

Э. М. Гибадуллина*, Е. А. Чугунова, Е. В. Миронова,
Д. Б. Криволапов, А. Р. Бурилов, Л. М. Юсупова^а, М. А. Пудовик

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
5-НИТРО-4,6-ДИХЛОРБЕНЗОФУРОКСАНА
С АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ
И АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ**

5-Нитро-4,6-дихлорбензофуроксан взаимодействует с ароматическими и гетероциклическими аминами с участием атома хлора в четвёртом положении ароматического кольца, образуя продукты монозамещения. В аналогичной реакции с пиперазином арилированию подвергаются обе аминогруппы, что приводит к получению соединения, содержащего два бензофуроксановых фрагмента.

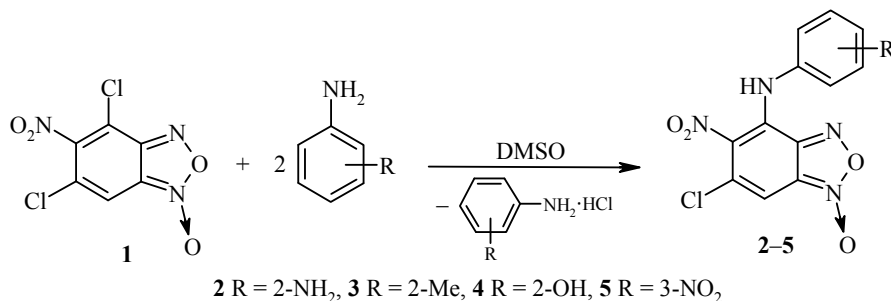
Ключевые слова: бензофуроксан, аминирование, арилирование, ароматическое кольцо, монозамещение.

В последние десятилетия активно изучается биологическая активность производных бензофуроксана. Среди них найдены вещества, обладающие антибактериальным, противогрибковым, антипаразитарным, цитотоксическим и гербицидным действием [1, 2]. Следует отметить, что если незамещённый бензофуроксан проявляет умеренную биологическую активность, то наличие в составе его молекулы функциональных групп (нитро-, метокси- и др.) приводит к резкому возрастанию эффективности действия полученных производных [3]. Ранее при изучении взаимодействия 5,7-динитро-4,6-дихлорбензофуроксана с ароматическими аминами было показано, что в реакции участвуют оба атома хлора, что приводит к образованию продуктов двойного замещения [4, 5]. Изучение акарицидных и бактерицидных свойств полученных соединений выявило зависимость их активности от структуры замещающего ароматического амина [6].

Несомненный интерес в плане биологической активности представляют производные 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана (**1**), среди которых найдены соединения, проявляющие фунгицидную активность [3]. Ранее нами было показано, что реакции 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана (**1**) с алифатическими аминами (метиламин, диметиламин, 2,2-диметоксиэтилметиламин) сопровождаются замещением атома хлора в положении 4 ароматического кольца [7].

В данной работе исследованы реакции фуроксана **1** с ароматическими и гетероциклическими аминами с целью получения новых типов аминированных бензофуроксанов и изучения их свойств. В качестве аминов использовали *o*-аминофенол, *o*-фенилендиамин, *o*-толуидин, *m*-нитроанилин, бензиламин. Варьировались соотношения исходных реагентов и природа растворителя. Несмотря на использование избытка амина, в реакции участвовал только один атом хлора в положении 4 бензольного кольца. В результате были выделены продукты монозамещения **2–5**, строение которых установ-

лено с помощью ИК и ЯМР ^1H спектроскопии, а также РСА (рис. 1, 2). Вследствие взаимодействия фуруксана **1** с бензиламином образовалось соединение **6**. Наиболее высокий выход целевых соединений в описанных реакциях достигнут при использовании в качестве растворителя ДМСО.



Легкость взаимодействия фуруксана **1** с ароматическими аминами зависит от природы заместителей в ароматическом кольце. Если метил-, амино-, гидроксипроизводные при комнатной температуре легко образуют продукты замещения **2–4**, то взаимодействие фуруксана **1** с *m*-нитроанилином требует

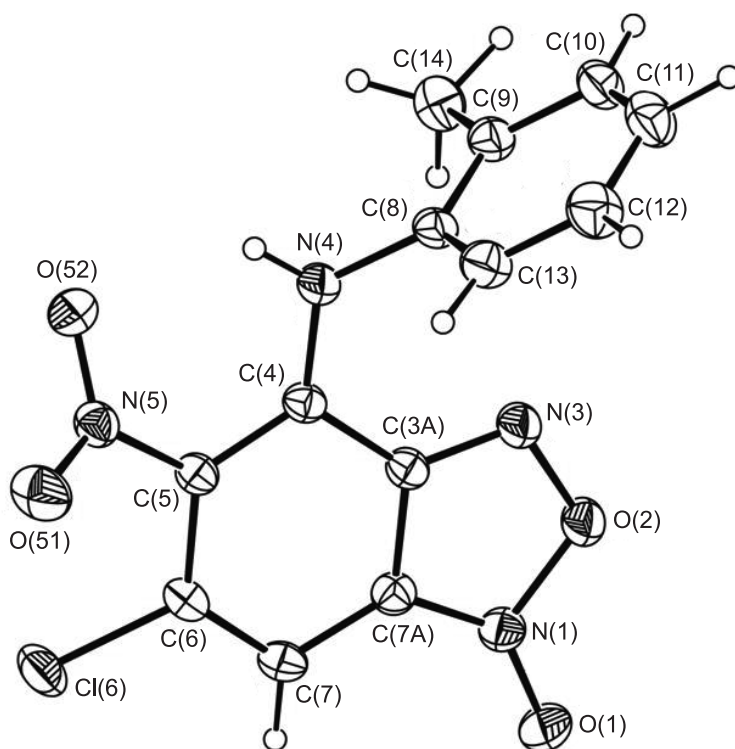


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **3** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

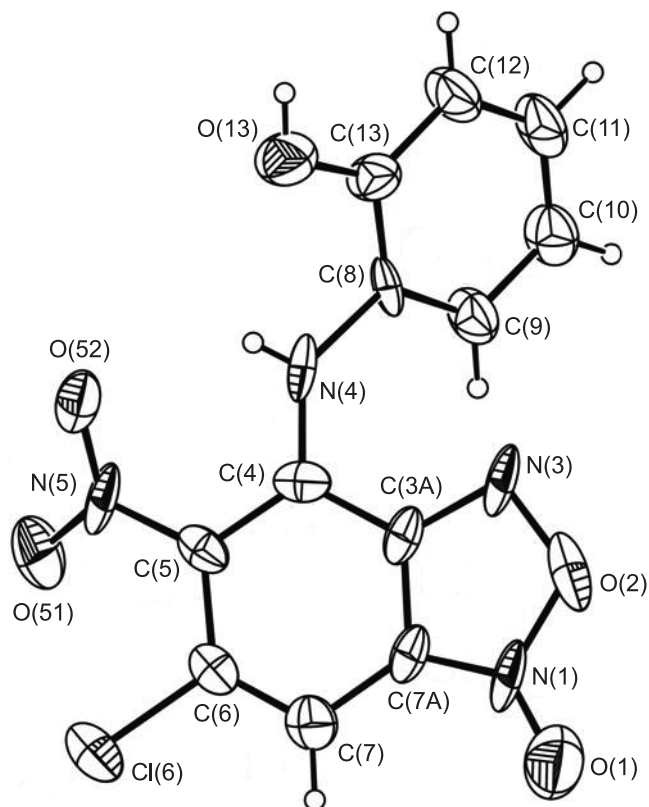
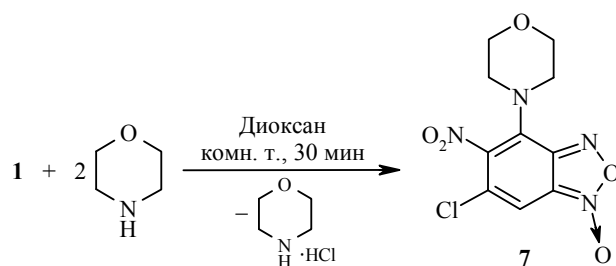


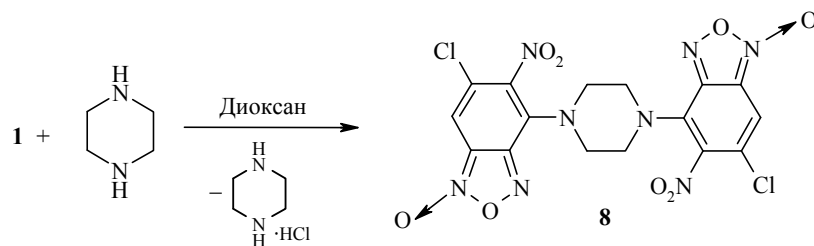
Рис. 2. Молекулярная структура соединения **4** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

длительного нагревания. *o*-, *n*-Нитроанилины, а также 2,4-дихлор- и 2,5-дихлор-анилины в реакцию с фуроксаном **1** не вступают. В реакции фуроксана **1** с *o*-фенилендиамином арилированию подвергается только одна аминогруппа, что, по-видимому, обусловлено стерическими причинами.

Взаимодействие фуроксана **1** с морфолином так же, как и с ароматическими аминами, осуществляется с замещением одного атома хлора в положении 4 ароматического кольца. Строение соединения **7** установлено с помощью РСА (рис. 3).



В отличие от *o*-фенилендиамина в реакции эквимольных количеств фуроксана **1** и пиперазина участвуют обе аминогруппы последнего, что приводит к образованию соединения **8**, строение которого подтверждено данными РСА (рис. 4).



По данным РСА, в асимметрической части элементарной ячейки кристаллов соединений **3**, **4** и **7** содержится по одной независимой молекуле соединения, тогда как молекула соединения **8** в кристалле находится в частном положении – центр симметрии кристалла совпадает с центром пиперазинового цикла. Помимо молекулы самого соединения в состав элементарной ячейки кристалла **8** входит молекула растворителя – диоксана (рис. 4). В молекулах соединений **8** и **7** пиперазиновый и морфолиновый циклы имеют конформацию "кресло".

Следует отметить, что возможность классического межмолекулярного водородного связывания реализуется только в молекуле соединения **4**, где за счёт классической водородной связи типа $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ образуются цепочки вдоль оси $0y$.

В кристаллах соединений **3**, **7**, **8** следует отметить короткие контакты типа $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$, в результате чего бензофураксан **3** образует димеры, соединение **8** – ассоциаты из одной молекулы вещества и двух молекул растворителя, соединение **7** – цепочки вдоль оси $0z$.

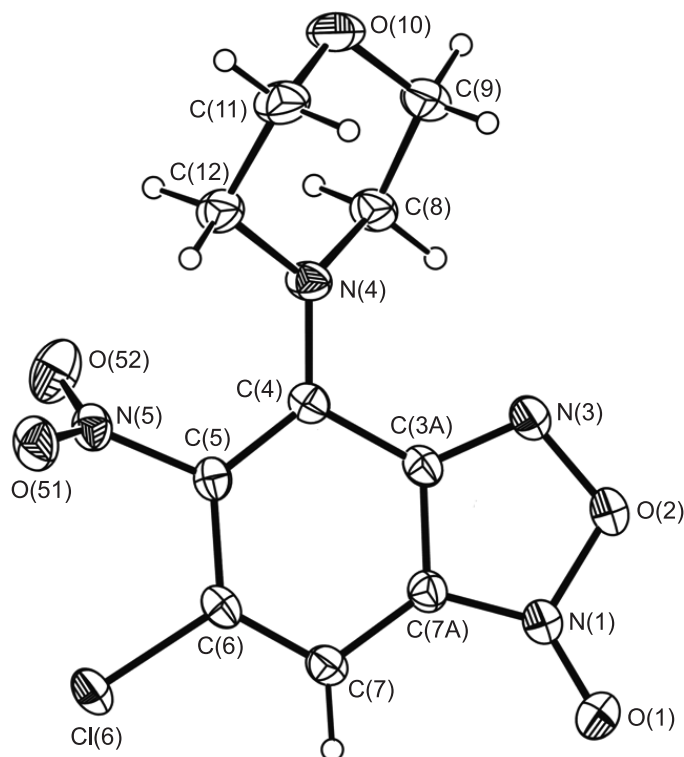


Рис. 3. Молекулярная структура соединения **7** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Кристаллографические параметры и детали уточнения структур соединений 3, 4, 7, 8

Параметр	3	4	7	8
Цвет, габитус	Красные призматические	Красные призматические	Красные призматические	Красные призматические
Брутто-формула	C ₁₃ H ₉ ClN ₄ O ₄	C ₁₂ H ₇ ClN ₄ O ₅	C ₁₀ H ₉ ClN ₄ O ₅	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₈ O ₈
<i>M</i>	320.69	322.67	300.66	689.43
Сингония	Триклинная	Моноклинная	Моноклинная	Триклинная (молекула в частном положении)
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1
Параметры элементарной ячейки				
<i>a</i> , Å	5.2531(5)	29.815(5)	4.9584(8)	8.5434(8)
<i>b</i> , Å	11.374(1)	4.578(5)	28.360(5)	8.6446(8)
<i>c</i> , Å	12.625(1)	21.469(5)	8.868(2)	11.778(1)
α , град.	113.293(1)	–	–	73.417(1)
β , град.	100.156(1)	112.327(5)	103.379(2)	75.234(1)
γ , град.	95.593(1)	–	–	64.229(1)
<i>V</i> , Å ³	670.2(1)	2711(3)	1213.2(3)	742.08(12)
<i>Z</i>	2	8	4	1
$d_{\text{выч}}$, г/см ³	1.589	1.581	1.646	1.543
Коэффициент поглощения, μ_{Mo} , см ⁻¹	3.11	3.13	3.43	2.96
<i>F</i> (000)	328	1312	616	356
Интервал θ , град.	1.98–26.00	2.89–26.00	2.47–27.00	2.67–26.00
<i>R</i> (int)	0.0150	0.2278	0.0198	0.0174
Интервал измерения индексов	$-6 \leq h \leq 6,$ $-14 \leq k \leq 14,$ $-15 \leq l \leq 15$	$-36 \leq h \leq 32,$ $-5 \leq k \leq 5,$ $-26 \leq l \leq 22$	$-6 \leq h \leq 6,$ $-36 \leq k \leq 36,$ $-11 \leq l \leq 10$	$-10 \leq h \leq 10,$ $-10 \leq k \leq 10,$ $-14 \leq l \leq 14$
Всего отражений	6771	6162	9782	9415
Независимых отражений	2605	2553	2643	2913
Отражений с $I > 2\sigma(I)$	2116	721	2284	2465
Окончательные значения факторов расходимости				
<i>R</i>	0.0337	0.1367	0.0346	0.0332
<i>R</i> _w	0.0890	0.2143	0.0874	0.0906
<i>R</i> _{all}	0.0953	0.3405	0.0407	0.0402
<i>R</i> _{w all}	0.0953	0.2812	0.0919	0.0962
Параметр уточнения	1.049	0.986	1.040	1.052
Число уточняемых параметров	235	198	217	208

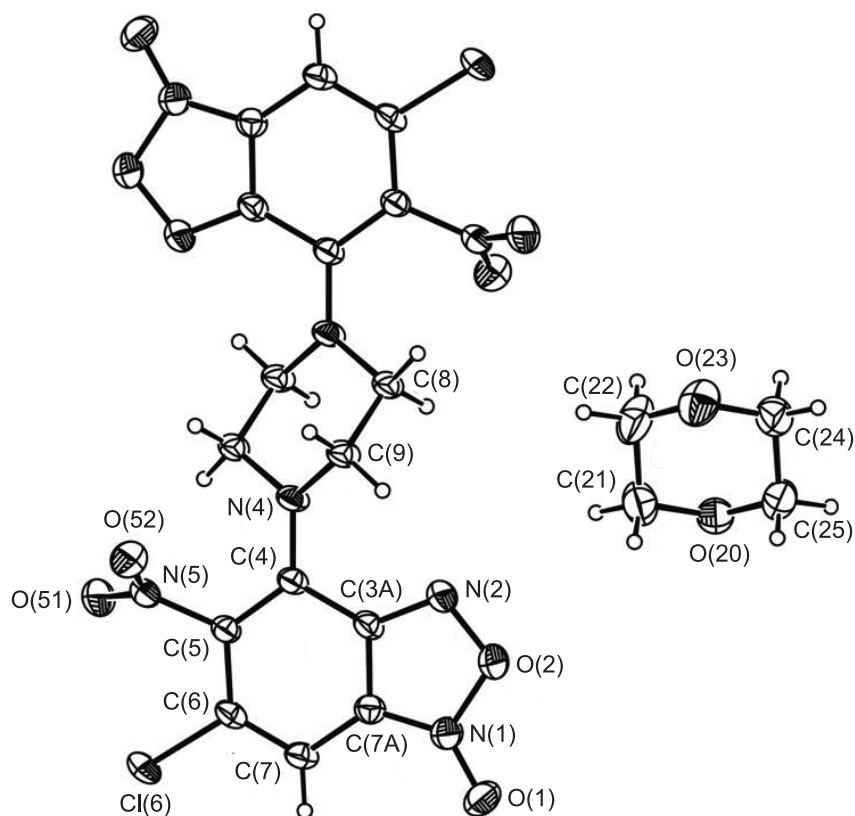


Рис. 4. Молекулярная структура соединения **8** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker. Кристаллические образцы исследованы в виде эмульсии в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker Avance-600 (600 МГц) в ацетоне- d_6 (соединения **2**, **5**) и CDCl_3 (соединения **3**, **4**, **6–8**) внутренний стандарт – остаточные протоны растворителей (7.26 м. д. для CDCl_3 , 2.05 м. д. для ацетона- d_6). Элементный анализ выполнен на приборе Carlo-Erba EA 1108. Температуры плавления полученных соединений определены с помощью нагревательного столика типа Voetius. Исходный 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросан (**1**) синтезирован по методике [7].

4-(2-Аминофениламино)-5-нитро-6-хлор-2,1,3-бензоксадиазол-1-оксид (2). К раствору 0.125 г (0.5 ммоль) 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана (**1**) в 5 мл ДМСО при комнатной температуре при перемешивании добавляют по каплям раствор 0.108 г (1.0 ммоль) *o*-фенилендиамина в 5 мл ДМСО. Реакционную смесь выдерживают в течение 30 мин, выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают в вакууме (40 °С, 0.06 мм рт. ст.) до постоянной массы. Перекристаллизовывают из гексана. Выход 0.110 г (70%). Т. пл. 195–196 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1360 (NO_2 симм.), 1562 (NO_2 асимм.), 1625 (фуросан), 3092 (ArH), 3224, 3227 (NH_2), 3417 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.57 (2H, уш. с, NH_2); 6.60–6.63 (2H, м, H Ar); 6.69–6.71 (2H, м, H Ar); 7.38 (1H, с, H-7); 8.21 (1H, с, NH). Найдено, %: C 44.91; H 2.45; Cl 11.20; N 21.75. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: C 44.81; H 2.51; Cl 11.02; N 21.77.

4-(2-Метилфениламино)-5-нитро-6-хлор-2,1,3-бензоксадиазол-1-оксид (3) получен аналогично соединению **2** из 0.125 г (0.5 ммоль) 5-нитро-4,6-дихлорбензо-

фуроксана (**1**) и 0.107 г (1.0 ммоль) *o*-метиланилина. Выход 0.110 г (70%). Т. пл. 118–119 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1359 (NO_2 симм.), 1561 (NO_2 асимм.), 1612 (фуроксан), 3096 (ArH), 3306 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.10 (3H, с, CH_3); 6.71–6.73 (2H, м, H Ar); 7.05 (1H, с, H-7); 7.21–7.24 (2H, м, H Ar); 8.26 (1H, с, NH). Найдено, %: C 49.01; H 2.78; Cl 11.19; N 17.32. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 48.69; H 2.83; Cl 11.06; N 17.47.

4-(2-Гидроксифениламино)-5-нитро-6-хлор-2,1,3-бензоксадиазол-1-оксид (4) получен аналогично соединению **2** из 0.125 г (0.5 ммоль) 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана (**1**) и 0.109 г (1.0 ммоль) *o*-аминофенола. Выход 0.130 г (79%). Т. пл. 140–141 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1362 (NO_2 , симм.), 1563 (NO_2 асимм.), 1625 (фуроксан), 3096 (ArH), 3400 (NH), 3427 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.32 (1H, с, OH); 6.89 (1H, с, H-7); 6.93 (3H, м, H Ar); 7.22–7.23 (1H, м, H Ar); 8.43 (1H, с, NH). Найдено, %: C 44.69; H 1.95; Cl 11.03; N 17.18. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 44.67; H 2.19; Cl 10.99; N 17.36.

4-(3-Нитрофениламино)-5-нитро-6-хлор-2,1,3-бензоксадиазол-1-оксид (5). К раствору 0.125 г (0.5 ммоль) 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана (**1**) в 5 мл ДМСО при комнатной температуре при перемешивании добавляют по каплям раствор 0.138 г (1.0 ммоль) *m*-нитроанилина в 5 мл ДМСО. Реакционную смесь выдерживают при 70 °С в течение 8 ч, выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают в вакууме (40 °С, 0.06 мм рт. ст.) до постоянной массы. Выход 0.208 г (73%). Т. пл. 159–160 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1331 (NO_2 симм.), 1360 (NO_2 симм.), 1536 (NO_2 асимм.), 1564 (NO_2 асимм.), 1620 (фуроксан), 3087 (ArH), 3312 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.39 (1H, с, H-7); 7.66 (1H, т, $J = 8.1$, H Ar); 7.80 (1H, д, $J = 7.7$, H Ar); 8.08 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 8.22 (1H, с, H Ar); 9.26 (1H, с, NH). Найдено, %: C 40.88; H 1.76; Cl 10.13; N 19.87. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClN}_5\text{O}_6$. Вычислено, %: C 40.99; H 1.72; Cl 10.08; N 19.92.

4-Бензиламино-5-нитро-6-хлор-2,1,3-бензоксадиазол-1-оксид (6). получен аналогично соединению **2** из 0.125 г (0.5 ммоль) 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана (**1**) и 0.107 г (1.0 ммоль) бензиламина. Выход 0.129 г (82%). Т. пл. 149–150 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1362 (NO_2 симм.), 1562 (NO_2 асимм.), 1622 (фуроксан), 3090 (ArH), 3310 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.26 (2H, д, $J = 8.8$, CH_2Ph); 6.71 (1H, с, H-7); 7.34–7.36 (5H, м, H Ph); 8.29 (1H, с, NH). Найдено, %: C 49.08; H 2.99; Cl 11.24; N 17.25. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 48.69; H 2.83; Cl 11.06; N 17.47.

4-Морфолино-5-нитро-6-хлор-2,1,3-бензоксадиазол-1-оксид (7) получен аналогично соединению **2** из 0.125 г (0.5 ммоль) 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана (**1**) и 0.087 г (1.0 ммоль) морфолина. Выход 0.140 г (93%). Т. пл. 169–170 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1365 (NO_2 симм.), 1565 (NO_2 асимм.), 1621 (фуроксан), 3086 (ArH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.83–2.84 (4H, м, CH_2NCH_2); 3.61–3.62 (4H, м, CH_2OCH_2); 7.01 (1H, с, H-7). Найдено, %: C 39.69; H 3.22; Cl 11.87; N 18.48. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 39.95; H 3.02; Cl 11.79; N 18.63.

***N,N'*-Бис[5-нитро-6-хлор-2,1,3-бензоксадиазол-1-оксид-4-ил]пиперазин (8)** получен аналогично соединению **2** из 0.125 г (0.5 ммоль) 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана (**1**) и 0.043 г (0.5 ммоль) пиперазина. Выход 0.090 г (70%). Т. пл. 164–165 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1360 (NO_2 симм.), 1563 (NO_2 асимм.), 1622 (фуроксан), 3099 (ArH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.12 (8H, с, 4CH_2); 6.89 (2H, с, H-7). Найдено, %: C 37.51; H 2.14; Cl 14.02; N 21.70. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_8$. Вычислено, %: C 37.45; H 1.96; Cl 13.82; N 21.83.

Рентгеноструктурные исследования соединений 3, 4, 7, 8 проведены на автоматическом дифрактометре Bruker Smart APEX II CCD: графитовый монохроматор; $\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$; ω -сканирование; температура 293 К. Полуэмпирический учёт поглощения проведён с помощью программы SADABS [8]. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SIR [9] и уточнены в изотропном, а затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-97 [10]. В структурах **3**,

7 координаты атомов водорода выявлены из разностных рядов Фурье и уточнены изотропно. В структурах **4** и **8** атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение по модели "наездник". Все расчёты проведены с помощью программ WinGX и APEX2 [11]. Все рисунки и анализ межмолекулярных взаимодействий выполнены с помощью программы PLATON [12]. Координаты атомов, геометрические параметры структур соединений **3**, **4**, **7**, **8** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 822929, CCDC 822931, CCDC 822930, CCDC 822928 соответственно). Кристаллографические параметры и детали уточнения структур соединений **3**, **4**, **7** и **8** приведены в таблице.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Cerecetto, E. Dias, R. Di Maio, M. González, S. Pacce, P. Saenz, G. Seoane, L. Suescun, A. Mombrú, G. Fernández, M. Lema, J. Villalba, *J. Agric. Food Chem.*, **48**, 2995 (2000).
2. В. Г. Граник, М. Э. Каминка, Н. Б. Григорьев, И. С. Северина, М. А. Калинкина, В. А. Макаров, В. И. Левина, *Хим.-фарм. журн.*, **36**, № 10, 7 (2002).
3. Л. И. Хмельницкий, С. С. Новиков, Т. И. Годовикова, в кн. *Химия фуроксанов: Реакции и применение*, Наука, Москва, 1996, с. 384.
4. Л. В. Спатлова, Л. М. Юсупова, И. Ф. Фаляхов, в кн. *Органический синтез в новом столетии, Материалы всероссийской школы-конференции по органическому синтезу*, Санкт-Петербург, 2002, с. 94.
5. Л. В. Спатлова, Автореф. дис. канд. хим. наук, Казань, 2003.
6. Л. М. Юсупова, И. Ф. Фаляхов, Л. В. Спатлова, Т. В. Гарипов, Т. А. Шиндала Махамад Кхамид, Д. Р. Ишкаев, Пат. РФ 2 255 935; *Бюл. изобрет.*, № 19, 2005.
7. Е. А. Чугунова, Э. М. Касьмова, А. Р. Бурилов, Д. Б. Криволапов, Л. М. Юсупова, М. А. Пудовик, *Журн. общ. химии*, **79**, 1713 (2009).
8. G. M. Sheldrick, *SADABS*, Bruker AXS Inc., Madison, 1997.
9. A. Altomare, G. Casciarano, C. Giacovazzo, D. Viterbo, *Acta Crystallogr. Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A47**, 744 (1991).
10. G. M. Sheldrick, *SHELX-97. Programs for crystal structure analysis (Release 97-2)*, University of Gottingen, 1997, vol. 1, 2.
11. L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **32**, 837 (1999).
12. A. L. Spek, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A46**, C-34 (1990).

Институт органической и физической химии
им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН,
ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Россия
e-mail: elmirak@iopc.ru

Поступило 5.04.2011

^a Казанский национальный исследовательский
технологический университет,
ул. Карла Маркса, 68, Казань 420015, Россия
e-mail: luizamagdanurovna@yandex.ru