

Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, М. М. Матнадзе,  
М. И. Сихарулидзе, В. О. Ананишвили, Т. О. Джаши, К. Т. Бацикадзе

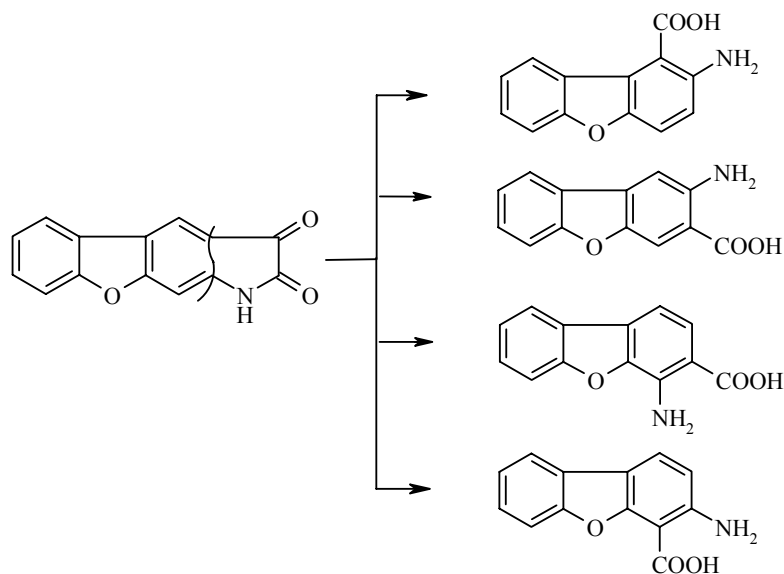
НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ  
ИНДОЛ- И БЕНЗОФУРАНСОДЕРЖАЩИХ  
ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ

Описан новый путь синтеза гетероциклических систем – 1Н-бензо[*b*]фууроиндолов 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 получить соответствующие им изомеры линейного строения и наоборот, используя изомер линейного строения, можно перейти к изомеру с ангулярным сочленением пиррольного кольца. Моделью для подобных превращений послужила классическая реакция Э. Фишера.

**Ключевые слова:** индол, пиррол.

Высокая активность производных индола и бензофурана побудила нас начать исследования в области синтеза изомерных тетрациклических систем – 1Н-бензо[*b*]фууроиндолов [1, 2]. Сложность синтеза подобных гетероциклов [3] натолкнула нас на мысль использовать *орто*-замещенные амины дибензофурана в качестве исходных продуктов. При наличии заместителя в *орто*-положении однозначно образуется только один изомер.

Наиболее подходящим заместителем для модификации оказалась карбоксильная группа COOH [4].



Изомерные *орто*-замещенные ароматические аминокислоты довольно можно легко получить из соответствующих им изомерных диоксоди- гидро-1Н-бензо[*b*]фууроиндолов обработкой последних водным раствором щелочи с последующим окислением 30% раствором H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [5].

Предлагаемый метод позволяет получать тетрациклические системы не только в виде одного изомера, но и взаимопревращать их из тетрациклических систем ангулярного строения в соответствующие им изомеры линейного строения и наоборот.

Синтез был осуществлен по приведенным ниже схемам 1–4.

Схема 1

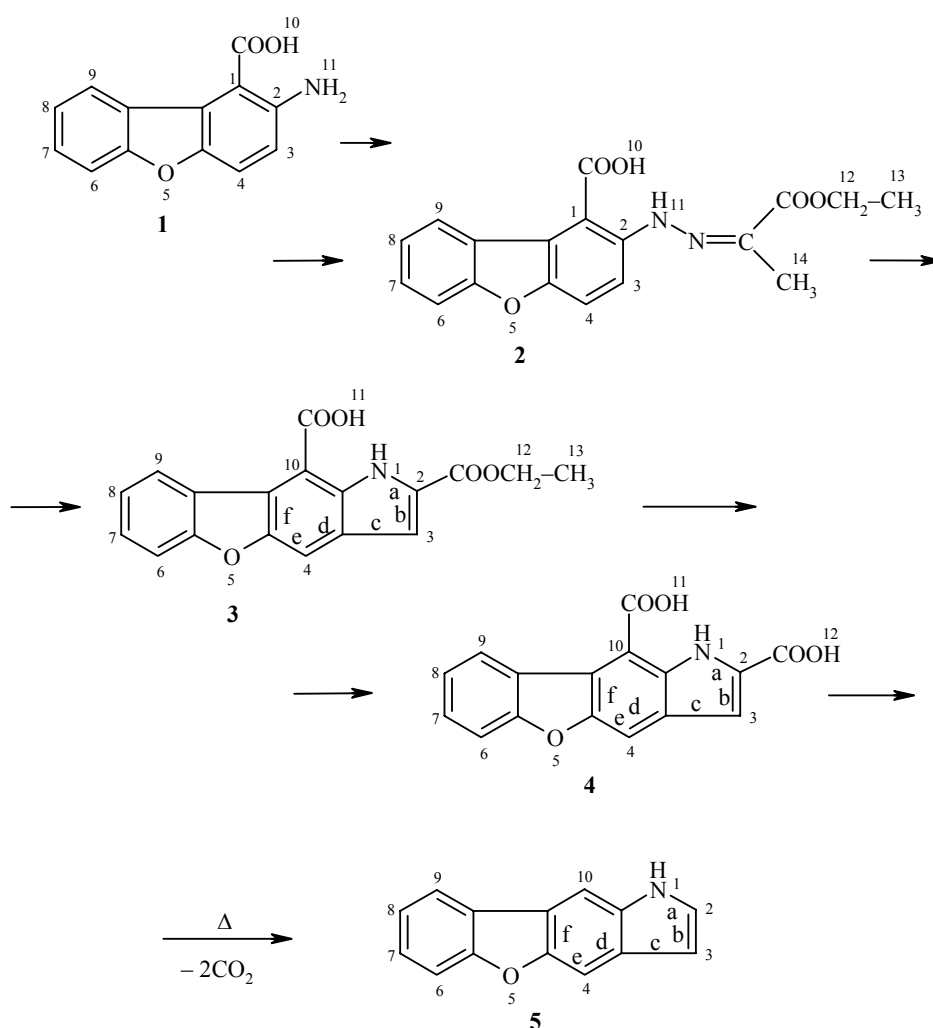


Схема 2

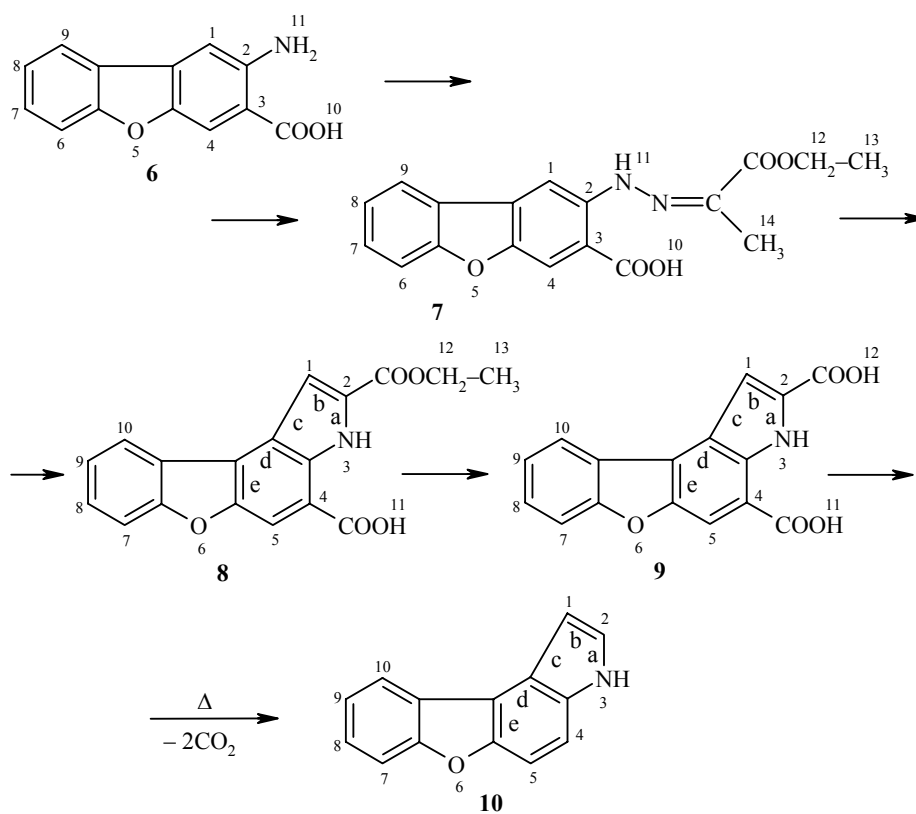
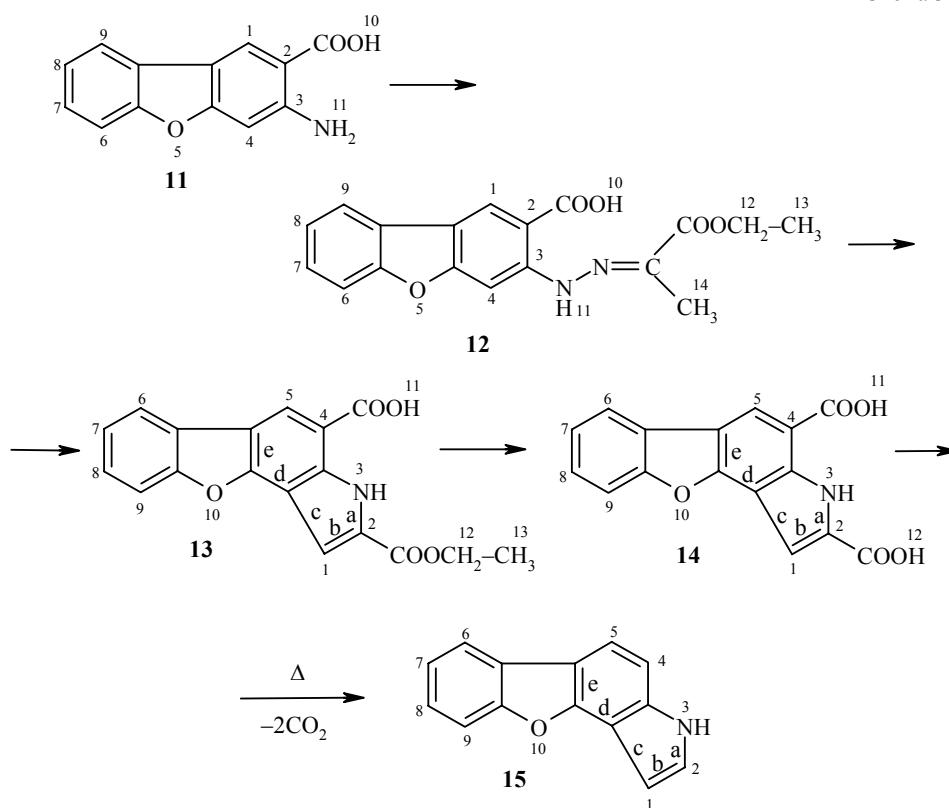


Схема 3

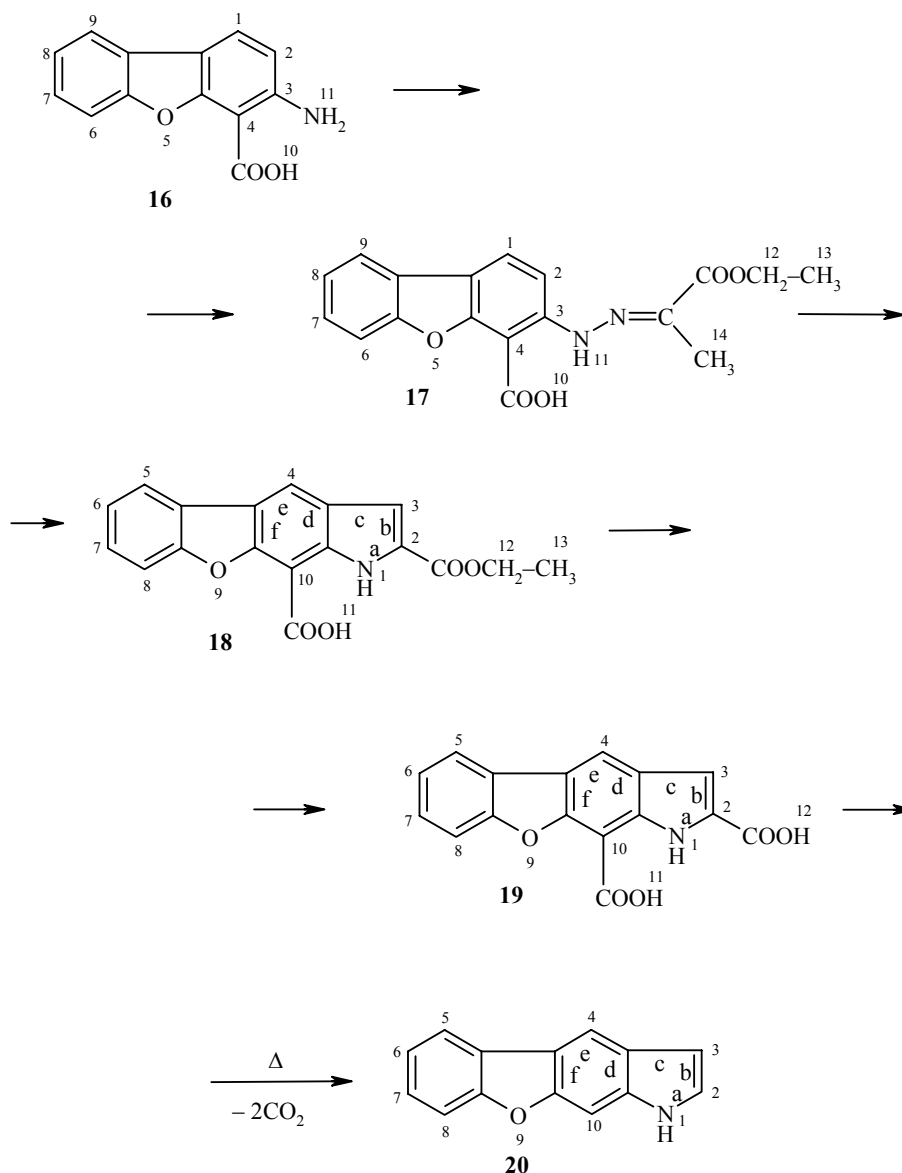


Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 2–5, 7–10, 12–15 и 17–20

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (ДМСО- $d_6$ )* и КССВ ( $J$ , Гц)														$J$ , Гц
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-9	H-10	H-11	H-12	H-13	H-14	
2	–	–	7.10, д	7.90, д	–	7.95, м	~ 7.50		8.25, м	10.00, уш. с	10.30, уш. с	4.30, кв	1.35, т	2.10, с	$J_{3,4} = 9.0$ ; $J_{12,13} = 7.2$
3	11.90, уш. с	–	7.80, с	8.30, с	–	7.90, м	~ 7.50		8.30, м	–	11.80, уш. с	4.40, кв	1.37, т	–	$J_{12,13} = 7.0$
4	10.70, уш. с	–	7.77, с	8.40, с	–	7.99, м	~ 7.50		8.35, м	–	10.50, уш. с	10.30, уш. с	–	–	
5	11.00, уш. с	7.40, д. д	6.52, д. д	7.99, д	–	7.66, м	~ 7.50		8.05, м	7.82, д	–	–	–	–	$J_{1,2} \approx 2.0$ ; $J_{2,3} = 3.1$ ; $J_{1,3} = 2.0$ ; $J_{4,10} \approx 0.8$
7	7.45, д	–	–	8.07, д	–	8.10, м	~ 7.50		8.50, м	9.80, уш. с	10.10, уш. с	4.30, кв	1.37, т	2.06, с	$^5J_{1,4} \approx 0.5$ ; $J_{12,13} = 7.2$
8	8.10, с	–	12.10, уш. с	–	8.10, с	–	8.20, м	~ 7.50		8.70, м	12.00, уш. с	4.40, кв	1.40, т	–	$J_{12,13} = 7.0$
9	8.20, с	–	10.20, уш. с	–	8.60, с	–	8.10, м	~ 7.50		8.67, м	10.80, уш. с	10.70, уш. с	–	–	
10	7.50, м	6.90, д. д	11.30, уш. с	7.37, д. д	7.54, д	–	7.60, м	~ 7.50		8.18, м	–	–	–	–	$J_{1,2} = 3.1$ ; $J_{2,3} \approx 2.0$ ; $J_{1,3} = 1.8$ ; $J_{1,4} = 0.9$ ; $J_{5,4} = 8.1$

12	8.50, д	–	–	8.00, д	–	8.12, м	~ 7.50	8.25, м	9.90, уш. с	10.00, уш. с	4.35, кВ	1.39, т	2.10 с	$J_{1,4} = 0.8;$ $J_{12,13} = 7.1$
13	8.21, с	–	11.90, уш. с	–	8.55, с	8.30, м	~ 7.50	8.35, м	–	12.00, уш. с	4.40, кВ	1.43, т	–	$J_{12,13} = 7.1$
14	8.39, с	–	10.30, уш. с	–	8.73, с	8.30, м	~ 7.50	8.25, м	–	10.70, уш. с	10.50, уш. с	–	–	
15	6.73, м	7.40, д. д	11.40, уш. с	7.64, д. д	7.98, д	7.72, м	~ 7.50	7.31, м	–	–	–	–	–	$J_{1,2} = 3.3;$ $J_{2,3} \approx 2.0;$ $J_{1,3} = 2.2;$ $J_{1,4} = 0.4;$ $J_{4,5} = 8.7$
17	8.25, д	7.34, д	–	–	–	7.95, м	~ 7.50	8.30, м	8.90, уш. с	9.00, уш. с	4.35, кВ	1.38, т	2.06, с	$J_{1,2} = 8.6,$ $J_{12,13} = 7.2$
18	10.00, уш. с	–	7.67, с	8.70, с	8.30, м	~ 7.50	8.00, м	–	–	9.50, уш. с	4.30, кВ	1.40, т	–	$J_{12,13} = 7.1$
19	10.20, уш. с	–	7.93, с	8.70, с	8.32, м	~ 7.50	7.99, м	–	–	9.80, уш. с	9.50, уш. с	–	–	
20	10.30, уш. с	7.36, д. д	6.59, м	8.13, д	8.17, м	~ 7.50	7.79, м	–	7.70, т	–	–	–	–	$J_{1,2} = 2.2;$ $J_{2,3} = 3.1;$ $J_{1,3} = 2.0;$ $J_{3,10} \approx J_{4,10} = 0.8$

\* Спектр соединения **9** снимали в ацетоне-d<sub>6</sub>.



Образующиеся в процессе синтеза карбоновые кислоты со сложно-эфирными группами, как и соответствующие им дикарбоновые кислоты, интересны как сами по себе, так в качестве исходных продуктов для получения целого ряда физиологически активных веществ.

Выходы и свойства полученных соединений приведены в табл. 1–3.

## Характеристики синтезированных соединений 2–5, 7–10, 12–15, 17–20

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>63.5</u>	<u>4.8</u>	<u>8.4</u>	188–189	80
		63.52	4.70	8.23		
3	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub>	<u>66.6</u>	<u>3.8</u>	<u>4.4</u>	199–200	90
		66.87	4.02	4.33		
4	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub>	<u>65.0</u>	<u>3.3</u>	<u>4.5</u>	277–279	78
		65.08	3.05	4.75		
5	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO	<u>81.2</u>	<u>4.2</u>	<u>6.6</u>	197–198	80
		81.15	4.34	6.76		
7	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>63.4</u>	<u>4.7</u>	<u>8.3</u>	177–178	92
		63.52	4.70	8.23		
8	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub>	<u>66.7</u>	<u>3.9</u>	<u>4.3</u>	203–205	70
		66.87	4.02	4.33		
9	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub>	<u>65.2</u>	<u>3.0</u>	<u>4.4</u>	280–281	93
		65.08	3.05	4.75		
10	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO	<u>81.3</u>	<u>4.2</u>	<u>6.4</u>	127–128	65
		81.15	4.34	6.76		
12	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>63.5</u>	<u>4.6</u>	<u>8.0</u>	165–166	88
		63.52	4.70	8.23		
13	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub>	<u>66.6</u>	<u>4.1</u>	<u>4.2</u>	211–212	80
		66.87	4.02	4.33		
14	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub>	<u>65.4</u>	<u>3.4</u>	<u>4.5</u>	290–291	94
		65.08	3.05	4.75		
15	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO	<u>81.3</u>	<u>4.2</u>	<u>6.5</u>	144–145	60
		81.15	4.34	6.76		
17	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>63.7</u>	<u>4.8</u>	<u>8.4</u>	169–201	65
		63.52	4.70	8.23		
18	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub>	<u>66.7</u>	<u>4.0</u>	<u>4.2</u>	233–234	82
		66.87	4.02	4.33		
19	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub>	<u>65.0</u>	<u>2.9</u>	<u>4.6</u>	312–313	90
		65.08	3.05	4.75		
20	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO	<u>81.4</u>	<u>4.2</u>	<u>6.6</u>	160–161	47
		81.15	4.34	6.76		

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с закрепленным слоем силикагеля. УФ спектры зарегистрированы на спектрофотометре Specord UV-vis в этаноле, ИК спектры – на при-боре UR-20 с призмами из NaCl и LiF (в вазелиновом масле). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H измерены на приборе Bruker WM-250 (250 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Соединения 2–5, 7–10, 12–15, 17–20 получают по методике работы [3].

**1-Карбоксидибензофуран-2-илгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (2)** получают из 1-карбокси-2-аминодибензофурана.

**3-Карбоксидибензофуран-2-илгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (7)** получают из 3-карбокси-2-аминодибензофурана.

**2-Карбоксидибензофуран-3-илгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (12)** получают из 2-карбокси-3-аминодибензофурана.

**4-Карбоксидибензофуран-3-илгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (17)** получают из 4-карбокси-3-аминодибензофурана.

**Этиловый эфир 10-карбокси[1Н-бензо[*b*]фууро[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты] (3)** получают из соединения 2.

**Этиловый эфир 4-карбокси[1Н-бензо[*b*]фууро[3,2-*e*]индол-2-карбоновой кислоты] (8)** получают из соединения 7.

**Этиловый эфир 4-карбокси[1Н-бензо[*b*]фууро[2,3-*e*]индол-2-карбоновой кислоты] (13)** получают из соединения 12.

**Этиловый эфир 10-карбокси[1Н-бензо[*b*]фууро[3,2-*f*]индол-2-карбоновой кислоты] (18)** получают из соединения 17.

**1Н-Бензо[*b*]фууро[2,3-*f*]индол-2,10-дикарбоновую кислоту (4)** получают из соединения 3.

**1Н-Бензо[*b*]фууро[3,2-*e*]индол-2,4-дикарбоновую кислоту (9)** получают из соединения 8.

**1Н-Бензо[*b*]фууро[2,3-*e*]индол-2,4-дикарбоновую кислоту (14)** получают из соединения 13.

**1Н-Бензо[*b*]фууро[3,2-*f*]индол-2,10-дикарбоновую кислоту (19)** получают из соединения 18.

**1Н-Бензо[*b*]фууро[2,3-*f*]индол (5)** получают из соединения 4 по методике работы [4].

**1Н-Бензо[*b*]фууро[3,2-*e*]индол (10)** получают из соединения 9.

**1Н-Бензо[*b*]фууро[2,3-*e*]индол (15)** получают из соединения 14.

**1Н-Бензо[*b*]фууро[3,2-*f*]индол (20)** получают из соединения 19.

Т а б л и ц а 3

Спектральные характеристики соединений 2–5, 7–10, 12–15 и 17–20

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$		УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ )
	СО	NH	
2	1690	3380	245 (4.35), 275 (4.05), 280 (4.25), 298 (3.90), 338 (4.10)
3	1670	3365	233 (4.22), 250 (4.15), 278 (4.35), 290 (3.75), 335 (3.90)
4	1700	3410	233 (4.00), 267 (4.35), 286 (4.45), 299 (4.55), 335 (4.80)
5	–	3385	233 (4.57), 247 (4.57), 315 (4.56), 334 (4.38)
7	1690	3415	237 (4.20), 245 (4.35), 269 (4.50), 295 (3.76), 325 (3.85)
8	1670	3400	270 (4.00), 280 (4.35), 290 (4.44), 345 (4.20)
9	1680	3390	247 (4.15), 275 (4.45), 288 (4.14), 297 (4.66), 300 (3.97)
10	–	3320	208 (5.36), 218 (5.44), 241 (5.14), 267 (4.52), 299 (5.04), 310 (5.22), 325 (5.24)
12	1700		245 (4.32), 287 (4.35), 277 (4.00), 298 (3.77)
13	1700	3440	257 (4.05), 285 (4.44), 300 (4.65), 355 (4.77)
14	1720	3410	235 (4.15), 280 (4.45), 288 (3.95), 315 (4.05)
15	–	3400	208 (4.50), 243 (4.70), 252 (4.80), 268 (4.15), 282 (4.08), 308 (4.41), 320 (4.43)
17	1690	3395	268 (4.18), 277 (4.25), 269 (4.15), 335 (4.00)
18	1680	3395	236 (4.15), 275 (4.50), 296 (4.43), 310 (4.56), 315 (4.09)
19			241 (4.30), 257 (4.05), 266 (4.00), 288 (3.86), 315 (3.97)
20	–	3380	250 (5.03), 297 (4.43), 301 (4.36), 315 (4.19)



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1984, т. 2, с. 112, 190.
2. Е. В. Наumenко, Н. К. Попова, в кн. *Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы*, Наука, Новосибирск, Сиб. отд-ние, 1975, с. 145.
3. Т. Е. Хоштария, М. Л. Кахабришвили, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1366 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **20**, 1123 (1984)].
4. Т. Е. Хоштария, Т. О. Джаши, Л. Н. Курковская, *ХГС*, 627 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 557 (1999)].
5. R. Ponci, F. Amatori, P. Lorenzo, *Farmaco*, **22**, 999 (1967).

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

Поступило 14.11.2005  
После доработки 23.04.2007