

Посвящается памяти дорогого учителя, основателя химии индола в Грузии, влюбленного в Грузию и горячо любимого ею, выдающегося русского ученого профессора Николая Николаевича Суворова

**Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, Л. Т. Бочоидзе,
К. Т. Бацикадзе, Н. Т. Мирзиашвили, И. Г. Абесадзе,
М. И. Сихарулидзе, В. Г. Турабелидзе, В. О. Ананиашвили,
Т. О. Джаши, М. Г. Маисурадзе,**

ПИРРОЛОКУМАРИНЫ

1. СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 7-ОКСО-, 1,2,7-ТРИОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРАНО[3,2-*e*]ИНДОЛА И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

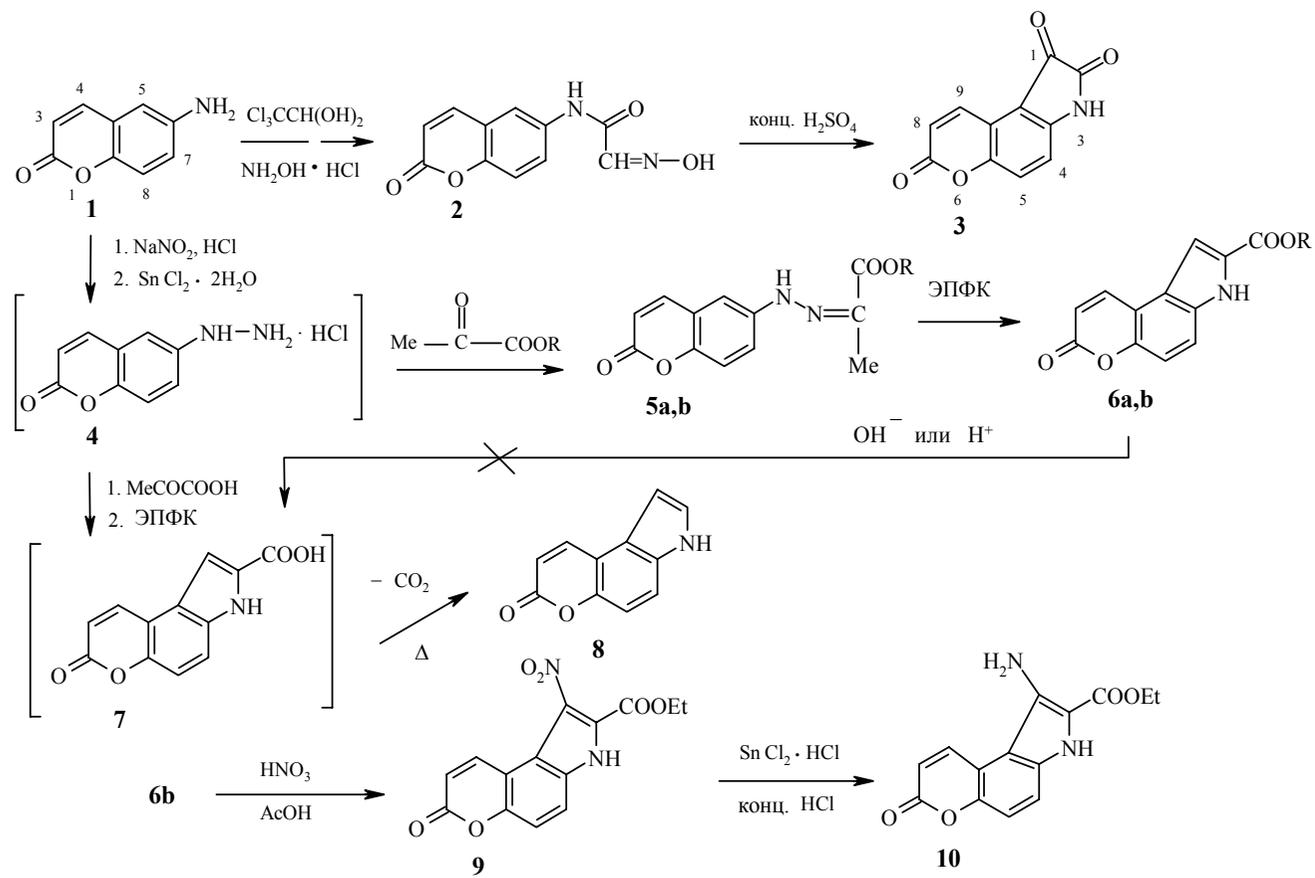
Предложен препаративный путь синтеза новых гетероциклических систем – 7-оксо- и 1,2,7-триоксо-1,2-дигидропирано[3,2-*e*]индола с использованием классических методов Фишера и Зандмейера соответственно. Изучены разные условия циклизации исходных 6-изонитрозоацетамида кумарина и 6-кумаринилгидразонов метилового и этилового эфиров пировиноградной кислоты. Соотношение *син*- и *анти*-форм последних, а также строение всех синтезированных соединений установлены на основании анализа спектральных данных.

Ключевые слова: 6-(изонитрозоацетидамидо)кумарин, 7-оксо-1,2-дигидропирано[3,2-*e*]индол, реакция Зандмейера, реакция Фишера, *син*(*Z*)- и *анти*(*E*)-формы 6-кумаринилгидразонов эфиров пировиноградной кислоты, 1,2,7-триоксо-1,2-дигидропирано[3,2-*e*]индол, циклизация.

В продолжение исследований в области конденсированных соединений, содержащих пиррольный цикл [1–4], представлялось интересным построение трициклической системы, включающей индольный и кумариновый фрагменты. Внимание к такой системе обусловлено многообразием проявления различного рода физиологической активности среди производных индола и кумарина [5–12], а также возможностями ее использования в синтезе алкалоидов и алкалоидоподобных веществ.

Для "пристройки" пиррольного кольца к бициклической системе кумарина нами были применены классические реакции Зандмейера и Фишера (см. схему).

В первом случае исходный 6-аминокумарин (**1**) через изонитрозоацетамид **2** был превращен в "изатин" **3**. Во втором – из того же амина через соль диазония был получен гидрохлорид гидразина **4**, взаимодействие которого с метиловым и этиловым эфирами пировиноградной кислоты привело к соответствующим гидразонам **5a,b**. Циклизацией последних были синтезированы целевые соединения **6a,b**.



5a,6a R=Me; 5b,6b R=Et

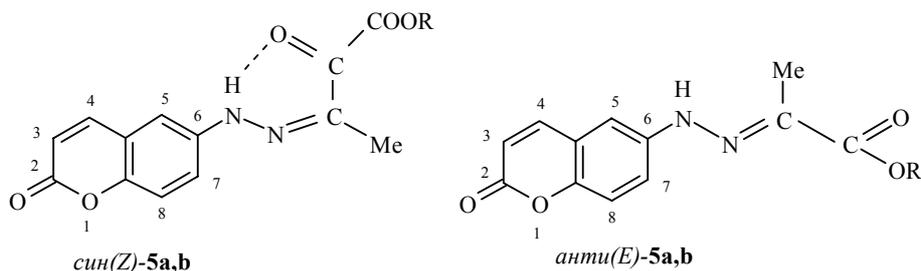
С целью достижения высоких выходов продуктов **3** и **6a,b** было изучено действие различных конденсирующих средств: серной кислоты различной концентрации – для циклизации соединения **2**, серной кислоты в ледяной уксусной кислоте, спиртового раствора серной кислоты, спиртового раствора хлористого водорода, $ZnCl_2$ и этилового эфира полифосфорной кислоты (ЭПФК) – для циклизации соединений **5a,b**.

В первом случае наиболее эффективной оказалась концентрированная серная кислота, во втором – ЭПФК.

Строение синтезированных соединений было установлено с помощью спектральных методов исследования. Так, на основании данных ЯМР 1H , ИК и УФ спектров было обнаружено, что гидразоны **5a,b** образуются каждый в виде смеси двух геометрических изомеров: *син-Z* и *анти-E*, которые нам удалось разделить и охарактеризовать. В количественном отношении значительно преобладают *анти*-формы.

В спектрах ЯМР 1H указанных изомеров сигнал протона группы NH *син*-формы наблюдается в более слабом поле ($\delta = 12.03$ и 12.00 м. д.) по сравнению с аналогичным сигналом протона *анти*-формы ($\delta = 9.36$ и 9.34 м. д.), что можно объяснить только участием этого протона в сильной внутримолекулярной водородной связи (табл. 1).

В ИК спектрах *син*-изомеров гидразонов **5a,b**, как правило, полосы поглощения групп C=O и NH сдвинуты в область низких частот по сравнению с полосами соответствующего *анти*-изомера (см. экспериментальную часть).



Наличие водородной связи вызывает резкое повышение интенсивности поглощения в УФ спектрах *син*-изомеров, а также сдвиг максимумов поглощения последних относительно максимумов *анти*-изомеров в сторону длинных волн (см. экспериментальную часть).

Получить 7-окоспиро[4,5-*e*]индол-2-карбоновую кислоту (**7**) омылением эфиров **6a,b** нам не удалось из-за неустойчивости лактонного цикла кумарина в щелочной среде; омыление же в кислой среде протекало медленно и даже при 20-часовом кипячении выход целевого продукта не превышал 2–5%. Кислота **7** была получена иным путем из синтезированного нами по известной методике [4] 6-кумаринилгидразона пировиноградной кислоты. Циклизация последнего под действием ЭПФК привела к кислоте **7**, которая без очистки была подвергнута декар-

Данные спектров ЯМР ^1H соединения 2, *син*- и *анти*-изомеров соединений 5a,b (ацетон- d_6)

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ , м. д.									КССВ (J , Гц)**
	Н-3, д	Н-4, д	Н-5, д	Н-7, д. д	Н-8, д	N=CCH ₃ с	R		NH, уш. с	
							CH ₂	CH ₃		
2*	6.44	8.02	8.21	7.20	7.32	–	–	–	10.09	$J_{3,4} = 9.2$; $J_{5,7} = 2.6$; $J_{7,8} = 8.0$
<i>син-Z-5a</i>	6.41	7.94	7.50	7.49	7.28	3.84	–	2.14, с	12.03	$J_{3,4} = 9.8$, $J_{5,7} = 2.1$, $J_{7,8} = 8.5$
<i>анти-E-5a</i>	6.40	7.94	7.50	7.53	7.27	3.79	–	2.12, с	9.36	$J_{3,4} = 9.8$, $J_{5,7} = 2.1$, $J_{7,8} = 8.5$
<i>син-Z-5b</i>	6.39	7.93	7.51	7.52	7.30	3.53	4.34, к	1.34, т	12.00	$J_{3,4} = 9.5$, $J_{5,7} = 2.5$, $J_{7,8} = 8.5$
<i>анти-E-5b</i>	6.42	7.84	7.49	7.51	7.28	3.50	4.30, к	1.34, т	9.34	$J_{3,4} = 9.5$, $J_{5,7} = 2.5$, $J_{7,8} = 8.5$

* Сигналы протонов группы N=CH и NOH имеют форму синглетов при 7.61 и 12.10 м. д. соответственно.

** Для протонов группы CH₂CH₃, $J = 7.3$.

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **3**, **6a,b**, **8**, **9** и **10***

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ , м. д.									КССВ (J , Гц)
	H-1	H-2	H-3, уш. с	H-4	H-5	H-8, д	H-9	CH ₂ , к	CH ₃	
3	–	–	11.29	7.29, д	7.59 д.д	6.69	8.48 д.д	–	–	$J_{4,5} = 9.0, {}^5J_{5,9} = 0.4, J_{8,9} = 9.8$
6a	7.62, с	–	11.49	7.80, д.д	7.31 д.д	6.50	8.48 д.д	–	3.93 с	$J_{8,9} = 9.4, J_{4,5} = 9.0, {}^5J_{5,9} = 0.4, {}^5J_{1,4} = 0.9$
6b	7.57, с	–	11.30	7.77, д.д	7.28 д	6.47	8.45 д	4.40	1.39 т	$J_{1,3} = 1.7, J_{4,5} = 9.0, {}^5J_{1,4} = 0.8, J_{8,9} = 9.8, J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.3$
8	6.70, д. д	7.54, д. д	11.52	7.65, д	7.11 д	6.45	8.45 д	–	–	$J_{1,2} = 3.0, J_{1,3} = 2.1, J_{2,3} = 2.6, J_{4,5} = 9.0, J_{8,9} = 9.4$
9	–	–	13.62	7.82, д	7.48 д	6.58	8.43 д	4.42	1.35 т	$J_{4,5} = 9.0, J_{8,9} = 9.8, J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 6.8$
10	5.6, уш. с**	–	11.11	7.54, д	7.25 д	6.47	8.65 д	4.35	1.38 т	$J_{4,5} = 9.0, J_{8,9} = 9.8, J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 6.8$

* Спектры соединений **3**, **6a,b** сняты в ацетоне- d_6 , соединений **8–10** – в ДМСО- d_6 .

** Сигнал протонов группы NH_2 .

бокислированию в атмосфере аргона. Продукт декарбокислирования – незамещенный 7-оксопирано[4,5-*e*]индол **8** был выделен с выходом 50% методом колоночной хроматографии. Его состав и строение подтверждены данными ЯМР ¹H, ИК, УФ, а также масс-спектров. Анализ спектра ЯМР ¹H неочищенного продукта декарбокислирования кислоты **7** подтвердил присутствие изомера линейного строения.

Нитрованием эфира **6b** конц. HNO₃ в ледяной уксусной кислоте было синтезировано его 1-нитропроизводное **9**. Восстановление последнего SnCl₂ в конц. HCl привело к соответствующему амину **10**. В спектрах ЯМР ¹H соединений **9** и **10** по сравнению со спектром эфира **6b** отсутствует сигнал протона Н-1, а в спектре продукта **10** имеется сигнал группы NH₂ при 5.55 м. д. (табл. 2).

Соединение **10** открывает широкие возможности получения ряда производных по amino- и сложноэфирной группам, представляющих интерес с фармакологической точки зрения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с закрепленным слоем силикагеля. УФ спектры сняты на спектрофотометре Specord UV-vis в этаноле, ИК спектры – на приборе UR-20 с призмами из NaCl и LiF (в вазелиновом масле). Масс-спектр снят на приборе MX-1303 с непосредственным вводом образца в источник ионов, ток эмиссии катода –1.5 мкА, ионизирующее напряжение – 50 эВ. Спектры ЯМР ¹H измерены на приборе Bruker VP-200 SY, (200 МГц). Внутренний стандарт – тетраметилсилан, растворитель ацетон-d₆ или ДМСО-d₆.

6-(Изонитрозоацетамидо)кумарин (2). К раствору 3.2 г (20 ммоль) хлоральгидрата в 20 мл воды последовательно прибавляют: 51.5 г (160 ммоль) кристаллического Na₂SO₄·10H₂O, раствор 3.2 г (20 ммоль) аминокумарина **1** в 200 мл горячей воды, содержащей 10 мл конц. HCl, и раствор 4.3 г (60 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина в 20 мл воды. Полученную смесь быстро нагревают до кипения и кипятят при постоянном перемешивании 2 ч. После охлаждения реакционной массы продукт **2** отфильтровывают под вакуумом, тщательно промывают водой и сушат. Выход 3.5 г (76%). Т. пл. 175–177 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1680 (C=O); 3290 (NH). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 244(4.10), 288(4.10), 295(4.15), 333(4.25), 350 нм (4.00). Найдено, %: С 57.11; Н 3.30; N 12.42. С₁₁H₈N₂O₄. Вычислено, %: С 56.89; Н 3.44; N 12.06.

1,2,7-Триоксо-1,2-дигидропирано[3,2-*e*]индол (3). К 34 мл (300 ммоль) конц. H₂SO₄, предварительно нагретым до 50 °С, при постоянном перемешивании, небольшими порциями добавляют 3.4 г (15 ммоль) сухого соединения **2**. Полученную смесь выдерживают 2 ч при 90 °С, затем медленно охлаждают, выливают на 10–12-кратное количество колотого льда и выдерживают 16 ч при комнатной температуре. Далее осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой до нейтральной реакции, сушат и кристаллизуют из AcOH. Полученные кристаллы промывают водой и сушат. Получают 2.3 г соединения **3**. Выход 70%. Т. пл. 255–257 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3415 (NH), 3259 (NH···O=C), 1700 (C=O). Найдено, %: С 61.33; Н 2.22; N 6.20. С₁₁H₅N₃O₄. Вычислено, %: С 61.39; Н 2.32; N 6.51.

6-Кумаринилгидразон метилового эфира пировиноградной кислоты (5a). К перемешиваемой смеси 3.7 г (20 ммоль) 6-аминокумарина (**1**), 100 мл воды и 20 мл конц. HCl прибавляют по каплям в течение 20 мин при –5 – –10 °С раствор 1.6 г (23 ммоль) NaNO₂ в 7 мл воды, после чего перемешивание продолжают в течение 1.5 ч при –5 °С. К полученному раствору соли диазония при температуре от –5 до –10 °С медленно прибавляют 9.02 г (40 ммоль) SnCl₂·2H₂O в 30 мл конц. HCl, перемешивают при этой

температуре еще 3 ч, выпавший осадок гидрохлорида гидразина **4** отфильтровывают, растворяют в кипящей воде и раствор быстро фильтруют. К фильтрату при комнатной температуре добавляют насыщенный раствор ацетата натрия до pH 3 и далее по каплям при интенсивном перемешивании – раствор 2.5 мл (20 ммоль) метилового эфира пировиноградной кислоты в 4 мл этанола. Желтый осадок продукта **5a** отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 4.0 г (67.7%) смеси *син*- и *анти*-изомеров гидразона **5a**, которую разделяют на колонке ($l = 500$ мм, $\varnothing = 20$ мм), заполненной силикагелем Chemapol (L 100/250) элюент эфир–гексан, 3:1. Последовательно выделяют 0.38 г (11%) *син*-изомера **5a** и 1.7 г (50%) *анти*-изомера **5a**.

Син-Z-5a. Т. пл. 195–198 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1680 (C=O), 3410 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 219(4.44), 239(4.67), 251(4.88), 273(4.35), 312(4.62), 320(4.30). Найдено, %: C 60.13; H 4.80; N 10.47. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.00; H 4.61; N 10.76.

Анти-E-5a. Т. пл. 166–169 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1710 (C=O), 3410 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 221(4.42), 236(4.60), 248(4.84), 278(4.65), 293(4.75), 312(4.66), 320(4.35). Найдено, %: C 60.32; H 4.53; N 10.74. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.00; H 4.61; N 10.76.

6-Кумаринилгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (5b) Из 3.7 г (20 ммоль) 6-аминокумарина **1** по методике синтеза соединения **5a** (см. выше) получают 5.5 г (88%, считая на **1**) смеси *син*- и *анти*-изомеров **5b**, которую разделяют колоночной хроматографией, последовательно выделяя 0.77 г (14%) *син*-Z-**5b** и 3.0 г (55%) *анти*-E-**5b**.

Син-Z-5b. Т. пл. 195–198 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1690 (C=O), 3400 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 220(4.54), 211(4.65), 251(4.88), 277(4.35), 293(4.45), 316(4.58), 320(4.25). Найдено, %: C 61.19; H 4.84; N 10.43. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 61.31; H 5.10; N 10.21.

Анти-E-5b. Т. пл. 166–167 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1700 (C=O), 3410 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 215(4.45), 229(4.55), 259(4.90), 280(4.82), 284(4.65), 328(4.60), 320(4.38). Найдено, %: C 61.03; H 5.12; N 10.53. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 61.31; H 5.10; N 10.21.

Метилловый эфир 7-оксопирано[3,2-*e*]индол-2-карбоновой кислоты (6a). К 50 г ЭПФК предварительно нагретым до 50 °С прибавляют 2.6 г (10 ммоль) гидразона **5a**. Далее реакционную смесь нагревают до 90 °С, перемешивают при этой температуре 1 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают на лед. Выпавший осадок продукта **6a** отфильтровывают, промывают водой, сушат и затем очищают на колонке ($l = 500$ мм, $\varnothing = 20$ мм), заполненной силикагелем Chemapol (L 100/250), элюент эфир–гексан, 5:2. Получают 1.22 г (50%) соединения **6a**. Т. пл. 245–248 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720 (C=O), 3410 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 274(4.04), 285(4.17), 295(4.38), 305(4.51), 312(3.95), 320(3.62), 320(4.38). Найдено, %: C 64.42; H 3.92; N 5.55. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 64.19; H 3.70; N 5.76.

Этиловый эфир 7-оксопирано[3,2-*e*]индол-2-карбоновой кислоты (6b) получают аналогично соединению **6a** из гидразона **5b**. Выход 55%. Т. пл. 215–216 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1700 (C=O), 3400 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 268(4.14), 275(4.22), 290(4.44), 305(4.50), 318(3.74), 325(3.60). Найдено, %: C 65.23; H 4.04; N 5.54. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 65.36; H 4.28; N 5.44.

7-Оксопирано[3,2-*e*]индол (8). 7-Оксопирано[3,2-*e*]индол-2-карбоновую кислоту **7**, полученную индолизацией 6-кумаринилгидразона пировиноградной кислоты аналогично соединению **5a** (см. выше) в количестве 1 г (40 ммоль), без предварительной очистки выдерживают при температуре 150–160 °С в токе аргона до окончания выделения CO_2 (~2–3 мин). Продукт декарбосилирования очищают на колонке с окисью алюминия (элюент эфир–гексан, 1:3). Получают 0.4 г (50%) соединения **8**. Т. пл. 146–147 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3410 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 249(4.33), 255(4.66), 263(4.88), 279(4.95), 295(4.95), 315(4.55), 329(4.35). Найдено, %: C 71.23; H 4.00; N 7.46. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 71.35; H 3.78; N 7.56.

Этиловый эфир 1-нитро-7-оксопирано[3,2-*e*]индол-2-карбоновой кислоты (9). К 1.0 г (4 ммоль) эфира **6b** в 15 мл ледяной уксусной кислоты при 30 °С по каплям добавляют 3 мл (40 ммоль) HNO_3 ($d = 1.4$). Далее реакционную смесь нагревают до 80 °С, перемешивают при этой температуре 1 ч и фильтруют горячей. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат. Получают 0.8 г сырого продукта, который очищают на колонке, заполненной Al_2O_3 (элюент хлороформ). Выход чистого эфира **9** 0.3 г (30%). Т. пл. 265–267 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1710 (C=O), 3410 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 288(4.14), 295(4.25), 315(4.41), 310(4.10), 320(3.92). Найдено, %: C 55.54; H 3.52; N 9.50. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 55.62; H 3.31; N 9.27.

Этиловый эфир 1-амино-7-оксопирано[3,2-*e*]индол-2-карбоновой кислоты (10). К 2.0 г (6 ммоль) эфира **6b** в 15 мл ледяной AcOH по каплям добавляют 4.0 г (8 ммоль) SnCl₂ · 2H₂O в 5 мл конц. HCl и смесь перемешивают при кипении 2 ч. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают, растворяют в воде при нагревании и высаживают продукт **10** раствором NaHCO₃. Получают 1.4 г сырого амина, который очищают переосаждением. Выход чистого продукта **10** 1.1 г (61.1%). Т. пл. 190 °С (разл). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1690 (C=O), 3400 (NH). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 278(4.00), 285(4.22), 299(4.54), 325(4.58), 335(3.90). Найдено, %: С 62.00; Н 4.25; N 10.13. C₁₄H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: С 61.76; Н 4.41; N 10.29.

Работа выполнена по гранту № G-865, ISTC (МНТЦ), за что авторы приносят свою благодарность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Е. Хоштария, М. Л. Кахабришвили, М. И. Сихарулидзе, Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 355 (1985).
2. Т. Е. Хоштария, Т. О. Джаши, Л. Н. Курковская, *ХГС*, 627 (1999).
3. Т. О. Джаши, Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, Н. Т. Мирзиашвили, М. И. Сихарулидзе, *ХГС*, 1419 (1999).
4. Т. Е. Хоштария, Л. Т. Бочоидзе, К. Т. Бацикадзе, *ХГС*, 624 (2004).
5. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1984, ч. 2, с. 190.
6. Е. В. Науменко, Н. К. Попова, в кн. *Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы*, Наука, Сиб. отд-ние, Новосибирск, с. 145 (1975).
7. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1984, ч. 1, с. 112.
8. Т. О. Soine, *J. Pharm. Sci.*, **53**, No. 3, 231 (1964).
9. H. Bayerle, R. Marx, *Biochem. Z.*, **319**, 18 (1948).
10. Z. Prochaska, *Ceskosl. Farm.*, **3**, 221 (1954).
11. C. Schroeder, S. Preis, K. P. Link, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1960).
12. J. K. Sugden, T. O. Yoloye, *Pharm. Acta Helv.*, **53**, No. 3/4, 65 (1978).

*Грузинский технический университет,
Кафедра технологии органических веществ,
Тбилиси 380075
e-mail: t_khoshtaria@yahoo.com*

*Поступило в редакцию 30.10.2002
После доработки 09.10.2004*