

Т. Г. Цинцадзе, Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская,
Н. Т. Мирзиашвили, М. И. Сихарулидзе

НОВЫЙ ПУТЬ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОМЕРНЫХ БЕНЗО[*b*]ТИОФЕНОИНДОЛОВ

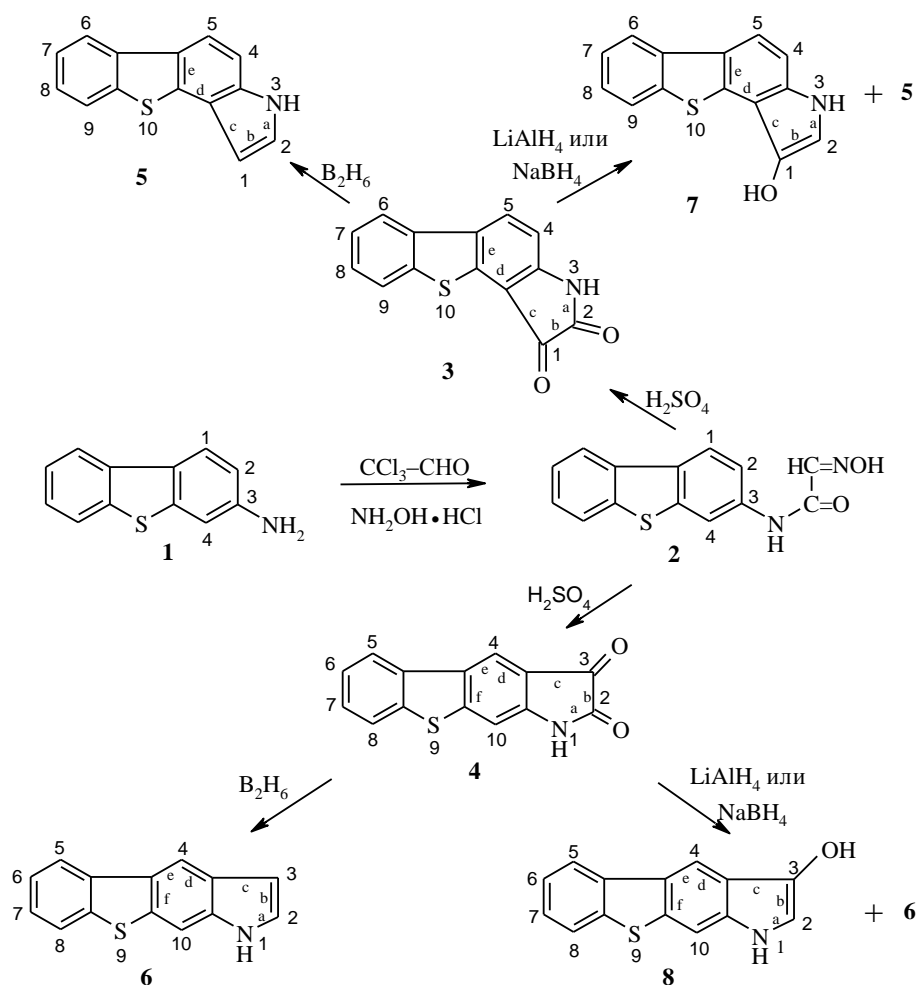
Описан новый путь синтеза бензо[*b*]тиофено[2,3-*e*]- и бензо[*b*]тиофено[3,2-*f*]индолов. В качестве исходных соединений использованы полученные по реакции Зандмейера соответствующие аннелированные изатины. Установлено, что восстановление последних до соответствующих незамещенных бензо[*b*]тиофеноиндолов зависит как от природы заместителя, так и от условий проведения реакции.

Ключевые слова: бензотиофеноиндол, дибензотиофен, изатин, индол.

Синтезированные нами по реакции Зандмейера изомерные диоксодигидро-1Н-бензо[*b*]фураноиндолы [1] вполне приемлемы для получения незамещенных индолсодержащих тетрациклических систем и их гидроксипроизводных с различным сочленением пиррольного кольца относительно исходной трициклической системы. Продолжая исследования в этом направлении, представлялось интересным осуществить аналогичную реакцию на изомерных диоксодигидро-1Н-бензо[*b*]тиофеноиндолах, также получаемых по реакции Зандмейера.

Взаимодействием 3-аминодибензотиофена (1) с хлоральгидратом и солянокислым гидроксилмином с последующей циклизацией 3-(изонитрозоацетамидо)дибензотиофена (2), в условиях реакции Зандмейера [2, 3] получена смесь соответствующих изомерных аннелированных изатинов 3, 4. В качестве циклизующего агента использована серная кислота.

Разделение изомеров осуществляли последовательной обработкой щелочного раствора смеси соединений 3, 4 уксусной кислотой до pH 3, а после удаления выпавших кристаллов – подкислением фильтрата соляной кислотой до pH 1. Сначала в осадок выпадает соединение 3 (60%), затем соединение 4 (25%). Установлено, что соединения 3 и 4 могут быть превращены в соответствующие бензо[*b*]тиофеноиндолы 5 и 6, выход которых зависит как от природы восстановителя, так и условий проведения реакции. Так, при восстановлении изатинов 3 и 4 алюмогидридом лития в абсолютном пиридине или борогидридом натрия в пропанол-2 образуется смесь, состоящая из соответствующих гидроксibenзо[*b*]тиофеноиндолов 7 и 8, незначительного количества незамещенных бензо[*b*]тиофеноиндолов 5 и 6 и непрореагировавших исходных соединений 3 и 4. Использование же в качестве восстановителя диборана в ТГФ приводит к получению незамещенных бензо[*b*]тиофено[2,3-*e*]- (5) и бензо[*b*]тиофено[3,2-*f*]индолов (6) с приемлемыми выходами.



В ИК спектре соединения **2** наблюдается полоса поглощения группы $\text{C}=\text{O}$ в области 1690 см^{-1} , а полоса поглощения при 3300 см^{-1} указывает на присутствие группы NH . Полосы поглощения группы $\text{C}=\text{O}$ в ИК спектрах соединений **3** (1710 см^{-1}) и **4** (1700 см^{-1}) близки по значению соответствующей полосе в изатине. К сожалению, из-за плохой растворимости соединений **3** и **4** в этаноле снять их УФ спектры нам не удалось.

Отнесение сигналов ЯМР ^1H (таблица) соединений **3** и **4** сделано на основании различий в мультиплетности сигналов индольной части молекул: наличие спектра системы АВ с характерной для *o*-протонов КССВ в случае ангулярного сочленения циклов (соединение **3**) или двух сигналов от слабо взаимодействующих π -протонов в случае линейной молекулы (соединение **4**).

В масс-спектрах изомерных анелированных изатинов **3** и **4** наблюдается интенсивный пик молекулярного иона $[\text{M}^+]$ с m/z 253, а характер дальнейшей фрагментации, подтвержденный метастабильными переходами, не противоречит предлагаемым структурам.

В ИК спектрах соединений **5** и **6** имеются полосы поглощения группы NH при 3390 и 3400 см^{-1} соответственно. УФ спектры соединений **5** и **6** аналогичны спектрам соединений, полученных нами ранее по реакции Фишера. Смешанные пробы соединений **5** и **6** с заведомыми соединениями, полученными по реакции Фишера [5], не дают депрессии температуры плавления.

В ИК спектрах соединений **7** и **8** присутствует характерная для группы OH полоса поглощения в области 3490–3510 и 3440–3490 см^{-1} соответственно, а УФ спектр напоминает спектр индола. В спектрах ЯМР ^1H соединений **7** и **8** присутствует узкий синглет протона группы OH при 8.19 и 8.13 м. д. соответственно.

Предлагаемый нами метод намного сокращает число стадий синтеза гетероциклических систем **5** и **6** по сравнению с их получением по реакции Фишера. В результате восстановления выделены и охарактеризованы не описанные ранее 1- и 3-гидроксипроизводные **7** и **8**, которые представляют интерес с фармакологической точки зрения [4].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры измерены на приборе Specord UV-vis (в этаноле, в кюветах с толщиной слоя 1 см). ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 (в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Varian CFT-20 с рабочей частотой 80 МГц (внутренний стандарт ТМС). Масс-спектры сняты на приборе MX-1303 с прямым вводом образца в ионный источник, ток эмиссии катода – 1.5 мкА, ионизирующее напряжение – 50 эВ.

3-(Изонитрозоацетиамидо)дибензотиофен (2). К раствору 16.5 г (0.1 моль) хлоральгидрата в 240 мл воды последовательно добавляют 260 г (0.8 моль) кристаллического $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, 19.9 г (0.1 моль) 3-аминодибензотиофена **1**, растворенного в 3 л горячей воды с добавлением 20 мл конц. HCl, и 22.3 г (0.32 моль) гидрохлорида гидросиламина, растворенного в 100 мл воды. Смесь быстро нагревают до кипения и кипятят при постоянном перемешивании 2 ч, после чего реакционную массу охлаждают водой. Выпавшие кристаллы соединения **2** отфильтровывают, тщательно промывают водой и высушивают. Выход 24.3 г (90%). Т. пл. 213–215 °С. ИК спектр, см^{-1} : 3300 (NH), 1690 (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 62.0; Н 4.0; N 10.4; S 11.6. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 62.2; Н 3.7; N 10.3; S 11.9

1,2-Диоксо-1,2-дигидро-1Н-бензо[*b*]тиофено[2,3-*e*]индол (3) и 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]тиофено[3,2-*f*]индол (4). К раствору 14.7 г (0.3 моль) 75% H_2SO_4 при 50 °С и постоянном перемешивании небольшими порциями добавляют 13.5 г (0.05 моль) соединения **2**. Реакционную смесь нагревают 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 суспензии. Осторожно добавляют 12% раствор HCl до начала образования осадка. Осадок отфильтровывают и отбрасывают. К фильтрату осторожно добавляют уксусную кислоту до pH 3 и оставляют на 2.5 ч. Выпавший осадок вновь отфильтровывают, тщательно промывают водой и высушивают. Получают 7.59 г вещества **3**. Выход 60%. Т. пл. 312–314 °С. ИК спектр, см^{-1} : 3400 (NH), 3260 (NH \cdots O=C), 1710 (C=O). Найдено, %: С 66.2; Н 3.0; N 5.2. $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 66.4; Н 2.7; N 5.5.

Фильтрат после отделения продукта **3** подкисляют конц. HCl до pH 1 и оставляют на 1 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, тщательно промывают водой до нейтральной реакции и высушивают. Получают 2.5 г соединения **4**. Выход 25%. Т. пл. 294–296 °С. ИК спектр, см^{-1} : 3390 (NH), 3250 (NH \cdots O=C), 1700 (C=O). Найдено, %: С 66.1; Н 2.8; N 5.8. $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 66.4; Н 2.7; N 5.5.

Бензо[*b*]тиофено[2,3-*e*]индол (5). К раствору 2.53 г (0.01 моль) соединения **3** в 2.5 мл абс. ТГФ при –78 °С и перемешивании добавляют по каплям раствор 1.7 г (0.06 моль) диборана (получен *in situ* из борогидрида натрия и эфира трифтористого бора) и

выдерживают 30 ч при 0 °С. Реакционную смесь выливают в 1.5 л воды, слабо подкисляют HCl и продукт реакции извлекают эфиром. Экстракт промывают водой и сушат над Na₂SO₄. После отгонки растворителя продукт очищают на колонке с силикагелем (диэтиловый эфир–петролейный эфир, 1 : 5). Получают 1.34 г соединения **5**. Выход 70%. Т. пл. 138–140 °С. ИК спектр, см⁻¹: 3380 (NH). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 255 (5.13), 297 (4.45), 310 (4.45), 325 (4.25). Найдено, %: С 75.1; Н 3.8; N 6.1; S 14.0. C₁₄H₉NOS. Вычислено, %: С 75.3; Н 4.0; N 6.3; S 14.3.

Бензо[*b*]тиофено[3,2-*f*]индол (6) получают аналогично соединению **5** из исходного **4**. Выход 60%. Т. пл. 190–192 °С. ИК спектр, см⁻¹: 3410 (NH). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 208 (4.51), 245 (4.80), 252 (4.81), 270 (4.21), 295 (4.18), 312 (4.50), 310 (4.40). Найдено, %: С 75.4; Н 4.2; N 6.2; S 14.3. C₁₄H₉NS. Вычислено, %: С 75.3; Н 4.0; N 6.3; S 14.3.

1-Гидрокси-1Н-бензо[*b*]тиофено[2,3-*e*]индол (7) и 3-гидрокси-1Н-бензо[*b*]тиофено[3,2-*f*]индол (8). А. Смешивают при охлаждении 2.4 г (0.09 моль) алюмогидрида лития с 240 мл абсолютного пиридина и при перемешивании порциями добавляют 5.1 г (0.02 моль) высушенного соединения **3** так, чтобы температура реакционной среды не превышала 25 °С. Через 8 ч перемешивания добавляют по каплям 20 мл воды, а затем раствор 240 г винной кислоты в 960 мл воды. Продукт экстрагируют эфиром, экстракт промывают разбавленным раствором винной кислоты и водой, сушат над Na₂SO₄ и растворитель отгоняют. Продукт очищают на колонке с силикагелем (диэтиловый эфир–гексан, 1 : 3). Получают 1.9 г постепенно кристаллизующегося вещества **7**. Выход 40%. Т. пл. 215–216 °С. ИК спектр, см⁻¹: 3280 (NH), 3490–3500 (OH). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 235 (4.45), 260 (4.70), 275 (4.65), 310 (4.40). Найдено, %: С 70.4; Н 4.0; N 6.0; S 13.6. C₁₄H₉NOS. Вычислено, %: С 70.2; Н 3.7; N 5.8; S 13.4.

Соединение 8 получают аналогично из аннелированного изатина **4**. Выход 30%. Т. пл. 180–194 °С. ИК спектр, см⁻¹: 3310 (NH), 3490–3510 (OH). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 230 (4.40), 260 (4.90), 335 (4.15). Найдено, %: С 70.2; Н 3.8; N 6.1; S 13.2. C₁₄H₉NOS. Вычислено, %: С 70.2; Н 3.7; N 5.8; S 13.4.

Б. К раствору 1.1 г (0.04 моль) борогидрида натрия в 50 мл пропанола-2 при ~20 °С добавляют при перемешивании 2.5 г (0.01 моль) соединения **3**. 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 реакционной смеси продукт извлекают небольшими порциями эфира. Эфирный экстракт тщательно промывают водой и сушат над Na₂SO₄. Растворитель отгоняют. Продукт **7** очищают на колонке с силикагелем (диэтиловый эфир–гексан, 1 : 3). Выход 0.8 г (35%).

Соединение 8 получают аналогично из аннелированного изатина **4**. Выход 30%.

Смешанные пробы соединений **7** и **8**, полученные методами А и Б, не дают депрессии температур плавления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Е. Хоштария, Т. О. Джаши, Л. Н. Курковская, *ХГС*, 627 (1999).
2. T. Sandmeyer, *Helv. chim. acta*, **2**, 230 (1919).
3. B. R. Baker, *J. Org. Chem.*, **17**, 150 (1952).
4. M. Müller, R. Schmiedel, *Acta Biol. Med., Ger.*, **14**, 158 (1965).
5. Л. А. Кинцурашвили, Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 203 (1980).

Грузинский технический университет,
Тбилиси 380075
e-mail: ibsge@ti.net.ge

Поступило в редакцию 07.10.99