

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

### **НОВЫЙ ПУТЬ СИНТЕЗА ИНДОЛ- И БЕНЗОТИОФЕНСОДЕРЖАЩИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ**

Описан новый путь синтеза гетероциклических систем – бензо[*b*]тиофеноиндолов из соответствующих изомерных аминокислот с аминогруппами в положениях 2 и 3. Метод позволяет получать указанные тетрациклические системы как ангулярного, так и линейного строения. Моделью для подобных превращений послужила классическая реакция Э. Фишера.

**Ключевые слова:** индол, пиррол.

Высокая активность производных индола и бензофурана [1–3] побудила нас начать исследования в области синтеза изомерных тетрациклических систем – бензо[*b*]фуороиндолов. Сложность синтеза подобных гетероциклов [4] натолкнула нас на мысль использовать *орто*-замещенные амины дибензотиофена в качестве исходных соединений. При наличии заместителя в *орто*-положении однозначно образуется только один изомер. Наиболее подходящим заместителем оказалась карбоксильная группа COOH.

Изомерные *орто*-замещенные ароматические аминокислоты, можно довольно легко получить из соответствующих им изомерных диоксодигидробензо[*b*]тиофениндолов [5, 6] обработкой последних водным раствором щелочи с последующим окислением 30% раствором H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [7].

Предлагаемый метод позволяет получать тетрациклические системы как линейного, так и ангулярного строения.

Исходные аминокислоты **1, 6, 11, 16** были получены по методике [8].

Получающиеся в процессе синтеза полуэфиры **2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 и 18**, как и соответствующие им дикарбоновые кислоты **4, 9, 14, 19**, интересны как сами по себе, так и в качестве исходных соединений для получения целого ряда физиологически активных веществ.

Синтезы соединений **2–5, 7–10, 12–15 и 17–20** проведены по методам, описанным в [4].

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

Схема 1

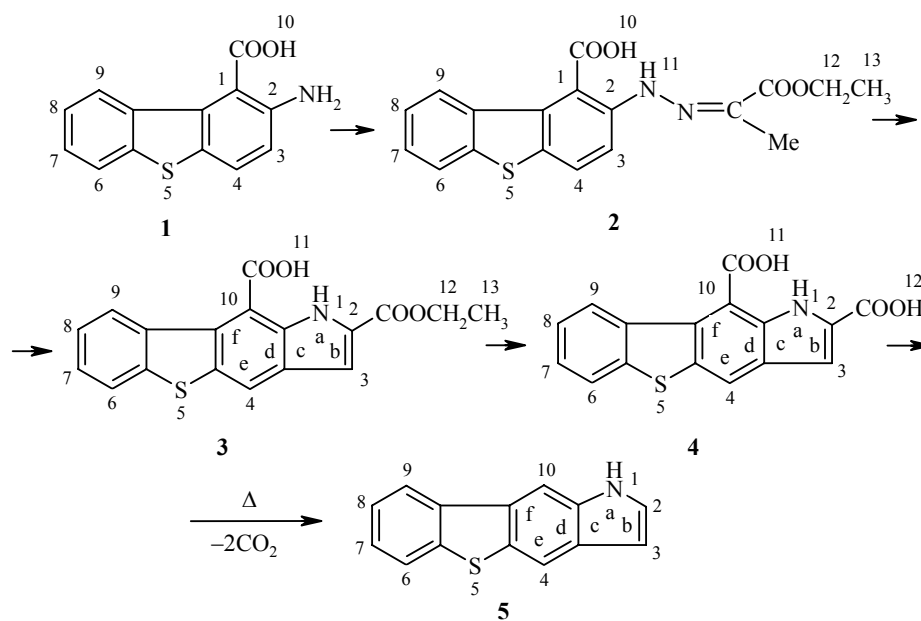


Схема 2

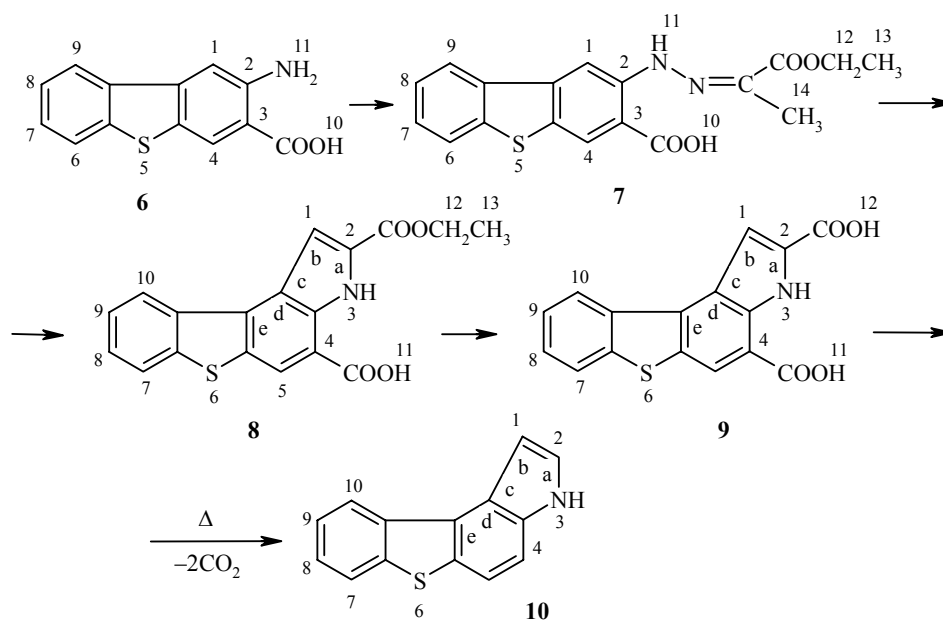


Схема 3

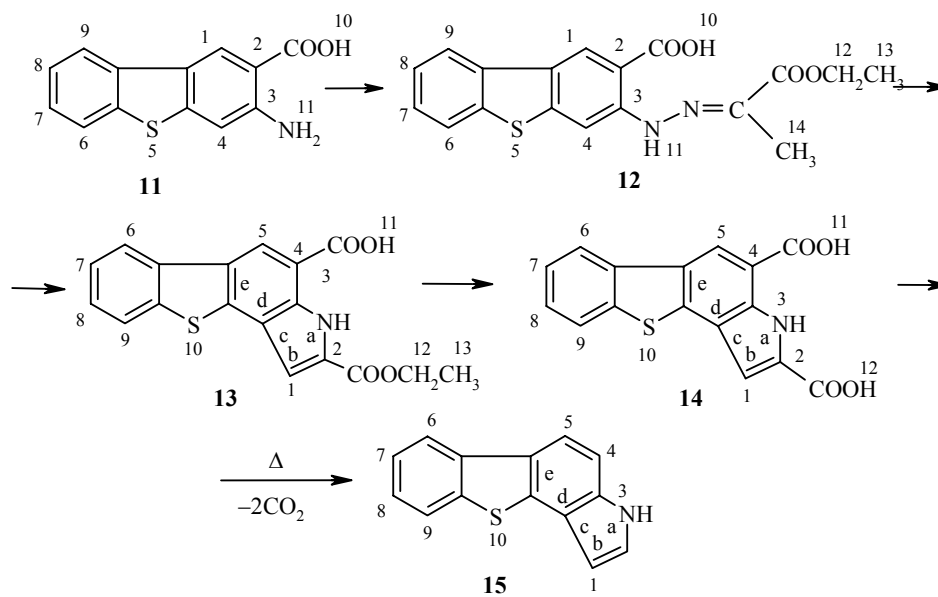
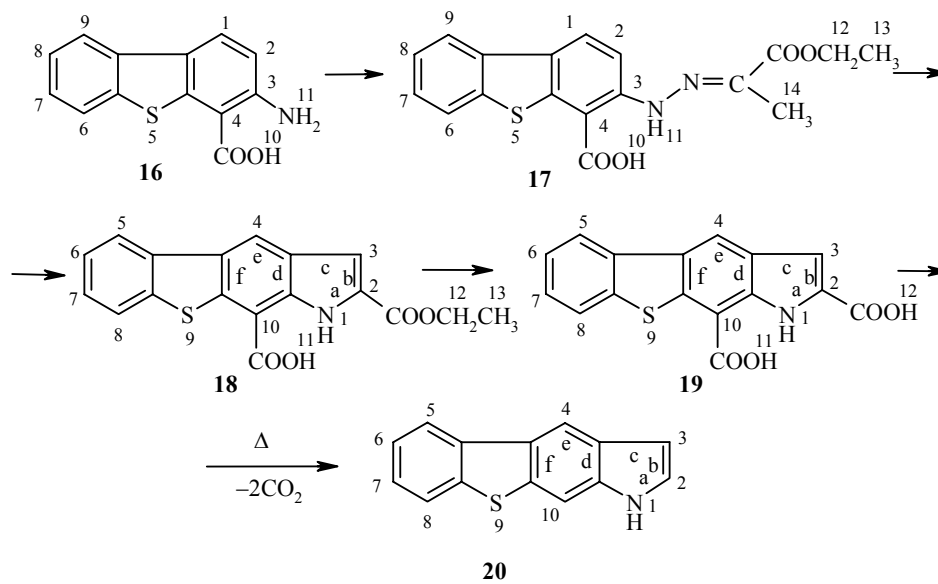


Схема 4



Т а б л и ц а 1

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

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)*													$J$ , Гц
	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(H)	
2	–	–	7.10 д	7.90 д	–	7.95 м	~7.5	8.25 м	10.00 уш. с	10.3 уш. с	4.30 кв	1.35 т	2.10 с	$J_{3,4} = 9; J_{12,13} = 7.2$
3	11.90 уш. с	–	8.30 с	7.80 с	–	7.90 м	~7.5	8.30 м	–	11.8 уш. с	4.40 кв	1.37 т	–	$J_{12,13} = 7.0$
4	10.7 уш. с	–	7.77 с	8.41с	–	7.99 м	~7.5	8.35 м	–	10.5 уш. с	10.3 уш. с	–	–	
5	10.4 уш. с	7.42 д. д	6.53 д. д	7.99 д	–	7.79 м	~7.5	8.17 м	8.27 д	–	–	–	–	$J_{1,2} = 2.4; J_{1,3} = 2.0;$ $J_{2,3} = 3.0; J_{4,10} = 0.7$
7	7.45 д	–	–	8.07 д	–	8.10 м	~7.5	8.50 м	9.80 уш. с	10.06 уш. с	4.30 кв	1.37 т	2.06 с	$^5J_{1,4} = 0.5; J_{12,13} = 7.2$
8	8.10 с	–	12.1 уш. с	–	8.10 с	–	8.20 м	~7.5	8.70 м	4.40 кв	1.40 т	12.0 уш. с	–	$J_{12,13} = 7.0$
9	8.15 с	–	10.2 уш. с	–	8.55 с	–	8.10 м	~7.5	8.67 м	10.8 уш. с	10.7 уш. с	–	–	
10	7.22 д. д	7.54 д. д	10.6 уш. с	7.62 д	7.62 д	–	7.94м	~7.5	8.52 м	–	–	–	–	$J_{1,2} = 3.0; J_{1,3} = 2;$ $J_{2,3} = 2.2; J_{1,4} = 0.5$
12	8.50 д	–	–	8.00 д	–	8.12 м	~7.5	8.25 м	9.90 уш. с	10.00 уш. с	4.35 кв	1.39 т	2.10 с	$^5J_{1,4} = 0.82;$ $J_{12,13} = 7.1$
13	8.21 с	–	11.9 уш. с	–	8.55 с	8.30 м	~7.5	8.35 м	–	12.0 уш. с	4.40 кв	1.43 т	–	$J_{12,13} = 7.1$
14	8.39 с	–	10.3 уш. с	–	8.73 с	8.25 м	~7.5	8.25 м	–	10.7 уш. с	10.5 уш. с	–	–	
15	6.65 д. д	7.44 д. д	10.6 уш. с	7.54 д. д	7.95 д	8.16 м	~7.5	7.90 м	–	–	–	–	–	$J_{1,2} = 3.0; J_{1,3} = 2.1;$ $J_{2,3} = 2.4; J_{1,4} = 0.8;$ $J_{4,5} = 8.7$
17	8.25 д	7.34 д	–	–	–	7.95 м	~7.5	8.30 м	8.9 уш. с	9.0 уш. с	4.35 кв	1.38 т	2.06 с	$J_{1,2} = 8.6; J_{12,13} = 7.2$
18	10.0 уш. с	–	7.67 с	8.70 с	8.30 м	~7.5	8.00 м	–	–	9.5 уш. с	4.30 кв	1.40 т	–	$J_{12,13} = 7.1$
19	10.2 уш. с	–	7.93 с	8.71 с	8.32 м	~7.5	7.99 м	–	–	9.8 уш. с	9.5 уш. с	–	–	
20	10.3 уш. с	7.41 д. д	6.53 д. д	8.27 д	8.17 м	~7.5	7.79 м	–	7.70 т	–	–	–	–	$J_{1,2} = 2.2; J_{1,3} = 2.0;$ $J_{2,3} = 3.0; \approx J_{4,10} = 0.8$

\* Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  снимали в ДМСО- $d_6$  (соединения 2–4, 7–9, 12–14 и 17–19) и ацетоне- $d_6$  (соединения 5, 10, 15, 20).

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

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	S		
2	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>60.5</u>	<u>4.8</u>	<u>7.6</u>	<u>9.0</u>	201–203	82
		60.67	4.49	7.86	8.98		
3	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>63.5</u>	<u>3.8</u>	<u>4.4</u>	<u>9.7</u>	178–179	89
		63.71	3.83	4.12	9.43		
4	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>61.5</u>	<u>2.8</u>	<u>4.4</u>	<u>10.4</u>	288–290	80
		61.73	2.89	4.50	10.28		
5	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NS	<u>75.2</u>	<u>4.1</u>	<u>6.2</u>	<u>14.3</u>	190–192	78
		75.33	4.03	6.27	14.34		
7	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>60.5</u>	<u>4.7</u>	<u>7.5</u>	<u>8.7</u>	177–179	80
		60.67	4.49	7.86	8.98		
8	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>63.7</u>	<u>3.5</u>	<u>4.3</u>	<u>9.7</u>	194–195	72
		63.71	3.83	4.12	9.43		
9	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>61.7</u>	<u>3.0</u>	<u>4.2</u>	<u>10.3</u>	300–301	90
		61.73	2.89	4.50	10.28		
10	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NS	<u>75.3</u>	<u>4.2</u>	<u>6.2</u>	<u>14.4</u>	138–140	60
		75.33	4.03	6.27	14.34		
12	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>60.7</u>	<u>4.6</u>	<u>7.4</u>	<u>8.9</u>	185–186	79
		60.67	4.49	7.86	8.98		
13	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>63.6</u>	<u>3.9</u>	<u>4.2</u>	<u>9.3</u>	215–216	77
		63.71	3.83	4.12	9.43		
14	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>61.8</u>	<u>2.7</u>	<u>4.4</u>	<u>10.6</u>	290–291	95
		61.73	2.89	4.50	10.28		
15	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NS	<u>75.5</u>	<u>4.1</u>	<u>6.3</u>	<u>14.0</u>	132–135	61
		75.33	4.03	6.27	14.34		
17	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>60.7</u>	<u>4.8</u>	<u>7.4</u>	<u>9.0</u>	195–197	55
		60.67	4.49	7.86	8.98		
18	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>64.0</u>	<u>4.0</u>	<u>4.2</u>	<u>9.2</u>	245–247	85
		63.71	3.83	4.12	9.43		
19	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>61.6</u>	<u>2.7</u>	<u>4.6</u>	<u>10.0</u>	305–307	95
		61.73	2.89	4.50	10.28		
20	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NS	<u>75.5</u>	<u>4.1</u>	<u>6.3</u>	<u>14.6</u>	148–150	42
		75.33	4.03	6.27	14.34		

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с закрепленным слоем силикагеля. УФ спектры снимали на спектрофотометре Specord UV-vis в этаноле, ИК спектры – на приборе UR-20 с призмами из NaCl и LiF (в вазелиновом масле). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H измеряли на приборе Bruker VP-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Соединения 2–20 получают по методике, описанной в [4].

**1-Карбоксидибензотиофен-2-илгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (2)** получают из 2-амино-1-карбоксидибензотиофена 1.

**3-Карбоксидибензотиофенил-2-гидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (7)** получают из 2-амино-3-карбоксидибензотиофена 6.

**ИК и УФ спектры 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	
<b>2</b>	1690	3380	245 (4.35), 275 (4.05), 280 (4.25), 298 (3.90), 338 (4.10)
<b>3</b>	1670	3365	233 (4.22), 250 (4.15), 278 (4.35), 290 (3.75), 335 (3.90)
<b>4</b>	1700 1680	3410	233 (4.00), 267 (4.35), 286 (4.45), 299 (4.55), 335 (4.80)
<b>5</b>	–	3415	224 (4.66), 236 (4.63), 266 (4.01), 311 (4.30)
<b>7</b>	1690	3400	237 (4.20), 245 (4.35), 269 (4.50), 295 (3.76), 325 (3.85)
<b>8</b>	1670	3390	270 (4.00), 280 (4.35), 290 (4.44), 345 (4.20)
<b>9</b>	1680, 1710	3390	247 (4.15), 275 (4.45), 288 (4.14), 297 (4.66), 300 (3.97)
<b>10</b>	–	3440	213 (4.23), 248 (4.66), 255 (4.63), 286 (4.14), 303 (4.23), 321 (3.75)
<b>12</b>	1700	3410	245 (4.32), 287 (4.35), 277 (4.00), 298 (3.77)
<b>13</b>	1700	3410	257 (4.05), 285 (4.44), 300 (4.65), 355 (4.77)
<b>14</b>	1720, 1690	3400	235 (4.15), 280 (4.45), 288 (3.95), 315 (4.05)
<b>15</b>	–	3350	217 (4.39), 252 (4.27), 285 (4.24), 303 (3.96)
<b>17</b>	1690	3395	268 (4.18), 277 (4.25), 269 (4.15), 335 (4.00)
<b>18</b>	1680	3395	236 (4.15), 275 (4.50), 296 (4.43), 310 (4.56), 315 (4.09)
<b>19</b>	1680, 1690	3390	241 (4.30), 257 (4.05), 266 (4.00), 288 (3.86), 315 (3.97)
<b>20</b>	–	3395	217 (4.42), 247 (4.59), 264 (4.60), 303 (3.58), 316 (3.91), 345 (3.28)

**2-Карбоксидибензотиофен-3-илгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (12)** получают из 3-амино-2-карбоксидибензотиофена **11**.

**4-Карбокси-3-дибензотиофен-3-илгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (17)** получают из 3-амино-4-карбоксидибензотиофена **16**.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1984, **2**, с. 190.
2. Е. В. Науменко, Н. К. Попова, *Мелатонин и щитовидная железа*, в кн. *Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы*, Наука, Сиб. отд-ие, Новосибирск, 1975, с. 145.
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1984, **1**, с. 112.
4. Т. Е. Хоштария, М. Л. Кахабришвили, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1366 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **20**, 1123 (1984)].
5. Т. Е. Хоштария, Т. О. Джаши, Л. Н. Курковская, *ХГС*, 627 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 557 (1999)].
6. Т. О. Джаши, Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, Н. Т. Мирзиашвили, М. И. Сихарулидзе, *ХГС*, 1419 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 1237 (1999)].
7. R. Ponci, F. Amatori, P. Lorengo, *Farmaco*, **22**, 999 (1967).
8. Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, К. Т. Бацикадзе, М. М. Матнадзе, М. И. Сихарулидзе, Т. О. Джаши, В. О. Ананиашвили, И. Г. Абесадзе, М. Г. Алапишвили, *ХГС*, 780 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 686 (2006)].

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

Поступило 04.08.2004