксо-1H-бензо[*b*]фууроиндолов [4–7], дает возможность получения не только новых гетероциклических систем, но и синтеза на их основе ряда производных, представляющих определенный практический интерес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Е. Хоштария, М. Л. Кахабришвили, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1366 (1984).
2. Т. Е. Хоштария, М. Л. Кахабришвили, М. И. Сихарулидзе, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 631 (1985).
3. Т. Е. Хоштария, Дис. докт. хим. наук, Москва, 1985.
4. Т. О. Джаши, Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, Н. Т. Мирзиашвили, М. И. Сихарулидзе, *ХГС*, 1419 (1999).
5. Т. Е. Хоштария, Т. О. Джаши, Л. Н. Курковская, *ХГС*, 627 (1999).
6. Т. Е. Хоштария, Т. О. Джаши, Т. Г. Цинцадзе, М. Г. Маисурадзе, Н. З. Чинчинадзе, в кн. *Тез. докл. Международного съезда фармацевтов Украины*, Харьков, 1999, 463.
7. Т. Е. Хоштария, Т. О. Джаши, Т. Г. Цинцадзе, Л. М. Тевзадзе, в кн. *Тез. докл. Международного съезда фармацевтов Украины*, Харьков, 1999, 463.
8. A. Reissert, *Ber.*, **30**, 1030 (1897).
9. W. O. Kermack, W. H. Perkin, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1602 (1921).
10. W. Madelung, *Ber.*, **45**, 1128 (1912).
11. A. Bischler, *Ber.*, **25**, 2860 (1892).
12. A. Bischler, P. Fireman, *Ber.*, **26**, 1336 (1893).
13. З. Филлипс, в кн. *Органические реакции*, Иностр. лит., Москва, 1963, **10**, с. 148.
14. Б. Робинсон, *Успехи химии*, **40**, 1434 (1971).
15. Н. Н. Суворов, В. П. Мамаев, В. М. Родионов, в кн. *Реакции и методы исследования органических соединений*, Госхимиздат, Москва, 1959, **9**, 9.
16. H. C. Iao, P. Resnick, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3514 (1962).
17. М. Н. Попова, В. И. Шишкина, Л. П. Кислица, *Изв. вузов, Химия и хим. технология*, 1054 (1973).
18. O. Dimroth, M. Hartman, *Ber.*, **41**, 4012 (1908).
19. H. Henecka, H. Timmler, L. Rudolf, W. Geiger, *Chem. Ber.*, **90**, 1060 (1957).
20. B. Heath-Brown, P. G. Phillott, *J. Chem. Soc.*, 7185 (1965).
21. G. S. Chandler, R. H. Jones, W. H. F. Sasse, *Austr. J. Chem.*, **18**, 108 (1965).
22. Т. О. Джаши, Дис. канд. хим. наук, Тбилиси, 1999.
23. S. A. Monti, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, 3331 (1971).
24. H. Sirowey, S. A. Khan, H. Plieninger, *Synthesis*, 84 (1972).

25. Т. Е. Хоштария, М. Л. Кахабришвили, М. И. Сихарулидзе, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *ХТС*, 355 (1985).
26. Т. Е. Хоштария, М. И. Сихарулидзе, М. Л. Кахабришвили, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *Сообщ. АН ГССР*, **117**, 325 (1985).
27. Дж. Джоуль, Е. Смит, в кн. *Основы химии гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 1975, 290.
28. Г. С. Мосина, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1970.
29. W. J. Caudion, W. H. Hook, S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.*, 1631 (1947).
30. H. F. Hibson, G. F. Smith, *J. Chem. Soc.*, 3544 (1957).
31. G. F. Smith, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2**, 287 (1963).
32. S. G. P. Plant, K. M. Rogers, S. B. C. Williams, *J. Chem. Soc.*, 741 (1935).
33. S. G. P. Plant, S. B. C. Williams, *J. Chem. Soc.*, 1142 (1934).
34. Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *ХТС*, 986 (1995).
35. Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, *ХТС*, 1078 (1995).
36. A. Wilsmeier, A. Haack, *Ber.*, **60**, 119 (1927).
37. G. F. Smith, *J. Chem. Soc.*, 3842 (1954).
38. S. Clementi, P. Linda, G. Marino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 427 (1972).
39. W. C. Anthony, *J. Org. Chem.*, **25**, 2019 (1960).
40. М. Н. Преображенская, Л. М. Орлова, С. С. Либерман, Г. С. Мосина, В. Г. Авраменко, Н. П. Сорокина, Н. Н. Суворов, *Хим.-фарм. журн.*, № 1, 32 (1972).
41. М. Н. Преображенская, Л. М. Орлова, З. Г. Старостина, С. С. Либерман, Г. П. Сухилина, Н. Н. Суворов, *Хим.-фарм. журн.*, № 10, 5 (1970).
42. V. Paolo, *Ann. Chim. Ital.*, **57**, 376 (1967).
43. A. Chattejee, K. M. Bismass, *J. Org. Chem.*, **38**, 4002 (1973).
44. H. P. Young, *J. Chem. Soc.*, 3493 (1958).
45. Ф. Н. Джеймс, Х. Р. Снайдер, в кн. *Синтезы органических препаратов*, Иностр. лит., Москва, 1961, **11**, 30.
46. Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *ХТС*, 1331 (1996).
47. М. И. Сихарулидзе, Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *ХТС*, 497 (1981).
48. I. Kuhn, O. Stein, *Ber.*, **70**, 567 (1937).
49. J. H. Binks, J. H. Ridd, *J. Chem. Soc.*, 2398 (1957).
50. R. D. Brown, H. C. Diffin, I. G. Maynard, J. H. Ridd, *J. Chem. Soc.*, 3937 (1953).
51. В. Г. Авраменко, В. Д. Назина, Н. Н. Суворов, *ХТС*, 1071 (1970).
52. В. Д. Назина, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1970.
53. Н. К. Генкина, Л. Н. Курковская, Т. Е. Хоштария, Н. Н. Суворов, *ЖОрХ*, **21**, 1552 (1985).

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

Поступило в редакцию 10.07.2000