

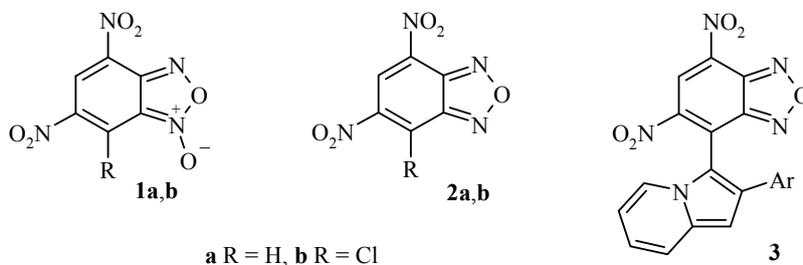
Ю. П. Семенюк¹, А. С. Кочубей¹, П. Г. Морозов^{1*},
О. Н. Буров¹, М. Е. Клецкий¹, С. В. Курбатов¹

РЕАКЦИИ [3+2] ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ К ИНДОЛИЛ- И ПИРРОЛИЛПРОИЗВОДНЫМ ДИНИТРОБЕНЗОФУРАЗАНА

Реакция 5,7-динитро-4-хлорбензофураза с производными индола и пиррола, протекающая по механизму S_NAr-S_EAr , приводит к образованию дигетарилов с внутримолекулярным переносом заряда. Разработан метод аннелирования пиррольного и дигидропиррольного цикла к нитробензофуразановому фрагменту путём присоединения нестабилизированного азометин-илида к связи C=C динитробензофураза. Структура производных нитробензофураза исследована методами РСА, спектроскопии ЯМР и квантово-химических расчётов *ab initio* и методом DFT.

Ключевые слова: азометин-илид, динитробензофуразан, индол, пиррол, [3+2] циклоприсоединение, РСА, суперэлектрофил, *ab initio*, DFT, B3LYP/6-31G**.

4,6-Динитробензофуруксан (**1a**) и 4,6-динитробензофуразан (**2a**) являются суперэлектрофильными [1, 2] гетероароматическими структурами, образующими с N-, O- и S-нуклеофилами высокостабильные анионные [3–5] и биполярные спироциклические σ -комплексы [6–9] мейзенгеймеровского типа, а также внутримолекулярные π -комплексы с контактным переносом заряда [10]. Ранее нами было установлено, что хлорпроизводные **1b** и **2b** в мягких условиях реагируют с π -избыточными азотистыми гетероциклами (пирролами, индолами, индолизинами) с образованием дигетарилов типа **3** (для реакции с индолизинами) [11–13].



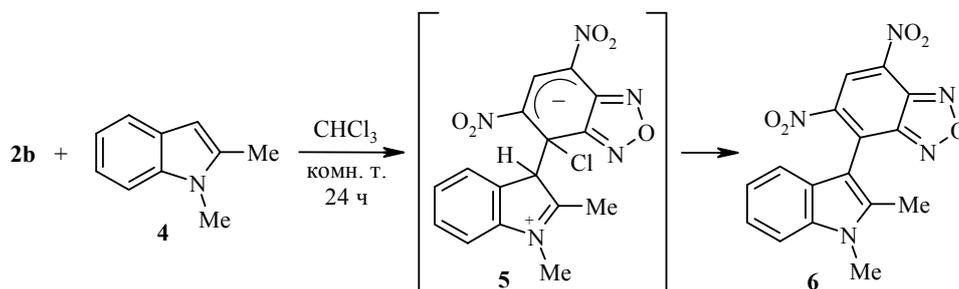
Строение и характерные реакции нейтральных ароматических суперэлектрофилов – нуклеофильное замещение и присоединение, реакции Дильса–Альдера с прямыми и обращёнными электронными требованиями, присоединение по Михаэлю и рециклизации с участием N-оксидного атома кислорода, а также экспериментальные методы количественной оценки электрофильности – обсуждаются в монографии [14], обзорах [15–18] и цитированной там литературе. Анализ этих литературных данных показывает, что реакционная способность производных динитробензофураза остаётся существенно недооценённой и малоизученной по сравнению с производными динитробензофуруксана. На наш взгляд, это связано лишь с трудностями препаративного синтеза как 4,6-динитробензофураза (**2a**), так и его хлорпроизводного **2b**. При этом следует отметить, что отсутствие N-оксидного

атома кислорода позволяет избежать оксидной таутомерии $N_1 \rightleftharpoons N_3$ и перегруппировок типа Боултона–Катрицкого [1], что делает суперэлектрофил **2** более удобным объектом для изучения реакций нуклеофильного замещения и циклоприсоединения.

В данной работе мы сообщаем о синтезе и строении новых производных индола и пиррола, содержащих динитробензофуразановый фрагмент, а также о реакциях [3+2] циклоприсоединения к ним нестабилизированных азотетин-илидов.

Выбор именно индолил- и пирролилпроизводных в качестве диполярофилов мотивируется двумя основными причинами. Во-первых, известно, что обе связи $C=C$ шестичленного цикла нитробензоксадиазолов типа **1a** и **2a** активно вступают в реакции циклоприсоединения [15, 16]. Введение в положение 7 объёмного электронодонорного заместителя резко увеличивает региоселективность циклоприсоединения и направляет атаку азотетин-илида исключительно по связи $C(6)=C(7)$. Во-вторых, нитробензоксадиазолы часто находят применение в качестве потенциальных лекарственных веществ – экзогенных источников оксида азота (NO). Наличие в молекулах нитробензоксадиазолов дополнительных фармакофорных индольных или пиррольных фрагментов увеличивает, таким образом, их потенциал для решения задач медицинской химии.

При взаимодействии эквивалентных количеств 5,7-динитро-4-хлорбензофуразана (**2b**) и 1,2-диметилиндола (**4**) в хлороформе при комнатной температуре с высоким выходом образуется окрашенный в интенсивный синий цвет дигетарил **6**.

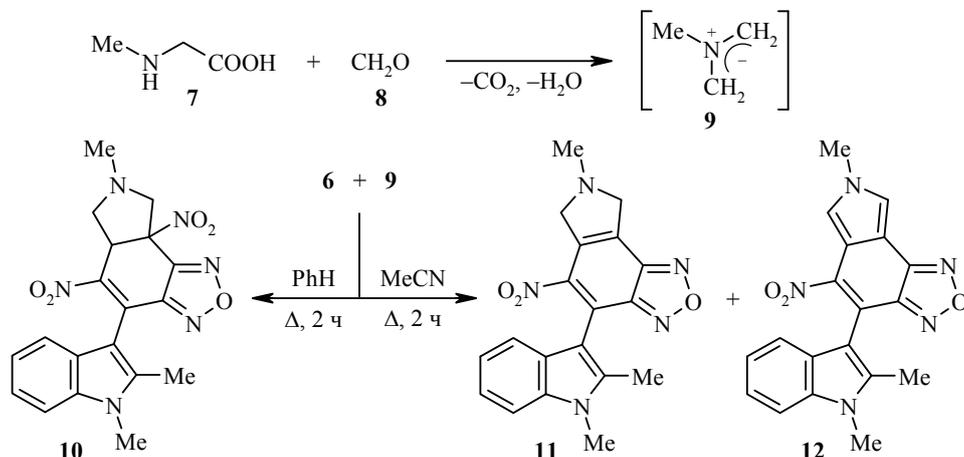


Формирование новой углерод–углеродной связи происходит в результате реакции S_NAr-S_EAr , интермедиатом которой является биполярный σ -комплекс Мейзенгеймера–Уэланда **5**. Механизм аналогичной реакции электрофила **1b** с *N*-метилиндолом ранее был установлен нами с помощью кинетических исследований, в том числе с участием дейтерированных производных индола [11]. Дополнительным аргументом может служить препаративное выделение σ -комплекса, соответствующего структуре **5**, который получен при взаимодействии электрофила **1a** и 1,3,5-трис(пиперидин-1-ил)бензола [19].

Мы ввели дигетарил **6** во взаимодействие с образующимся *in situ* из саркозина (**7**) и формальдегида (**8**) нестабилизированным азотетин-илидом **9**.

Результаты реакции зависят от применяемого растворителя. При нагревании в бензоле смеси дигетарила **6**, саркозина (**7**) и параформа с выходом 94% образуется продукт циклоприсоединения **10**. При замене бензола на $MeCN$, вероятно, также образующийся сначала циклоаддукт **10** претерпевает в ходе реакции элиминирование HNO_2 с образованием дигидропиррола **11**, а затем окислительную ароматизацию, приводящую к пирролу **12**. Реакционная

смесь была разделена методом колоночной хроматографии, выход продуктов **11** и **12** составил 29 и 5% соответственно. Важно отметить, что в спектре ЯМР ^1H циклоаддукта **10** наблюдаются две группы сигналов, близких по химическим сдвигам и практически идентичных по параметрам спин-спинового взаимодействия, в соотношении 3:2.



Для выявления вероятных причин образования двух стереоизомеров мы провели PCA дигетарила **6**, а также квантово-химические расчёты его геометрических параметров в рамках теории функционала плотности (DFT). Общий вид соединения **6** представлен на рис. 1, а его основные геометрические характеристики в табл. 1.

Вследствие стерических затруднений молекула соединения **6** не может принять планарную форму – диэдральный угол между плоскостями индольного и фуразанового фрагментов по данным расчётов методом DFT составляет 46° (по данным PCA также 46°), что может привести к возникновению атропо-

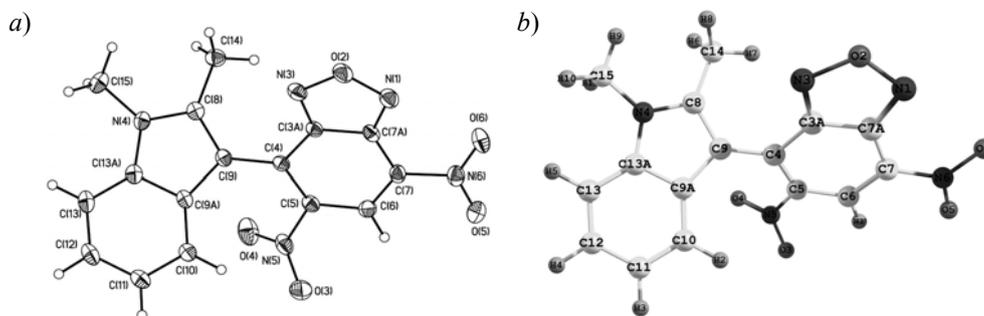


Рис. 1. Общий вид соединения **6** а) по данным PCA в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью и б) по данным квантово-химических расчётов методом DFT в базе B3LYP/6-31G** с учётом эффектов сольватации MeCN

Таблица 1

Основные межатомные расстояния (Å) в молекуле соединения **6** по данным PCA и квантово-химических расчётов в MeCN

Связь	PCA	B3LYP/6-31G**	Связь	PCA	B3LYP/6-31G**
C(7)–N(6)	1.457	1.445	C(4)–C(9)	1.444	1.440
C(5)–N(5)	1.465	1.468	O(3)–C(6)	2.738	2.697
C(6)–C(7)	1.355	1.370	N(1)–O(2)	1.392	1.379
C(4)–C(5)	1.382	1.404	O(2)–N(3)	1.371	1.355

изомерии. Нитрогруппа в положении 5 вынужденно развёрнута, по данным расчётов в ацетонитриле, на угол в 32° относительно плоскости фуразанового цикла (43° по данным РСА). Таким образом, расстояние между атомом кислорода нитрогруппы O(3) и атомом углерода C(6) составляет 2.70 \AA (2.74 \AA по данным РСА), а расстояние между другим атомом кислорода нитрогруппы – O(4) – и атомом C(6) составляет 3.48 \AA (3.43 \AA по данным РСА).

Реакции полярного циклоприсоединения к асимметричной кратной связи являются процессами концертными, но асинхронными и начинаются с атаки нуклеофильным атомом углерода наиболее электрофильного атома углерода C(6) [17, 18]. Это означает, что различная стерическая доступность атома углерода C(6) для его атаки азометин-илидом с разных сторон плоскости бензофуразанового цикла может влиять как на скорость циклоприсоединения, так и на стабильность образующихся изомерных циклоаддуктов. Канал реакции, в котором атом кислорода расположен дальше от атома C(6) и, следовательно, меньше препятствует приближению азометин-илида, предпочтительнее, чем альтернативная атака с другой стороны плоскости бензофуразана. Иными словами, сближение азометин-илида с диастереофасной плоскостью бензофуразанового цикла (сверху или снизу) перестаёт быть равновероятным и приводит, таким образом, к наблюдаемому соотношению стереоизомеров **10a** и **10b**.

В пользу этого предположения свидетельствуют также данные газофазных квантово-химических расчетов *ab initio* стереоизомерных циклоаддуктов **10a,b** в базисе 6-31G**. Так, при атаке со стороны ближе расположенного атома кислорода O(3) образуется продукт **10b**, на 2.0 ккал/моль менее стабильный, чем продукт **10a**, образующийся при атаке со стороны дальше расположенного атома кислорода O(4). На рис. 2 приведено рассчитанное строение стереоизомерных продуктов циклоприсоединения.

О некопланарном расположении плоскостей бензофуразанового и индольного фрагментов свидетельствует также магнитная неэквивалентность геминальных протонов дигидропиррольного цикла соединения **11**. В спектре ЯМР ^1H каждая пара метиленовых протонов проявляет себя как диастереотопная метка,

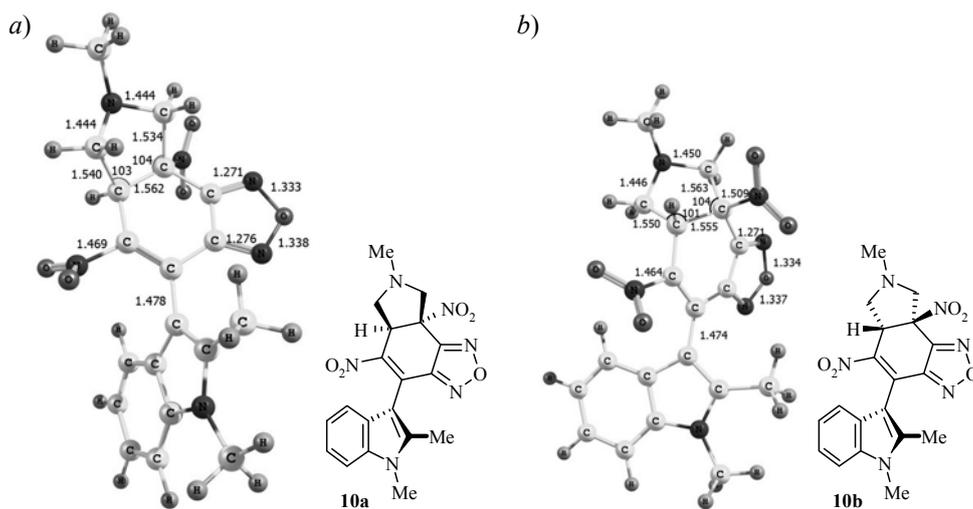
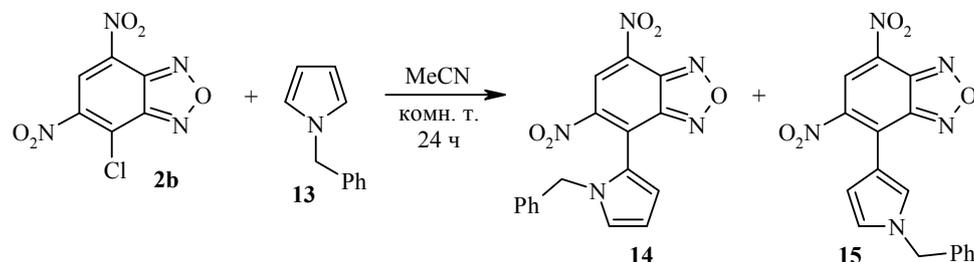


Рис. 2. Структуры стереоизомерных циклоаддуктов а) **10a** и б) **10b**, по данным газофазных *ab initio* расчётов в базисе 6-31G**. Межатомные расстояния указаны в ангстремах, валентные углы в градусах

являющаяся индикатором хиральности молекулы. Поскольку в результате элиминирования HNO_2 молекула циклоаддукта лишилась стереогенного углеродного центра, хиральность может быть обусловлена торсионным разворотом двух фрагментов молекулы **11** по связи C(4)–C(9).

В реакции динитрохлорбензофуразана **2b** с *N*-бензилпирролом (**13**) в MeCN при комнатной температуре образуются α - и β -пирролилпроизводные **14** и **15**.



Методом колоночной хроматографии был препаративно выделен и охарактеризован каждый из региоизомеров: фиолетовые ромбические кристаллы соединения **14** (выход 67%) и оранжевые игольчатые кристаллы соединения **15** (выход 11%). Известно, что все протоны пиррольного цикла являются спиново-связанными, при этом константы спин-спиновой взаимодействия лежат в весьма узком интервале абсолютных значений (1.3–3.5 Гц) [20], что затрудняет надёжное отнесение сигналов изомеров **14** и **15** в спектрах ЯМР ^1H . Отнесение региоизомеров было сделано на основании экспериментов NOESY по наличию/отсутствию соответствующих корреляций метиленовых протонов бензильного заместителя с α -протонами пиррольного цикла. На рис. 3 показано строение минорного продукта реакции, окончательно доказанное методом PCA.

Молекула соединения **15** является практически плоской, диэдральный угол между плоскостями пиррольного и бензофуразанового фрагмента составляет 3.6° . Длины основных связей представлены в табл. 2. На наш взгляд, они демонстрируют определенный вклад резонансной структуры с внутримолекулярным переносом заряда, изображённой на рис. 3, в распределение электронной плотности. В динитробензофуразановом фрагменте связь N(6)–C(7) короче связи N(5)–C(5). В пиррольном цикле так же закономерно укорочены связи C(10)–C(11) и N(4)–C(8) по сравнению со связями C(8)–C(9) и N(4)–C(11). Связь C(4)–C(9), соединяющая два гетарильных фрагмента, короче,

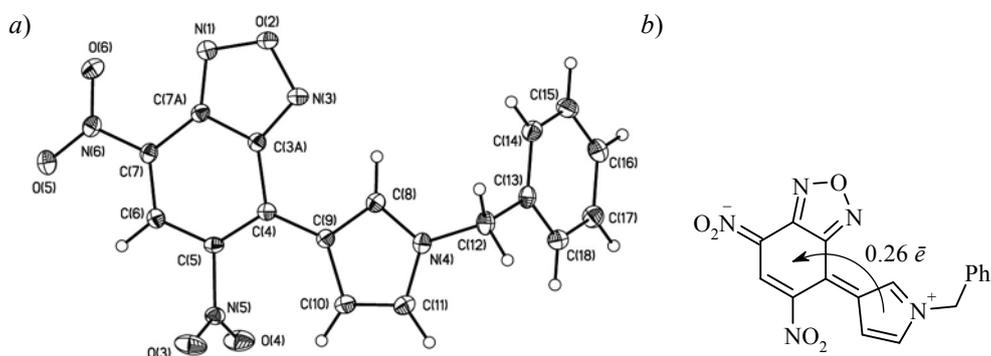


Рис. 3. а) Общий вид соединения **15** по данным PCA в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью и б) схема переноса заряда по данным расчётов методом DFT в базе B3LYP/6-31G**

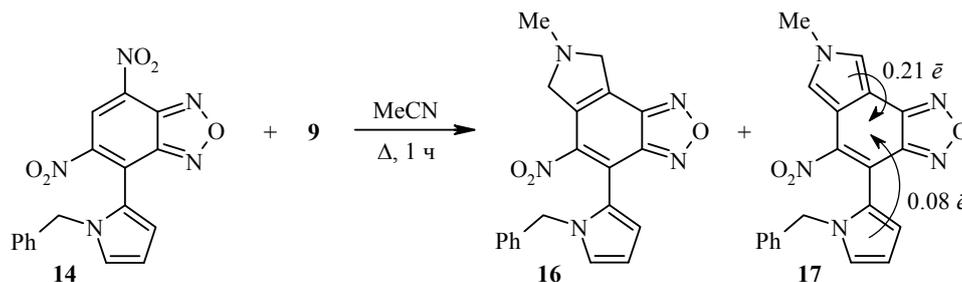
Длины связей в молекуле соединения **15** по данным РСА

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
N(6)–C(7)	1.4509	N(5)–C(5)	1.4779
C(10)–C(11)	1.3638	C(8)–C(9)	1.3980
N(4)–C(8)	1.3477	N(4)–C(11)	1.3721
C(4)–C(9)	1.4431	C(5)–C(6)	1.4155

чем стандартная (1.50 Å) [21] связь C(Ar)–C(Ar). Связь C(5)–C(6) несколько укорочена, так же, как и в биполярном спироциклическом σ -комплексе на основе динитробензофуразана (1.390 Å) [9], по сравнению с аналогичной связью в динитробензофуроксане **1a** (1.44 Å) [22].

В соответствии с квантово-химическими расчётами методом DFT, перенос заряда между донорным и акцепторным фрагментом молекулы **15** составляет 0.26 e^- .

Мы ввели мажорный изомер **14** в реакцию циклоприсоединения с азометинилидом **9**. Так же, как и для производного индола **6**, в реакции образуются два продукта циклоприсоединения **16** и **17** с выходами 30 и 3% соответственно. Циклоаддукт, сохраняющий нитрогруппу (аналогично производному индола **10**), не удалось выделить даже при проведении реакции в бензоле.



Строение дигидропиррола **16** по данным РСА приведено на рис. 4. В отличие от производного **15**, пиррольный и бензофуразановый фрагмент дигидропиррола **16** не лежат в одной плоскости, диэдральный угол между ними составляет 46°. Нитрогруппа также развёрнута относительно плоскости шестичленного цикла на угол 65°.

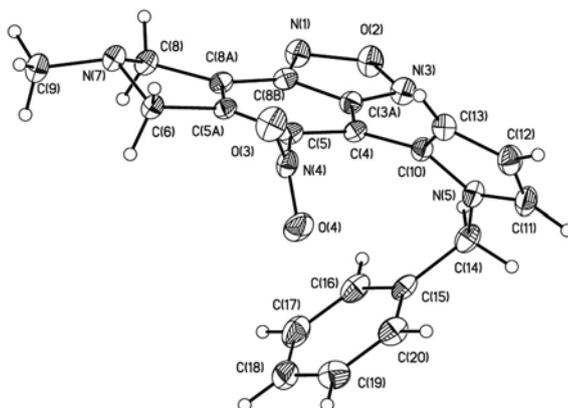


Рис. 4. Общий вид соединения **16** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

В то же время, продукт полной ароматизации **17** содержит два π -избыточных пиррольных цикла и один π -дефицитный нитробензофуразановый фрагмент и может рассматриваться как триада донор–акцептор–донор (D–A–D). С помощью квантово-химических расчётов методом DFT мы изучили степень переноса заряда от аннелированного и σ -связанного пиррольного цикла на нитробензофуразановый фрагмент молекулы **17**. Оказалось, что *N*-бензилпиррольный фрагмент в меньшей степени является донором электронной плотности (0.08 \bar{e}), по сравнению с аннелированным *N*-метилпиррольным фрагментом (0.21 \bar{e}).

Таким образом, разработанный нами метод синтеза *C*-замещённых производных динитробензофуразана в сочетании с реакциями [3+2] циклоприсоединения позволяет получать новые гетероциклические системы, содержащие π -избыточные и π -дефицитные фрагменты, представляющие интерес для медицинской химии [23] в качестве экзогенных доноров оксида азота (NO) – уникального регулятора множества физиологических и патологических процессов в организме человека. Наиболее вероятным источником NO, на наш взгляд, может являться полученный нами 4-(1,2-диметил-1*H*-индол-3-ил)-7-метил-5,8а-динитро-6,7,8,8а-тетрагидро-5а*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]-изоиндол, обладающий низкой стабильностью в растворах и склонный к самопроизвольному элиминированию молекулы HNO₂, являющейся прекурсором оксида азота. Варьируя π -избыточные фрагменты молекул аналогов этого соединения, можно направленно менять её пространственное строение, тем самым делая её более или менее комплементарной сайтам связывания важнейших биомолекул (ферменты, мембранные рецепторы, ионные каналы).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-250 (250 МГц) в ацетоне-*d*₆ (соединение **6**) и в CDCl₃ (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электрораспылением. Измерения выполнены на положительных ионах (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканирования масс 50–3000 Да. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе ПТП. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck Silicagel 60 (70–230 мкм). 5,7-Динитро-4-хлорбензофуразан (**2b**) синтезирован по методу [24].

4-(1,2-Диметил-1*H*-индол-3-ил)-5,7-динитро-2,1,3-бензоксадиазол (6). К раствору 100 мг (0.41 ммоль) 5,7-динитро-4-хлорбензофуразана (**2b**) в 4 мл CHCl₃ добавляют 60 мг (0.41 ммоль) 1,2-диметилиндола (**4**), после чего реакционную смесь выдерживают в тёмном месте при комнатной температуре в течение 1 сут. Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент CHCl₃). Выход 101 мг (70%), темносиние кристаллы, т. пл. 244–246 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.53 (3H, с, 2'-CH₃); 3.93 (3H, с, 1'-CH₃); 7.12 (1H, д, д, *J* = 7.0, *J* = 7.7, H-5'); 7.22–7.32 (2H, м, H-4',6'); 7.56 (1H, д, *J* = 8.0, H-7'); 9.16 (1H, с, H-6). Найдено, *m/z*: 354.0832 [M+H]⁺. C₁₆H₁₂N₅O₅. Вычислено, *m/z*: 354.0833.

Синтез 4-(1,2-диметил-1*H*-индол-3-ил)-7-метил-5,8а-динитро-6,7,8,8а-тетрагидро-5а*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]изоиндола (10), 4-(1,2-диметил-1*H*-индол-3-ил)-7-метил-5-нитро-7,8-дигидро-6*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]изоиндола (11) и 4-(1,2-диметил-1*H*-индол-3-ил)-7-метил-5-нитро-7*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]изоиндола (12) (общая методика). К суспензии 126 мг (1.42 ммоль) тонкоизмельчённого саркозина (**7**) и 51 мг (1.70 ммоль) параформа в 4 мл абс. PhH (для соединения **10**) или абс. MeCN (для соединений **11** и **12**) добавляют 100 мг (0.28 ммоль) соединения **6**. Реакционную

смесь кипятят до полного обесцвечивания в течение 2 ч, затем раствор охлаждают, отфильтровывают, фильтрат упаривают и остаток очищают колоночной хроматографией (элюент CHCl_3).

Соединение 10. Смесь диастереомеров **10a** и **10b** в соотношении 3:2. Выход 108 мг (94%), коричневые кристаллы, т. пл. 164–166 °С. Найдено, m/z : 411.1406 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 411.1411.

Диастереомер 10a. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.32 (3H, с, 2'- CH_3); 2.44 (3H, с, 7- CH_3); 2.93 (1H, д, д, $J = 7.6$, $J = 9.7$) и 3.65 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 9.7$, 6- CH_2); 3.51 (1H, д, $J = 10.7$) и 4.06 (1H, д, $J = 10.7$, 8- CH_2); 3.71 (3H, с, 1'- CH_3); 4.60 (1H, д, д, $J = 7.6$, $J = 8.5$, 5a-CH); 7.05–7.25 (3H, м, H-4',5',6'); 7.30 (1H, д, $J = 3.7$, H-7').

Диастереомер 10b. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.33 (3H, с, 2'- CH_3); 2.42 (3H, с, 7- CH_3); 2.80 (1H, д, д, $J = 7.5$, $J = 9.6$) и 3.55 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 9.6$, 6- CH_2); 3.43 (1H, д, $J = 10.8$) и 4.07 (1H, д, $J = 10.8$, 8- CH_2); 3.70 (3H, с, 1'- CH_3); 4.75 (1H, д, д, $J = 7.5$, $J = 8.4$, 5a-CH); 7.05–7.25 (3H, м, H-4',5',6'); 7.33 (1H, д, $J = 3.8$, H-7').

Соединение 11. Выход 29 мг (29%), фиолетовые кристаллы, т. пл. 208–210 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.35 (3H, с, 2'- CH_3); 2.69 (3H, с, 7- CH_3); 3.76 (3H, с, 1'- CH_3); 4.15 (1H, д, д, д, $J = 3.8$, $J = 3.8$, $J = 15.2$) и 4.22 (1H, д, д, д, $J = 3.8$, $J = 3.8$, $J = 15.2$, 8- CH_2); 4.36 (1H, д, д, д, $J = 3.8$, $J = 3.8$, $J = 14.9$) и 4.47 (1H, д, д, д, $J = 3.8$, $J = 3.8$, $J = 14.9$, 6- CH_2); 7.08 (1H, д, д, $J = 6.8$, $J = 8.0$, H-5'); 7.13–7.25 (2H, м, H-4',6'); 7.33 (1H, д, $J = 8.2$, H-7'). Найдено, m/z : 364.1404 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 364.1404.

Соединение 12. Выход 5 мг (5%), коричневые кристаллы, т. пл. 242–244 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.35 (3H, с, 2'- CH_3); 3.74 (3H, с, 1'- CH_3); 3.97 (3H, с, 7- CH_3); 7.06 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 7.9$, H-5'); 7.12–7.27 (3H, м, H-8,4',6'); 7.31 (1H, д, $J = 8.1$, H-7'); 7.64 (1H, д, $J = 2.0$, H-6). Найдено, m/z : 400.0811 $[\text{M}+\text{K}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{KN}_5\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 400.0806.

Синтез 4-(1-бензил-1H-пиррол-2-ил)-5,7-динитро-2,1,3-бензоксадиазола (14) и 4-(1-бензил-1H-пиррол-3-ил)-5,7-динитро-2,1,3-бензоксадиазола (15) (общая методика). К раствору 100 мг (0.41 ммоль) 5,7-динитро-4-хлорбензофуразана (**2b**) в 4 мл абс. MeCN добавляют 128 мг (0.82 ммоль) *N*-бензилпиррола (**13**). Реакционную смесь выдерживают в тёмном месте в течение 1 сут, раствор упаривают, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир – EtOAc, 5:1).

Соединение 14. Выход 100 мг (67%), фиолетовые кристаллы, т. пл. 120–122 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.08 (2H, с, CH_2); 6.45 (1H, д, д, $J = 2.7$, $J = 4.0$, H-4'); 6.73–6.83 (2H, м, H-2,6 Ph); 6.85 (1H, д, д, $J = 1.6$, $J = 4.0$, H-3'); 7.08–7.15 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.16 (1H, д, д, $J = 1.6$, $J = 2.7$, H-5'); 8.78 (1H, с, H-6). Найдено, m/z : 366.0830 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 366.0833.

Соединение 15. Выход 16 мг (11%), оранжевые кристаллы, т. пл. 148–150 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.16 (2H, с, CH_2); 6.62 (1H, д, д, $J = 1.9$, $J = 3.2$, H-4'); 6.79 (1H, д, д, $J = 2.2$, $J = 3.2$, H-5'); 7.16–7.24 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.32–7.43 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.98 (1H, д, д, $J = 1.9$, $J = 2.2$, H-2'); 8.58 (1H, с, H-6). Найдено, m/z : 366.0832 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 366.0833.

Синтез 4-(1-бензил-1H-пиррол-2-ил)-7-метил-5-нитро-7,8-дигидро-6H-[1,2,5]-оксадиазоло[3,4-*e*]изоиндола (16) и 4-(1-бензил-1H-пиррол-2-ил)-7-метил-5-нитро-7H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]изоиндола (17) (общая методика). К суспензии 126 мг (1.42 ммоль) тонкоизмельчённого саркозина (**7**) и 51 мг (1.70 ммоль) параформа в 7 мл абс. MeCN добавляют 102 мг (0.28 ммоль) соединения **14**. Реакционную смесь кипятят до полного обесцвечивания в течение 1 ч, затем раствор охлаждают, осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент CHCl_3 –EtOAc, 5:1), собирая фракции с $R_f = 0.9$ (соединение **17**) и с $R_f = 0.2$ (соединение **16**).

Соединение 16. Выход 30 мг (30%), оранжевые кристаллы, т. пл. 150–152 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.65 (3H, с, 7- CH_3); 4.06 (2H, т, $J = 3.7$, 8- CH_2); 4.36 (2H, т, $J = 3.7$, 6- CH_2); 5.08 (2H, с, CH_2Ph); 6.32 (1H, д, д, $J = 2.8$, $J = 3.8$, H-4'); 6.46

(1H, д. д, $J = 1.7, J = 3.8$, Н-3'); 6.83–6.96 (3H, м, Н-5', Н-2,6 Ph); 7.12–7.24 (3H, м, Н-3,4,5 Ph). Найдено, m/z : 398.1217 $[M+Na]^+$. $C_{20}H_{17}N_5NaO_3$. Вычислено, m/z : 398.1224.

Соединение 17. Выход 3 мг (3%), коричневые кристаллы, т. пл. 240–244 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.94 (3H, с, 7-CH₃); 5.02 (2H, с, CH₂); 6.26 (1H, д. д, $J = 2.7, J = 3.6$, Н-4'); 6.36 (1H, д. д, $J = 1.8, J = 3.6$, Н-3'); 6.80 (1H, д. д, $J = 1.8, J = 2.7$, Н-5'); 6.95–7.04 (2H, м, Н-2,6 Ph); 7.12–7.19 (4H, м, Н-8, Н-3,4,5 Ph); 7.58 (1H, д, $J = 2.0$, Н-6). Найдено, m/z : 412.0803 $[M+K]^+$. $C_{20}H_{15}KN_5O_3$. Вычислено, m/z : 412.0806.

Рентгеноструктурное исследование соединений 6, 15, 16. Монокристаллы соединения **6**, полученные кристаллизацией из хлороформа ($C_{16}H_{11}N_5O_5$, M 353.30), моноклинные, пространственная группа $P2_1/c$, при 120 К: a 9.8327(8), b 7.0505(6), c 22.2720(18) Å; β 101.3423(14)°; V 1513.9(2) Å³; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.550 г·см⁻³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 1.19 см⁻¹; $F(000)$ 728. Интенсивности 17059 отражений определены на дифрактометре Bruker SMART APEX2 (MoK α -излучение, λ 0.71073 Å, ω -сканирование, $2\theta < 58^\circ$), 4037 независимых отражений (R_{int} 0.0211) использованы в дальнейшем уточнении. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении по модели "наездник". Окончательные значения факторов расходимости для соединения **6**: wR_2 0.1152 и GOF 1.084 для всех независимых отражений (R_1 0.0445 рассчитаны по F для 3508 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$). Все расчёты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [25].

Монокристаллы соединения **15**, полученные кристаллизацией из смеси EtOAc – петролейный эфир (т. кип. 40–70 °С), 1:5 ($C_{17}H_{11}N_5O_5$, M 365.31), моноклинные, пространственная группа $C2/c$, при 120 К: a 30.905(2), b 4.7648(3), c 24.6937(16) Å; β 122.0190(10)°; V 3083.1(3) Å³; Z 8; $d_{\text{выч}}$ 1.574 г·см⁻³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 1.20 см⁻¹; $F(000)$ 1504. Интенсивности 15007 отражений определены на дифрактометре Bruker SMART APEX2 (MoK α -излучение, λ 0.71073 Å, ω -сканирование, $2\theta < 58^\circ$), 4104 независимых отражений (R_{int} 0.0283) использованы в дальнейшем уточнении. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении по модели "наездник". Окончательные значения факторов расходимости для соединения **15**: wR_2 0.1018 и GOF 1.029 для всех независимых отражений (R_1 0.0383 рассчитаны по F для 3402 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$). Все расчёты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [25].

Монокристаллы соединения **16**, полученные кристаллизацией из смеси EtOAc – петролейный эфир (т. кип. 40–70 °С), 1:5 ($C_{20}H_{17}N_5O_3$, M 375.39), моноклинные, пространственная группа $P2_1/c$, при 120 К: a 16.2477(10), b 8.9979(5), c 12.8559(8) Å; β 109.4650(10)°; V 1772.05(18) Å³; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.407 г·см⁻³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.908 см⁻¹; $F(000)$ 784. Интенсивности 20471 отражений определены на дифрактометре Bruker SMART APEX2 (MoK α -излучение, λ 0.71073 Å, ω -сканирование, $2\theta < 58^\circ$), 4716 независимых отражений (R_{int} 0.0324) использованы в дальнейшем уточнении. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении по модели "наездник". Окончательные значения факторов расходимости для соединения **16**: wR_2 0.1156 и GOF 1.054 для всех независимых отражений (R_1 0.0450 рассчитаны по F для 3763 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$). Все расчёты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [25].

Данные PCA соединений **6, 15** и **16** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1029100, CCDC 1022755 и CCDC 1022778 соответственно).

Квантово-химические расчёты *ab initio* и методом DFT проведены в базисе 6-31G** (программный комплекс Gaussian 03 [26]) по методике, описанной в работе [27].

Исследование строения и свойств производных нитробензофуразана методами квантовой химии и резонансной спектроскопии выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-13-00103).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. И. Хмельницкий, С. С. Новиков, Т. И. Годовикова, *Химия фуроксанов. Реакции и применение*, Наука, Москва, 1996, с. 430.
2. F. Terrier, in *Organic Reactivity: Physical and Biological Aspects*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995, p. 399.
3. F. Terrier, A. P. Chatrousse, Y. Soudais, M. Hlaibi, *J. Org. Chem.*, **49**, 4176 (1984).
4. F. Terrier, M. J. Pouet, J. C. Halle, E. Kizilian, E. Buncel, *J. Phys. Org. Chem.*, **11**, 707 (1998).
5. R. Goumont, E. Kizilian, E. Buncel, F. Terrier, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 1741 (2003).
6. S. V. Kurbatov, Z. N. Budarina, G. S. Vaslyaeva, N. I. Borisenko, A. P. Knyazev, V. I. Minkin, Yu. A. Zhdanov, L. P. Olekhovich, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **46**, 1445 (1997). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 1509 (1997).]
7. V. A. Voronina, A. E. Frumkin, S. V. Kurbatov, A. M. Churakov, O. Yu. Smirnov, L. P. Olekhovich, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **51**, 668 (2002). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 617 (2002).]
8. P. G. Morozov, S. V. Kurbatov, F. M. Dolgushin, M. Yu. Antipin, L. P. Olekhovich, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **53**, 2075 (2004). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 1990 (2004).]
9. A. V. Tkachuk, S. V. Kurbatov, O. N. Burov, M. E. Kletskii, Yu. P. Tavunova, P. G. Morozov, V. A. Voronina, V. I. Minkin, *Russ. J. Org. Chem.*, **49**, 1373 (2013). [*Журн. орган. химии*, **49**, 1388 (2013).]
10. V. I. Minkin, A. V. Tkachuk, M. E. Kletskii, D. V. Steglenko, V. A. Voronina, S. V. Kurbatov, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **62**, 464 (2013). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 464 (2013).]
11. S. Kurbatov, P. Rodriguez-Dafonte, R. Goumont, F. Terrier, *Chem. Commun.*, 2150 (2003).
12. S. Kurbatov, A. Tatarov, V. Minkin, R. Goumont, F. Terrier, *Chem. Commun.*, 4279 (2006).
13. A. Tatarov, S. Kurbatov, G. Borodkin, R. Goumont, F. Terrier, *Tetrahedron*, **66**, 995 (2010).
14. F. Terrier, *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*, Wiley-VCH, 2013, 488 p.
15. E. Buncel, F. Terrier, *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 2285 (2010).
16. F. Terrier, J. M. Dust, E. Buncel, *Tetrahedron*, **68**, 1829 (2012).
17. S. Kurbatov, S. Lakhdar, R. Goumont, F. Terrier, *Org. Prep. Proced. Int.*, **44**, 289 (2012).
18. S. A. Shevelev, A. M. Starosotnikov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 92 (2013). [*Химия гетероцикл. соединений*, 102 (2013).]
19. C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, A. Mazzanti, P. E. Todesco, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 3285 (2005).
20. Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер, *Определение строения органических соединений*, Мир, Москва, 2006, 438 с.
21. Справочник химика, под ред. Б. П. Никольского, Химия, Москва–Ленинград, 1982, т. 1, с. 352.
22. C. K. Prout, O. J. R. Hodder, D. Viterbo, *Acta Crystallogr., Sect. B.: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, **B28**, 1523 (1972).
23. H. Cerecetto, W. Porcal, *Mini Rev. Med. Chem.*, **5**, 57 (2005).
24. Г. П. Шарнин, Ф. С. Левинсон, С. А. Акимова, Р. Х. Хасанов, А. с. СССР 627129; *Бюл. изобрет.*, № 37 (1978).
25. G. M. Sheldrick, SHELXTL, v. 5.10, Structure Determination Software Suit, Bruker AXS, Madison, 1998.

26. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, Revision D.01*, Gaussian, Inc., Wallingford, 2004.
27. D. V. Steglenko, M. E. Kletsky, S. V. Kurbatov, A. V. Tatarov, V. I. Minkin, R. Goumont, F. Terrier, *J. Phys. Org. Chem.*, **22**, 298 (2009).

¹ Южный федеральный университет,
ул. Зорге, 7, Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: mpg@sfnedu.ru

Поступило 31.10.2014