

П. А. Гуревич\*, Л. Ф. Саттарова<sup>а</sup>, А. С. Петровский, Н. А. Фролова,  
Б. П. Струнин, Р. З. Мусин<sup>б</sup>

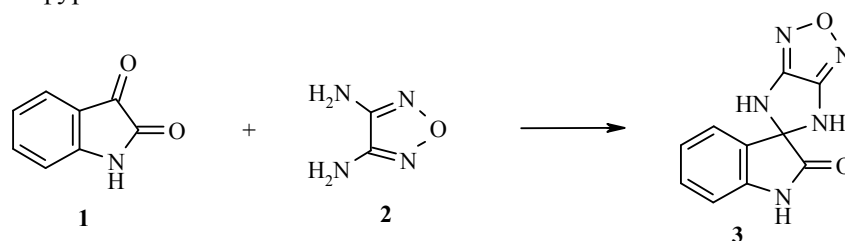
### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ОКСИНДОЛЬНОЙ СИСТЕМЫ С НАТРИЙДИФОРМИЛИМИДОМ

На основе изатина, 3,4-диаминофуразана и натрийдиформилимида синтезированы новые представители функционализированных конденсированных бенз-азолов.

**Ключевые слова:** диаминофуразан, изатин, натрийдиформилимид.

На основе изатина получены многочисленные красители, стимуляторы роста растений, аналитические реагенты, лекарственные средства [1–3]. Фуразановое кольцо входит в состав энергоёмких материалов, полупродуктов органического синтеза, биологически активных соединений [4, 5].

С целью поиска новых биологически активных веществ на основе изатина **1** и 3,4-диаминофуразана **2** в качестве нуклеофильного реагента осуществлён синтез гетероциклов, содержащих одновременно индольный и фуразановый циклы. Взаимодействие соединений **1** и **2** проводят при кипячении в ацетонитриле. При комнатной температуре реакция не идёт, что, вероятно, связано с низкой нуклеофильностью аминогрупп в 3,4-диаминофуразане.



Ход реакции контролировали по исчезновению в ИК спектре полосы валентных колебаний группы C=O в положении 3 изатина и методом ТСХ. В процессе взаимодействия реакционная смесь темнеет. Аналитически чистое соединение **3** получали хроматографированием на колонке и последующей перекристаллизацией из абсолютного этанола. Spiroгетероцикл **3** выделен с выходом 77%.

В ИК спектре соединения **3** имеются полосы валентных колебаний в области 3100 (группа NH фуразана), 3260 (NH амидной группы), 1630 см<sup>-1</sup> (2-C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, кроме сигналов протонов ароматического кольца, характеризуется уширенными синглетами при 9.00 и 10.50 м. д. с соотношением интегральных интенсивностей 2:1, соответствующими фуразановому и индольному протонам групп NH.

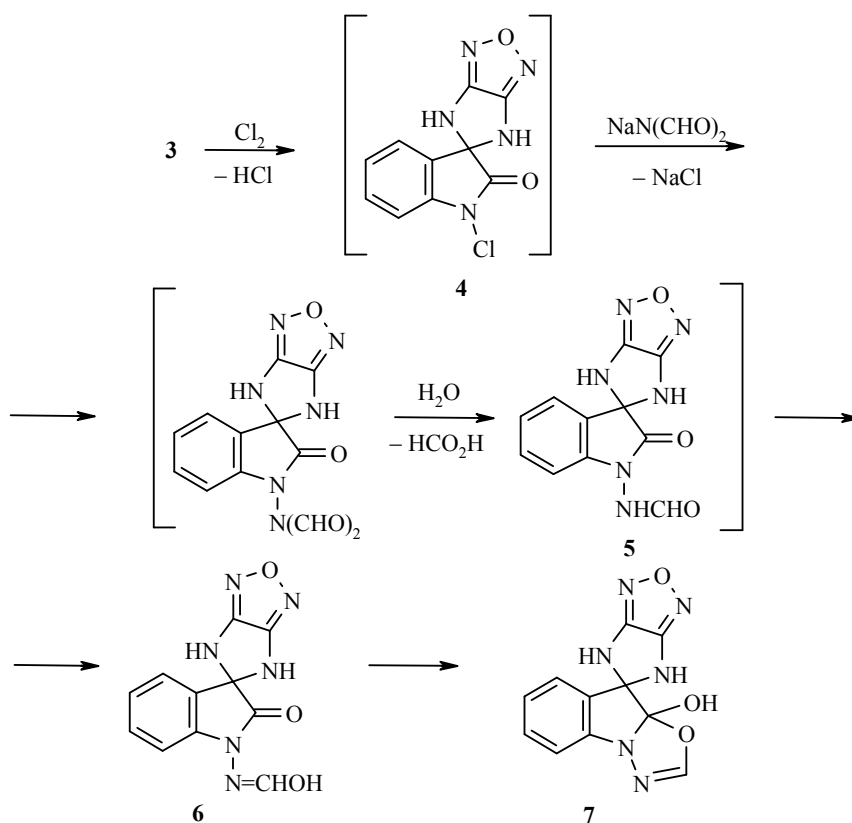
Анализ литературных данных [6–8] показывает, что реакции карбо-

нильных производных, имеющих в  $\alpha$ -положении по отношению к карбонильной группе подвижный протон или подвижный атом галогена, с нуклеофилами анионного характера могут привести к соединениям, первоначально образующимся путём замещения протона или галогена. Кроме того, возможно образование веществ, получаемых из аддуктов первоначального присоединения аниона нуклеофила к карбонильной группе исходных субстратов.

В качестве анионного нуклеофила мы выбрали натриевое производное диформилимида  $\text{NaN}(\text{CHO})_2$ , анион которого может существовать в нескольких резонансных формах.

Промежуточное соединение **4**, полученное при хлорировании спирогетероцикла **3**, реагирует с  $\text{NaN}(\text{CHO})_2$  в диоксане. Взаимодействие сопровождается потемнением реакционной смеси. После удаления диоксана остаток обрабатывают водой, экстрагируют хлороформом и выделяют в виде масла соединение **6**, образующееся, по всей видимости, из интермедиата **5**.

В ИК спектре соединения **6** отсутствуют полосы поглощения в области  $3210\text{--}3260\text{ см}^{-1}$ , характеризующие фрагмент NH индольного цикла. Полосы валентных колебаний групп C=N и OH проявляются в области  $1650$  и  $3330$ , группы 2-C=O регистрируются при  $1620\text{ см}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  синглетный сигнал азометинового протона проявляется при  $8.00$ , протона группы HO – в виде уширенного синглета при  $9.20$  м. д.



В соединении **6** имеются два реакционных центра: нуклеофильный – гидроксильная группа, связанная с метиновым углеродом, и электро-

фильный – карбонильная группа С=О в положении 2 изатинового фрагмента. Взаимное расположение этих групп позволяет осуществить их циклизацию за счёт внутримолекулярного нуклеофильного взаимодействия.

Циклизацию соединения **6** в гетероцикл **7** проводят в кипящем толуоле с добавлением каталитических количеств триэтиламина. Для установления строения соединения **7** был использован метод матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ). В масс-спектре МАЛДИ наблюдаются максимальный пик  $m/z$  273, отвечающий иону  $[M + H]^+$ . В пользу образования гетероцикла **7** свидетельствуют и следующие факты: исчезновение в ИК спектре полос валентных колебаний карбонильной группы при 1620 и гидроксильной группы при 3330; появление новых валентных колебаний при 1150 (СН–О), 3420  $\text{см}^{-1}$  (группа НО, образованная в результате нуклеофильной атаки атома кислорода по электрофильному атому углерода кетогруппы). Следует отметить, что появление полосы поглощения гидроксильной группы при 3420  $\text{см}^{-1}$  связано с образованием внутримолекулярной водородной связи в молекуле соединения **7** между атомом водорода группы Н–Н и неподелённой электронной парой атома кислорода гидроксильной группы. За счёт образования водородной связи одна из групп NH фуразанового цикла регистрируется при 3150, а другая – при 3100  $\text{см}^{-1}$ . В пользу протекания гетероциклизации свидетельствуют и данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . Гидроксильный протон регистрируется в виде обычного синглета при 5.20, в отличие от уширенного синглета (9.20 м. д.) для соединения **6**. Сигнал азометинового протона смещается в сторону слабых полей и проявляется в области 8.25 м. д. Если в соединении **6** протоны групп NH проявляются в области 9.70 в виде уширенного синглета, то в полученном гетероцикле **7** наблюдаются уже два сигнала этих групп: в области 9.80 (свободная группа NH) и в области 10.5 м. д. (группа NH, образующая внутримолекулярную водородную связь). Последний сигнал более уширен.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в таблетках КВг или в вазелиновом масле. ТСХ (пластинки Silufol, растворители бензол–этанол, 1:3, проявитель: смесь 2 г  $\text{KMnO}_4$  + 3 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$  + 97 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на спектрометре Tesla BW-567 (200 МГц) в растворе ацетона- $d_6$ , внутренний стандарт ГМДС ( $\delta$  0.05 м. д.). Масс-спектр МАЛДИ зарегистрирован на времяпролётном масс-спектрометре ULTRAFLEX фирмы Bruker, Германия. Для лазерной десорбции применён импульсный УФ лазер с длиной волны 337 нм. Матрицей служит дигидроксibenзойная кислота. Образец готовят методом "высушенной капли": смесь раствора матрицы в ацетоне (1% мас.) и раствора анализируемого вещества в ацетоне (0.1% мас.) наносят на подложку и высушивают при 30 °С.

**4,6-Дигидроспиро(имидазо[4,5-с][1,2,5]оксадиазол-5,3'-индол)-2'(1'Н)-он (3).** Смесь 2.94 г (0.02 моль) изатина и 2 г (0.02 моль) 3,4-диаминофуразана в 40 мл ацетонитрила кипятят 3 ч. Реакционная смесь темнеет. Растворитель удаляют в вакууме. К остатку добавляют 60 мл  $\text{CHCl}_3$  и пропускают через колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , растворитель упаривают, образовавшийся мелкодисперсный осадок перекристаллизуют из этанола. Выход 3.93 г (77%). Т. пл. 233–235 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1630 (С=О), 3100 (NH), 3260 (NH амид). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.80 (2Н, м,

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.28 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 9.00 (2H, уш. с, NH фуразан); 10.50 (1H, уш. с, NH индол). Найдено, %: N 30.89. C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: N 30.57.

**(2'-Оксо-4,6-дигидроспиро(имидазо[4,5-с][1,2,5]оксадиазол-5,3'-индол)-1'(2'Н)-ил)иминомуравьиная кислота (6).** Через суспензию 4.58 г (0.02 моль) соединения **3** в 50 мл CCl<sub>4</sub> пропускают сухой хлор в течение 20 мин и перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель в вакууме, к остатку добавляют суспензию 1.90 г (0.02 моль) NaN(CHO)<sub>2</sub> в 60 мл диоксана, кипятят 6 ч. Удаляют растворитель в вакууме. Остаток растворяют в 30 мл CHCl<sub>3</sub> и по каплям добавляют 5–7 мл воды, трижды экстрагируют CHCl<sub>3</sub>, раствор сушат MgSO<sub>4</sub> и упаривают растворитель. Соединение **6** выделяют в виде коричневого масла. Выход 3.70 г (68%). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1620 (C=O), 1650 (C=N), 3100 (NH), 3330 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 6.87 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.45 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.00 (1H, с, CH=N); 9.20 (1H, уш. с, OH); 9.70 (2H, уш. с, NH). Найдено, %: N 30.65. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: N 30.88.

**4,6-Дигидроспиро(имидазо[4,5-с][1,2,5]оксадиазол-5,9'-[1,3,4]оксадиазоло[3,2-а]-индол)-9а'-ол (7).** К 2.72 г (0.01 моль) соединения **6** добавляют 20 мл толуола, 0.5 мл триэтиламина и нагревают 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме. К остатку добавляют 30 мл смеси гексан–эфир–этанол, 1:2:1, и на 1 сут оставляют в холодильнике. Выпавшие кристаллы оранжевого цвета отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают. Получают 1.93 г (71%) соединения **7**. Т. пл. 247–249 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1150 (C–OH), 1670 (C=N), 3100 (NH), 3150 (NH), 3420 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 5.20 (1H, с, OH); 6.90 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.20 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.20 (1H, с, CH=N); 9.80 (1H, уш. с, NH); 10.50 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 273 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: N 31.14. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: N 30.88.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер, *Изатин и его производные*, Штиинца, Кишинев, 1977, с. 131.
2. J. D. Edmond, D. Kidd, H. J. Rylance, R. G. Sommerville, *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **27**, 415 (1966).
3. М. Д. Машковский. *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 1996, т. 2, с. 394.
4. А. Б. Шереметев, *Успехи химии*, **68**, 154 (1999).
5. А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, *Успехи химии*, **72**, 93 (2003).
6. P. Margaretha, *Monatsh. Chem.*, **3**, 811 (1970).
7. S. Winstein, E. Grunwald, H. W. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2700 (1951).
8. Т. Темникова, Н. Алмаши, *ЖОХ*, **23**, 1338 (1953).

Казанский государственный технологический университет,  
Казань 420015, Россия

e-mail: petr\_gurevich@mail.ru

<sup>а</sup>ГУП Институт нефтехимпереработки РБ,  
Уфа 450065, Россия

e-mail: sattarovalf@mail.ru

<sup>б</sup>Институт органической и физической химии  
им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН,

Казань 4200088, Россия

e-mail: musin@iopc.knc.ru

Поступило 08.02.2010