

Т. Е. Хонтария, Л. Н. Курковская, Н. Т. Мирзиашвили,
Н. З. Чичинадзе, Л. М. Тевзадзе, М. И. Сихарулидзе

ИЗОМЕРНЫЕ ДИОКСОДИГИДРО-1Н-БЕНЗО[*b*]ТИОФЕНОИНДОЛЫ. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

Описаны синтез и свойства новых гетероциклических систем: изомерных 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]тиофено[2,3-*g*]-, 1,2-диоксо-1,2-дигидро-1Н-бензо[*b*]тиофено[3,2-*e*]- и 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]тиофено-[2,3-*f*]-индолов. Установлено, что восстановление последних до соответствующих незамещенных бензо[*b*]тиофеноиндолов зависит как от природы восстановителя, так и от условий проведения реакции.

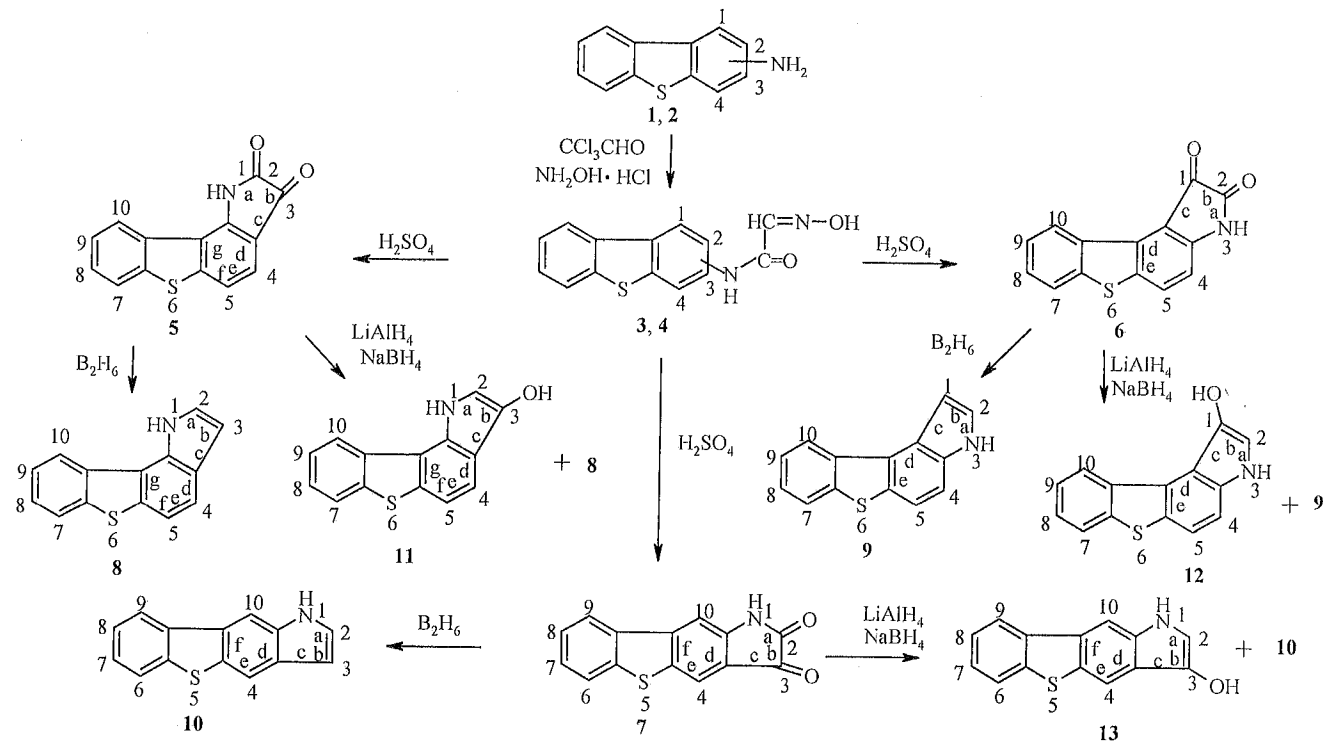
Ключевые слова: бензотиофеноиндол, дибензотиофен, изатин, индол.

Продолжая исследования в области синтеза тетрациклических индол-содержащих конденсированных систем, мы разработали препаративный метод получения изомерных диоксодигидро-1Н-бензо[*b*]тиофеноиндолов на основе аминопроизводных **1** и **2** дибензотиофена по приведенной схеме.

Циклизацией (изонитрозоацетида)дибензотиофенов **3**, **4**, полученных взаимодействием 1-аминопроизводных (**1**) и 2-аминопроизводных (**2**) дибензотиофена с хлоральгидратом и солянокислым гидроксиламином в условиях реакции Зандмейера [1, 2], синтезированы соответствующие изомерные изатины **5–7**. В качестве циклизующего агента была использована серная кислота.

Как и следовало ожидать, при циклизации 1-изонитрозоацетидадибензотиофена **3** образуется единственный изомер **5**, имеющий ангулярное строение. Получающиеся при циклизации 2-изонитрозоацетидадибензотиофена **4** изомеры ангулярного (**6**) и линейного (**7**) строения были разделены последовательным подкислением щелочного раствора смеси изомеров сначала уксусной кислотой до pH 3, а после удаления выпавших кристаллов концентрированной соляной кислотой до pH 1.

Первым выпадает соединение **6** (70%), вторым – соединение **7** (20%). Установлено, что соединения **5–7** могут быть превращены в соответствующие бензо[*b*]тиофеноиндолы **8–10**, выход которых зависит как от природы восстановителя, так и от условий проведения реакции. Так, восстановление изатинов **5–7** дибораном в ТГФ приводит к получению соответствующих незамещенных бензо[*b*]тиофеноиндолов **8–10** с приемлемыми выходами. При использовании же в качестве восстановителя алюмогидрида лития в абсолютном пиридине или борогидрида натрия в пропан-2-оле образуется смесь продуктов, состоящая из соответствующих гидроксibenzo[*b*]тиофеноиндолов **11–13**, незначительного количества незамещенных бензо[*b*]тиофеноиндолов **8–10** и непрореагировавших исходных изатинов **5–7**.



Спектры ЯМР ^1H соединений 5–13

Соединение	Растворитель	δ , м. д.										J , Гц
		NH	2-H	3-H/1-H	4-H	4-H/5-H	5-H/6-H	6-H/7-H	7-H/8-H	8-H/9-H	10-H	
5	ДМСО- d_6	11.13	—	—	8.26	7.06	—	8.02	7.60	7.54	9.39	$J_{45} = 8.5$
6	ДМСО- d_6	11.20	—	—	7.20	7.90	—	8.00	7.54	7.50	9.50	$J_{45} = 8.2$
7	ДМСО- d_6	11.30	—	—	7.78	—	8.00	7.50	7.54	9.40	7.80	$J_{410} = 0.9$
8	ДМСО- d_6	11.50	7.44	7.39	7.65	7.80	—	8.00	7.39	7.45	9.05	$J_{12} = 1.8; J_{13} = 1.5;$ $J_{23} = 2.7; J_{45} = 8.2$
9	Ацетон- d_6	10.60	7.54	7.22	7.62	7.62	—	7.94	7.45	7.50	8.52	$J_{12} = 3.0; J_{13} = 1.9;$ $J_{14} = 0.5; J_{23} = 2.2;$ $J_{45} = 8.4$
10	Ацетон- d_6	10.40	~7.40	6.53	7.99	—	7.79	7.40	7.54	8.17	8.27	$J_{12} = 2.4; J_{13} = 2.0;$ $J_{23} = 3.0; J_{410} = 0.7$
11	Ацетон- d_6	10.65	7.45	8.20*	7.60	8.10	—	8.02	7.61	7.53	8.50	$J_{45} = 8.2$
12	Ацетон- d_6	10.40	7.50	8.15*	7.40	7.85	—	8.00	7.50	7.54	8.70	$J_{45} = 8.8$
13	Ацетон- d_6	10.50	7.50	8.13*	7.74	—	7.80	7.40	7.50	8.00	8.20	$J_{410} = 0.9$

* Протон гидроксильной группы

Строение синтезированных соединений установлено с помощью методов спектроскопии.

В ИК спектрах соединений **3**, **4** наблюдается полоса поглощения группы C=O в области 1680 и 1700 см^{-1} соответственно. Полоса поглощения при 3300 и 3350 см^{-1} указывает на присутствие в них группы NH.

В ИК спектрах соединений **5–7** полоса поглощения группы C=O (1710, 1720 и 1700 см^{-1} соответственно) близка соответствующей полосе в изатине. К сожалению, из-за плохой растворимости этих соединений в этаноле снять их УФ спектры нам не удалось.

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H (таблица) соединений **5–7** сделано на основании различия в мультиплетности сигналов индольной части их молекул: наличие спектра системы АВ с характерной для *o*-протонов КССВ в случае ангулярного сочленения циклов (соединения **5** и **6**) или наличие двух сигналов от слабо взаимодействующих *n*-протонов в случае линейной молекулы (соединение **7**).

В масс-спектрах изомерных аннелированных изатинов **5–7** наблюдается интенсивный пик молекулярного иона $[\text{M}^+]$ с m/z 253, а характер дальнейшей фрагментации, подтвержденный метастабильными переходами, не противоречит предлагаемому строению.

В ИК спектрах соединений **8–10** имеется полоса поглощения группы NH при 3490, 3440 и 3415 см^{-1} соответственно. УФ спектры соединений **8–10** аналогичны спектрам соединений, полученных нами ранее по реакции Фишера [3]. Смешанные пробы соединений **8–10** с заведомыми соединениями, полученными по реакции Фишера, не дают депрессии температуры плавления.

В ИК спектрах соединений **11–13** присутствует характерная для группы OH полоса поглощения в области 3480–3500, 3470–3490 и 3500–3510 см^{-1} , соответственно, а УФ спектры напоминают спектр индола. В спектрах ЯМР ^1H соединений **11–13** имеется узкий синглет протона группы OH при 8.20, 8.15 и 8.13 м. д. соответственно.

Таким образом, предлагаемый нами метод синтеза гетероциклических систем **8–10** намного короче получения их по реакции Фишера [3]. В результате подбора условий восстановления выделены и охарактеризованы не описанные ранее 1- и 3-гидроксипроизводные **10–12**, представляющие интерес с фармакологической точки зрения [4].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры измерены в этаноле на приборе Specord UV-vis (в кюветках с толщиной слоя 1 см). ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 (в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^1H записаны в дейтерорастворителях на спектрометре Varian CFT-20 с рабочей частотой 80 МГц (внутренний стандарт TMS).

Масс-спектры сняты на приборе MX-1303 с прямым вводом образца в ионный источник, ток эмиссии катода – 1.5 мкА, ионизирующее напряжение – 50 эВ.

1-(Изонитрозоацетиамидо)дибензотиофен (3). 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) 1-аминодибензотиофена (**1**), растворенного в 3 л горячей воды с добавлением 20 мл конц. HCl, и раствор 22.3 г (0.32 моль) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 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 3 отфильтровывают, тщательно промывают водой и высушивают. Выход 24.3 г (90%). Т. пл. 213–215 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1680 (C=O), 3300 (NH). 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.

2-(Изонитрозоацетида)дибензотиофен (4) получают из 2-аминодибензотиофена (2) аналогично соединению 3. Выход 80%. Т. пл. 190–192 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1700 (C=O), 3350 (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 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.

2,3-Диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]тиофено[2,3-*g*]индол (5). К 14.7 г (0.3 моль) 85% раствора H_2SO_4 при 50 °С и постоянном перемешивании небольшими порциями добавляют 13.5 г (0.05 моль) сухого соединения 3. По окончании добавления реакционную смесь нагревают 1 ч при 80 °С, затем медленно 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 добавляют 40% раствор NaOH до полного растворения. Затем осторожно добавляют 12% раствор HCl до начала образования осадка. Осадок отфильтровывают и отбрасывают. К фильтрату добавляют конц. HCl до pH 1 и оставляют на 2.5 ч. Выпавший осадок вновь отфильтровывают, тщательно промывают водой и высушивают. Получают 7.59 г вещества 5. Выход 60%. Т. пл. 312–314 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1710 (C=O), 3390 (NH), 3270 (NH...O=C). Найдено, %: С 66.2; Н 3.0; N 5.2; S 12.9. $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 66.4; Н 2.7; N 5.5; S 12.6.

1,2-Диоксо-1,2-дигидро-1Н-бензо[*b*]тиофено[3,2-*e*]индол (6) и 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]тиофено[2,3-*f*]индол (7) получают из 2-изонитрозоацетидапроизводного 4 аналогично соединению 5. Смесь образующихся изомеров 6 и 7 разделяют следующим образом. Сырой продукт суспендируют в 5-кратном количестве горячей воды и при перемешивании добавляют 40% раствор NaOH до полного растворения продукта. Затем осторожно добавляют уксусную кислоту до pH 3 и оставляют на 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и высушивают. Получают 7.59 г изомера 6. Выход 60%. Т. пл. 312–314 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720 (C=O), 3400 (NH), 3260 (NH...O=C). Найдено, %: С 66.2; Н 3.0; N 5.2; S 12.8. $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 66.4; Н 2.7; N 5.5; S 12.6. После отделения изомера 6 фильтрат подкисляют конц. HCl до pH 1 и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, тщательно промывают водой до нейтральной реакции и высушивают. Получают 2.5 г изомера 7. Выход 25%. Т. пл. 294–296 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3385 (NH), 3260 (NH...O=C), 1700 (C=O). Найдено, %: С 66.1; Н 2.8; N 5.8; S 12.3. $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 66.4; Н 2.7; N 5.5; S 12.6.

Бензо[*b*]тиофено[2,3-*g*]индол (8). К раствору 2.53 г (0.01 моль) соединения 5 в 2.5 мл абс. ТГФ при –78° С и перемешивании добавляют по каплям раствор 1.7 г (0.06 моль) диборана (полученного *in situ* из борогидрида натрия и эфира трифтористого бора) и выдерживают 30 ч при 0 °С. Реакционную смесь выливают в 1.5 л воды, слегка подкисляют HCl и продукт реакции извлекают эфиром. Эфирный экстракт промывают водой и сушат над Na_2SO_4 . После отгонки растворителя продукт очищают на колонке с силикагелем (диэтиловый эфир–петролейный эфир, 1 : 5). Получают 1.34 г соединения 8. Выход 70%. Т. пл. 150–151 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3490 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 206 (4.29), 215 (4.29), 236 (4.40), 246 (4.50), 264 (4.00), 305 (4.10), 330 (3.90), 340 (3.80). Найдено, %: С 75.1; Н 3.8; N 6.1; S 14.0. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NS}$. Вычислено, %: С 75.3; Н 4.0; N 6.3; S 14.3.

Бензо[*b*]тиофено[3,2-*e*]индол (9) получают из изатина 6 аналогично соединению 8. Выход 50%. Т. пл. 138–140 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 213 (4.30), 250 (4.70), 260 (4.63), 290 (4.21), 300 (4.25), 320 (3.80). Найдено, %: С 75.2; Н 4.2; N 6.4; S 14.5. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NS}$. Вычислено, %: С 75.3; Н 4.0; N 6.3; S 14.3.

Бензо[*b*]тиофено[2,3-*f*]индол (10) получают из изатина 7 аналогично соединению 8. Выход 70%. Т. пл. 190–192 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3415 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 230 (4.70), 240 (4.80), 280 (4.10), 310 (4.30). Найдено, %: С 75.3; Н 3.9; N 6.5; S 14.6. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NS}$. Вычислено, %: С 75.3; Н 4.0; N 6.3; S 14.3.

3-Гидроксибензо[*b*]тиофено[2,3-*g*]индол (11). 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 5 так, чтобы температура

реакционной среды не превышала 25 °С. Через 8 ч перемешивания добавляют по каплям 20 мл воды, а затем 240 г винной кислоты в 960 мл воды. Продукт экстрагируют эфиром; экстракт промывают разбавленным раствором винной кислоты и водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают. Продукт очищают на колонке с силикагелем (диэтиловый эфир–гексан, 1 : 3). Получают 1.9 г постепенно кристаллизующегося вещества **11**. Выход 40%. Т. пл. 215–216 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300 (NH), 3480–3500 (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.

Б. К раствору 1.1 г (0.03 моль) борогидрида натрия в 50 мл пропан-2-ола при ~20 °С при перемешивании добавляют 2.5 г (0.01 моль) соединения **5**. Смесь нагревают до 50 °С, выдерживают в течение 3 ч и оставляют на ночь при ~20 °С. Затем осторожно приливают разб. HCl до прекращения выделения водорода. Из полученного раствора продукт извлекают небольшими порциями эфира. Эфирный экстракт тщательно промывают водой и сушат над Na₂SO₄. Растворитель отгоняют. Соединение **11** очищают на колонке с силикагелем (диэтиловый эфир–гексан, 1 : 3). Выход 35%.

1-Гидроксibenzo[b]тиофено[3,2-е]индол (12) получают аналогично соединению **11** по методу А из изатина **6**. Выход 30%. Т. пл. 180–194 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3320 (NH), 3470–3490 (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. По методу Б выход 30%.

3-Гидроксibenzo[b]тиофено[2,3-г]индол (13) получают аналогично соединению **11** по методу А из изатина **7**. Выход 30%. Т. пл. 180–194 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3310 (NH), 3500–3510 (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. По методу Б выход 35%.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Sandmeyer, *Helv. chim. acta*, **2**, 230 (1919).
2. *Органикум. Практикум по органической химии*, Мир, Москва, 1979, **2**, 281.
3. Л. А. Кинцурашвили, Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *XTC*, 203 (1980).
4. M. Müller, R. Schmiedel, *Acta Biol. Med. Ger.*, **14**, 158 (1965).

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

Поступило в редакцию 26.10.99