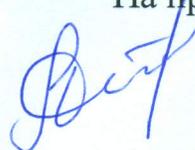


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



СТАРОСОТНИКОВ АЛЕКСЕЙ МИХАЙЛОВИЧ

**НИТРОАРЕНЫ КАК ОСНОВА СОЗДАНИЯ НОВЫХ ТИПОВ
ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ГЕТЕРОСИСТЕМ**

02.00.03 - органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени
доктора химических наук

Научный консультант:
доктор химических наук, профессор
Шевелев Святослав Аркадьевич

Москва – 2016

Автор выражает глубокую благодарность своему учителю – заслуженному деятелю науки РФ, профессору С.А. Шевелеву, а также своим соавторам: к.х.н. М.А. Бахракову, к.х.н. В.М. Виноградову, к.х.н. И.В. Глухову, д.х.н. И.Л. Далингеру, к.х.н. В.В. Качале, к.х.н. М.Е. Клецкому, д.х.н. С.В. Курбатову, к.х.н. С.Ю. Печенкину, д.х.н. Т.С. Пивинной, к.х.н. В.Н. Солкану, к.х.н. И.В. Федянину, к.х.н. Д.В. Хакимову за плодотворное сотрудничество.

Оглавление

Список сокращений	6
Введение	8
Глава 1. Синтезы на основе реакций ароматического нуклеофильного замещения в нитроаренах	15
1.1. Синтез и реакции <i>мета</i> -динитробензогетероциклов.....	18
1.1.1. Синтез 4,6-динитробензо[<i>d</i>]изоксазолов и 4,6-динитроиндазолов на основе ТНТ	18
1.1.2. Взаимодействие 4,6-динитробензо[<i>d</i>]изоксазолов и 4,6-динитроиндазолов с анионными нуклеофилами	22
1.1.3. 4,6-Динитроиндолы в реакциях с анионными нуклеофилами	27
1.1.4. Синтез 5,7-динитрохинолинов и изучение их реакций с анионными нуклеофилами.....	28
1.1.5. О причинах региоселективности замещения нитрогруппы в 4,6-динитробензоазолах и 5,7-динитрохинолинах.....	34
1.2. Синтез полициклических конденсированных гетеросистем с использованием реакций ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы (S_NAr).....	36
1.2.1. Синтез <i>пери</i> -аннелированных полициклических систем на основе реакций нуклеофильного замещения нитрогруппы с последующей циклизацией	37
1.2.2. Синтез <i>пери</i> -аннелированных полициклических систем за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения нитрогруппы.....	39
1.3. Синтез полициклических конденсированных гетеросистем с использованием реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H)	41
1.3.1. Аминирование нитробензогетероциклов в условиях <i>викариозного</i> и окислительного нуклеофильного замещения водорода	41
1.3.2. Синтез <i>ангулярно</i> аннелированных трициклических гетеросистем на основе 6,7-диаминобензогетероциклов.....	45

1.3.3. Синтез бензофуроксанов, аннелированных пятичленными азотсодержащими гетероциклами	48
1.4. Синтез 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с азолами.....	52
1.4.1. Синтез 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, аннелированных пиразольным циклом	52
1.4.2. Синтез 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, аннелированных другими азолами	55
Глава 2. Синтезы на основе реакций циклоприсоединения с участием нитроаренов.....	59
2.1. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитроаренов.....	61
2.1.1. Двойное 1,3-диполярное циклоприсоединение N-метилазометинида к мета-динитропроизводным бензогетероциклов.....	63
2.1.2. [3+2]-Циклоприсоединение N-алкилазометинилов к мононитробензоазолам	66
2.1.3. Реакции нитробензоазолов с мезоионными 1,3-оксазолийолатами-5 (мюнхнонами).....	74
2.1.4. Реакции 5,7-динитрохинолинов с N-алкилазометинидами	77
2.1.5. Синтез нитроизоиндолов на основе реакций полинитробензолов с нестабилизированными N-алкилазометинидами	85
2.1.6. Оценка реакционной способности нитросодержащих бензогетероциклов в реакции с N-метилазометинидом	91
2.2. Реакции [4+2]-циклоприсоединения нитроаренов.....	98
2.2.1. Двойственная реакционная способность 4,6-динитробензо[с]изоксазола в реакциях [4+2]-циклоприсоединения и σ^H -комплексобразования	99
2.2.2. Синтез полициклических гетеросистем на основе реакций [4+2]-циклоприсоединения 5-нитроизоксазола[5,4-е]бензофуроксанов	102
2.2.3. Синтез полициклических гетеросистем на основе реакций [4+2]-циклоприсоединения 5-нитро[1,2,5]тиадиазола[3,4-е]бензофуроксанов	108

2.2.4. Синтез полициклических гетеросистем на основе реакций [4+2]-циклоприсоединения 5-нитрофуроксано[3,4- <i>h</i>]хинолинов.....	112
2.2.5. О механизме реакций [4+2]-циклоприсоединения с участием 5-нитрофуроксано[3,4- <i>h</i>]хинолинов	115
2.2.6. Оценка реакционной способности нитросодержащих бензогетероциклов в реакции с 2,3-диметил-1,3-бутадиеном.....	119
Глава 3. Оценка биологической активности характерных представителей синтезированных соединений.....	126
3.1. Острая токсичность	127
3.2. Антибактериальная и противогрибковая активность <i>in vitro</i>	128
3.3. Антибактериальная активность <i>in vivo</i>	129
3.4. Противовоспалительная активность <i>in vivo</i>	130
3.5. Антиаритмическая активность	131
3.6. ДНК-протекторная активность и способность генерировать NO	132
Экспериментальная часть.....	139
К разделу 1.1.....	140
К разделу 1.2.....	159
К разделу 1.3.....	166
К разделу 1.4.....	181
К разделу 2.1.....	191
К разделу 2.2.....	219
Выводы.....	230
Список литературы.....	233

Список сокращений

- Ac - ацетил
Bn - бензил
Bz - бензоил
DCM - дихлорметан
DMF (ДМФА) – N,N-диметилформаид
DMSO (ДМСО) - диметилсульфоксид
DNBF - 4,6-динитробензофуоксан
DNBZ - 4,6-динитробензофуразан
DNBSe - 4,6-динитробензоселенадиазол
HSQC – **H**eteronuclear **S**ingle **Q**uantum **C**orrelation (**C**oherence) spectroscopy
HMBC – **H**eteronuclear **M**ultiple **B**ond **C**orrelation spectroscopy
N-MP - N-метил-2-пирролидон
NBDF - нитробензодифуоксан
NOESY – **N**uclear **O**verhauser **E**ffect Spectroscop**Y**
ONS - окислительное нуклеофильное замещение водорода
Ph – фенил
Pic – пикрил (2,4,6-тринитрофенил)
Pz - пиразол
 S_N^{Ar} - нуклеофильное ароматическое замещение
 S_N^H - нуклеофильное ароматическое замещение водорода
THF - тетрагидрофуран
Ts - тозил (*пара*-толуолсульфонил)
VNS - викариозное нуклеофильное замещение водорода
АСЛ - ацетилсалицилат лизина
ВЗМО - высшая занятая молекулярная орбиталь
ДМБ - 2,3-диметил-1,3-бутадиен
ЛД₅₀ - полулетальная доза
МИК - минимальная ингибирующая концентрация

НСМО - низшая свободная молекулярная орбиталь

РСА - рентгеноструктурный анализ

ТНТ - 2,4,6-тринитротолуол

ЭД₅₀ - эффективная доза

ЯМР - ядерный магнитный резонанс

Введение

Химия гетероциклических соединений - одна из наиболее интенсивно развивающихся областей органической химии. Высокие темпы ее развития обусловлены исключительной важностью гетероциклов во многих областях, в частности, в медицине. По разным оценкам от 60 до 80% самых известных медицинских препаратов как синтетического, так и природного происхождения, содержат в своей структуре гетероциклический фрагмент.

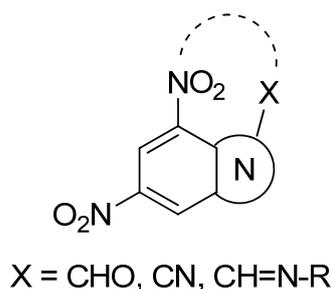
Основой множества биологически активных веществ, в том числе, алкалоидов [1-3] и лекарственных препаратов (антибиотиков [4,5], миорелаксантов, нейролептиков [6-8] и т.д.), являются конденсированные полициклические гетеросистемы. Они входят в состав красителей [9], нашли широкое применение в агрохимии и в некоторых других областях. Несмотря на большие успехи в синтезе и химии полициклических гетеросистем, разработка простых и удобных синтетических методов для получения новых структур и поиск новых подходов к уже известным классам полигетероциклов являются актуальными задачами. Их решение возможно лишь при наличии методологии, базирующейся на доступных исходных соединениях, обладающих высокой и разносторонней реакционной способностью. Таким условиям удовлетворяют нитроарены, обладающие широким синтетическим потенциалом и чрезвычайной доступностью: ряд ароматических нитросоединений производится промышленностью в больших масштабах. Так, имеется хорошая технологическая база для производства нитробензола, изомерных динитротолуолов, 2,4,6-тринитротолуола (ТНТ) и др.

Цель работы – создание методологии направленного синтеза новых типов конденсированных полициклических гетеросистем на основе нитроаренов. Достижение поставленной цели требовало решения следующих основных задач:

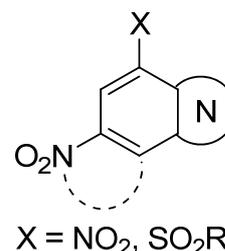
- изучение взаимодействия нитрозамещенных бензоазолов и бензоазинов с широким кругом нуклеофильных реагентов с целью введения в *peri*-положение функциональных групп, пригодных для последующей гетероциклизации;

- разработка общих подходов к синтезу конденсированных полигетероциклов на основе продуктов нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в нитробензоазолах;
 - вовлечение нитроаренов в перициклические реакции [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения в качестве диполярфилов, диенофилов и гетеродиенов.

Объекты исследования. В качестве базовых объектов были выбраны моно- и *мета*-динитропроизводные бензANNELИРОВАННЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ азотсодержащих гетероциклов. Положение нитрогрупп и других заместителей в указанных бициклах определялось задачами диссертационного исследования. Так, для построения *пери*-аннелированных полициклических систем необходимо наличие в молекуле двух нитрогрупп и другого заместителя (CHO, CN, CH=N-R и др.) в *пери*-положении к одной из них (соединения типа I). Синтез ангулярно аннелированных полигетероциклов проводился на основе 4,6-динитро- или 4-(R-сульфонил)-6-нитробензогетероциклов (соединения типа II):



I



II

Выбор исходных соединений с *мета*-расположением нитрогрупп (или нитро- и сульфонильных групп) связан с тем, что при их совместном действии облегчается присоединение нуклеофила к бензольному ядру с образованием стабильных анионных σ^H -аддуктов [10-13]. Кроме того, именно *мета*-динитропроизводные являются наиболее доступными, в частности, на основе химических трансформаций ТНТ.

Что касается перициклических реакций, то в них были изучены самые разнообразные нитроарены с различным числом и положением нитрогрупп, других заместителей и аннелированных гетероциклов.

Научная новизна и практическая значимость работы. В работе решена важная научно-прикладная проблема — разработана методология направленного синтеза

новых типов конденсированных полициклических гетеросистем на основе нитроаренов. Развитая методология расширяет возможности синтетического использования нитроаренов и создает основу для эффективного получения широкого круга потенциально биологически активных соединений, материалов и т.д.

На основе ТНТ разработаны препаративные методы получения 4,6-динитробензо[d]изоксазолов и 4,6-динитроиндазолов, функционализированных по положению 3. Кроме того, на основе доступного 8-гидроксихинолина предложены эффективные методы синтеза 5,7-динитрохинолина и его N-оксида.

Впервые систематически изучены закономерности реакций 4,6-динитробензо[d]изоксазолов, -индазолов, -индолов, а также 5,7-динитрохинолинов с нуклеофильными реагентами. Обнаружено, что нитрогруппа в *перу*-положении (4-NO₂ в динитробензоазолах и динитроиндолах или 5-NO₂ в динитрохинолинах) способна селективно замещаться под действием широкого круга анионных нуклеофилов. С использованием реакций нуклеофильного замещения *перу*-нитрогруппы под действием замещенных тиолов, способных к внутримолекулярной циклизации по активным функциональным группам (CHO, CN) в положении 3, разработаны подходы к синтезу ранее неизвестных *перу*-аннелированных трициклических гетеросистем: тиопирано[4,3,2-cd]индазолов и тиопирано[4,3,2-cd]бензо[d]изоксазолов. Обнаружено, что внутримолекулярное замещение 4-NO₂ в арилгидразонах 4,6-динитроиндазол-3-карбальдегида приводит к производным новой гетероциклической системы - 1,5-дигидропиразоло[3,4,5-de]циннолинам.

Выявлены новые закономерности нуклеофильного аминирования 4,6-динитропроизводных бензо[d]изоксазола, индазола и индола, а также их 4-RSO₂-аналогов. Показано, что в зависимости от используемого аминирующего реагента образуются 7-амино- или 5,7-диаминопроизводные. Полученные 7-амино-6-нитрозамещенные бензогетероциклы являются удобными предшественниками ранее неизвестных ангулярно аннелированных трициклических гетеросистем.

Так, окислительная циклизация этих *орто*-нитроаминов или замена аминогруппы на азидную группу с последующим термолизом приводят к трициклическим системам, содержащим фуроксанный цикл: изоксазоло[5,4-*e*]бензофуроксанам, [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индол-3-оксидам и [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индазол-3-оксидам. С другой стороны при восстановлении указанных *орто*-нитроаминов образуются *орто*-диамины, реакции которых с электрофильными реагентами (карбоновыми кислотами, 1,2-дикарбонильными соединениями и др.) приводят к широкому кругу трициклических систем – индолам или индазолам, аннелированным по связи C(6)-C(7) имидазольным, триазольным, тиadiaзольным или пиразиновым циклами.

На основе *мета*-динитрозамещенных бензоазолов разработан общий метод синтеза 3-*R*-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с азолами (пиразолом, тиазолом или триазолом). Метод заключается в образовании гидридных σ^{H} -комплексов, с последующей циклизацией по Манниху.

Впервые показана возможность нитроаренов вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по ароматическим связям C=C, активированным нитрогруппами, с нестабилизированными азометинидами в качестве диполей. Тем самым на основе нитропроизводных бензола, бензоазолов и хинолина разработаны общие подходы к синтезу новых полициклических азотсодержащих гетеросистем различных классов: изоиндолов, 2,3,3а,7а-тетрагидроизоиндолов и декагидропирроло[3,4-*e*]изоиндолов, конденсированных с пиразольным, изоксазольным, пиридиновым, фуразановым, тиadiaзольным, селенадиазольным и др.

Предложены два новых одностадийных синтетических метода аннелирования пиррольного цикла к бензольному кольцу нитроаренов: реакции полинитробензолов с *N*-алкилазозометинидами и реакции мезоионных 1,3-оксазолийолатов-5 (мюнхнонов) с нитробензоазолами протекают с образованием двух C-C-связей и приводят к ранее неизвестным изоиндолам.

Создан новый тип нитроаренов, способных вступать в перициклические реакции [4+2]-циклоприсоединения: 14 π -электронные конденсированные

системы, в которых нитробензол аннелирован фуроксановым циклом и другим π -дефицитным ароматическим гетероциклом. Это позволило расширить круг высокоэлектрофильных нитроаренов, способных вступать в реакции Дильса-Альдера по нитровинильному фрагменту этих полициклов в качестве диенофилов (с нуклеофильными 1,3-диенами по связи $C=C(NO_2)$) и гетеродиенов (с виниловым эфиром по фрагменту $C=C-N(O)=O$). На этой основе синтезирован ряд полициклических систем новых типов, содержащих в одной молекуле несколько различных фармакофорных фрагментов, в частности, NO-донорный фуроксановый цикл. Такие производные могут служить основой для создания гибридных физиологически активных соединений, способных воздействовать одновременно на различные мишени.

При изучении механизма реакций Дильса-Альдера 5-нитро[1,2,5]оксадиазоло[3,4-h]хинолинов показано (квантово-химически и экспериментально), что их реакции с нуклеофильными диенами протекают в две стадии: согласованная реакция с образованием [4+2]-циклоаддуктов (нитровинильный фрагмент как электрофильный гетеродиен $C=C-N(O)=O$) и последующая [3,3]-сигматропная перегруппировка, приводящая к [2+4]-циклоаддуктам (нитровинильный фрагмент формально как диенофил).

Показано, что глобальная (расчетная) электрофильность (ω) является количественной мерой реакционной способности в перициклических реакциях изученных типов конденсированных нитроаренов по отношению к N-метилазометинилиду и 2,3-диметил-1,3-бутадиену. Результаты расчетов индексов реакционной способности би- и трициклических нитробензоазолов позволяют прогнозировать их способность вступать в реакции [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения.

Проведена предварительная оценка биологической активности представительного ряда синтезированных полициклических структур. В ряду синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие выраженной антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, антиаритмической и ДНК-протекторной активностью. Также показано, что ряд

синтезированных типов соединений способны генерировать оксид азота (II), причем наблюдаемые эффекты сравнимы с таковыми для известных индукторов NO или превышают их.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в определении направления исследования, в проведении экспериментов, обработке, обсуждении и обобщении результатов. Все выводы работы базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Под руководством автора по теме данной работы была защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук (Печенкин С.Ю., 2012 г.), были подготовлены и защищены три дипломные работы.

Апробация работы и публикации. Результаты, полученные в работе, изложены в сборниках тезисов докладов (37 тезисов) 20 международных, 8 всероссийских и 5 региональных конференций. По теме диссертационной работы опубликовано 39 научных работ (3 обзора и 36 экспериментальных статей) в изданиях, рекомендованных ВАК.

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав и экспериментальной части:

В первой главе обсуждается синтез полициклических конденсированных гетеросистем с использованием реакций ароматического нуклеофильного замещения. Основные подходы к новым полифункциональным конденсированным гетероциклам:

- реакции нуклеофильного ароматического замещения нитрогруппы (S_NAr) с последующей циклизацией;
- реакции викариозного (VNS) и окислительного (ONS) нуклеофильного замещения водорода с последующей циклизацией;
- циклизация гидридных аддуктов *мета*-динитробензоазолов по Манниху.

Во второй главе рассмотрены перициклические реакции нитроаренов: реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (нитроарены как диполярофилы) и реакции Дильса-Альдера, в которых нитроарены выступают в качестве диенофила или гетеродиена.

Третья глава содержит данные по биологической активности характерных представителей синтезированных соединений.

Основные литературные данные по теме диссертации приведены в наших обзорах [14-16]. Некоторые необходимые литературные данные приводятся по ходу изложения диссертации. Ссылки на собственные работы приведены в заголовке каждого раздела, а также при необходимости в тексте диссертации.

Глава 1. Синтезы на основе реакций ароматического нуклеофильного замещения в нитроаренах

Ароматические нитросоединения (нитроарены) – уникальный класс ароматических карбоциклов, они обладают двойственной природой. Нитрогруппа активирует атомы углерода в *орто/пара*-положениях по отношению к нуклеофильной атаке. Если в этих положениях находится хорошо уходящая группа, то происходит нуклеофильное *ипсо*-замещение, то есть процесс, характерный для ароматических соединений (см., например, [10,17,18]), схема 1:

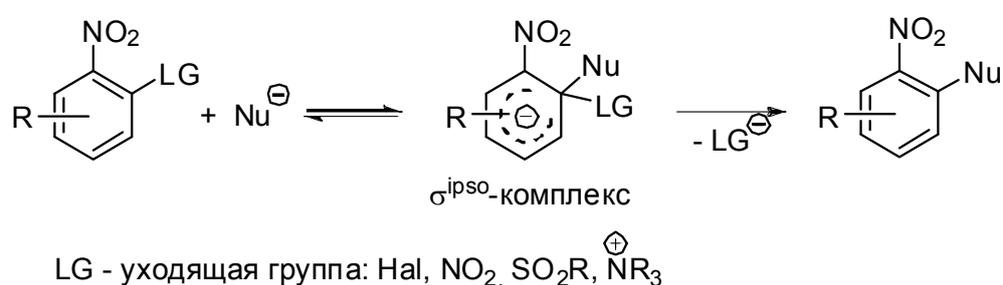


Схема 1.

Следует отметить, что нитрогруппа сама является одной из лучших уходящих групп. С другой стороны, если в *орто/пара*-положениях находится водород, то присоединение нуклеофила приводит к образованию анионного σ^{H} -комплекса, схема 2 [10-12,19], стабильность которого определяется, в том числе, и количеством *мета*-расположенных нитрогрупп в цикле. При этом замещения водорода не происходит, поскольку формально уходящей группой в данном случае должен быть гидрид-ион – термодинамически нестабильная частица. Тем не менее, такие σ -комплексы возможно превратить в продукты замещения водорода: например, окислением этих комплексов (окислительное замещение водорода, ONS) [20-22] или за счет элиминирования HX , если уходящая группа X присутствует в молекуле нуклеофила (викариозное замещение водорода, VNS) [23,24], схема 2:

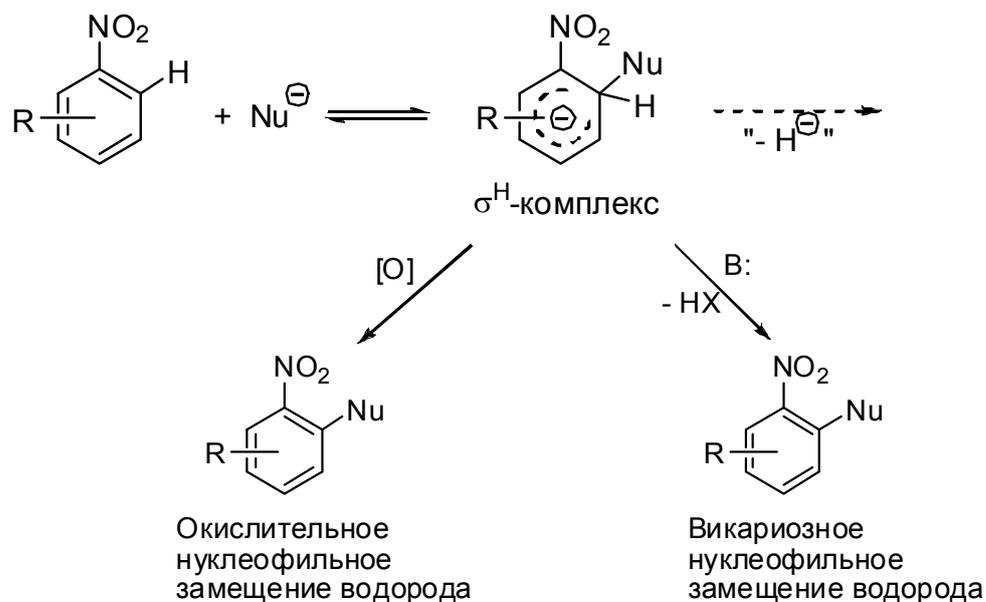


Схема 2.

Таким образом, можно вводить в молекулу нитроарена гетероатомные или C-заместители.

Процесс образования σ -комплексов хорошо изучен, в том числе кинетические и термодинамические характеристики [10-12]. В этом отношении нитроарены в определенной степени подобны сопряженным нитроалкенам, которые, являясь сильными электрофилами, легко присоединяют самые разнообразные нуклеофилы к двойной связи [25]. Таким образом, нитроарены проявляют двойственный характер: ведут себя и как ароматические соединения (реакции замещения), и как непредельные соединения с активированной двойной связью (реакции присоединения).

Классическое ароматическое нуклеофильное замещение также идет через образование σ -аддукта (σ^{ipso} -комплекса), но скорость образования σ -аддукта по незамещенному положению (σ^H -комплекса) значительно выше, чем по замещенному положению [10]. Однако, σ^H -комплексобразование – обратимый процесс, в то время как ароматическое замещение, идущее через σ^{ipso} -комплекс – необратимо [10], схема 3.

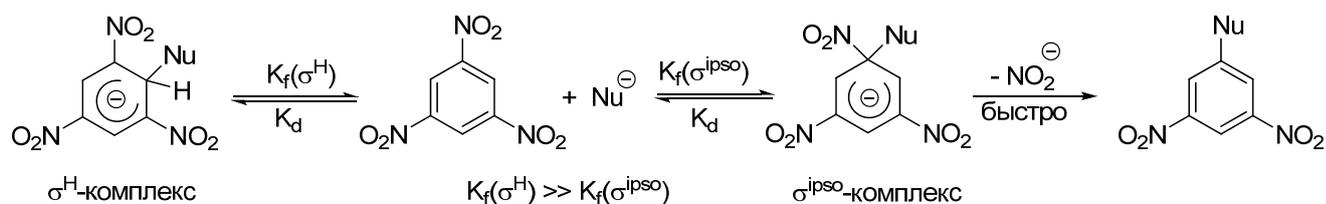


Схема 3.

Поэтому если после образования σ^H -комплекса (установления равновесия) остается кинетически значимая концентрация нитросубстрата, может происходить нуклеофильное замещение.

Указанные свойства характерны не только для моноциклических нитроаренов, но и для их аннелированных аналогов, в том числе и нитрозамещенных бензогетероциклов. Именно эти свойства использованы нами для введения в ядро бензогетероциклов заместителей и функциональных групп, необходимых для осуществления гетероциклизации. В настоящей работе показано, что нитробензоазолы и бензоазины являются удобными и универсальными предшественниками широкого круга полициклических конденсированных гетеросистем, многие из которых были ранее практически недоступными.

1.1. Синтез и реакции *мета*-динитробензогетероциклов

[33,36,37,39,40, 42-44,47,48]

1.1.1. Синтез 4,6-динитробензо[d]изоксазолов и 4,6-динитроиндазолов на основе ТНТ

В последние 20 лет одним из основных направлений исследований, проводимых в Лаборатории ароматических азотсодержащих соединений ИОХ РАН, были работы по химической конверсии одного из наиболее массовых взрывчатых веществ – 2,4,6-тринитротолуола (ТНТ). Задачей этих исследований являлось превращение ТНТ в многоцелевое доступное химическое сырье. В рамках этой программы была разработана стратегия синтеза пятичленных ароматических бензаннелированных гетероциклов, основанная на трансформации метильной группы ТНТ с последующим внутримолекулярным замещением *орто*-нитрогруппы, приводящим к образованию гетероцикла (вариант А) или межмолекулярным региоселективным замещением *орто*-нитрогруппы подходящим нуклеофилом с последующей циклизацией (вариант В), схема 4:

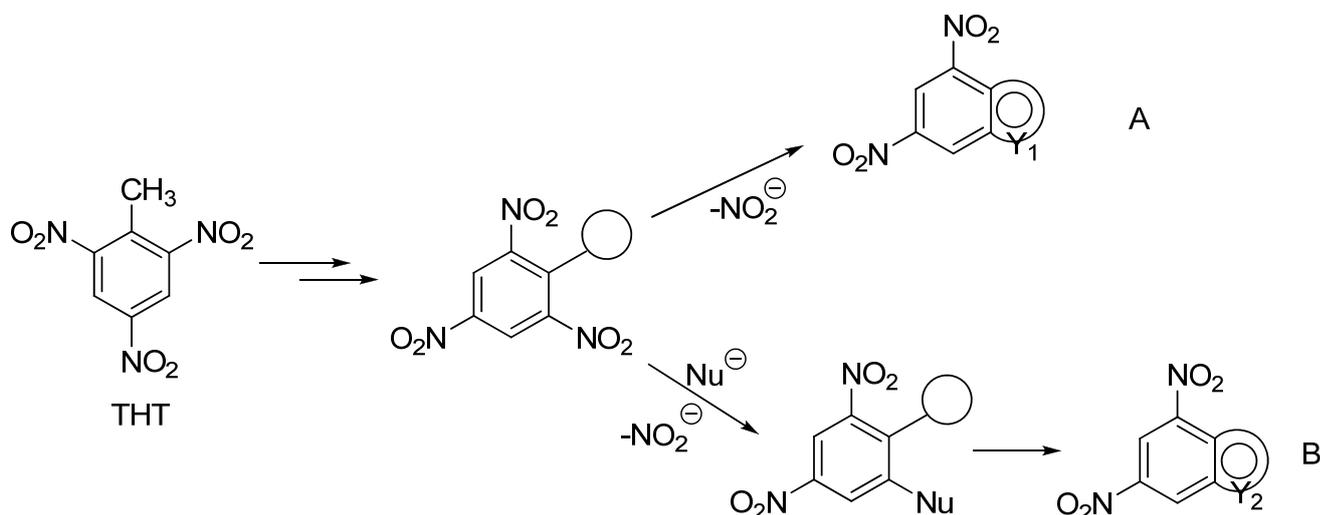


Схема 4.

С использованием этой стратегии были синтезированы разнообразные 4,6-динитробензогетероциклы, в частности, 4,6-динитробензотиофены [26,27], 4,6-динитробензо[d]изотиазолы [28,29], 4,6-динитроиндолы [30], 2-R-4,6-динитроиндазолы [31], 4,6-динитро-2,3-дигидробензофураны [32] и т.д. (данные

по синтезу подобных бициклов суммированы в обзоре [14]). Для некоторых из этих систем была обнаружена способность к региоселективному замещению 4-NO₂ (подробнее см. разд. 1.1.2.). Однако лишь немногие из них подходят для построения полициклических конденсированных гетеросистем: сложности с функционализацией по положению 3 гетероциклической системы (что необходимо для синтеза *пери*-аннелированных трициклов); кроме того, наличие π-избыточного аннелированного гетероцикла затрудняет процессы нуклеофильного замещения нитрогруппы и атома водорода в бензольном кольце. В связи с этим было необходимо разработать препаративные способы получения динитробензогетероциклов, наиболее подходящих для решения поставленной задачи.

На основе ТНТ нами был разработан способ получения пикрилацетальдегида – полифункционального многоцелевого синтона [33], схема 5. Способ заключается в реакции ТНТ с диметилацеталем диметилформаида и кислотном гидролизе образовавшегося енамина **1**:

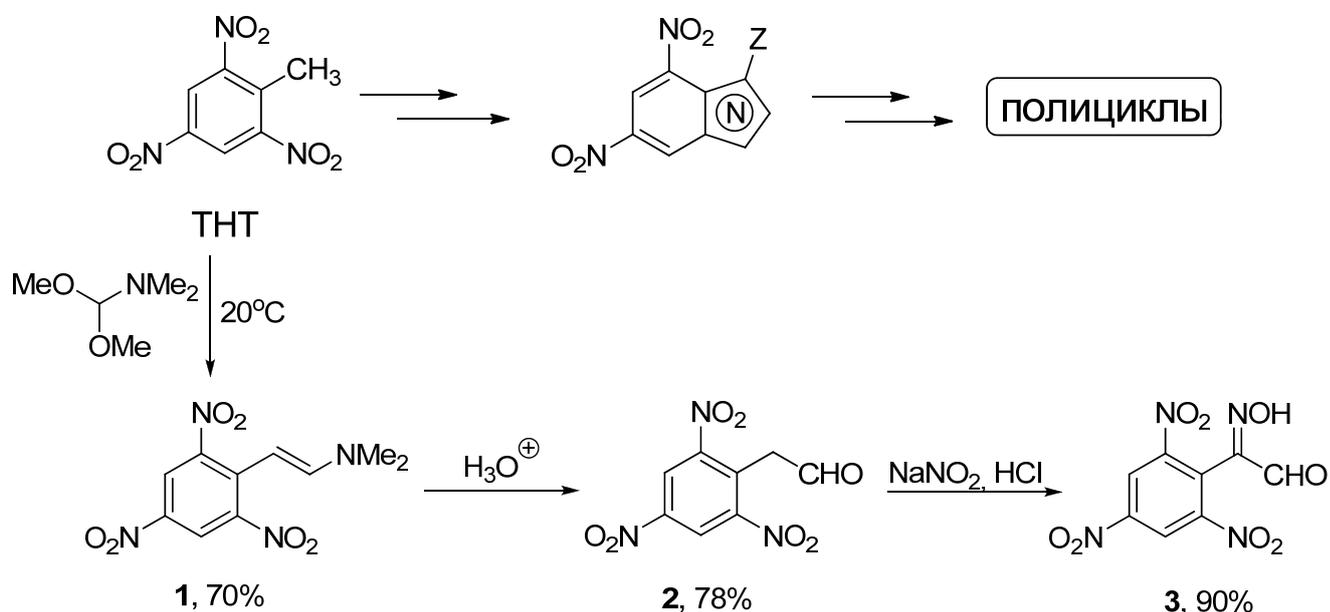


Схема 5.

При изучении свойств альдегида **2** обнаружено, что он легко реагирует с электрофилами по метиленовому фрагменту, например, его нитрозирование приводит к оксиму **3**, схема 5. Соединение **3** может быть получено и напрямую из енамина **1**.

Оксимы типа **3**, содержащие в *орто*-положении нитрогруппу являются предшественниками бензо[d]изоксазолов, которые образуются в результате внутримолекулярного замещения нитрогруппы, при действии на исходные оксимы оснований, схема 6:

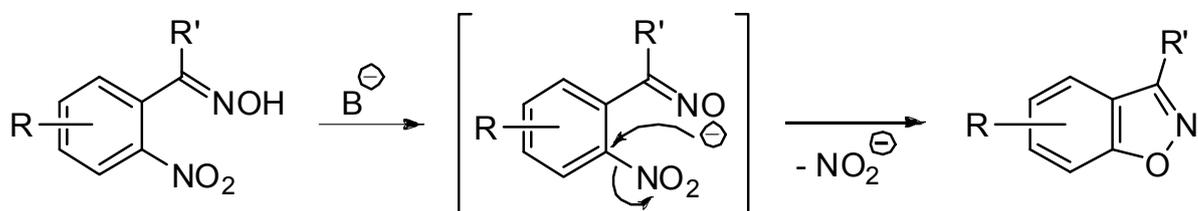


Схема 6.

Наличие в бензольном кольце электроноакцепторных заместителей облегчает процесс циклизации. Ранее показано, что результат реакции зависит от характера заместителя R' (схема 6), например, при R'=H или COOH наблюдалось катализируемое основанием раскрытие изоксазольного цикла с образованием нитрилов замещенных салициловых кислот [34,35].

Нами обнаружено [33], что при действии на соединение **3** K₂CO₃ в EtOH образуется нитрил 4,6-динитросалициловой кислоты **4**, схема 7:

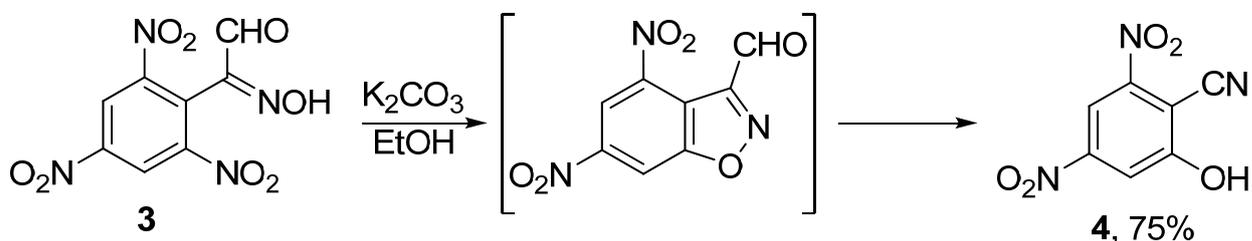
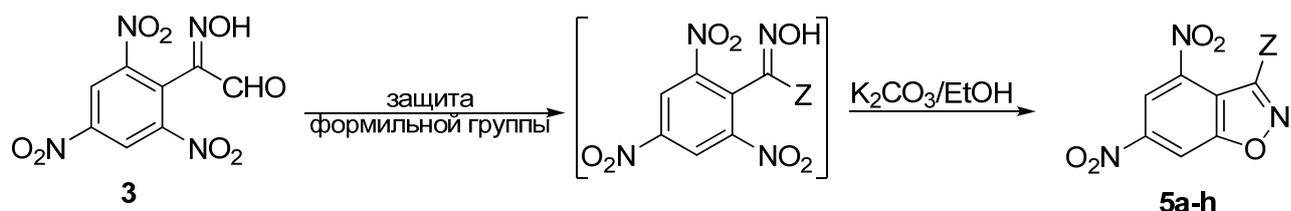


Схема 7.

Мы предположили, что трансформация формильной группы в ацетальную, иминную и т.д. позволит осуществить циклизацию **3** в динитробензо[d]изоксазолы.

Действительно, защита формильной группы в соединении **3** и обработка продуктов основанием приводит к внутримолекулярному замещению нитрогруппы оксимат-анионом с образованием динитробензоизоксазолов **5a-h**, функционализированных по положению 3 [36], схема 8:



5a, Z = 1,3-диоксолан-2-ил, 87%; **5b**, Z = CH=NOMe, 68%; **5c**, Z = CH=NNHPh, 85%;
5d, Z = CH=NNHCOPh, 53%; **5e**, Z = CH=NPh, 82%; **5f**, Z = CH=NNH-4-NO₂-C₆H₄, 67%;
5g, Z = CH=NNH-4-Cl-C₆H₄, 63%; **5h**, Z = CH=NNH-4-CH₃O-C₆H₄, 55%

Схема 8.

Реакции можно проводить и без выделения промежуточных соединения с защищенной формильной группой (за исключением соединения **5a**).

Было обнаружено, что обработка соединений **5a,b** солянокислым гидроксиламином в муравьиной кислоте приводит к 3-цианопроизводному **6**, схема 9 [37]:

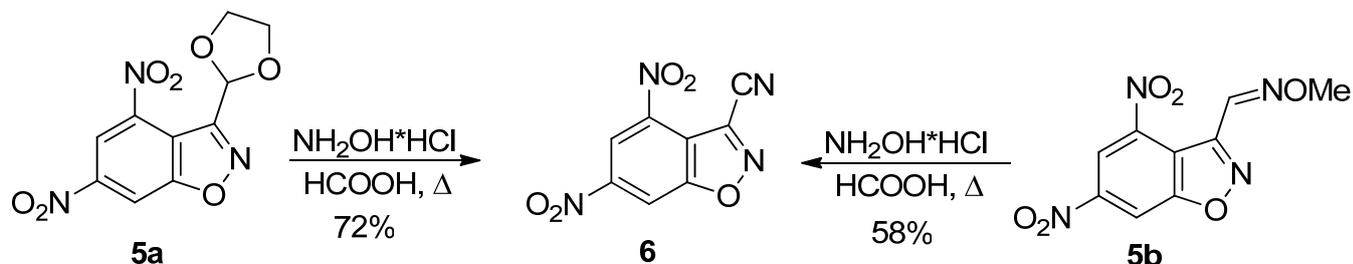


Схема 9.

Ранее подобные условия применялись только для синтеза алифатических и ароматических нитрилов на основе альдегидов, а не их защищенных форм [38].

При взаимодействии пикрилацетальдегида **2** с солями арилдиазония образуются гидразоны **7a-c**, циклизация которых под действием K₂CO₃ приводит к 4,6-динитро-3-формил-индазолам **8** с высокими выходами [39,40], схема 10. При обработке соединения **8a** солянокислым гидроксиламином в AcOH был выделен оксим **9**, который под действием Ac₂O претерпевает дегидратацию с образованием 3-цианопроизводного **10**, как показано на схеме 10:

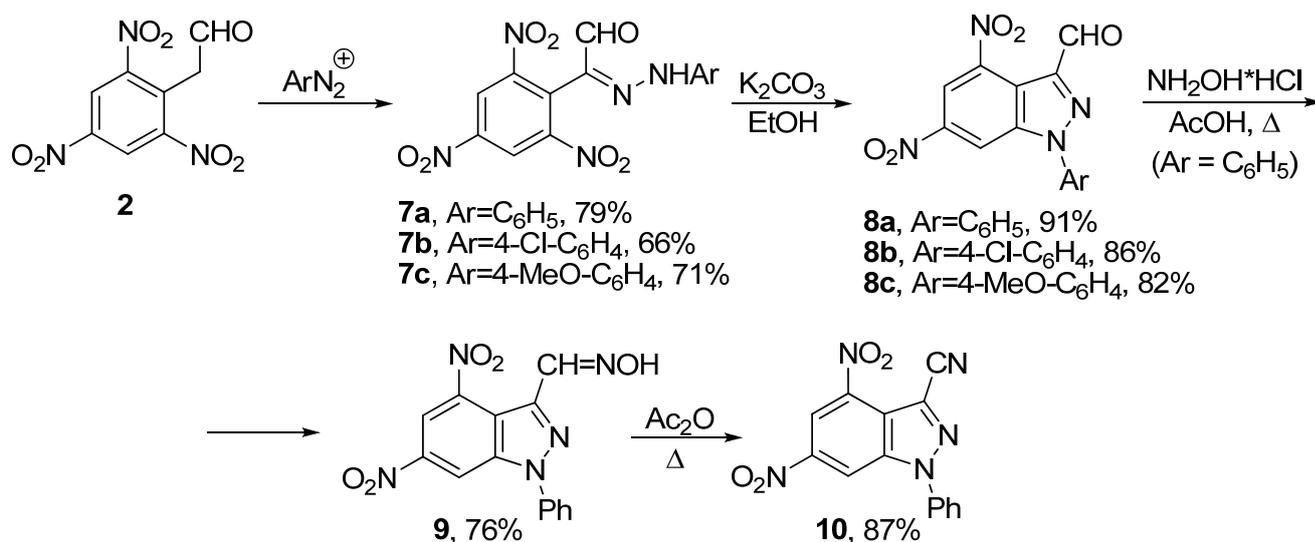


Схема 10.

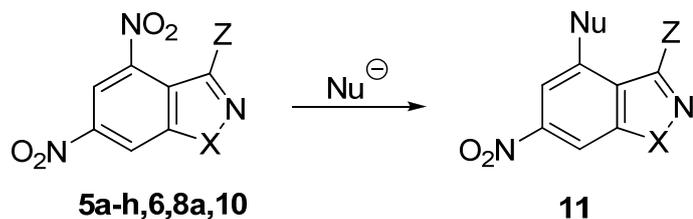
Таким образом, на основе ТНТ были разработаны препаративные способы получения 4,6-динитробензо[*d*]изоксазолов и 1-арил-4,6-динитроиндазолов с различными заместителями в положении 3. Ключевая стадия процесса – внутримолекулярное нуклеофильное замещение *орто*-нитрогруппы в продуктах трансформации метильной группы ТНТ.

1.1.2. Взаимодействие 4,6-динитробензо[*d*]изоксазолов и 4,6-динитроиндазолов с анионными нуклеофилами

Как указывалось выше, для некоторых 4,6-динитробензогетероциклов, полученных на основе ТНТ, было обнаружено, что нитрогруппа в положении 4 способна селективно замещаться под действием анионных нуклеофилов. В частности, это было показано в случае 2-арил-4,6-динитробензотиофенов [27] и эфиров 3-амино-4,6-динитробензотиофен-2-карбоновой кислоты [26], а также 4,6-динитробензоизотиазолов [28,41]. Реакции этих динитропроизводных с тиолами при 20-60°C и спиртами или фенолами при 60-120°C в присутствии основания обычно с высокими выходами приводят к продуктам замещения 4-NO₂.

Нами изучены подобные реакции в ряду 4,6-динитропроизводных бензо[*d*]изоксазола и 4,6-динитроиндазола. Обнаружено, что характерным свойством *мета*-динитропроизводных **5,6,8** и **10** является региоспецифическое

замещение нитрогруппы в положении 4 под действием широкого круга анионных нуклеофилов [36,39,40,42-44], схема 11, таблица 1:



X = O, NPh

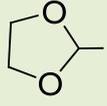
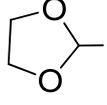
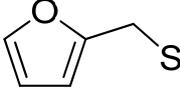
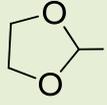
Z = H, CHO, CN и др.

Nu = N₃, F, OMe, OPh, OR_f, SAlk, SAr

Схема 11.

Таблица 1.

Продукт	X	Z	Nu	Условия реакции	Выход, %	Лит.
11a	O		F	A	20	[36]
11b	O		N ₃	B	75	[36]
11c	O	CH=NOMe	N ₃	B	94	[36]
11d	O	CH=NNHPh	N ₃	B	89	[36]
11e	O		SPh	C	71	[36]
11f	O		SBn	C	55	[36]
11g	O		SCH ₂ CO ₂ Me	C	95	[36]
11h	O		SCH ₂ CO ₂ Et	C	80	[36]
11i	O	CH=NOMe	SPh	C	89	[36]
11j	O	CH=NOMe	SCH ₂ CO ₂ Me	C	74	[36]
11k	O	CH=NNHPh	SPh	C	67	[36]
11l	O	CH=NNHPh	SCH ₂ CO ₂ Me	C	90	[36]

11m	O		OPh	D	71	[36]
11n	O		OMe	E	56	[36]
11o	O	CH=NOMe	OMe	E	58	[36]
11p	O	CH=NNHPh	SBn	C	55	[44]
11q	O	CH=NNHPh	cyclo-C ₆ H ₁₁ S	C	25	[44]
11r	O	CH=NNH-4-MeO-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄ S	C	80	[44]
11s	NPh	CHO	N ₃	B	75	[40]
11t	NPh	CHO	OPh	D	70	[40]
11u	NPh	CHO	SPh	C	95	[40]
11v	NPh	CHO	SBn	C	90	[40]
11w	NPh	CHO	cyclo-C ₆ H ₁₁ S	C	89	[40]
11x	NPh	CHO		C	75	[40]
11y	NPh		SBn	F	61	[40]
11z	NPh	CN	N ₃	B	97	[40]
11aa	NPh	CN	OPh	D	87	[40]
11ab	NPh	CN	OCH ₂ CF ₂ CHF ₂	D	18	[40]
11ac	NPh	CN	SPh	C	98	[40]
11ad	NPh	CN	SBn	C	98	[40]
11ae	NPh	CN	SCH ₂ CO ₂ Me	C	98	[40]
11af	NPh	H	N ₃	B, 80°C	83	[43]
11ag	NPh	H	SPh	F	57	[43]
11ah	NPh	H	4-Cl-C ₆ H ₄ S	F	37	[43]
11ai	NPh	H	SBn	F	53	[43]

Условия реакций: А: KF (2 экв.), 18-краун-6 (0.1 экв.), MeCN, 82°C; В: NaN₃ (1 экв.), DMF, 20°C; С: RSH (1 экв.), K₂CO₃ (1 экв.), N-MP, 20°C; D: ROH (1 экв.), K₂CO₃ (1 экв.), N-MP, 80°C; E: MeONa (1 экв.), MeOH, 20°C; F: RSH (1 экв.), K₂CO₃ (1 экв.), N-MP, 80°C.

В качестве нуклеофильных реагентов использовали фенолы и тиофенолы, алкантиолы, алифатические (в том числе фторированные) спирты, а также NaN₃ и KF. Доказательство замещения именно 4-NO₂ основано на данных ЯМР-спектроскопии. С использованием ряда двумерных методик (HSQC, HMBC, COSY, NOESY) было проведено полное отнесение сигналов атомов Н и С в исходных динитросоединениях и продуктах замещения, что позволило сделать однозначный вывод о направлении реакций. Заключение о направлении замещения может быть сделано при сравнении спектров ЯМР ¹³С исходных динитросоединений и продуктов реакций: наибольшие изменения величин химических сдвигов были зафиксированы для атомов С(4), С(7) и С(3а), в то время как химические сдвиги остальных атомов углерода практически не изменились. Кроме того, в ряде случаев строение продуктов было подтверждено и химически (см. раздел 1.2.).

Взаимодействие динитросоединений **5** с С-нуклеофилами протекает иначе. Так, реакция **5a** с Na-солями 1,3-дикетонов приводит к соединениям **12** - продуктам окислительного замещения атома водорода в положении 7 (схема 12), нитрогруппы при этом не затрагиваются [36]:

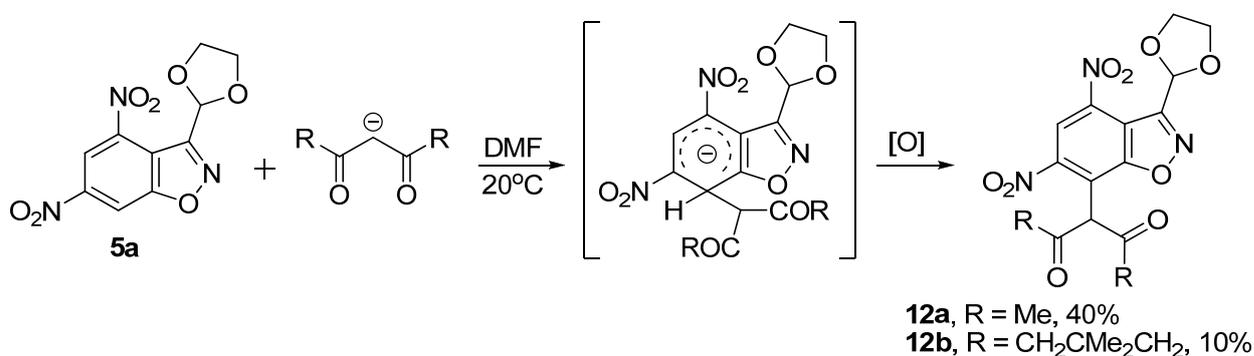


Схема 12.

В качестве окислителя, вероятно, выступают нитросоединения, присутствующие в реакционной смеси, об этом косвенно свидетельствуют и невысокие выходы

продуктов замещения. Подобные реакции были ранее описаны для различных нитроароматических соединений [10,45], однако в ряду бензо[d]изоксазолов наблюдались впервые.

Из представленных выше данных видно, что во всех случаях происходит региоспецифическое замещение нитрогруппы в положении 4 (*перу*-положении). При этом 6-NO₂ не затрагивается как при использовании избытка нуклеофильного реагента, так и при повышении температуры реакции. Единственным динитропроизводным, в котором в мягких условиях возможно замещение обеих нитрогрупп под действием тиолов и NaN₃, является нитрил **6** [42], схема 13:

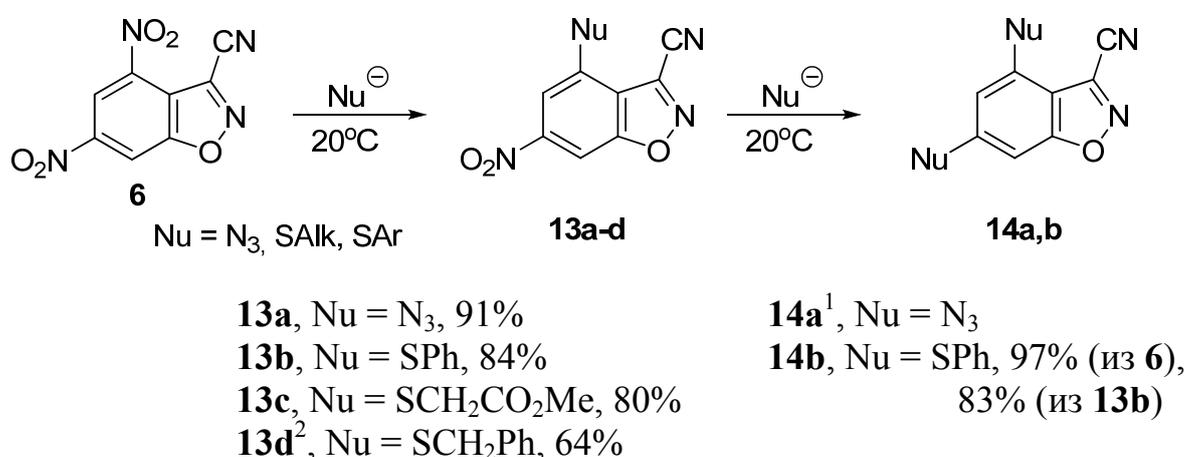


Схема 13.

В данном случае при использовании эквимольных количеств нуклеофильных реагентов в основном происходит замещение 4-NO₂ с образованием соединений **14** (в ряде случаев наблюдается образование смеси продуктов замещения 4-NO₂ и 6-NO₂), а при действии избытка нуклеофила с высокими выходами образуются *бис*-замещенные производные **14**, что свидетельствует о высокой электрофильности соединения **6**.

Таким образом, нами показано, что общим свойством 3-замещенных 4,6-динитробензо[d]изоксазолов и 4,6-динитро-1*H*-индазолов является региоспецифическое замещение *перу*-нитрогруппы (4-NO₂) под действием анионных нуклеофилов.

¹ Образуется смесь 1:1 диазида **14a** (Nu = N₃) и продукта присоединения азида по цианогруппе - 4-азидо-3-(тетразол-5-ил)-бензо[d]изоксазола.

² Продукт содержит ~20% изомерного 6-бензилтио-4-нитро-3-цианобензо[d]изоксазола **14'd**.

1.1.3. 4,6-Динитроиндолы в реакциях с анионными нуклеофилами

До настоящей работы в литературе отсутствовали сведения о нуклеофильном замещении нитрогрупп в 4,6-динитроиндолах. Нами обнаружено, что 2-арил-4,6-динитроиндолы, не имеющие заместителя в положении 3, не вступают в реакции с анионными нуклеофилами даже в жестких условиях, что вероятно связано с недостаточной электрофильностью этих соединений. Исправить ситуацию могло бы введение электроноакцепторного заместителя (CHO, CN и др.) в положение 3 индольной системы.

Формилирование 4,6-динитроиндолов **15** [30,46] в условиях реакции Вильсмайера позволило получить соответствующие 3-формилпроизводные **16a,b** с высокими выходами, схема 14:

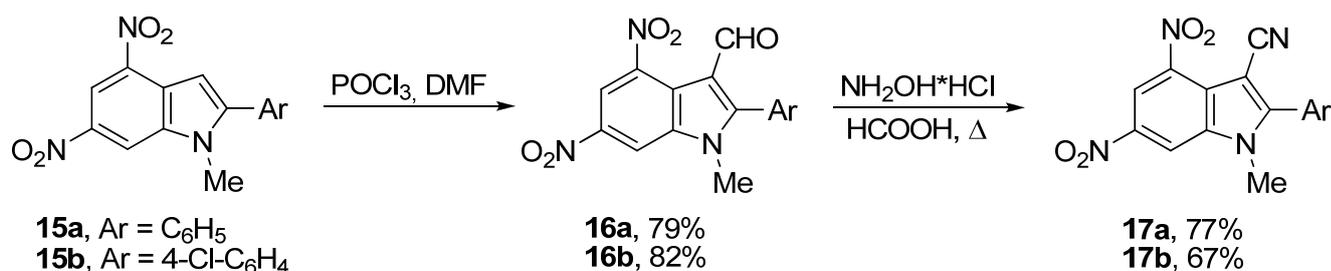


Схема 14.

Обработка альдегидов **16** солянокислым гидроксиламином в муравьиной кислоте приводит к 3-цианоиндолам **17a,b**, схема 14.

Нами показано [47], что в 4,6-динитроиндолах **16,17** нитрогруппа в положении 4 в мягких условиях селективно замещается под действием тиолов в присутствии K₂CO₃, схема 15, табл. 2:

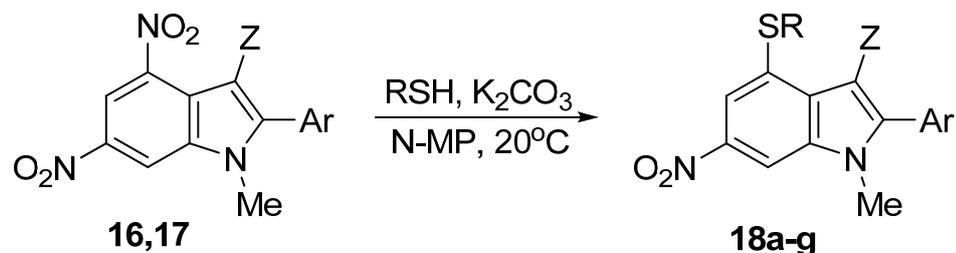


Схема 15.

Таблица 2.

Продукт	Ar	Z	R	Выход, %
18a	C ₆ H ₅	CHO	CH ₂ C ₆ H ₅	79
18b	C ₆ H ₅	CHO	C ₆ H ₅	81
18c	C ₆ H ₅	CHO	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	79
18d	4-Cl-C ₆ H ₄	CHO	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	71
18e	C ₆ H ₅	CN	CH ₂ C ₆ H ₅	75
18f	C ₆ H ₅	CN	CH ₂ CO ₂ CH ₃	88
18g	4-Cl-C ₆ H ₄	CN	CH ₂ CO ₂ CH ₃	61

Образования изомерных продуктов замещения 6-NO₂ ни в одном случае не наблюдалось. Направление замещения нитрогруппы установлено методом ЯМР ¹H спектроскопии (2D NOESY). Для соединений **18a,b,e** обнаружено взаимодействие через пространство атомов водорода N-метильной группы индола и H-7 (8.4-8.5 м.д.), а также взаимодействие H-5 (7.9-8.1 м.д.) с метиленовыми атомами водорода заместителя SCH₂Ph (для **18a** и **18e**) и с *орто*-протонами заместителя SPh (для **18b**). Эти факты позволяют сделать однозначный вывод о замещении именно нитрогруппы в положении 4. Доказательство замещения 4-NO₂ в случае остальных сульфидов **18** было получено химическим путем (см. раздел 1.2.).

1.1.4. Синтез 5,7-динитрохинолинов и изучение их реакций с анионными нуклеофилами

Представляло интерес изучить в реакциях с анионными нуклеофилами *мета*-динитробензол, аннелированный азинами. В связи с этим нами разработаны препаративные методы синтеза 5,7-динитрохинолина **19** и его N-оксида **20** [48], схема 16. Описанные ранее [49-51] способы получения динитрохинолина **19** характеризуются жесткими условиями, низкими выходами и низкой

селективностью (образование изомеров при нитровании). Нами предложен простой и удобный метод синтеза соединения **19** на основе коммерчески доступного 8-гидроксихинолина:

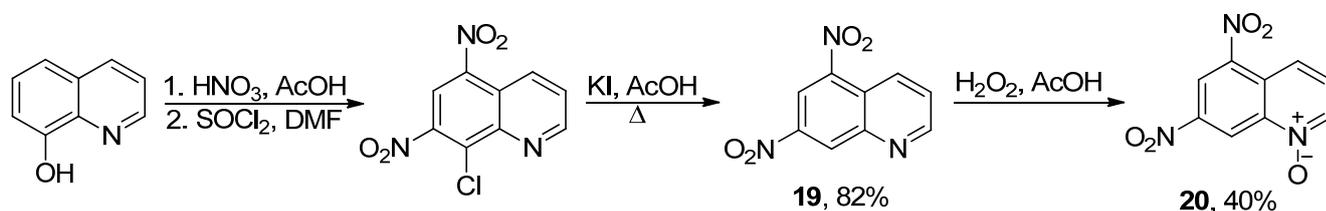


Схема 16.

Окисление **19** системой H_2O_2 -AcOH приводит к ранее неизвестному N-оксиду **20**, структура которого подтверждена данными ЯМР- и ИК-спектроскопии, а также элементного анализа.

Мы изучили реакции хинолинов **19** и **20** с рядом анионных нуклеофилов [48]. Было найдено, что O-нуклеофилы ($\text{MeONa/MeOH/65}^\circ\text{C}$, $\text{PhOH/K}_2\text{CO}_3/\text{DMF/80}^\circ\text{C}$) не реагируют с динитропроизводными **19,20**, схема 17:

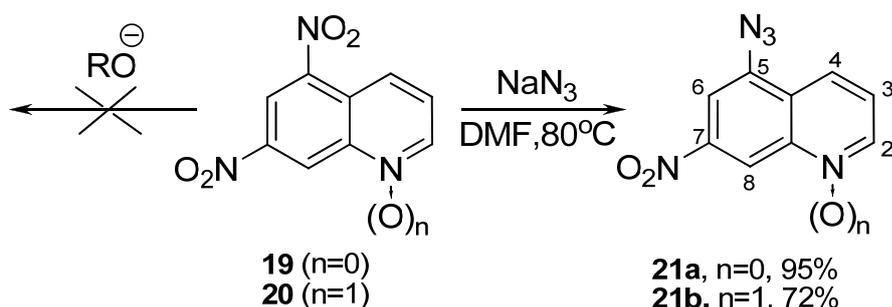


Схема 17.

В то же время реакции с NaN_3 в DMF при 80°C приводят к продуктам замещения 5- NO_2 – не известным ранее азидам **21a,b** (схема 17). В спектрах ЯМР ^1H неочищенных продуктов реакций отсутствуют сигналы изомерных 7-азидо-5-нитрохинолинов. Данные элементного анализа подтверждают замещение лишь одной из нитрогрупп. Направление реакций подтверждено данными двумерной корреляционной ЯМР-спектроскопии (спектры ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HMBC, HSQC). Они позволили осуществить отнесение сигналов всех атомов H, C и N и сделать заключение о замещении именно 5- NO_2 . В частности, в спектре ^1H - ^{15}N HMBC соединения **21a** (рис. 1) имеется кросс-пик, соответствующий взаимодействию атома азота азидогруппы с атомом водорода H-6 через три связи.

Кроме того, наблюдаются кросс-пики, характеризующие взаимодействие атома азота нитрогруппы через три связи с обоими атомами водорода Н-6 и Н-8 бензольного цикла. Таким образом, в результате взаимодействия 5,7-динитрохинолина **19** с NaN_3 происходит региоселективное замещение нитрогруппы в положении 5.

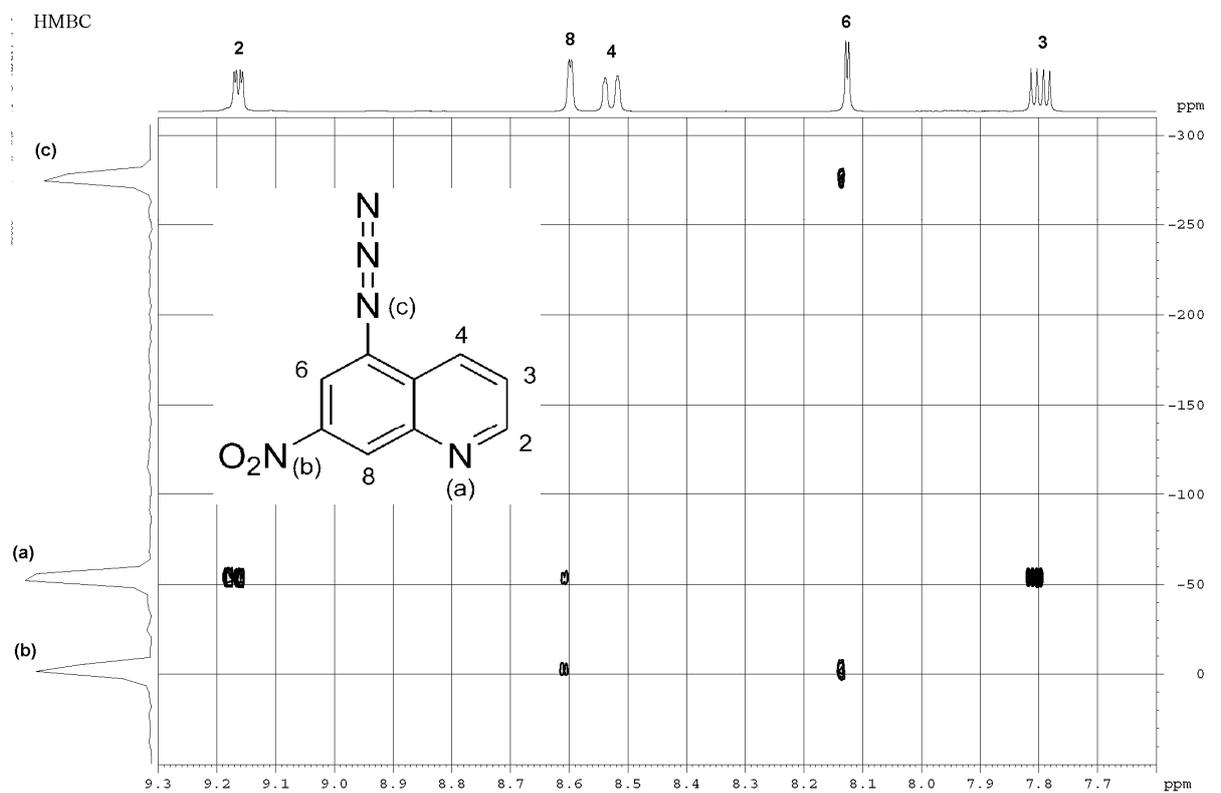


Рис. 1. Спектр ^1H - ^{15}N HMBC 5-азидо-7-нитрохинолина **21a**.

Реакции динитрохинолинов **19,20** с эквимольными количествами тиолов в присутствии K_2CO_3 приводят к ранее неизвестным 5-RS-производным **22**, схема 18.

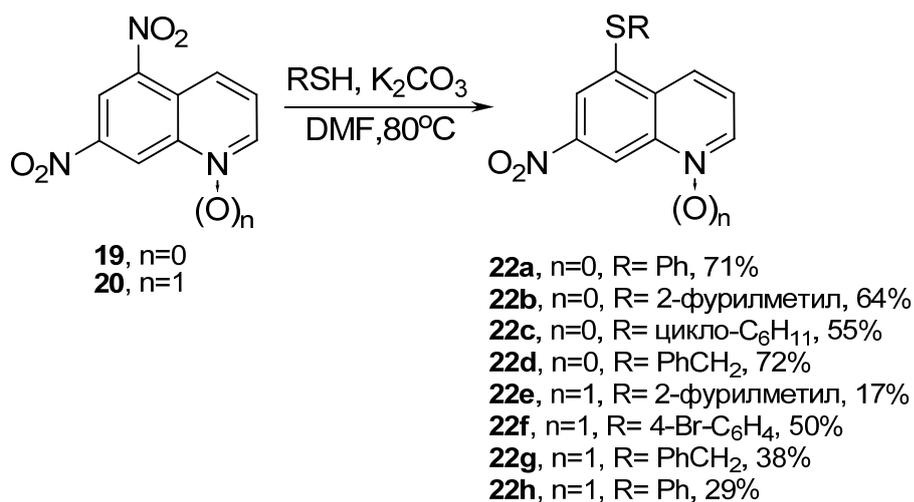


Схема 18.

Направление нуклеофильного замещения нитрогруппы установлено с помощью двумерных ЯМР NOESY-экспериментов: в спектрах ^1H - ^1H NOESY соединений **22** наблюдаются кросс-пики, соответствующие взаимодействиям атомов водорода Н(4) и Н(6) хинолиновой системы с атомами водорода заместителей RS, что возможно только при замещении 5- NO_2 . В спектре ^1H - ^{15}N HMBC соединения **22f** найдены два кросс-пика, соответствующие взаимодействию атома азота нитрогруппы (- 5.41 м.д.) с атомами Н(6) (8.12 м.д.) и Н(8) (9.16 м.д.) бензольного цикла, рис. 2:

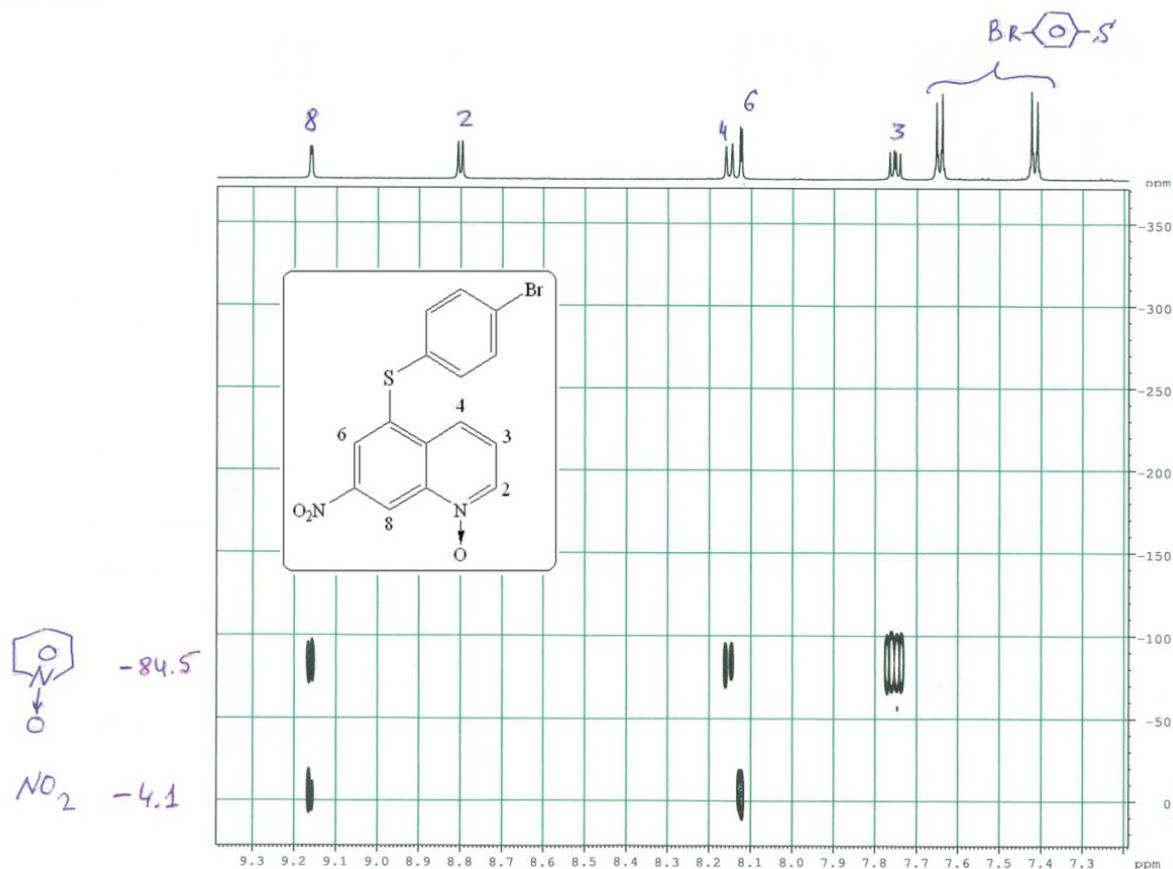


Рис. 2. Спектр ^1H - ^{15}N HMBC соединения **22f**.

Кроме того, в спектре 2D NOESY соединения **22f** наблюдаются кросс-пики, соответствующие взаимодействию через пространство атомов водорода 4-бромфенилсульфанильного заместителя с атомами водорода H(6) и H(4) хинолиновой системы.

Попытки ввести азольный остаток в ядро хинолинов **19,20** за счет нуклеофильного замещения нитрогруппы под действием NH-азолов (пиразол, 1,2,4-триазол и др.) в присутствии основания оказались безуспешными. В то же время ранее сообщалось [52-54], что в случае 1,3,5-тринитробензола (TNB) все три нитрогруппы способны замещаться под действием NH-азолов, что связано, вероятно, с гораздо большей электрофильностью TNB по сравнению с динитрохинолинами **19** и **20**. Другим подходом к 5-азолил-7-нитрохинолинам могла бы стать функционализация продуктов замещения нитрогруппы в соединениях **19** и **20**. Мы изучили азиды **21a,b** в реакциях образования триазольного цикла. Одним из методов построения 1-арил-1,2,3-триазолов

является взаимодействие арилазидов с 1,3-дикарбонильными соединениями [55-57]. Реакция азидов **21a,b** с 2,4-пентандионом в присутствии Et₃N в EtOH приводит к триазолам **23a,b** с выходами 38% и 61% соответственно, схема 19.

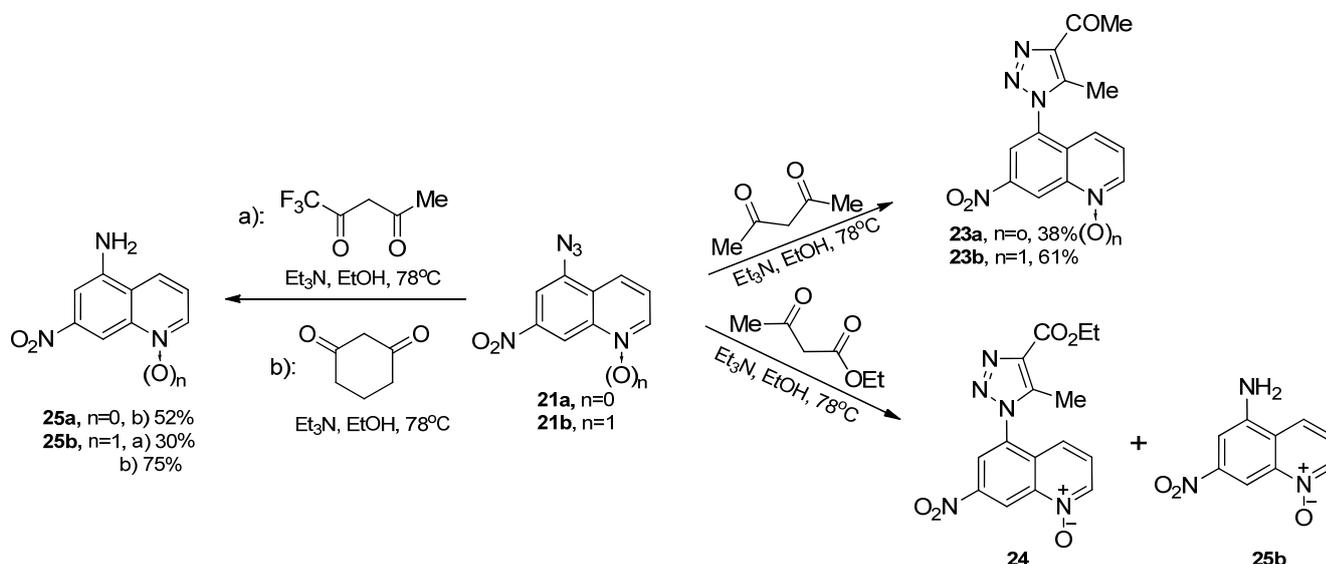


Схема 19.

В то же время в результате реакции **21b** с ацетоуксусным эфиром образуется смесь триазола **24** и 5-аминопроизводного **25b** в соотношении 1:1 и общим выходом 36%, схема 19. В случае 1,3-циклогександиона азиды **21a,b** дают исключительно амины **25a,b** с выходами 52% и 75% соответственно, при этом образования триазолов не наблюдается. Аналогичные результаты были описаны ранее для производных азидо-3,5-динитробензола [58]. Образование аминогруппы из азидогруппы при действии диполярофилов с подвижным атомом водорода (1,3-дикарбонильные соединения, бензилцианиды, малонитрил, циануксусный эфир и др.) хорошо известно [59] и свидетельствует о том, что вместо 1,3-диполярного присоединения происходит диазоперенос: метиленовое соединение превращается в диазопроизводное, а азидогруппа в аминогруппу. Такого рода процесс характерен для субстратов, в которых азидогруппа связана с π-дефицитным ароматическим ядром, например, для некоторых азидопроизводных триазины, пиримидина, а также пикрилазида и др. Процесс диазопереноса больше характерен для циклических 1,3-дикарбонильных соединений, чем для их ациклических аналогов [60,61], что и наблюдается в нашем случае.

1,1,1-Трифтор-2,4-пентандион реагирует похожим образом: амин **25b** был получен с выходом 30%, схема 19. Такое превращение нитросоединений **19,20** в соответствующие амины **25** через азиды **21** представляет интерес, особенно в случае соединений, содержащих несколько нитрогрупп, когда обычные методы восстановления демонстрируют низкую селективность. Полученные результаты могут рассматриваться как удобный подход к ранее неизвестным и труднодоступным производным ряда хинолина.

1.1.5. О причинах региоселективности замещения нитрогруппы в 4,6-динитробензоазолах и 5,7-динитрохинолинах

Хорошо известно, что образование *inco*- σ -комплексов является скоростью-определяющей стадией ароматического нуклеофильного замещения [10]. Квантово-химические расчеты³ позволяют сделать вывод о решающем влиянии структурных, а не электронных факторов на региоспецифичность замещения 4-NO₂ в 4,6-динитробензоазолах. Согласно расчетам, нитрогруппа в положении 6 лежит в плоскости бензольного цикла, а 4-нитрогруппа повернута на определенный угол, величина которого напрямую связана с объемом заместителя Z в положении 3. Поворот нитрогруппы облегчает переход sp^2 -атома углерода в sp^3 -состояние при образовании *inco*- σ -комплекса с нуклеофилом, что является лимитирующей стадией процесса. Это подтверждается и расчетом энтальпий реакций образования σ -комплексов 4,6-динитробензоизоксазолов **5** с модельным нуклеофилом HS⁻: *inco*-комплекс в положении 4 в случае 3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-динитробензо[d]изоксазола **5a** на 6.3 ккал/моль энергетически более выгоден, чем такой комплекс в положении 6.

В случае 5,7-динитрохинолина и его N-оксида обе нитрогруппы лежат практически в плоскости бензольного цикла. При этом расчет свободных энергий образования σ -комплексов (ΔG) с модельным нуклеофилом CH₃S⁻ показал, что σ -комплекс по положению 5 более выгоден, чем по положению 7 (на 4.64 ккал/моль

³ Квантово-химические расчеты (RHF/6-31+G*) проведены к.х.н. В.Н. Солканом (ИОХ РАН).

в газовой фазе и на 5.12 ккал/моль в среде полярного растворителя (CH_3CN)), что, вероятно, определяется лучшей делокализацией отрицательного заряда по всей системе [48], схема 20, таблица 3:

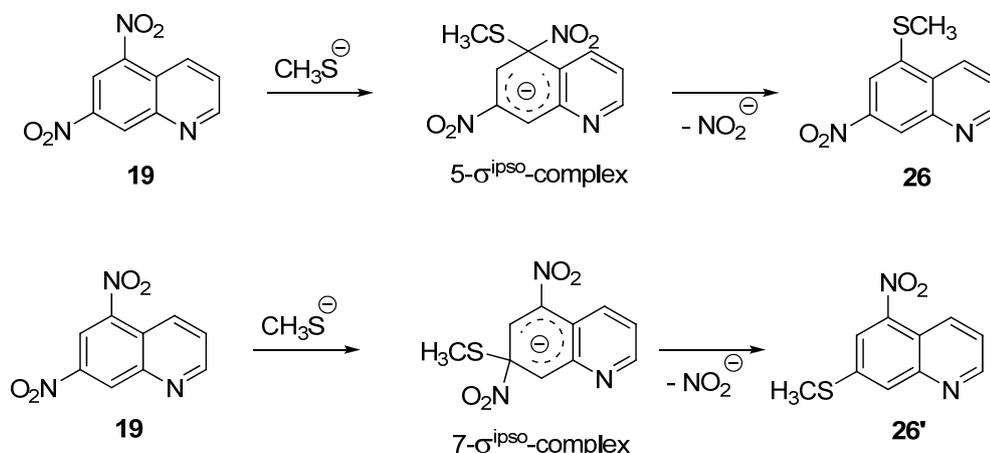


Схема 20.

Таблица 3. Энергетические параметры образования *ипсо*- σ -комплексов с CH_3S^- и соответствующих продуктов замещения.

Реакция	ΔH , ккал/моль	ΔG , ккал/моль
1 $\mathbf{19} + \text{CH}_3\text{S}^- = 5\text{-}\sigma\text{-комплекс}$	+0.28	+11.44 (в газовой фазе)
2 $\mathbf{19} + \text{CH}_3\text{S}^- = 5\text{-}\sigma\text{-комплекс}$	+31.84	+42.60 (в CH_3CN)
3 $\mathbf{19} + \text{CH}_3\text{S}^- = \mathbf{26} + \text{NO}_2^-$	-17.54	-18.77 (в газовой фазе)
4 $\mathbf{19} + \text{CH}_3\text{S}^- = \mathbf{26} + \text{NO}_2^-$	-13.63	-14.83 (в CH_3CN)
5 $\mathbf{19} + \text{CH}_3\text{S}^- = 7\text{-}\sigma\text{-комплекс}$	+4.59	+16.08 (в газовой фазе)
6 $\mathbf{19} + \text{CH}_3\text{S}^- = 7\text{-}\sigma\text{-комплекс}$	+36.33	+47.72 (в CH_3CN)
7 $\mathbf{19} + \text{CH}_3\text{S}^- = \mathbf{26}' + \text{NO}_2^-$	-14.59	-15.94 (в газовой фазе)
8 $\mathbf{19} + \text{CH}_3\text{S}^- = \mathbf{26}' + \text{NO}_2^-$	-10.44	-11.64 (в CH_3CN)

Близкие результаты получены и при расчете энтальпий образования σ -комплексов (ΔH), табл. 3. Такое различие в термодинамической стабильности 5- и 7- σ -комплексов приводит к тому, что замещение 5- NO_2 вероятно протекает на 2-3 порядка быстрее, чем 7- NO_2 в интервале температур 20-100 $^\circ\text{C}$, что и определяет селективность замещения нитрогруппы в положении 5. Кроме того, в таблице 3 приведены термодинамические данные (ΔH и ΔG) реакций замещения

нитрогруппы (табл. 3, №№ 3 и 4, 7 и 8). Согласно этим данным, замещение 5-NO₂ энергетически более выгодно (на ~ 3 ккал/моль), чем 7-NO₂.

Таким образом, разработаны препаративные методы получения *мета*-динитропроизводных бензаннелированных N-гетероциклов (бензо[d]изоксазолов, индазолов, индолов, хинолинов) – необходимых прекурсоров в синтезе целевых полициклических гетеросистем. Обнаружено, что характерным свойством этих соединений является региоспецифическое замещение нитрогруппы в *перу*-положении под действием анионных нуклеофилов различной природы.

1.2. Синтез полициклических конденсированных гетеросистем с использованием реакций ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы (S_NAr) [42,44,47,62,63]

Для построения *перу*-аннелированных полициклических систем на основе 4,6-динитропроизводных бензо[d]изоксазола, индазола и индола, о которых говорилось в разд. 1.1., нами использована высокая подвижность нитрогруппы в положении 4 (*перу*-положении) этих соединений и заместитель Z (CHO, CN, CH=N-R и др.) в положении 3, схема 21:

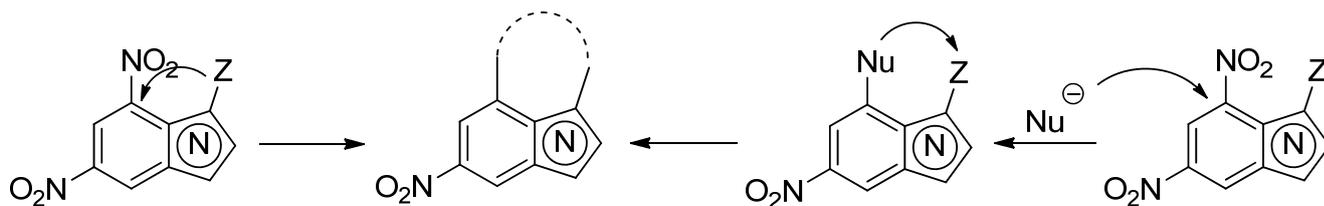


Схема 21.

Аннелирование гетероцикла в данном случае возможно как за счет внутримолекулярного замещения 4-NO₂ (заместитель Z содержит нуклеофильный центр), так и за счет межмолекулярного нуклеофильного замещения нитрогруппы с последующей циклизацией.

1.2.1. Синтез пери-аннелированных полициклических систем на основе реакций нуклеофильного замещения нитрогруппы с последующей циклизацией

Нами найдено, что реакция 3-формил-4,6-динитроиндазолов **8a,b** с тиогликолевым эфиром, схема 22, приводит к трициклам **27a,b** [62,63], а 3-циано-4,6-динитробензо[d]изоксазол **6** дает аминокпроизводное **28** [42]. Как можно полагать, первоначально замещается 4-NO₂ под действием HSCH₂CO₂Me в присутствии основания, а затем происходит внутримолекулярная конденсация группы CHO (или CN) с активным метиленовым звеном заместителя SCH₂CO₂Me, также катализируемая основанием:

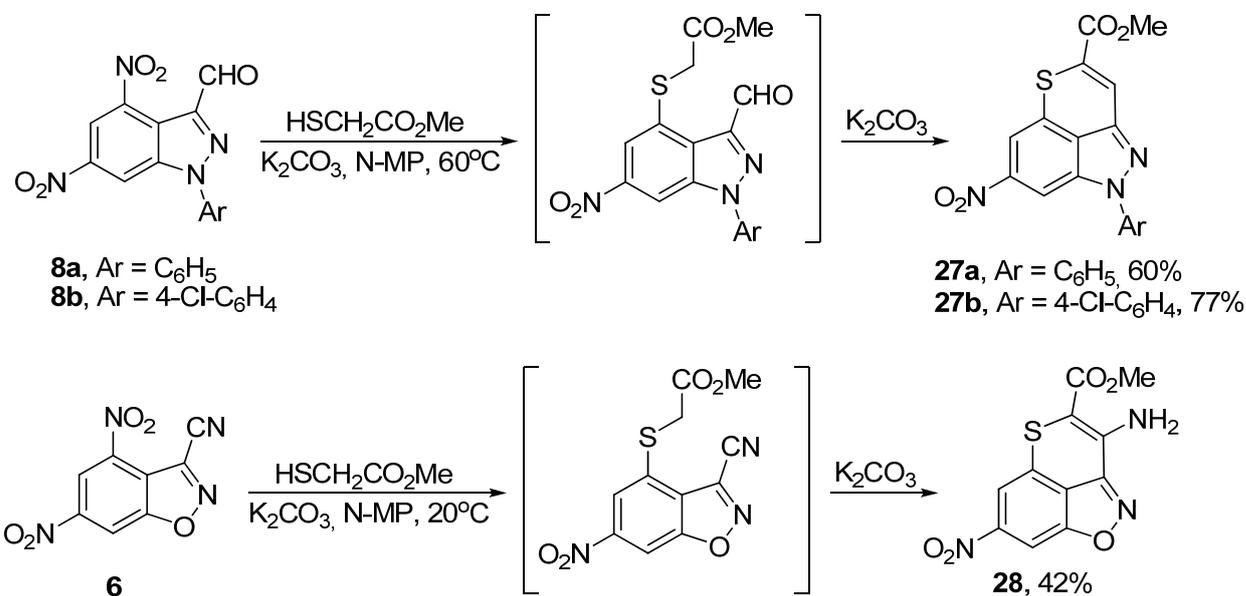


Схема 22.

Такого рода *пери*-аннелированные 14π-электронные гетероароматические системы, состоящие из двух шестичленных и одного пятичленного циклов, являются довольно редким типом гетероциклов, а производные тиопирано[4,3,2-cd]бензо[d]изоксазолов ранее были не известны.

В случае 3-цианоиндазола **10** промежуточный продукт замещения нитрогруппы не претерпевает циклизации в условиях реакции. В то же время его окисление до соответствующего сульфона **29** с последующей обработкой основанием приводит к трициклу **30**, схема 23 [63]:

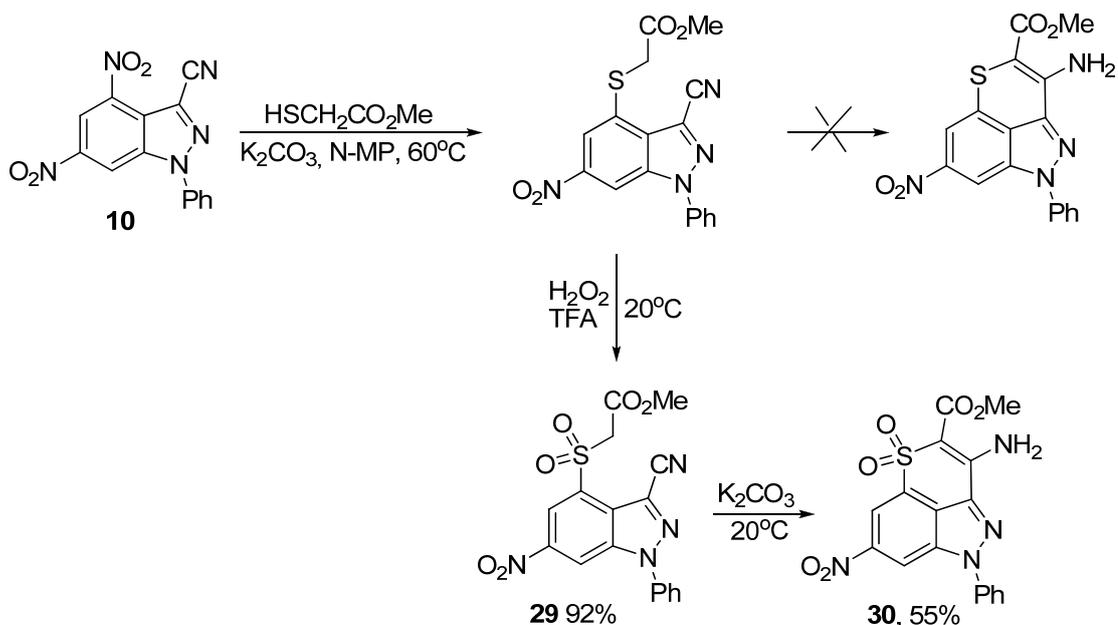


Схема 23.

В случае реакции динитроиндола **16a** с тиогликолевым эфиром промежуточно образующийся продукт замещения 4-NO_2 в условиях реакции циклизуется за счет присоединения активного метиленового фрагмента заместителя $\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ по формильной группе с образованием представителя *peri*-аннелированных трициклических гетероароматических соединений **31** ряда тиопирано[4,3,2-*cd*]индола [47], схема 24:

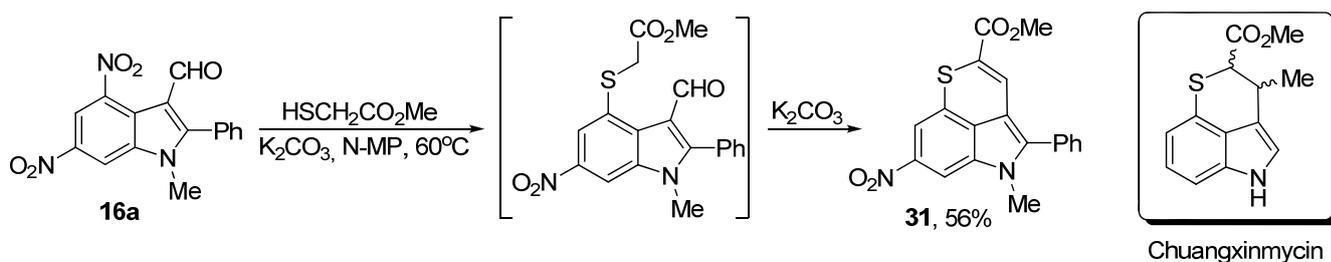


Схема 24.

Соединение **31** является структурным аналогом природного антибиотика *Chuangxinmycin*, активного по отношению к ряду грамположительных и грамотрицательных бактерий [64].

При использовании в качестве нуклеофильного реагента тиоглицерина продукты замещения нитрогруппы (соединения **18c,d** и **32a**) образуют под

действием каталитических количеств TsOH тетрациклические ацетали **33** [40,47], схема 25:

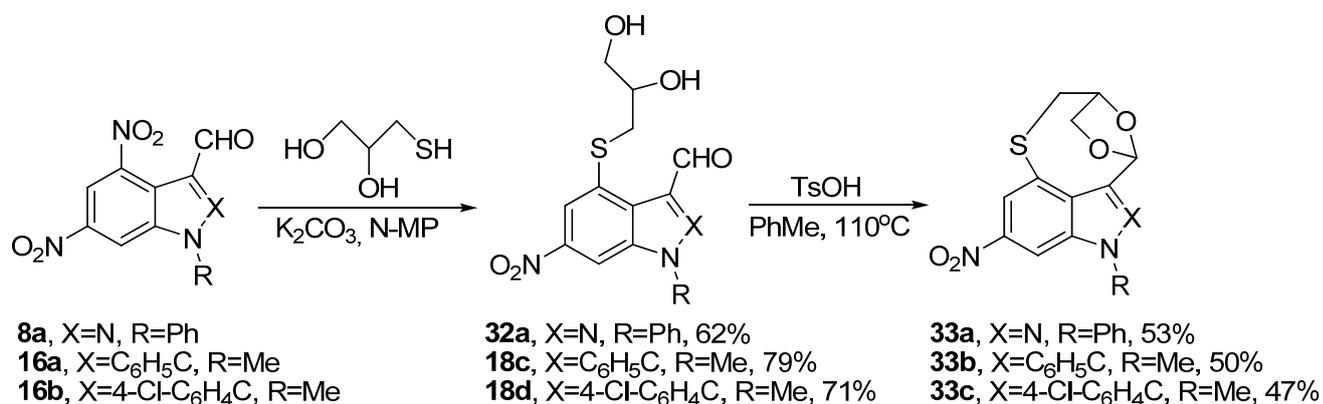


Схема 25.

1.2.2. Синтез пери-аннелированных полициклических систем за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения нитрогруппы

Мы предположили, что в случае гидразонов **34** (полученных по стандартным методикам из альдегидов **8a,b**) [62,63] возможно внутримолекулярное замещение нитрогруппы под действием основания. Действительно, нагревание соединений **34a,b** в присутствии карбоната калия привело к пиразолоциннолинам **35** – представителям новой гетероциклической системы [62,63], схема 26:

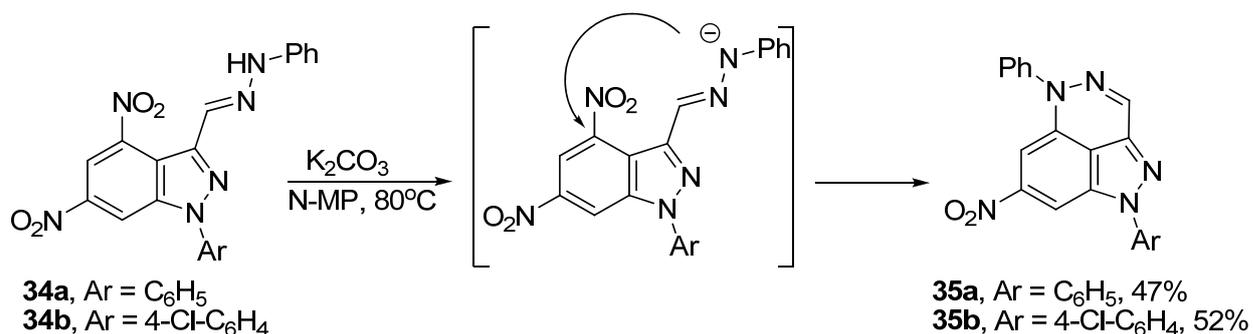


Схема 26.

В то же время аналогичные производные ряда бензо[d]изоксазола ведут себя иначе [44]. Так, при нагревании арилгидразонов 4,6-динитробензо[d]изоксазол-3-карбальдегидов **5c,f-h** [36,44] в N-MP или DMF в присутствии K₂CO₃ образуются продукты внутримолекулярной рециклизации

(аналогичной перегруппировке Боултона-Катрицкого [65]) – триазолы **36**, схема 27:

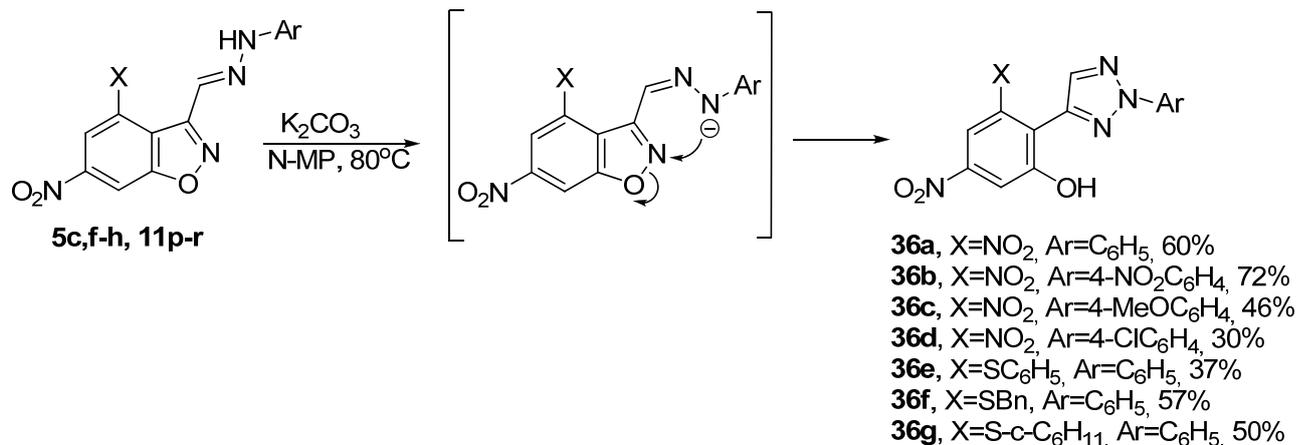


Схема 27.

Мононитрозамещенные гидразоны **11p-r** [36] также претерпевают рециклизацию, с образованием триазолов **36**, схема 27. Следует отметить, что до нашей работы такие перегруппировки бензоизоксазолов известны не были. В литературе имелись сведения о подобных реакциях лишь в ряду небензаннелированных изоксазолов [65-67], причем в случае моноциклических изоксазолов образуются иные производные – соответствующие альдегиды или кетоны ряда 2-арил-1,2,3-триазола.

Таким образом, на основе реакций региоспецифического нуклеофильного замещения 4-NO₂ в 4,6-динитробензо[d]изоксазолах, -индазолах и -индолах за счет введения в *пери*-положение указанных систем функциональных групп, пригодных для циклизации, разработаны методы синтеза новых трициклических *пери*-аннелированных гетеросистем.

1.3. Синтез полициклических конденсированных гетеросистем с использованием реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) [69,74,75,79]

В разд. 1.1. и 1.2. приведен синтез и некоторые превращения *мета*-динитробензогетероциклов. Нами изучена возможность синтеза на базе этих соединений ангулярно аннелированных трициклических гетеросистем различных классов.

Важным свойством нитроаренов является их способность образовывать анионные σ^H -комплексы с нуклеофилами [10-13], схема 28:

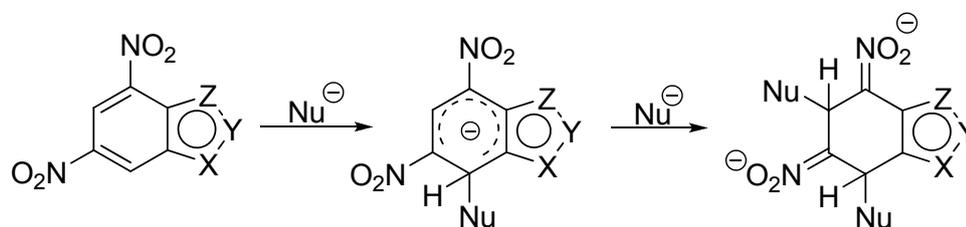


Схема 28.

Указанное свойство лежит в основе функционализации ароматических нитросоединений за счет реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) [68]. Одними из наиболее перспективных с точки зрения построения полициклических гетеросистем являются реакции нуклеофильного аминирования нитроаренов.

1.3.1. Аминирование нитробензогетероциклов в условиях викариозного и окислительного нуклеофильного замещения водорода

Реакции нуклеофильного аминирования использованы нами для введения аминогрупп в *орто*-положение к нитрогруппе 4,6-динитробензогетероциклов, схема 29, т.к. наличие рядом нитро- и аминогрупп открывает пути к полициклическим соединениям различных классов (фуроксаны, бензотриазолы, бензимидазолы и др.):

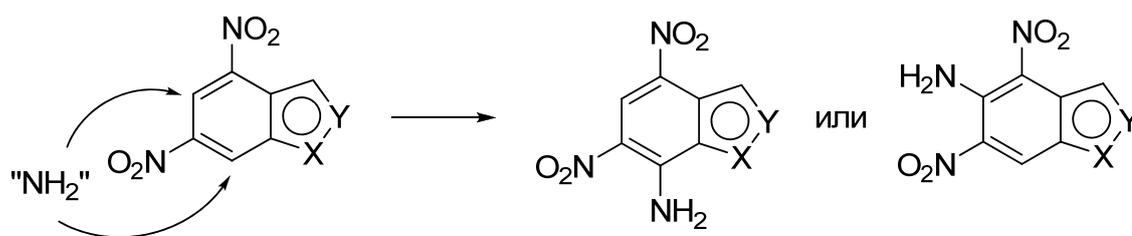


Схема 29.

Прежде всего, было изучено аминирование некоторых бензаннелированных 4,6-динитропроизводных (**37a-c**) в условиях викариозного нуклеофильного замещения водорода (VNS). При использовании гидроксилamina в качестве аминирующего реагента образуются только продукты двойного аминирования - динитродиамины **38** [69], структура которых подтверждена, в том числе, РСА, схема 30, рис. 3:

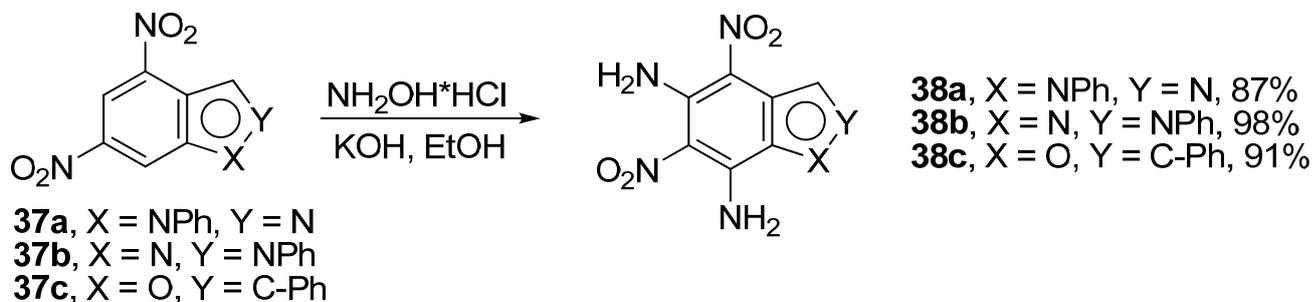


Схема 30.

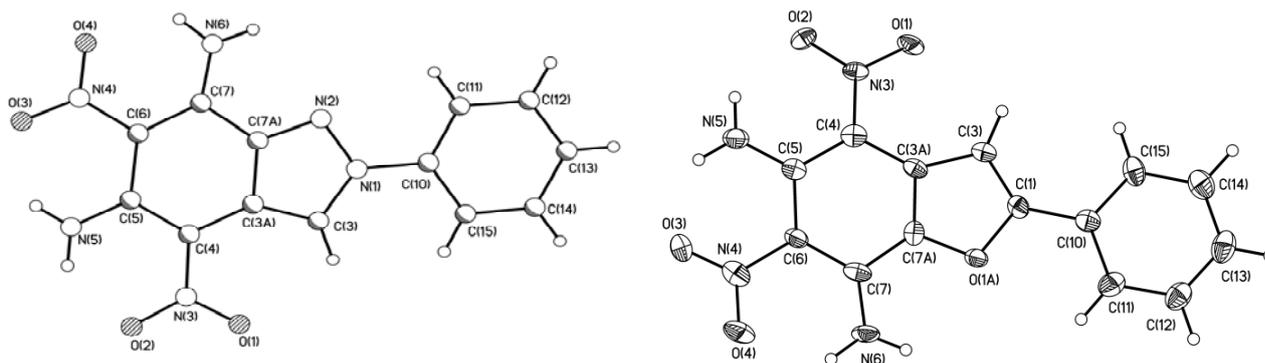


Рис. 3. Молекулярная структура соединений **38b** (слева) и **38c** (справа) по данным РСА в представлении атомов в виде тепловых эллипсоидов ($p = 50\%$)

Строение диаминов **38** установлено с использованием ряда физико-химических методов анализа (двумерная корреляционная ЯМР- и ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, РСА). В спектрах ЯМР ^1H сигналы атомов водорода аминогрупп находятся в области 7.5-11 м.д., причем

в случае соединения **38a** они представляют собой два уширенных синглета (7.5 и 9.5 м.д.), а в спектре соединения **38b** – три уширенных синглета (9.5, 9.8 и 10.9 м.д.) с относительной интенсивностью 2:1:1, что говорит о неэквивалентности протонов аминогрупп. Это связано с наличием сильных внутримолекулярных водородных связей в диаминах **358**, что подтверждается данными РСА. В ИК-спектрах соединений **38** наблюдаются полосы поглощения, характерные для аминогрупп, вовлеченных в образование ассоциатов (3160-3280 и 3350-3430 см⁻¹). Кроме того, полосы поглощения, соответствующие колебаниям нитрогрупп, смещены в область 1250-1280 и 1600-1620 см⁻¹, что обычно наблюдается в случае нитрогрупп, вовлеченных в водородное связывание. Согласно данным элементного анализа, соединение **38b** образуется в виде моногидрата, а **38c** – в виде дигидрата (в обоих случаях была обнаружена кристаллизационная вода), в то время как диамин **38a** не содержит связанного растворителя.

Следует отметить, что введение сразу двух аминогрупп в молекулу нитроарена при использовании данной аминирующей системы встречается крайне редко. Даже в случае таких высокоэлектрофильных соединений как 1,3,5-тринитробензол [70] и 4,6-динитробензофуразан [71] в основном образуются моноамины. Единственным исключением является 4,6-динитробензофуран: его взаимодействие с системой NH₂OH·HCl – КОН – EtOH в аналогичных условиях приводит к 5,7-диамино-4,6-динитро бензофурану [72].

Проведение реакций при более низкой температуре (-15-10°C) приводит к сложной смеси продуктов, содержащей по данным ЯМР ¹H наряду с диаминами **38** еще два соединения, вероятно, 5- и 7-амино-4,6-динитропроизводные. Этот факт говорит о том, что скорости введения первой и второй аминогрупп достаточно близки, и выделить продукты моноаминирования в данных условиях не представляется возможным.

Однако, применение другого VNS-аминирующего реагента – триметилгидразиний-иодида (ТМНИ) [73] в присутствии основания позволило синтезировать моноаминопроизводные **39** ряда индола и индазола, реакции протекают региоселективно по положению 7, схема 31. При этом в положении 4

может находиться не только нитрогруппа, но и другие электроноакцепторные заместители, например сульфонильная группа [74,75]:

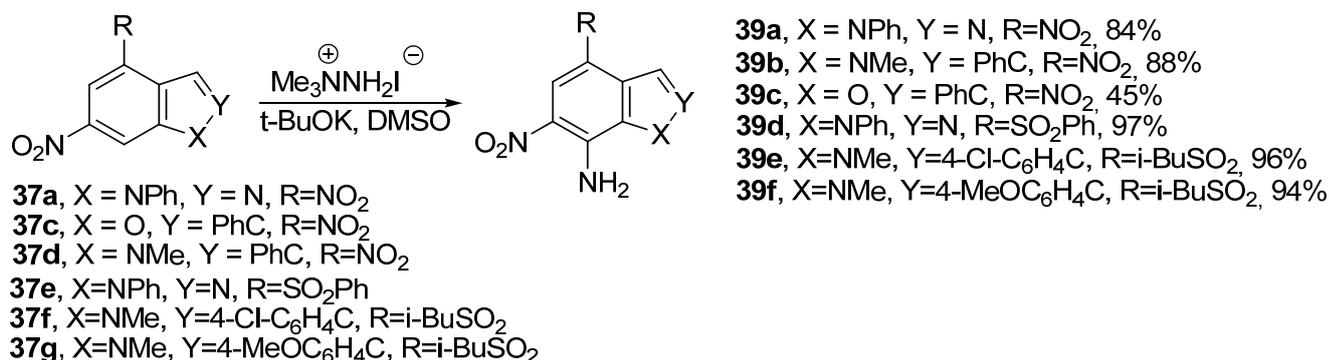


Схема 31.

Направление аминирования определено с помощью ЯМР-экспериментов. Так, в спектре ¹H-¹H NOESY соединения **39a** наблюдается кросс-пик, соответствующий взаимодействию пространственно сближенных протонов аминогруппы и *орто*-протонов N-фенильной группы, что однозначно подтверждает образование 7-аминопроизводных.

В случае динитробензо[d]изоксазолов **5** и **6** использование указанных выше аминирующих реагентов приводит к значительной деструкции исходных соединений, при этом продукты аминирования не образуются. Вероятно, это связано с раскрытием изоксазольного цикла под действием избытка основания. В то же время положительный результат был получен при использовании окислительного нуклеофильного замещения водорода (ONS) под действием аммиака в присутствии окислителя. Одним из наиболее эффективных и удобных в использовании окислителей для подобных процессов является неорганический комплекс AgPy₂MnO₄ [76]. В частности, сообщается о его использовании для аминирования и алкиламинирования азинов [77,78]. При обработке соединений **5a** и **6** раствором аммиака в MeOH в присутствии AgPy₂MnO₄ с высокими выходами образуются 7-амино-4,6-динитробензо[d]изоксазолы **40a,b**, схема 32 [79]:

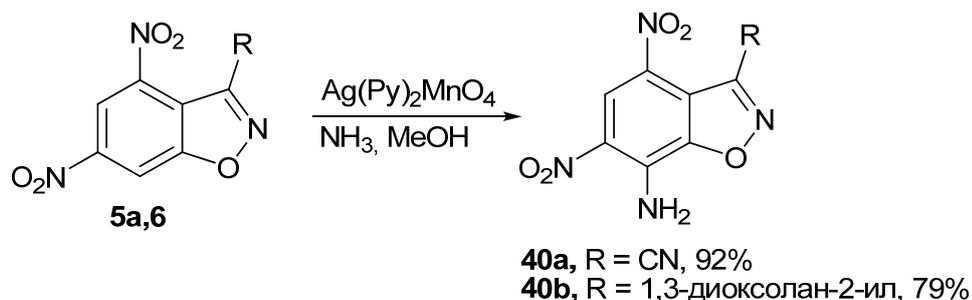


Схема 32.

В данном случае реакции протекают региоселективно по положению 7 гетероароматической системы.

1.3.2. Синтез ангулярно аннелированных трициклических гетеросистем на основе 6,7-диаминобензогетероциклов

Одним из возможных путей аннелирования гетероциклического кольца с использованием *орто*-нитроаминов является восстановление нитрогруппы с образованием *орто*-диаминов и последующие их реакции с электрофильными реагентами.

Восстановление нитрогруппы в соединениях **39** и **40** протекает неселективно (при использовании самых разнообразных восстановителей), а в случае бензо[d]изоксазолов **40** иногда сопровождается и раскрытием изоксазольного цикла. Однако в случае 4-сульфонил-6-нитропроизводных **39d-f** восстановление нитрогруппы под действием системы $\text{N}_2\text{H}_4/\text{FeCl}_3$ протекает гладко с образованием *орто*-диаминов **41a-c**, схема 33 [74,75]. На их основе получен набор трициклических структур **42-45**. Так, реакции диаминов **41** с нитритом натрия в AcOH приводят к аннелированию триазольного цикла (соединения **42**). В результате их взаимодействия с карбоновыми кислотами образуются имидазолы **44**, а с 1,2-дикарбонильными соединениями – пиазины **45**. Обработка диамина **41a** тионил хлоридом в присутствии пиридина дает конденсированный тиadiaзол **43**. Гетероциклические системы **42-44** являются ранее неизвестными, схема 33, таблица 4.

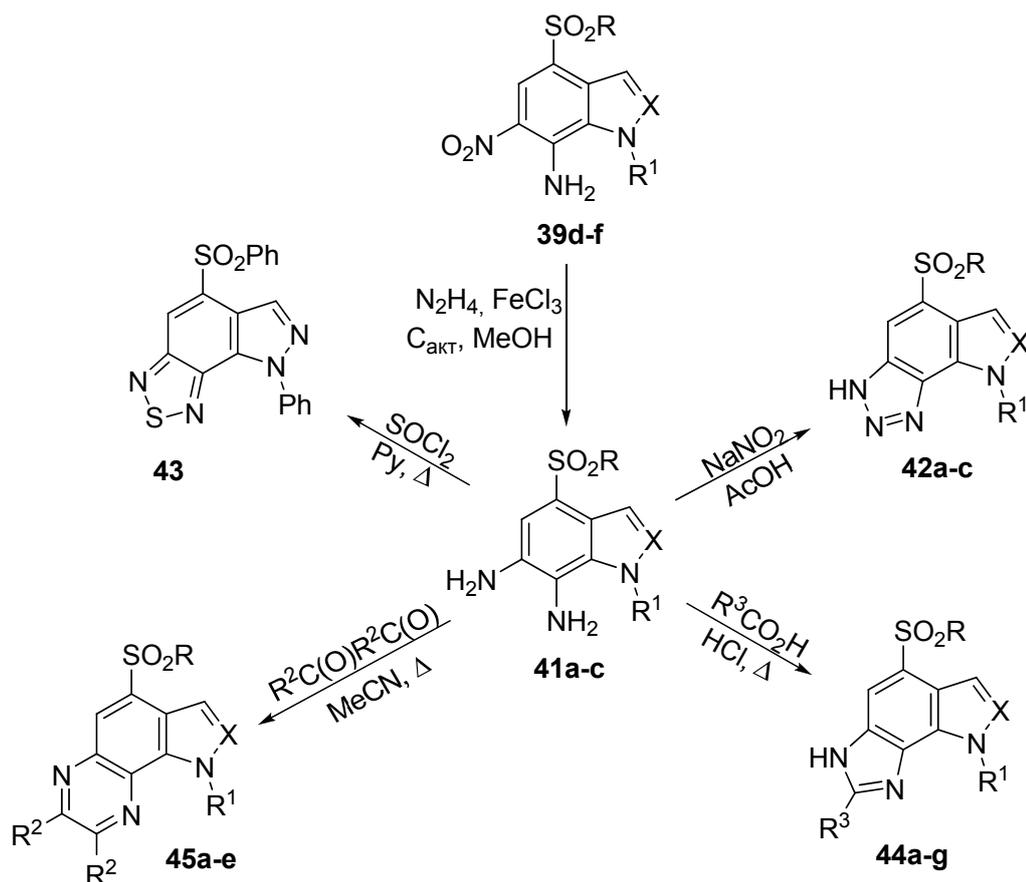


Схема 33.

Таблица 4.

№	R	X	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
41a	Ph	N	Ph	-	-	73
41b	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	-	-	60
41c	i-Bu	4-MeOC ₆ H ₄ -C	Me	-	-	48
42a	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	-	-	87
42b	i-Bu	4-MeOC ₆ H ₄ -C	Me	-	-	58
42c	Ph	N	Ph	-	-	77
43	Ph	N	Ph	-	-	36
44a	Ph	N	Ph	-	H	74
44b	Ph	N	Ph	-	Me	78
44c	Ph	N	Ph	-	CF ₃	80
44d	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	-	H	24
44e	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	-	Me	67
44f	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	-	CF ₃	75

44g	i-Bu	4-MeOC ₆ H ₄ -C	Me	-	CF ₃	87
45a	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	H	-	35
45b	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	Me	-	65
45c	i-Bu	4-MeOC ₆ H ₄ -C	Me	Me	-	68
45d	Ph	N	Ph	H	-	86
45e	Ph	N	Ph	Me	-	73

Структура тиадиазола **43** подтверждена рентгеноструктурным анализом, рис. 4:

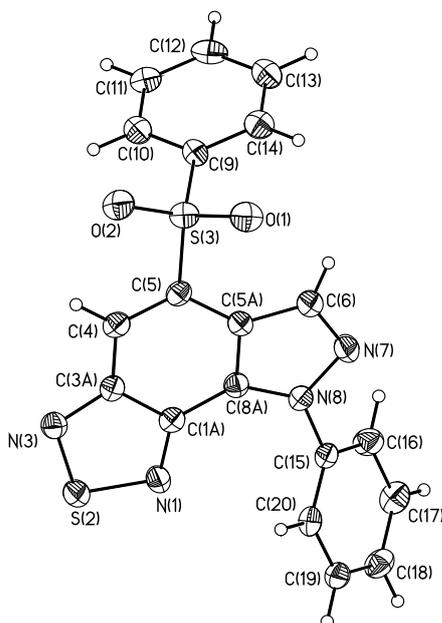


Рис. 4. Общий вид соединения **43** по данным РСА. Тепловые эллипсоиды приведены для вероятности 50%.

По данным РСА в кристалле соединение **43** характеризуется плоским строением центрального трициклического фрагмента. Фенильный заместитель по атому N(8) расположен под углом 49° к данной плоскости. Длины связей тиадиазольного фрагмента с точностью до величины погрешности совпадают с данными, известными в литературе для подобных трициклов [80].

Таким образом, с использованием 6,7-аминоиндазолов и –индолов в качестве исходных соединений нами синтезирован ряд ранее неизвестных или труднодоступных ангулярно аннелированных трициклических гетеросистем.

1.3.3. Синтез бензофуроксанов, аннелированных пятичленными азотсодержащими гетероциклами

Другим направлением использования *орто*-нитроаминов в синтезе конденсированных гетероциклов являются трансформации аминогруппы, приводящие к гетероциклизации. В частности, такой подход нередко используется при синтезе производных бензофуроксана.

Бензофуроксаны представляют интерес, прежде всего, как вещества, обладающие широким спектром полезной биологической активности. Среди представителей этого класса найдены соединения, обладающие противоопухолевой активностью [81], ингибирующим действием на моноаминоксидазу [82], а также потенциальные антилейкемические средства и иммунодепрессанты [83,84]. Недавно нами было показано, что нитропроизводные бензофуроксанов способны подавлять каталитическую активность интегразы ВИЧ-1 [85], причем наличие нитрогруппы в молекуле обязательно для проявления высокого уровня активности. Необходимо отметить, что эти соединения оказались активными и в отношении мутантов интегразы, устойчивых к действию ралтегравира – единственного разрешенного к клиническому применению ингибитора интегразы ВИЧ-1 [86]. Одним из наиболее перспективных направлений использования производных фуроксана является их способность быть экзогенными донорами оксида азота (II) [87-94].

Для аннелирования фуроксанового цикла к нитропроизводным индола и индазола мы использовали последовательность превращений, схема 34 [74,75], включающую diazotирование аминов **39b,d,e** замену diaзогруппы на азидную и термолиз *орто*-нитроазидов **46**:

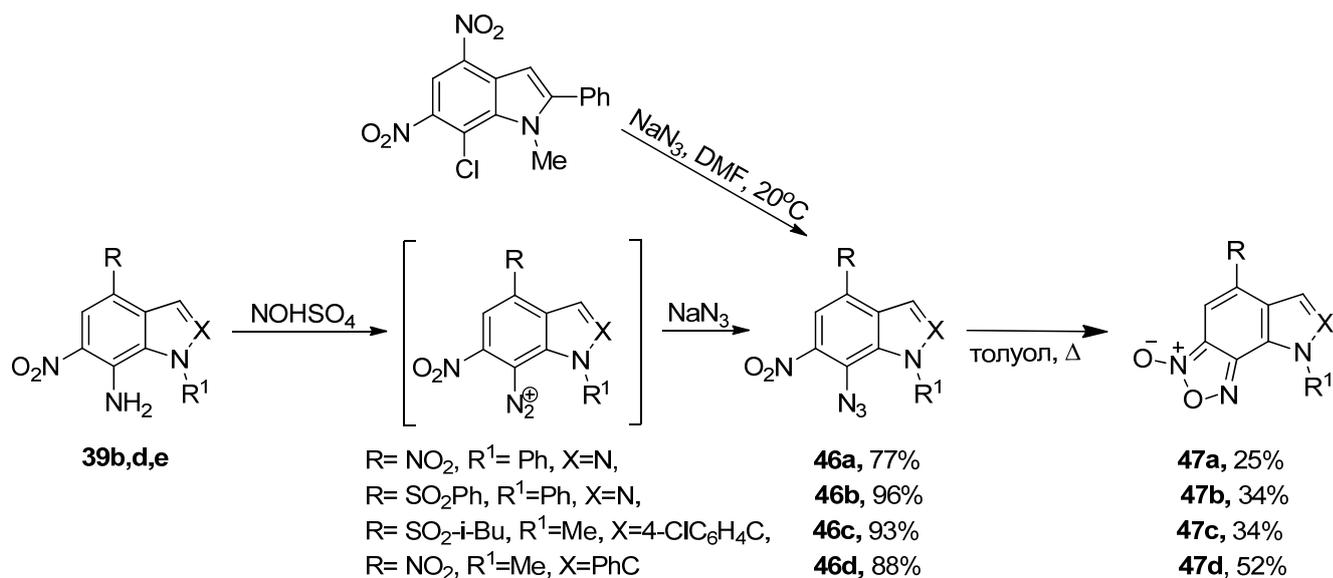


Схема 34.

Данные РСА (рис. 5) позволили однозначно определить положение N-оксидного атома кислорода в продукте циклизации **47d**. Вероятно и в остальных случаях положение экзоциклического атома кислорода такое, как показано на схеме 34. Следует отметить, что в литературе отсутствовали сведения о синтезе производных индола, аннелированных по связи C(6)-C(7) фуроксановым циклом.

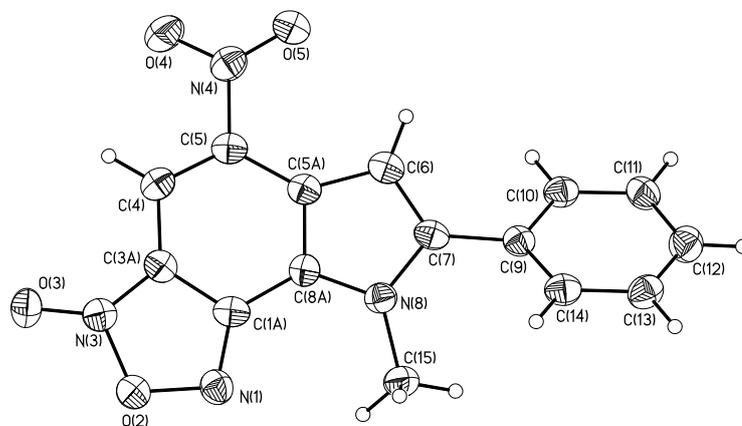


Рис. 5. Общий вид соединения **47d** по данным РСА. Тепловые эллипсоиды приведены для вероятности 50%.

Орто-нитроамины **40a,b** ряда бензо[d]изоксазола под действием $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ претерпевают окислительную циклизацию с образованием фуроксанов **48a,b**, схема 35:

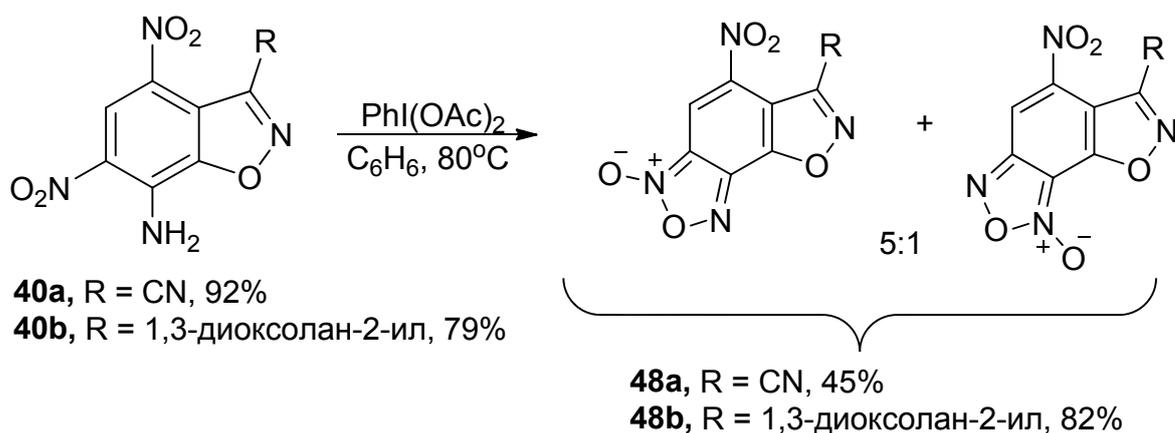


Схема 35.

В отличие от предыдущих примеров, соединения **45** в растворе существуют в виде смеси изомеров (данные ЯМР ^1H) в соотношении 5:1, отличающихся положением экзоциклического атома кислорода. Обычно изомеры бензофураксанов в растворах легко переходят друг в друга, и выделить в свободном виде можно только один – более устойчивый изомер [95]. В нашем случае положение N-оксидного атома кислорода в преобладающих изомерах фураксанов **48** подтверждено данными РСА, рис. 6.

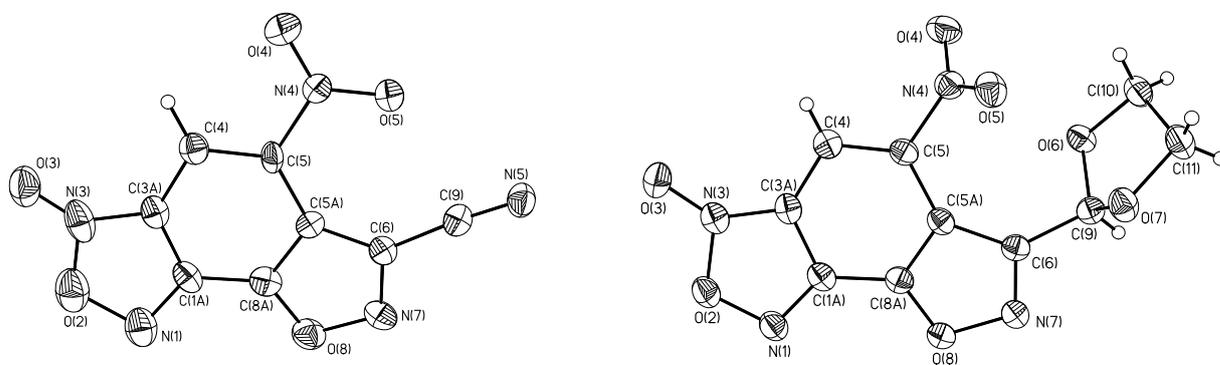


Рис. 6. Общий вид соединений **48a** (слева) и **48b** (справа) по данным РСА. Тепловые эллипсоиды приведены для вероятности 50%.

По данным РСА в кристаллах соединений **48a** и **48b** присутствуют две и одна независимая молекулы соответственно. Одна из независимых молекул в **48a** целиком разупорядочена по двум позициям в соотношении 3:7. Для дальнейшего анализа мы использовали вторую, неразупорядоченную молекулу. Нитрогруппа располагается под углом 14.4 и 61.8° (для **48a** и **48b** соответственно) к

центральному фрагменту. Данное различие может быть вызвано стерическими взаимодействиями с объемным диоксолановым заместителем в **48b**.

Существенно, что в изоксазолонитробензофураксах **48a,b** длина связей C(4)-C(5), несущих NO₂, составляет 1.351 – 1.352 Å (таблица 5), т.е. приближается к длине двойной связи в сопряженных нитроолефинах (1.34 Å) [96], что позволяет надеяться на высокую реакционную способность этой связи в реакциях присоединения, включая циклоприсоединение [97], см. раздел 2.2.

Таблица 5. Избранные длины связей (Å) в кристаллах соединений **48a** и **48b**. Для соединения **48a** параметры приведены для неразупорядоченной молекулы (см. текст).

	48a	48b
C(1A)-N(1)	1.332(3)	1.324(3)
C(1A)-C(3A)	1.400(3)	1.413(3)
C(4)-C(5)	1.351	1.352
N(1)-O(2)	1.380(2)	1.378(2)
O(2)-N(3)	1.460(2)	1.449(2)
O(3)-N(3)	1.209(2)	1.219(2)
C(3A)-N(3)	1.342(3)	1.333(3)
N(7)-O(8)	1.390(2)	1.416(2)

Таким образом, изучено нуклеофильное аминирование *мета*-динитропроизводных бензо[d]изоксазола, индазола и индола, а также их 4-RSO₂-аналогов в его викариозном и окислительном вариантах, и выявлены некоторые новые закономерности этих процессов. На основе 7-амино-6-нитропроизводных указанных бензогетероциклов синтезирован ряд полициклических гетеросистем, большинство из которых были ранее неизвестными.

1.4. Синтез 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с азолами [104-106]

Известно, что замещенные *мета*-динитробензолы вступают в реакцию с NaBH_4 , обработка образующихся гидридных аддуктов **49** формальдегидом и первичными аминами приводит к соответствующим 3-азабицикло[3.3.1]нонанам **50** («двойная» реакция Манниха) [98-101], схема 36:

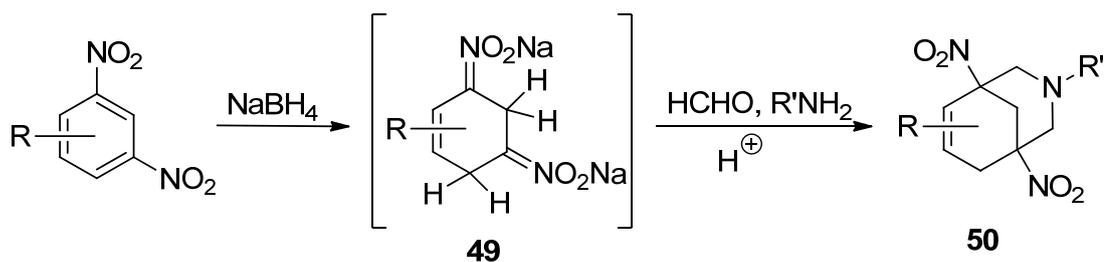


Схема 36.

Гетероаналоги бицикло[3.3.1]нонанов входят в состав терпеноидных алкалоидов и находят применение в качестве биологически активных веществ [102]. В последнее время выявлена эффективная антиаритмическая активность у производных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонана (см., например, лит.[103]). В тоже время такого рода превращения в случае *мета*-динитробензаннелированных гетероциклов были практически не изучены. Имеется лишь несколько примеров синтеза таких соединений, содержащих пиридиновый цикл [101,103]. Однако сведения о синтезе 3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с пятичленными гетероциклами, в литературе отсутствовали.

1.4.1. Синтез 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, аннелированных пиразольным циклом

Нами разработан метод синтеза 3-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с пиразольным циклом [104-106]. Исходными веществами в синтезе указанных соединений являются изомерные 4,6-динитро-1- и 2-фенилиндазолы **37a** и **37b**, которые могут быть получены на

основе ТНТ (лит. [43] и [107] соответственно). При действии NaBH_4 на индазолы **37a,b** образуются гидридные аддукты **51**, обработка которых формальдегидом и первичными аминами (алкиламинами и аминокислотами) приводит к трициклическим системам **52** – 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанам, конденсированным по связи C(7)-C(8) пиразольным циклом, схема 37, таблица 6:

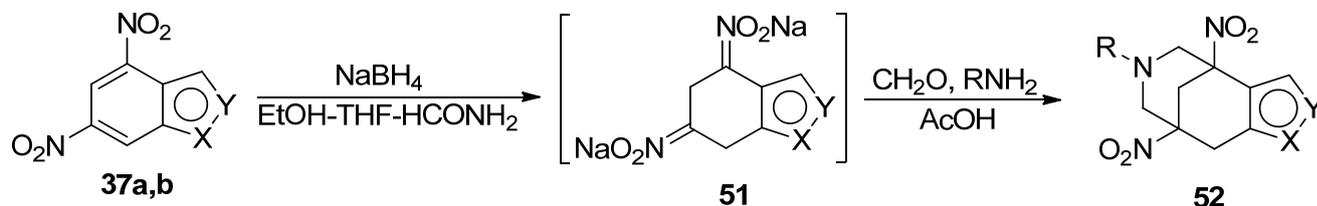


Схема 37.

Таблица 6.

Соединение	X	Y	R	Выход, %
52a	N-Ph	N	Me	48
52b	N-Ph	N	Et	49
52c	N-Ph	N	Pr	11
52d	N-Ph	N	i-Pr	72
52e	N-Ph	N	CH ₂ COOH	70
52f	N-Ph	N	(CH ₂) ₂ COOH	80
52g	N-Ph	N	CH(CH ₃)COOH	68
52h	N-Ph	N	(CH ₂) ₃ COOH	75
52i	N-Ph	N	(CH ₂) ₂ OH	23
52j	N-Ph	N	(CH ₂) ₂ OMe	81
52k	N-Ph	N	(CH ₂) ₃ OMe	30
52l	N	N-Ph	Me	29
52m	N	N-Ph	i-Pr	83
52n	N	N-Ph	CH ₂ COOH	82
52o	N	N-Ph	(CH ₂) ₂ COOH	76
52p	N	N-Ph	(CH ₂) ₃ COOH	75
52q	N	N-Ph	CH(CH ₃)COOH	76

52r	N	N-Ph	(CH ₂) ₂ Cl	16
52s	N	N-Ph	(CH ₂) ₂ OMe	78

Строение трициклов **52** подтверждено данными ЯМР и ИК-спектроскопии, а также элементного анализа. На примере соединения **52a** было изучено пространственное строение синтезированных производных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонана. С помощью данных ЯМР-экспериментов (¹H, ¹³C, COSY, 2D-NOESY, HSQC, HMBC) проведено полное отнесение сигналов атомов водорода и углерода соединения **52a**. Конформация пиперидинового цикла типа «кресло» была установлена на основании данных спектра NOESY, в котором корреляционные пики протонов метильной группы с H(2), H(2'), H(6), H(6'), а также H(4') с H(2') и H(6') свидетельствуют о пространственной близости вышеуказанных протонов между собой, рис.7:

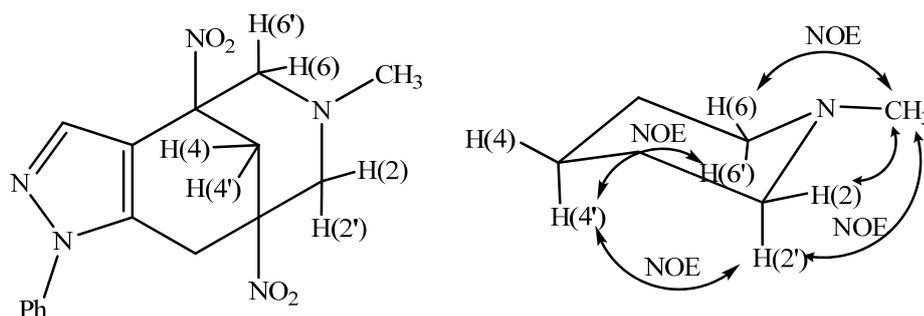


Рис. 7. Пространственное строение соединения **52a**.

В то же время, конформация циклогексенового цикла близка к планарной. Эти данные аналогичны литературным [108,109], полученным для 7-полифторалкокси-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов.

Наличие в молекуле самых разнообразных функциональных групп не препятствует протеканию реакций. Например, при взаимодействии 4,6-динитро-1-(4-нитрофенил)-3-цианоиндазола **53**, полученного нитрованием соответствующего N-фенилпроизводного [40], восстановление под действием NaBH₄ протекает селективно (только по динитрофениленовому фрагменту) и последующая двойная реакция Манниха с формальдегидом и глицином приводит к образованию трициклического производного **54** с хорошим выходом, схема 38:

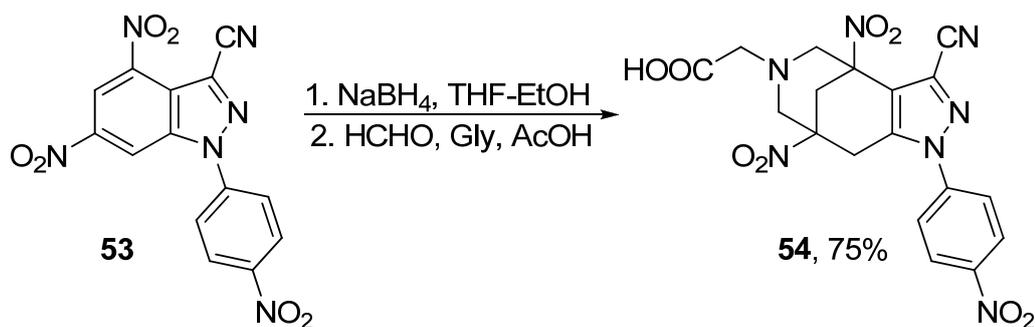


Схема 38.

1.4.2. Синтез 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, аннелированных другими азолами

Для синтеза 3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с тиазольным циклом, в качестве исходных соединений нами использован ряд изомерных 5,7- и 4,6-динитробензотиазолов.

5,7-Динитробензотиазол **55**, полученный на основе пикрилхлорида [110-112], схема 39, в отличие от своего N-оксидного аналога **56**, вступает в реакцию с NaBH_4 , а затем в двойную реакцию Манниха в стандартных условиях. При этом с умеренными выходами образуются динитропроизводные 3-азабицикло[3.3.1]нонана **57a-c**, конденсированные с тиазольным циклом:

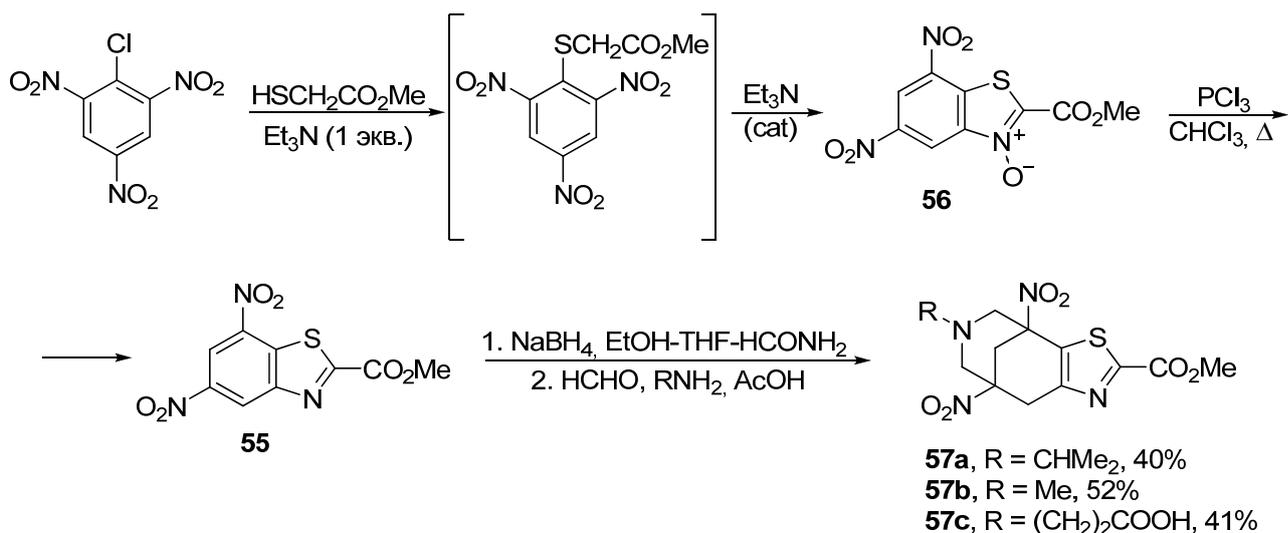


Схема 39.

Изомерные 2-замещенные 4,6-динитробензотиазолы **58a,b** синтезированы на основе доступного 2-аминобензотиазола, схема 40 [113]. Его нитрование

азотной кислотой в олеуме приводит к 4,6-динитропроизводному, ацилирование которого уксусным или пропионовым ангидридом дает соединения **58a,b** с ВЫСОКИМИ ВЫХОДАМИ:

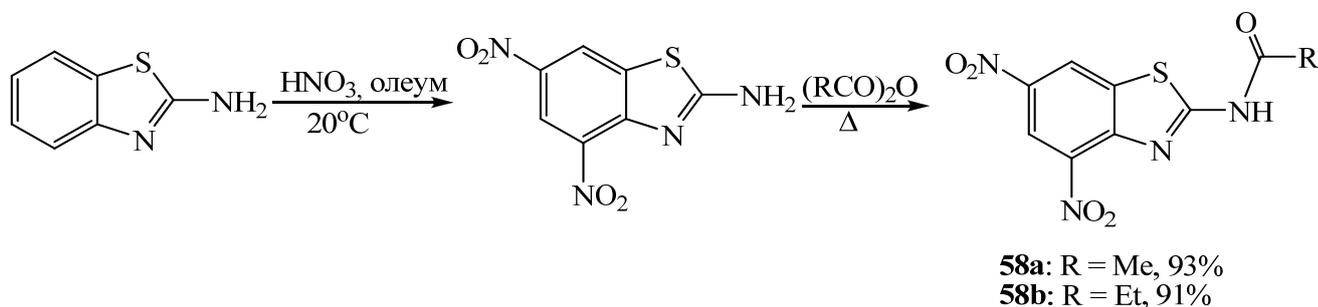


Схема 40.

Динитробензотиазолы **58** также гладко вступают в реакцию Манниха, в результате с хорошими выходами был получен ряд ранее неизвестных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов **59**, конденсированных с тиазольным циклом, схема 41, табл. 7:

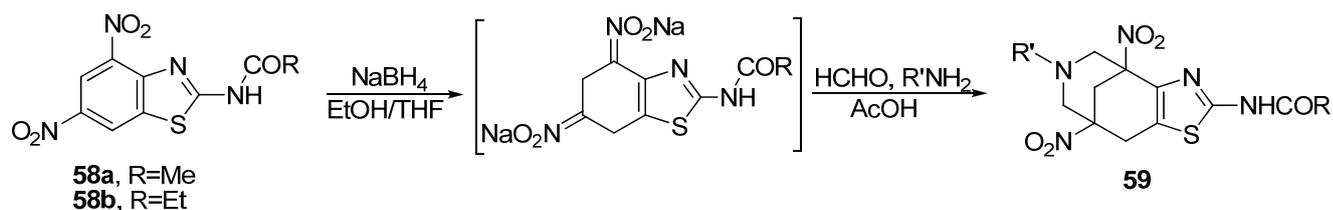
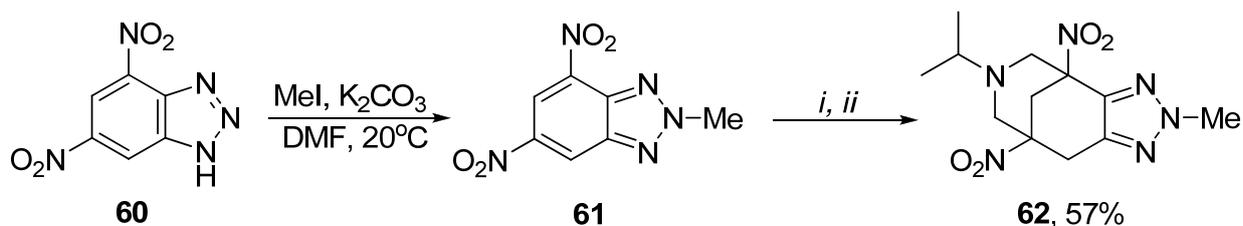


Схема 41.

Таблица 7.

Соединение	R	R'	Выход, %
59a	Me	CH ₂ COOH	63
59b	Me	(CH ₂) ₃ OMe	49
59c	Me	Et	69
59d	Me	(CH ₂) ₂ OMe	65
59e	Et	Me	69
59f	Et	(CH ₂) ₃ OMe	58
59g	Et	CH ₂ COOH	40
59h	Et	(CH ₂) ₂ OMe	50

Нами изучена возможность синтеза 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонана, конденсированных с триазольным циклом. Анализ литературы показал, что ни один из трех изомерных N-метилированных *мета*-динитробензотриазолов описан не был. При изучении метилирования 4,6-динитробензотриазола **60** [114] нами найдены оптимальные условия реакции, в которых преимущественно образуется один продукт метилирования - 2-метилпроизводное **61** (схема 42).



i: NaBH₄, EtOH-THF-HCONH₂; *ii*: HCHO, (CH₃)₂CHNH₂, AcOH

Схема 42.

Структура ранее неизвестного соединения **61** была установлена при помощи ряда ЯМР экспериментов (NOESY, HCQC, HMBC и т.д.) на протонах, ядрах ¹³C, ¹⁴N и ¹⁵N. Отнесение сигналов произведено на основании данных корреляций ¹H-¹³C и ¹H-¹⁵N. Наличие кросс-пиков в спектре ¹H-¹⁵N HMBC, рис. 8, характеризующих взаимодействие атомов водорода метильной группы со всеми тремя циклическими атомами азота говорит о том, что метильная группа в соединении **58** находится именно в положении 2.

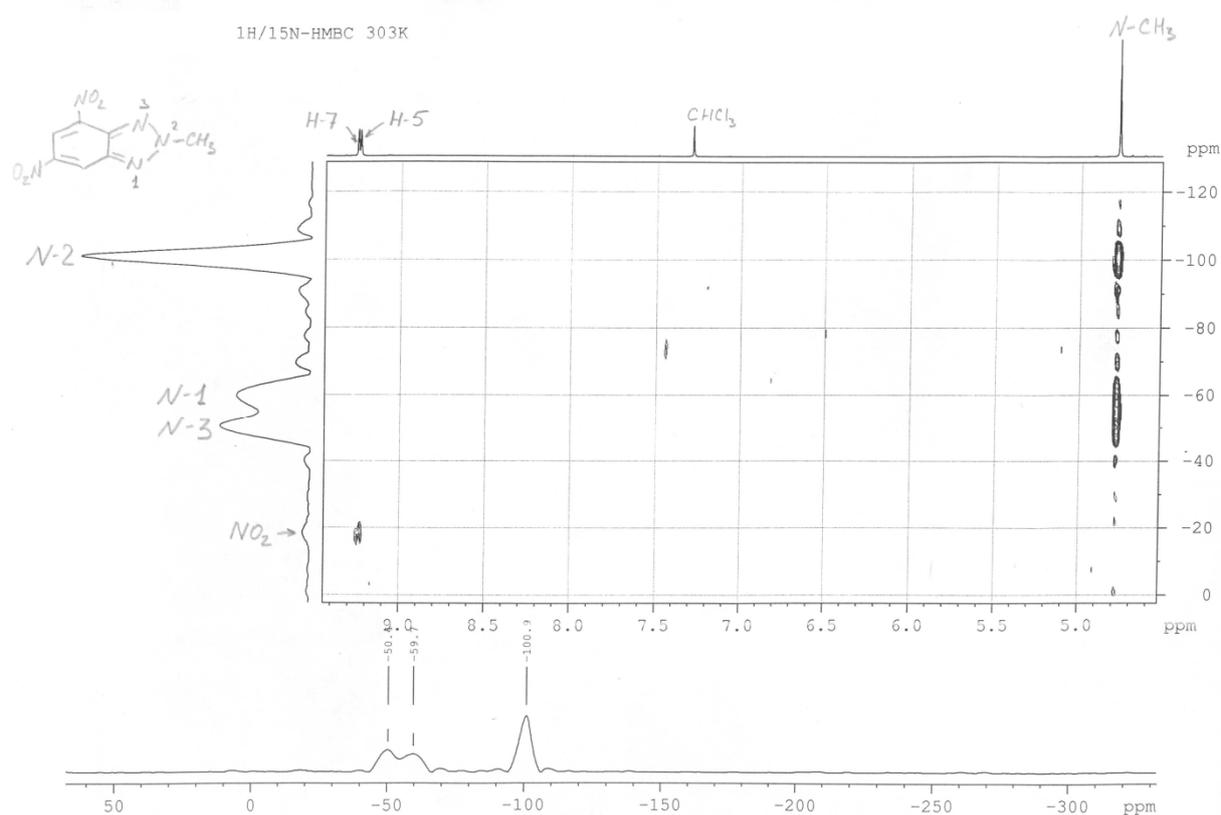


Рис. 8. Спектр ^1H - ^{15}N HMBC соединения **61**.

Соединение **61** вступает в реакцию с NaBH_4 , а затем в двойную реакцию Манниха в стандартных условиях. При этом с хорошим выходом было получено триазолсодержащее производное 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонана **62**, схема 42.

Таким образом, на основе *мета*-динитрозамещенных бензотриазолов разработан общий метод синтеза 3-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с азольными (пиразольным, тиазольным и триазольным) циклами. Метод заключается в образовании гидридных σ^{H} -комплексов, с последующей циклизацией по Манниху.

Глава 2. Синтезы на основе реакций циклоприсоединения с участием нитроаренов

Во второй главе рассмотрены перициклические реакции нитроаренов: реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (нитроарены как диполярофилы) и реакции Дильса-Альдера, в которых нитроарены выступают в качестве диенофила и/или гетеродиена.

Циклодеароматизация аренов представляет большой синтетический интерес, т.к. дает возможность превращать простые ароматические субстраты в структурно сложные полициклические системы. Полученные таким образом алициклические структуры, содержащие кратные связи, могут быть использованы в различных синтетических целях. Тем не менее, участие ароматических карбоциклов в качестве 2 π -компонентов в перициклических реакциях встречается редко и затруднено из-за высокого энергетического барьера, особенно в случае бензоидных структур, который необходимо преодолеть для нарушения ароматичности [115]. Определенным исключением являются нитроарены (см. далее).

Известно, что сопряженные нитроалкены вступают в реакции [4+2]-циклоприсоединения как в качестве диенофилов, так и гетеродиенов [116]. Они также способны присоединять некоторые диполи, что приводит к пятичленным гетероциклам, см., например, лит. [117,118], схема 43:

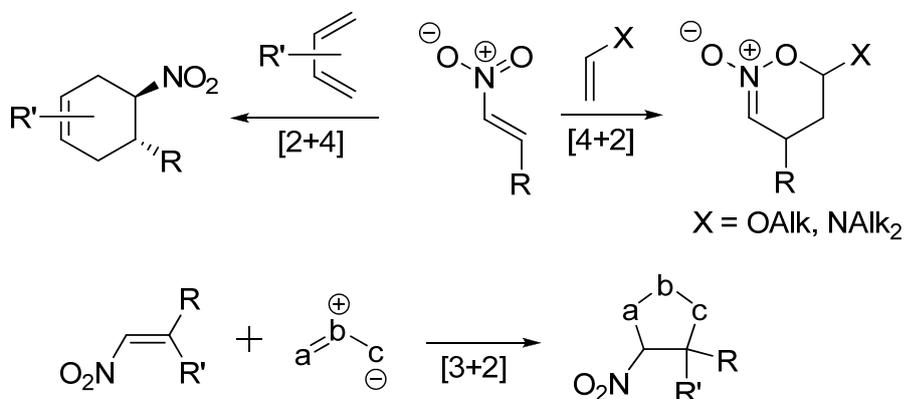


Схема 43.

Известно также, что под влиянием сильных электроноакцепторных фрагментов и

групп, например NO_2 , ароматичность системы понижается [13,17,119]. В этом случае можно ожидать, что фрагмент $\text{C}=\text{C}-\text{NO}_2$ будет близок по химическим свойствам к сопряженным нитроалкенам и может, в принципе, обладать способностью вступать в перicyклические реакции, схема 44:

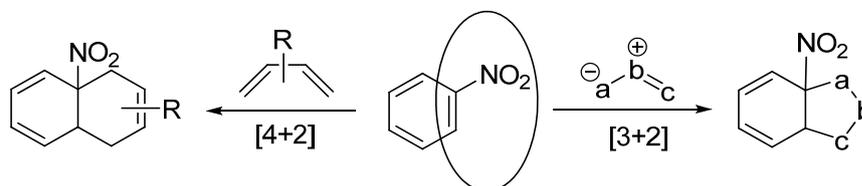


Схема 44.

До нашей работы был известен всего один ряд таких систем, состоящий из нескольких соединений, так называемых суперэлектрофилов [97,120], которые дают аддукты с диенами и виниловым эфиром (см. раздел 2.2.). Это динитропроизводные бензофуроксана, бензофуразана, бензотиадиазола, бензоселенадиазола, 2-пикрилбензотриазола, а также нитробензодифуроксан. Что касается реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием нитроаренов в качестве диполярофилов, то до нашей работы они были неизвестны.

2.1. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитроаренов [125,129,130,135,145-147,150,158]

До настоящей работы сообщалось лишь о единственном случае присоединения 1,3-диполей - диазоуксусных эфиров к двум изомерным нитробензофуросанам с образованием производных пиразола [121], схема 45:

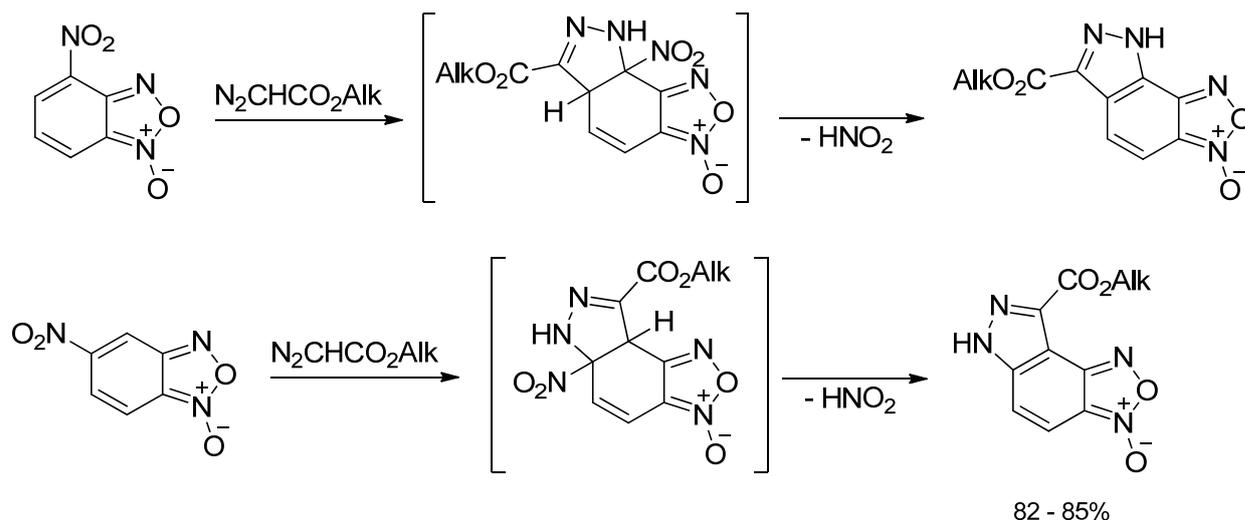


Схема 45.

Одним из самых известных примеров присоединения диполей к ароматической системе является озонлиз аренов: образование первичного озонида – это [3+2]-процесс, за которым, как правило, следует раскрытие бензольного цикла, схема 46:

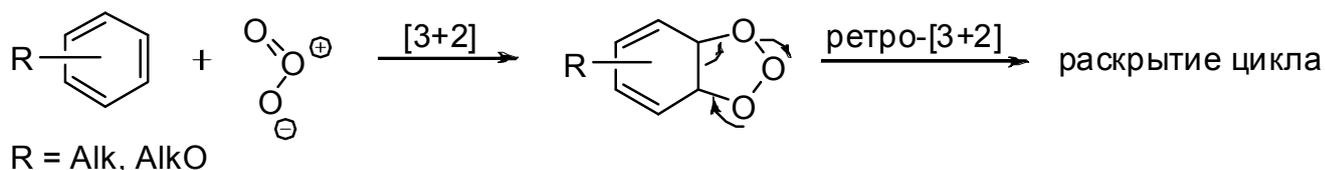


Схема 46.

Однако озон легко присоединяется только к π -избыточным аренам, содержащим алкильные или алкоксигруппы. Нитроарены, напротив, представляют собой π -дефицитные системы, поэтому диполи, которые теоретически могли бы к ним присоединяться, должны иметь нуклеофильный характер.

Сравнительно недавно для оценки реакций циклоприсоединения был применен новый показатель – индекс глобальной электрофильности, который

является функцией энергий граничных орбиталей молекулы [122-124], рис. 9:

Индекс глобальной электрофильности ω

$$\omega = \mu^2/2\eta$$

μ - электронный химический потенциал,
 η - химическая жесткость

$$\mu = 0.5(E_{\text{ВЗМО}} + E_{\text{НСМО}})$$

$$\eta = E_{\text{НСМО}} - E_{\text{ВЗМО}}$$

$E_{\text{НСМО}}$ и $E_{\text{ВЗМО}}$ - энергии соответствующих граничных орбиталей реагента

Рис. 9. Индекс глобальной электрофильности.

По этому показателю наиболее часто используемые классы 1,3-диполей были разделены на несколько групп: сильные электрофилы (самым сильным является озон), электрофилы средней силы и так называемые маргинальные электрофилы, которые, по сути, являются нуклеофилами, рис. 10:

	HOMO	LUMO	μ	η	ω
<i>(I) Strong electrophiles</i>					
1 Ozone	-0.3352	-0.1846	-0.2599	0.1505	6.10
2 Nitrosoxide	-0.3000	-0.1415	-0.2207	0.1585	4.18
3 Nitrosimine	-0.2589	-0.1037	-0.1813	0.1552	2.88
4 Carbonyl oxide	-0.2420	-0.0889	-0.1655	0.1530	2.43
5 Nitro compound	-0.3215	-0.0852	-0.2034	0.2363	2.38
6 Azoxy compound	-0.2812	-0.0551	-0.1682	0.2261	1.70
7 Carbonyl imine	-0.2055	-0.0603	-0.1329	0.1452	1.65
<i>(II) Moderate electrophiles</i>					
8 Diazoalkane	-0.2208	-0.0471	-0.1339	0.1737	1.40
9 Nitrous oxide	-0.3422	-0.0191	-0.1807	0.3231	1.37
10 Azimine	-0.2393	-0.0329	-0.1361	0.2064	1.22
11 Nitrone	-0.2279	-0.0241	-0.1260	0.2038	1.06
12 Carbonyl ylid	-0.1686	-0.0279	-0.0983	0.1407	0.93
<i>(III) Marginal electrophiles (nucleophiles)</i>					
13 Nitrile oxide	-0.2709	0.0211	-0.1249	0.2919	0.73
14 Azomethine imine	-0.1912	-0.0069	-0.0990	0.1844	0.72
15 Azide	-0.2685	0.0287	-0.1199	0.2972	0.66
16 Nitrile ylid	-0.1661	-0.0075	-0.0868	0.1586	0.65
17 Azomethine ylid	-0.1489	0.0155	-0.0667	0.1644	0.37
18 Nitrile imine	-0.2073	0.0589	-0.0742	0.2661	0.28

Рис. 10. Индексы реакционной способности основных 1,3-диполей [122]. Энергии граничных орбиталей (HOMO и LUMO), электронный химический потенциал (μ), химическая жесткость (η) приведены в атомных единицах, индексы глобальной электрофильности (ω) – в эВ.

Мы изучили возможность присоединения к нитроаренам ряда диполей именно из третьей группы, то есть нуклеофильных диполей. Оказалось, что нитрилоксиды, азиды и некоторые другие диполи не способны давать циклоаддукты с ароматическими нитросоединениями. В то же время нами

впервые были осуществлены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к нитроаренам нестабилизированных азометинилидов. В качестве диполярофилов мы использовали нитропроизводные бензоазолов и бензоазинов, т.к. именно на их основе мы планировали получать конденсированные полициклические гетеросистемы.

2.1.1. Двойное 1,3-диполярное циклоприсоединение N-метилазометинида к мета-динитропроизводным бензогетероциклам

Первым примером таких реакций было взаимодействие 4,6-динитробензоазолов, а также 6,8-динитрохинолина с N-метилазометинилидом **63**, который генерировали из N-метилглицина и параформа при кипячении в толуоле [125], схема 47, табл. 8:

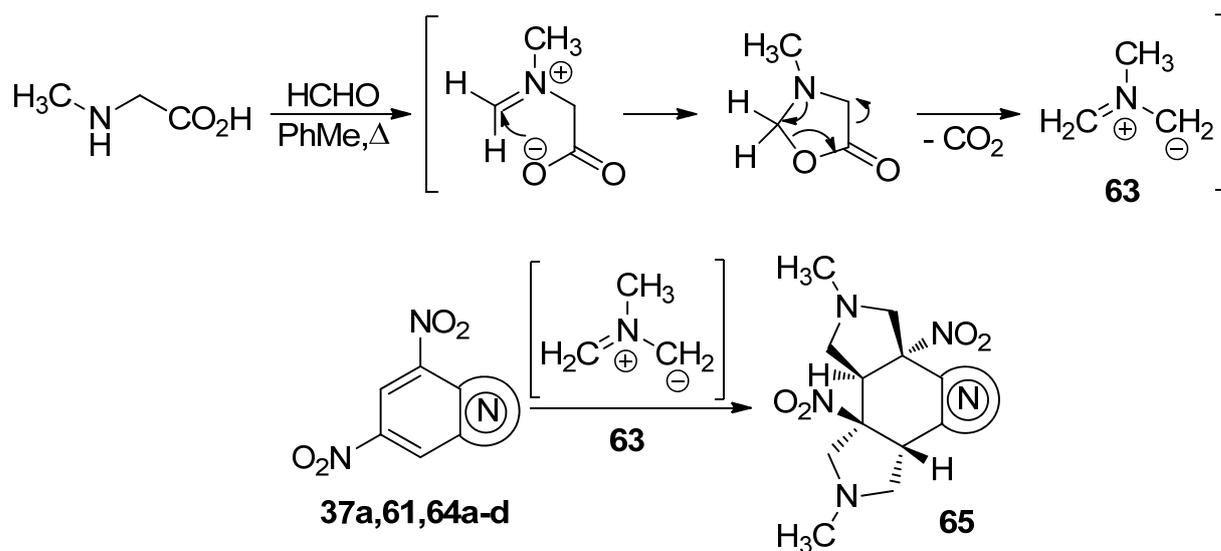
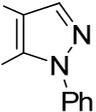
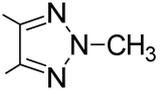


Схема 47.

Таблица 8.

Исходное динитросоединение [лит.]	Аннелированный гетероцикл	Продукт	Выход, %
37a [43]		65a	69

61 [105]		65b	67
64a [126]		65c	50
64b [127]		65d	40
64c [128]		65e	24
64d [129]		65f	45

Во всех случаях наблюдалось присоединение диполя по обоим нитровинильным фрагментам с образованием полициклов **65**, содержащих два пирролидиновых кольца. Строение циклоаддуктов **65** было установлено на основании данных ряда спектральных методов (спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C) и подтверждено элементным анализом, а для соединений **65a,f** рентгеноструктурным анализом. Судя по спектральным данным, реакция протекает диастереоселективно (в спектрах наблюдается один набор сигналов), *цис*-присоединение двух молекул диполя происходит с разных сторон относительно плоскости бензольного цикла, что наглядно продемонстрировали данные РСА, рис. 11:

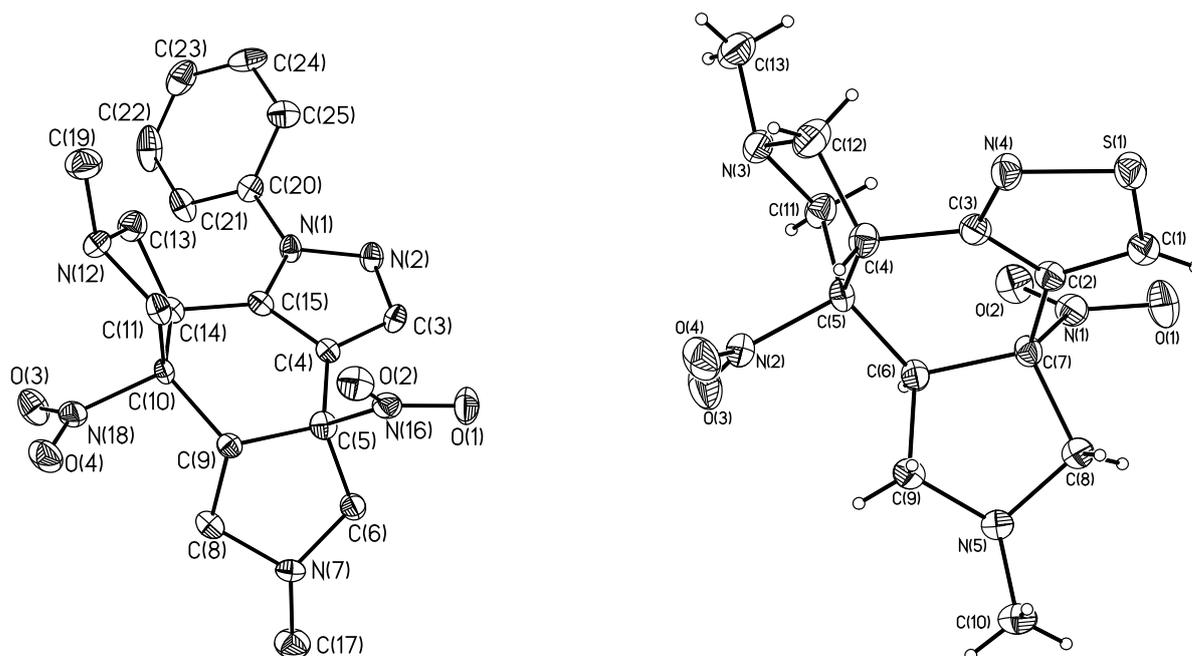


Рис. 11. Общий вид соединений **65a** (слева) и **65f** (справа) по данным РСА.

Соединение **65f** кристаллизуется из CHCl_3 в centrosymметричной пространственной группе $P1$ и имеет в ячейке две независимые молекулы, представляющие различные стереоизомеры. Обе независимые молекулы имеют одинаковую геометрию, изотиазольный цикл имеет плоское строение. Конформации обоих пирролидиновых циклов и центрального шестичленного цикла могут быть описаны как уплощенные искаженные конверты с атомами азота и углерода C(5), выведенными из плоскости. Молекулы в кристалле связаны многочисленными слабыми $\text{C-H}\cdots\text{O}$ взаимодействиями, а также одним $\text{S(1)}\cdots\text{N(10)}$ [3.152(1) Å] взаимодействием между каждой парой независимых молекул.

Таким образом, в результате впервые осуществленных реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нестабилизированного N-метилазометинида к *мета*-динитробензолам, аннелированным азотсодержащими гетероциклами, нами синтезированы ранее неизвестные производные декагидропирроло[3,4-*e*]изоиндола, конденсированные с азолами.

**2.1.2. [3+2]-Циклоприсоединение *N*-алкилазометинилидов к
мононитробензоазолам**

На следующем этапе в качестве диполярофилов были использованы мононитроарены – производные бензофуразана, бензотиадиазола, бензоселенадиазола и бензо[*c*]изоксазола (**66a-g**). Было обнаружено [130], что и мононитробензоазолы **66** дают циклоаддукты **67** с *N*-метилазометинилидом **63**, который присоединяется только по связи С-С, активированной нитрогруппой, схема 48, табл. 9:

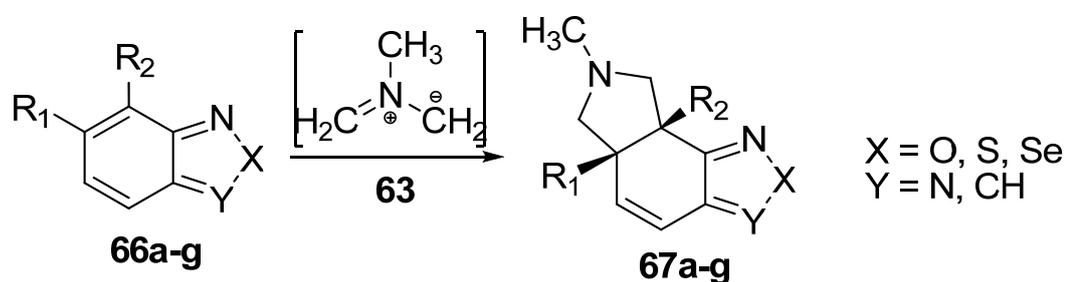


Схема 48.

Таблица 9.

Исходное соединение [лит.]	X	Y	R ₁	R ₂	Продукт	Время реакции, ч	Выход, %
66a [131]	O	N	H	NO ₂	67a	0.2	75
66b [132]	S	N	H	NO ₂	67b	12	42
66c [133]	Se	N	H	NO ₂	67c	5	46
66d [134]	O	CH	NO ₂	H	67d	2	40
66e [131]	O	N	NO ₂	H	67e	0.2	98
66f [133]	S	N	NO ₂	H	67f	1	64
66g [133]	Se	N	NO ₂	H	67g	6	47

Условия реакции: соединение **66** (1.0 ммоль), саркозин (4.5 ммоль), параформ (6.0 ммоль), толуол (15 мл), кипячение.

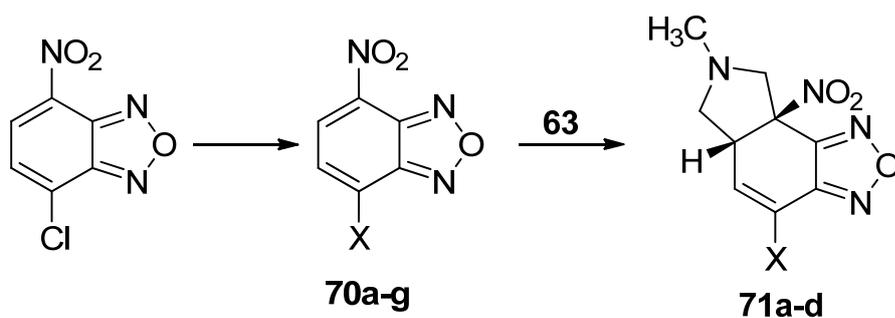


Схема 50.

Таблица 10.

Исходное соединение, [лит.]	X	Продукт	Время реакции, мин	Выход, %
70a [138]	-SPh	71a	10	68
70b [139]	-OMe	71b	40	87
70c [131]	-SCH ₂ Ph	71c	15	96
70d [140]	-OPh	71d	120	70
70e [137]	N(CH ₂) ₅	-	-	-
70f [137]	4-BrC ₆ H ₄ NH	-	-	-
70g		-	-	-

Однако, соединения **70e-g**, имеющие в положении 7 диалкил- или ариламиногруппу, даже при длительном кипячении реакционной смеси не взаимодействовали с диполем **63**. Такое различие в реакционной способности в зависимости от характера заместителя можно объяснить тем, что в случае 7-аминопроизводных **70e-g** их истинная структура является промежуточной между ковалентной **70e-g** и бетаиновой **70'** со значительным вкладом последней, схема 51:

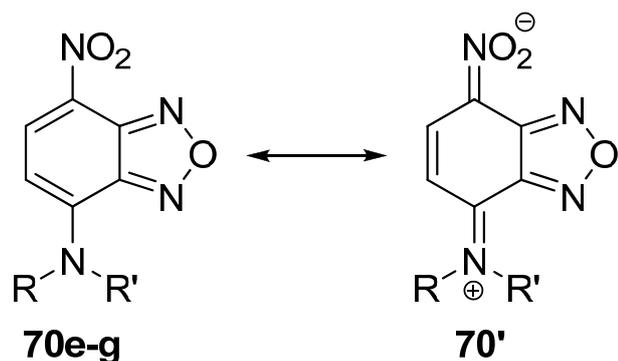


Схема 51.

Строение циклоаддуктов **71** установлено на основании данных ЯМР-спектроскопии и подтверждено элементарным анализом, а в случае соединения **71b** данными РСА [135], рис. 12.

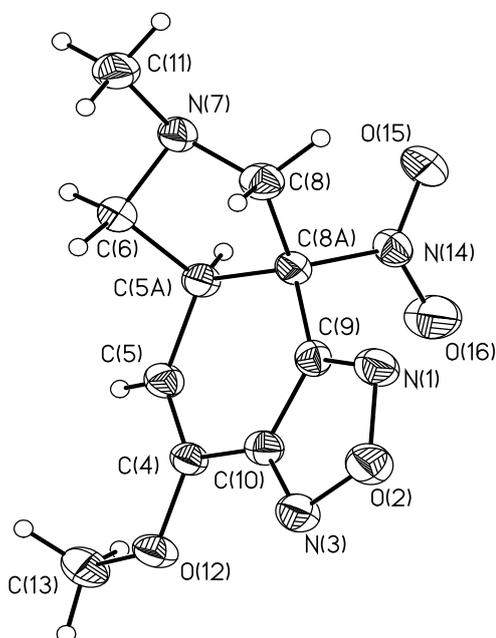


Рис. 12. Строение молекулы **71b**. Тепловые эллипсоиды приведены для вероятности 50%.

В молекуле **71b** центральный бензофуразановый фрагмент является плоским, среднее отклонение атомов от центральной плоскости не превышает 0.035(3) Å. Нитрогруппа, в свою очередь, располагается фактически перпендикулярно к указанному фрагменту (угол между ним и плоскостью нитрогруппы составляет 87°). Пятичленный насыщенный пирролидиновый фрагмент имеет конформацию конверта. Средний выход атомов C(6), C(5A), C(8A) и C(8) из плоскости составляет 0.063(3) Å, в то время как атом N(7) отстоит от нее на 0.622(3) Å.

Основными структурообразующими взаимодействиями в кристалле являются слабые контакты C—H...N и C—H...O.

Было обнаружено, что замена 4-NO₂-группы в 4,6-динитроиндазоле **37a** на электронодонорную, например -OPh, -OMe, -SPh, препятствует образованию аддуктов с N-метилазометинилидом, схема 52:

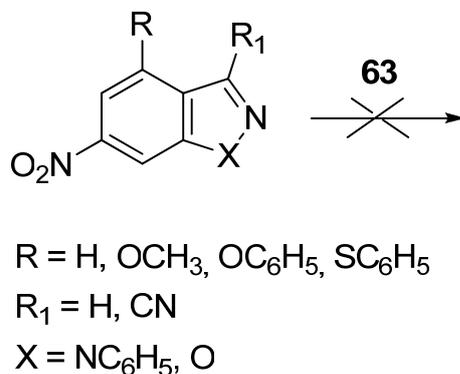


Схема 52.

Похожие результаты были получены при использовании производных 6-нитробензо[*d*]изоксазола как диполярофила (схема 52, X=O). Даже при введении цианогруппы в положение 3 индазольной или бензо[*d*]изоксазольной системы циклоприсоединение не наблюдалось (схема 52, R = SC₆H₅, R₁ = CN).

В то же время введение электроноакцепторных групп в положение 4 гетероциклической системы (алкил- и арилсульфонильных) позволяет осуществить реакцию [3+2]-циклоприсоединения. Однако процесс протекает иначе: сульфонильные производные **72a-g** и **37e**, содержащие одну нитрогруппу, дают промежуточные аддукты **73**, которые в условиях реакции претерпевают реароматизацию бензольного цикла с элиминированием азотистой кислоты, что приводит к изоиндолинам **74**, схема 53, табл. 11 [130]:

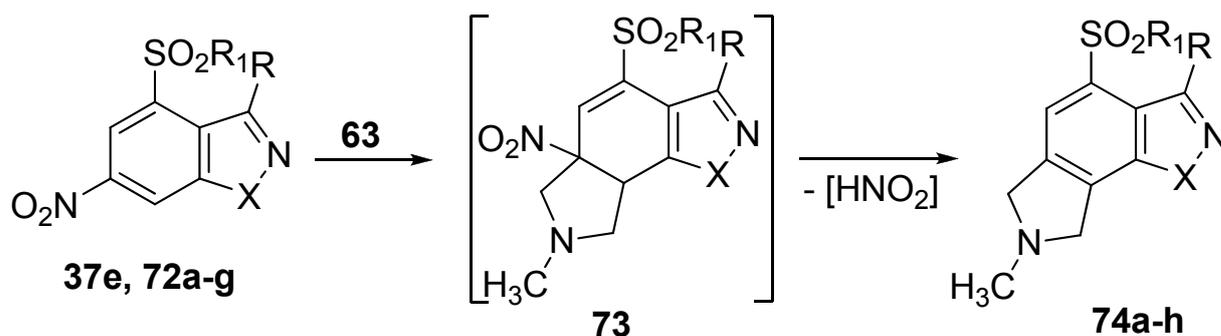
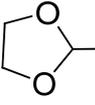
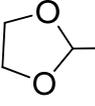
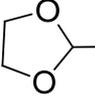
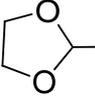


Схема 53.

Таблица 11.

Исходное соединение ^a	X	R	R ₁	Время реакции, ч	Продукт, выход, %
72a	NPh	H	Bn	11	74a , 32
72b	NPh	CO ₂ C ₂ H ₅	Bn	16	74b , 54
72c	NPh	4-MeO-C ₆ H ₄ NHCO	Bn	12	74c , 61
72d	O		Bn	24	74d , 30
72e	O		Ph	4	74e , 39
72f	O		c-C ₆ H ₁₁	16	74f , 64
72g	O		(CH ₂) ₂ - -CO ₂ Me	24	74g , 40
37e	NPh	H	Ph	6	74h , 30

^a Соединения **72a-g** синтезированы из 4,6-динитропроизводных путем селективного замещения 4-NO₂ с последующим окислением по описанным ранее методикам [36,40,43,141]

Неожиданный результат был получен при взаимодействии *перуаннелированного* трициклического соединения **27a** с N-метилазометинилидом в обычных условиях – циклоприсоединение происходит даже в отсутствие других электроноакцепторных заместителей в бензольном кольце, кроме нитрогруппы (схема 54) [130]. В этом случае ароматизация карбоцикла не наблюдалась.

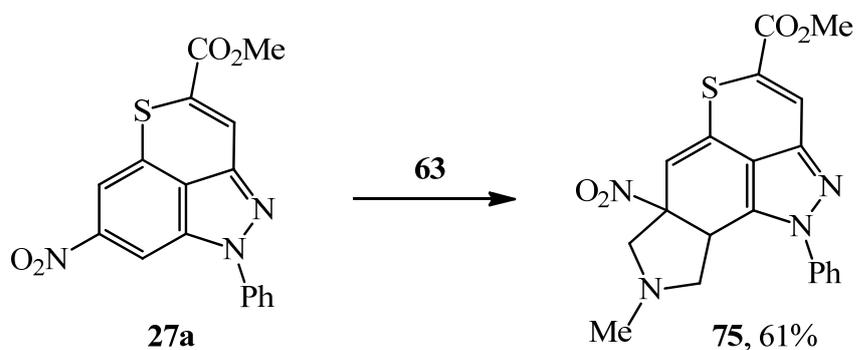


Схема 54.

N-Бензилазаметинилд **76**, который также генерировали *in situ* из N-бензилглицина и параформа (схема 55) реагирует с нитроаренами аналогично. Так, в случае 4-нитробензотиадиазола **66b** образуется аддукт **77a** с выходом 15%. Однако, выход может быть существенно увеличен при другом способе генерации диполя, что показано на примере синтеза соединений **77a-c**, схема 55:

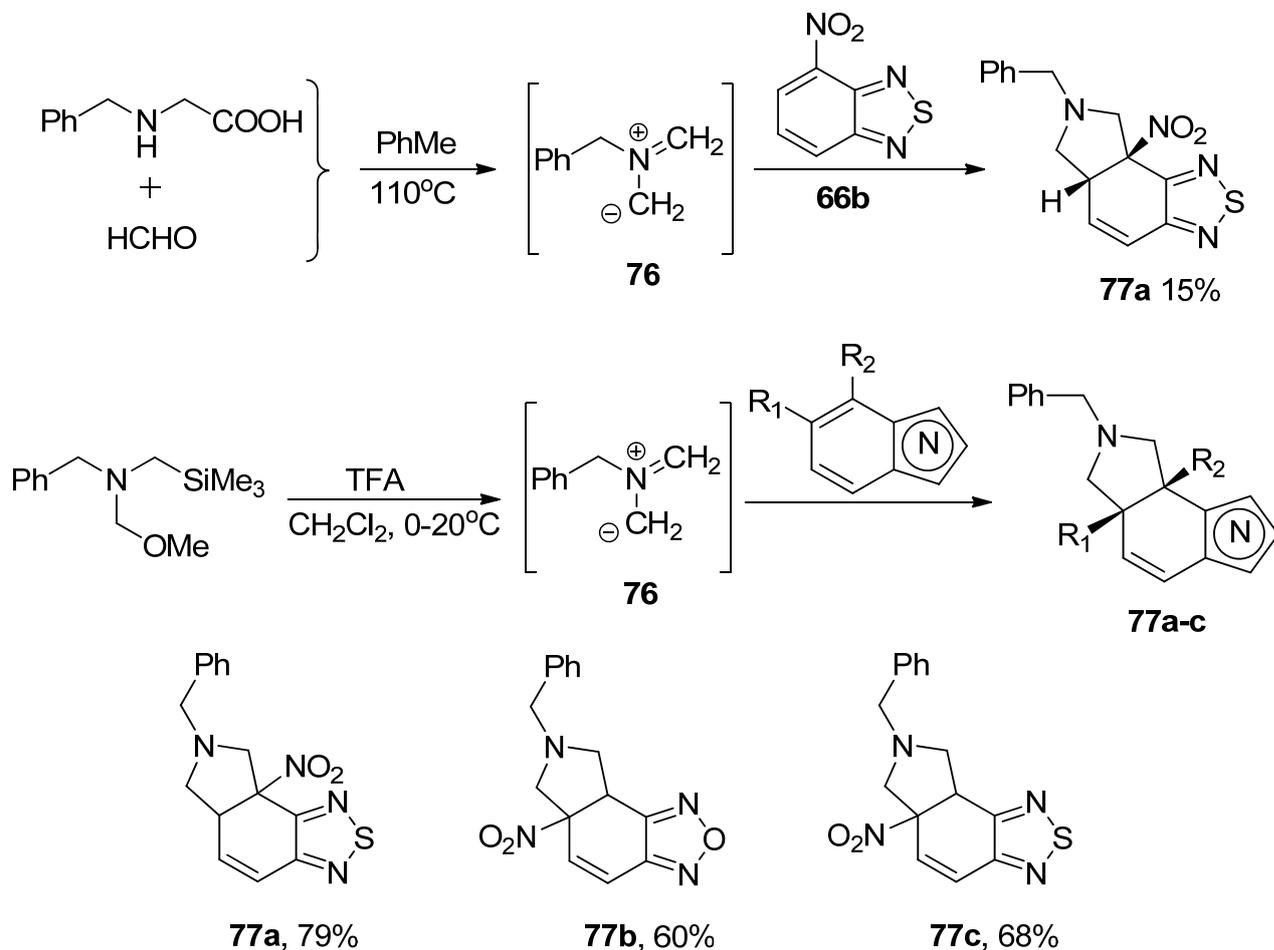


Схема 55.

Важно отметить, что во всех упомянутых выше случаях реакция протекает стереоселективно: происходит *цис*-присоединение диполя, образуется один диастереомер в виде рацемической смеси энантиомеров (за исключением соединений **74**, когда происходит элиминирование HNO₂).

Для оценки влияния асимметрического центра в молекуле диполя на стереоселективность их реакций с нитробензоазами изучено взаимодействие 4- и 5-нитробензофуранов, тиа- и селенадиазолов с азаметинилдом **78**, который генерировали из оптически чистого производного метилбензиламина, схема 56:

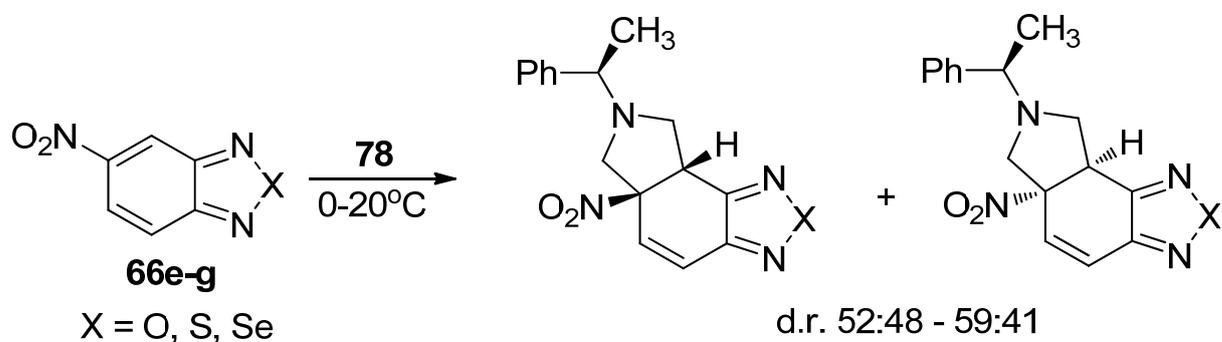
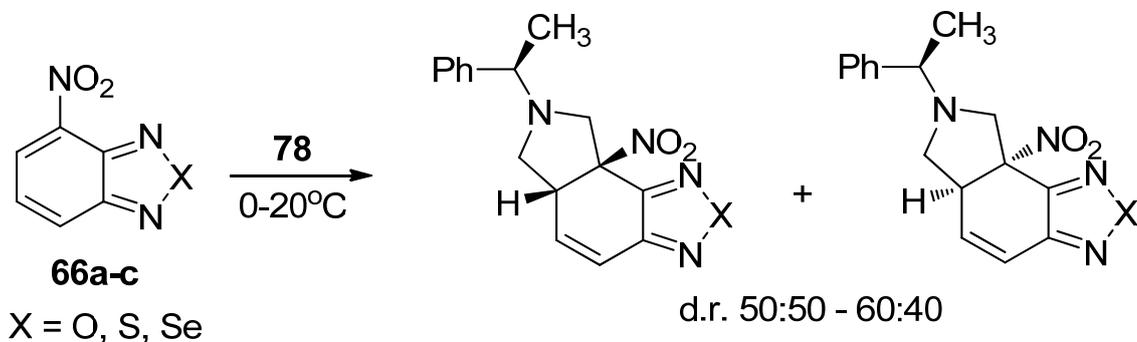
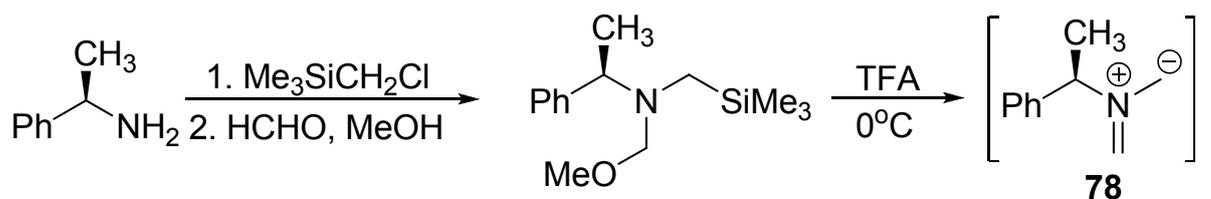


Схема 56.

Присоединение такого диполя протекает с небольшой стереоселективностью (диастереомерный избыток по данным ЯМР неочищенного продукта не превышает 20%). Температура проведения реакции, природа растворителя (MeCN, CH₂Cl₂, толуол) и гетероатома в молекуле дипольрофила влияют незначительно. Подобная невысокая диастереоселективность наблюдалась ранее [142] в случае присоединения хиральных азометинилидов к *транс*-2-нитростиролам (соотношение диастереомеров также около 60:40). Авторы объясняют наличие селективности в данном процессе тем, что диполь **78** в переходном состоянии может принимать две конформации, рис. 13:

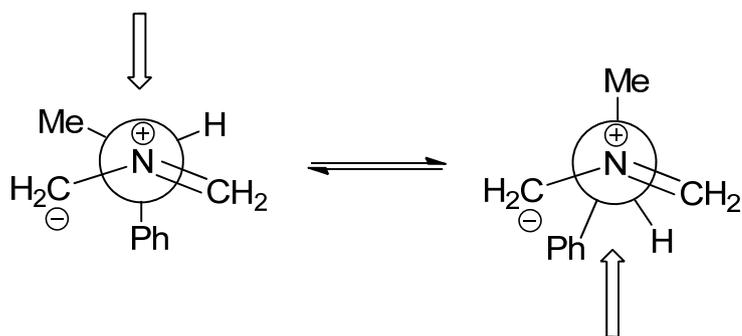


Рис. 13. Конформации азометинида **78**.

В этих случаях предпочтительное направление подхода диполярофила будет различным, однако поскольку группы, связанные с атомом азота азометинида **78**, имеют схожие размеры, наблюдаемый диастереомерный избыток довольно мал. Замена метильной группы в диполе **78** на более объемные метоксиметильную и (метоксиметил)оксиметильную привели в увеличению диастереомерного избытка в реакциях с 2-нитростиролами до 60% [142].

2.1.3. Реакции нитробензоазолов с мезоионными 1,3-оксазолийолатами-5 (мюнхнонами)

Еще один пример [3+2]-циклоприсоединения с участием нитроаренов - взаимодействие нитробензоазолов с родственным типом диполей - мезоионными 1,3-оксазолийолатами-5 (или мюнхнонами) **79**, которые содержат в своей структуре фрагмент, аналогичный азометинииду, схема 57. Известно, что мюнхноны вступают в реакции [3+2]- циклоприсоединения с непредельными соединениями, например, с нитроалкенами [143], 2- и 3-нитроиндолами [144] и др. Реакция мюнхнона с нитроалкеном приводит к бициклическому интермедиату **80**, затем происходит элиминирование HNO_2 и CO_2 и образуется пиррол:

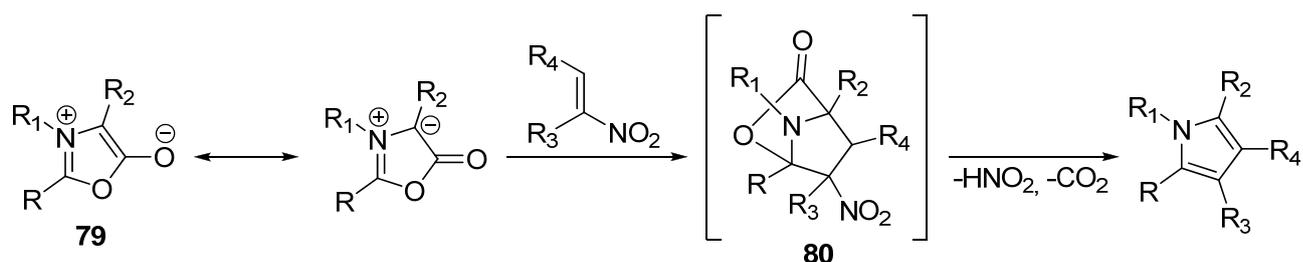


Схема 57.

В связи с этим представляло интерес изучить поведение мюнхнонов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с нитробензоазолами. В качестве диполярофилов были выбраны доступные нитроарены - 4- и 5-нитробензофуразаны, бензотиадиазолы и бензоселенадиазолы **66a-c,e-g**. Мюнхноны **79** генерировали *in situ* действием DCC на соответствующий N-ацил-N-бензилаланин [145] (схема 58). Несимметричный мюнхнон **79a** с нитробензоазолами **66** даёт смеси ранее неизвестных изомерных изоиндолов **81** и **82**, большинство которых выделены хроматографически в индивидуальном состоянии, схема 58, табл. 12:

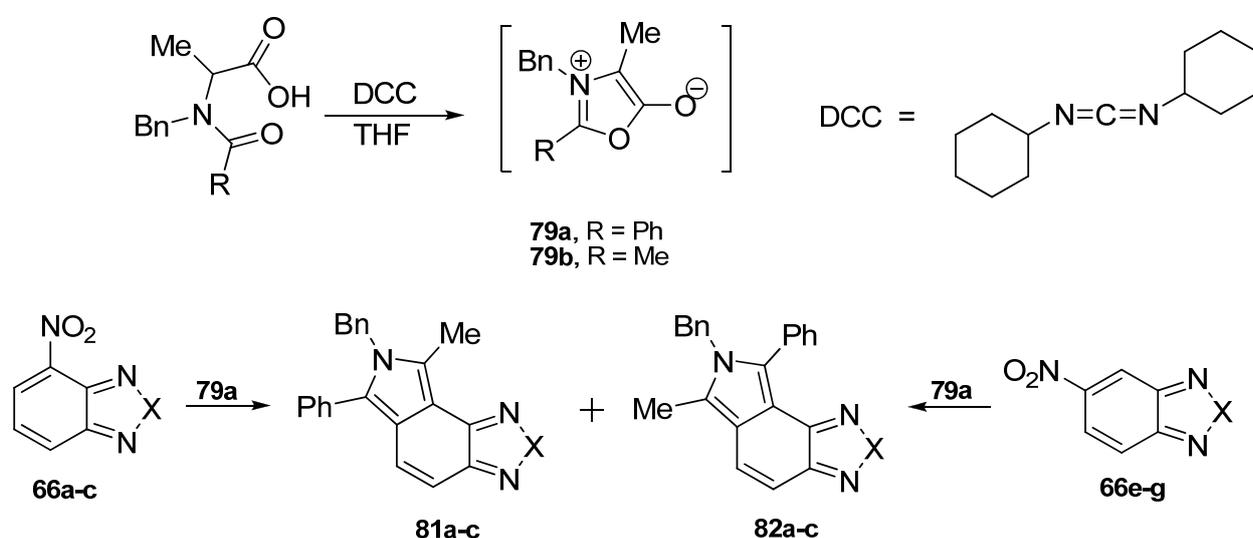


Схема 58.

Таблица 12.

Нитро-бензоазол	X	Время реакции, ч	Продукт	Выход смеси изомеров, %	Соотношение изомеров 81:82	Выход выделенного изомера, %
66a	O	0.5	81a+82a	88	58:42	29 (81a)
66b	S	0.75	81b+82b	79	87:13	45 (81b)
66c	Se	2	81c+82c	50	79:21	не выделен
66e	O	0.5	81a+82a	85	41:59	13 (82a)
66f	S	0.75	81b+82b	64	13:87	20 (82b)

66g	Se	2	81c+82c	67	35:65	41 (82c)
------------	----	---	----------------	----	-------	-------------------

Соотношение образующихся изомеров определялось по соотношению интенсивностей характеристических сигналов CH_2 -групп N-бензильного фрагмента и CH_3 -групп в спектрах ЯМР ^1H смесей продуктов. Строение каждого из изомеров установлено по данным спектров ЯМР 2D NOESY. Основные взаимодействия протонов показаны на рис. 14.

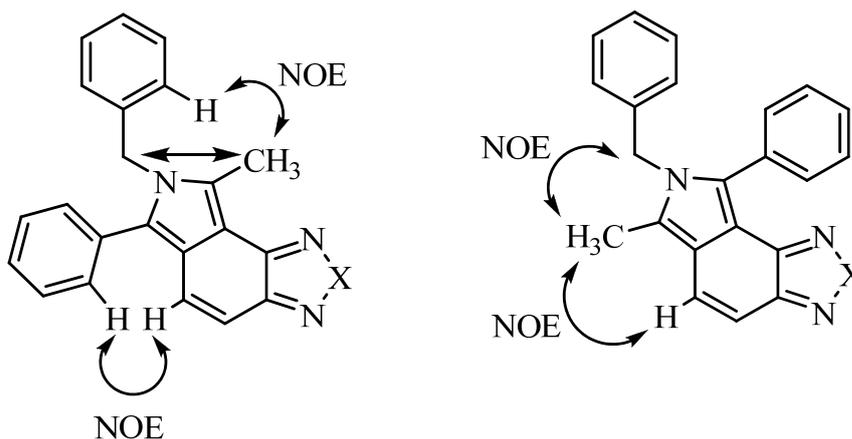


Рис. 14. Наблюдаемые взаимодействия протонов в соединениях **81** и **82** в спектрах ^1H - ^1H NOESY.

В случае симметричного диметилмюнхнона **79b** в результате реакций с изомерными 4- и 5-нитробензофуразами **66a,e** образуется один и тот же изоиндол **83**, схема 59:

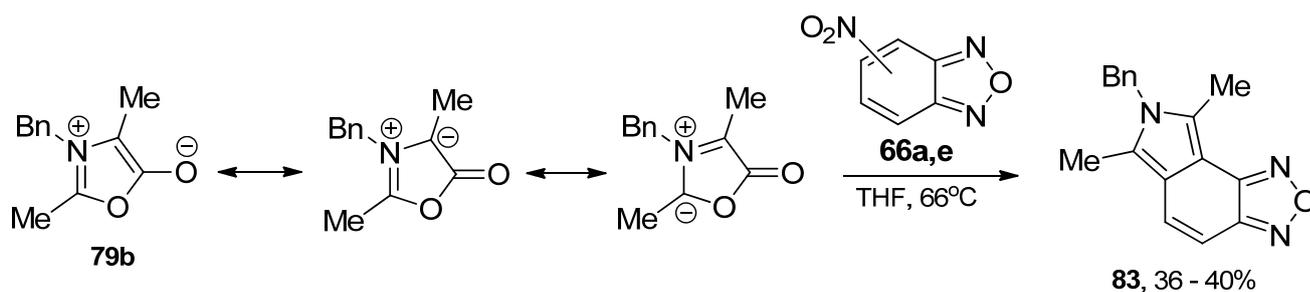


Схема 59.

В результате на основе реакций [3+2]-циклоприсоединения нитробензоазолов с 1,3-оксазолийолатами-5 (мюнхнонами) нами разработан новый одностадийный метод аннелирования пиррольного цикла к бензольному ядру [145].

2.1.4. Реакции 5,7-динитрохинолинов с N-алкилазаметинидами

Нами изучены реакции [3+2]-циклоприсоединения в ряду 8-замещенных 5,7-динитрохинолинов, которые были синтезированы на основе доступного хлординитрохинолина [146], схема 60:

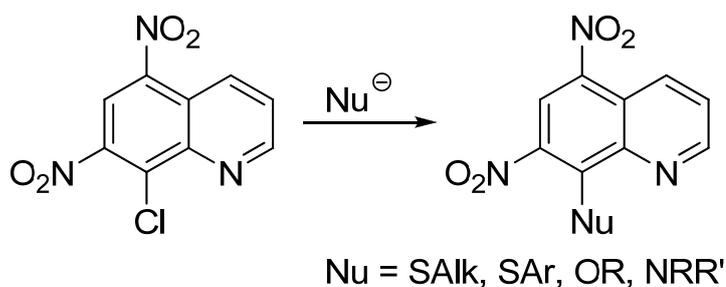


Схема 60.

Было найдено [146,147], что 8-незамещенный 5,7-динитрохинолин **19** не дает стабильных аддуктов с N-алкилазаметинидами **63** и **76**. В то же время в случае соединений **84a-f** – 8-SR-5,7-динитрохинолинов были выделены соответствующие изоиндолины **85a-i**, схема 61, табл. 13:

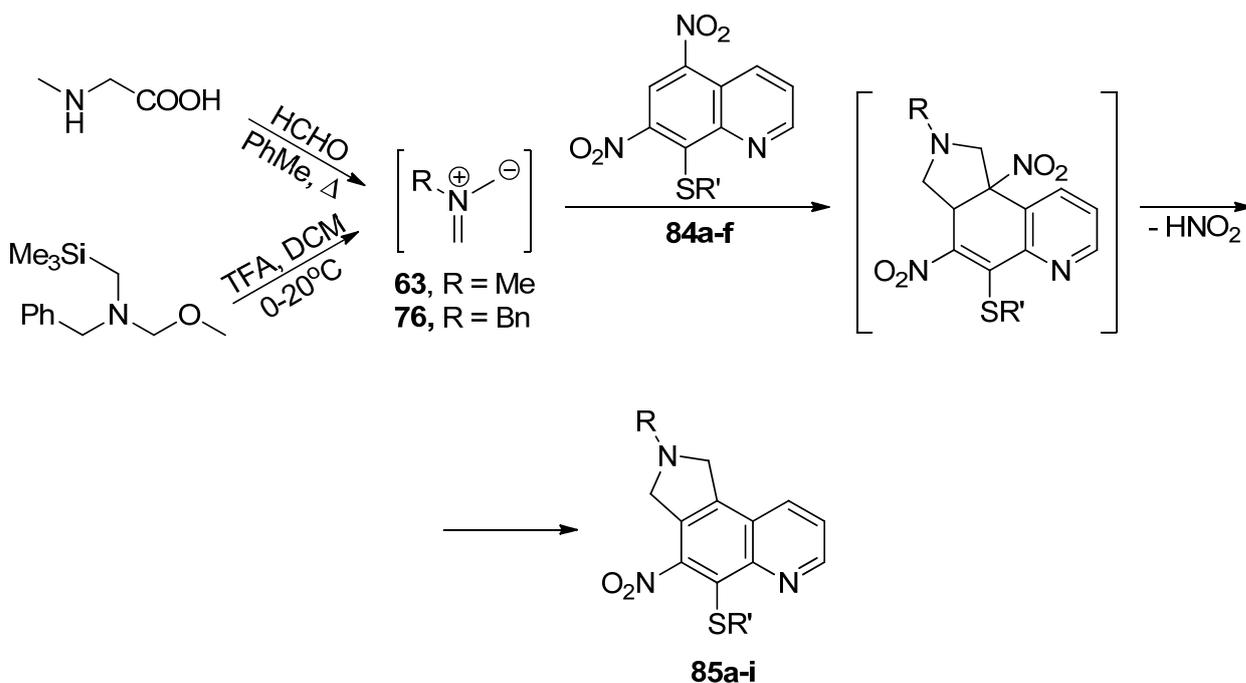


Схема 61.

Таблица 13.

Исходное соединение	R'	R	Время реакции, ч	Продукт (выход, %)
84a	Ph	Me	24	85a (35)
84b	Bn	Me	10	85b (65)
84c	cyclo-C ₆ H ₁₁	Me	5	85c (58)
84d	2-фурилметил	Me	7	85d (43)
84a	Ph	Bn	3.5	85e (36)
84c	cyclo-C ₆ H ₁₁	Bn	6	85f (36)
84d	2-фурилметил	Bn	12	85g (17)
84e	4-Cl-C ₆ H ₄	Me	4	85h (30)
84f	CH ₂ COOMe	Me	5	85i (27)

Циклоприсоединение протекает региоселективно по ароматической связи C(5)-C(6), активированной нитрогруппой, после чего происходит элиминирование HNO₂ и реароматизация бензольного кольца. При этом связь C(7)-C(8) не затрагивается, по-видимому, из-за стерического эффекта заместителя в положении 8. Вероятно, элиминирование HNO₂ происходит с большей скоростью, чем циклоприсоединение диполя, т.к. промежуточный аддукт не удается зафиксировать инструментальными методами (¹H ЯМР-мониторинг). Следует отметить, что элиминирование азотистой кислоты происходит как при проведении реакций в инертной атмосфере, так и в присутствии кислорода воздуха. Строение циклоаддуктов **85** подтверждено данными ряда двумерных ЯМР-экспериментов, а в случае аддукта **85a** данными РСА, рис. 15.

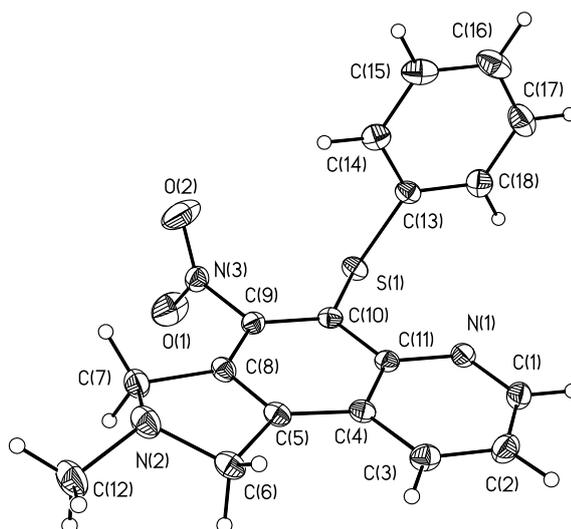


Рис. 15. Общий вид соединения **85a** в кристалле в представлении атомов в виде тепловых эллипсоидов ($p = 50\%$).

Реакции 8-OR-5,7-динитрохинолинов **86a,b** с азометинилидом **63** протекают по-другому [146,147], схема 62:

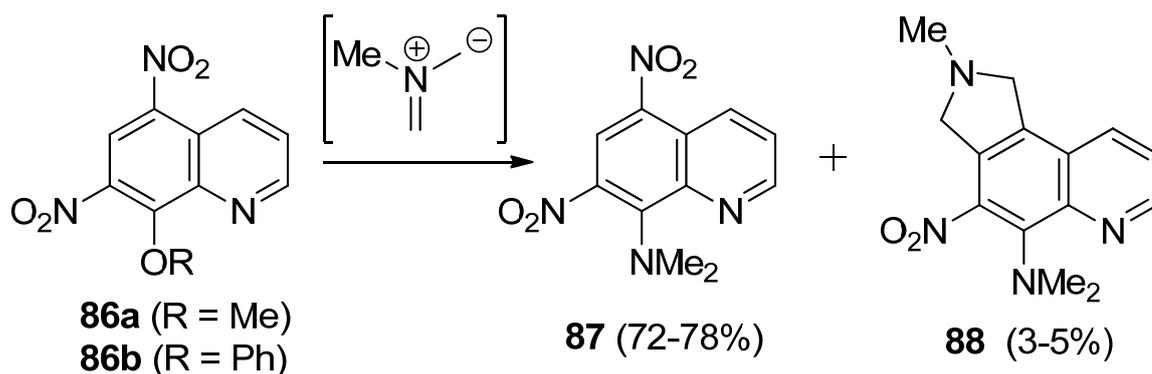


Схема 62.

По данным ЯМР ^1H основным продуктом является соединение **87**, кроме того, в следовых количествах образуется производное **88** (аддукт **87** с диполем **63**). Судя по всему в данном случае скорость циклоприсоединения значительно ниже скорости нуклеофильного замещения группы OR под действием диметиламина, который, как было показано ранее [148], обычно присутствует в реакционной смеси, содержащей саркозин и карбонильные соединения. Структура соединения **88** была подтверждена с помощью РСА, рис. 16:

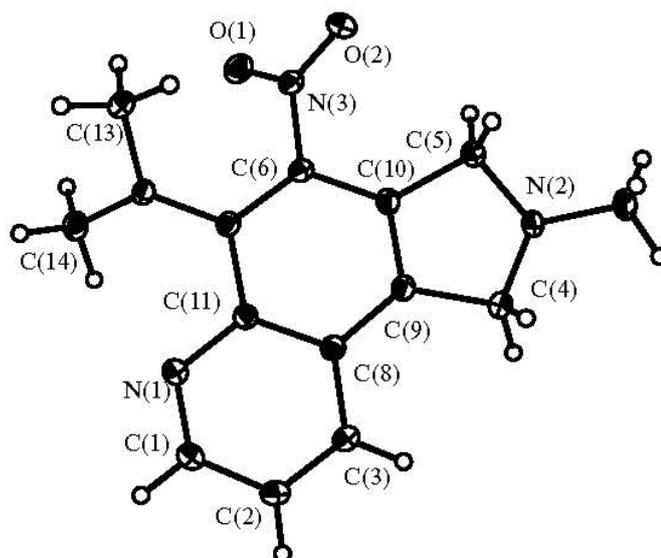


Рис. 16. Общий вид соединения **88** в кристалле в представлении атомов в виде тепловых эллипсоидов ($p = 50\%$).

В кристалле соединения **88** пятичленный цикл характеризуется конформацией конверта с выходом атома N(2) из плоскости атомов углерода на $0.415(2)$ Å, атом N(2) пирамидальный с суммой углов $336.9(2)$. Хинолиновый фрагмент также существенно искажен, с углом C(1)—C(2)—C(10)—C(6), равным $6.12(4)^\circ$. Нитрогруппа развернута относительно плоскости хинолинового цикла с торсионным углом C(7)—C(6)—N(3)—O(1), равным $-38.0(2)^\circ$, что в данном случае связано со стерическим взаимодействием атома кислорода нитрогруппы и атомами водорода диметиламинового фрагмента. Это приводит к значительному выходу экзоциклических атомов азота как нитро- (на $0.300(2)$ Å), так и диметиламинового (на $0.245(2)$ Å) фрагментов из плоскости связанных с ними шестичленных циклов. В кристаллической упаковке структуры **88** помимо слабых контактов N—H...O и C—H...O существует достаточно прочное межмолекулярное стекинг-взаимодействие попарно между атомами углерода C(2) и C(1) хинолиновых циклов с расстоянием C...C $3.361(3)$ Å.

При взаимодействии 8-ариламинозамещенных динитрохинолинов **89** с N-метил- и N-бензилазометинидами образуются продукты деароматизации - конденсированные пирролидины **90** с хорошими выходами [147], схема 63:

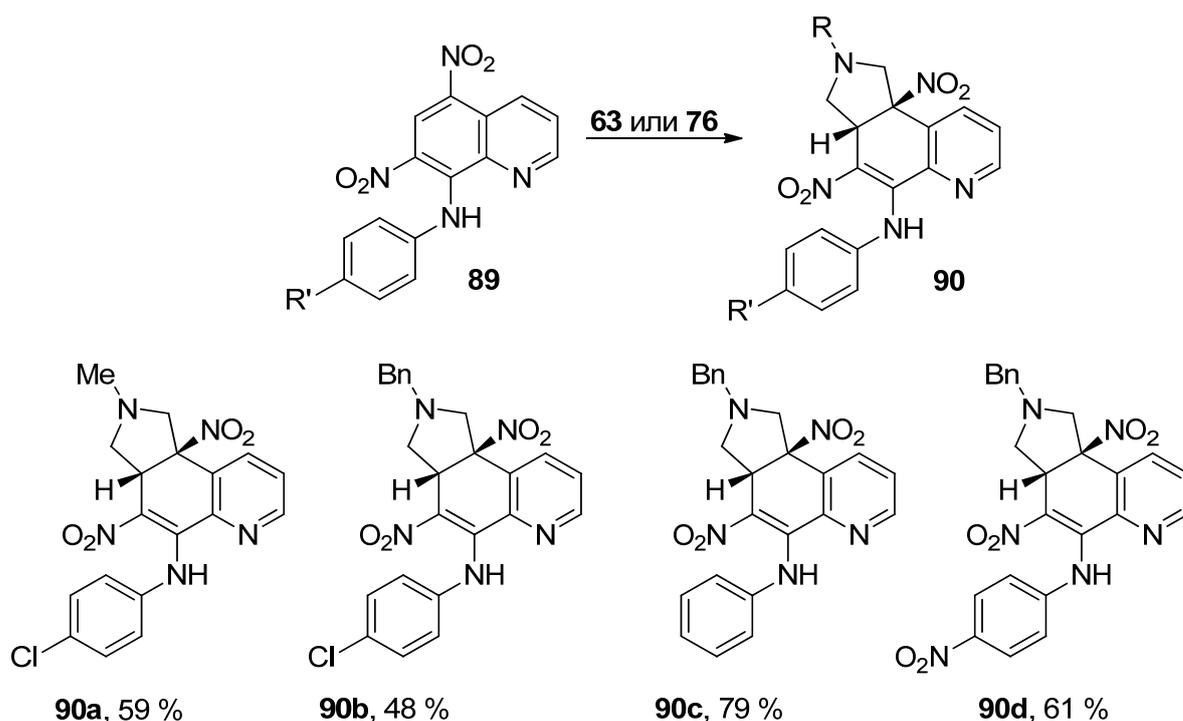


Схема 63.

Строение циклоаддуктов **90** подтверждено спектральными методами (ЯМР, HRMS), в случае соединения **90c** данными РСА, рис. 17:

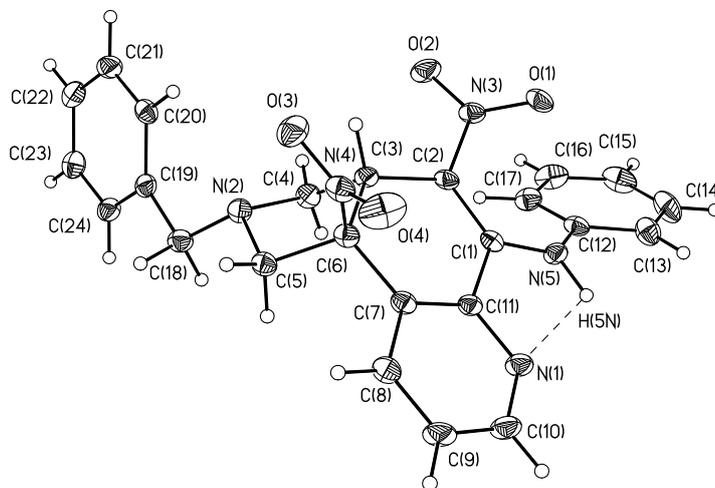


Рис. 17. Общий вид соединения **90c** в кристалле в представлении атомов в виде тепловых эллипсоидов ($p = 50\%$).

Нами изучено взаимодействие ряда 8-R-5,7-динитрохинолинов с циклическими азометинидами **91a,b**, которые генерировали *in situ* из L-пролина или L-4-тиапролина соответственно и параформа при кипячении в толуоле [147]. В результате были получены полициклические соединения **93a-h**, схема 64, табл. 14:

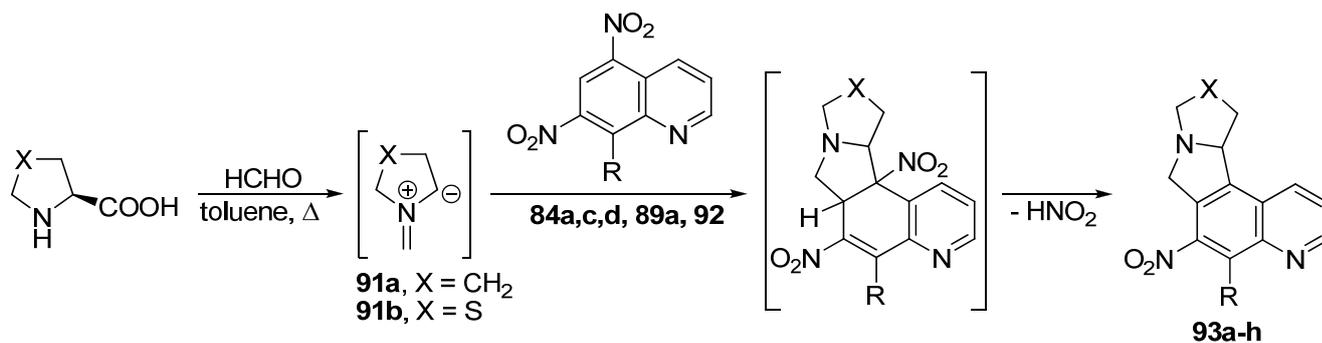


Схема 64.

Таблица 14.

Исходное соединение	R	Диполь	Время реакции, ч	Продукт (выход, %)
84c		91a	4	93a (49)
84d		91a	5	93b (13)
84a	SPh	91a	5	93c (15)
89a	4-Cl-C ₆ H ₄ NH	91a	18	93d (15)
92		91a	4	93e (47)
84c		91b	7	93f (12)
84d		91b	7	93g (13)
84a	SPh	91b	7	93h (12)

Низкие выходы циклоаддуктов **93** связаны со значительным осмолением реакционной смеси. Как и в случае реакций сульфидов **84** с N-метил- и N-бензилазометинидами (схема 61), в данном случае первоначально образующиеся циклоаддукты претерпевают реароматизацию бензольного цикла за счет элиминирования HNO₂ с образованием изоиндолинов. Можно было предположить образование двух возможных региоизомеров **93** и **93'**, рис. 18, однако, судя по данным ЯМР-экспериментов, образуются именно соединения **93**.

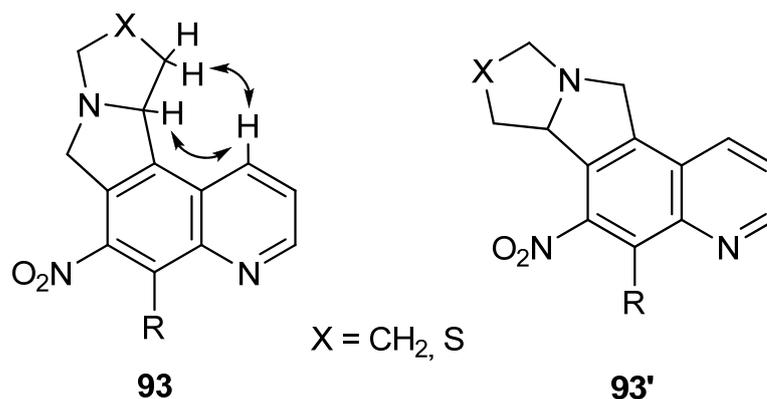


Рис. 18. Возможные продукты циклоприсоединения диполей **91a,b** к 567-динитрохинолинам.

Например, в спектрах 2D NOESY соединений **93a-h** наблюдаются кросс-пики, соответствующие взаимодействию атомов водорода (тио)пирролизидинового фрагмента (δ 5.03-5.27 (CH) и 1.80-3.48 (CH₂) м.д.) с атомами водорода пиридинового цикла (δ 8.05-8.18 м.д.), рис. 18. Дополнительным подтверждением образования полициклов типа **93** являются данные РСА соединения **93b**, рис. 19:

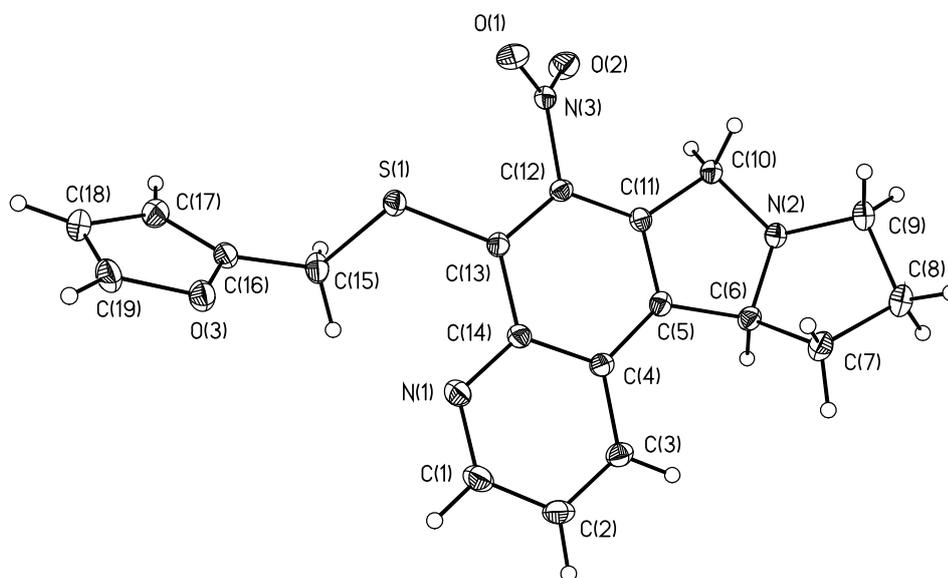


Рис. 19. Общий вид соединения **93b** в кристалле в представлении атомов в виде тепловых эллипсоидов ($p = 50\%$).

Из полученных результатов следует, что способность к элиминированию HNO₂ в промежуточных циклоаддуктах (продуктах аннелирования пирролидинового цикла по связи C(5)-C(6)) зависит от структуры азометинида, а также от природы заместителя 8-R в исходных динитрохинолинах. В случае 8-

AlkS- и 8-ArS-производных всегда наблюдается элиминирование HNO_2 , в то время как в случае 8-ArNH-замещенных динитрохинолинов этот процесс не наблюдается, по крайней мере, за время полной конверсии исходных соединений. В случае циклических азометинилидов HNO_2 элиминирование происходит независимо от природы заместителя в положении 8. Спонтанного элиминирования HNO_2 в циклоаддуктах не происходит, т.к. производные **90** являются стабильными соединениями. 8-RS- и 8-NHAr-заместители по-разному влияют на элиминирование HNO_2 , что позволяет селективно получать производные пирролина или пирролидина. По нашему мнению эффекты этих заместителей можно объяснить следующим образом. RS- и ArNH- являются электронодонорными заместителями (+M-эффект). Это увеличивает перенос электронной плотности к 7- NO_2 -группе в циклоаддуктах, рис. 20. Увеличение электронной плотности на 7- NO_2 -группе может вызвать взаимодействие атома кислорода 7- NO_2 (выступающего в качестве внутреннего основания) с H(6) в переходном состоянии, что в свою очередь ведет к частичной протонизации H(6). Таким образом, совместный эффект 7- NO_2 и 5- NO_2 в определенных условиях приводит к элиминированию HNO_2 .

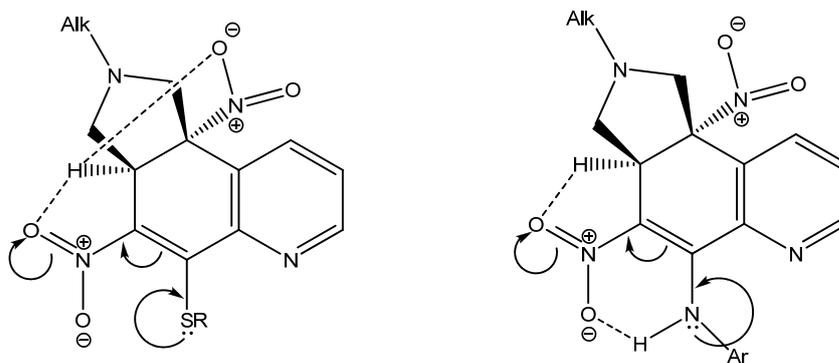


Рис. 20. Возможные внутримолекулярные взаимодействия в переходном состоянии, объясняющие элиминирование HNO_2 .

Как следует из экспериментальных данных (схемы 61 и 63), в случае 8-RS-производных взаимодействие нитрогруппы с H(6) в переходном состоянии более эффективно, чем в случае 8-ArNH-производных, что облегчает элиминирование HNO_2 . По-видимому, это связано с образованием прочных водородных связей между NH-фрагментом заместителя ArNH и атомом кислорода 7- NO_2 . Это

снижает способность 7-NO₂ взаимодействовать с Н(6). Образование прочных водородных связей между NO₂ и NHR в *орто*-положении ароматической или олефиновой системы хорошо известно [149]. Однако, несмотря на приведенные соображения, изучение механизма элиминирования HNO₂ требует дополнительных квантово-химических расчетов. По предварительным данным (к.х.н. М.Е. Клецкий, ЮФУ, Ростов-на-Дону, квантово-химический DFT-расчет) элиминирование HNO₂ в случае аддуктов азометинилидов с 8-R-5,7-динитрохинолинами является одностадийным процессом.

Таким образом, реакции [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированных азометинилидов к нитрохинолинам может служить эффективным инструментом для функционализации хинолиновой системы. Легкость деароматизации нитрохинолинов и их способность выступать в качестве 2π-компонентов в реакциях с 1,3-диполями позволяют получать конденсированные гетероциклы, содержащие пиридиновый цикл наряду с другими азотсодержащими гетероциклами.

2.1.5. Синтез нитроизоиндолов на основе реакций полинитробензолов с нестабилизированными N-алкилазометинилидами

Кроме того, были изучены реакции некоторых моноциклических нитроаренов - замещенных ди- и тринитробензолов с рядом N-алкилазометинилидов [150]. Симметричный тринитробензол и 2,4,6-тринитротолуол при реакции с диполем **63** дают изоиндолы **94**, схема 65:

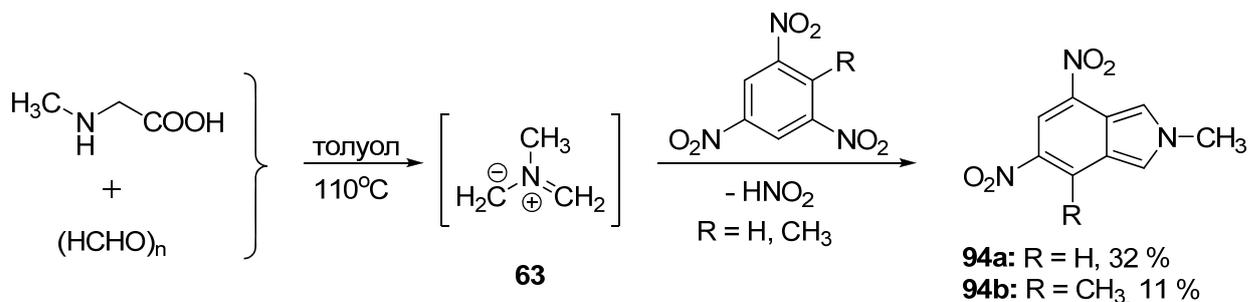


Схема 65.

Следует отметить, что в отличие от подобных реакций нитробензоазолов в данном случае присоединения диполя сопровождается отщеплением HNO_2 и последующим окислением. В результате были получены стабильные нитропроизводные изоиндола.

Структура соединений **94** установлена с использованием полиядерных 2D ЯМР-экспериментов. Например, в спектре NOESY изоиндола **94b** имеется кросс-пик, соответствующий взаимодействию пространственно сближенных протонов of 7- CH_3 -группы в области $\delta = 2.85$ м.д. и одного из пиррольных протонов (H-1 при $\delta = 8.30$ м.д.). Это позволило однозначно определить направление циклоприсоединения. Кроме того, структура **94b** была подтверждена с помощью РСА, рис. 21:

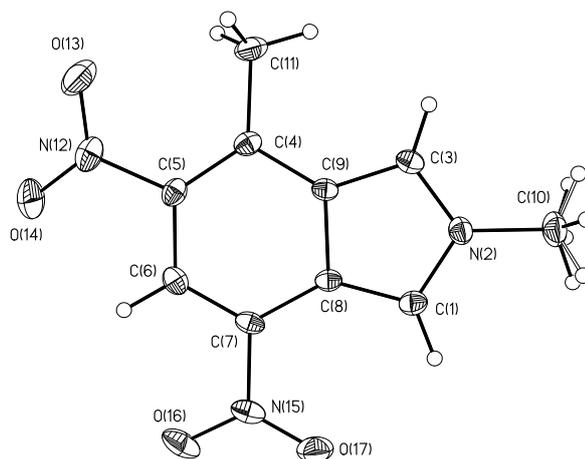


Рис. 21. Структура соединения **94b** по данным РСА.

Интересно, что соединение **95a** и его сульфонильный аналог **95b** (схема 66), содержащие 2-фенилвинильный заместитель, с диполем **63** не дают соответствующие циклоаддукты по олефиновой двойной связи, вместо этого происходит образование изоиндолов **96a,b**, схема 66, т.е. реакция идет только по фрагменту $\text{C}=\text{C}(\text{NO}_2)$:

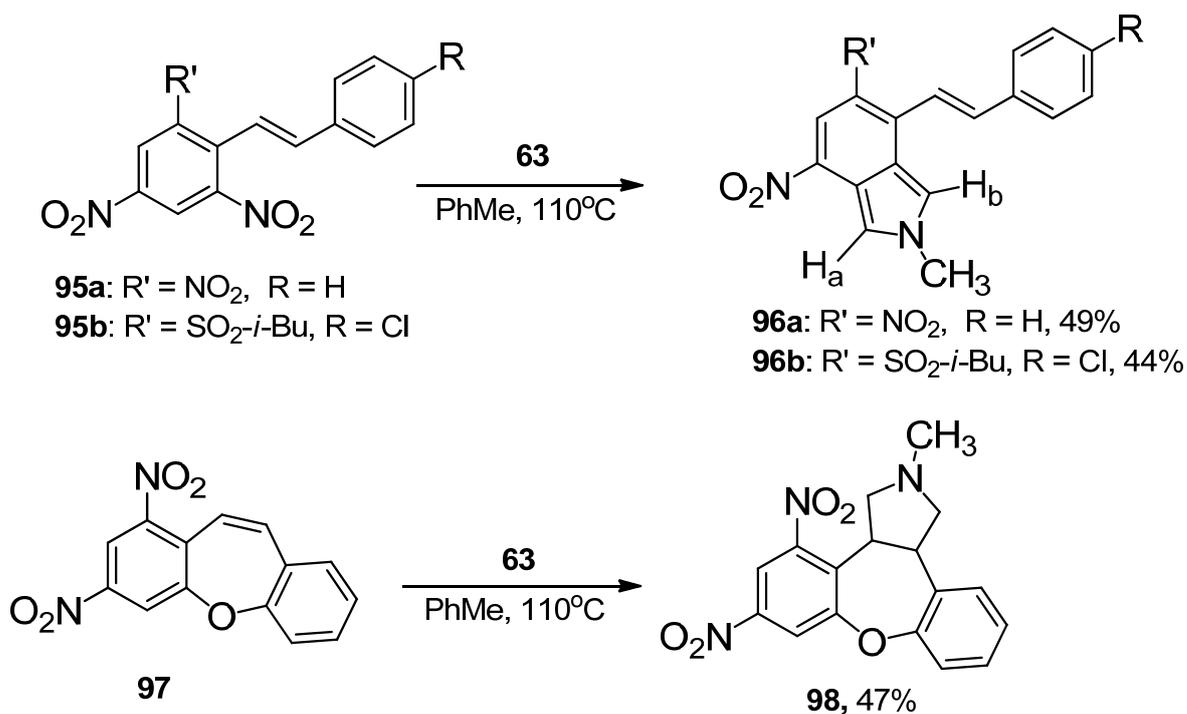


Схема 66.

Спектры ЯМР ¹H соединений **94,96** содержат синглет, соответствующий протонам NCH₃ группы в области δ = 4.13-4.16 м.д. Протоны пиррольного кольца H_a и H_b обычно представляют собой синглеты (иногда дублеты с J = 2.0 Гц) в области 7.90-8.60 м.д. В спектрах 2D NOESY соединений **96** наблюдаются кросс-пики, отвечающие взаимодействию одного из пиррольных протонов (H_b) и протонов винильного фрагмента, схема 66. В то же время динитробензоксепин **97** в аналогичных условиях дает тетрациклический аддукт **98**, схема 66, т.е. циклоприсоединение к ароматическому динитробензольному циклу не наблюдается. При этом в данном случае образуется только производное пирролидина в виде малостабильного маслообразного продукта, строение которого подтверждено спектром ЯМР ¹H.

Согласно квантово-химическим расчетам [150] (выполненным к.х.н. Д.В. Хакимовым, ИОХ РАН) методами HF/STO-3G и B3LYP/6-31G* плоскость этиленового фрагмента соединения **95a** повернута на 42.5° по отношению к плоскости тринитробензольного кольца. Поэтому сопряжение этой двойной связи в пикрильным заместителем достаточно слабое. Что касается соединения **97**, то его двойная связь зафиксирована в рамках гетероциклического остова, что

возможно активирует эту двойную связь за счет сопряжения с динитробензольным циклом.

Циклический азометинилид **91a** также способен давать циклоаддукты со стильбенами **95a,b**, а также с ТНТ, схема 67, в результате чего были получены трициклические производные **99**:

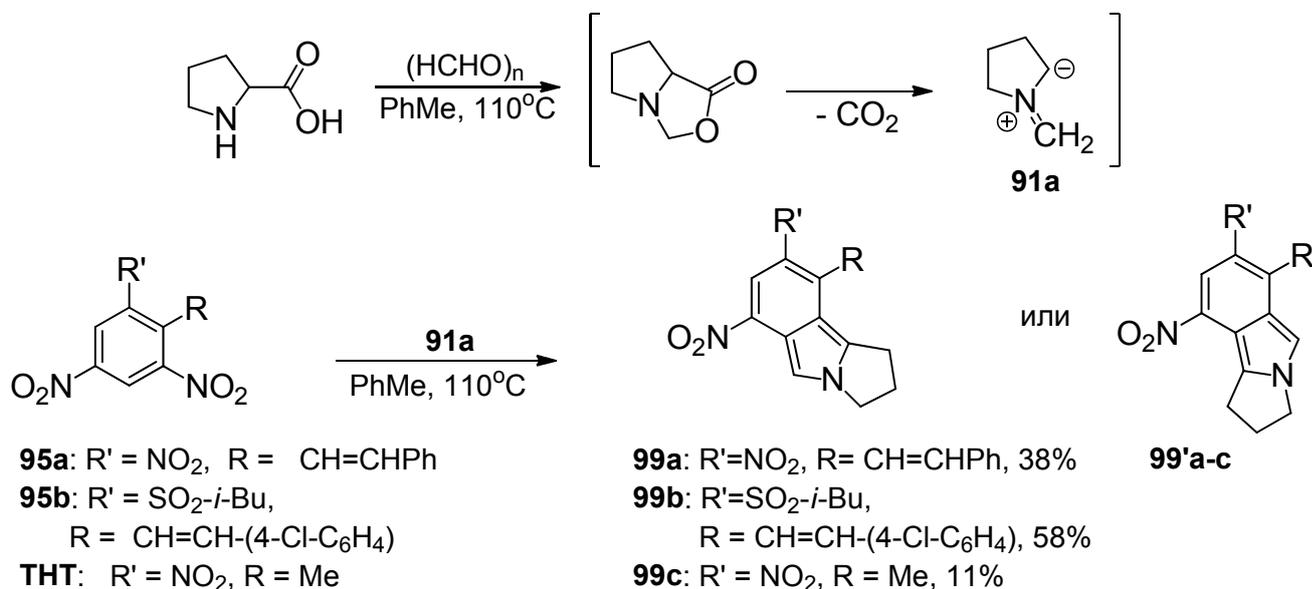


Схема 67.

Теоретически в результате реакций могли образовываться как соединения **99**, так и их изомеры **99'**, однако данные ЯМР-спектроскопии подтверждают образование именно производных **99**. Так, было выполнено полное отнесение сигналов протонов соединений **99a-c**, а в спектрах 2D NOESY обнаружены кросс-пики, соответствующие взаимодействию пространственно сближенных протонов двойной связи (или метильной группы в случае ТНТ) с протонами циклической CH_2 -группы, рис. 22:

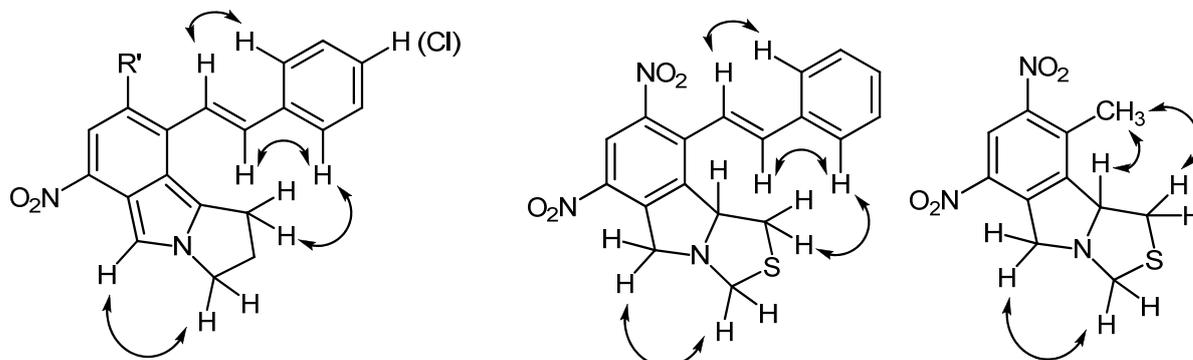


Рис. 22. Избранные взаимодействия протонов в спектрах 2D NOESY соединений **99a,b** и **100a,b**.

Нами обнаружена аналогичная региоселективность в реакциях ТНТ и **95a** с другим циклическим диполем **91b**, схема 68:

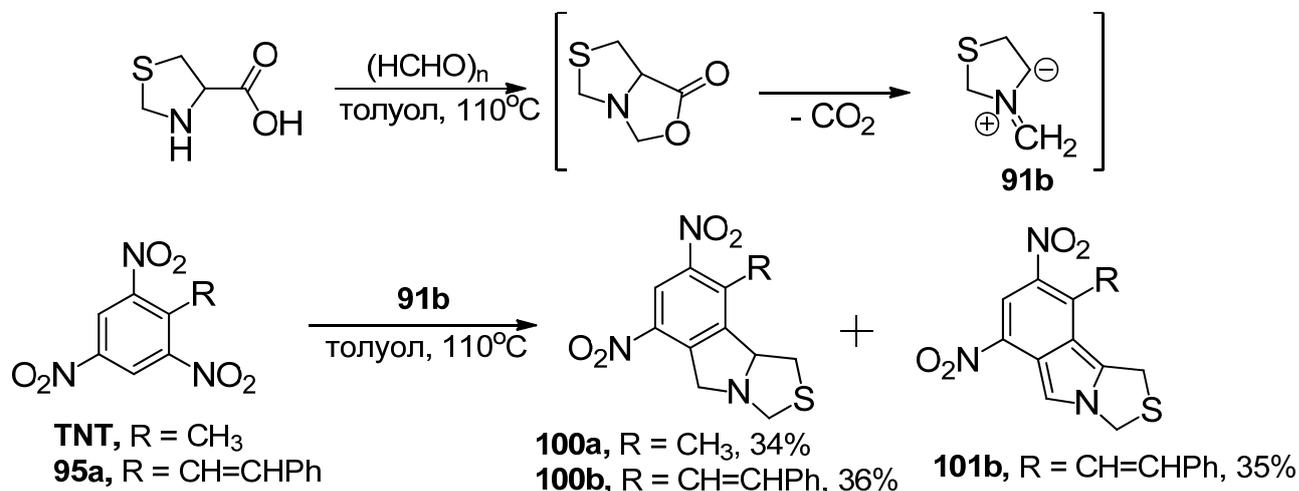


Схема 68.

Эти реакции приводят к изоиндолинам **100**, причем в случае **95a** наблюдается также образование изоиндола **101b**. Изоиндолины **100** оказались достаточно стабильными к дальнейшему окислению в условиях реакции в отличие от циклоаддуктов замещенных ди- и тринитробензолов с другими азометинидами (см. выше), где промежуточные изоиндолины не удавалось выделить из-за их быстрого окисления в изоиндолы. Следует отметить, что соединения **100b** и **101b** образуются в виде 1:1 смеси с общим выходом 71%. Они были разделены с помощью колоночной хроматографии и охарактеризованы отдельно.

В спектрах 2D NOESY соединений **100,101** обнаружены взаимодействия между протонами, показанные на рис. 22. Кроме того, структура соединения **101b** дополнительно подтверждена с помощью РСА, рис. 23:

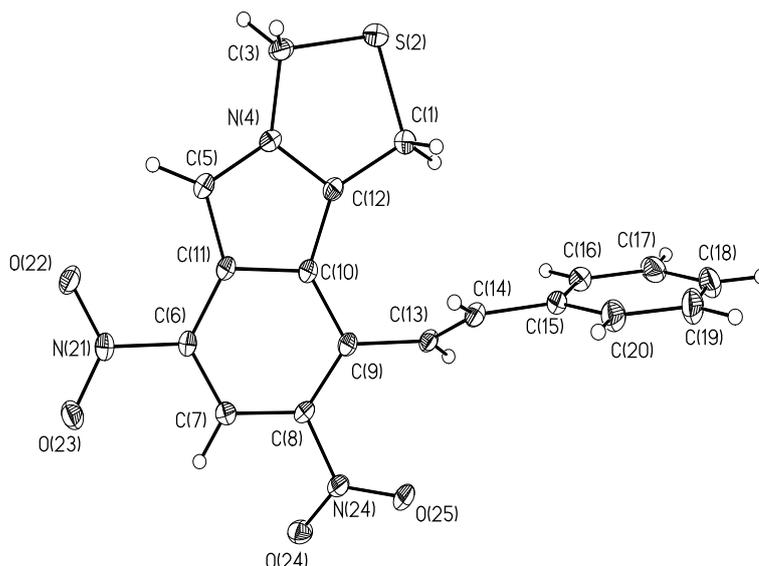


Рис. 23. Структура соединения **101b** по данным РСА.

Во всех случаях циклоприсоединение протекает региоселективно по ароматической связи C=C, активированной нитрогруппой в *орто*-положении по отношению к заместителю R. Выходы изоиндолов в основном умеренные (32-58%) за исключением соединений, полученных на основе ТНТ. В случае ТНТ возможны побочные процессы из-за депротонирования метильной группы под действием основания, приводящего к 2,4,6-тринитробензильному аниону (см., например, лит. [12,151,152]).

В большинстве случаев циклоприсоединение азометинилида к полинитробензолам приводит к образованию пиррольного цикла. Исключением являются соединения **100**, которые не могут быть полностью превращены в изоиндолы **101** даже при продолжительном нагревании. Наиболее вероятная схема реакции (схема 69) включает как таковое циклоприсоединение с образованием аддукта **A**, рearоматизация бензольного цикла с отщеплением азотистой кислоты и последующее окисление изоиндолина **B** либо кислородом воздуха, либо исходными полинитросоединениями, присутствующими в реакционной смеси. Это может служить объяснением умеренных выходов продуктов и наблюдаемого смолообразования возможных продуктов восстановления полинитросоединений. Более того, при проведении реакций в инертной атмосфере выходы продуктов практически не изменялись.

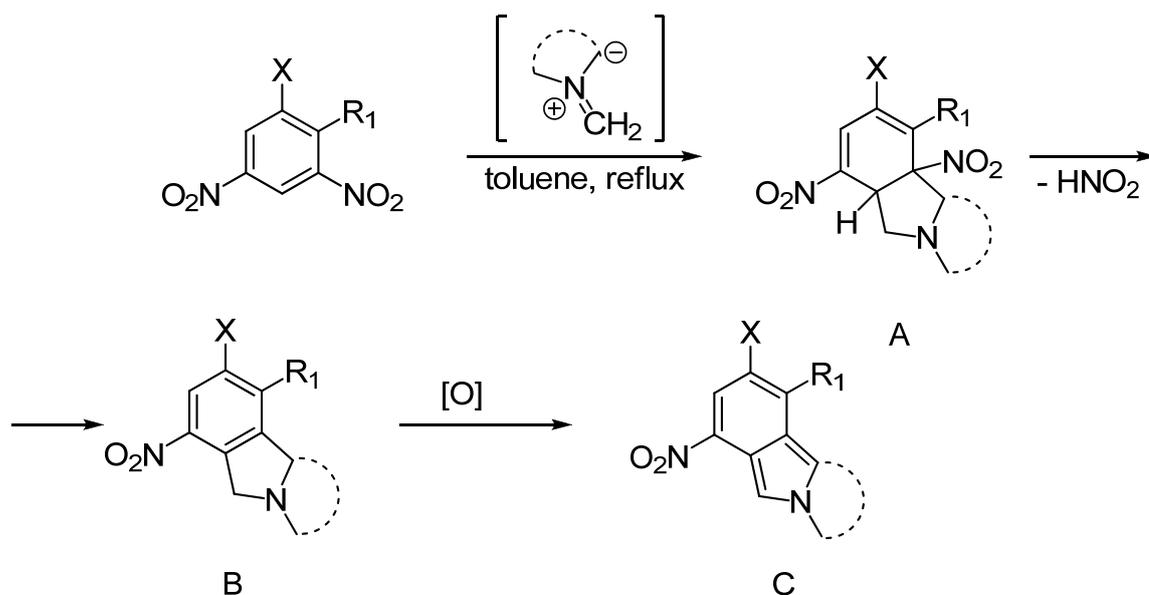


Схема 69.

Таким образом, разработан новый простой одностадийный метод аннелирования пиррольного цикла к ядру полинитробензолов, открывающий путь к ранее неизвестным полифункциональным изоиндолам, недоступным другими методами.

2.1.6. Оценка реакционной способности нитросодержащих бензогетероциклов в реакции с N-метилазометинилидом

Нами проведена оценка реакционной способности нитросодержащих бензогетероциклов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с N-метилазометинилидом. В соответствии с теорией граничных молекулярных орбиталей [153,154] в перициклических реакциях циклоприсоединения основной вклад в энергию образования переходного состояния вносит взаимодействие высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) донора (в нашем случае N-метилазометинилида) и НСМО акцептора (в нашем случае это нитрозамещенные ароматические бензогетероциклы), рис. 24.

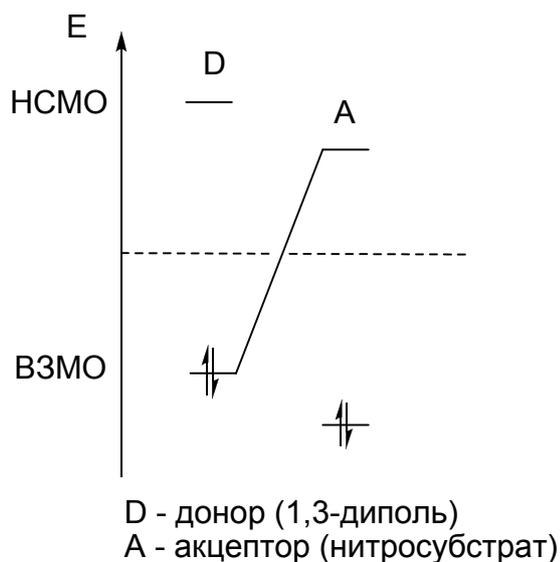


Рис. 24. Граничные молекулярные орбитали диполя (азометинилида) и диполярофила (нитроарена).

Энергия активации такого перициклического процесса прямо пропорциональна разнице между энергиями этих двух орбиталей: $\Delta E = E_{\text{НСМО}}(\text{акцептор}) - E_{\text{ВЗМО}}(\text{донор})$ [154]. Чем меньше ΔE , тем эффективнее перекрывание этих двух орбиталей и тем ниже энергия активации конкретной реакции. При введении электроноакцепторного заместителя в молекулу реагента снижается энергия его НСМО, а при введении электронодонорного заместителя повышается энергия его ВЗМО. Поэтому при введении электроноакцепторного заместителя в молекулу акцептора и/или электронодонорного заместителя в молекулу донора перициклические реакции будут протекать легче вследствие сближения энергий НСМО акцептора и ВЗМО донора с уменьшением энергетического зазора между ними, а, следовательно, и снижения энергии активации. Domingo (см. например лит. [155]) в своих работах неоднократно указывал, что в перициклических реакциях, чем больше разница в глобальной электрофильности (ω) между донором и акцептором ($\Delta\omega$), тем в большей степени возможна осуществимость такой реакции. Однако это положение носит чисто качественный характер.

Для оценки реакционной способности изученных в реакции с азометинилидом **63** нитросодержащих бензогетероциклов мы исследовали связь между расчетной глобальной электрофильностью ω или точнее разницей между

значениями глобальной электрофильности нитросубстрата и диполя **63** ($\Delta\omega$) и разницей в энергии $\Delta E = E_{\text{НСМО}}(\text{нитросубстрата}) - E_{\text{ВЗМО}}(1,3\text{-диполя})$. Как уже указывалось выше [156], глобальная электрофильность является расчетным индексом реакционной способности (см. рис.10). Глобальная электрофильность реактанта – это мера энергии стабилизации электрофила, когда он получает максимальное для него количество отрицательного заряда от нуклеофила ($\Delta N_{\text{max}} = -\mu/\eta$), см., например, лит. [155,157].

Результаты расчетов индексов реакционной способности (в эВ) исследованных соединений представлены в таблице 15 [158]⁴:

Таблица 15.

	Соединение	$E_{\text{ВЗМО}}$	$E_{\text{НСМО}}$	μ	η	ω	ΔN_{max}	ΔE	$\Delta\omega$
-	N-метилазометинилид	-3.94	0.35	-1.80	4.29	0.38	0.42	--	--
-	6-нитро-1-фенилиндазол	-6.28	-2.53	-4.41	3.76	2.59	1.17	1.41	2.21
1	6-нитро-1-фенил-4-(фенилсульфонил)индазол	-6.41	-2.68	-4.55	3.73	2.77	1.22	1.26	2.40
2	6-нитробензо[с]изоксазол	-6.83	-2.98	-4.92	3.85	3.13	1.28	0.95	2.75
3	4-нитробензотиадиазол	-7.41	-3.28	-5.35	4.13	3.46	1.29	0.66	3.08
4	2-метил-4,6-динитробензотриазол	-7.66	-3.32	-5.49	4.34	3.47	1.27	0.62	3.10
5	5-нитробензотиадиазол	-7.37	-3.30	-5.34	4.08	3.49	1.31	0.64	3.12
6	4,6-динитро-1-фенилиндазол	-6.79	-3.23	-5.01	3.56	3.53	1.41	0.70	3.16
-	5,7-динитрохинолин	-7.71	-7.71	-3.43	4.29	3.62	1.30	0.51	3.24
7	6,8-динитрохинолин	-6.88	-6.88	-3.37	3.51	3.74	1.46	0.57	3.36
8	4-нитробензофуразан	-7.64	-3.52	-5.58	4.13	3.77	1.35	0.42	3.39
9	5-нитробензофуразан	-7.64	-3.52	-5.58	4.13	3.77	1.35	0.42	3.40
10	4,6-динитробензо[с]изоксазол	-7.54	-3.84	-5.69	3.70	4.38	1.54	0.10	4.00
11	4,6-динитробензотиадиазол	-8.07	-3.98	-6.02	4.09	4.43	1.47	-0.04	4.06

$\Delta N_{\text{max}} = -\mu/\eta$ – максимальное количество отрицательного заряда, которое может принять электрофильный партнер, ΔE – разность энергий НСМО диполярофила и ВЗМО диполя.

Так как во всех случаях $\mu_{\text{диполя}} > \mu_{\text{диполярофила}}$, то 1,3-диполярное циклоприсоединение N-метилазометинилида **63** к нитро- и динитробензазолам осуществляется за счет взаимодействия ВЗМО диполя с НСМО диполярофилов, т.е. диполь **63** является донором, а нитросубстраты – акцепторами и процесс

⁴ Расчеты энергий граничных орбиталей и других индексов реакционной способности выполнены к.х.н. Д.В. Хакимовым (ИОХ РАН) с использованием метода DFT в базе ВЗLYP 6-31G*.

протекает в соответствии с нормальными (неинверсионными) электронными требованиями. Реакционная способность определяется $\Delta E = E_{\text{НСМО диполярофила}} - E_{\text{ВЗМО диполя}}$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением электрофильности ω нитросубстрата (или разности $\Delta\omega = \omega_{\text{диполярофила}} - \omega_{\text{диполя}}$) увеличивается его реакционная способность в процессе 1,3-диполярного циклоприсоединения диполя **63**. Тот факт, что 6-нитро-1-фенилиндазол ($\omega=2.59$; $\Delta\omega=2.21$) не вступает в реакции с диполем **63** в стандартных условиях, а его 4-PhSO₂-замещенный аналог (№1 в таблице 15, $\omega=2.77$; $\Delta\omega=2.40$) образует соответствующий аддукт с **63**, означает, что для осуществления процесса [3+2]-циклоприсоединения диполя **63** к нитробензогетероциклам, разность глобальных электрофильностей диполярофила и диполя должна быть более 2.40 ($\Delta\omega > 2.40$). Для наших соединений большие значения $\Delta\omega$ говорят о том, что процесс имеет строго полярный характер.

Нами обнаружена [158] линейная зависимость между значениями ΔE и $\Delta\omega$, рис. 25:

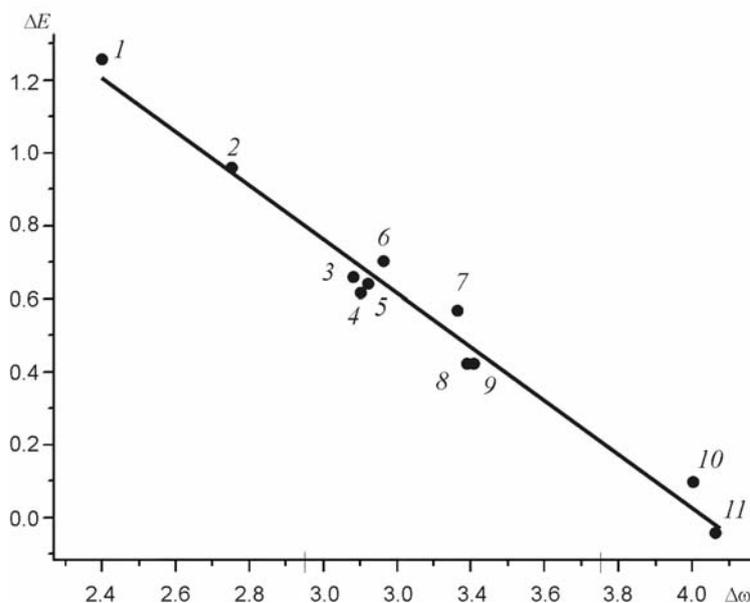


Рис. 25. Зависимость разности энергий НСМО и ВЗМО (ΔE , эВ) реактантов от разности их электрофильностей ($\Delta\omega$, эВ), нумерация соединений соответствует таблице 15 (см. выше).

Эта зависимость описывается уравнением:

$$\Delta E = -0.73632 \cdot (\Delta\omega) + 2.97042, R^2 = 0.97$$

Таким образом, нами показано, что глобальная (расчетная) электрофильность (ω) является количественной мерой реакционной способности в перициклических реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения диполя – нестабилизированного N-метилазометинида **63** к моно- и динитробензазолам и вероятно с динитробензазинам. Полученные результаты позволяют прогнозировать способность нитросодержащих бензазолов вступать в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диполем **63**, а также рационально конструировать структуры указанного типа, способные к такого рода превращениям. Приведенные индексы реакционной способности подтверждают, что циклоприсоединение N-метилазометинида к изученным диполярофилам имеет строго полярный характер (большие значения $\Delta\omega$) и протекает в соответствии с нормальными (неинверсионными) электронными требованиями.

Что касается механизма этих реакций, то, по-видимому, он согласованный асинхронный. Подтверждением этого может служить стереохимия продуктов реакций: в случаях, когда элиминирования азотистой кислоты не происходит, образуются исключительно *цис*-аддукты, как это имеет место в большинстве реакций азометинилов с непредельными соединениями. Кроме того, на стереоселективность не влияет полярность растворителя и температура, что может косвенно подтверждать отсутствие каких-либо бетаиноподобных интермедиатов.

Таким образом, нами впервые осуществлены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения N-алкилазометинилов к нитроаренам (нитропроизводным бензола, бензоазолов и хинолина) по ароматическим связям, активированным нитрогруппами, и тем самым разработаны общие подходы к синтезу новых полициклических азотсодержащих гетеросистем различных классов. Предложены два новых одностадийных метода аннелирования пиррольного цикла к бензольному кольцу нитроаренов: реакции полинитробензолов с N-алкилазометинидами и реакции мезоионных 1,3-оксазолийолатов-5 (мюнхнонов) с нитробензазолами.

В заключение данного раздела следует сказать также о нескольких работах, касающихся реакций [3+2]-циклоприсоединения с участием нитроаренов и опубликованных уже после выхода наших статей. Речь идет, в частности, о двух статьях французских авторов, посвященных реакциям N-бензилазومتинида **76** с рядом моно- и динитропроизводных бензола, нафталина и некоторых бензогетероциклов [159,160]. Было обнаружено, что например *o*- и *m*-динитробензолы дают бис-аддукты при 0-20°C. Авторами показано, что для успешного протекания реакции необходимо наличие в бензольном цикле нитрогруппы и ещё какого-либо электроноакцепторного заместителя (мононитробензол в данных условиях в реакцию с азометинилом **76** не вступает), в случае производных нафталина достаточно только одной нитрогруппы.

Совсем недавно был опубликован обзор [161], посвященный реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилов к ароматическим диполярофилам. В нем кроме наших и упомянутых выше французских работ обсуждаются реакции циклоприсоединения стабилизированных азометинилов к би- и полициклическим аренам, не содержащим нитрогрупп.

Кроме того, Курбатов и сотр. изучили циклоприсоединение N-метилазومتинида **63** к 7-замещенным 4,6-динитрофуроксанам и -фуразанам [162,163], схема 70:

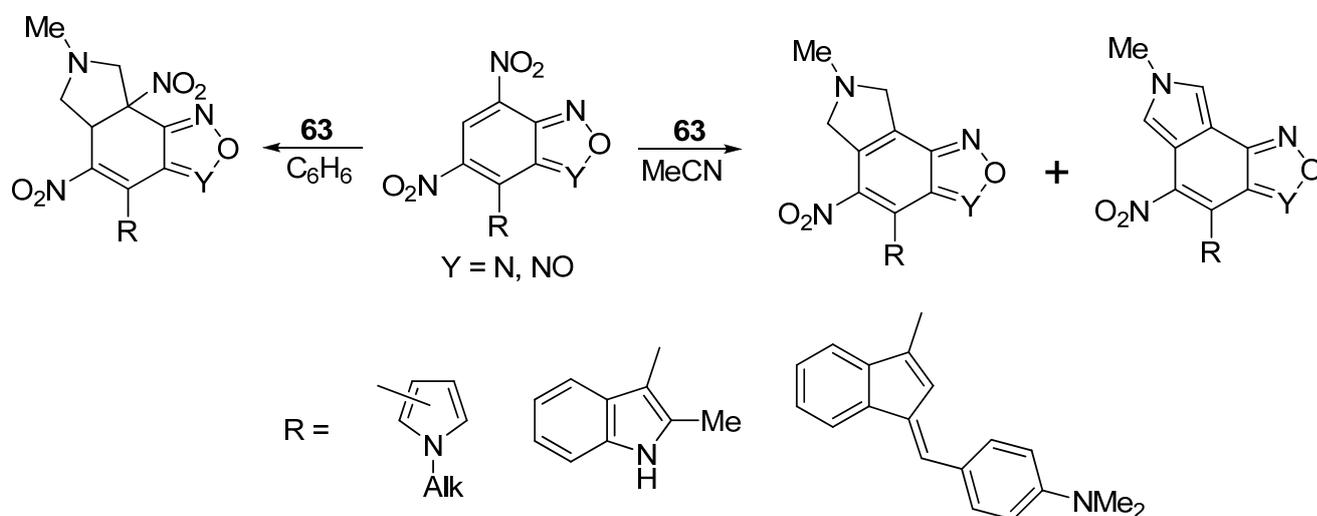


Схема 70.

Авторами обнаружено, что состав продуктов зависит от используемого растворителя: при проведении реакций в бензоле в основном наблюдалось аннелирование пирролидинового цикла по связи C(4)-C(5). Однако при переходе к ацетонитрилу были выделены как продукты элиминирования HNO_2 (пирролины), так и продукты их окисления – соответствующие пирролы. В ряде случаев циклоаддукты, сохраняющие нитрогруппу, не удается выделить даже при проведении реакций в бензоле вследствие быстрой реароматизации бензольного цикла [162,163].

2.2. Реакции [4+2]-циклоприсоединения нитроаренов [147,157,170,171,173,174]

Электрофильность нитроаренов определяется их способностью присоединять нуклеофилы с образованием анионных σ^H -комплексов. Так называемые суперэлектрофилы образуют аддукты даже с водой и метанолом в отсутствие катализатора. В этом случае тестом положения равновесия является показатель кислотности $pK_a^{H_2O}$ [13], схема 71:

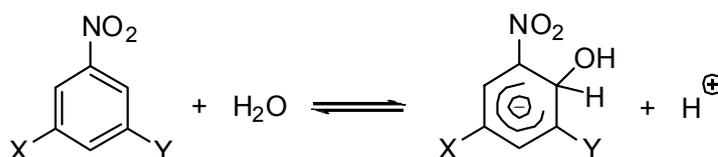


Схема 71.

Суперэлектрофилы имеют $pK_a < 8.0$, они образуют σ^H -комплексы также даже с очень слабыми (нейтральными) C-нуклеофилами (некоторыми π -избыточными ароматическими гетероциклами). Например, так ведет себя 4,6-динитробензофуоксан по отношению к индолу [13,164], схема 72:

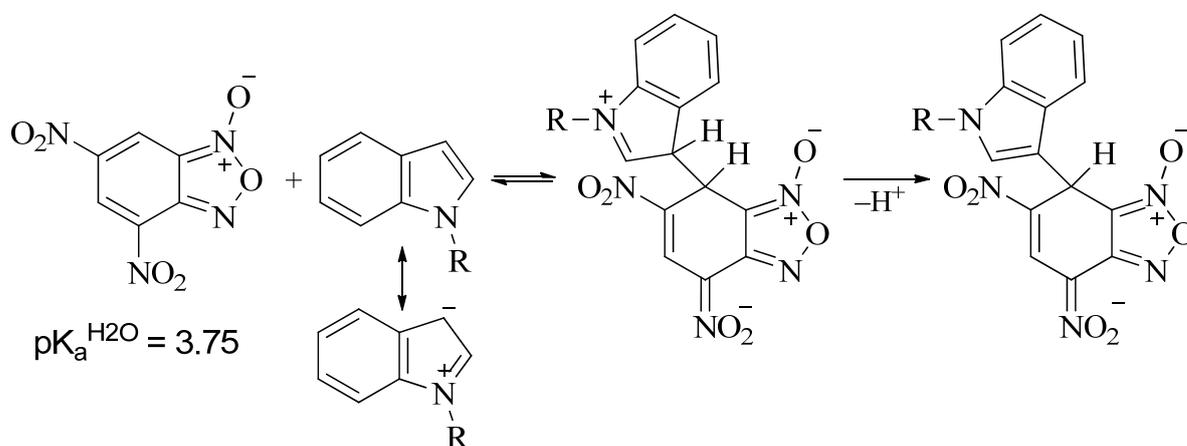


Схема 72.

Низкая ароматичность суперэлектрофилов [165] приводит к тому, что они способны вступать в реакцию Дильса–Альдера, причем чем выше электрофильность нитроарена, то есть чем ниже pK_a , тем легче происходит диеновый синтез [13,166], т.к. увеличение экспериментальной электрофильности симбатно уменьшению ароматичности [164]. До нашей работы было известно всего несколько нитроаренов, способных присоединять диены. Это

суперэлектрофилы 4,6-динитробензофуоксан (DNBF), 4,6-динитробензофуразан (DNBZ) и их некоторые аналоги (система А) [120], а также нитробензодифуоксан (NBDF) [97,167-169], рис. 26:

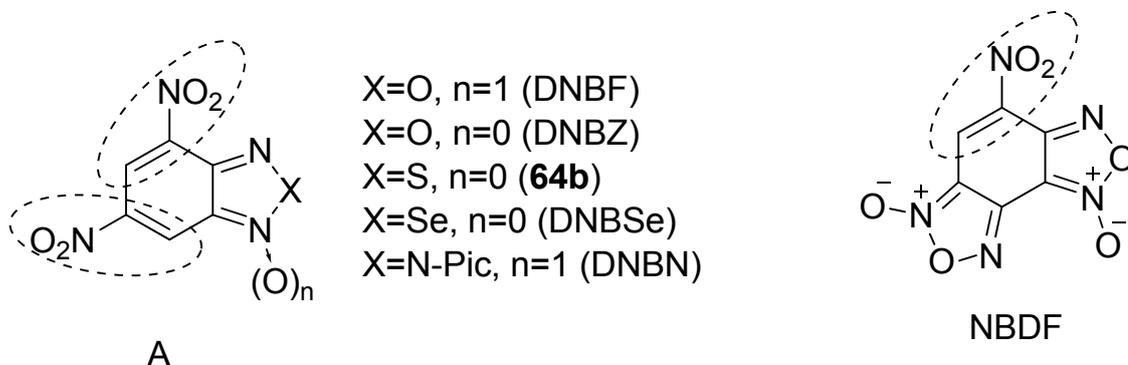


Рис. 26. Суперэлектрофильные нитроарены, известные до настоящей работы (Pic = 2,4,6-тринитрофенил).

Соединения типа А способны в реакциях с 1,3-диенами выступать в качестве диенофилов по связи $C=C$, активированной нитрогруппой ($C=C(NO_2)$, нормальные электронные требования), а с нуклеофильными алкенами, например, с этилвиниловым эфиром, - в качестве электрофильных гетеродиенов (по фрагменту $C=C-N(O)=O$, обращенные электронные требования). В то же время не все суперэлектрофилы вступают в реакции Дильса-Альдера одинаково эффективно. Качественно было показано, что эффективность в этих реакциях симбатна экспериментальной электрофильности [164]. Как видно, круг суперэлектрофилов очень ограничен. Наша задача в этой области заключалась в расширении круга нитросубстратов, способных вступать в диеновый синтез.

2.2.1. Двойственная реакционная способность 4,6-динитробензо[с]изоксазола в реакциях [4+2]-циклоприсоединения и σ^H -комплексообразования

Мы обратили внимание, что вполне доступный 4,6-динитробензо[с]изоксазол (4,6-динитроантранил) **64a** [126], схема 73, по глобальной электрофильности ($\omega=4.38$) близок к суперэлектрофилам, а его структура напоминает 4,6-динитробензофуразан:

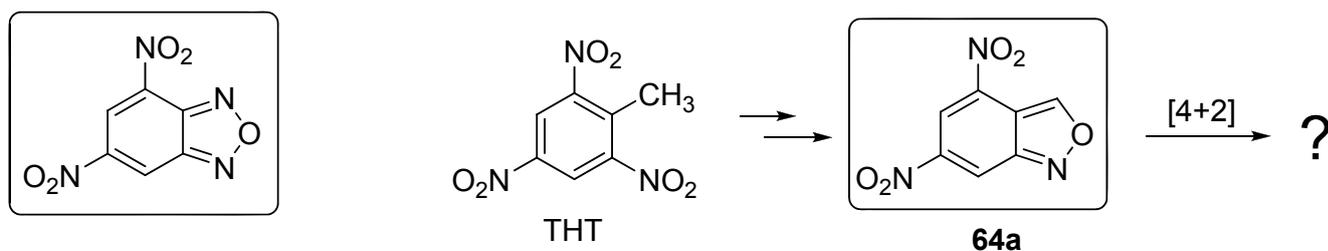


Схема 73.

Можно было ожидать, что замена sp^2 -атома азота на значительно менее электроноакцепторный фрагмент sp^2 -СН приведет к значительному снижению электрофильности системы и для успешного протекания процессов [4+2]-циклоприсоединения будет необходимо ввести дополнительный электроноакцепторный заместитель в положение 3. Однако оказалось, что даже 3-незамещенный бензо[с]изоксазол способен вступать в реакции Дильса-Альдера в мягких условиях [170].

Были изучены свойства динитроантравила **64a** и обнаружено [170], что он очень легко образует аддукты Дильса-Альдера с диенами, а с виниловым эфиром ведет себя как гетеродиен, схема 74.

Динитроантравил **64a** реагирует с 1-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиеном при комнатной температуре в CHCl_3 по связи С(6)-С(7), схема 74. Реакция протекает в соответствии с нормальными электронными требованиями с высокой регио- и стереоселективностью и с хорошим выходом приводит к аддукту **102**. Интересно, что при использовании большого избытка диена фрагмент С(5)-С(4)- NO_2 не реагирует с еще одной молекулой этого диена. В то же время аддукт **102** реагирует как гетеродиен с виниловым эфиром (при комнатной температуре за 24 ч.) с образованием тетрациклического производного **103** с выходом 65%, схема 74.

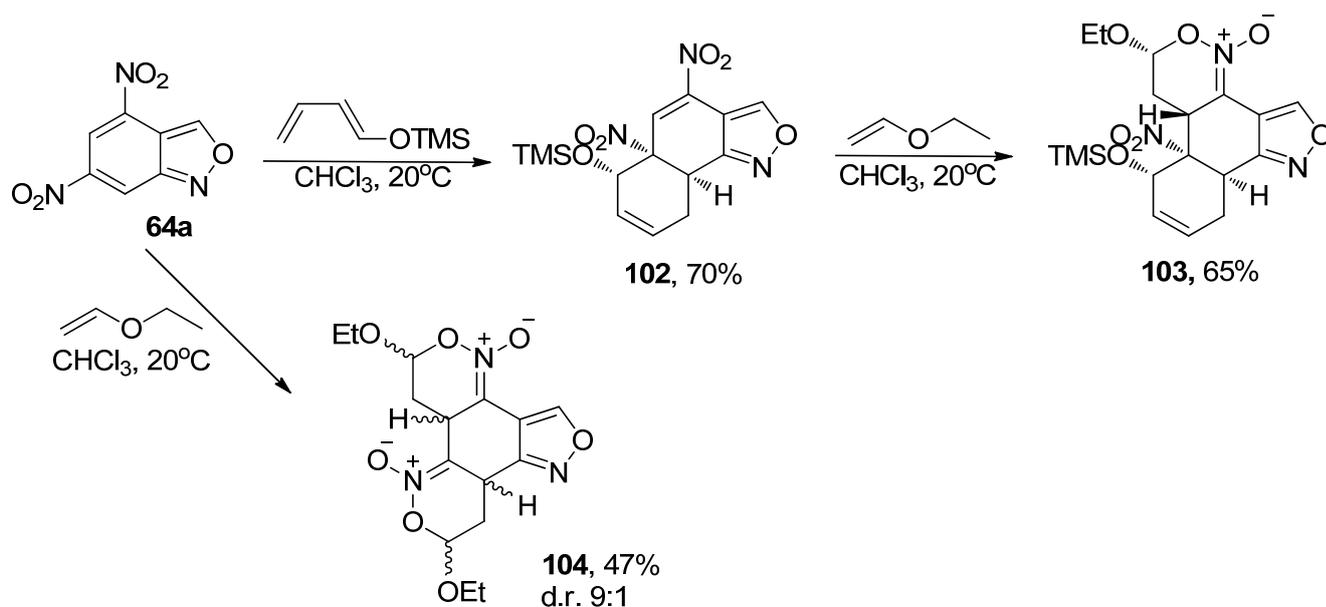


Схема 74.

При взаимодействии антравила **64a** с этилвиниловым эфиром образуется бис-аддукт **104** с выходом 47%, схема 74. В данном случае была получена смесь диастереомеров в соотношении 9:1 (в спектре ЯМР ^1H наблюдается двойной набор сигналов). В реакции с виниловым эфиром оба нитроолефиновых фрагмента соединения **64a** играют роль гетеродиенов по отношению к нуклеофильному диенофилу. В случае диенов наблюдалось образование единственного диастереомера.

Строение циклоаддуктов **102-104** подтверждено с привлечением спектральных методов и элементного анализа [170], стереохимия установлена с помощью двумерных гетероядерных корреляционных спектров (NOESY, COSY, HSQC и HMBC).

Способность 4,6-динитроантравила **64a** образовывать стабильные цвиттер-ионные σ^{H} -аддукты по положению 7 даже с очень слабыми С-нуклеофилами (анилином и индолом), схема 75, характеризует это соединение как суперэлектрофил [170]:

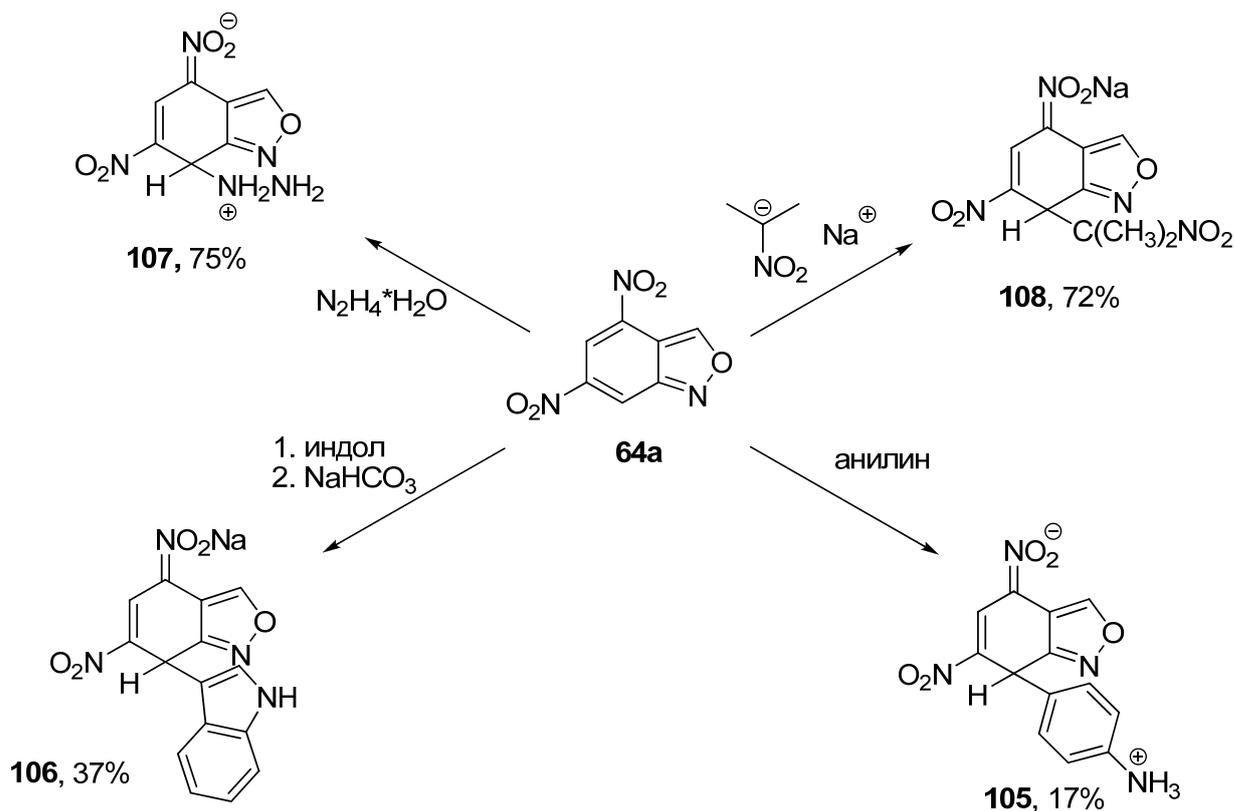


Схема 75.

Более сильные нуклеофилы (гидразин и натриевая соль 2-нитропропана) дают аналогичные аддукты **107,108**. Необходимо отметить, что соединения **105-108** являются стабильными, были выделены в кристаллическом состоянии и могут храниться при комнатной температуре. Разложение наблюдалось лишь при нагревании выше 120-160°C.

2.2.2. Синтез полициклических гетеросистем на основе реакций [4+2]-циклоприсоединения 5-нитроизоксазоло[5,4-е]бензофуоксанов

Мы обнаружили, что в ряде случаев аннелирование фуоксанового цикла к 4,6-динитробензоазолам по связи C(6)-C(7) увеличивает их способность вступать в реакции Дильса-Альдера. Нами синтезирован ряд конденсированных нитроаренов, представляющих собой нитробензол, аннелированный фуоксановым циклом и другим ароматическим π -дефицитным гетероциклом, значительно уступающим фуоксану по электроноакцепторности (тип **B**), рис. 27. Следует отметить, что фуоксан является наиболее электроноакцепторным

азолом, который можно аннелировать к бензольному циклу, на что указывает максимальная электрофильность DNBF в ряду 4,6-динитробензоазолов (тип **A**, рис. 26) [164]:

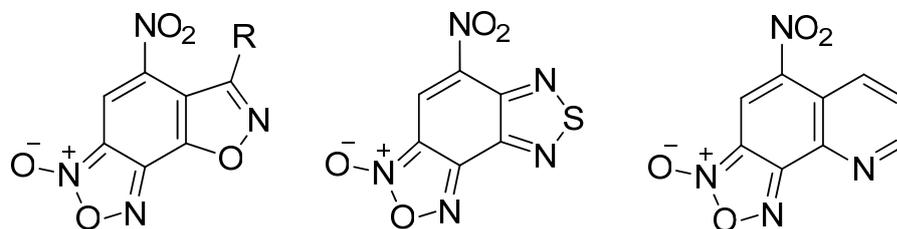
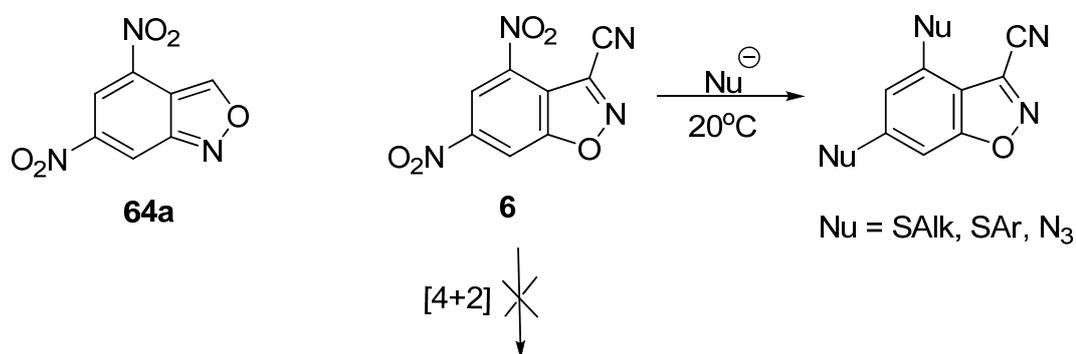


Рис. 27. Конденсированные нитроарены типа **B**.

Как оказалось, все приведенные на рис. 27 нитросубстраты типа **B** являются эффективными партнерами в реакции Дильса-Альдера (конкретные примеры см. далее). Тот результат, что нитробензольный фрагмент 14π -электронных трициклов типа **B** способен вступать в реакцию Дильса-Альдера значительно расширяет круг конденсированных нитроаренов бензоидного типа, способных вступать в диеновый синтез. В этом случае в создание структур типа **B** могут быть вовлечены гетероциклы с меньшей электроноакцепторностью в отличие от структур типа **A**, рис. 26, в которых для осуществления реакций Дильса-Альдера необходимо наличие максимально электроноакцепторных гетероциклов⁵. Действительно, как уже упоминалось в разделе 1.1., изомерный **64a** динитробензо[d]изоксазол **6** обладает высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофилам (замещаются обе нитрогруппы), схема 76:



⁵ Т.к. электрофильность является мерой способности данного нитроарена присоединять стандартный нуклеофил к ароматическому циклу (в *o/n*-положения к нитрогруппе), определяемой либо по положению равновесия, либо по кинетике реакции, либо квантово-химическим расчетом, то очевидно, что электроноакцепторность симбатна электрофильности [15].

Схема 76.

Тем не менее, соединение **6** не способно вступать в реакции с диенами даже при повышенной температуре и давлении. Как показало экспериментальное определение его термодинамической электрофильности, выполненное совместно с коллегами из Версальского университета, его pK_a в метаноле составляет 13.5, что значительно выше подобных значений у суперэлектрофилов (например, 6.05 для динитробензофуразана). Таким образом, электроноакцепторность и электрофильность **6** – структурного аналога суперэлектрофилов типа **A** – оказывается недостаточной для осуществления реакций с диенами. Нами также показано, что не способны вступать в реакцию Дильса-Альдера построенные по типу **A** 5,7-динитро- и 6,8-динитрохинолины. Что касается S-аналога DNBZ (4,6-динитробензотиадиазола **64b**, рис. 26), то хотя его и относят к суперэлектрофилам, но в реакциях Дильса-Альдера он малоэффективен: с циклогексадиеном он реагирует очень медленно и за 7 дней реакции не доходят до конца, в то время как в случае DNBF и DNBZ 100%-ная конверсия наблюдается уже через несколько часов, что соответствует значительно меньшей электрофильности **64b** ($pK_a = 7.86$) по сравнению с DNBF (3.75) и DNBZ (3.92) [120,164]. В то же время нами показано, что соединения типа **B** (рис. 27) вполне эффективны в реакциях Дильса-Альдера. Далее будут изложены результаты поведения в реакции Дильса-Альдера каждого из соединений, приведенных на рис. 27.

Так, соединение **48a** (синтез см. в разд. 1.3.) вступает в диеновый синтез с 1,3-диенами при 20°C с образованием аддуктов **109-111** и виниловым эфиром (аддукт **112**), при этом присоединение протекает регио- и диастереоселективно [171], схема 77:

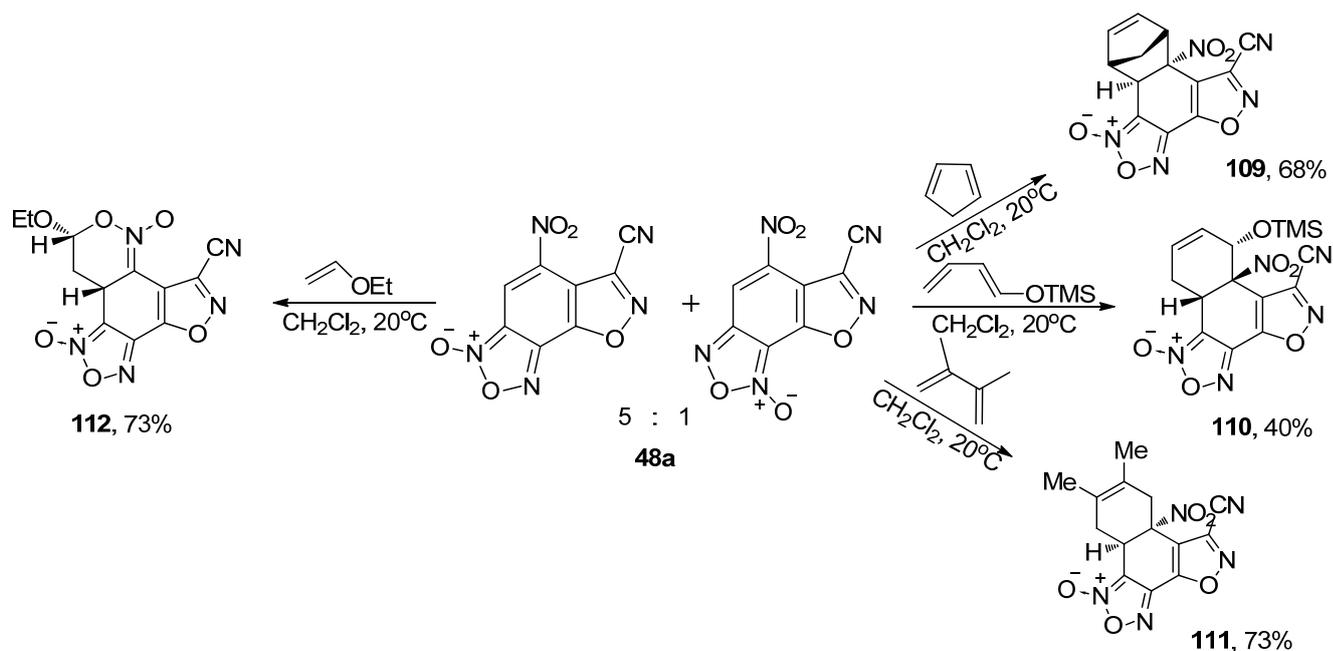


Схема 77.

Во всех случаях соотношение образовавшихся фуруксановых региоизомеров варьировалось в пределах от 5:1 до 20:1 (данные ^1H ЯМР), минорные изомеры не показаны на схеме 77. Положение экзоциклического атома кислорода здесь и далее определялось на основании данных двумерной ЯМР-спектроскопии (НМВС). В случае реакции с этилвиниловым эфиром был выделен циклический нитронат **112** (фрагмент $\text{C}=\text{C}-\text{N}(\text{O})=\text{O}$ выступает в качестве гетеродиена, процесс протекает в соответствии с обращенными электронными требованиями). При этом в спектре ^1H ЯМР соединения **112** наблюдается один набор сигналов, что говорит не только о высокой диастереоселективности процесса, но и о том, что продукт представляет собой лишь один из возможных фуруксановых изомеров. Структура циклического нитроната **112** была определена на основании данных двумерных ЯМР-экспериментов. В частности, в спектре 2D NOESY наблюдаются кросс-пики, соответствующие близко расположенным $\text{H}(5)$ и $(\text{H}(9)+\text{H}(9'))$, а также $\text{H}(8)$ и $\text{H}(9)$ (рис. 28). Отсутствие NOE между $\text{H}(5)$ и $\text{H}(8)$ объясняется практически ортогональным расположением соответствующих связей $\text{C}-\text{H}$ в молекуле **112**, что подтверждается анализом 3D-моделей соединения **112** и изомерного ему соединения с *транс*-расположением атомов $\text{H}(5)$ и $\text{H}(8)$.

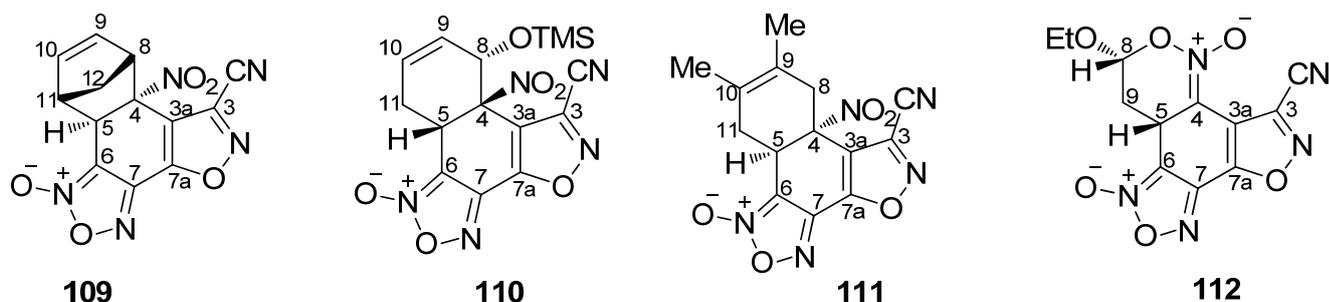


Рис. 28. Нумерация атомов углерода в циклоаддуктах **109-112**.

Циклоаддукт фуруксана **48a** с циклопентадиеном (соединение **109**) образуется также в виде рацемической смеси, один из энантиомеров приведен на рис. 28 [171]. Стереохимический результат циклоприсоединения (*эндо*-присоединение) определен с помощью двумерной спектроскопии NOESY: в спектре наблюдаются кросс-пики, соответствующие взаимодействию атома H(5) с атомами H(8) и H(11), при этом отсутствует взаимодействие между H(5) и H(12), что подтверждает структуру **109**, изображенную на рис. 28.

В случае аддукта **110** было выполнено отнесение сигналов всех атомов водорода и большинства атомов углерода в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . Ряд сигналов, соответствующих четвертичным атомам углерода в спектре не наблюдалось, что связано с низкой растворимостью соединения **110** в неполярных растворителях (CDCl_3) и его низкой устойчивостью в сильнополярных (DMSO , CD_3CN). Тем не менее, нам удалось определить стереохимические особенности строения аддукта **110** (*эндо*-присоединение): в спектре 2D NOESY имеются кросс-пики, соответствующие взаимодействию H(5) и H(8), что однозначно говорит о том, что H(5) и группа OTMS находятся в *транс*-положениях друг относительно друга. Таким образом, строение циклоаддукта (*эндо*-присоединение) соответствует формуле, изображенной на рис. 28 (показан один из двух энантиомеров).

В отличие от упомянутых выше реакций циклоприсоединение 2,3-диметилбутадиена к фуруксану **48a** протекает таким образом, что при этом не возможно образование нескольких диастереомеров, схема 77 [171], а двойной набор сигналов в протонном спектре продукта **111** объясняется наличием изомерии фуруксанового цикла, соотношение региоизомеров, так же как и в случае исходного фуруксана составляет 5:1. Для преобладающего изомера

значения химических сдвигов атомов углерода фуроксанового цикла наряду с данными спектров ЯМР HMBC и HSQC указывают, что в ходе реакции образуется соединение **111** (в виде рацемической смеси), структура которого приведена на схеме 77 и рис. 28.

Реакция диоксоланового производного **48b** с циклопентадиеном в хлороформе при комнатной температуре (схема 78) приводит к образованию рацемических смесей соответствующих циклоаддуктов **113** и **114**, которые были выделены с выходом 65% (на схеме приведены по одному энантиомеру из каждой пары) [171].

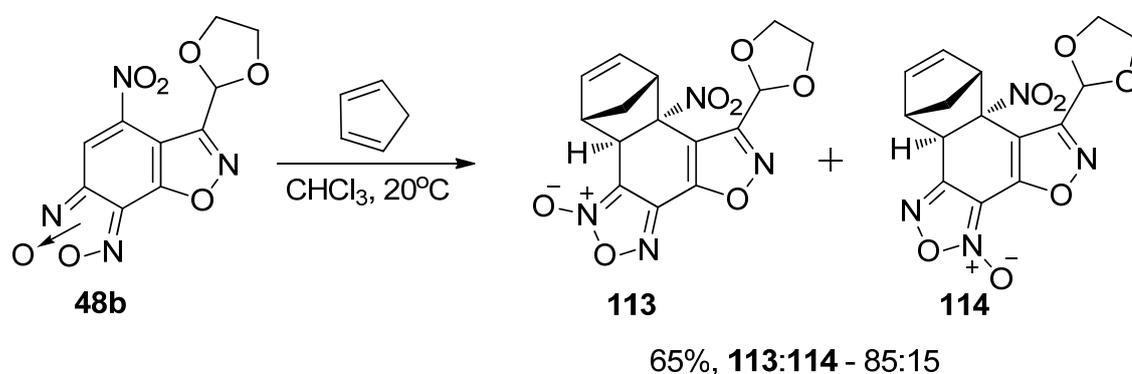


Схема 78.

В данном случае фрагмент C=C-NO₂ выступает в роли диенофила, процесс протекает в соответствии с нормальными электронными требованиями. Структура продукта **113** была определена с использованием двумерных методик ЯМР (HSQC, HMBC, COSY, NOESY). Необходимо отметить, что в ¹H ЯМР-спектре продукта присутствуют сигналы протонов, соответствующие минорному изомерному продукту **114** (содержание в смеси – 15%, что соответствует содержанию второго изомера в исходном соединении).

Попытки ввести фуроксан **48b** в реакции с другими 1,3-диенами (2,3-диметилбутадиен, циклогексадиен, 1-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиен, диен Данишевского) неожиданно не привели к желаемому результату: наблюдалось лишь медленное осмоление исходного соединения, образования каких-либо циклоаддуктов не зафиксировано, возможно, из-за их низкой стабильности.

В ИК-спектрах аддуктов **109-114** наблюдаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям алифатической нитрогруппы в области

1340-1360 cm^{-1} и 1540-1560 cm^{-1} . Последние перекрываются с более интенсивными полосами поглощения, соответствующими колебаниям связей C=N (1530-1570 cm^{-1}) и C=N-O (1630-1660 cm^{-1}).

Таким образом, показано [171], что 3-R-бензо[d]изоксазолы, конденсированные с фуроксановым циклом (**48a,b**), способны выступать в реакциях Дильса-Альдера подобно суперэлектрофилам как в качестве диенофила (по связи C=C-NO₂), так и в качестве гетеродиена (при R=CN), по фрагменту C=C-N(O)=O, при этом реакции протекают диастереоселективно. Это означает, что при замене одного из нитроолефиновых фрагментов в молекуле *мета*-динитробензоазола (не вступающего в реакции Дильса-Альдера) на аннелированный фуроксановый цикл «перициклическая» реакционная способность субстрата резко повышается, что позволяет в мягких условиях получать циклоаддукты с диенами и этилвиниловым эфиром.

2.2.3. Синтез полициклических гетеросистем на основе реакций [4+2]-циклоприсоединения 5-нитро[1,2,5]тиадиазола[3,4-*e*]бензофуроксанов

Учитывая значительно меньшую электроноакцепторность тиа- и селенадиазолов по сравнению с фуроксаном (см. выше), мы синтезировали и изучили в реакциях Дильса-Альдера S-содержащую структуру типа **B** (рис. 27). 4-Нитро-6,7-фуроксанобензотиадиазол **116** получен путем аннелирования фуроксанового цикла к **64b**, как показано на схеме 79. Аминирование в условиях викариозного нуклеофильного замещения водорода соединения **64b** приводит к амину **115** [172], окислительная циклизация которого под действием PhI(OAc)₂ дает ранее неизвестный фуроксан **116** в виде неразделимой смеси изомеров **116a/116b** в соотношении 64:36:

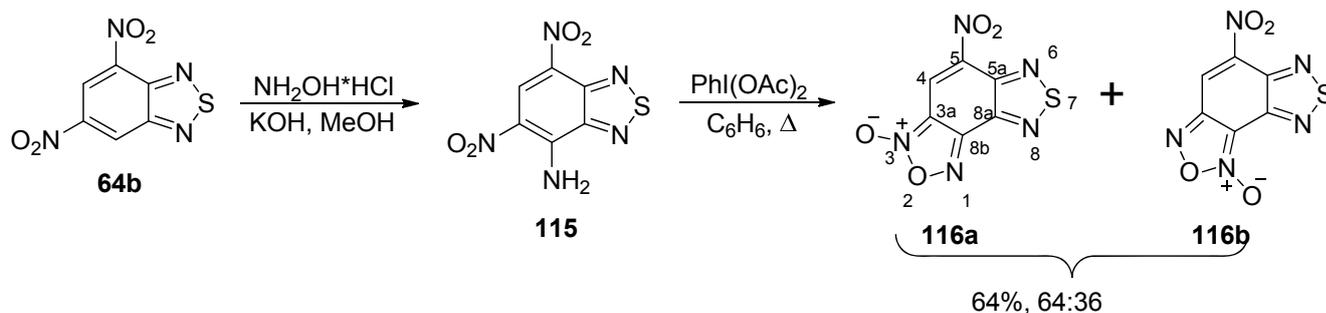


Схема 79.

Согласно данным двумерных ЯМР-экспериментов преобладающим изомером является соединение **116a** [173].

Обнаружено, что фуроксаны **116a,b** в мягких условиях (CHCl_3 , 20°C) дают циклоаддукты с 2,3-диметил-1,3-бутадиеном и этилвиниловым эфиром [173], схема 80:

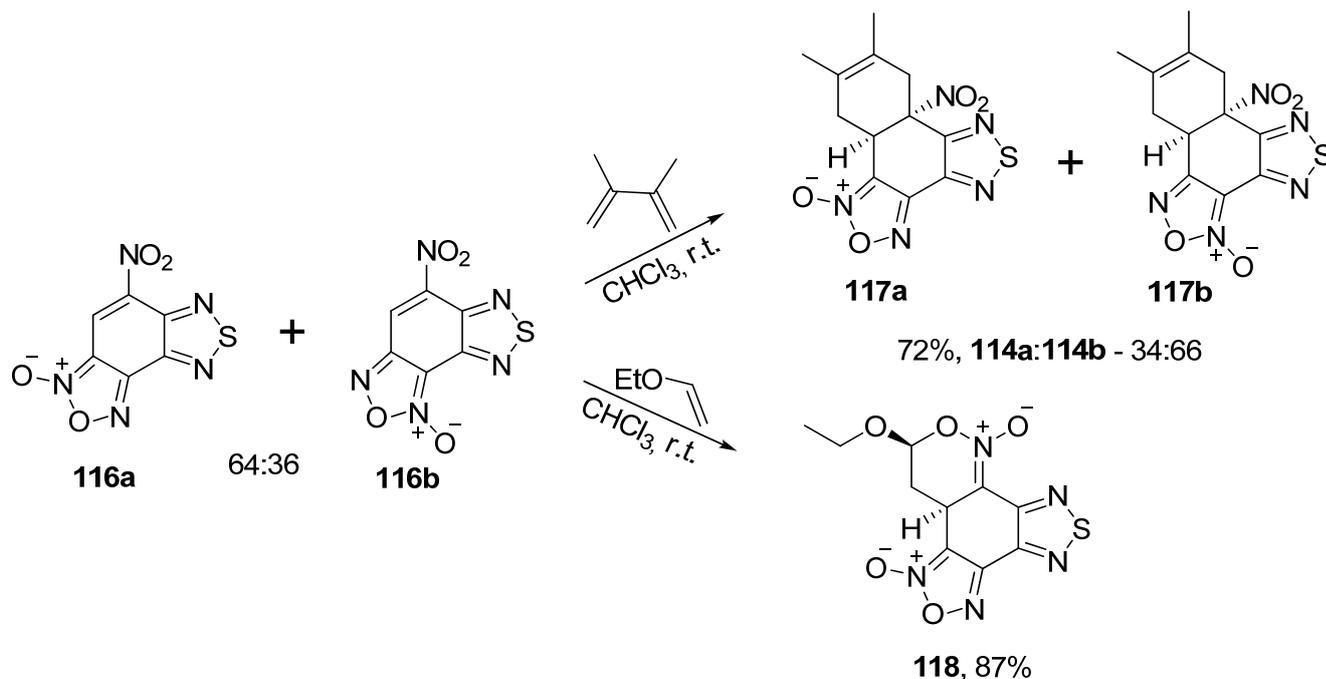


Схема 80.

Реакция **116a/116b** с 2,3-диметилбутадиеном в CHCl_3 при комнатной температуре приводит к [4+2]-циклоаддуктам **117a/117b** с общим выходом 72%. В данном случае фрагмент $\text{C}=\text{C}-\text{NO}_2$ играет роль диенофила и реакция протекает согласно нормальным электронным требованиям. Структура **117a,b** подтверждена данными ЯМР-экспериментов HSQC, HMBC, COSY. Следует отметить обратное соотношение рацематов **117a** и **117b** по сравнению с исходными фуроксанами **116a/116b**.

Структура циклоаддуктов **117a/117b** подтверждена с помощью РСА, рис. 29:

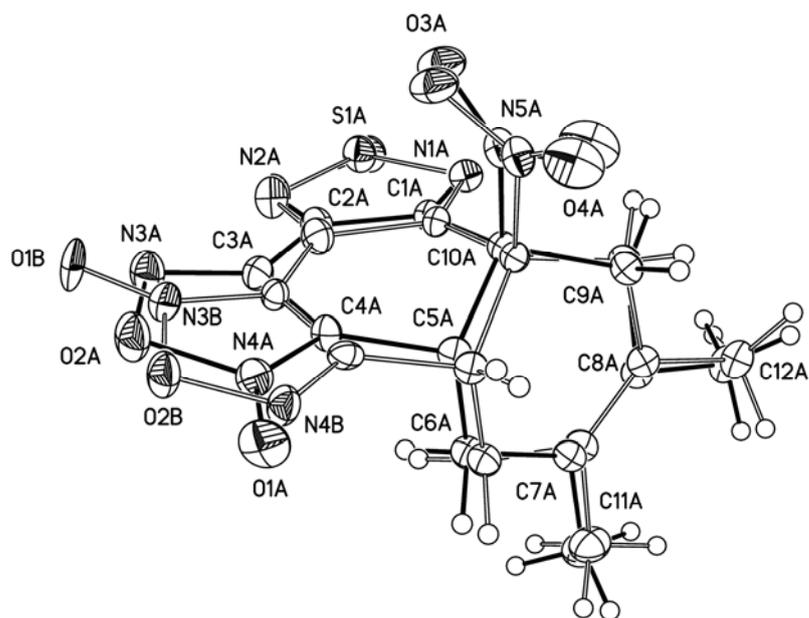


Рис. 29. Общий вид одной из двух независимых пар изомеров, занимающих одну и ту же кристаллографическую позицию в кристалле **117a/117b**, в представлении тепловыми эллипсоидами ($p=50\%$).

В кристалле две независимые кристаллографические позиции ($Z' = 2$) заняты обоими изомерами в соотношениях **117a/117b** 0.58:0.42 и 0.12:0.88. Такой тип разупорядоченности характерен для подобных соединений, см., например, лит. [174]. Обычно соотношение изомеров в кристалле меняется, если они образуют твердые растворы, однако, в случае соединений **117a/117b** общее соотношение изомеров составляет 35:65, что практически совпадает с данными ЯМР.

Реакция **116a/116b** с избытком этилвинилового эфира при комнатной температуре приводит к образованию циклического нитроната **118** с высоким выходом [173], схема 80. В этом случае фрагмент $C=C-NO_2$ выступает в качестве гетеродиена и реакция протекает в соответствии с обращенными электронными требованиями. В спектре ЯМР 1H аддукта **118** присутствуют в следовых количествах сигналы другого фуросанового изомера. Stereoхимия преобладающего ($>90\%$) циклоаддукта установлена на основе данных 2D NOESY спектра. Соединение **118** является малостабильным в растворах обычных органических растворителей и полностью разлагается при стоянии при комнатной температуре за 24 ч.

Было обнаружено, что фуроксаны **116a/116b** не только способны вступать в реакцию Дильса-Альдера, но и присоединяют 5-метоксииндол с образованием аддукта Михаэля **119**, схема 81:

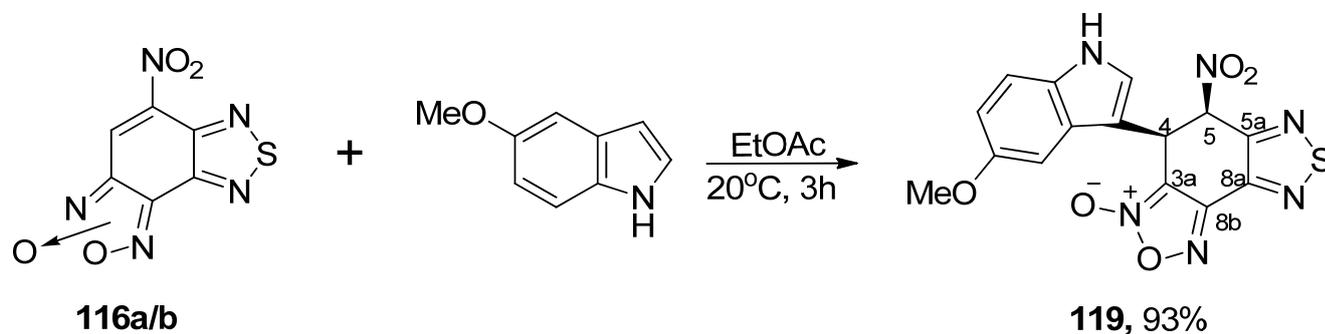


Схема 81.

Цис-конфигурация соединения **119** установлена с помощью ЯМР-экспериментов. Соединение **119** достаточно быстро разлагается в растворе (DMSO, CHCl_3 , CH_3CN), поэтому его протонные спектры ЯМР всегда содержат примеси. Тем не менее, нам удалось выполнить полное отнесение сигналов атомов Н и С и установить, что продукт **119** представляет собой единственный изомер, приведенный на схеме 81. Подобная реакционная способность ранее наблюдалась в случае 4-нитробензодифуроксана (NBDF) [97,175], суперэлектрофильная природа которого была подтверждена реакциями с диенами, этилвиниловым эфиром и С-нуклеофилами (индолами). Следует отметить, что в случае NBDF соответствующий аддукт с 5-метоксииндолом имел *транс*-конфигурацию, что было подтверждено с помощью РСА [97]. В то же время бензофуроксан, аннелированный изоксазольным циклом (соединения **48a,b**) не образует подобных михаэлевских аддуктов с индолами.

Таким образом, показано, что соединения **116a,b** ведут себя подобно суперэлектрофилам (вступают в реакции Дильса-Альдера и образуют аддукты с очень слабым С-нуклеофилом – 5-метоксииндолом).

2.2.4. Синтез полициклических гетеросистем на основе реакций [4+2]-циклоприсоединения 5-нитрофуроксано[3,4-*h*]хинолинов

Подробно мы изучили реакции Дильса-Альдера фуроксанохинолина **120** [147], который был получен нами впервые на основе 5,7-динитро-8-хлорхинолина, схема 82:

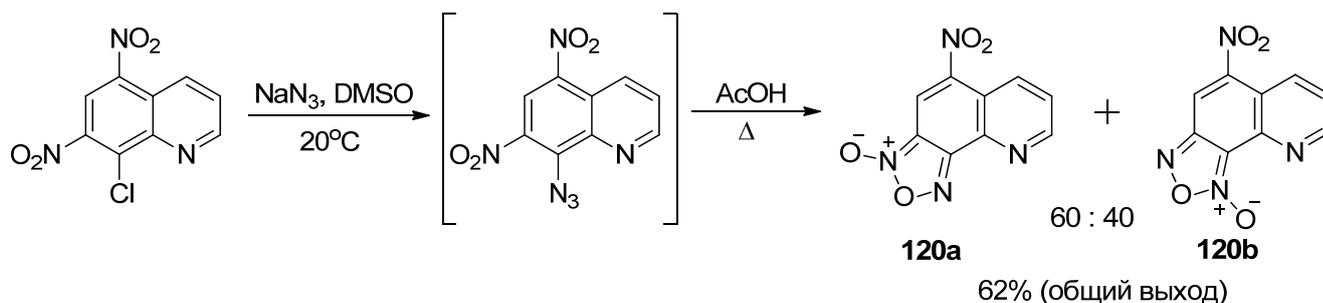


Схема 82.

Замещение атома хлора под действием NaN_3 и последующий термолиз приводит к смеси изомеров **120a,b** с выходом 62%, соотношение изомеров с различным расположением экзоциклического атома кислорода по данным ЯМР ^1H – 60:40. Однако по данным РСА в кристаллической ячейке соотношение изомеров составляет 87:13, рис. 30:

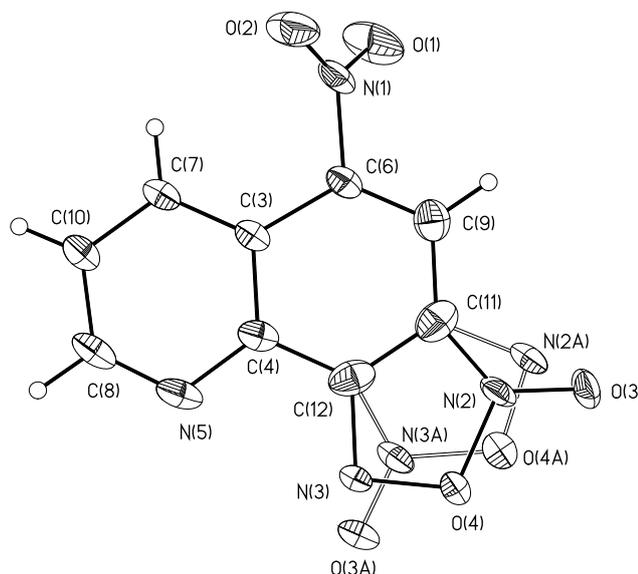


Рис. 30. Кристаллическая структура соединений **120a,b**.

По данным РСА кристаллов **120a/120b** оба стереоизомера образуют твердый раствор, занимают те же кристаллографические положения, при этом фуроксановая часть разупорядочена по двум позициям. Относительная

заселенность двух разупорядоченных положений была определена как $\sim 87:13$, что отличается от данных ЯМР-спектроскопии. Однако в случае твердых растворов соотношение компонентов может меняться и поэтому два изомера не могут быть разделены кристаллизацией. Гетероциклическая система в кристалле **120a/120b** практически планарная, максимальное отклонение атома C(10) от плоскости $0.102(3)$ Å. Значения длин связей и углов молекулярных фрагментов типичны для подобных соединений. Отличительной особенностью **120a/120b** в кристалле является значительный угол между плоскостями нитрогруппы и хинолиновой системы ($57.5(4)^\circ$), что может быть вызвано относительно сильными межмолекулярными $O \cdots O$ взаимодействиями [$2.867(4)$ Å] между атомами кислорода нитрогрупп. Необходимо отметить, что согласно данным РСА длина связи C(5)-C(6), несущей нитрогруппу составляет $1.326(4)$ Å, то есть очень близка к длине связи C=C в нитроэтилене (1.322 Å) [176].

Реакционная способность фуроксанохинолинов **120** по отношению к диенам была изучена на примере его реакций с 1-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиеном и циклопентадиеном [147]. Реакции проводили при кипячении в CH_2Cl_2 в присутствии избытка диена, схема 83:

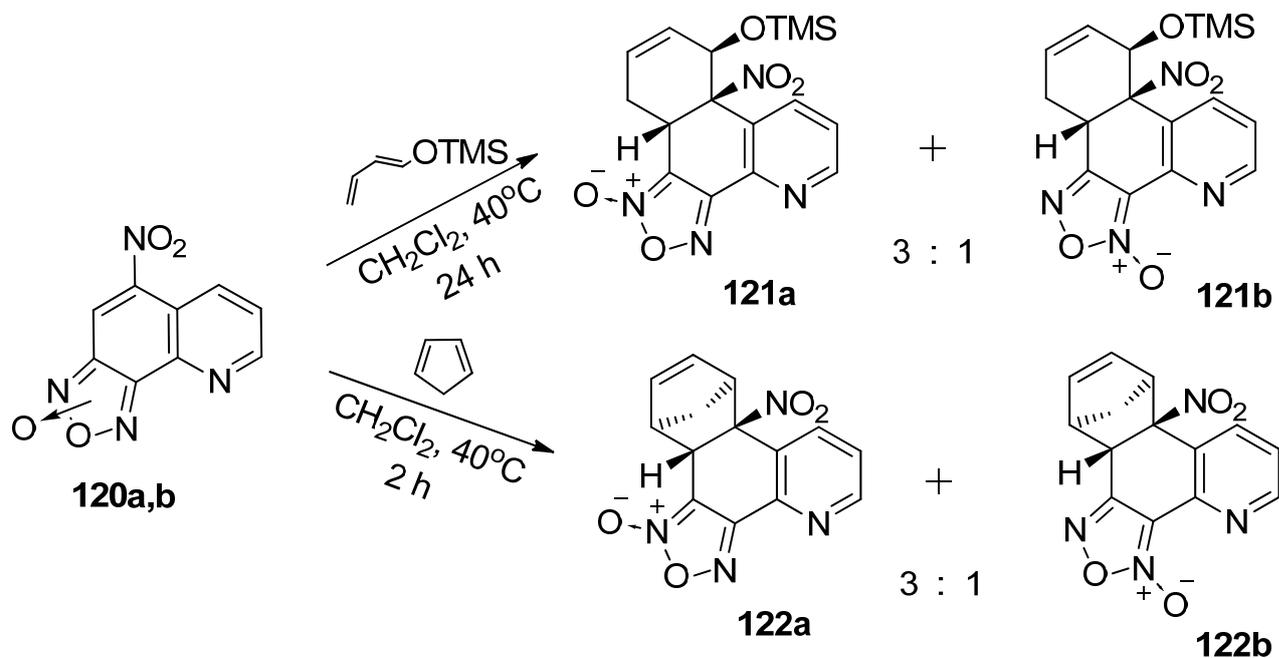


Схема 83.

В результате в обоих случаях были получены смеси региоизомеров **121a,b** и **122a,b** в соотношении 3:1 с выходами 25% и 61% соответственно. Нитровинильный фрагмент **120a,b** выступает в качестве диенофила и реакции протекают согласно нормальным электронным требованиям (по крайней мере, формально, см. далее механизм реакции).

Реакция **120a,b** с этилвиниловым эфиром в качестве растворителя и реагента при комнатной температуре приводит к смеси циклических нитронатов **123a,b**, схема 84:

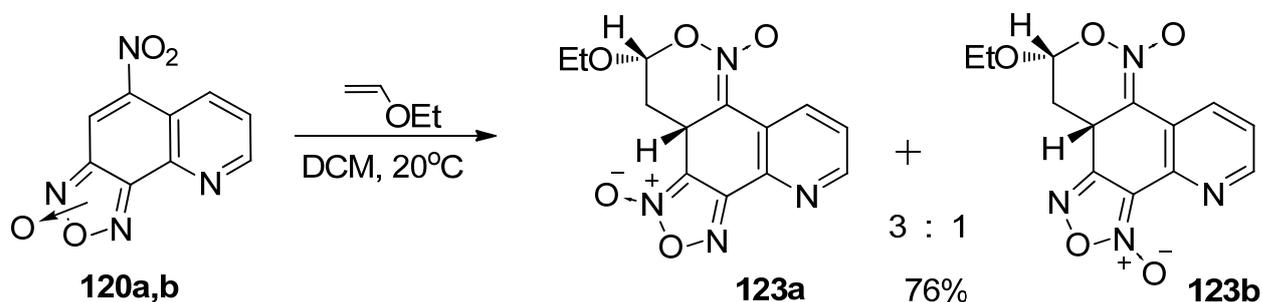


Схема 84.

Здесь циклоприсоединение также протекает по нитровинильному фрагменту, однако, в данном случае он играет роль гетеродиена $C=C-N(O)=O$ и процесс соответствует обращенным электронным требованиям.

Анализ ЯМР-спектров смесей **121-123** показал высокую диастереоселективность реакций. Каждый компонент этих смесей представляет собой рацемическую смесь и только по одному энантиомеру каждого соединения показано на схемах 83 и 84. Стереохимические особенности строения циклоаддуктов **123** установлены на основании спектра ЯМР 1H - 1H NOESY, рис. 31:

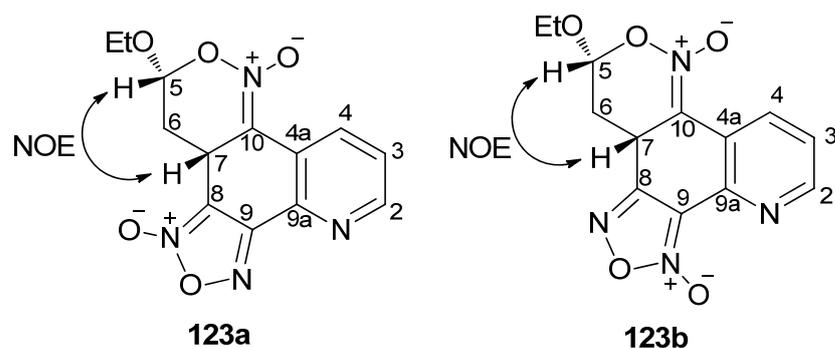


Рис. 31. Избранные корреляции в спектре ЯМР 2D NOESY соединений **120**.

Полное отнесение сигналов каждого изомера в спектрах ^1H и ^{13}C выполнено на основе двумерных гетероядерных корреляционных спектров HSQC и HMBC, т.к. нам удалось разделить сигналы в протонном спектре, относящиеся к тому или иному региоизомеру. Структура соединений **122** подтверждена РСА, рис. 32:

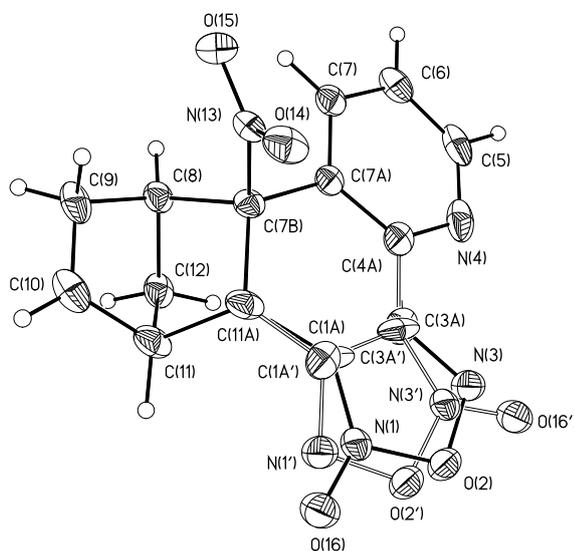


Рис. 32. Структура соединений **122a,b** по данным РСА.

Таким образом, несмотря на относительно слабую акцепторность и невысокую π -дефицитность пиридинового цикла, фуроксанохинолины **120** в мягких условиях дают аддукты с циклопентадиеном, триметилсилоксибутадиеном и с виниловым эфиром.

2.2.5. О механизме реакций [4+2]-циклоприсоединения с участием 5-нитрофуроксано[3,4-*h*]хинолинов

Совместно с сотрудниками Южного федерального университета с использованием DFT/B3LYP и *ab initio* RHF квантово-химических расчетов в базе 6-31++G** был детально изучен механизм циклоприсоединения для взаимодействия 5-нитро-7,8-фуроксанохинолина **120** с этилвиниловым эфиром, 1-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиеном и циклопентадиеном [157], схема 85. Учитывая то, что и в растворе и в кристаллической ячейке соединение **120** существует в виде неразделимой смеси двух таутомеров **120a** и **120b**, все процессы циклоприсоединения были изучены для обоих из них. Было

обнаружено, что механизм реакции практически не зависит от положения экзоциклического атома кислорода.

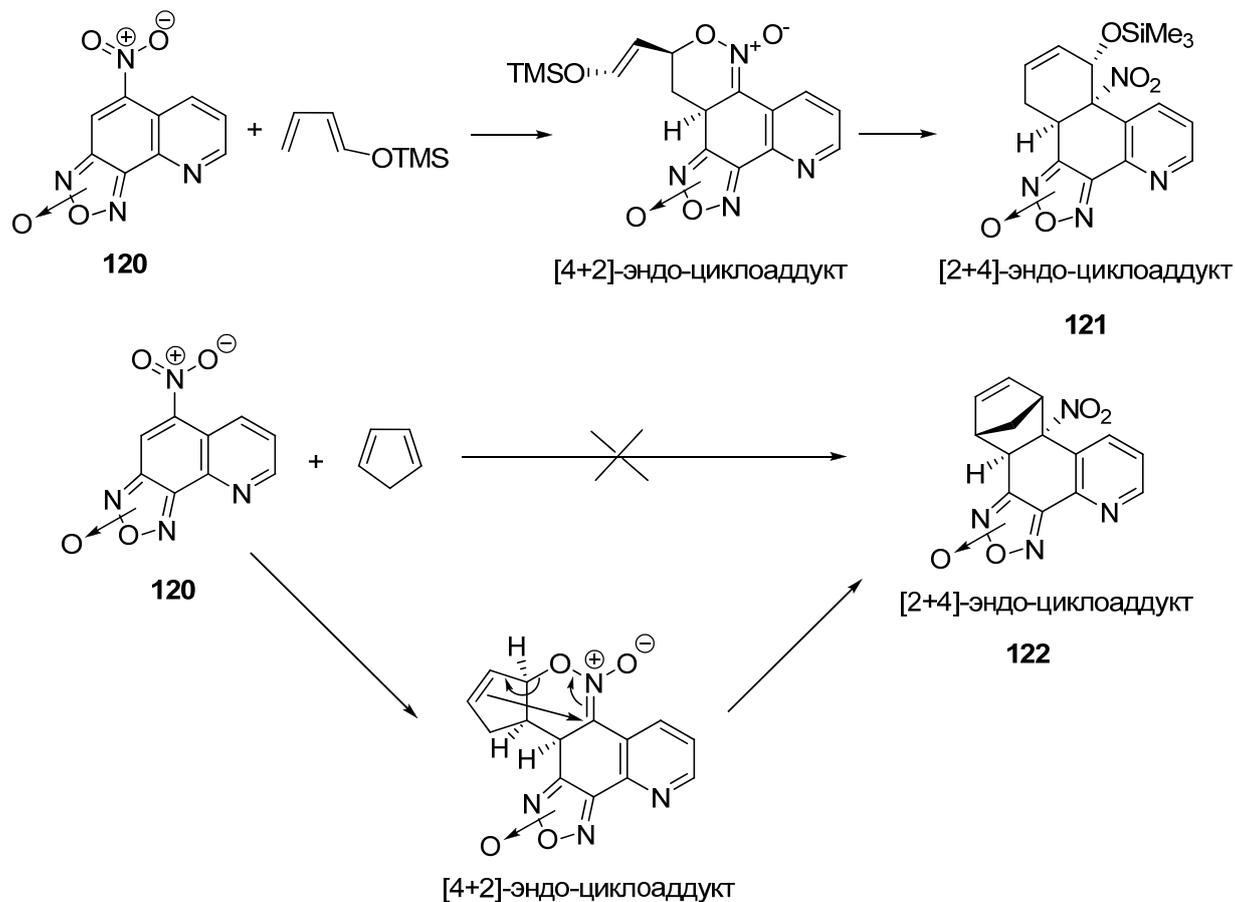


Схема 85.

Расчеты (с использованием программного пакета Gaussian 09 [177]) показали, что процесс протекает в две стадии: первоначально согласованная реакция с диенами приводит к [4+2]-эндо-циклоаддуктам (т.е. нитроарен выступает в роли гетеродиена, а наиболее нуклеофильная связь C=C диена – в роли диенофила, обращенные электронные требования). Затем в результате сигматропной [3,3]-перегруппировки Кляйзеновского типа происходит образование термодинамически более стабильных [2+4]-эндо-циклоаддуктов, которые в итоге и были выделены, схема 85. На поверхности потенциальной энергии отсутствует стационарная точка непосредственного образования [2+4]-циклоаддукта **122**, вероятно, такая реакция невозможна.

В случае цикlopentadiена [4+2]-эндо-циклоаддукт был выделен и охарактеризован. Во всех случаях экзо-процессы по расчетам оказались менее

выгодными, чем соответствующие *эндо*-процессы. На рис. 33 приведены данные по локальной электрофильности [157] ($\omega_k = \omega^* f^+$, f^+ - электрофильная функция Фукуи), а также межатомные расстояния в региоизомерах **120a** и **120b**:

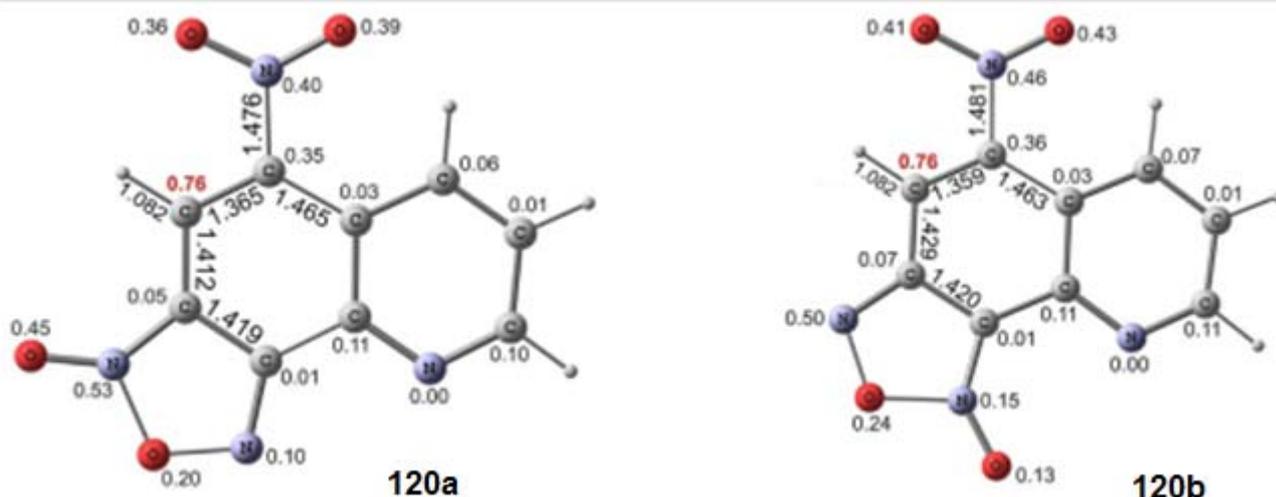


Рис. 33. Значения локальной электрофильности в региоизомерах **120a** и **120b**.

Эти данные объясняют региоселективность при образовании [4+2]-циклоаддуктов: максимальное значение локальной электрофильности ($\omega_{k(\max)} = 0.76$) приходится на атом углерода нитровинильного фрагмента (С-6), с которым реагирует наиболее нуклеофильный атом винилового эфира (терминальный атом углерода), циклопентадиена (фрагмент СН, ближайший к СН₂) и 1-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиена (терминальный атом углерода). Переходное состояние для первой стадии образования [4+2]-циклоаддуктов является полярным асимметричным и имеет бетаиновый характер, т.к. межатомные расстояния d_1 (С(алкена) - С-6) намного короче расстояний d_2 (С(алкена) - О(нитрогруппы)), рис. 34:

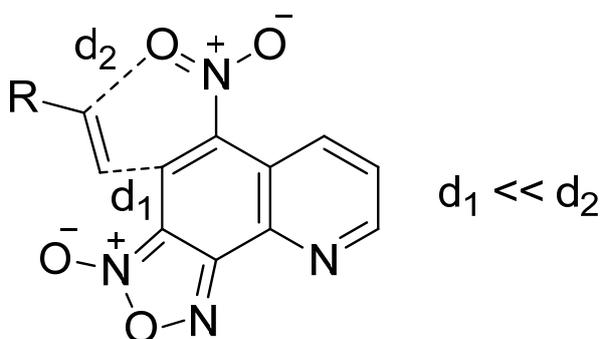


Рис. 34. Переходное состояние для стадии образования [4+2]-циклоаддукта.

Ниже приведен энергетический профиль реакций фуросанохинолина **120a** с диенами и виниловым эфиром. Из рис. 35 видно, что в случае реакций с диенами [4+2]-аддукты образуются через соответствующие переходные состояния TS2 и TS4, энергетические параметры приведены на рисунке. Затем в результате сигматропной [3,3]-перегруппировки происходит образование [2+4]-циклоаддуктов:

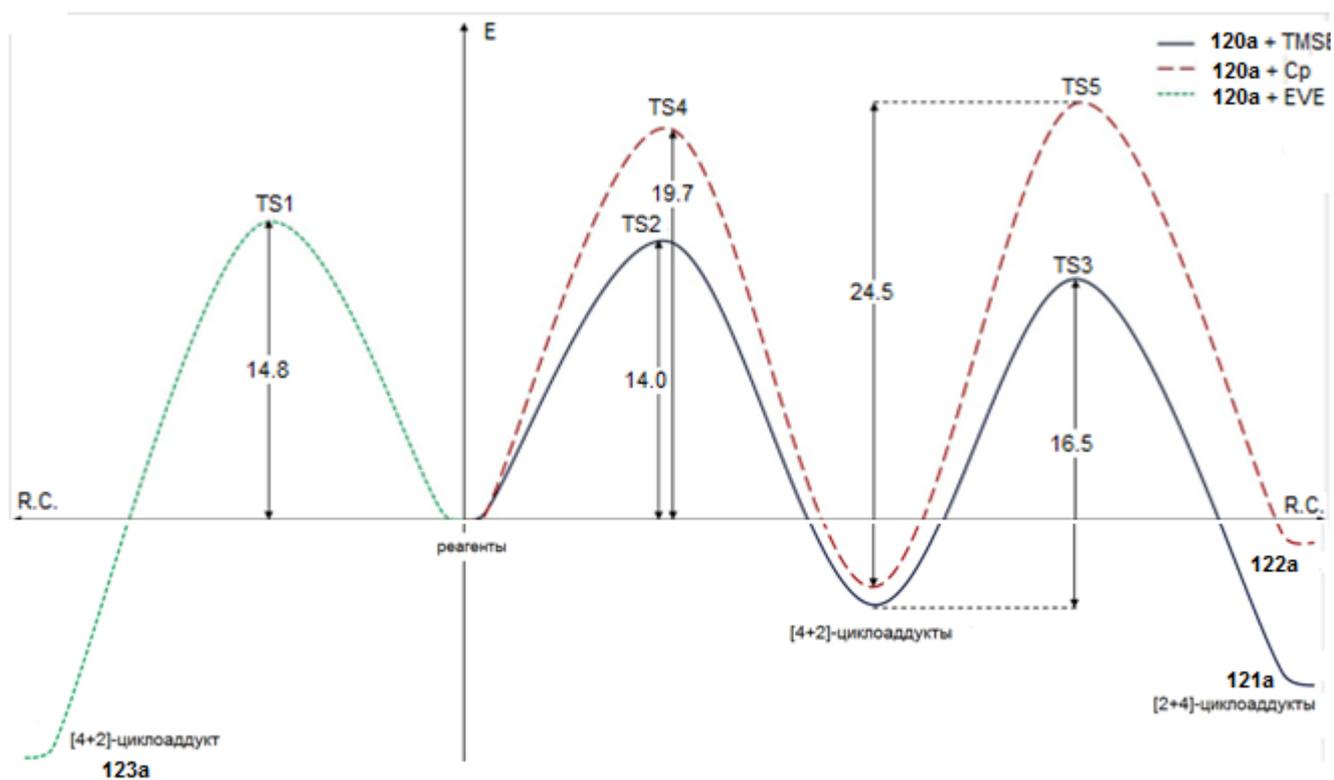


Рис. 35. TMSB – 1-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиен; Cp – циклопентадиен; EVE – этилвиниловый эфир; значения ΔE приведены в ккал/моль.

Отсутствие каких-либо бетаиноподобных интермедиатов на поверхности потенциальной энергии свидетельствует о том, что механизм циклоприсоединения согласованный полярный. Об этом говорит также значительная величина переноса отрицательного заряда в переходных состояниях от донора (циклопентадиена) к акцептору (нитроарену): $0.37 e^-$ и $0.42 e^-$ для переходных состояний TS4 и TS5 соответственно. Первоначальное образование [4+2]-аддуктов характерно и для суперэлектрофилов. Результат, полученный с фуросанохинолином, свидетельствует о том, что спектр нитроаренов, способных

вступать в реакции Дильса-Альдера может быть значительно расширен путем модификации пиридинового цикла или аннелирования других моно- и полиазинов.

Таким образом, создан новый тип нитроаренов, способных вступать в реакцию Дильса-Альдера: 14 π -электронные конденсированные трициклические системы, в которых нитробензол аннелирован фуроксановым циклом и другим ароматическим π -дефицитным гетероциклом.

2.2.6. Оценка реакционной способности нитросодержащих бензогетероциклов в реакции с 2,3-диметил-1,3-бутадиеном

Для оценки реакционной способности нитрофуроксанов типа **V** использовались индексы реакционной способности, как и в случае реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения (раздел 2.1.6.). В качестве референтного 1,3-диена был выбран 2,3-диметил-1,3-бутадиен (ДМБ). В табл. 16 приведены данные⁶ как систем типа **V** уже изученных в реакции Дильса-Альдера, так и возможные кандидаты для этой реакции, рис. 36:

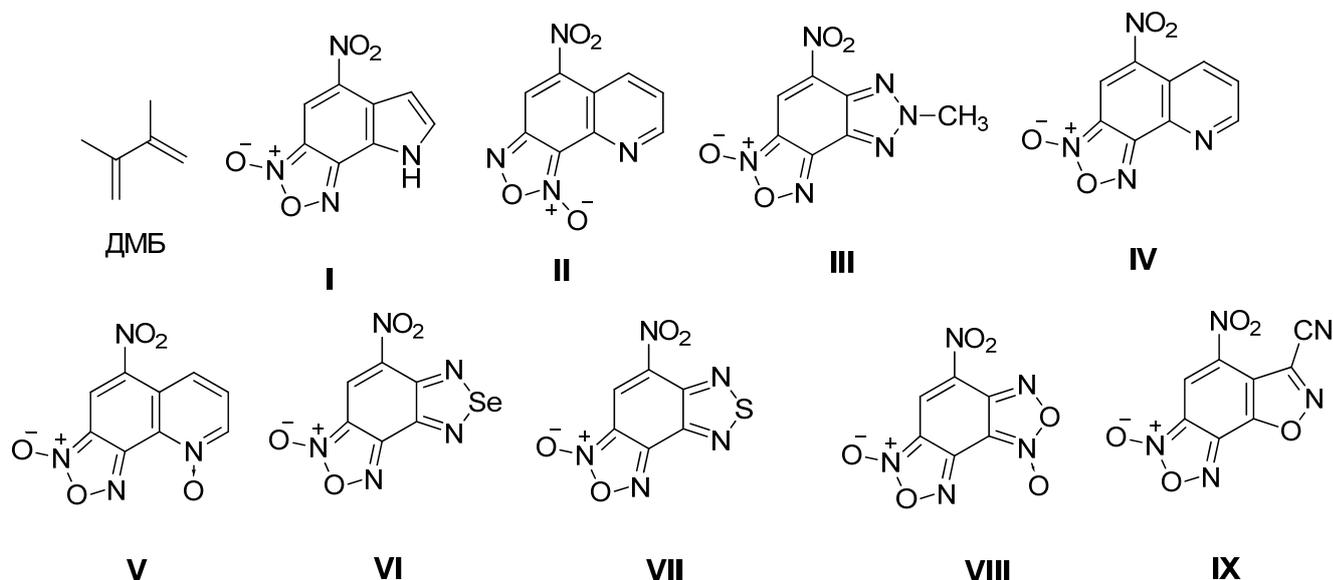


Рис. 36. Структуры, для которых проводился расчет индексов реакционной способности.

⁶ Расчеты энергий граничных МО и других индексов реакционной способности выполнены к.х.н. Д.В. Хакимовым (ИОХ РАН) с использованием метода DFT в базе B3LYP 6-31G*.

Таблица 16.

	E_{HOMO} , а.е.	E_{LUMO} , а.е.	μ , а.е.	η , а.е.	ω , эВ	$\Delta\omega$, эВ	ΔE , а.е.
ДМБ	-0,2257	-0,0037	-0,1147	0,2220	0,81	-	-
I	-0,2352	-0,1174	-0,1763	0,1178	3,59	2,78	0,1082
II	-0,2484	-0,1249	-0,1867	0,1234	3,84	3,04	0,1009
III	-0,2546	-0,1267	-0,1906	0,1279	3,86	3,06	0,0990
IV	-0,2522	-0,1273	-0,1898	0,1249	3,92	3,12	0,0983
V	-0,2436	-0,1311	-0,1873	0,1126	4,24	3,44	0,0946
VI	-0,2632	-0,136	-0,1996	0,1271	4,26	3,46	0,0896
VII	-0,2677	-0,1382	-0,2029	0,1295	4,33	3,52	0,0875
VIII	-0,2795	-0,1493	-0,2144	0,1302	4,81	4,00	0,0763
IX	-0,2783	-0,1513	-0,2148	0,1270	4,94	4,14	0,0744

Как указывалось выше, мерой реакционной способности в методе граничных молекулярных орбиталей является энергетический зазор (ΔE) между энергией НСМО акцептора и ВЗМО донора: $\Delta E = E_{\text{НСМО(акцептора)}} - E_{\text{ВЗМО(донора)}}$, т.к. ΔE прямо пропорциональна энергии активации. Т.к. химический потенциал (μ) ДМБ больше химических потенциалов нитросубстратов, приведенных в табл. 16, то ДМБ является донором, а нитросубстраты – акцепторами. Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением глобальной электрофильности ω нитросубстрата (или разности $\Delta\omega = \omega_{\text{нитросубстрата}} - \omega_{\text{ДМБ}}$) увеличивается его реакционная способность. Нами обнаружена линейная зависимость между значениями ΔE и $\Delta\omega$, рис. 37:

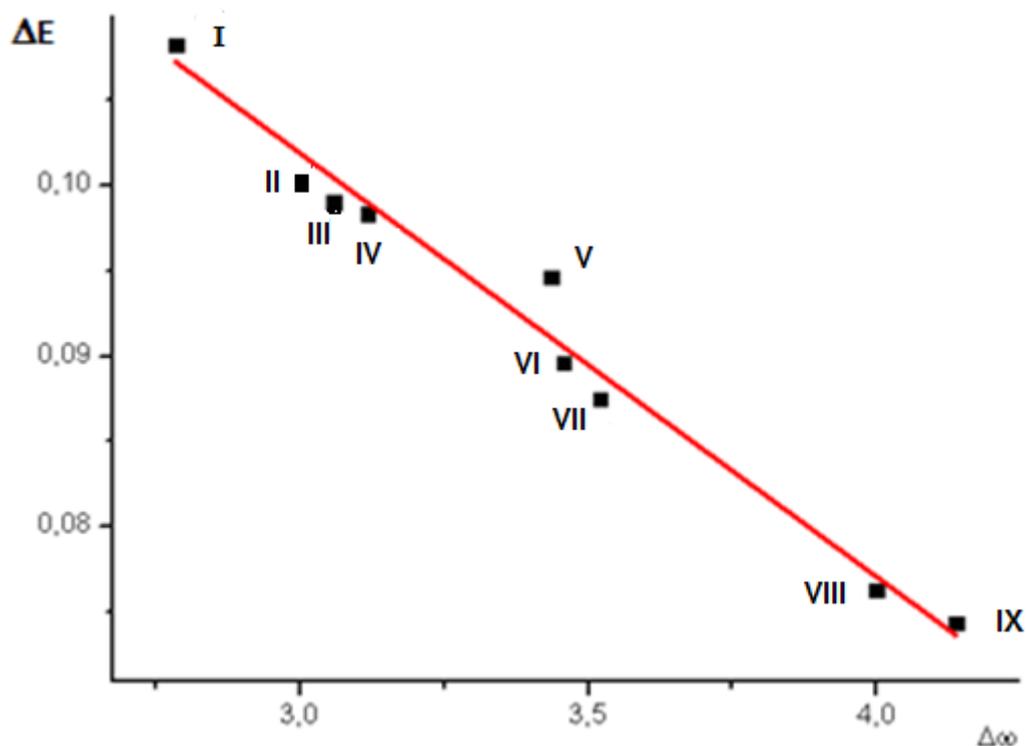


Рис. 37. Зависимость разности энергий НСМО и ВЗМО (ΔE , эВ) реактантов от разности их электрофильностей ($\Delta\omega$, эВ), нумерация соединений соответствует рис. 36 и табл.16 (см. выше).

Эта зависимость описывается уравнением $\Delta E = -0.0248\Delta\omega + 0.17628$

Таким образом, показано, что глобальная (расчетная) электрофильность ω является количественной мерой реакционной способности в перициклической реакции Дильса-Альдера ([4+2]-циклоприсоединения) при взаимодействии 2,3-диметил-1,3-бутадиена с нитрофуроксанобензоазолами и –азинами. Полученные результаты позволяют прогнозировать способность нитроаренов указанного типа вступать в реакцию диенового синтеза с ДМБ, а также рационально конструировать новые структуры нитрофуроксанобензазолов и –азинов, способных вступать в реакцию Дильса-Альдера. Так, соединение **I**, табл.16 ($\omega = 3.59$) не способно вступать в реакцию диенового синтеза, т.к. пиррол является π -избыточным гетероциклом. Следовательно, целевые структуры должны иметь $\omega > 3.59$. В то же время наименьшее значение глобальной электрофильности изученного ряда нитросубстратов, способных к реакции диенового синтеза, это региоизомер **II** (табл. 16), $\omega = 3.84$. Поэтому можно ожидать, что соединения этого

ряда с $\omega > 3.84$ могут быть партнерами в реакции Дильса-Альдера, например, **III**, $\omega = 3.86$ или его аналог, у которого вместо метила находится электроноакцепторный заместитель, например, фенил или его соответствующие замещенные. Обращает на себя внимание резкий рост глобальной электрофильности при переходе от пиридинового фрагмента к его N-оксиду (ср. **IV**, $\omega = 3.92$ и **V**, $\omega = 4.24$).

Из полученных результатов следует, что нитрофуроксанобензоазолы и – азины (соединения типа **B**) для осуществления реакции Дильса-Альдера не обязательно должны быть суперэлектрофилами. Вероятно, нитросоединения типа **B** обладают несколько пониженной электрофильностью по сравнению с соединениями типа **A** (например, по данным глобальной электрофильности), но, несмотря на это обстоятельство вполне эффективны в реакции диенового синтеза. Как можно полагать, дополнительное снижение ароматичности, что необходимо для реализации реакции Дильса-Альдера, может быть связано с увеличением длины ароматического π -сопряжения при переходе от 10π -электронных бициклов типа **A** к 14π -электронным конденсированным трициклам типа **B**. Хорошо известно, что при увеличении числа ароматических конденсированных циклов ароматичность системы существенно снижается, что следует из данных резонансной энергии, рассчитанной на один π -электрон по Дьюару (ЭРД/е) [178,179], рис. 38:

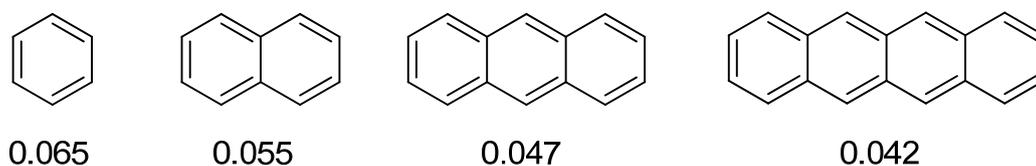


Рис. 38. Значения энергий резонанса полиаценов по Дьюару.

Снижение ароматичности при увеличении числа конденсированных циклов сказывается на осуществимости перициклических реакций. Так, 1-нитро и 1,3-динитронафталины в отличие от нитро и 1,3-динитробензолов вступают в реакцию Дильса-Альдера в качестве диенофила при 80-120°C, правда с одним из

наиболее активных 1,3-диенов – диеном Данишевского (1-метокси-3-триметилсилилокси-1,3-бутадиен) [180].

Важно было сравнить реакционную способность суперэлектрофилов (группа **A**) и аналогичных нитросубстратов группы **B** в реакции Дильса-Альдера. Структурно переход от бицикла группы **A** к аналогу группы **B** заключается в замене нитровинильного фрагмента на аннелированный фуроксановый цикл. На схеме 86 это показано на примере суперэлектрофила – 4,6-динитробензотиадиазола **64b** и его фуроксанового аналога (5-нитро[1,2,5]тиадиазоло[3,4-е]бензофуроксана) **116a,b**:

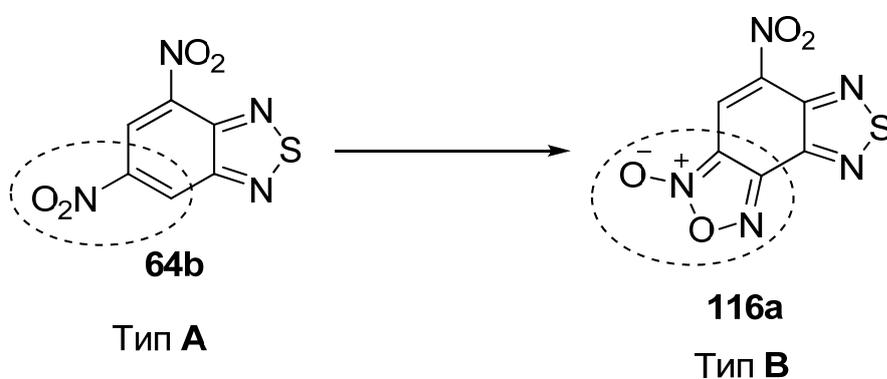


Схема 86.

Полученные результаты подтверждают значительно большую реакционную способность нитросубстратов типа **B** по сравнению с аналогами типа **A** в реакции Дильса-Альдера. Так, в случае реакции 4,6-динитробензотиадиазола **64b** с 2,3-диметил-1,3-бутадиеном (ДМБ) для достижения выхода бис-аддукта 45% требуется не менее 10 дней (при 20°C), десятикратный мольный избыток диена, в среде CH_2Cl_2 или CHCl_3 [120]. В то же время фуроксан **116** в идентичных условиях образует аддукт по связи $\text{C}=\text{C}$ нитровинильного фрагмента с выходом 72% всего за 1 сутки, схема 80.

4,6-Динитробензотиадиазол **64b** реагирует с ДМБ в соответствии со схемой 87 в две стадии, образуя бис-аддукт, причем, судя по данным работы [120] наиболее медленной стадией является образование моно-аддукта. Разница в скоростях образования бис- и моноаддуктов вероятно очень большая, т.к. моноаддукт не фиксируется с помощью ЯМР сразу после смешения реагентов

[120]. Поэтому возможно сравнение времени реакции с ДМБ соединений **64b** и **116** в идентичных условиях.

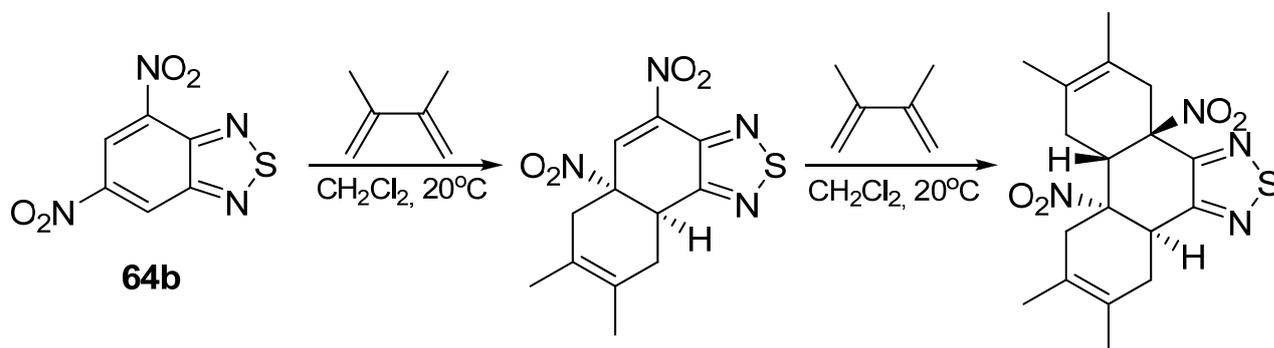


Схема 87.

Из полученных данных следует, что замена в **64b** одного из нитровинильных фрагментов на аннелированный фуроксанный цикл с образованием **116a,b** приводит к резкому повышению реакционной способности оставшегося нитровинильного фрагмента как диенофила. Иными словами, реакционная способность фуроксана **116** как диенофила (тип **B**) значительно выше, чем у суперэлектрофила **64b** (тип **A**).

Следует отметить, что при замене нитровинильного фрагмента на аннелированный фуроксанный цикл в наиболее активном в реакции Дильса-Альдера представителе нитросубстратов группы **A** – 4,6-динитробензофуроксана (DNBF) с образованием 4-нитробензодифуроксана (NBDF) у последнего настолько понижается ароматичность, что он ведет себя как сопряженный нитроолефин, например, с индолом образует не σ -комплекс, а аддукт по Михаэлю, см. схему 72 и рис. 26 [97]⁷.

Таким образом, создан новый тип нитроаренов, способных вступать в перициклические реакции [4+2]-циклоприсоединения: 14 π -электронные конденсированные системы, в которых нитробензол аннелирован фуроксанным циклом и другим электроноакцепторным π -дефицитным ароматическим гетероциклом, уступающим фуроксану по электроноакцепторным свойствам, тем самым значительно расширен круг конденсированных нитроаренов, способных

⁷ О нитроолефиновом характере NBDF см. также: S. Kurbatov, R. Goumont, S. Lakhdar, J. Marrot, F. Terrier, *Tetrahedron*, 2005. – V. 61. – P. 8167-8176.

вступать в реакцию Дильса-Альдера в качестве диенофилов и гетеродиенов. Это позволило синтезировать ряд полициклических систем новых типов, содержащих в одной молекуле несколько различных фармакофорных циклов и фрагментов.

Глава 3. Оценка биологической активности характерных представителей синтезированных соединений

Основная задача настоящей работы – создание методологии синтеза новых типов полициклических гетеросистем. Вместе с тем большой интерес вызывает первичная оценка биологической активности характерных представителей синтезированных типов соединений. Это позволило бы определить направления дальнейшего исследования такого рода соединений как возможной основы создания новых медицинских препаратов.

В Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) изучена биологическая активность ряда полученных соединений. Производные **11** и **36**, приведенные на рис. 39 исследовали как в опытах *in vitro*, так и *in vivo*. Исследования проводили по ряду показателей, характеризующих общетоксическое, противовоспалительное действие, а также антибактериальную и противогрибковую активность.

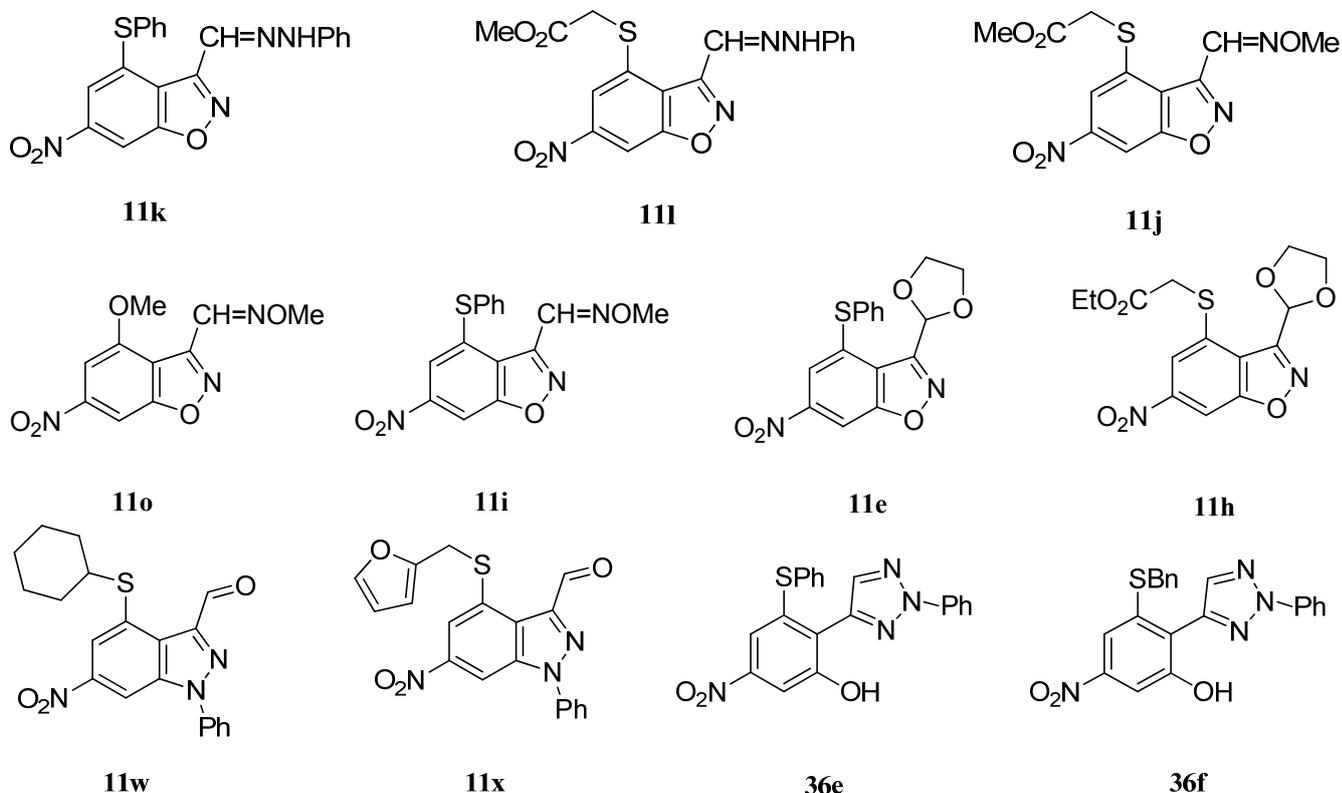


Рис. 39. Соединения, исследованные *in vitro* и *in vivo*.

3.1. Острая токсичность

Изучение проводили на мышах [181], соединения вводили в виде 3%-ой водной суспензии, стабилизированной Твин-80 внутривнутрибрюшинно. О токсичности соединений судили по величинам среднесмертельных доз (LD_{50} , мг/кг), вызывающих гибель 50% животных. LD_{50} рассчитывали по Литчфильду-Уилкоксоу [182]. Результаты исследования острой токсичности представлены в табл. 17.

Таблица 17. Острая токсичность соединений I-XI у мышей.

Соединение	LD_{50} мг/кг при введении внутрибрюшинно	Степень токсичности по классификации
11k	1725,5	Низкая токсичность
11l	1038,0	Низкая токсичность
11j	1517,5	Низкая токсичность
11o	874,5	Умеренная токсичность
11i	1137,0	Низкая токсичность
11e	1438,5	Низкая токсичность
11h	578,0	Умеренная токсичность
11w	184,5	Высокая токсичность
11x	246,5	Высокая токсичность
36e	126,0	Высокая токсичность
36f	106,5	Высокая токсичность
Фурацилин	$1810 \pm 3,5$	Низкая токсичность

Таким образом, исследованные производные бензо[d]изоксазола обладают низкой или умеренной токсичностью, в то время как 3-формилиндазолы и триазолы **36** – высокотоксичны по сравнению с фурацилином.

3.2. Антибактериальная и противогрибковая активность *in vitro*

В качестве тест-объектов использовали следующие микроорганизмы: St. Aureus. ATCC 6538-p (Staphilococcus Aureus); Bac. Subtilis ATCC 6633; E. Coli ATCC 25992 (Escherichia Coli); Pr. Vulgaris ATCC 6896; Ps. Aerogenosa ATCC 27853. В опытах с грибами тест-объектами являлись штаммы: M. Canis 3/83 (Microsporium Canis); Tr. Gypseum 5/85 (Trichophyton Gypseum); C. Albicans ATCC 885-653.

Микробная нагрузка в опытах с бактериями составляла 10^5 КОЕ/мл, а в опытах с грибами – 10^6 КОЕ/мл (КОЕ – колоний образующая единица). Соединения испытывали в концентрации 250 мкг/мл и ниже; в качестве препарата сравнения использовали фурацилин (семикарбазон 5-нитрофурурола). Результаты опытов по изучению антибактериальной активности учитывали в течение 5 суток, регистрировали наличие роста или задержку роста культуры в среде. Критерием бактерицидной активности являлась минимальная ингибирующая концентрация (МИК, мкг/мл) вещества, при которой отсутствует рост бактерий в течение 5 суток по сравнению с контролем [183]. Критерием фунгицидной активности служила МИК вещества, при которой отсутствует рост гриба в течение 30 суток при интенсивном росте в контроле [184].

Результаты исследований представлены в табл. 18.

Таблица 18. Противомикробная и противогрибковая активность соединений I-IX.

Исследуемые соединения и препараты	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл.							
	St. Aureus. ATCC 6538-p	Bac. Subtilis ATCC 6633	E. Coli ATCC 25992	Pr. Vulgaris ATCC 6896	Ps. Aerogenosa ATCC 27853	M. Canis 3/83	Tr. Gypseum 5/85	C. Albicans ATCC 885-653
11k	31.2	31.2	>250	>250	>250	15.6	31.2	7.8
11l	3.9	7.8	15.6	>250	250	3.9	15.6	15.6
11j	6.25	6.25	1.5	6.25	3.0	3.0	12.5	12.5
11o	7.8	7.8	31.2	3.9	7.8	125	125	>250

11i	31.2	62.5	62.5	>250	>250	3.9	7.8	7.8
11e	>250	>250	>250	>250	125	62.5	31.2	125
11h	7.8	3.9	2.0	3.9	12.5	15.6	15.6	125
11x	15.6	31.2	125	125	125	62.5	62.5	7.8
Фурацилин	6.25	12.5	1.5	25.0	6.25	12.5	25.0	25.0

Как показали результаты исследований, из всех соединений **11j** и **11h** при низкой токсичности обладают наиболее выраженным ингибирующим действием на все виды бактерий (МИК 1,5-12,5 мкг/мл) и наиболее широким спектром противогрибковой активности (МИК 3,0-12,5 мкг/мл). Соединения **11j** и **11h** по активности находятся на уровне фурацилина, а на некоторых объектах даже несколько превосходят его. Также, из исследованных соединений **11l**, **11o** и **11x** проявляют достаточно высокую активность *in vitro*, а соединения I и II активны против грибов.

3.3. Антибактериальная активность *in vivo*

Исследования проводили на модели септицемии у мышей, вызванной клиническими штаммами бактерий *Staph. Aureus* 178; инфицирующая доза при внутрибрюшинном введении составляла 10^8 КОЕ. Исследуемые соединения и препараты вводили подкожно в дозах 30-200 мг/кг; в качестве препарата сравнения использовали фуразолидон. Результаты опытов оценивали по выживаемости животных на 10-й день эксперимента в сравнении с контрольной группой мышей.

Установлено, что соединения **11j**, **11h** и фуразолидон (в дозах соответственно 85, 105 и 115 мг/кг) предупреждают гибель 100% инфицированных стафилококком животных в группах. Минимально эффективные дозы для соединений **11j**, **11h** составляют 15-20 мг/кг, а для фуразолидона – 30 мг/кг. Дозы, защищающие 50% зараженных стафилококком животных от гибели составляют: для соединения **11j** – 48.5 мг/кг, для соединения **11h** – 52.35 мг/кг,

для фуразолидона – 63.32 мг/кг. Остальные соединения показали слабую лечебную активность.

3.4. Противовоспалительная активность *in vivo*

Исследования проводили на белых крысах. Противовоспалительное действие оценивали на модели острого воспалительного отека, вызванного введением в заднюю лапу крысы 0.1 мл 1%-ного раствора каррагинина. Прирост отека воспаленной стопы оценивали онкометрически до и через 4 ч после введения флогогенного агента (каррагинин) [185]. В качестве препаратов сравнения использовали противовоспалительные средства: ортофен и ацетилсалицилат лизина (АСЛ, водорастворимый аспирин). Все исследованные соединения и препараты сравнения вводили внутрь в виде водной суспензии, стабилизированной Твин-80 в диапазоне доз от 10 до 300 мг/кг за 1 ч до введения каррагинина. Результаты исследований наиболее активных соединений представлены в таблице 19.

Таблица 19. Противовоспалительное действие соединений **11j**, **11o**, **11e**, **11h**, **11x** в сравнении с ортофеном и АСЛ.

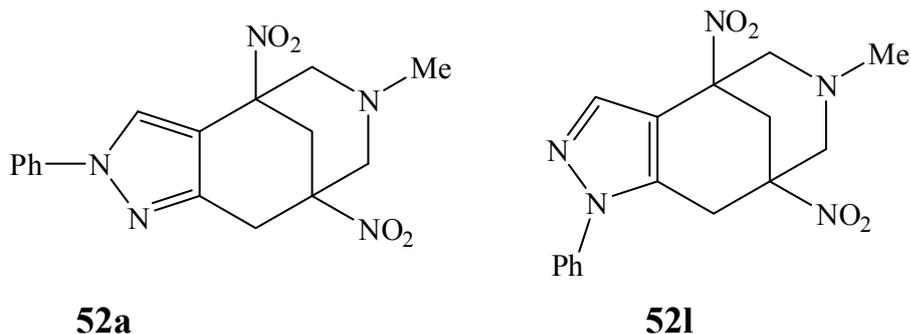
Исследуемые соединения и препараты	% торможения воспалительного отека по отношению к контролю	ЭД ₅₀ , мг/кг (доза вызывающая уменьшение отека на 50%)
11j	11,56	--
11o	16,23	--
11e	28,56	175,8
11h	51,72	72,3
11x	64,59	41,3
Ортофен	55,40	120,5
АСЛ	29,35	150,0

Обнаружено, что соединения **11h** и **11x** обладают выраженной противовоспалительной активностью и превосходят по этому показателю все изученные соединения. Они значительно превосходят по влиянию на острый воспалительный отек ортофен и АСЛ. Кроме того, эти соединения обладают выраженным антиэкссудативным действием на модели перитонита у мышей, вызванного внутрибрюшинным введением уксусной кислоты и превосходят по активности АСЛ ($ЭД_{50}$ – соответственно 72.3, 41.3 и 150 мг/кг). Соединения **11h** и **11x** также проявляют выраженное анальгетическое действие на болевой модели “корчи” у мышей, вызванной внутрибрюшинным введением уксусной кислоты и превосходят по этому показателю АСЛ ($ЭД_{50}$ – соответственно 118.6, 132.0 и 320.5 мг/кг).

Из полученных результатов сделано заключение о перспективности поиска в ряду полученных соединений эффективных медицинских препаратов широкого спектра действий путем дальнейшей модификации заместителей.

3.5. Антиаритмическая активность

Антиаритмическую активность производных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонана **52**, рис. 40, изучали в Лаборатории новых лекарственных средств Института органической химии УНЦ РАН (Уфа) на экспериментальной модели аритмий, вызванных хлоридом кальция, в соответствии с методическими рекомендациями по экспериментальному (фармакологическому) изучению препаратов, предлагаемых для клинических испытаний в качестве средств для профилактики и лечения нарушений ритма сердца [186].



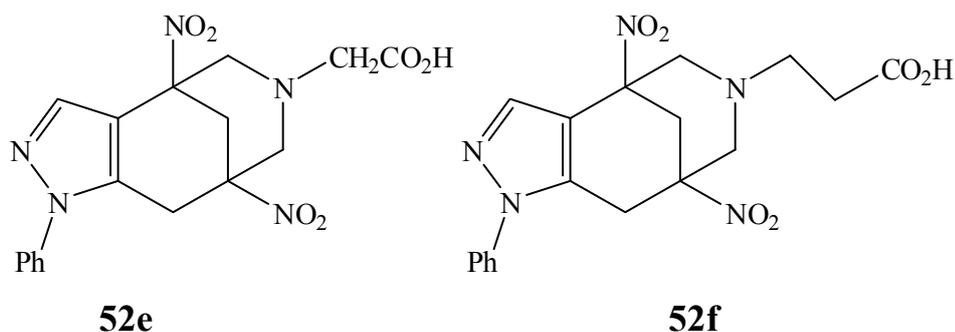


Рис. 40. Производные 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонана, изученные на противоаритмическую активность.

В результате проведенных экспериментов обнаружено, что из изученных соединений только соединение **52a** проявило противоаритмическое и противофибрилляторное действие на модели аритмий, индуцированных хлоридом кальция. Противоаритмическая активность (ED_{50}) **52a** составила 0,29 (0,269-0,310) мг/кг внутривенно. Следует отметить, что соединение **52a** по своей активности находится на уровне аллапинина, применяемого в медицине при многих видах сердечной аритмии и желудочковой тахикардии.

Соединение **52e** в дозе 0,5 мг/кг у животных вызывало фибрилляцию желудочков и экстрасистолию, что приводило к их гибели в 100% случаев. Соединение **52f** в дозе 0,5 мг/кг – процент гибели животных составил 85,7%. Из полученных данных следует, что соединения, содержащие 2-фенилпиразольный фрагмент, являются значительно более перспективными с точки зрения поиска среди них эффективных антиаритмических препаратов, чем их 1-фенил-аналоги. Рекомендовано дальнейшее изучение такого рода соединений на антиаритмическую активность.

3.6. ДНК-протекторная активность и способность генерировать NO

Ряд синтезированных соединений, рис. 41, были изучены в Лаборатории экспериментального мутагенеза Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» по следующим направлениям: тестирование ДНК-протекторной активности; тестирование способности к индукции SOX-оперона у *E. Coli* (SOX-тест, данная активность

позволяет отобрать для дальнейшего исследования потенциальные доноры оксида азота):

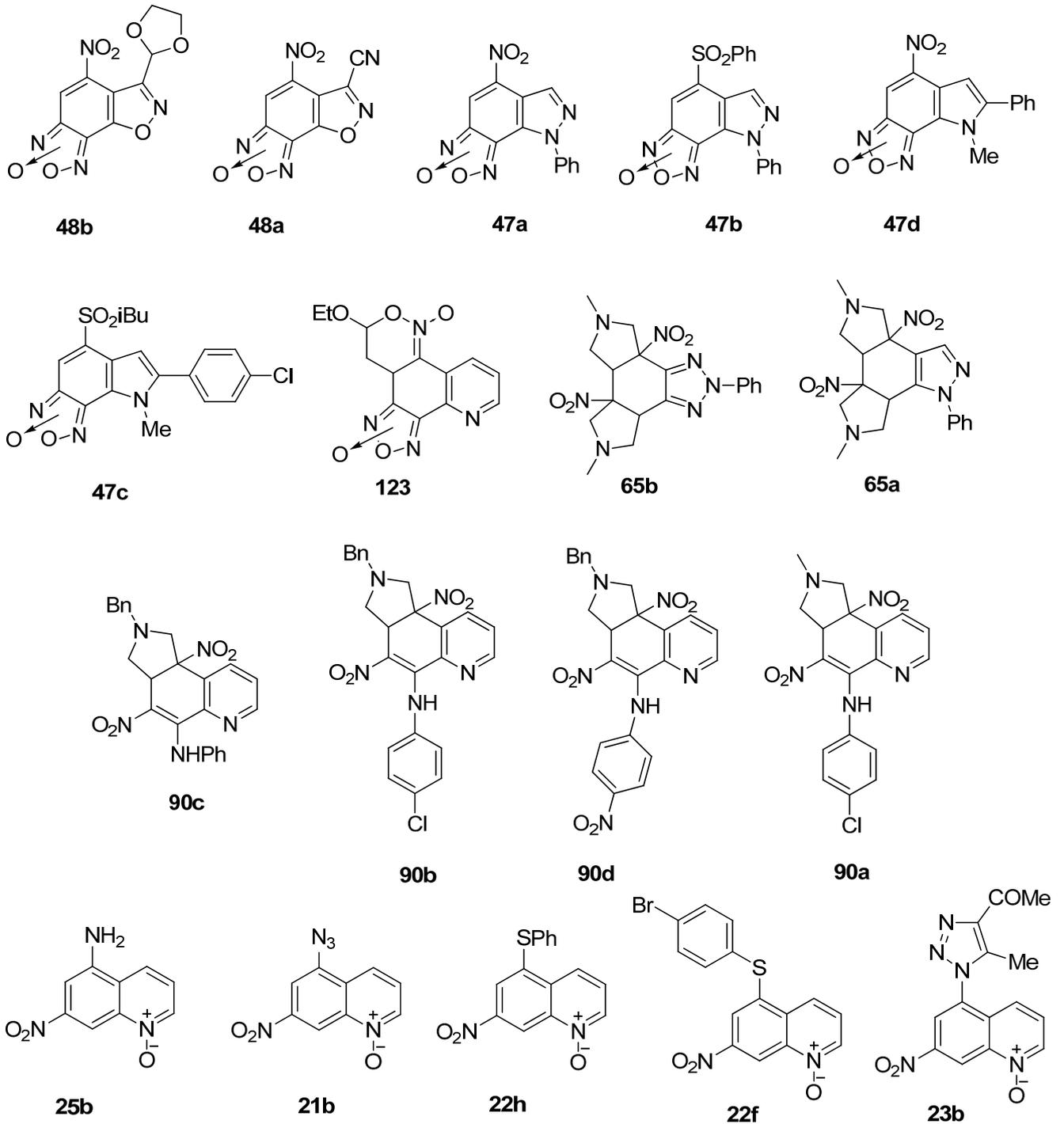


Рис. 41. Соединения, для которых изучалась ДНК-протекторная и NO-донорная активность.

Для первичного скрининга было использовано свойство оксида азота вызывать индукцию SOX-оперона у *E.coli*.

Для определения способности исследуемых веществ индуцировать SOX-оперон был использован генно-инженерный биосенсор *E. coli* MG 1655 (pSoxS-lux).

Фактор индукции SOS ответа (I^S) вычисляли по формуле:

$$I^S = \frac{L_e}{L_k} - 1$$

где: L_k – интенсивность люминесценции контрольной пробы (в условных единицах);

L_e – интенсивность люминесценции опытной пробы (в условных единицах).

В табл. 20 даны максимальные значения фактора индукции и минимальные действующие концентрации для синтезированных нами веществ.

Таблица 20. Максимальные значения фактора индукции и минимальные действующие концентрации синтезированных веществ (SOX-тест)

Вещество	Концентрация с максимальным значением фактора индукции, мг/мл	Максимальное значение фактора индукции (средний результат)	Минимальная действующая концентрация, мг/мл	Значение фактора индукции при минимальной действующей концентрации (средний результат)
Нитроглицерин	0,1	1,900	0,001	0,048
НОС-5 ⁸	0,1	1,75	0,00001	0,977
48b	0,0001	5,062	0,00001	0,695
48a	0,00001	4,329	0,00001	4,329
47a	0,0001	2,343	0,00001	1,58

⁸ НОС-5: 3-(3-аминопропил)-1-гидрокси-2-оксо-3-изопропил-1-триазен

47b	0,001	2,093	0,00001	0,33
47d	0,00001	0,464	0,00001	0,464
47c	0,001	0,939	0,00001	0,093
123	0,0001	3,334	0,00001	0,156
65b	0,000001	1,12	0,000001	0,041
65a	0,0001	5,815	0,00001	0,448
90c	0,00001	0,173	0,00001	0,173
90b	0,00001	0,312	0,00001	0,312
90d	0,001	5,19	0,00001	0,344
90a	0,00001	0,361	0,00001	0,361
25b	0,00001	0,355	0,00001	0,355
21b	0,0001	4,307	0,00001	1,33
22h	0,001	1,276	0,00001	0,085
22f	0,001	0,397	0,00001	0,051
23b	0,001	3,607	0,00001	0,146

Как видно из данных таблицы 20, тестирование потенциальной способности генерировать оксид азота, являющийся полифункциональным биорегулятором, с использованием Sox-lux биосенсора *E.Coli* показало, что максимальные эффекты соединений **47a,b**, **48a,b**, **123**, **65a** и **90d** превышают таковой для нитроглицерина в 1.5-6 раз. Наименьшая концентрация, для которой отмечен значимый эффект данных веществ – 0,00001 мг/мл. Таким образом, соединения **47a,b**, **48a,b**, **123**, **65a** и **90d** представляют интерес для более глубокого изучения механизмов их действия.

ДНК-протекторная активность.

Для тестирования была использована методология, описанная в лит. [187]. Повреждение ДНК под действием антибактериального препарата диоксидина (2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин-1,4-диоксида) вызывает люминесценцию, действие ДНК-протекторов уменьшает величину люминесценции в зависимости от их структуры вплоть до ее полного прекращения (100%-ное протекторное действие).

Показатель ДНК-протекторной активности (А, %) вычисляли по формуле:

$$A = \left(1 - \frac{I_a}{I_p}\right)100\%$$

где I_a – фактор индукции SOS-ответа исследуемым воздействием диоксидина в присутствии протектора.

I_p - фактор индукции SOS-ответа исследуемым воздействием диоксидина.

Данные по ДНК-протекторной активности исследованных соединений представлены в табл. 21.

Таблица 21. Максимальные значения ДНК-протекторной активности и минимальные действующие концентрации синтезированных веществ.

Вещество	Концентрация с максимальным значением ДНК-протекторной активности, г/мл	Максимальное значение ДНК-протекторной активности (средний результат)	Минимальная действующая концентрация, г/мл	Значение ДНК-протекторной активности при минимальной действующей концентрации (средний результат)
48b	0,001	80,514	0,00001	19,8
48a	0,0001	93,686	0,00001	77,577
47a	0,00001	100	0,00001	100

47b	Нет эффекта			
47d	0,001	30,819	0,00001	8,753
47c	0,001	59,561	0,0001	15,646
123	0,001	100	0,00001	28,14191
65b	0,001	75,208	0,00001	34,667
65a	0,001	77,052	0,0001	20,71
90c	0,001	35,752	0,00001	12,951
90b	0,001	50,274	0,00001	7,05
90d	0,001	100	0,00001	29,371
90a	0,001	51,78	0,00001	16,425
25b	0,0001	100	0,0001	83,622
21b	0,001	100	0,0001	70,169
22h	0,001	100	0,00001	28,182
22f	0,001	53,833	0,00001	0,776
23b	0,001	90,812	0,00001	20,689

Обнаружено, что соединения **47a,c**, **48a,b**, **123**, **65a,b** и **90a-d** в концентрациях 0.01-1 мг/мл обладают ДНК-протекторной активностью в стандартной системе диоксидин/*E.Coli* (36-100%). При этом активность **47a**, **123** и **90d** достигала 100%. Обращает на себя внимание, что 100%-ной активностью обладают не только фуроксансодержащие соединения **47a**, **123**, но и аддукт с азометинилидом **90d**. В то же время протекторная активность одного из наиболее сильных природных антиоксидантов альфа-токоферола в данной системе не превышает 50%. Наличие высокой ДНК-протекторной активности указывает на то, что данные соединения

могут быть потенциальными стимуляторами заживления ран, включая трофические язвы и др.[188] Особый интерес вызывают данные по изучению активности 5-R-7-нитрохиолин-N-оксидов (**21b**, **22f**, **22h**, **23b**, **25b**). Из представленных 5 соединений такого типа у трех (**25b**, **21b** и **22h**) обнаружена 100%-ная активность, у **23b** – 90%. Можно полагать, что соединения такого типа являются новой группой эффективных ДНК-протекторов, о чем свидетельствует самая различная природа заместителей в положении 5 (NH₂, N₃, SAr, производное *виц*-триазола) при значениях ДНК-протекторного действия 90-100%.

Таким образом, осуществлена первичная оценка биологической активности (*in vitro* и *in vivo*) представительного ряда синтезированных полициклических структур. Обнаружено, что отдельные соединения или их классы обладают выраженной антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, антиаритмической и ДНК-протекторной активностью. Кроме того показано, что фуроксансодержащие полициклы, а также аддукты азометинилидов с нитроаренами способны генерировать оксид азота (II), причем наблюдаемые эффекты сравнимы с таковыми для известных индукторов NO.

Экспериментальная часть.

Температуры плавления измеряли на приборах Boetius и Stuart SMP20.

Спектры ЯМР регистрировали на приборах “Bruker WM-250”, “Bruker AM-300”, “Bruker DRX-500” и “Bruker Avance II 600” с рабочими частотами 250, 300, 500 и 600 МГц соответственно в растворах CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ или CD_3CN . Химические сдвиги в спектрах ЯМР приведены в миллионных долях (шкала δ) относительно тетраметилсилана (^1H , ^{13}C) или нитрометана (^{15}N). Константы спин-спинового взаимодействия J приводятся в герцах (Гц).

ИК-спектры регистрировали на спектрофотометрах “Specord” M-80 или Bruker FT-IR (прессовка с KBr, максимумы частот поглощения приведены в cm^{-1} (шкала ν_{max})).

Масс-спектры (ЭУ, 70 эВ) регистрировали на спектрометре Kratos MS-30 с прямым вводом образца.

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI).

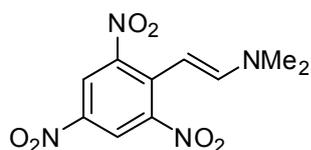
Элементный анализ выполнен в Лаборатории микроанализа ИОХ РАН, для соединений **38a-c** в Лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН.

Рентгеноструктурный анализ осуществлен в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН. Рентгенодифракционные исследования всех соединений проводили на CCD дифрактометрах Bruker APEX II CCD и Bruker SMART1000 CCD при 100 К и 120 К, соответственно (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении по F2hkl. Положение атомов водорода, связанных с атомами углерода, уточнялось в модели наездника, атомы водорода, связанные с гетероатомами, уточнялись изотропно. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [189].

К разделу 1.1.

2,4,6-Тринитрофенилацетальдегид (2):

а) К раствору 28.5 г (126 ммоль) 2,4,6-тринитротолуола в 120 мл толуола прибавили 18 мл (136 ммоль) диметилацетата диметилформамида (DMA DMF), перемешивали 24 ч при 20°C, растворитель упарили, остаток перекристаллизовали из толуола. Выход 24.9 г (70%) β-(N,N-диметиламино)-2,4,6-тринитростирола (1). Т.пл. 155-157°C (Ph-Me) (лит. [190] 156-157°C).

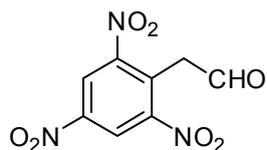


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.0 (с, 6H, 2CH₃), 5.6 (д, 1H, α -H, $J=13.2$), 6.9 (д, 1H, β -H, $J=13.2$), 8.5 (с, 2H, Pic). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 41.24 (Me), 84.64 (α -C), 123.11 (3,5-Pic), 134.93 (1-Pic), 138.59 (2,6-Pic), 146.28 (4-Pic), 150.95 (β -C).

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1635 (C=C), 1580, 1530, 1320 (NO_2).

б) Раствор 15 г (53.2 ммоль) соединения 1 в 80 мл 2N HCl и 150 мл CHCl_3 кипятили 4 ч, после чего органический слой отделили, водный проэкстрагировали AcOEt (3x50мл). Объединенные органические слои промыли водой и высушили над CaCl_2 . Растворитель упарили, остаток перекристаллизовали из CHCl_3 .

Выход 9.5 г (78%). Т.пл. 89-91°C (CHCl_3).



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 4.5 (с, 2H, CH₂), 9.0 (с, 2H, 3,5-Pic), 9.8 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 42.70 (CH₂), 122.55 (1-Pic), 123.48 (3,5-Pic), 129.47 (4-Pic), 150.98 (2,6-Pic), 195.97 (C=O).

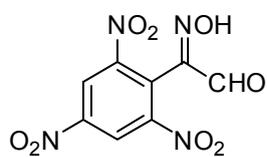
ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1720 (C=O), 1545, 1350 (NO_2). Найдено (%): C, 37.68; H, 1.86. $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено (%): C, 37.66; H, 1.98.

2-Гидроксиимино-2-пикрилацетальдегид (3).

К суспензии 20.8 г (81.6 ммоль) соединения 2 в 140 мл конц. HCl добавили по каплям при 0+15°C раствор 11.05 г (0.16 моль) NaNO_2 в 30 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 3 часа при 25°C, после чего разбавили водой до 600 мл и проэкстрагировали этилацетатом (3x150мл). Органический слой высушили над

CaCl₂, растворитель упарили, к остатку добавили 100 мл CHCl₃ и 300 мл CCl₄ и охладили до 0°C. Образовавшийся осадок отфильтровали и высушили на воздухе.

Выход 20.5 г (90%). Т.пл. 108-110°C.

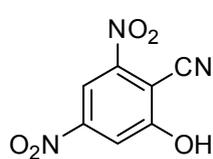


Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 9.23 (с, 2H, 3,5-Pic), 9.8 (с, 1H, CHO), 10.5 (уш. с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 123.40 (1-Pic), 124.56 (3,5-Pic), 148.56 (2,6-Pic), 149.79 (4-Pic),

189.03 (C=O). ИК-спектр, ν/cm⁻¹: 3260 (OH), 1700 (C=O), 1620 (C=N), 1550, 1350 (NO₂).

2-Гидрокси-4,6-динитробензонитрил (4):

Суспензию 3 г (10.56 ммоль) оксима **3** и 2.91 г (22 ммоль) K₂CO₃ в 30 мл EtOH перемешивали 24 ч при 25°C. Осадок отфильтровали, промыли ледяной водой и добавили его к избытку 3%-й HCl. Выпавшее масло при стоянии кристаллизуется. Кристаллы отфильтровали, промыли ледяной водой и перекристаллизовали из хлороформа. Выход 1.03 г (47%). Т.пл. 185-187°C (CHCl₃).

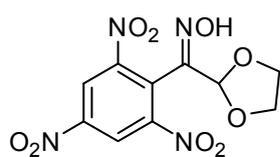


Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.0 (д, 1H, J=2.0), 8.3 (д, 1H, J=2.0). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 99.57, 110.06, 111.79,

115.94, 149.77, 149.85, 163.13. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3540 (OH), 2240 (CN), 1550, 1360, 1300 (NO₂).

3-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4,6-динитробензо[d]изоксазол (5a).

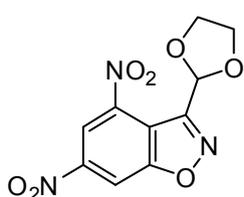
а) К раствору 20 г (70.4 ммоль) оксима **3** и 6 мл (108.4 ммоль) этиленгликоля в 300 мл толуола добавили 0.5 г TsOH и кипятили 4 часа с водоотделителем. Затем реакционную смесь охладили до 0°C, выпавший осадок отфильтровали, промыли толуолом и высушили в вакууме. Выход 22.5 г (87%) 1,3-диоксолан-2-илпикрилформальдоксима. Т.пл. 85-87°C.



Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 3.6-3.9 (м, 4H, 2CH₂ (диоксолан)), 5.6 (с, 1H, CH), 9.1 (с, 2H, аром.), 12.2 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 65.14, 101.56, 123.55,

127.98, 143.98, 147.68, 148.99.

б) К раствору 2.6 г (7.93 ммоль) 1,3-диоксолан-2-илпикрилформальдоксима в 15 мл EtOH прибавили 1.15 г (8.32 ммоль) K₂CO₃. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 20°C. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой, высушили на воздухе, перекристаллизовали из EtOH. Выход 2 г (87%) соединения **5a**. Т. пл. 102-104°C (EtOH).

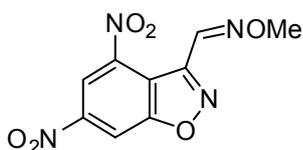


Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 3.92-4.11 (м, 4 H, (CH₂)₂), 6.70 (с, 1 H, OCHO), 8.79 (с, 1 H, H-5), 9.27 (с, 1 H, H-7). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 64.72 (OCH₂CH₂O), 97.35 (OCHO), 112.42 (C-7), 116.05 (C-5), 116.22 (C-3a), 141.89 (C-4), 148.34 (C-6), 155.15 (C-3), 163.78 (C-7a). Найдено (%): C, 42.69; H, 2.62. C₁₀H₇N₃O₇. Вычислено (%): C, 42.72; H, 2.51.

Общая методика получения бензо[d]изоксазолов **5b-h**.

Эквимольные количества оксима **3** и соответствующего амина, гидразина или оксима (в виде гидрохлоридов или свободных оснований) кипятили в EtOH 3 ч. Затем смесь охладили до 20°C и прибавили эквимольное количество K₂CO₃ (при использовании гидрохлоридов необходимо увеличить количество K₂CO₃ до полной нейтрализации кислоты). Перемешивали 24 ч. при 20°C, отфильтровали осадок, промыли водой, высушили и перекристаллизовали из EtOH.

4,6-Динитробензо[d]изоксазол-3-карбальдегид O-метилоксим (**5b**).



Выход 68%. Т. пл. 106-107°C (EtOH).

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 4.07 (с, 3H, Me), 8.53 (с, 1 H, CH=N), 8.81 (с, 1 H, H-5), 9.15 (с, 1 H, H-7). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 62.61, 111.90, 115.70, 116.32, 138.71, 142.45, 148.30, 150.47, 163.57. Найдено (%): C, 40.74; H, 2.32. C₉H₆N₄O₆. Вычислено (%): C, 40.61; H, 2.27.

4,6-Динитробензо[d]изоксазол-3-карбальдегид N-фенилгидразон (**5c**).

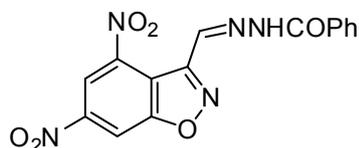


Выход 85%. Т. пл. 214-215°C (EtOH).

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 6.85 (м, 1 H, Ph), 7.12 (м, 2 H, Ph), 7.25 (м, 2 H, Ph), 8.19 (с, 1 H, CH=N), 8.68 (с, 1 H, H-

5), 9.03 (с, 1 H, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 110.69, 112.93, 114.82, 118.47, 120.42, 123.03, 128.82, 136.80, 143.72, 148.17, 153.44. Найдено (%): C, 51.24; H, 2.62. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено (%): C, 51.38; H, 2.77.

4,6-Динитробензо[d]изоксазол-3-карбальдегид N-бензоилгидразон (5d).

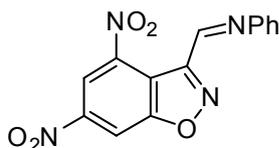


Выход 53%. Т.пл. 221-222°C (EtOH).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.50-7.72 (м, 3 H, Ph), 7.95 (м, 2 H, Ph), 8.85 (с, 1 H, H-5), 8.94 (с, 1 H, CH=N),

9.31 (с, 1 H, H-7), 12.45 (уш. с, 1 H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 112.18, 115.84, 117.15, 127.99, 128.22, 131.88, 132.87, 136.20, 142.48, 148.09, 152.87, 159.37, 163.71. Найдено (%): C, 50.69; H, 2.62. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено (%): C, 50.71; H, 2.55.

4,6-Динитробензо[d]изоксазол-3-карбальдегид N-фенилимин (5e).

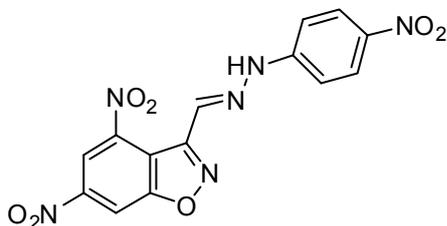


Выход 82%. Т. пл. 197-198°C (EtOH).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.33-7.55 (м, 5 H, Ph), 8.85 (с, 1 H, H-5), 9.05 (с, 1 H, CH), 9.20 (с, 1 H, H-7). Спектр ЯМР

^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 111.45, 115.52, 115.98, 121.36, 127.89, 129.21, 142.91, 148.49, 148.84, 149.15, 154.46, 163.73. Найдено (%): C, 53.61; H, 2.70. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено (%): C, 53.85; H, 2.58.

4,6-Динитробензо[d]изоксазол-3-карбальдегид N-(4-нитрофенил)гидразон (5f).

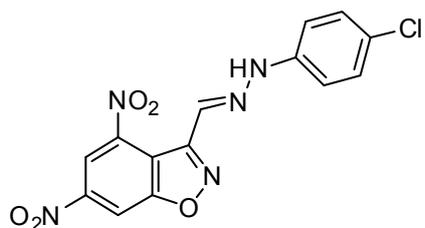


Выход 67%. Т. пл. 248-250°C (EtOH).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.24 (д, 2H, J=8.8); 8.16 (д, 2H, J=8.8); 8.41 (с, 1H, CH=N); 8.83 (с, 1H, H-5); 9.15 (с, 1H, H-7); 11.85 (с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 109.1, 113.5, 115.1, 119.0, 125.4, 138.8, 142.7, 146.4, 147.8, 149.9, 157.7, 173.4. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3280 (NH); 1610 (C=N); 1560, 1350 (NO_2). Найдено (%): C, 45.56; H, 2.22. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_7$. Вычислено (%): C, 45.17; H, 2.17.

4,6-Динитробензо[d]изоксазол-3-карбальдегид N-(4-хлорфенил)гидразон (5g).

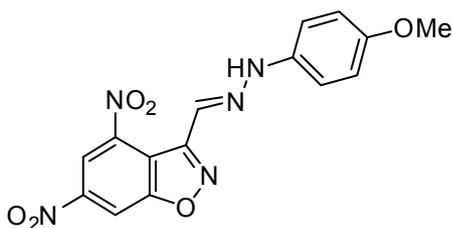


Выход 63%. Т. пл. 216-218°C (EtOH).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.05 (д, 2H, $J=8.2$); 7.20 (д, 2H, $J=8.2$); 8.21 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 8.75 (с, 1H, H-5); 9.10 (с, 1H, H-7); 11.25 (уш. с., 1H, NH). Найдено

(%): С, 46.22; Н, 2.49. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 46.49; Н, 2.23.

4,6-Динитробензо[d]изоксазол-3-карбальдегид N-(4-метоксифенил)гидразон (5h).



Выход 55%. Т. пл. 175-177°C (EtOH).

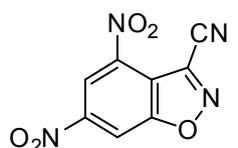
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.75 (с, 1H, OCH_3); 6.80 (д, 2H, $J=8.0$); 7.03 (д, 2H, $J=8.0$); 8.14 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 8.76 (с, 1H, H-5); 9.05 (с, 1H, H-7);

11.02 (уш. с., 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 55.0, 110.5, 113.8, 114.2, 114.6, 119.8, 121.3, 137.3, 143.2, 147.9, 153.4, 153.8, 163.4. Найдено (%): С, 50.12; Н, 3.01. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено (%): С, 50.43; Н, 3.10.

4,6-Динитробензо[d]изоксазол-3-карбонитрил (6).

Раствор 0.56 г (2 ммоль) соединения **5a** или **5b** и 0.20 г (2.8 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в 15 мл 98%-ной муравьиной кислоты кипятили 15 ч, охладили и вылили в воду (60 мл). Выпавший осадок отфильтровали и высушили на воздухе.

Выход: 72% (из **5a**), 58% (из **5b**). Т.пл. 147-149°C.



Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 9.02 (с, 1H, H(5)); 9.50 (с, 1H, H(7)). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 109.2 (CN), 113.8 (C(7)), 117.2 (C(5), C(3a)), 136.4 (C(3)), 140.5 (C(4)), 149.0 (C(6)), 163.5

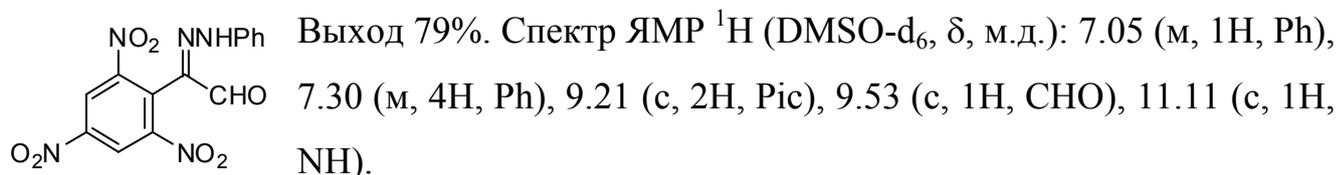
(C(7a)). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3100, 3080, 2264, 1608, 1560, 1544, 1356, 1340, 1248, 1068, 1016, 964, 932, 800, 744, 742, 692, 640. Найдено (%): С, 41.02; Н, 0.82. $\text{C}_8\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 41.04; Н, 0.86.

Получение моноарилгидразонов пикрилглиоксаля 7a-с (общая методика).

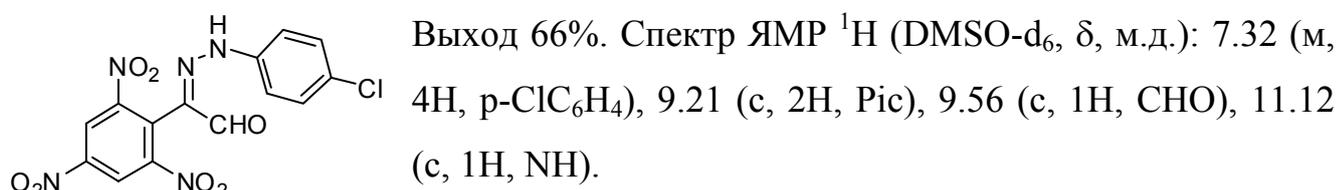
К раствору 10 ммоль $\text{ArNH}_2\cdot\text{HCl}$ в смеси 3 мл конц. HCl и 3 мл воды добавили по каплям при 0-5°C раствор 0.7 г (10 ммоль) NaNO_2 в 1 мл воды. Смесь перемешивали 5 мин. и добавили порциями при 0-5°C 2.8 г AcONa . К

полученному раствору (pH~5) добавили суспензию 2 г (7.8 ммоль) тонкорастертого пикрилацетальдегида **2** в 40 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивали 1 ч. при 0-5°C, после чего вылили в 400 мл воды. Осадок отфильтровали, высушили на воздухе и использовали без дальнейшей очистки.

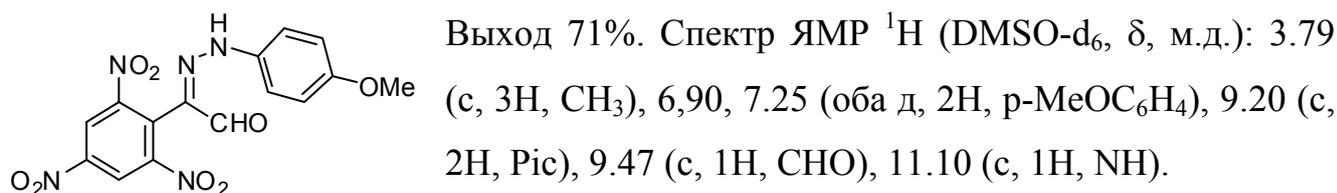
2-(2,4,6-Тринитрофенил)-2-(2-фенилгидразоно)ацетальдегид (**7a**).



2-(2,4,6-Тринитрофенил)-2-[2-(4-хлорфенил)гидразоно]ацетальдегид (**7b**).



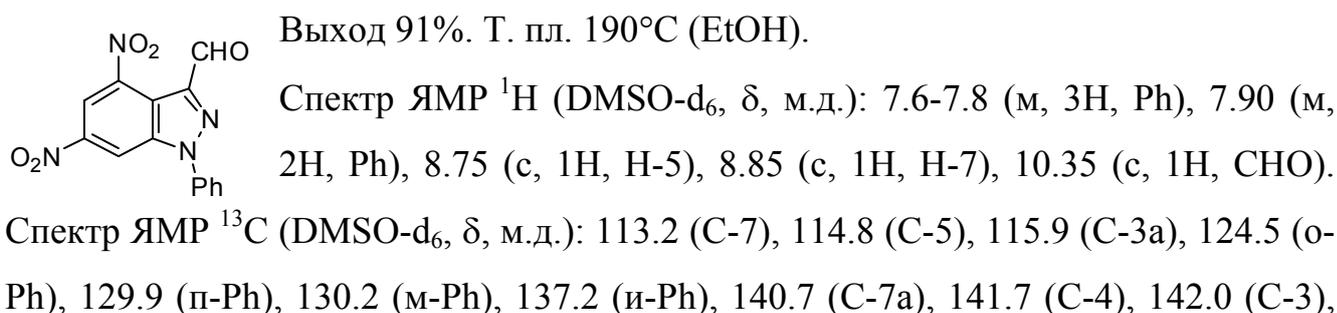
2-(2,4,6-Тринитрофенил)-2-[2-(4-метоксифенил)гидразоно]ацетальдегид (**7c**).



Получение 1-арил-4,6-динитро-3-формил-1H-индазолов **8a-c** (общая методика).

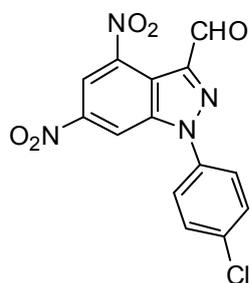
К раствору 20 ммоль соответствующего моноарилгидразона пикрилглиоксала в 220 мл EtOH добавили 2.76 г (20 ммоль) K $_2$ CO $_3$. Перемешивали 24 ч, отфильтровали осадок, промыли водой и перекристаллизовали из EtOH и высушили при 80°C.

4,6-Динитро-1-фенил-3-формил-1H-индазол (**8a**).



146.0 (C-6), 185.4 (CHO). Найдено (%): C, 53.44; H, 2.76. $C_{14}H_8N_4O_5$. Вычислено (%): C, 53.85; H, 2.58.

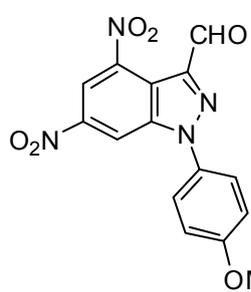
4,6-Динитро-1-(4-хлорфенил)-3-формил-1*H*-индазол (8b).



Выход 86%. Т. пл. 218-220°C (EtOH).

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.7, 7.9(оба д, по 2H, $J=8.8$), 8.6 (с, 1H, H-5), 8.8 (с, 1H, H-7), 10.4 (с, 1H, CHO). Найдено (%): C, 48.21; H, 2.43. $C_{14}H_7ClN_4O_5$. Вычислено (%): C, 48.50; H, 2.04.

4,6-Динитро-1-(4-метоксифенил)-3-формил-1*H*-индазол (8с).

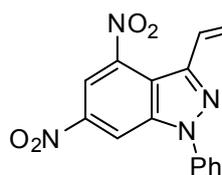


Выход 82%. Т. пл. 210-212°C (EtOH).

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.92 (с, 3H, OCH $_3$), 7.22, 7.75 (оба д, по 2H, $J=8.9$), 8.76 (с, 2H, H-5 и H-7), 10.32 (с, 1H, CHO). Найдено (%): C, 52.81; H, 3.23. $C_{15}H_{10}N_4O_6$. Вычислено (%): C, 52.64; H, 2.94.

Оксим 4,6-динитро-1-фенил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (9).

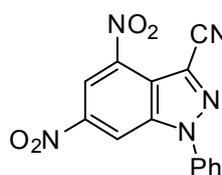
Смесь 0.62 г (2 ммоль) **8a** и 0.21 г (3 ммоль) солянокислого гидроксилamina в 10 мл AcOH кипятили 6 ч. Раствор охладили, осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе.



Выход 0.55 г (76%). Т.пл. 218-220°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.60-7.90 (м, 5H, Ph); 8.45 (с, 1H, CH=N); 8.62 (с, 1H, H(5)); 8.78 (с, 1H, H(7)); 11.70 (с, 1H, NOH).

4,6-Динитро-1-фенил-3-циано-1*H*-индазол (10). Смесь 3 г (9.2 ммоль) оксима **9** и 75 мл уксусного ангидрида кипятили 6 ч. После охлаждения раствора осадок отфильтровали, промыли этанолом.



Выход 2.46 г (87%). Т.пл. 275-277°C (Ac $_2$ O).

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.60-7.90 (м, 5H, Ph); 8.95 (с, 2H, H(5) и H(7)). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 112.5, 115.1,

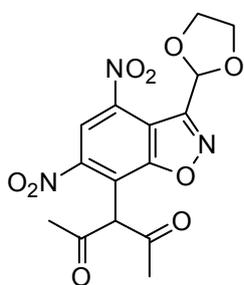
116.0, 124.5, 130.1, 136.7, 139.7, 146.1. Найдено (%): С, 54.71; Н, 2.14. $C_{14}H_7N_5O_4$. Вычислено (%): С, 54.38; Н, 2.28.

Синтез, спектральные и физико-химические характеристики соединений **11a-ai** приведены в соответствующих публикациях, ссылки на которые указаны в разд. 1.1., табл. 1.

Синтез соединений **12a,b** (общая методика):

К раствору соответствующего 1,3-дикетона (1.8 ммоль) в 5 мл MeOH добавили 0.6 мл 3М раствора MeONa в MeOH. Растворитель упарили, остаток растворили в DMF (5 мл) и полученный раствор добавили к раствору соединения **5a** (0.5 г, 1.8 ммоль) в DMF (5 мл). Перемешивали 24 ч при 20°C, вылили в воду (50 мл) и подкислили HCl до pH=2. Осадок отфильтровали, промыли водой, сушили на воздухе и перекристаллизовали из $CHCl_3$.

3-[3-(1,3-Диоксоланил-2)-4,6-динитробензо[d]изоксазолил-7]-2,4-пентандион (**12a**).

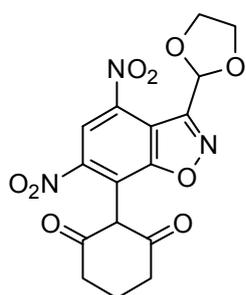


Выход 40%. Т. пл. 214-216°C ($CHCl_3$).

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.87 (с, 6 H, 2 CH_3), 4.10 (м, 4 H, 2 CH_2), 6.73 (с, 1 H, OCHO), 8.78 (с, 1 H, H-5), 16.61 (уш. с, 1 H, OH-енол). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 23.82, 64.82, 97.50, 101.90, 115.15, 117.64, 119.73, 141.97, 148.80, 155.61,

163.34, 189.99. Найдено (%): С, 47.41; Н, 3.53. $C_{15}H_{13}N_3O_9$. Вычислено (%): С, 47.50; Н, 3.45.

2-[3-(1,3-Диоксоланил-2)-4,6-динитробензо[d]изоксазолил-7]-5,5-диметил-1,3-циклогександион (**12b**).



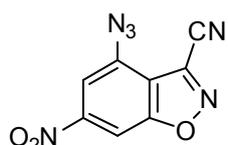
Выход 10%. Т. пл. 166-167°C ($CHCl_3$).

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.23 (с, 6 H, 2 CH_3), 2.51 (с, 4 H, 2 $CH_2C=O$), 3.96 (м, 4 H, OCH_2CH_2O), 6.70 (с, 1 H, OCHO), 8.65 (с, 1 H, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 27.74, 28.25,

31.97, 64.74, 97.58, 112.19, 117.19, 119.92, 140.12, 148.29, 155.11, 163.07. Найдено (%): С, 51.61; Н, 4.16. $C_{18}H_{17}N_3O_9$. Вычислено (%): С, 51.56; Н, 4.09.

4-Азидо-6-нитро-3-цианобензо[d]изоксазол (13a):

К раствору 0.47 г (2 ммоль) соединения **6** в 5 мл DMF прибавили 0.13 г (2 ммоль) NaN_3 . Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 20°C, вылили в воду со льдом (50 мл), выпавший осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Выход 0.42 г (91%). Т.пл. 121-122°C.

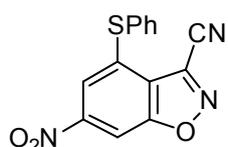


Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 8.24 (с, 1H, H(5)); 8.76 (с, 1H, H(7)). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 103.3, 109.1, 110.5, 116.2, 136.2, 146.1, 150.8, 163.5. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3112, 3060, 2220, 2152, 2132, 1620, 1608, 1540, 1488, 1372, 1348, 1316, 1216, 1200, 1064, 932, 920, 876, 788, 740. Масс-спектр, m/z : 230 (M^+). Найдено (%): С, 41.53; Н, 0.87; N, 35.96. $C_8H_2N_6O_3$. Вычислено (%): С, 41.75; Н, 0.88; N, 36.52.

Синтез соединений 13b-d (общая методика):

К раствору 0.47 г (2 ммоль) соединения **6** в 5 мл N-MP прибавили 0.28 г (2 ммоль) K_2CO_3 и 2 ммоль соответствующего тиола. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 20°C, вылили в воду со льдом (50 мл), подкислили конц. HCl до pH=3, выпавший осадок отфильтровали и высушили на воздухе.

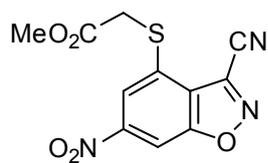
6-Нитро-4-фенилтио-3-цианобензо[d]изоксазол (13b):



Выход 0.50 г (84%). Т.пл. 122-123°C. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.58 (м, 3H, Ph); 7.64 (м, 2H, Ph); 7.68 (с, 1H, H(5)); 8.84 (с, 1H, H(7)). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 105.0, 109.5, 119.0, 122.4, 129.0, 130.0, 130.5, 133.6, 134.6, 135.6, 150.0, 162.9. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3104, 3060, 2132, 1592, 1576, 1540, 1444, 1352, 1332, 1216, 1196, 1024, 1000, 984, 940, 876, 852, 752. Найдено (%): С, 41.53; Н, 0.87; N, 35.96. $C_{14}H_7N_3O_3S$. Вычислено (%): С, 41.75; Н, 0.88; N, 36.52.

Метилловый эфир 2-[(6-нитро-3-цианобензо[d]изоксазол-4-ил)сульфанил]уксусной кислоты (13c):

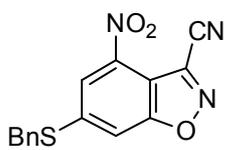
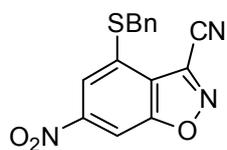
Выход 0.47 г (80%). Т.пл. 77-78 °C.



Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.69 (с, 3H, Me); 4.40 (с, 2H, CH₂); 8.26 (с, 1H, H(5)); 8.82 (с, 1H, H(7)). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 34.3, 52.6, 104.7, 109.6, 118.7, 122.5, 133.7,

135.6, 150.0, 162.5, 168.8. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3092, 2976, 1736, 1608, 1544, 1440, 1352, 1316, 1292, 1232, 1200, 1152, 988, 944, 884, 748. Найдено (%): С, 44.69; Н, 2.38; N, 14.26. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено (%): С, 45.05; Н, 2.41; N, 14.33.

4-Бензилтио-6-нитро-3-цианобензо[*d*]изоксазол (13d) и 6-бензилтио-4-нитро-3-цианобензо[*d*]изоксазол (13'd).



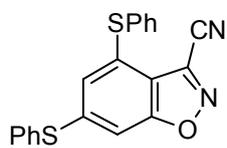
Выход 0.40 г (64%) 4:1 смеси изомеров.

14d: Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.64 (с, 2H, CH₂); 7.2-7.5 (м, 5H, Ph); 8.22 (с, 1H, H(5)); 8.75 (с, 1H, H(7)).

14'd: Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.58 (с, 2H, CH₂); 7.2-7.5 (м, 5H, Ph); 8.32 (с, 1H, H(5)); 8.44 (с, 1H, H(7)). Найдено (%): С, 57.69; Н, 3.38; N, 13.26. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): С, 57.87; Н, 2.91; N, 13.50.

4,6-Бис(фенилтио)-3-цианобензо[*d*]изоксазол (14b):

К раствору 2 ммоль соединений **6** или **13b** в 5 мл N-MP прибавили 0.56 г (4 ммоль) K_2CO_3 (или 0.28 г (2 ммоль) K_2CO_3 в случае соединения **13b**) и 0.4 мл (4 ммоль) PhSH (или 0.2 мл (2 ммоль) PhSH в случае соединения **13b**). Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 20°C, вылили в воду со льдом (50 мл), подкислили конц. HCl до pH 3, выпавший осадок отфильтровали и высушили на воздухе.



Выход: 0.70 г (97%) из **6**, 0.60 г (83%) из **13b**. Т.пл. 110-111°C.

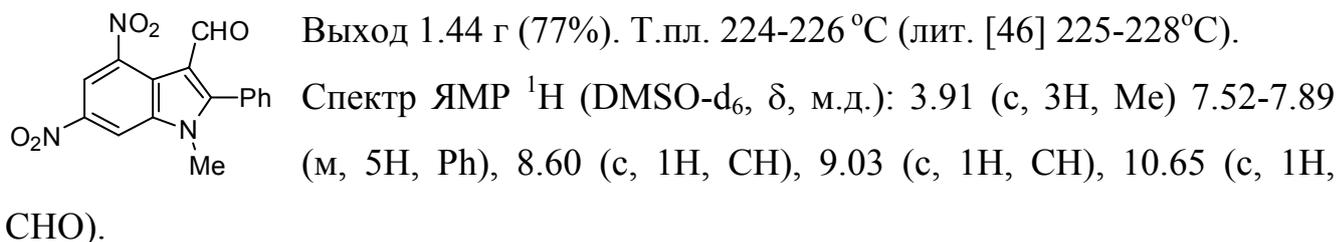
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 6.58 (с, 1H, H(5)); 7.42 (м, 10H, 2 Ph); 7.57 (с, 1H, H(7)). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 105.7,

110.0, 116.5, 123.5, 129.4, 129.6, 129.9, 130.3, 132.7, 133.1, 134.2, 134.5, 145.3, 164.2. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3068, 1592, 1572, 1476, 1456, 1440, 1368, 1352, 1332, 1224, 1100, 1056, 1028, 972, 924, 832, 780, 748, 708, 688. Найдено (%): С, 66.55; Н, 3.41; N, 7.92. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$. Вычислено (%): С, 66.64; Н, 3.36; N, 7.77.

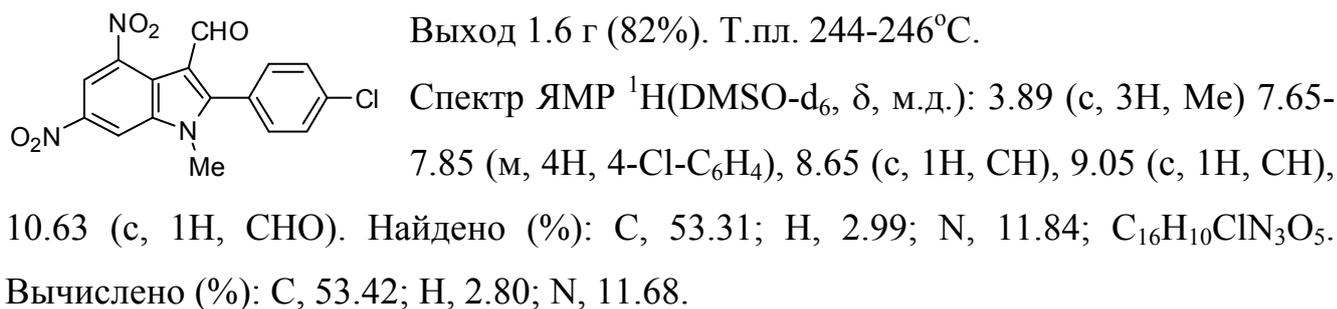
Синтез соединений 16a,b (общая методика):

Динитроиндол **15a** или **15b** (5.75 ммоль) добавляли к смеси 20 мл ДМФА и 5.3 мл (57.5 ммоль) POCl_3 . Смесь нагревали при 70-75°C в течение 15 ч. Затем охлажденную смесь выливали на лед (100 г) и обрабатывали 15 мл 58% HNO_3 . Образовавшийся при этом осадок отфильтровывали, фильтрат оставляли на ночь. Выпавший из фильтрата осадок, отфильтровывали и добавляли к 200мл 20% раствора NaOH . Смесь кипятили в течение 1 ч, после чего охлаждали, осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

1-Метил-4,6-динитро-2-фенил-1*H*-индол-3-карбальдегид (**16a**):



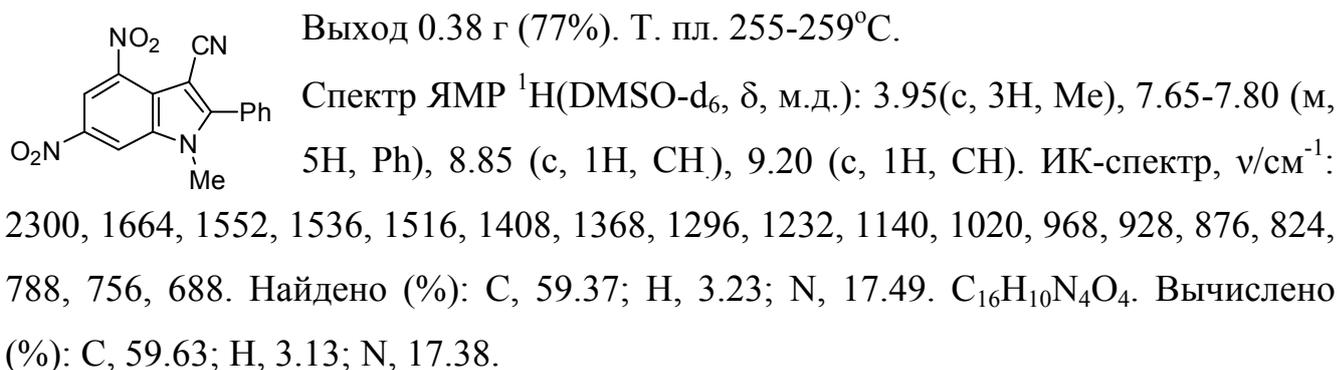
1-Метил-4,6-динитро-2-(4-хлорфенил)-1*H*-индол-3-карбальдегид (**16b**):



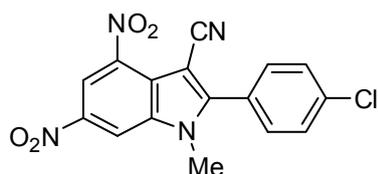
Синтез соединений **17a,b** (общая методика):

Раствор альдегида **16** (1.5 ммоль) и 0.16 г (2.25 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в 7 мл HCOOH кипятили 6 ч, охладили и вылили в воду (50 мл). Выпавший осадок отфильтровали и высушили на воздухе.

1-Метил-4,6-динитро-2-фенил-1*H*-индол-3-карбонитрил (**30a**):



1-Метил-4,6-динитро-2-(4-хлорфенил)-1*H*-индол-3-карбонитрил (**30b**):



Выход 0.2 г (67%). Т. пл. 231-236°C.

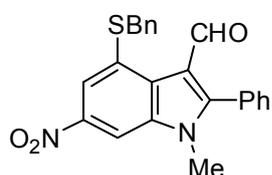
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.03 (с, 3H, Me), 7.71-7.89 (м, 4H, 4-Cl-C $_6\text{H}_4$), 8.8 (с, 1H, CH), 9.2 (с, 1H, CH).

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 2232, 1508, 1428, 1296, 1060, 828, 716. Найдено (%): C, 54.06; H, 2.32; N, 15.39. C $_{16}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 53.87; H, 2.54; N, 15.71.

Синтез соединений 18a-g (общая методика):

К раствору 1.5 ммоль соединений **16** или **17** [35,36] в 7 мл N-МР прибавили 3 ммоль K $_2\text{CO}_3$ и 3 ммоль соответствующего тиола (в случае 1-тиоглицерина прибавляли 4.5 ммоль тиола и 4.5 моль K $_2\text{CO}_3$). Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 20°C, вылили в воду (50 мл), подкислили конц. HCl до pH=3, выпавший осадок отфильтровали, промыли горячим EtOH и высушили на воздухе. В случае маслообразных продуктов экстрагировали этилацетатом (2 по 50 мл), сушили над Na $_2\text{SO}_4$, и упаривали растворитель.

4-(Бензилсульфанил)-1-метил-6-нитро-2-фенил-1H-индол-3-карбальдегид (18a):

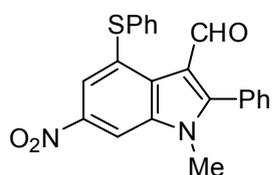


Выход: 0.47 г (79%). Т.пл. 185-190°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.7 (с, 3H, Me), 4.5 (с, 2H, CH $_2$), 7.20-7.50 (м, 5H, Ph), 8.12 (с, 1H, CH), 8.48 (с, 1H, CH),

10.31 (с, 1H, CHO). Найдено (%): C, 68,87; H, 4,65; N, 6.80. C $_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): C, 68,64; H, 4,51; N, 6,96.

1-Метил-6-нитро-2-фенил-4-(фенилсульфанил)-1H-индол-3-карбальдегид (18b):



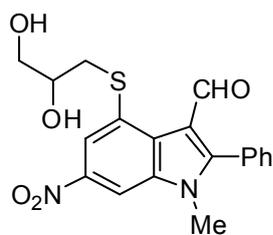
Выход 0.46 г (81%). Т.пл. 198-201 °C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.7 (с, 3H, Me) 7.58 (м, 3H, Ph), 7.64 (м, 2H, Ph), 7.8(с, 1H, CH), 8.5 (с, 1H, CH), 10.3 (с, 1H,

CHO). Найдено (%): C, 68,24; H, 4,18; N, 7,31. C $_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): C, 68,02; H, 4,15; N, 7,21.

4-[(2,3-Дигидроксипропил)сульфанил]-1-метил-6-нитро-2-фенил-1H-индол-3-карбальдегид (18c):

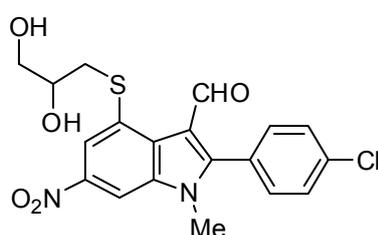
Выход: 0.45 г (79%). Т.пл. 98-102°C.



Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 3.1, 3.5 (оба м по 2H), 3.7 (с, 3H, Me), 4.8, 5.2 (оба уш. с, по 1H, OH), 7.6-7.8 (м, 5H, Ph), 8.1 (с, 1H, CH), 8.4 (с, 1H, CH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 2924, 2872, 1508, 1452, 1392, 1356, 1328, 1156, 1092, 952, 880, 760, 748, 708.

Найдено (%): С, 59.37; Н, 4.49; N, 7.01. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено (%): С, 59.06; Н, 4.70; N, 7.25.

4-[(2,3-Дигидроксипропил)сульфанил]-1-метил-6-нитро-2-(4-хлорфенил)-1H-индол-3-карбальдегид (18d):

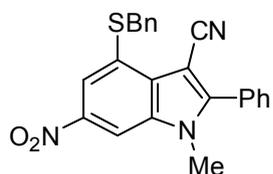


Выход: 0.45 г (71%). Т.пл. 100-105°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 3.1, 3.5 (оба м по 2H), 3.7 (с, 3H, Me), 4.8, 5.2 (оба уш. с, по 1H, OH), 7.5-7.8 (м, 4H, 4-ClC₆H₄), 8.1 (с, 1H, CH), 8.5 (с, 1H, CH).

Найдено (%): С, 54.50; Н, 3.89; N, 6.87. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено (%): С, 54.22; Н, 4.07; N, 6.66.

4-(Бензилсульфанил)-1-метил-6-нитро-2-фенил-1H-индол-3-карбонитрил (18e):

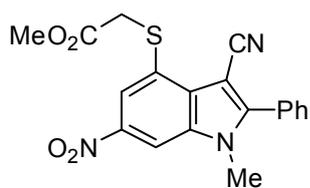


Выход: 0.44 г (75%) Т.пл. 187-190°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 3.85 (с, 3H, Me) 4.5 (с, 2H, CH₂), 7.2-7.5 (м, 5H, Ph), 7.6-7.8 (м, 5H, Ph), 8.1 (с, 1H, CH), 8.5

(с, 1H, CH). Найдено (%): С, 68.91; Н, 4.49; N, 10.80. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): С, 69.15; Н, 4.29; N, 10.52.

Метил 2-[(1-метил-6-нитро-2-фенил-3-циано-1H-индол-4-ил)сульфанил]ацетат (18f):

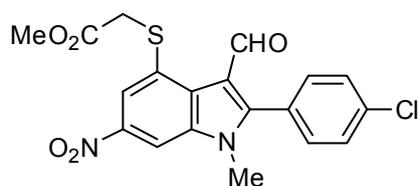


Выход: 0.47 г (88%). Т.пл. 205-206°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 3.7 (с, 3H, Me), 3.9 (с, 3H, Me), 4.2 (с, 2H, CH₂), 7.6-7.8 (м, 5H, Ph), 8.0 (с, 1H, CH), 8.6 (с, 1H, CH). Найдено (%): С, 59.55; Н, 3.79; N, 11.27.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): С, 59.83; Н, 3.96; N, 11.02.

Метил 2-[1-метил-6-нитро-2-(4-хлорфенил)-3-циано-(1-*H*-индол-4-ил)сульфанил]ацетат (18g):



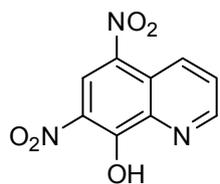
Выход: 0.42 г (61%). Т.пл. 215-216°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.65 (с, 3H, Me), 3.9 (с, 3H, Me), 4.2 (с, 2H, CH₂), 7.7-7.8 (м, 4H, 4-Cl-C₆H₄), 8.0 (с, 1H, CH), 8.6 (с, 1H, CH). Найдено (%): С,

55.12; Н, 3.07; N, 10.31. C₁₉H₁₄ClN₃O₄S. Вычислено (%): С, 54.88; Н, 3.39; N, 10.10.

5,7-Динитрохинолин (19):

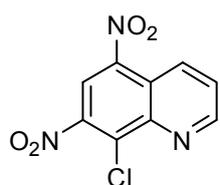
а) Раствор 8-гидроксихинолина (20 г, 0.14 моль) в AcOH (50 мл) при 0°C добавили к 56%-й водной HNO₃ (200 мл). Перемешивали 1 ч при 50°C и вылили в лед (1.5 кг), осадок отфильтровали, дважды промыли водой и сушили на воздухе.



Выход 8-гидрокси-5,7-динитрохинолина 18.1 г (56%). Т.пл. 314-315°C (лит. [191] 315-317°C).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 8.26 (дд, 1H, $J=8.7$, $J=4.8$), 8.94 (д, 1H, $J=4.8$), 9.26 (с, 1H), 9.81 (д, 1H, $J=8.7$).

б) К раствору 8-гидрокси-5,7-динитрохинолина (18.1 г, 0.07 моль) в бензоле (800 мл) добавили DMF (5.96 мл, 0.077 моль) и SOCl₂ (11.2 мл, 0.154 моль) и кипятили 4 ч (ТСХ). Растворитель упарили, остаток перекристаллизовали из этилацетата.

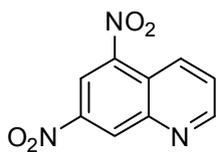


Выход 5,7-динитро-8-хлорхинолина 16.5 г (85%). Т.пл. 154-155°C (из EtOAc) (лит. [192] 157°C)

Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , м.д.): 7.90 (дд, 1H, $J=8.8$, $J=3.5$), 8.77 (с, 1H), 9.15 (д, 1H, $J=8.8$), 9.30 (д, 1H, $J=3.5$).

с) К раствору 5,7-динитро-8-хлорхинолина (6 г, 0.02 моль) в AcOH (100 мл) добавили KI (7.85 г, 0.05 моль) и кипятили 5 ч. Реакционную смесь охладили, вылили в воду (500 мл), выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH.

Выход 5,7-динитрохинолина (19): 4.2 г (82%). Т.пл. 179-180°C (из EtOH) (лит. [193] 182°C).

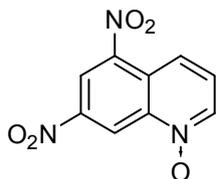


Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 8.02 (дд, 1H, $J=8.8$, $J=3.8$), 8.93 (д, 1H, $J=8.8$), 9.03 (с, 1H), 9.15 (с, 1H), 9.28 (д, 1H, $J=3.8$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 118.03, 123.39, 126.85, 130.34, 131.91, 145.87, 146.01, 146.62, 154.17.

5,7-Динитрохинолин-N-оксид (20):

К раствору 5,7-динитрохинолина **19** (4 г, 0.018 моль) в AcOH (40 мл) добавили 30%-й водный раствор H_2O_2 (8 мл) и перемешивали 6 ч при 80°C . Реакционную смесь вылили в H_2O (200 мл), проэкстрагировали этилацетатом (3 по 100 мл), органический слой промыли насыщенным раствором NaCl и упарили досуха. Остаток перекристаллизовали из EtOH.

Выход 1.55 г (40%) Т.пл. $203\text{-}205^\circ\text{C}$ (EtOH).



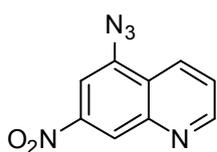
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.90 (дд, 1H, $J=9.0$, $J=6.1$), 8.31 (д, 1H, $J=9.0$), 8.89 (д, 1H, $J=6.1$), 9.10 (с, 1H), 9.50 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 119.99, 120.18, 120.62, 126.11, 128.08,

137.72, 141.27, 146.00, 146.71. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1530, 1334, 1343 (NO_2); 1263 (NO). Найдено (%): C 45.64, H 2.31, N 17.98. $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено (%): C 45.97, H 2.14, N, 17.87.

Синтез соединений 21a,b (общая методика):

К раствору соответствующего динитрохинолина **19** или **20** (2 ммоль) в DMF (10 мл) добавили NaN_3 (0.13 г, 2 ммоль) и перемешивали при 80°C 6 ч (TCX). Реакционную смесь вылили в воду (50 мл), подкислили HCl до pH 1, осадок отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH.

5-Азидо-7-нитрохинолин (21a):



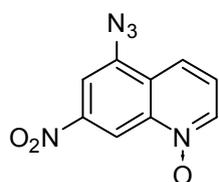
Выход 95%. Т.пл. $158\text{-}160^\circ\text{C}$ (EtOH).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.81 (дд, 1H, $J=8.6$, $J=4.2$), 8.14 (д, 1H, $J=2.0$), 8.54 (дд, 1H, $J=8.6$, $J=1.6$), 8.61 (д, 1H, $J=2.0$), 9.17

(дд, 1H, $J=4.1$, $J=1.6$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 108.96, 121.28, 124.49, 125.06, 131.43, 139.09, 147.26, 148.00, 154.42. Спектр ЯМР ^{15}N (DMSO- d_6 , δ , м.д.):

-2.56 (NO₂), -54.09 (N(пиридин)), -276.51 (N₃). Найдено (%): С 50.38, Н 2.26, N 32.74. С₉Н₅Н₅О₂. Вычислено (%): С 50.24, Н 2.34, N 32.55.

5-Азидо-7-нитрохинолин-N-оксид (21b):



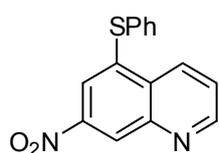
Выход 72%. Т.пл. 195-197°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 7.69 (дд, *J* = 6.1 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (д, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (д, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.78 (д, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.97 (дд, 1H, *J*=2.1, *J*=0.8). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 110.82, 111.24, 119.28, 125.42, 126.38, 137.62, 139.75, 140.85, 147.55. Спектр ЯМР ¹⁵N (DMSO-d₆, δ, м.д.): -4.95 (NO₂), -85.27 (N-оксид), -275.87 (N₃). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 2122, 2137 (N₃); 1509, 1394, 1344 (NO₂); 1259, 1284 (NO). Найдено (%): С 47.09, Н 2.06, N 30.09. С₉Н₅Н₅О₃. Вычислено (%): С 46.76, Н 2.18, N 30.30.

Синтез соединений 22a-h (общая методика):

К раствору соединения **19** или **20** (2 ммоль) в DMF (10 мл) добавили соответствующий тиол (2 ммоль), K₂CO₃ (0.276 г, 2 ммоль) и перемешивали при 80°C 3-6 ч (ТСХ). Реакционную смесь вылили в воду (50 мл), подкислили HCl до pH 1, образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH.

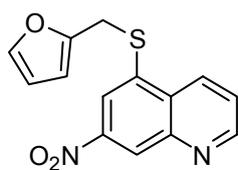
7-Нитро-5-фенилтиохинолин (22a):



Выход 71%. Т.пл. 156-158°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 7.38-7.41 (м, 5H), 7.78 (дд, 1H, *J*=8.7, *J*=4.1), 7.93 (с, 1H), 8.65 (м, 2H), 9.11 (д, 1H, *J*=3.7). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 121.05, 124.11, 125.02, 128.79, 129.90, 130.16, 131.72, 132.04, 132.82, 136.70, 146.75, 147.33, 153.53. Найдено (%): С 63.69, Н 3.58, N 10.03. С₁₅Н₁₀Н₂О₂S. Вычислено (%): С 63.81, Н 3.57, N 9.92.

7-Нитро-5-[(2-фурилметил)тио]хинолин (22b):

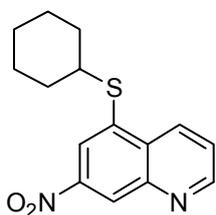


Выход 64%. Т.пл. 111-113°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 4.55 (с, 2H), 6.25 (с, 1H), 6.32 (с, 1H), 7.57 (с, 1H), 7.77 (дд, 1H, *J*=4.1, *J*=8.6), 8.30 (с, 1H), 8.58-8.68 (м, 2H), 9.11 (д, 1H, *J*=3.7). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 29.75, 109.05, 110.74, 119.58, 123.05, 124.59, 130.26, 132.68, 136.84, 143.07, 146.37, 147.24,

149.45, 153.29. Найдено (%): С 58.47, Н 3.59, N 9.89. $C_{14}H_{10}N_2O_3S$. Вычислено (%): С 58.73, Н 3.52, N 9.78.

7-Нитро-5-(циклогексилтио)хинолин (22c):

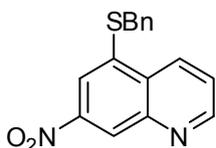


Выход 55%. Т.пл. 73-75°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.26-1.48 (м, 6H), 1.56-1.59 (м, 2H), 1.91-1.99 (м, 2H), 3.45-3.58 (м, 1H), 7.82 (дд, 1H, $J=8.6$, $J=4.1$), 8.28 (с, 1H), 8.66 (с, 1H), 8.78 (д, 1H, $J=8.6$), 9.15 (д, 1H, $J=3.6$).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 25.15, 25.20, 32.53, 45.98, 121.04, 123.31, 124.70, 131.15, 133.27, 136.26, 146.66, 147.29, 153.30. Найдено (%): С 62.19, Н 5.87, N 9.78. $C_{15}H_{16}N_2O_2S$. Вычислено (%): С 62.48, Н 5.59, N 9.71.

5-Бензилтио-7-нитрохинолин (22d):

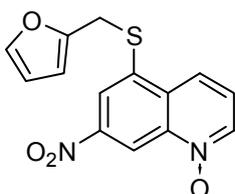


Выход 72%. Т.пл. 111-113°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.53 (с, 2H), 7.25-7.43 (м, 5H), 7.78 (дд, 1H, $J=8.6$, $J=4.1$), 8.24 (с, 1H), 8.62 (с, 1H), 8.66 (д, 1H, $J=8.6$), 9.13 (д, 1H, $J=3.8$).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 37.24, 118.73, 122.98, 125.00, 127.97, 129.02, 129.55, 130.23, 133.06, 136.56, 138.37, 146.85, 147.83, 153.79. Найдено (%): С 64.63, Н 4.01, N 9.55. $C_{16}H_{12}N_2O_2S$. Вычислено (%): С 64.85, Н 4.08, N 9.45.

7-Нитро-5-[(2-фурилметил)тио]хинолин-N-оксид (22e):



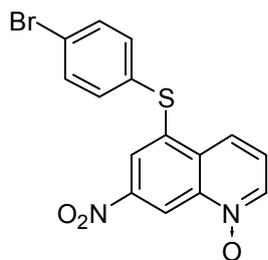
Выход 17%. Т.пл. 173-175°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.61 (с, 2H), 6.31 (с, 1H), 6.35 (с, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.68 (дд, 1H, $J=8.6$, $J=6.0$), 8.07 (д, 1H, $J=8.6$), 8.36 (с, 1H), 8.75 (д, 1H, $J=6.0$), 9.04 (с, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 29.74, 109.17, 110.72, 113.28, 121.06, 125.45, 132.22, 136.52, 137.04, 139.33, 140.63, 143.12, 147.21, 149.08. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1503, 1346 (NO_2); 1293 (NO). Найдено (%): С 55.43, Н 3.23, N 9.58. $C_{14}H_{10}N_2O_4S$. Вычислено (%): С 55.62, Н 3.33, N 9.27.

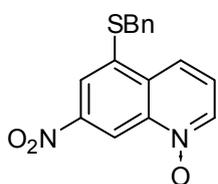
5-(4-Бромофенилтио)-7-нитрохинолин-N-оксид (22f):

Выход 50%. Т.пл. 205-207°C.



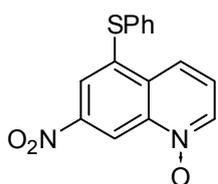
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.42 (д, 2H, $J=8.5$), 7.65 (д, 2H, $J=8.5$), 7.75 (дд, 1H, $J=8.8$, $J=6.1$), 8.12 (д, 1H, $J=2.4$), 8.15 (д, 1H, $J=8.8$), 8.80 (д, 1H, $J=6.1$), 9.16 (дд, 1H, $J=2.3$, $J=0.8$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 115.15, 121.34, 122.19, 124.02, 126.18, 131.44, 132.45, 133.01, 133.57, 136.78, 137.32, 141.12, 147.32. Спектр ЯМР ^{15}N (DMSO- d_6 , δ , м.д.): -4.1 (NO_2), -84.50 (N-оксид). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1504, 1345 (NO_2); 1285, 1259 (NO). Найдено (%): С 47.84, Н 2.22, N 7.34. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): С 47.76, Н 2.40, N 7.43.

5-Бензилтио-7-нитрохинолин-N-оксид (22g):



Выход 38%. Т.пл. 182-185°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.57 (с, 2H), 7.25-7.49 (м, 5H), 7.70 (дд, 1H, $J=8.7$, $J=6.2$), 8.11 (д, 1H, $J=8.7$), 8.29 (д, 1H, $J=2.0$), 8.77 (д, 1H, $J=6.2$), 9.03 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 36.79, 112.73, 119.69, 120.89, 125.41, 127.60, 128.60, 129.09, 131.68, 135.67, 137.13, 139.44, 140.63, 147.30. Найдено (%): С 61.71, Н 3.98, N 8.72. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): С 61.53, Н 3.87, N 8.97.

7-Нитро-5-фенилтиохинолин-N-оксид (22h):



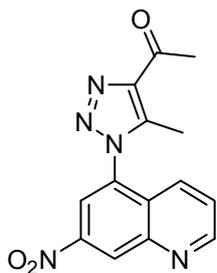
Выход 29%. Т.пл. 205-208°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.48-7.59 (м, 5H), 7.74-7.81 (м, 1H), 7.95 (с, 1H), 8.21 (д, 1H, $J=8.0$), 8.82 (д, 1H, $J=5.6$), 9.12 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 114.10, 120.98, 121.86, 125.88, 129.33, 130.31, 130.67, 131.72, 132.73, 137.26, 138.70, 140.97, 147.26. Найдено (%): С 59.96, Н 3.60, N 9.28. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): С 60.39, Н 3.38, N 9.39.

Синтез соединений 23-25 (общая методика):

К раствору соединения **21a** или **21b** (1.5 ммоль) в EtOH (10 мл) добавили Et_3N (0.105 мл, 0.75 ммоль) и соответствующее 1,3-дикарбонильное соединение (1.5 ммоль) и кипятили 8 ч, охладили, осадок отфильтровали и сушили на воздухе.

1-[5-Метил-1-(7-нитрохинолин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этанон (23a):

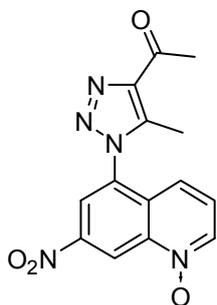
Выход 38%. Т.пл. 186-188°C.



Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.43 (с, 3H), 2.73 (с, 3H), 7.86 (с, 2H), 8.78 (с, 1H), 9.13 (с, 1H), 9.27 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 9.37, 27.67, 120.10, 126.19, 127.47, 127.78, 131.38, 132.09, 140.36, 142.63, 146.64, 147.05, 154.15, 193.19.

Найдено (%): С 56.69, Н 3.96, N 23.27. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено (%): С 56.56, Н 3.73, N 23.56.

1-[5-Метил-1-(7-нитро-1-оксидохинолин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этанон (23b):



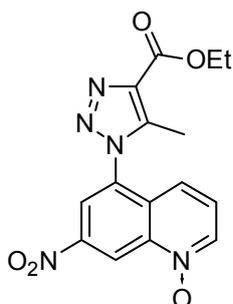
Выход 61%. Т.пл. 243-245°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.41 (с, 3H), 2.71 (с, 3H), 7.26 (д, 1H, $J=8.7$), 7.73 (дд, 1H, $J=8.7$, $J=6.1$), 8.86 (с, 2H), 9.46 (с, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 9.28, 27.63, 118.14, 119.45, 122.43, 127.19, 130.48, 132.82, 137.63, 140.55, 140.95, 142.60,

147.06, 193.09. Найдено (%): С 53.77, Н 3.36, N 22.20. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено (%): С 53.68, Н 3.54, N 22.36.

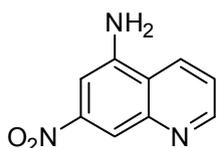
Этил 5-метил-1-(7-нитро-1-оксидохинолин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (24):



(не выделен)

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.37 (т, 3H, $J=7.1$), 2.41 (с, 3H), 4.40 (кв, 2H, $J=7.1$), 7.27 (д, 1H, $J=8.8$), 7.72 (дд, 1H, $J=8.8$, $J=6.5$), 8.86 (м, 2H), 9.46 (с, 1H).

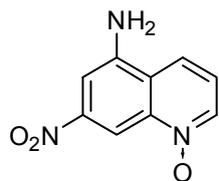
5-Амино-7-нитрохинолин (25a):



Выход 52%. Т.пл. 293-295°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 6.75 (уш. с, 2H), 7.41 (с, 1H), 7.60 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=3.6$), 7.91 (с, 1H), 8.66 (д, 1H, $J=8.3$, 1H), 8.97

(с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 99.06, 110.47, 120.33, 121.75, 131.21, 147.47, 147.74, 148.70, 152.35. Найдено (%): С 56.91, Н 3.94, N 22.56. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): С 57.14, Н 3.73, N 22.21.

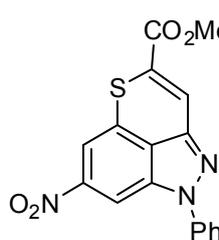
5-Амино-7-нитрохинолин-N-оксид (25b):

Выход 75% (реакция с 1,3-циклогександионом), 30% (реакция с 1,1,1-трифторпентан-2,4-дионом). Т.пл. 270-272°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 6.98 (уш. с, 2H), 7.48-7.55 (м, 2H), 8.15 (д, 1H, $J=8.8$), 8.36 (с, 1H), 8.63 (д, 1H, $J=5.8$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 100.25, 101.3, 119.88, 121.96, 122.29, 136.58, 141.65, 148.45, 148.94. Найдено (%): С 52.61, Н 3.33, N 20.48. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено (%): С 52.69, Н 3.44, N 20.48.

К разделу 1.2.**Получение тиопираноиндазолов 27a,b (общая методика):**

К раствору 3-формилиндазола **8a** или **8b** (2 ммоль) и $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (0.18 мл, 2 ммоль) в N-MP (7 мл) добавляли K_2CO_3 (0.55 г, 4 ммоль) и перемешивали 8 ч при 60 °С. Реакционную смесь охладили, вылили в воду и подкислили до pH 2. Осадок отфильтровали, промыли ацетоном и перекристаллизовали из CHCl_3 .

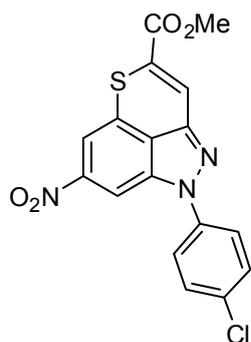
Метилловый эфир 7-нитро-1-фенил-1H-тиопирано[4,3,2-cd]индазол-4-карбоновой кислоты (27a):

Выход 60%. Т.пл. 230-231°C (CHCl_3).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.98 (с, 3H, CH_3); 7.45 (т, 1H, $J=7.2$, Ph); 7.62 (т, 2H, $J=7.2$, Ph); 7.70 (с, 1H); 7.75 (д, 2H, $J=7.2$, Ph); 7.95 (с, 1H); 8.15 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 53.5, 103.4, 109.0, 121.6, 124.1, 127.5, 127.9, 130.0, 132.3, 132.9, 137.5, 139.2, 143.6, 150.1, 163.0. Масс-спектр, m/z : 353 $[\text{M}]^+$, 307 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1720 (CO_2Me), 1540, 1340 (NO_2). Найдено (%): С, 57.11; Н, 3.39; S, 8.51. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): С, 57.78; Н, 3.14; S, 9.07.

Метилловый эфир 7-нитро-1-(4-хлорфенил)-1H-тиопирано[4,3,2-cd]индазол-4-карбоновой кислоты (27b):

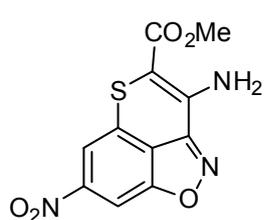
Выход 77%. Т.пл. >300°C (CHCl_3).



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.95 (с, 3H, CH_3); 7.55 (д, 2H, $J=8.8$); 7.60 (д, 3H, $J=8.8$); 7.95 (с, 1H); 8.09 (с, 1H). Масс-спектр, m/z : 387 $[\text{M}]^+$, 341 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1712 (CO_2Me), 1520, 1348 (NO_2). Найдено (%): C, 52.69; Cl, 9.05; H, 2.85; S, 8.18. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): C, 52.65; Cl, 9.14; H, 2.60; S, 8.27.

Метилловый эфир 3-амино-7-нитротioxхромено[4,5-*cd*]изоксазол-4-карбоновой кислоты (28):

К раствору 4,6-динитро-3-цианобензо[*d*]изоксазола **6** (0.47 г, 2 ммоль) в 5 мл N-MP добавили 0.56 г (4 ммоль) K_2CO_3 и 0.18 мл (2 ммоль) $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 20°C , вылили в воду со льдом (50 мл), подкислили конц. HCl до pH 3, выпавший осадок отфильтровали, промыли 30 мл ацетона и высушили на воздухе.

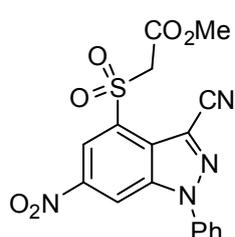


Выход 0.25 г (42%). Т.пл. $249-251^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 3.86 (с, 3H, Me); 7.97 (с, 2H, NH_2); 8.23 (с, 1H, H(5)); 8.29 (с, 1H, H(7)). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 52.6, 94.9, 100.3, 112.1, 131.5, 139.4, 150.8, 157.2, 161.5, 165.5. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3484, 3360, 3096, 2964, 1696, 1640, 1596, 1548, 1536, 1496, 1440, 1428, 1368, 1348, 1264, 1136, 1092, 1028, 988, 948, 904, 884, 856, 800, 764, 744. Масс-спектр, m/z : 293 $[\text{M}^+]$. Найдено (%): C, 44.60; H, 2.43; N, 13.96. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено (%): C, 45.05; H, 2.41; N, 14.33.

Метилловый эфир 2-[(6-нитро-1-фенил-3-циано-1*H*-индазол-4-ил)сульфонил]уксусной кислоты (29):

К раствору соединения **11ae** (0.4 г, 1.1 ммоль) в 8 мл CF_3COOH при 20°C добавили 1 мл 35%-ного водного раствора H_2O_2 и перемешивали 1 ч.



Реакционную смесь вылили в воду, отфильтровали осадок, промыли водой, EtOH и высушили в вакууме.

Выход 0.4 г (92%). Т.пл. $185-187^\circ\text{C}$.

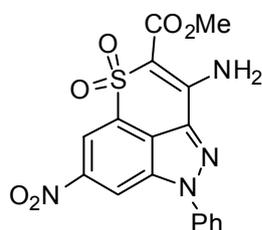
Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 3.67 (с, 3H, OCH_3); 4.98 (с, 2H, CH_2); 7.60-7.90 (м, 5H, Ph); 8.70 (с, 1H, H(5)); 8.90 (с, 1H, H(7)). Спектр ЯМР

^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 113.1, 115.5, 120.3, 123.0, 125.3, 130.9, 131.0, 132.8, 137.8, 140.1, 146.9, 163.5. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1724 (CO_2Me), 1540, 1340 (NO_2), 1168 (SO_2). Масс-спектр, m/z : 400 $[\text{M}]^+$.

Метилловый эфир 3-амино-7-нитро-5,5-диоксо-1-фенил-1,5-дигидро-5 λ 6-тиопирано[4,3,2-*cd*]индазол-4-карбоновой кислоты (30):

К раствору соединения **29** (0.6 г, 1.5 ммоль) в 8 мл N-МР добавили 0.21 г (1.5 ммоль) K_2CO_3 и перемешивали 8 ч при 80 °С. После охлаждения реакционную смесь вылили в воду, подкислили до pH 4, отфильтровали осадок, тщательно промыли CHCl_3 и высушили на воздухе.

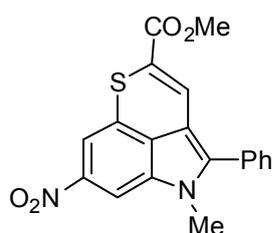
Выход 0.33 г (55%). Т.пл. >300°С.



Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.90 (с, 3H, OCH_3); 7.60-7.80 (м, 3H, Ph); 8.00 (д, 2H, $J=7.3$, Ph); 8.51 (с, 1H, H(5)); 8.90 (с, 1H, H(7)); 9.00 (уш. с, 2H, NH_2). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1668 (CO_2Me), 1548, 1336 (NO_2), 1260 (SO_2). Масс-спектр, m/z : 400 $[\text{M}]^+$, 354 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$. Найдено (%): C, 51.29; H, 2.74; S, 8.04. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$. Вычислено (%): C, 51.00; H, 3.02; S, 8.01.

Метилловый эфир 5-метил-7-нитро-4-фенил-5H-тиопирано[4,3,2-*cd*]индол-2-карбоновой кислоты (31):

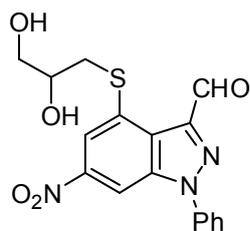
Смесь альдегида **16a** (0.395 г, 1.2 ммоль), $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (0.17 мл, 1.8 ммоль), K_2CO_3 (0.5 г, 3.6 ммоль) и 10 мл N-МР перемешивали 24 ч при 60°С в атмосфере аргона. Реакционную смесь вылили в воду и подкислили до pH 2. Осадок отфильтровали, высушили и хроматографировали на колонке (SiO_2 , элюент CHCl_3).



Выход 0.25 г (56%). Т.пл. 205-211°С.
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.65, 3.70 (оба с, по 3H, Me); 7.20 (с, 1H, CH); 7.40 (с, 1H, H(5)); 7.50-7.70 (м, 5H, Ph); 8.00 (с, 1H, H(7)). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1676, 1568, 1476, 1332, 1308, 1220, 1188, 1080, 1004, 836, 744, 716, 676, 1348, 1264, 1136, 1092, 1028, 988, 948, 904, 884, 856, 800, 764, 744. Найдено (%): C, 62.16; H, 4.49; N, 7.95. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): C, 61.94; H, 4.38; N, 7.60.

4-(2,3-Дигидроксипропилтио)-6-нитро-1-фенил-1*H*-индазол-3-карбальдегид (32a).

Смесь соединения **8a** (0.312 г, 1 ммоль), 1-тиоглицерина (0.09 мл, 1.1 ммоль), K_2CO_3 (0.14 г, 1 ммоль) и 4 мл N-МР перемешивали 24 ч при 20°C. Реакционную смесь вылили в воду, подкислили до pH 2. Образовавшееся масло отделили и высушили.



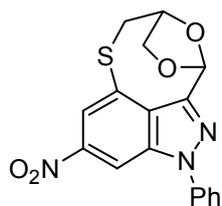
Выход 0.24 г (62%) соединения **32a**, которое использовали без дополнительной очистки.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.10, 3.40 (оба м, по 2H); 3.80 (м, 1H, CH); 4.50, 5.00 (оба уш. с, по 1H, OH); 7.50-7.90 (м, 5H, Ph); 8.07 (с, 1H, H(5)); 8.21 (с, 1H, H(7)); 10.51 (с, 1H, CHO).

Получение соединений 33a-с (общая методика):

Раствор соответствующего сульфида **32a** или **18c,d** (1 ммоль) и TsOH (50 мг) в 35 мл толуола кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 14 ч. Растворитель упарили, остаток промыли водой, высушили на воздухе и перекристаллизовали из смеси EtOH-бензол (1:3).

10-Нитро-13-фенил-3,16-диокса-7-тиа-13,14-дiazатетрацикло[6.6.1.12,5.0]гексадека-1(14),8(15),9,11-тетраен (33a):

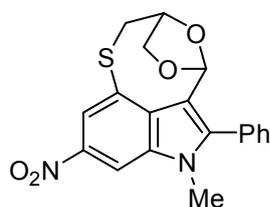


Выход 53%. Т.пл. 175-177°C (EtOH-бензол, 1:3).

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.20 (с, 2H, CH_2); 4.05 (м, 1H); 4.52 (д, 1H, $J=8.6$); 4.81 (м, 1H); 6.32 (с, 1H); 7.50-7.80 (м, 5H, Ph); 8.13 (с, 1H, H(5)); 8.39 (с, 1H, H(7)).

13-Метил-10-нитро-14-фенил-3,16-диокса-7-тиа-13-азатетрацикло[6.6.1.12,5.0]гексадека-1(14),8(15),9,11-тетраен (33b):

Выход 50%. Т.пл. 250-252°C.

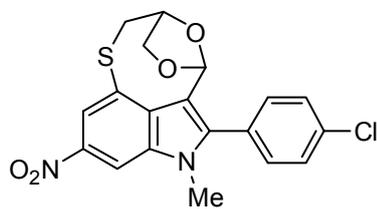


Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.10 (м, 2H, CH_2); 3.70 (с, 3H, Me); 3.90 (м, 1H); 4.45 (д, 1H, $J=9.8$); 4.60 (уш. с, 1H); 5.80 (с, 1H); 7.45-7.70 (м, 5H, Ph); 8.15 (с, 1H, H(5)); 8.55 (с, 1H, H(7)). Найдено (%): C, 62.22; H, 4.70; N, 7.89. $C_{19}H_{16}N_2O_4S$.

Вычислено (%): C, 61.94; H, 4.38; N, 7.60.

13-Метил-10-нитро-14-(4-хлорфенил)-3,16-диокса-7-тиа-13-азатетрацикло[6.6.1.12,5.0]гексадека-1(14),8(15),9,11-тетраен (33с):

Выход 47%. Т.пл. 252-256°C.



Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.10 (м, 2H, CH_2); 3.70 (с, 3H, Me); 3.90 (м, 1H); 4.40 (д, 1H, $J=9.7$); 4.60 (уш. с, 1H); 5.80 (с, 1H); 7.55, 7.70 (оба д, 4H, 4- ClC_6H_4 , $J=9.6$); 8.15 (с, 1H, H(5)); 8.50 (с, 1H, H(7)). Найдено (%): С, 56.37;

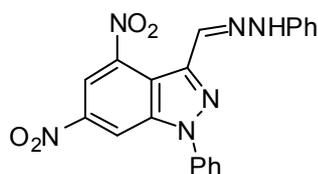
Н, 3.52; N, 7.19. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): С, 56.65; Н, 3.75; N, 6.95.

Получение *N*-фенилгидразонов 3-формилиндазолов 34а,б (общая методика):

К суспензии соединения **8а** или **8б** (6.4 ммоль) в 30 мл EtOH добавили $\text{PhNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (0.93 г, 6.4 ммоль) и кипятили 3 ч. Реакционную смесь охладили, осадок отфильтровали, промыли EtOH и высушили при 80°C.

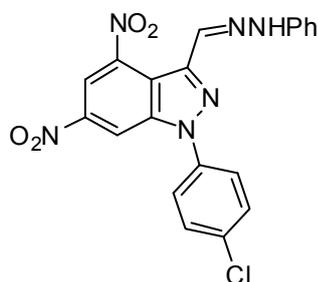
***N*-Фенилгидразон 4,6-динитро-1-фенил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (34а):**

Выход 74%. Т.пл. 260-261°C.



Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 6.80 (т, 1H, $J=7.3$, Ph); 7.00 (д, 2H, $J=7.3$, Ph); 7.20 (т, 2H, $J=7.3$, Ph); 7.60 (т, 1H, $J=7.9$, Ph); 7.70 (т, 2H, $J=7.8$, Ph); 7.85 (д, 2H, $J=7.9$, Ph); 8.20 (с, 1H, CH=N); 8.55 (с, 1H); 8.75 (с, 1H); 10.60 (с, 1H, NH).

***N*-Фенилгидразон 4,6-динитро-1-(4-хлорфенил)-1*H*-индазол-3-карбальдегида (34б):**



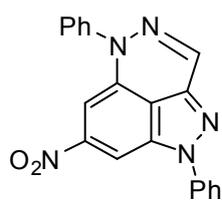
Выход 61%. Т.пл. 267-269°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 6.88 (м, 1H, Ph); 7.10-7.35 (м, 4H, Ph); 7.64 (с, 1H, CH=N); 7.78 (д, 2H, $J=8.0$); 8.05 (д, 2H, $J=8.0$); 8.75 (с, 1H); 8.90 (с, 1H); 11.75 (с, 1H, NH).

Получение пиразолоциннолинов 35а,б (общая методика):

К раствору соединения **34а** или **34б** (1.5 ммоль) в 10 мл *N*-MP добавили K_2CO_3 (0.21 г, 1.5 ммоль) и перемешивали 8 ч при 90°C. Реакционную смесь охладили, вылили в воду, отфильтровали осадок, промыли ацетоном и высушили на воздухе.

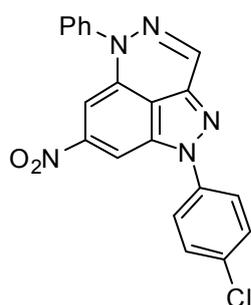
7-Нитро-1,5-дифенил-1,5-дигидропиразоло[3,4,5-*de*]циннолин (35а):



Выход 47%. Т.пл. 257-259°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7.12 (с, 1H); 7.40-7.55 (м, 2H, Ph); 7.55-7.65 (м, 6H, Ph); 7.80 (д, 2H, $J=7.2$, Ph); 7.92 (с, 1H); 8.09 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$). Масс-спектр, m/z : 355 $[\text{M}]^+$, 309 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1596 ($\text{C}=\text{N}$), 1544, 1340 (NO_2). Найдено (%): С, 66.91; Н, 3.95. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 67.60; Н, 3.69.

1-(4-Хлорфенил)-7-нитро-5-фенил-1,5-дигидропиразоло[3,4,5-*de*]циннолин (35b):



Выход 52%. Т.пл. 264-265°C.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 6.95 (с, 1H); 7.50 (м, 1H, Ph); 7.60 (м, 6H, Ph); 8.90 (м, 3H, Ph); 8.22 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$). Масс-спектр, m/z : 389 $[\text{M}]^+$, 343 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1596 ($\text{C}=\text{N}$), 1532, 1340 (NO_2). Найдено (%): С, 61.19; Cl, 9.50; Н, 3.32. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 61.63; Cl, 9.10; Н, 3.10.

Получение 2-арил-1,2,3-триазолов 36а-г (общая методика):

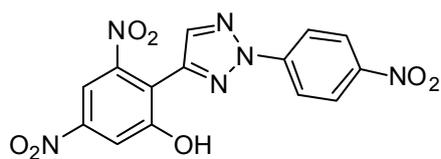
Эквимольные количества (10 ммоль) гидразона **5c,f-h** или **11p-r** и K_2CO_3 в 50 мл N-МР перемешивали 10 ч при 80°C (для динитросоединений) или 100°C (для моонитросоединений) до полной конверсии исходного гидразона (ТСХ). Смесь охладили до 20°C, вылили в воду, подкислили конц. HCl до pH 2, осадок отфильтровали и продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии ($\text{SiO}_2/\text{CHCl}_3$).

4-(2-Гидрокси-4,6-динитрофенил)-2-фенил-1,2,3-триазол (36а):



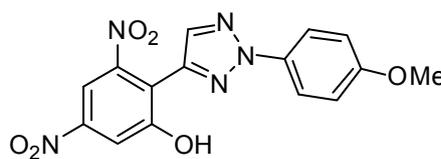
Выход 60%. Т.пл. 193-195°C.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 7.45 (т, 1H, $J=7.2$, Ph); 7.60 (т, 2H, $J=7.8$, Ph); 7.95 (д, 2H, $J=7.8$, Ph); 8.05 (с, 1H, H(5')); 8.23 (с, 1H, H(3')); 8.56 (с, 1H, H(5)); 12.01 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 109.4, 113.4, 115.4, 118.5, 128.5, 130.0, 137.7, 138.7, 139.24, 147.7, 149.9, 157.3. Спектр ЯМР ^{14}N (Me_2CO , δ , м.д.): -10.90, -15.59. Масс-спектр, m/z : 327 $[\text{M}]^+$. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3120 (OH); 1600 ($\text{C}=\text{N}$); 1550, 1360 (NO_2). Найдено (%): С, 51.01; Н, 2.99. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 51.38; Н, 2.77.

4-(2-Гидрокси-4,6-динитрофенил)-2-(4-нитрофенил)-1,2,3-триазол (36b):

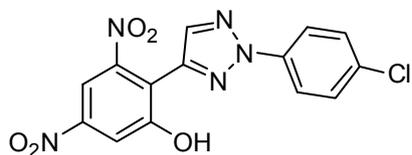
Выход 72%. Т.пл. 124-125°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.71 (с, 1H, H(5')); 7.85 (с, 1H, H(3')); 8.20, 8.44 (оба д, по 2H, $J=8.8$); 8.62 (с, 1H, H(5)). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 109.1, 113.5, 119.0, 119.6, 125.4, 138.8, 141.0, 142.8, 146.4, 150.0, 157.7. Масс-спектр, m/z : 372 [M^+]. Найдено (%): С, 45.36; Н, 2.30. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_7$. Вычислено (%): С, 45.17; Н, 2.17.

4-(2-Гидрокси-4,6-динитрофенил)-2-(4-метоксифенил)-1,2,3-триазол (36c):

Выход 46%. Т.пл. 210-212°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.95 (с, 3H, OMe); 4.53 (уш. с, 1H, OH); 7.11, 7.87 (оба д, по 2H, $J=8.2$); 7.95 (с, 1H, H(5')); 8.02 (с, 1H, H(3')); 8.47 (с, 1H, H(5)). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 55.4, 107.9, 113.3, 114.5, 115.7, 119.9, 132.6, 136.9, 138.8, 147.2, 149.8, 158.6, 159.0. Масс-спектр, m/z : 357 [M^+]. Найдено (%): С, 50.30; Н, 3.12; N, 19.99. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено (%): С, 50.43; Н, 3.10; N, 19.60.

4-(2-Гидрокси-4,6-динитрофенил)-2-(4-хлорфенил)-1,2,3-триазол (36d):

Выход 30%. Т.пл. 215-216°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.60, 8.01 (оба д, по 2H, $J=8.8$); 8.07 (с, 1H, H(5')); 8.12 (с, 1H, H(3')); 8.39 (с, 1H, H(5)); 12.02 (уш. с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 105.5, 109.1, 113.3, 115.4, 120.0, 129.5, 132.8, 135.9, 137.6, 147.4, 149.8, 157.4, 159.1. Масс-спектр, m/z : 361 [M^+]. Найдено (%): С, 46.46; Н, 2.36; Cl, 10.38. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 46.49; Н, 2.23; Cl, 9.80.

4-(2-Гидрокси-4-нитро-6-(фенилтио)фенил)-2-фенил-1,2,3-триазол (36e):

Выход 37%. Т.пл. 180-181°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.22 (уш. с, 1H, Ph); 7.35-7.65 (м, 9H, Ph); 8.10, 8.25 (оба с, по 1H, H(5') и H(3')); 11.03 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 106.8, 112.8, 118.2, 121.2, 127.3, 129.1, 129.2, 129.7, 132.1, 134.1, 137.1, 139.1, 141.9, 142.0, 147.6, 156.8. Масс-

спектр, m/z : 390 $[M]^+$. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3080 (OH); 1590 (C=N); 1520, 1340 (NO₂).
Найдено (%): C, 61.52; H, 3.84; S, 8.20. C₂₀H₁₄N₄O₃S. Вычислено (%): C, 61.53; H, 3.61; S, 8.21.

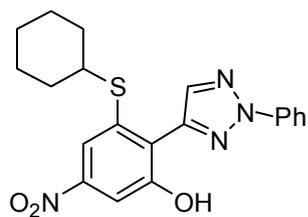
4-(2-Бензилтио-6-гидрокси-4-нитрофенил)-2-фенил-1,2,3-триазол (36f):



Выход 57%. Т.пл. 154-155°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 4.25 (с, 2H, CH₂); 7.11-7.39 (м, 6H, Ph); 7.49-7.62 (м, 4H, Ph); 7.74 (с, 1H, H(5')); 8.05 (с, 1H, H(3')); 8.13 (с, 1H, H(5)); 10.85 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 37.3, 106.8, 111.4, 118.1, 121.6, 127.1, 127.3, 128.2, 128.8, 129.2, 135.7, 136.9, 139.1, 141.1, 142.0, 147.8, 156.6. Найдено (%): C, 62.20; H, 4.17; S, 7.90. C₂₁H₁₆N₄O₃S. Вычислено (%): C, 62.36; H, 3.99; S, 7.93.

4-(2-Гидрокси-4-нитро-6-(циклогексилтио)фенил)-2-фенил-1,2,3-триазол (36g):



Выход 50%. Т.пл. 130-132°C.

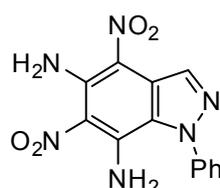
Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.18-1.40 (м, 5H, cyclo-C₆H₁₁); 1.62 (м, 1H, cyclo-C₆H₁₁); 1.69, 2.03 (оба м, по 2H, cyclo-C₆H₁₁); 3.31 (м, 1H, CHS); 7.44 (т, 1H, J=7.3, Ph); 7.55 (т, 2H, J=7.4, Ph); 7.64, 7.70 (оба с, по 1H, Ph); 8.03 (с, 1H, H(5')); 8.06 (с, 1H, H(3')); 8.11 (с, 1H, H(5)); 10.75 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 25.6, 25.7, 32.7, 45.6, 107.4, 113.3, 118.5, 123.7, 127.6, 129.6, 137.2, 139.6, 140.2, 142.7, 148.3, 157.3. Найдено (%): C, 60.64; H, 5.14; S, 8.05. C₂₀H₂₀N₄O₃S. Вычислено (%): C, 60.59; H, 5.08; S, 8.09.

К разделу 1.3.

4,6-Динитро-1-фенилиндазол **37a** [43], 4,6-динитро-2-фенилиндазол **37b** [107] и 4,6-динитро-2-фенилбензо[b]фуран **37c** [194] получены в соответствии с ранее описанными методиками.

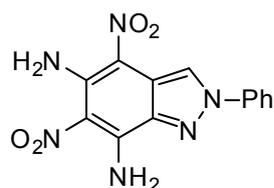
Получение динитродиаминов 38а-с (общая методика):

К суспензии соответствующего динитросоединения **37** (0.57 г, 2 ммоль) и $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.18 г, 17.2 ммоль) в 30 мл EtOH добавили по каплям при 20°C раствор KOH (2.9 г, 51.8 ммоль) в 20 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали 3-5 ч (ТСХ), вылили в воду (300мл), подкислили HCl до pH 5, осадок отфильтровали и сушили на воздухе.

5,7-Диамино-4,6-динитро-1-фенил-1H-индазол (38а):

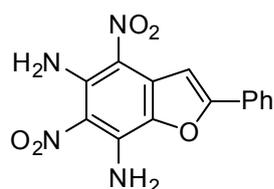
Выход 87%. Т.пл. 318-320°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.55 (уш. с, 2H, NH_2); 7.65 (м, 5H, Ph); 8.57 (с, 1H, H-3); 9.5 (уш. с, 2H, NH_2). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1288, 1600, 3284, 3432. Масс-спектр, m/z : 314 [M^+]. Найдено (%): C 50.09; H 3.45; N 26.51. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено (%): C 49.69; H 3.21; N 26.74.

5,7-Диамино-4,6-динитро-2-фенил-2H-индазол (38b):

Выход 98% (моногидрат). Т.пл. 276-278°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.47 (т, $J=7.6$, 1H, *p*-Ph); 7.6 (т, $J=7.8$, 2H, *m*-Ph); 8.15 (д, $J=7.8$, 2H, *o*-Ph); 9.0 (с, 1H, H-3); 9.55 (уш. с, 2H, NH_2); 9.8, 10.85 (оба уш. с., 2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 110.3 (C-5), 116.8 (C-7), 117.0 (C-3a), 119.9 (C-*o*-Ph), 123.4 (C-3), 128.2 (C-*n*-Ph), 129.6 (C-*m*-Ph), 135.2 (C-4), 138.9 (C-*u*-Ph), 147.8 (C-6), 148.1 (C-7a). Спектр ЯМР ^{14}N (DMSO- d_6 , δ , м.д.): -12.74, -19.27 (NO_2). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1252, 1284, 1624, 3176, 3356. Масс-спектр, m/z : = 314 [M^+]. Найдено (%): C 46.50; H 3.49; N 25.10. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено(%): C 46.99; H 3.64; N 25.29.

5,7-Диамино-4,6-динитро-2-фенилбензо[b]фуран (38с):

Выход 91% (дигидрат). Т.пл. 273-275°C.

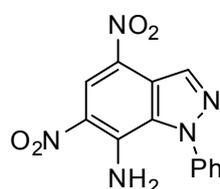
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.5 (м, 3H, Ph); 7.8 (с, 1H, H-3.); 8.2 (м, 2H, Ph); 9.1 (с, 2H NH_2); 9.95 (с, 2H, NH_2). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1280, 1576, 1624; 3292, 3444. Найдено (%): C 48.31; H 3.98; N 16.20. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено (%): C 48.00; H 4.03; N 15.99.

Соединения **37d,f,g** [35] и **37e** [65] получены по описанным ранее методикам.

Получение соединений **39a-f** (общая методика):

К раствору 1.5 ммоль динитропроизводных **37a,c** или сульфонильных производных **37d-g** и 0.6 г (3 ммоль) ТМНІ [60] в 20 мл DMSO добавили 0.34 г (3 ммоль) *t*-BuOK. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, вылили в воду (100 мл), подкислили HCl до pH=4. Осадок отфильтровали, в случае соединения **4** промыли горячим EtOH и сушили на воздухе. В случае соединения **5** хроматографировали на колонке (SiO₂/толуол).

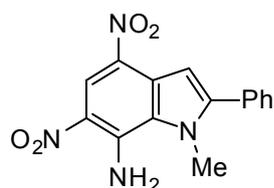
7-Амино-4,6-динитро-1-фенил-1*H*-индазол (**39a**):



Выход 84%. Т.пл. 213-215°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 7.50 (с, 2H, NH₂), 7.65-7.75 (м, 5H, Ph), 8.71 (с 1H, CH), 8.88 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 113.29, 113.72, 119.57, 119.72, 123.47, 127.61, 128.55, 129.84, 130.14, 134.21, 138.13, 138.67. Найдено (%): C, 52.37; H, 3.18; N, 23.23. C₁₃H₉N₅O₄. Вычислено (%): C, 52.18; H, 3.03; N, 23.40.

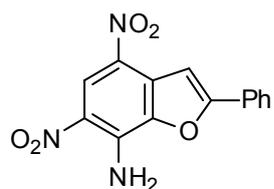
7-Амино-1-метил-4,6-динитро-2-фенил-1*H*-индол (**39b**):



Выход 88%. Т. пл >300°C (лит. [46] >300°C).

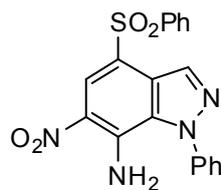
Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 4.03 (с, 3H, Me), 7.13 (с 1H, CH), 7.51-7.68 (м, 5H, Ph), 8.21 (с, 2H, NH₂), 8.79 (с, 1H, CH). ИК-спектр, ν/cm⁻¹: 3500, 3348, 1576, 1496, 1452, 1320, 1244, 1044, 964, 772, 728, 700. Найдено (%): C, 57.37; H, 3.98; N, 17.73. C₁₅H₁₂N₄O₄ Вычислено (%): C, 57.69; H, 3.87; N, 17.94.

7-Амино-4,6-динитро-2-фенилбензо[*b*]фуран (**39c**):



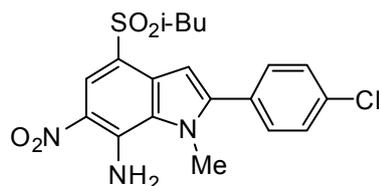
Выход 45%. Т.пл. > 280°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 7.56 (м, 3H, Ph), 7.85 (с, 1H, CH), 8.21 (д, 2H, J=7.1), 8.59 (уш. с., 2H, NH₂), 8.83 (с, 1H, CH). Найдено (%): C 56.63; H 3.46; N 13.40. C₁₄H₁₂N₄O₆. Вычислено (%): C 56.19; H 3.05; N 14.04.

7-Амино-6-нитро-1-фенил-4-(фенилсульфонил)-1H-индазол (39d):

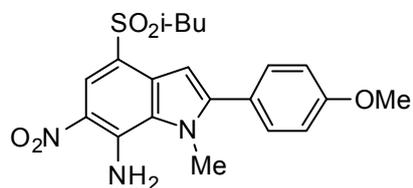
Выход 97%. Т. пл. 280-285°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.21 (с, 2H, NH_2), 7.64-7.72 (м, 8H, Ph, PhSO_2), 8.12 (д, 2H, Ph, $^3J=7.4$) 8.52 (с 1H, CH), 8.54 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 117.38, 118.62, 121.75, 122.51, 123.44, 126.12, 127.63, 128.39, 129.73, 129.83, 130.00, 133.44, 133.55, 137.67, 138.28, 140,79. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3440, 3328, 1616, 1572, 1520, 1496, 1460, 1448, 1404, 1380, 1324, 1300, 1264, 1204, 1156, 1084, 1072, 936, 876, 772, 744, 720, 696, 688. Масс-спектр, m/z : 394 $[\text{M}]^+$. Найдено (%): C, 57.57; H, 3.88; N, 14.33. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ Вычислено (%): C, 57.86; H, 3.58; N, 14.21.

4-(Изобутилсульфонил)-1-метил-6-нитро-2-(4-хлорфенил)--1H-индол-7-амин (39e):

Выход 96%. Т.пл. 218-222°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.96 (д, 6H, 2CH_3 , $J=6.7$), 2.05 (м, 1H, CH), 3.21 (д, 2H, CH_2 , $J=5.9$), 4.04 (с, 3H, NMe), 6.88 (с, 1H, CH), 7.65(с, 4H, Ph), 8.07 (с, 2H, NH_2), 8.29 (с, 1H, CH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3480, 3348, 1600, 1560, 1472, 1448, 1352, 1296, 1268, 1248, 1152, 1120, 1092, 936, 876, 836, 796, 608. Найдено (%): C, 54.25; H, 4.63; N, 10.11. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ Вычислено (%): C, 54.09; H, 4.78; N, 9.96.

4-(Изобутилсульфонил)-1-метил-2-(4-метоксифенил)-6-нитро-1H-индол-7-амин (39f):

Выход 94%. Т.пл. 160-165°C (EtOH).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.97 (д, 6H, 2CH_3 , $J=6.6$), 2.06 (м, 1H, CH), 3.20 (д, 2H, CH_2 , $J=6.4$), 3.84 (с, 3H, OMe), 4.03 (с, 3H, NMe), 6.78 (с, 1H, CH), 7.14 (д, 2H, Ph, $J=8.3$), 7.56 (д, 2H, Ph, $J=8.3$), 8.00 (с, 2H, NH_2), 8.29 (с, 1H, CH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3352, 3488, 2960, 1608, 1440, 1272, 1248, 1176. Масс-спектр, m/z : 417 $[\text{M}]^+$.

Получение соединений 40a,b (общая методика):

К раствору соединения **5a** или **6** (2 ммоль) в 15 мл раствора NH₃ в MeOH (7 моль/л) при -10°C мелкими порциями прибавляли 1.15 г (3 ммоль) AgPy₂MnO₄ [76]. Смесь выдержали 0.5-4 ч (ТСХ), затем вылили в воду, подкислили HCl до pH 4. Экстрагировали этилацетатом (3 по 50 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали растворитель. Остаток хроматографировали на колонке (SiO₂/CHCl₃).

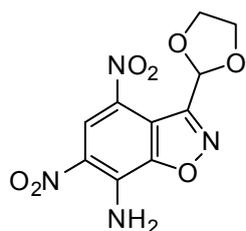
7-Амино-4,6-динитробензо[*d*]изоксазол-3-карбонитрил (**40a**):



Выход 0.46 г (92%). Т.пл. 239-242°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.90 (с, 1 H, H(5)), 9.43 (с, 2 H, NH₂). ИК-спектр, ν/cm⁻¹: 3452 (NH₂), 3324 (NH₂), 1536 (NO₂), 1328 (NO₂). Масс-спектр, *m/z*: 249 [M]⁺. Найдено (%): С, 38.34; Н, 1.40; N, 27.52. С₈H₃N₅O₅. Вычислено (%): С, 38.57; Н, 1.21; N, 28.11.

3-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4,6-динитробензо[*d*]изоксазол-7-амин (**40b**):



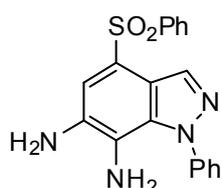
Выход 0.47 г (79%). Т.пл. 178-181°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 4.00-4.07 (м, 4 H, CH₂), 6.76 (с, 1 H, CH), 8.78 (с, 1 H, H(5)), 9.13 (с, 2 H, NH₂). ИК-спектр, ν/cm⁻¹: 3356 (NH₂), 1592 (NO₂), 1336 (NO₂). Масс-спектр, *m/z*: 295 [M]⁺. Найдено (%): С, 39.97; Н, 2.40; N, 18.52. С₁₀H₈N₄O₇. Вычислено (%): С, 40.55; Н, 2.72; N, 18.92.

Получение соединений **41a-c** (общая методика):

К суспензии 7.5 ммоль амина **39d-f** и 4.5 г активированного угля в 100 мл MeOH добавили 0.45 г (1.7 ммоль) FeCl₃*6H₂O и 4.5 мл (90 ммоль) N₂H₄*H₂O и кипятили 48 ч (ТСХ). Реакционную смесь отфильтровали от угля горячей, фильтрат охладили, выпавший осадок отфильтровали. Затем фильтрат упарили до объема 30 мл, остаток охладили, при этом выпало дополнительное количество продукта.

6-Амино-1-фенил-4-(фенилсульфонил)-1*H*-индазол-7-иламин (**41a**):

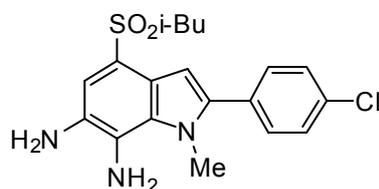


Выход 73%. Т.пл. 233-235°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 4.55 (с, 2H, NH₂), 5.12 (с, 2H, NH₂) 7.41-7.66 (м, 8H Ph, 1H, CH), 7.97 (д, 2H, Ph, J=8.6) 8.32 (с, 1H, CH). ИК-спектр, ν/cm⁻¹: 3456, 3376, 3340, 3296, 1656, 1624, 1596, 1564, 1528, 1496, 1448, 1412, 1372, 1332, 1292, 1272, 1228, 1148, 1080, 1012, 1000, 936, 904,

760, 732, 688, 620. Масс-спектр, m/z : 364 $[M]^+$. Найдено (%): С, 62.39; Н, 4.50; N, 15.30. $C_{19}H_{16}N_4O_2S$. Вычислено (%): С, 62.62; Н, 4.43; N, 15.37.

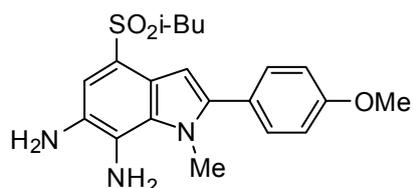
4-(Изобутилсульфонил)-1-метил-2-(4-хлорфенил)-1*H*-индол-6,7-диамин (41b):



Выход 60%. Т.пл. 210-215°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.91 (д, 6H, $2CH_3$, $J=6.7$), 1.96 (м, 1H, CH), 3.01 (д, 2H, CH_2 , $J=6.3$), 3.88 (с, 3H, NMe), 4.68 (с, 2H, NH_2), 5.09 (с, 2H, NH_2), 6.65 (с, 1H, CH), 7.12 (с, 1H, CH), 7.55 (с, 4H, Ph). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3376, 1624, 1504, 1480, 1388, 1372, 1316, 1292, 1128, 1092, 1012, 892, 832, 796, 776, 620. Масс-спектр, m/z : 391 $[M]^+$. Найдено (%): С, 58.36; Н, 5.64; N, 10.60. $C_{19}H_{22}ClN_3O_2S$. Вычислено (%): С, 58.23; Н, 5.66; N, 10.72.

4-(Изобутилсульфонил)-1-метил-2-(4-метоксифенил)-1*H*-индол-6,7-диамин (41c):



Выход 48%. Т.пл. 137-140°C.

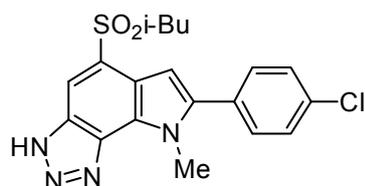
Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.91 (д, 6H, $2CH_3$, $J=6.7$), 1.95 (м, 1H, CH), 3.00 (д, 2H, CH_2 , $J=6.3$), 3.82 (с, 3H, OMe), 3.86 (с, 3H, NMe), 4.67 (с, 2H, NH_2), 5.06 (с, 2H, NH_2), 6.52 (с, 1H, CH), 7.07 (д, 2H, Ph, $J=8.7$), 7.09 (с, 1H, CH), 7.44 (д, 2H, Ph, $J=8.4$). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3400, 2960, 1608, 1504, 1460, 1392, 1288, 1248, 1128. Масс-спектр, m/z : 387 $[M]^+$. Найдено (%): С, 61.65; Н, 6.64; N, 10.99. $C_{20}H_{25}N_3S$. Вычислено (%): С, 61.99; Н, 6.50; N, 10.84.

Получение соединений 42а-с (общая методика):

К раствору 0.3 г (0.8 ммоль) соединения **41а-с** в 5 мл AcOH прилили раствор 0.07 г (1 ммоль) $NaNO_2$ в 2 мл H_2O . Смесь перемешивали в течение 2 ч при 20°C, затем вылили в воду (25 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили на воздухе.

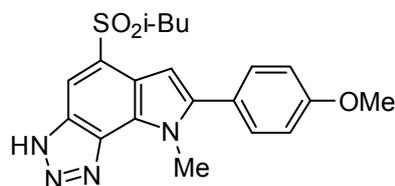
5-(Изобутилсульфонил)-8-метил-7-(4-хлорфенил)-1,8-дигидро[1,2,3]триазоло[4,5-*g*]индол (42а):

Выход 87%. Т.пл. 270-273°C.



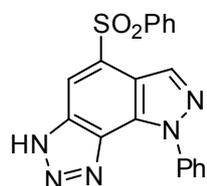
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.97 (д, 6H, 2CH_3 , $J=6.7$), 2.06 (м, 1H, CH), 3.33 (д, 2H, CH_2 , $J=6.2$), 4.31 (с, 3H, NMe), 7.09 (с, 1H, CH), 7.62 (д, 2H, Ph, $J=8.3$), 7.76 (д, 2H, Ph, $J=8.3$), 8.08 (с, 1H, CH), 16.41 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр, m/z : 402 $[\text{M}]^+$. Найдено (%): C, 56.39; H, 4.60; N, 13.75. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): C, 56.64; H, 4.75; N, 13.91.

5-(Изобутилсульфонил)-8-метил-7-(4-метоксифенил)-3,8-дигидро[1,2,3]триазоло[4,5-*g*]индол (42b):



Выход 58%. Т.пл. 185-195°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.95 (с, 6H, 2CH_3), 2.05 (м, 1H, CH), 3.33 (д, 2H, CH_2 , $J=12.3$), 3.83 (с, 3H, OMe), 4.26 (с, 3H, NMe), 6.97 (с, 1H, CH), 7.11 (с, 2H, Ph), 7.63 (с, 2H, Ph), 8.05 (с, 1H, CH), 16.77 (уш. с, 1H, NH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3232(NH), 2960, 1608, 1496, 1460, 1396, 1304, 1252, 1176, 1136. Масс-спектр, m/z : 398 $[\text{M}]^+$. Найдено (%): C, 60.42; H 5.41; N, 14.28. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): C, 60.28; H, 5.56; N, 14.06.

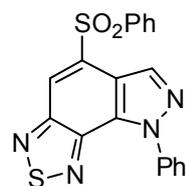
8-Фенил-5-(фенилсульфонил)-3,8-дигидро[1,2,3]триазоло[4,5-*g*]индазол (42c):



Выход 77%. Т.пл. 228-232°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.52 (уш. с., N-(3)H+ H_2O), 7.45-7.83 (м, 6H, Ph, PhSO_2), 8.05 (д., 2H, Ph, $J=8.1$), 8.20 (д., 2H, Ph, $J=8.8$), 8.49 (с 1H, CH), 8.73 (с, 1H, CH). Масс-спектр, m/z : 375 $[\text{M}]^+$. Найдено (%): C, 59.79; H, 3.73; N, 18.23. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): C, 60.79; H, 3.49; N, 18.66.

8-Фенил-5-(фенилсульфонил)-8*H*-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*g*]индазол (43):

Раствор 0.3г (0.8 ммоль) диамина **41a** в смеси 5мл SOCl_2 и 5 мл пиридина кипятили в течение 1 ч. Затем смесь охладили и вылили на лед (50г). Осадок отфильтровали и промыли ацетоном, фильтрат упарили.



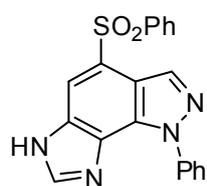
Выход 36%. Т.пл. 101-105°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.57-7.74 (м, 6H, Ph, PhSO_2), 7.85 (д., 2H, Ph, $J=7.7$), 8.27 (д., 2H, Ph, $J=7.7$) 8.55 (с 1H, CH), 8.73 (с, 1H, CH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1500, 1448, 1324, 1152, 1108, 1084, 968, 920, 876, 852, 764,

732, 692, 684. Масс-спектр, m/z : 392 $[M]^+$. Найдено (%): С, 57.95; Н, 3.29; N, 14.53. $C_{19}H_{12}N_4O_2S_2$. Вычислено (%): С, 58.15; Н, 3.08; N, 14.28.

Получение соединений 44а-с (общая методика):

Раствор 0.3 г (0.8 ммоль) диамина **41а** смеси 7мл соответствующей кислоты и 0.5 мл HCl (в случае имидазола **44с** реакцию проводили без добавления HCl) кипятили 2-8 ч (ТСХ). Затем реакционную смесь охладили, вылили в воду (25 мл). Выпавший осадок отфильтровали, высушили на воздухе

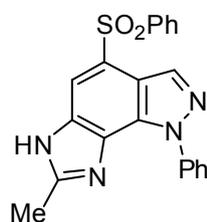
1-Фенил-4-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазол[4,5-*g*]индазол (44а):



Выход 74%. Т.пл. 239-242°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.71 (уш. с, N(6)H+H₂O), 7.26-7.42 (м, 6H, Ph), 8.01 (д., 2H, Ph, J=7.4), 8.12 (д., 2H, Ph, J=6.7), 8.25 (с 1H, CH), 8.48 (с, 1H, CH), 8.65 (с, 1H, CH). Масс-спектр, m/z : 374 $[M]^+$. Найдено (%): С, 64.08; Н, 4.03; N, 14.63; $C_{20}H_{14}N_4O_2S$. Вычислено (%): С, 64.16; Н, 3.77; N, 14.96.

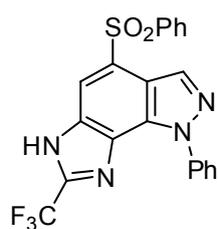
7-Метил-1-фенил-4-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*g*]индазол (44b):



Выход 78%. Т.пл. 268-270°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.50(с, 3H, Me) 7.41-7.64 (м, 6H, Ph, PhSO₂), 7.98 (д., 2H, Ph, J=7.6), 8.11 (д., 2H, Ph, J=8.7), 8.13 (с 1H, CH), 8.63 (с, 1H, CH), 13.22 (уш. с, N(6)H). Масс-спектр, m/z : 388 $[M]^+$. Найдено (%): С, 64.77; Н, 4.39; N, 14.37; $C_{21}H_{16}N_4O_2S$. Вычислено (%): С, 64.93; Н, 4.15; N, 14.42.

1-Фенил-4-(фенилсульфонил)-7-(трифторметил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*g*]индазол (44с):

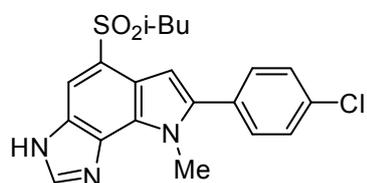


Выход 80%. Т.пл. 129-132°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.39-7.79 (м, 6H, Ph, PhSO₂), 7.99 (д., 2H, Ph, J= 8.3), 8.09 (д., 2H, Ph, J= 6.6), 8.17 (с 1H, CH), 8.75 (с, 1H, CH), 14.95 (уш., с, N(6)H). Масс-спектр, m/z : 442 $[M]^+$. Найдено (%): С, 56.87; Н, 3.12; N, 12.71; $C_{21}H_{13}F_3N_4O_2S$. Вычислено (%): С, 57.01; Н, 2.96; N, 12.66.

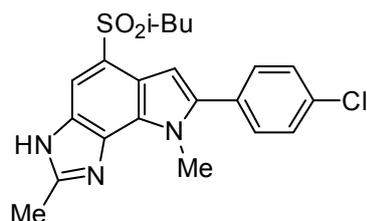
Получение соединений 44d-g (общая методика):

Раствор 0.7 ммоль диамина **41b** или **41c** в смеси 7мл соответствующей кислоты и 0.5 мл HCl (в случае индолов **44f,g** реакцию проводили без добавления HCl) кипятили 2-8 ч (ТСХ). Затем реакционную смесь охладили, вылили в воду (25 мл). Выпавший осадок отфильтровали, высушили на воздухе, в случае маслообразных продуктов экстрагировали этилацетатом (2 по 50 мл), сушили над Na₂SO₄, и упаривали растворитель.

5-(Изобутилсульфонил)-8-метил-7-(4-хлорфенил)-1,8-дигидроимидазо[4,5-g]индол (44d):

Выход 24%. Т.пл. 165-170°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.93 (д, 6H, 2CH₃, J=6.2), 2.04 (м, 1H, CH), 3.23 (д, 2H, CH₂, J=5.4), 4.31 (с, 3H, NMe), 6.97 (с, 1H, CH), 7.59 (д, 2H, Ph, J=7.6), 7.73 (д, 2H, Ph, J=7.5), 7.84 (с, 1H, CH), 8.46 (с, 1H, CH), 13.05 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр, m/z: 401 [M]⁺. Найдено (%): C, 59.96; H, 4.87; N, 10.63; C₂₀H₂₀ClN₃O₂S. Вычислено (%): C, 59.77; H, 5.02; N, 10.46.

5-(Изобутилсульфонил)-2,8-диметил-7-(4-хлорфенил)-1,8-дигидроимидазо[4,5-g]индол (44e):

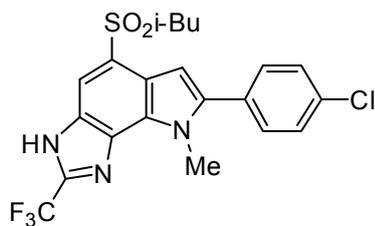
Выход 67%. Т.пл. 235-240°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.94 (д, 6H, 2CH₃, J=6.7), 2.02 (м, 1H, CH), 2.88 (с, 3H, CH₃), 3.30 (д, 2H, CH₂, J=6.4), 4.20 (с, 3H, NMe), 7.08 (с, 1H, CH), 7.63 (д, 2H, Ph, J=8.3), 7.74 (д, 2H, Ph, J=8.3), 7.89 (с, 1H, CH). Масс-спектр, m/z: 415 [M]⁺. Найдено (%): C, 60.77; H, 5.19; N, 10.37; C₂₁H₂₂ClN₃O₂S. Вычислено (%): C, 60.64; H, 5.33; N, 10.10.

5-(Изобутилсульфонил)-8-метил-2-(трифторметил)-7-(4-хлорфенил)-1,8-дигидроимидазо[4,5-g]индол (44f):

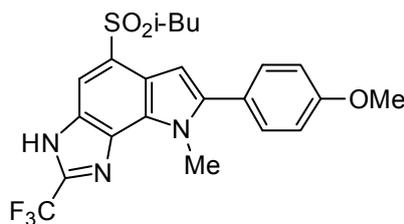
Выход 75%. Т.пл. 280-283°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.95 (д, 6H, 2CH₃, J=6.6), 2.02 (м, 1H, CH), 3.28 (д, 2H, CH₂, J=6.1), 4.28 (с, 3H, NMe), 7.05 (с, 1H, CH), 7.60 (д, 2H, Ph, J=8.2), 7.74



(д, 2H, Ph, $J=8.2$), 7.87 (с, 1H, CH), 14.63 (уш. с, 1H, NH).
 Масс-спектр, m/z : 469 $[M]^+$. Найдено (%): C, 53.87; H, 4.23; N, 8.71; $C_{21}H_{19}ClF_3N_3O_2S$. Вычислено (%): C, 53.68; H, 4.08; N, 8.94.

5-(Изобутилсульфонил)-8-метил-7-(4-метоксифенил)-2-(трифторметил)-3,8-дигидроимидазо[4,5-*g*]индол (44g):



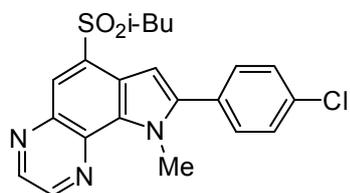
Выход 87 %. Т.пл. 225-230°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.95 (д, 6H, 2CH₃, $J=6.6$), 2.08 (м, 1H, CH), 3.27 (д, 2H, CH₂, $J=6.3$), 3.83 (с, 3H, OMe), 4.25 (с, 3H, NMe), 6.93 (с, 1H, CH), 7.11 (д, 2H, Ph, $J=8.4$), 7.62 (д, 2H, Ph, $J=8.4$), 7.85 (с, 1H, CH), 14.59 (уш. с, 1H, NH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3252 (NH), 1608, 1496, 1296, 1140. Масс-спектр, m/z : 465 $[M]^+$. Найдено (%): C, 56.92; H 4.60; N, 9.15. $C_{22}H_{22}F_3N_3O_3S$. Вычислено (%): C, 56.77; H, 4.76; N, 9.03.

Получение соединений 45a,d (общая методика):

К суспензии 0.3 г (0.7 ммоль) соединения **41a** или **41b** в 15 мл CH₃CN добавили 0.3 мл 40% раствора глиоксаля, смесь кипятили 3ч. Затем охладили, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили на воздухе.

6-(Изобутилсульфонил)-9-метил-8-(4-хлорфенил)-9H-пиролло[2,3-*f*]хиноксалин (45a):



Выход 35%. Т.пл. 172-175°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.99 (д, 6H, 2CH₃, $J=6.7$), 2.11 (м, 1H, CH), 3.41 (д, 2H, CH₂, $J=6.4$), 4.43 (с, 3H, NMe), 7.18 (с, 1H, CH), 7.65 (д, 2H, Ph, $J=8.3$), 7.77 (д, 2H, Ph, $J=8.3$), 8.19 (с, 1H, CH), 9.02 (с, 1H), 9.09 (с, 1H). Масс-спектр, m/z : 413 $[M]^+$. Найдено (%): C, 61.32; H, 4.59; N, 10.48. $C_{21}H_{20}ClN_3O_2S$. Вычислено (%): C, 60.94; H, 4.87; N, 10.15.

1-Фенил-4-(фенилсульфонил)-1H-пиразоло[3,4-*f*]хиноксалин (45d):

Выход 86%. Т.пл. 242-246°C.

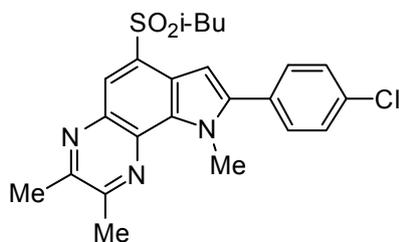


Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 7.43-7.85 (м, 8H, Ph, PhSO_2), 8.28 (д., 2H, Ph, $J=9.8$), 8.47 (с 1H, CH), 8.80 (с, 1H, CH), 8.87 (с, 1H, CH), 9.11 (с, 1H, CH). Масс-спектр, m/z : 386 $[\text{M}]^+$. Найдено (%): C, 65.32; H, 3.59; N, 14.48. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): C, 65.27; H, 3.65; N, 14.50.

Получение соединений 45b,c,e (общая методика):

К суспензии 0.3 г (0.7 ммоль) диамина **41a-c** в 5 мл EtOH добавили 0.17 мл (0.2 ммоль) диацетила, смесь кипятили 3ч. Затем раствор охладили. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе.

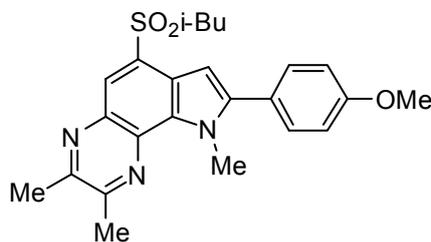
6-(Изобутилсульфонил)-2,3,9-триметил-8-(4-хлорфенил)-9H-пироло[2,3-f]хиноксалин (45b):



Выход 65%. Т.пл. 173-174°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 0.96 (д, 6H, 2 CH_3 , $J=6.7$), 2.05 (м, 1H, CH), 2.70 (с, 3H, CH_3), 2.75 (с, 3H, CH_3) 3.36 (д, 2H, CH_2 , $J=6.6$), 4.39 (с, 3H, NMe), 7.10 (с, 1H, CH), 7.62 (д, 2H, Ph, $J=8.3$), 7.74 (д, 2H, Ph, $J=8.3$), 8.05 (с, 1H, CH). Масс-спектр, m/z : 441 $[\text{M}]^+$. Найдено (%): C, 62.31; H, 5.45; N, 9.46. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): C, 62.50; H, 5.47; N, 9.51.

6-(Изобутилсульфонил)-8-(4-метоксифенил)-2,3,9-триметил-9H-пирроло[2,3-f]хиноксалин (45c):

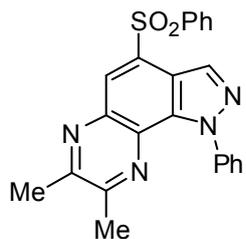


Выход 68 %. Т.пл. 195-200°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 0.96 (д, 6H, 2 CH_3 , $J=4.1$), 2.07 (м, 1H, CH), 2.70 (с, 3H, CH_3), 2.75 (с, 3H, CH_3), 3.32 (д, 2H, CH_2 , $J=6.6$), 3.84 (с, 3H, OMe), 4.38 (с, 3H, NMe), 6.99 (с, 1H, CH), 7.12 (д, 2H, Ph, $J=6.3$), 7.61 (д, 2H, Ph, $J=6.4$), 8.05 (с, 1H, CH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3736, 2960, 1608, 1492, 1304, 1252, 1136. Масс-спектр, m/z : 437 $[\text{M}]^+$. Найдено (%): C, 66.04; H 6.03; N, 9.43. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): C, 65.88; H, 6.22; N, 9.60.

7,8-Диметил-1-фенил-4-(фенилсульфонил)-1H-пиразоло[3,4-f]хиноксалин (45e):

Выход 73%. Т.пл. 191-195°C.

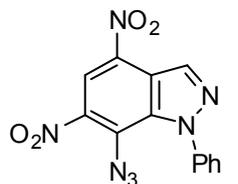


Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.39 (с, 3H, Me), 2.68 (с, 3H, Me) 7.44-7.81 (м, 8H, Ph, PhSO $_2$), 8.22 (д., 2H, Ph, $J=10.8$), 8.31 (с 1H, CH), 8.74 (с, 1H, CH). Найдено (%): C, 66.78; H, 4.53; N, 13.33. C $_{23}$ H $_{18}$ N $_4$ O $_2$ S. Вычислено (%): 66.65; H, 4.38; N, 13.52.

Получение азидов 46а-с (общая методика):

Амин **39b,d,e** (1 ммоль) суспендировали в 20 мл смеси AcOH и H $_2$ SO $_4$ (1:1). К полученной суспензии добавляли по каплям раствор NaNO $_2$ (0.14 г, 2 ммоль) в 7 мл H $_2$ O при температуре 0-5°C. Полученный раствор соли диазония выдерживали при указанной температуре в течение 1 ч при перемешивании, затем реакционную смесь вылили в раствор NaN $_3$ (0.26 г, 4 ммоль) и 50 г AcONa*3H $_2$ O в 20 мл ледяной H $_2$ O. Смесь перемешивали 30 мин. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой, высушили на воздухе.

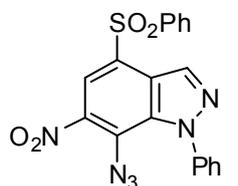
7-Азидо-4,6-динитро-1-фенил-1H-индазол (46а):



Выход 77%. Т.пл. 127-132°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.52-7.79 (м, 5H, Ph, PhSO $_2$); 8.77 (с, 1H, CH); 8.90 (с, 1H, CH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 2148, 1600, 1576, 1532, 1496, 1472, 1412, 1332, 1204, 1148, 1100, 960, 896, 816, 800, 768, 700. Найдено (%): C, 48.25; H, 2.37; N, 30.55. C $_{13}$ H $_7$ N $_7$ O $_4$. Вычислено (%): C, 48.01; H, 2.17; N, 30.15.

7-Азидо-6-нитро-1-фенил-4-(фенилсульфонил)-1H-индазол (46b):

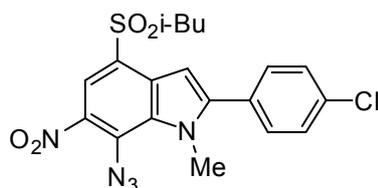


Выход 96%. Т.пл. 97-100°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.57-7.73 (м, 8H, Ph, PhSO $_2$); 8.22 (д, 2H, Ph, $J=7.6$); 8.52 (с, 1H, CH); 8.83 (с, 1H, CH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 2144, 1616, 1596, 1572, 1532, 1500, 1476, 1448, 1356, 1328, 1160, 1148, 1088, 1068, 932, 884, 760, 732, 720, 692. Найдено (%): C, 54.19; H, 2.96; N, 19.75, S, 7.55. C $_{19}$ H $_{12}$ N $_6$ O $_4$ S. Вычислено (%): C, 54.28; H, 2.88; N, 19.99; S, 7.63.

7-Азидо-4-(изобутилсульфонил)-1-метил-6-нитро-2-(4-хлорфенил)-1H-индол (46с):

Выход 93%. Т.пл. 138-143°C.

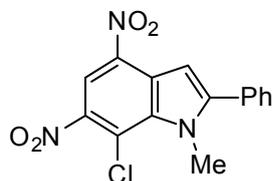


Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 0.98 (д, 6H, 2CH_3 , $J=6.6$), 2.08 (м, 1H, CH), 3.34 (д, 2H, CH_2 , $J=6.4$), 4.09 (с, 3H, NMe), 7.06 (с, 1H, CH), 7.66-7.75 (м, 4H, Ph), 8.29 (с, 1H, CH).

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 2132, 1588, 1564, 1512, 1476, 1348, 1308, 1148, 1124, 1092, 1012, 880, 840, 612. Найдено (%): C, 50.95; H, 4.05; N, 15.64. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): C, 51.25; H, 4.17; N, 15.15.

7-Азидо-1-метил-4,6-динитро-2-фенил-1H-индол (46d):

а) Амин **39b** (3.12 г, 10 ммоль) суспендировали в 100 мл смеси AcOH и CF_3COOH (9:1). К полученной суспензии прикапывали раствор NaNO_2 (1.38 г, 20 ммоль) в 20 мл H_2SO_4 при температуре 5-15°C. Полученный раствор соли диазония выдержали при указанной температуре в течение 30 мин при перемешивании, затем вылили в раствор CuCl (5.97 г, 60 ммоль) в 70 мл HCl при 0°C. Смесь перемешивали 2 ч и оставили на ночь в холодильнике. Затем смесь вылили в ледяную воду, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили на воздухе.

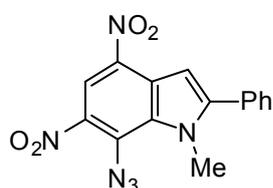


Выход 2.2 г (65%) 1-метил-4,6-динитро-2-фенил-7-хлориндола.

Т.пл. 195-200°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 4.12 (с, 3H, Me), 7.30 (с 1H, CH), 7.55-7.79 (м, 5H, Ph), 8.65 (с, 1H, CH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1612, 1560, 1516, 1484, 1464, 1344, 1300, 1272, 1172, 1148, 992, 892, 816, 768, 720, 700. Масс-спектр, m/z : 331 $[\text{M}]^+$. Найдено (%): C, 54.62; H, 3.31; Cl, 11.24; N, 12.13. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 54.31; H, 3.04; Cl, 10.69; N, 12.67.

б) К раствору 0.44 г (1.3 ммоль) 1-метил-4,6-динитро-2-фенил-7-хлориндола в 7 мл ДМФА прибавили 0.25 г (3.9 ммоль) NaN_3 . Реакционную смесь перемешивали 24 ч при температуре 20°C. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили на воздухе.



Выход 88%. Т. пл. 158-160°C.

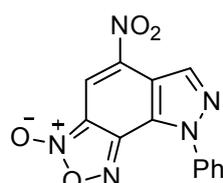
Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 4.12 (с, 3H, Me), 7.27 (с 1H, CH), 7.55-7.80 (м, 5H, Ph), 8.79 (с, 1H, CH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 2152, 1604, 1576, 1520, 1508, 1472, 1444, 1352, 1332, 1312, 1168, 1148, 1016, 904,

896, 824, 768, 756, 724, 696. Найдено (%): С, 53.03; Н, 2.58; N, 24.43. $C_{15}H_{10}N_6O_4$.
Вычислено (%): С, 53.26; Н, 2.98; N, 24.84.

Получение соединений 47a-d (общая методика):

Раствор 1.2 ммоль азида **46** в 15 мл толуола кипятили 6 ч. Затем большую часть растворителя упаривали, остаток разбавляли гексаном, выпавший осадок хроматографировали на колонке (SiO₂/толуол).

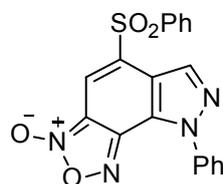
5-Нитро-8-фенил-8H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-g]индазол-3-оксид (47a).



Выход 25%. Т.пл. 150-154°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 7.80-7.98 (м, 5 H, Ph); 8.39 (с, 1 H, CH); 8.80 (с, 1 H, CH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1608, 1544, 1496, 1486, 1388, 1340, 1196, 1056, 960, 868, 760, 712, 688, 668. Масс-спектр, m/z : 297 [M]⁺.
Найдено (%): С, 52.45; Н, 2.42; N, 23.63. $C_{13}H_7N_5O_4$. Вычислено (%): С, 52.53; Н, 2.37; N, 23.56.

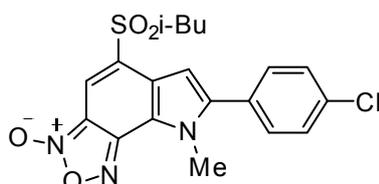
8-Фенил-5-(фенилсульфонил)-8H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-g]индазол 3-оксид (47b):



Выход 34%. Т.пл. 150-154°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 7.52-7.84 (м, 8 H, Ph, PhSO₂); 7.99 (с, 1 H, CH); 8.26 (д, 2 H, Ph, $J=7.5$); 8.70 (с, 1 H, CH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1620, 1536, 1512, 1496, 1460, 1436, 1316, 1152, 1076, 1016, 960, 912, 856, 760, 740, 724, 688, 628. Масс-спектр, m/z : 392 [M]⁺. Найдено (%): С, 58.07; Н, 3.01; N, 14.45. $C_{19}H_{12}N_4O_4S$. Вычислено (%): С, 58.16; Н, 3.08; N, 14.28; S, 8.17.

5-(Изобутилсульфонил)-8-метил-7-(4-хлорфенил)-8H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-g]индол 3-оксид (47c):

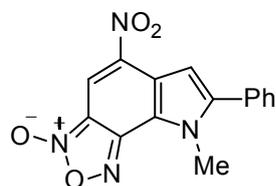


Выход 34%. Т.пл. 237-241°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.01 (д, 6H, 2CH₃, $J=6.7$), 2.15 (м, 1H, CH), 3.39 (д, 2H, CH₂, $J=6.5$), 4.17 (с, 3H, NMe), 7.09 (с, 1H, CH), 7.55 (с, 1H, CH), 7.63 (д, 2H, Ph, $J=8.4$), 7.75 (д, 2H, Ph, $J=8.4$). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1612, 1592, 1540, 1520, 1480, 1448, 1432, 1388, 1308, 1188, 1140, 1092, 1012, 896, 840, 812, 612. Масс-спектр, m/z : 403 [M]⁺. Найдено

(%): C, 52.70; H, 4.36; N, 9.91. $C_{19}H_{18}ClN_3O_4S$. Вычислено (%): C, 54.35; H, 4.32; N, 10.01.

8-Метил-5-нитро-7-фенил-8*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]-индол-3-оксид (47d):



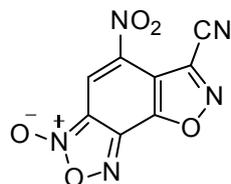
Выход 52%. Т.пл. 169-172°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.13 (с, 3H, Me); 7.18 (с, 1H, H(6)); 7.51-7.61 (м, 3H, Ph); 7.65-7.71 (д, 2H, Ph, $J=8.2$); 8.12 (с, 1H, H(4)). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3096, 1612, 1580, 1540, 1516, 1484, 1456, 1436, 1392, 1332, 1192, 1052, 1036, 1020, 1008, 932, 848, 824, 808, 772, 716, 664. Найдено (%): C, 57.95; H, 3.31; N, 18.17. $C_{15}H_{10}N_4O_4$. Вычислено (%): C, 58.07; H, 3.25; N, 18.06.

Получение соединений 48a,b (общая методика):

К суспензии 1 ммоль соединений **40a,b** в 60 мл бензола прибавили 0.42 г. (1.3 ммоль) $PhI(OAc)_2$ и кипятили в течение 12-24 часов (контроль ТСХ). Смесь охладили, растворитель упарили, промыли гексаном.

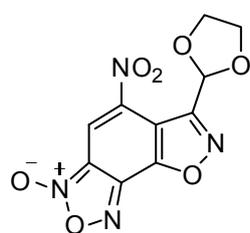
5-Нитроизоксазоло[5,4-*e*][2,1,3]бензоксадиазол-6-карбонитрил 3-оксид (48a):



Выход 45%. Т.пл. 142-145°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.) (преобладающий изомер): 8.87 (с, 1H, H-5). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3088, 1632, 1616, 1560, 1540, 1480, 1440, 1392, 1380, 1344, 1308, 1088, 1036, 948, 880, 808, 736, 716, 688, 656, 636, 616. Масс-спектр, m/z : 247 $[M]^+$. Найдено (%): C, 39.20; H, 0.43; N, 28.00. $C_8HN_5O_5$. Вычислено (%): C, 38.88; H, 0.41; N, 28.34.

6-(1,3-Диоксолан-2-ил)-5-нитроизоксазоло[5,4-*e*][2,1,3]бензоксадиазол 3-оксид (48b):



Выход 82%. Т.пл. 150-155°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.) (преобладающий изомер): 3.91-4.07 (м, 4H, CH_2), 6.56 (с, 1H, CH), 8.61 (с 1H, H-5). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3440, 3112, 3072, 3040, 1852, 1640, 1624, 1608, 1580, 1552, 1488, 1464, 1428, 1416, 1404, 1392, 1384, 1376, 1248, 1224, 1188, 1176, 1128, 1104, 1096, 1088, 1052, 1028, 1000, 976, 952, 936, 912, 904, 876, 856, 844, 832, 792, 784, 776, 768, 740, 728, 720, 704, 692, 680, 664, 656, 636. Масс-спектр, m/z : 294

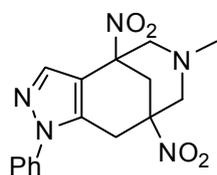
[M]⁺. Найдено (%): С, 40.96; Н, 2.50; N, 18.64. C₁₀H₆N₄O₇. Вычислено (%): С, 40.83; Н, 2.06; N, 19.05.

К разделу 1.4.

Получение соединений 52а-s,54,57а-с,59а-h,62:

К раствору 1.8 ммоль соответствующего динитробензоазола в смеси 2 мл ТНФ, 6 мл EtOH и 4мл формамида добавляют небольшими порциями 0.36 г (9.5 ммоль) NaBH₄ в течение 20 мин при температуре не выше 10°C. Через 30 мин добавляют 7 мл воды, затем смесь 2 мл 30%-го водного раствора амина, 2 мл воды и 2 мл 30%-го раствора формалина, после чего добавляют 2 мл ледяной АсОН. Перемешивают 30 мин. при 20°C, реакционную смесь выливают в 150 мл воды, осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

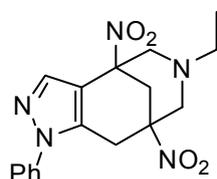
10-Метил-1,8-динитро-5-фенил-4,5,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),3-диен (52а):



Выход 48%. Т.пл. 152-154°C (EtOH).

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 2.34 (3H, с, N-Me), 2.55 (1H, д, J=10.2), 2.60 (1H, д, J=10.9), 2.80 (1H, д, J=11.8), 3.09 (1H, д, J=11.8), 3.27 (1H, д, J=10.2), 3.31 (1H, д, J=10.9), 3.41 (1H, д, J=16.6), 3.47 (1H, д, J=16.7), 7.43 (1H, м, Ph), 7.49-7.51 (4H, м, Ph), 7.69 (с, 1H, Pz). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 33.74, 38.47, 45.03, 62.34, 63.85, 83.80, 85.92, 117.11, 123.46, 128.46, 128.13, 129.51, 135.29, 136.84, 139.11. ИК спектр, ν/cm⁻¹: 1352, 1552 (NO₂); 1600 см⁻¹. Найдено (%): С, 56.00; Н, 4.80; N, 20.20. C₁₆H₁₇N₅O₄. Вычислено (%): С, 55.97; Н, 4.99; N, 20.40.

4,8-Динитро-1-фенил-6-этил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1H-4,8-метанопазоло[4,3-d]азоцин (52b):

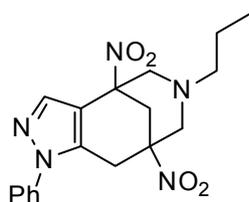


Выход 49%. Т.пл. 115-116°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.84 (т, 3H, Me, J=7.1); 2.43-2.59 (м, 3H); 2.65 (д, 1H, J=10.4); 2.80 (д, 1H, J=10.1); 2.93 (д, 1H,

$J=11.2$); 3.06 (д, 1H, $J=11.2$); 3.17 (д, 1H, $J=10.0$); 3.40 (д, 1H, $J=16.2$); 3.80 (д, 1H, $J=16.4$); 7.42-7.62 (м, 6H, Ph, пиразол). Найдено (%): C, 56.98; H, 5.23; N, 19.43. $C_{17}H_{19}N_5O_4$. Вычислено (%): C, 57.14; H, 5.36; N, 19.60.

4,8-Динитро-6-пропил-1-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1H-4,8-метанопиразоло[4,3-d]азоцин (52c):

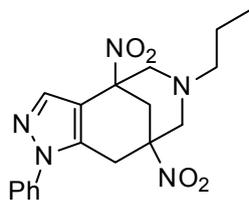


Выход 11%. Т.пл. 103-104°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.50 (т, 3H, $J=7.2$); 1.21-1.30 (м, 2H); 2.37 (д, 2H, $J=2.1$); 2.52 (д, 1H, $J=11.4$); 2.67 (д, 1H, $J=10.5$); 2.76 (д, 1H, $J=10.0$); 2.94 (д, 1H, $J=11.1$); 3.11 (м, 2H);

3.33 (д, 1H, $J=15.3$); 3.80 (д, 1H, $J=16.3$); 7.43-7.62 (м, 6H, Ph, пиразол). Найдено (%): C, 58.36; H, 5.58; N, 18.93. $C_{18}H_{21}N_5O_4$. Вычислено (%): C, 58.21; H, 5.70; N, 18.86.

10-Изопропил-1,8-динитро-3-фенил-3,4,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диен (52d):

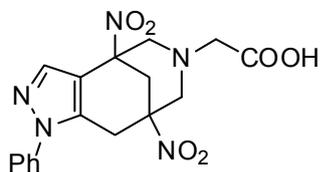


Выход 72%. Т.пл. 96-98°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.88 (3H, д, $J=8.6$, CH_3), 1.06 (3H, д, $J=8.6$, CH_3), 2.91-3.67 (9H, м), 7.38-7.63 (6H, м, Pz, Ph).

Найдено (%): C, 58.00; H, 5.80; N, 18.60. $C_{18}H_{21}N_5O_4$. Вычислено (%): C, 58.21; H, 5.70; N, 18.86.

2-(1,8-Динитро-3-фенил-3,4,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диен-10-ил)уксусная кислота (52e):



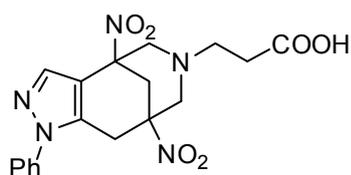
Выход 70%. Т.пл. 154-155°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.92 (1H, д, $J=12.8$), 3.08 (1H, д, $J=12.9$), 3.23-3.57 (7H, м), 3.74 (1H, д, $J=16.2$), 7.44

(1H, т, $J=8.1$, p-Ph), 7.52-7.65 (5H, м, Pz, Ph). Найдено (%): C, 52.27; H, 4.12; N, 18.08. $C_{17}H_{17}N_5O_6$. Вычислено (%): C, 52.71; H, 4.42; N, 17.56.

3-(1,8-Динитро-3-фенил-3,4,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диен-10-ил)пропановая кислота (52f):

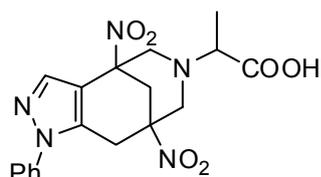
Выход 80%. Т.пл. 208-210°C.



Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.24 (2H, т, $J=5.1$, CH_2), 2.60-3.53 (9H, м), 3.72 (1H, д, $J=16.2$), 7.41-7.64 (6H, м, Pz, Ph). Найдено (%): C, 53.86; H, 4.77; N, 17.45. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6$.

Вычислено (%): C, 54.12; H, 4.57; N, 17.46.

2-(1,8-Динитро-3-фенил-3,4,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диен-10-ил)пропановая кислота (52g):



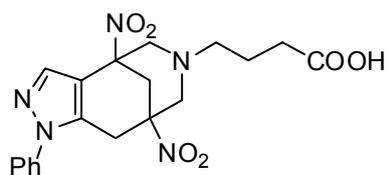
Выход 68%. Т.пл. 193-194°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.89, 1.04 (3H, оба д, $J=7.6$, CH_3 (смесь диастериомеров)), 2.92-3.53 (8H, м), 3.73

(1H, д, $J=16.1$), 7.43-7.62 (6H, м, Pz, Ph). Найдено (%): C, 53.83; H, 4.97; N, 16.65.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено (%): C, 53.86; H, 4.77; N, 17.45.

4-(1,8-Динитро-3-фенил-3,4,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диен-10-ил)бутановая кислота (52h):



Выход 75%. Т.пл. 79-81°C.

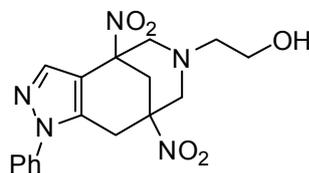
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.46 (м, 2H, CH_2), 1.78 (м, 2H, CH_2), 2.41 (м, 2H, CH_2), 2.68 (д, 1H, $J=10.7$),

2.75 (д, 1H, $J=10.7$), 2.94 (д, 1H, $J=10.7$), 3.10 (т, 2H, $J=12.9$), 3.32 (д, 2H, $J=17.5$),

3.79 (д, 1H, $J=17.5$), 7.42-7.63 (м, 6H, Pz, Ph). Найдено (%): C, 54.82; H, 5.30; N,

16.57. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено (%): C, 54.94; H, 5.10; N, 16.86.

2-(4,8-Динитро-1-фенил-1,4,5,7,8,9-гексагидро-6H-4,8-метанопиразоло[4,3-d]азоцин-6-ил)этанол (52i):



Выход 23%. Т.пл. 103-105°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.44-3.78 (м, 13H); 7.42-

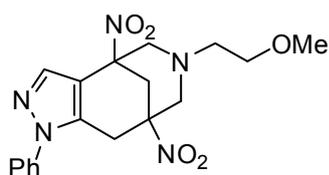
7.61 (м, 6H, Ph, Pz). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 694, 763, 968, 1066,

1366, 1413, 1455, 1506, 1546, 1598, 1664, 3406. Найдено (%): C, 54.43; H, 5.27; N,

18.32. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено (%): C, 54.69; H, 5.13; N, 18.76.

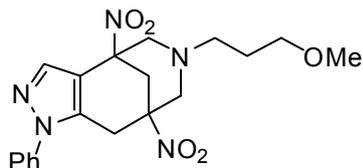
4,8-Динитро-6-(2-метоксиэтил)-1-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1H-4,8-метанопиразоло[4,3-d]азоцин (52j):

Выход 81%. Т.пл. 127-129°C.



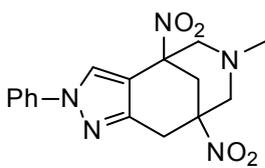
Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.50-3.41 (м, 14H); 3.79 (д, 1H, $J=16.3$); 7.42-7.61 (м, 6H, пиразол, Ph). Найдено (%): C, 55.96; H, 5.31; N, 17.92. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено (%): C, 55.81; H, 5.46; N, 18.08.

4,8-Динитро-6-(3-метоксипропил)-1-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1H-4,8-метанопиразоло[4,3-d]азоцин (52k):



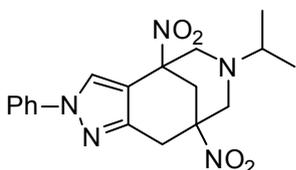
Выход 30%. Т.пл. 134-135°C.
Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 1.41-1.49 (м, 2H); 2.43-3.34 (м, 14H); 3.82 (д, 1H, $J=16.4$); 7.42-7.63 (м, 6H, Ph, Pz). Найдено (%): C, 57.01; H, 5.82; N, 17.37. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено (%): C, 56.85; H, 5.78; N, 17.45.

10-Метил-1,8-динитро-4-фенил-4,5,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2,5-диен (52l):



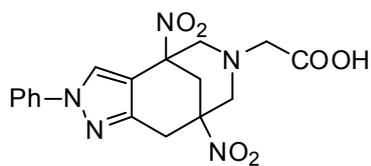
Выход 29%. Т.пл. 127-129°C (EtOH).
Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.26 (с, 3H, N-Me), 2.52, 2.60, 2.72 (все д. по 1H, $J=10.1$), 2.92, 3.05 (оба д. по 1H, $J=11.1$), 3.17 (д, 1H, $J=8.9$), 3.35-3.54 (м, 2H), 7.31 (т, 1H, $J=8.1$, п-Ph), 7.48 (т, 2H, $J=8.1$, м-Ph), 7.85 (д, 2H, $J=8.0$, о-Ph), 8.42 (с, 1H, Pz). ИК спектр, ν/cm^{-1} : 1352, 1544 (NO_2); 1600 cm^{-1} (C=N). Найдено (%): C, 56.45; H, 4.91; N, 20.00. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 55.97; H, 4.99; N, 20.40.

10-Изопропил-1,8-динитро-4-фенил-3,4,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2,5-диен (52m):



Выход 83%. Т.пл. 139-141°C.
Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 0.81 (д, 3H, $J=8.6$, CH_3), 0.90 (д, 3H, $J=8.6$, CH_3), 2.80-3.52 (м, 9H), 7.28 (т, 1H, $J=8.1$, п-Ph), 7.47 (т, 2H, $J=8.1$, м-Ph), 7.83 (д, 2H, $J=8.0$, о-Ph), 8.37 (с, 1H, Pz). Найдено (%): C, 58.24; H, 5.92; N, 18.28. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 58.21; H, 5.70; N, 18.86.

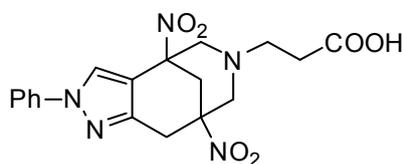
2-(1,8-Динитро-4-фенил-3,4,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2,5-диен-10-ил)уксусная кислота (52n):



Выход 82%. Т.пл.88-90°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 2.92 (д, 1H, J=13.3), 3.02-3.54 (м, 9H), 7.28 (т, 1H, J=8.2, п-Ph), 7.45 (т, 2H, J=8.2, м-Ph), 7.80 (д, 2H, J=8.3, о-Ph), 8.43 (с, 1H, Pz). Найдено (%): С, 52.63; Н, 4.58; N, 17.30. С₁₇Н₁₇Н₅О₆. Вычислено (%): С, 52.71; Н, 4.42; N, 18.08.

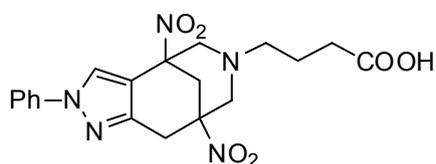
3-(1,8-Динитро-4-фенил-3,4,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2,5-диен-10-ил)пропановая кислота (52o):



Выход 76%. Т.пл.92-94°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 2.25 (т, 2H, J=6.6 CH₂), 2.65-3.62 (м, 10H), 7.28 (т, 1H, J=8.0, п-Ph), 7.46 (т, 2H, J=8.1, м-Ph), 7.82 (д, 2H, J=8.1, о-Ph), 8.38 (с, 1H, Pz). Найдено (%): С, 53.77; Н, 4.63. С₁₈Н₁₉Н₅О₆. Вычислено (%): С, 53.86; Н, 4.77.

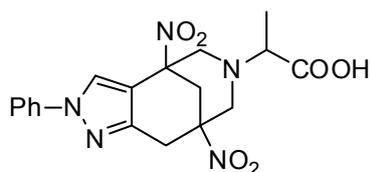
4-(1,8-Динитро-4-фенил-3,4,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2,5-диен-10-ил)бутановая кислота (52p):



Выход 75%. Т.пл.75°C.

Спектр ЯМР ¹H, (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.48 (м, 2H, CH₂), 1.86 (м, 2H, CH₂), 2.48 (м, 2H, CH₂), 2.73-3.30 (м, 5H), 3.34-3.62 (м, 3H), 7.29 (т, 1H, J=8.5, п-Ph), 7.48 (т, 2H, J=8.4, м-Ph), 7.80 (д, 2H, J=8.6, о-Ph), 8.35 (с, 1H, Pz). Найдено (%): С, 55.11; Н, 5.36. С₁₉Н₂₁Н₅О₆. Вычислено (%): С, 54.94; Н, 5.10.

2-(1,8-Динитро-4-фенил-3,4,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2,5-диен-10-ил)пропановая кислота (52q):

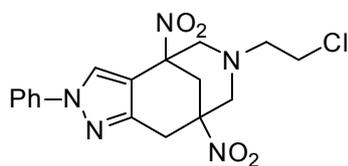


Выход 76%, Т.пл.188-190°C.

Спектр ЯМР ¹H, (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.88, 1.08 (оба д, 3H, J=8.6, CH₃ для смеси диастереомеров), 2.95-3.58 (м, 9H),

7.29 (т, 1H, $J=8.5$, п-Ph), 7.47 (т, 2H, $J=8.6$, м-Ph), 7.83 (д, 2H, $J=8.6$, о-Ph), 8.41 (с, 1H, Pz). Найдено (%): C, 53.60; H, 5.10; N, 16.80. $C_{18}H_{19}N_5O_6$. Вычислено (%): C, 53.86; H, 4.77; N, 17.45.

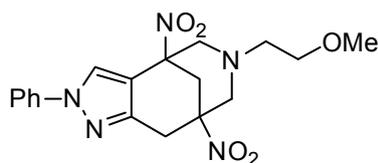
10-(2-Хлорэтил)-1,8-динитро-4-фенил-3,4,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2,5-диен (52r):



Выход 16%. Т.пл. 65-67°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.71-3.10 (м, 6H), 3.23-3.58 (м, 6H), 7.30 (т, 1H, $J=8.1$, п-Ph), 7.47 (т, 2H, $J=8.1$, м-Ph), 7.82 д, (2H, $J=8.2$, о-Ph), 8.42 (с, 1H, Pz). Найдено (%): C, 52.13; H, 4.73; Cl, 9.35. $C_{17}H_{18}ClN_5O_4$. Вычислено (%): C, 52.11; H, 4.63; Cl, 9.05.

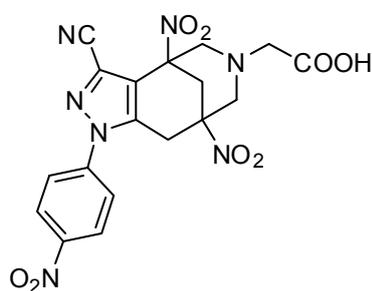
4,8-Динитро-6-(2-метоксиэтил)-2-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-2H-4,8-метанопиразоло[4,3-d]азоцин (52s):



Выход 78%. Т.пл. 109-111°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.50-2.73 (м, 9H); 2.84-3.52 (м, 6H); 7.29 (т, 1H, *n*-Ph, $J=7.3$); 7.47 (т, 2H, *m*-Ph, $J=7.8$); 7.83 (д, 2H, *o*-Ph, $J=8.0$); 8.41 (с, 1H, Pz). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 691, 757, 812, 1012, 1114, 1209, 1460, 1504, 1541, 1598. Найдено (%): C, 55.75; H, 5.15; N, 18.18. $C_{18}H_{21}N_5O_5$. Вычислено (%): C, 55.81; H, 5.46; N, 18.08.

2-[5-Циано-1,8-динитро-3-(4-нитрофенил)-3,4,10-триазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диен-10-ил]уксусная кислота (54):

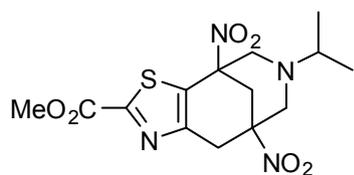


Выход 75%. Т.пл. 178-180°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.95-3.45 (м, 8H), 3.60 (д, 1H, $J=18.6$), 3.93 (д, 1H, $J=18.6$), 8.00 (д, 2H, $J=9.4$, 4- $NO_2C_6H_4$), 8.43 (д, 2H, $J=9.4$, 4- $NO_2C_6H_4$). Найдено (%): C, 47.34; H, 3.03. $C_{18}H_{15}N_7O_8$. Вычислено (%): C, 47.27; H, 3.31.

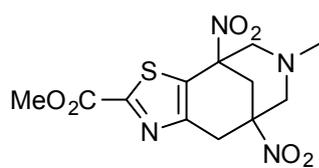
Метил 10-изопропил-1,8-динитро-3-тиа-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диен-4-карбоксилат (57a):

Выход 40%. Т.пл. 147-150°C.



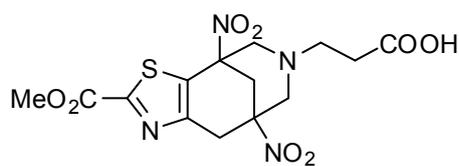
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.72 (д, 3H, $J=6.5$, CH_3), 0.83 (д, 3H, $J=6.4$, CH_3), 2.80 (м, 1H), 2.95 (м, 2H), 3.12 (м, 2H), 3.35 (м, 2H), 3.47 (д, 1H, $J=16.7$), 3.59 (д, 1H, $J=16.7$), 3.91 (с, 3H, Me). Найдено (%): C, 45.76; H, 5.13; N, 15.04. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$. Вычислено (%): C, 45.40; H, 4.90; N, 15.13.

Метил 10-метил-1,8-динитро-3-тиа-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диен-4-карбоксилат (57b):



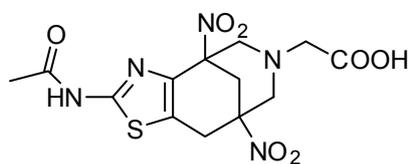
Выход 52%. Т.пл. 164-168°C.
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.22 (с, 3H), 2.68 (д, 1H, $J=10.5$), 2.75 (д, 1H, $J=10.5$), 3.17 (м, 3H), 3.35 (м, 1H), 3.53 (д, 1H, $J=16.8$), 3.62 (д, 1H, $J=16.8$), 3.91 (с, 3H, Me). Найдено (%): C, 42.21; H, 4.23; N, 16.15. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$. Вычислено (%): C, 42.10; H, 4.12; N, 16.37.

3-[4-(Метоксикарбонил)-1,8-динитро-3-тиа-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диен-10-ил]пропановая кислота (57с):



Выход 41%. Т.пл. 202-206°C.
Спектр ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.19 (м, 2H), 2.64-3.72 (м, 10H), 3.91 (с, 3H, Me), 12.00 (уш. с, 1H). Найдено (%): C, 42.14; H, 4.07; N, 13.77. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$. Вычислено (%): C, 42.00; H, 4.03; N, 13.99.

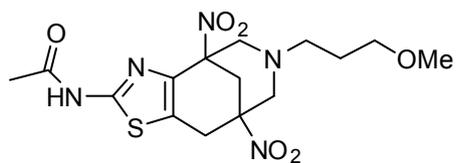
[2-(Ацетиламино)-4,8-динитро-4,7,8,9-гексагидро-4,8-метано[1,3]тиазоло[4,5-d]азоцин-6(5H)-ил]уксусная кислота (59а):



Выход 63%. Т.пл. 281°C.
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.09 (с, 3H); 2.90 (д, 1H, $J=11.0$); 3.04 (д, 1H, $J=10.3$); 3.19-3.60 (м, 8H); 12.24 (уш. с, 2H). Найдено (%): C, 40.43; H, 3.97; N, 18.37. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$. Вычислено (%): C, 40.52; H, 3.92; N, 18.17.

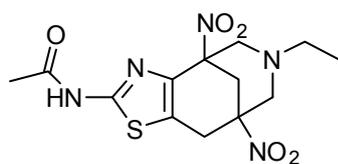
N-[4,8-Динитро-6-(3-метоксипропил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-4,8-метано[1,3]тиазоло[4,5-d]азоцин-2-ил]ацетамид (59b):

Выход 49%. Т.пл. 200-201°C.



Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.49 (м, 2H); 2.09 (с, 3H); 2.46-2.54 (м, 2H); 2.64 (д, 1H, $J=10.4$); 2.75 (д, 1H, $J=10.5$); 2.85-2.99 (м, 4H); 3.03 (с, 3H); 3.12-3.39 (м, 3H); 3.58 (д, 1H, $J=16.6$); 12.20 (уш. с, 1H). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 685, 1077, 1122, 1267, 1343, 1369, 1547, 1693, 2828, 2939, 3163, 3424. Найдено (%): С, 44.93; Н, 5.69; N, 17.78. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$. Вычислено (%): С, 45.11; Н, 5.30; N, 17.53.

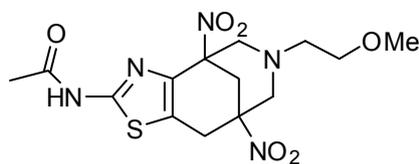
***N*-(4,8-Динитро-6-этил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-4,8-метано[1,3]тиазоло[4,5-*d*]азоцин-2-ил)ацетамид (59с):**



Выход 69%. Т.пл. 149-150°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.86 (т, 3H, $J=6.9$); 2.09 (с, 3H); 2.44-2.55 (м, 2H); 2.60 (д, 1H, $J=10.7$); 2.76 (д, 1H, $J=10.4$); 2.91 (д, 1H, $J=11.0$); 3.19 (т, 2H, $J=10.2$); 3.33-3.39 (м, 2H); 3.58 (д, 1H, $J=16.7$); 12.23 (с, 1H). Найдено (%): С, 43.66; Н, 5.09; N, 19.82. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$. Вычислено (%): С, 43.94; Н, 4.82; N, 19.71.

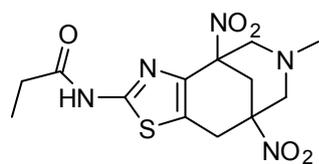
***N*-[4,8-Динитро-6-(2-метоксиэтил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-4,8-метано[1,3]тиазоло[4,5-*d*]азоцин-2-ил]ацетамид (59d):**



Выход 65%. Т.пл. 165-166°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.09 (с, 3H); 2.57-2.78 (м, 3H); 2.91 (т, 1H, $J=10.0$); 3.11 (с, 3H); 3.18-3.41 (м, 7H); 3.57 (д, 1H, $J=16.2$); 12.23 (с, 1H). Найдено (%): С, 43.55; Н, 5.11; N, 18.04. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$. Вычислено (%): С, 43.63; Н, 4.97; N, 18.17.

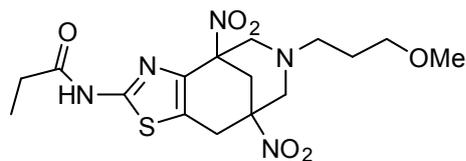
***N*-(4,8-Динитро-6-метил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-4,8-метано[1,3]тиазоло[4,5-*d*]азоцин-2-ил)пропанамид (59е):**



Выход 69%. Т.пл. 248-249°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.04-1.16 (м, 4H); 2.27 (с, 2H); 2.34-2.42 (д.д, 2H, $J=7.4$, $J=14.9$); 2.50-2.54 (м, 1H); 2.66 (д, 1H, $J=10.3$); 2.88 (д, 1H, $J=10.9$); 3.17 (т, 2H, $J=12.3$); 3.32-3.34 (м, 1H); 3.40 (д, 1H, $J=16.8$); 3.58 (д, 1H, $J=16.6$); 12.12 (с, 1H). Найдено (%): С, 44.05; Н, 5.02; N, 19.43. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$. Вычислено (%): С, 43.94; Н, 4.82; N, 19.71.

***N*-[4,8-Динитро-6-(3-метоксипропил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-4,8-метано[1,3]тиазоло[4,5-*d*]азоцин-2-ил]пропанамид (59f):**

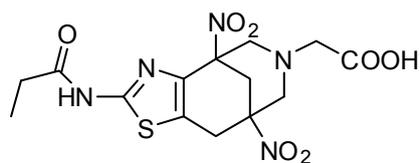


Выход 58%. Т.пл. 134-135°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.05-1.15 (м, 5H); 1.49 (д, 2H, $J=5.7$); 2.38 (д,д, 2H, $J=7.4$, $J=14.9$);

2.48-2.52 (м, 1H); 2.64 (д, 1H, $J=10.4$); 2.75 (д, 1H, $J=10.5$); 2.92 (д, 1H, $J=11.3$); 2.98 (д, 1H, $J=6.4$); 3.03 (с, 3H); 3.14 (д, 1H, $J=10.2$); 3.23 (д, 1H, $J=11.1$); 3.31-3.33 (м, 1H); 3.36 (д, 1H, $J=17.4$); 3.59 (д, 1H, $J=16.6$); 12.18 (с, 1H). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1114, 1183, 1264, 1344, 1545, 1694. Найдено (%): С, 46.65; Н, 5.41; N, 16.85. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$. Вычислено (%): С, 46.48; Н, 5.61; N, 16.94.

[4,8-Динитро-2-(пропиониламино)-4,7,8,9-гексагидро-4,8-метано[1,3]тиазоло[4,5-*d*]азоцин-6(5H)-ил]уксусная кислота (59g):

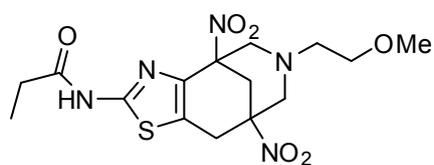


Выход 40%. Т.пл. 237-238°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.05 (т, 3H, $J=7.4$); 2.38 (к, 2H, $J=7.5$); 2.89 (д, 1H, $J=11.0$); 3.03 (д, 1H, $J=10.5$); 3.19-3.46 (м, 7H); 3.58 (д, 1H, $J=16.6$); 12.18 (с, 1H); 12.42 (уш. с, 1H).

Найдено (%): С, 41.99; Н, 4.41; N, 17.61. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$. Вычислено (%): С, 42.10; Н, 4.29; N, 17.54.

***N*-[4,8-Динитро-6-(2-метоксиэтил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-4,8-метано[1,3]тиазоло[4,5-*d*]азоцин-2-ил]пропанамид (59h):**

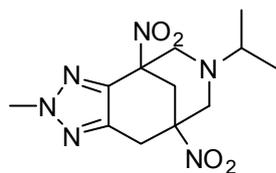


Выход 50%, Т.пл. 130-132°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.05 (с, 3H); 2.38 (д, 2H, $J=6.9$); 2.50-2.78 (м, 3H); 2.90 (т, 1H, $J=10.0$); 3.11 (с, 3H); 3.21-3.41 (м, 7H); 3.57 (д, 1H, $J=16.6$); 12.18 (с, 1H). Найдено (%): С, 45.33; Н, 5.41; N, 17.88. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$. Вычислено (%): С, 45.11; Н, 5.30; N, 17.53.

10-Изопропил-4-метил-1,8-динитро-3,4,5,10-тетраазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2,5-диен (62):

Выход 57%. Т.пл. 125-128°C.



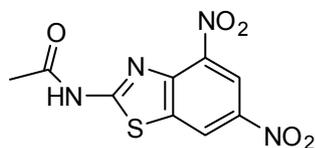
Спектр $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 0.78 (д, 3H, $J=6.4$, CH_3), 0.86 (д, 3H, $J=6.4$, CH_3), 2.81 (д, 2H, $J=10.5$), 2.98 (д, 2H, $J=10.2$), 3.16 (м, 2H), 3.35 (м, 2H), 3.53 (д, 1H, $J=10.2$), 4.08 (с, 3H, N-Me).
Найдено (%): C, 46.41; H, 5.86; N, 27.15. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 46.45; H, 5.85; N, 27.08.

Метил 5,7-Динитробензотиазол-2-карбоксилат **55** получен по описанным ранее методикам [83-85].

Получение соединений **58a,b** (общая методика):

Раствор 2-амино-4,6-динитробензотиазола (1.44 г, 6 ммоль) в 30 мл ангидрида уксусной (пропионовой) кислоты перемешивали 2 ч при $50-70^\circ\text{C}$, упарили досуха, к остатку добавили 25 мл EtOH и снова упарили. Остаток промыли водой, сушили на воздухе.

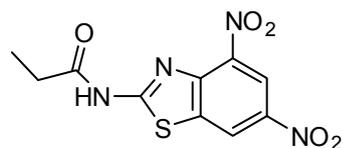
N-(4,6-Динитро-1,3-бензотиазол-2-ил)ацетамид (**58a**):



Выход 93%. Т.пл. $>260^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.29 (с, 3H); 8.89 (с, 1H); 9.40 (с, 1H); 13.32 (с, 1H).

N-(4,6-Динитро-1,3-бензотиазол-2-ил)пропанамид (**58b**):



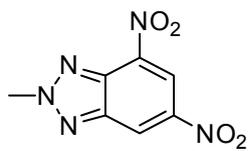
Выход 91%. Т.пл. $>260^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 1.13 (т, 3H, $J=7.4$); 2.61 (к, 2H, $J=7.5$); 8.88 (с, 1H); 9.40 (с, 1H); 13.28 (с, 1H).

2-Метил-4,6-динитро-2Н-1,2,3-бензотриазол (**61**):

К раствору 2.25 г (10.7 ммоль) динитробензотриазола **60** [87] в 40 мл сухого ацетонитрила добавили 0.43 г (10.7 ммоль) NaOH . Реакционную массу охладили до 0°C и добавили 0.67 мл (10.8 ммоль) CH_3I . Выдержали 3 ч при 0°C , затем добавили ещё 1.34 мл (21.6 ммоль) CH_3I и оставили на 3 суток при комнатной температуре. Реакционную массу вылили в 150 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Органический слой промыли водой, сушили над Na_2SO_4 ,

упарили досуха. Остаток промыли горячим спиртом и перекристаллизовали из хлороформа.



Выход 0,671 г (28%). Т.пл.206-208°C (CHCl₃).

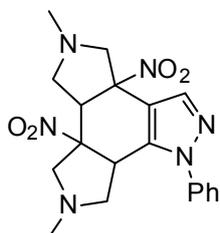
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 4.78 (с, 3H, Me); 9.24 (с, 1H, H-5); 9.25 (с, 1H, H-7). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 45.0, 119.0, 122.5, 137.8, 139.3, 144.8, 145.4. Спектр ЯМР ¹⁴N (CDCl₃, δ, м.д.): -26.5 (NO₂). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ, м.д.): -100.9 (N-2), -59.7 (N-1), -50.4 (N-3). Найдено (%): С, 37.43; Н, 2.54; N, 31.73. С₇H₅N₅O₄. Вычислено (%): С, 37.68; Н, 2.26; N, 31.38.

К разделу 2.1.

Синтез соединений 65a-f (общая методика):

Смесь соответствующего динитросоединения (**37a**, **61**, **64a-d**) (1 ммоль), параформа (0.18 г, 6 ммоль), и N-метилглицина (0.44 г, 5 ммоль) в толуоле (15 мл) кипятили до полной конверсии исходного соединения (ТСХ). Реакционную смесь охладили, отфильтровали, фильтрат упарили, остаток растворили в минимальном объеме ТГФ и добавили десятикратный избыток гексана. Выпавший осадок отфильтровали, сушили на воздухе.

5,8-Диметил-3b,6b-динитро-1-фенил-3b,4,5,6,6a,6b,7,8,9,9a-декагидро-1H-дипирроло[3,4-e:3',4'-g]индазол (**65a**):



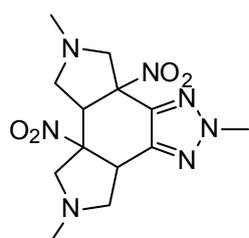
Выход 69%. Т.пл. 175-176°C.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.89 (дд, 1H, J=5.1, J=4.5), 2.10 (с, 3H), 2.32 (с, 3H), 2.55-2.60 (м, 2H), 2.88 (т, 1H, J=8.8), 3.09 (т, 1H, J=8.9), 3.19 (д, 1H, J=10.0), 3.61 (д, 1H, J=11.0), 3.77 (д, 1H, J=10.0), 4.34 (т, 1H, J=8.8), 4.77-4.90 (м, 1H), 7.45-7.48 (м, 1H), 7.55 (м, 4H), 7.91 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 36.1, 40.6, 41.5, 45.0, 57.2, 59.5, 63.8, 69.7, 89.6, 98.8, 122.9, 124.2, 128.6, 129.7, 139.0, 139.2, 139.6. Найдено (%): С, 56.98; Н, 5.68; N, 20.92. С₁₉H₂₂N₆O₄. Вычислено (%): С, 57.28; Н, 5.57; N, 21.09.

Кристаллографические данные для структуры **65a** (CCDC 737503):

$C_{19}H_{22}N_6O_4$, $M = 398.43$, орторомбическая решетка, $a = 15.691(4) \text{ \AA}$, $b = 8.5090(19) \text{ \AA}$, $c = 27.905(6) \text{ \AA}$, $V = 3725.8(15) \text{ \AA}^3$, пространственная группа $Pbcn$, $Z = 8$, $d_{\text{выч}} = 1.421 \text{ г/см}^3$, 22222 отражений измерено, 3669 отражений [$I > 2\sigma(I)$] использовано в расчетах, $R = 0.0566$, $R_w = 0.1005$.

2,5,8-Триметил-3b,6b-динитро-3b,4,5,6,6a,6b,7,8,9,9a-декагидро-2H-пирроло[3,4-e][1,2,3]триазоло[4,5-g]изоиндол (65b):

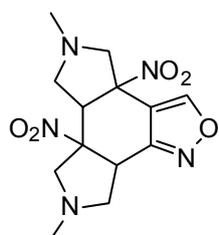


Выход 67%. Т.пл. 118-120°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.25 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 2.46 (т, 1H, $J=9.4$), 2.65 (дд, 1H, $J=9.3$, $J=3.7$), 2.75 (д, 1H, $J=11.3$), 2.86 (т, 1H, $J=9.0$), 3.25 (д, 1H, $J=10.1$), 3.50 (д, 1H, $J=11.2$), 3.58 (т, 1H, $J=7.7$), 3.79 (д, 1H, $J=10.1$), 4.20-4.23 (м, 1H), 4.25 (с, 3H), 4.46 (дд, 1H, $J=7.6$, $J=3.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 36.1, 41.0, 41.4, 42.6, 47.3, 57.2, 60.3, 63.6, 67.4, 88.3, 97.9, 137.1, 146.1.

Найдено (%): С, 46.56; Н, 6.00; N, 28.81. $C_{13}H_{19}N_7O_4$. Вычислено (%): С, 46.29; Н, 5.68; N, 29.07.

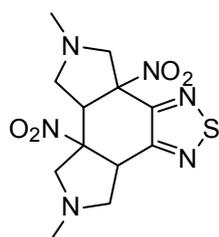
5,8-Диметил-3b,6b-динитро-3b,4,5,6,6a,6b,7,8,9,9a-декагидроизоксазоло [3,4-e]пирроло[3,4-g]изоиндол (65c):



Выход 50%. Т.пл. 193-195°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.27 (с, 6H), 2.53 (т, 1H, $J=9.1$), 2.71 (д, 1H, $J=11.3$), 2.87-2.91 (м, 2H), 3.08 (д, 1H, $J=9.9$), 3.52 (д, 1H, $J=11.3$), 3.59 (т, 1H, $J=8.1$), 3.67 (д, 1H, $J=9.9$), 4.36-4.45 (м, 2H), 8.77 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 35.6, 41.0, 41.1, 44.3, 56.9, 60.0, 63.4, 70.3, 88.2, 97.6, 112.3, 158.7, 160.5. Найдено (%): С, 48.38; Н, 5.18; N, 21.51. $C_{13}H_{17}N_5O_5$. Вычислено (%): С, 48.29; Н, 5.30; N, 21.66.

5,8-Диметил-3b,6b-динитро-3b,4,5,6,6a,6b,7,8,9,9a-декагидропирроло[3,4-e][1,2,5]тиадиазоло[3,4-g]изоиндол (65d):

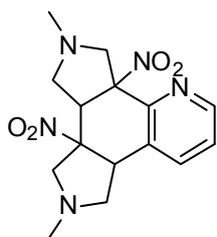


Выход 40%. Т.пл. 123-124°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.26 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 2.51 (т, 1H, $J=8.6$), 2.87-2.90 (м, 2H), 2.94 (т, 1H, $J=9.3$), 3.40 (д, 1H, $J=10.1$),

3.48 (д, 1H, $J=11.2$), 3.60 (дд, 1H, $J=9.5$, $J=7.4$), 3.87 (д, 1H, $J=10.1$), 4.27 (т, 1H, $J=8.6$), 4.62-4.64 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 40.9, 41.3, 41.5, 47.6, 57.3, 60.6, 64.2, 67.3, 90.1, 97.2, 151.3, 160.4. Найдено: С, 42.35; Н, 4.87; N, 24.75. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): С, 42.35; Н, 4.74; N, 24.69.

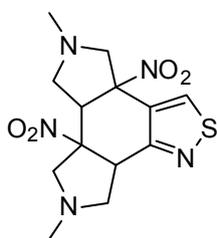
6,9-Диметил-7а,10а-динитро-4b,5,6,7,7a,7b,8,9,10,10а-декагидропирроло[3,4-f:3',4'-h]хинолин (65e):



Выход 24%. Т.пл. 159-160°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.29 (с, 6H), 2.39 (т, 1H, $J=9.4$), 2.59 (дд, 1H, $J=5.5$, $J=3.5$), 2.97 (м, 2H), 3.24 (д, 1H, $J=11.0$), 3.62 (м, 2H), 4.00 (т, 1H, $J=8.8$), 4.13 (д, 1H, $J=11.0$), 4.55 (т, 1H, $J=6.0$), 7.37 (дд, 1H, $J=7.9$, $J=4.2$), 7.58 (д, 1H, $J=7.9$), 8.61 (д, 1H, $J=4.2$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 41.1, 41.7, 41.8, 47.6, 58.3, 63.0, 64.6, 67.2, 95.0, 95.5, 124.9, 132.6, 137.0, 147.9, 149.5. Найдено (%): С, 53.83; Н, 5.81; N, 20.37. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 54.05; Н, 5.75; N, 21.01.

5,8-Диметил-3b,6b-динитро-3b,4,5,6,6a,6b,7,8,9,9a-декагидроизотиазоло[3,4-e]пирроло[3,4-g]изоиндол (65f):



Выход 45%. Т.пл. 194-195°C.

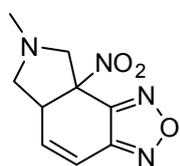
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.27 (с, 6H), 2.49 (т, 1H, $J=9.3$), 2.81 (д, 1H, $J=11.2$), 2.93 (т, 1H, $J=9.0$), 2.99-3.04 (м, 2H), 3.55-3.65 (м, 2H), 3.86 (д, 1H, $J=10.1$), 4.35-4.43 (м, 2H), 8.99 (с, 1H). Найдено (%): С, 46.01; Н, 5.05; N, 20.64; S, 9.45. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): С, 45.83; Н, 5.04; N, 20.48; S, 9.85.

Кристалл соединения **65f** ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, $M = 339.38$), триклинный, пространственная группа $P1$, при 120 К: $a = 7.9821(3)$, $b = 8.4618(3)$ и $c = 22.0023(8)$ Å, $\alpha = 90.466(2)^\circ$, $\beta = 90.721(2)^\circ$, $\gamma = 90.150(2)^\circ$, $V = 1485.93(9)$ Å³, $Z = 4$ ($Z' = 2$), $d_{\text{выч}} = 1.517$ г/см³, $m(\text{MoK}\alpha) = 2.48$ см⁻¹, $F(000) = 712$. CCDC 779007 содержит дополнительные кристаллографические данные для этого соединения (The Cambridge Crystallographic Data Centre, www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Синтез соединений 67a-g (общая методика):

Смесь соединения **66a-g** (1 ммоль), параформа (0.18 г, 6 ммоль), и N-метилглицина (0.44 г, 5 ммоль) в толуоле (15 мл) кипятили до полной конверсии исходного соединения (ТСХ, время реакции указано в табл. 9). Реакционную смесь охладили, отфильтровали, фильтрат упарили, остаток растворили в минимальном объеме ТГФ и добавили десятикратный избыток гексана. Выпавший осадок отфильтровали, сушили на воздухе. Соединения **67a,d,e** очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂/CHCl₃).

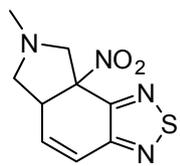
7-Метил-8a-нитро-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-e]изоиндол (67a):



Выход 75%. Светло-желтое масло.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.27 (т, 1H, *J*=9.3), 2.39 (с, 3H), 2.93 (д, 1H, *J*=11.1), 3.42 (т, 1H, *J*=8.6), 4.04 (м, 1H), 4.25 (д, 1H, *J*=11.5), 6.43 (дд, 1H, *J*=10.2, *J*=4.6), 6.89 (дд, 1H, *J*=10.2, *J*=1.8). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 40.88, 47.79, 61.90, 66.04, 87.92, 112.90, 136.37, 147.88, 148.43. Найдено (%): C, 48.36; H, 4.78; N, 25.51. C₉H₁₀N₄O₃. Вычислено (%): C, 48.65; H, 4.54; N, 25.21.

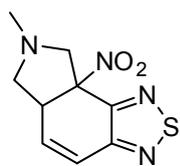
7-Метил-8a-нитро-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-e]изоиндол(67b):



Выход 42%. Т.пл. 61-62°C.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.19 (т, 1H, *J*=9.2), 2.38 (с, 3H), 2.83 (д, 1H, *J*=11.6), 3.43 (т, 1H, *J*=8.5), 4.0 (м, 1H), 4.33 (д, 1H, *J*=11.6), 6.38 (дд, 1H, *J*=10.2, *J*=4.6), 6.89 (дд, 1H, *J*=11.0, *J*=1.7). Найдено (%): C, 45.58; H, 4.18; N, 23.17. C₉H₁₀N₄O₂S. Вычислено (%): C, 45.37; H, 4.23; N, 23.51.

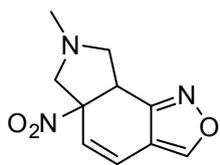
7-Метил-8a-нитро-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-e]изоиндол(67c):



Выход 46%. Т.пл. 116°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.): 2.12 (т, 1H, *J*=8.9), 2.26 (с, 3H), 2.75 (д, 1H, *J*=11.5), 3.35-3.47 (м, 1H), 3.9 (м, 1H), 4.16 (д, 1H, *J*=11.4), 6.50 (дд, 1H, *J*=10.2, *J*=4.0), 6.85 (м, 1H). Найдено (%): C, 37.82; H, 3.58; N, 19.68. C₉H₁₀N₄O₂Se. Вычислено (%): C, 37.91; H, 3.53; N, 19.65.

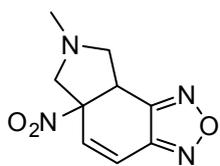
7-Метил-5a-нитро-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-изоксазоло[3,4-e]изоиндол (67d):



Выход 40%. Т.пл. 83-85°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.34 (с, 3H), 2.48 (т, 1H, $J=8.7$), 2.64 (т, 1H, $J=12.5$), 3.58 (т, 1H, $J=8.8$), 3.87 (д, 1H, $J=11.1$), 4.68 (т, 1H, $J=8.2$), 6.04 (д, 1H, $J=9.9$), 6.69 (д, 1H, $J=10.1$), 8.34 (с, 1H). Найдено (%): С, 54.41; Н, 5.08; N, 18.71. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено (%): С, 54.29; Н, 5.01; N, 19.00.

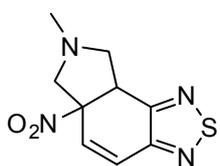
7-Метил-5а-нитро-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-е]изоиндол (67e):



Выход 98%. Желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.36 (с, 3H), 2.54 (т, 1H, $J=8.9$), 2.71 (д, 1H, $J=11.4$), 3.61 (т, 1H, $J=8.9$), 3.84 (д, 1H, $J=11.1$), 4.81 (т, 1H, $J=7.9$), 6.56 (д, 1H, $J=10.1$), 7.05 (д, 1H, $J=10.1$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 37.94, 40.57, 61.93, 67.62, 95.32, 117.47, 132.53, 143.46, 150.43. Найдено (%): С, 48.82; Н, 4.43; N, 25.39. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено (%): С, 48.65; Н, 4.54; N, 25.21.

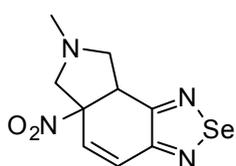
7-Метил-5а-нитро-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-е]изоиндол (67f):



Выход 64%. Желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.27 (с, 3H), 2.43 (т, 1H, $J=9.0$), 2.65 (д, 1H, $J=11.2$), 3.55 (т, 1H, $J=8.9$), 3.79 (д, 1H, $J=11.2$), 4.74 (т, 1H, $J=8.0$), 6.41 (д, 1H, $J=10.1$), 6.95 (д, 1H, $J=10.0$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 40.58, 44.34, 62.29, 68.14, 96.11, 124.15, 129.76, 152.05, 157.74. Найдено (%): С, 45.60; Н, 4.33; N, 23.18. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): С, 45.37; Н, 4.23; N, 23.51.

7-метил-5а-нитро-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-е]изоиндол (67g):



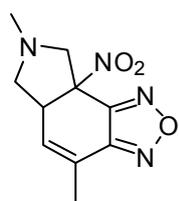
Выход 47%. Т.пл. 112 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.36 (с, 3H), 2.58 (т, 1H, $J=8.7$), 2.76 (д, 1H, $J=11.1$), 3.63 (т, 1H, $J=8.9$), 3.87 (д, 1H, $J=11.1$), 4.79 (т, 1H, $J=8.1$), 6.52 (д, 1H, $J=10.1$), 7.01 (д, 1H, $J=10.1$). Найдено (%): С, 37.80; Н, 3.63; N, 19.48. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}$. Вычислено (%): С, 37.91; Н, 3.53; N, 19.65.

Синтез соединений 69b, 71a-d, 74a-h, 75 (общая методика):

Смесь соединения **27a**, **37e**, **68b**, **70a-d** или **72a-g** (1 ммоль), параформа (0.18 г, 6 ммоль) и саркозина (0.44 г, 5 ммоль) в 15 мл толуола кипятили в течение времени, указанного в табл. 10, до полной конверсии исходного нитросоединения (ТСХ), затем смесь охладили и отфильтровали нерастворимый осадок. Фильтрат упарили, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , CHCl_3).

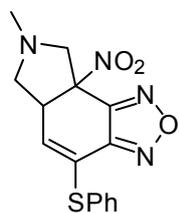
4,7-Диметил-8a-нитро-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-e]изоиндол (69b):



Выход: 81%. Коричневое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.18 (т, 1H, $J=9.2$), 2.24 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.96 (д, 1H, $J=12.0$), 3.37 (т, 1H, $J=8.6$), 3.97 (м, 1H), 4.22 (д, 1H, $J=11.5$), 6.08 (д, 1H, $J=3.3$). Найдено (%): С, 51.16; Н, 5.01; N, 23.47. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено (%): С, 50.84; Н, 5.12; N, 23.72.

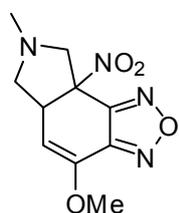
7-Метил-8a-нитро-4-фенилтио-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-e]изоиндол (71a):



Выход: 68%. Желто-коричневое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.18 (т, 1H, $J=9.0$), 2.37 (с, 3H), 2.96 (д, 1H, $J=11.4$), 3.31 (т, 1H, $J=8.6$), 4.02 (м, 1H), 4.20 (д, 1H, $J=11.5$), 5.99 (д, 1H, $J=5.0$), 7.41-7.62 (м, 5H). Найдено (%): С, 54.27; Н, 4.45; N, 17.21. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): С, 54.53; Н, 4.27; N, 16.96.

7-Метил-4-метокси-8a-нитро-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-e]изоиндол (71b):

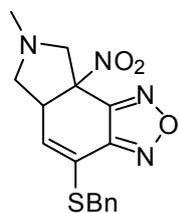


Выход: 87%. Т.пл. 92-94°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.2 (т, 1H, $J=9.05$), 2.39 (с, 3H), 2.93 (д, 1H, $J=11.5$), 3.39 (т, 1H, $J=8.5$), 3.84 (с, 3H), 4.08 (м, 1H), 4.24 (д, 1H, $J=4.9$), 5.32 (д, 1H, $J=5.1$). Найдено (%): С, 47.95; Н, 4.61; N, 22.03. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 47.62; Н, 4.80; N, 22.21.

Кристалл соединения **71b** ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$, $M = 252.24$), моноклинный, пространственная группа $P2(1)/c$, при $T = 120^\circ$ $a = 8.3955(16)$, $b = 14.535(3)$, $c = 10.2904(19)$ Å, $\beta = 113.063(4)^\circ$, $V = 1155.4(4)$ Å³, $Z = 4$, $F(000) = 528$, $d_{\text{calc}} = 1.450$ г·см⁻³, $\mu = 0.012$ мм⁻¹.

4-Бензилтио-7-метил-8а-нитро--6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-е]изоиндол (71с):

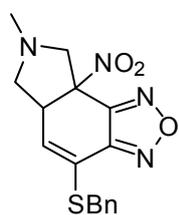


Выход: 96%. Желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.98 (т, 1H, $J=9.0$), 2.33 (с, 3H), 2.86 (д, 1H, $J=11.4$), 3.25 (т, 1H, $J=8.6$), 3.95 (м, 1H), 4.17 (м, 3H), 6.18 (д, 1H, $J=4.9$), 7.2-7.4 (м, 5H). Найдено (%): С, 55.94; Н, 4.39; N, 16.08.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): С, 55.80; Н, 4.68; N, 16.27.

7-Метил-8а-нитро-4-фенокси-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-е]изоиндол (71d):



Выход: 70%. Коричневое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.22 (т, 1H, $J=9.1$), 2.40 (с, 3H), 2.98 (д, 1H, $J=11.5$), 3.33 (т, 1H, $J=8.3$), 4.02 (м, 1H), 4.25 (д, 1H, $J=11.5$), 5.45 (д, 1H, $J=5.0$), 7.12-7.47 (м, 5H). Найдено (%): С, 57.58; Н, 4.33; N, 18.02.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 57.32; Н, 4.49; N, 17.83.

4-(Бензилсульфонил)-7-метил-1-фенил-1,6,7,8-тетрагидропирроло[3,4-г]индазол(74а):

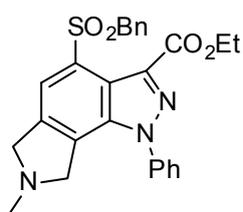


Выход 32%. Т.пл. 192-195°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.55 (с, 3H, CH_3), 3.76 (с, 2H), 3.99 (с, 2H), 4.44 (с, 2H), 7.07(д, 2H, $J=7.2$), 7.21-7.33 (м, 3H), 7.44-7.59 (м, 6H), 8.26 (с, 1H). Найдено (%) С, 67.46; Н, 5.38; N, 10.57.

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%)С, 67.50; Н, 5.41; N, 10.73.

Этил 4-(бензилсульфонил)-7-метил-1-фенил-1,6,7,8-тетрагидропирроло[3,4-г]индазол-3-карбоксилат (74b):

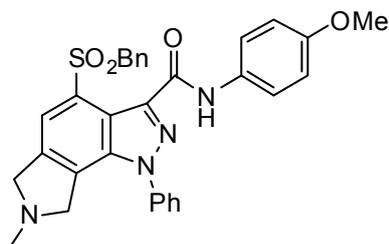


Выход 54%. Т.пл. 185-187°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.51 (т, 3H, $J=7.1$) 2.51 (с, 3H, CH_3), 3.71 (с, 2H), 3.96 (с, 2H), 4.61 (дд, 2H, $J=14.8$, $J=7.1$), 4.91 (с, 2H), 7.32-7.38 (м, 5H), 7.49-7.58 (м, 6H). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 700,

1100, 1132, 1224, 1316, 1456, 1504, 1720 (CO). Масс-спектр, m/z : 472 $[\text{M}]^+$. Найдено (%) С, 65.81; Н, 5.30; N, 9.24. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%)С, 65.67; Н, 5.30; N, 8.84.

4-(Бензилсульфонил)-*N*-(4-метоксифенил)-7-метил-1-фенил-1,6,7,8-тетрагидропирроло[3,4-*g*]индазол-3-карбоксамид (74c):



Выход 61%. Т.пл. 218-221°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.50 (с, 3H), 3.70 (с, 2H), 3.64 (с, 3H), 3.94 (с, 2H), 5.09 (с, 2H), 6.92 (д, 2H, $J=8.2$), 7.27-7.41 (м, 6H), 7.51-7.62 (м, 7H), 8.69 (с, 1H). Найдено

(%): C, 67.53; H, 5.24; N, 9.96. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): C, 67.37; H, 5.11; N, 10.14.

4-(Бензилсульфонил)-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-7-метил-7,8-дигидро-6*H*-изоксазоло[5,4-*e*]изоиндол (74d)

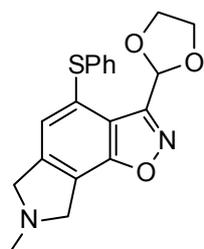


Выход 30%. Т.пл. 181-184°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.65 (с, 3H), 4.00 (с, 2H), 4.26-4.29 (с, 6H), 4.78 (с, 2H), 7.19-7.35 (м, 6H), 7.54 (с, 1H). Найдено (%)

: C, 60.18; H, 4.88; N, 6.86. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено (%): C, 59.99; H, 5.03; N, 7.00.

3-(1,3-Диоксолан-2-ил)-7-метил-4-(фенилсульфонил)-7,8-дигидро-6*H*-изоксазоло[5,4-*e*]изоиндол (74e):

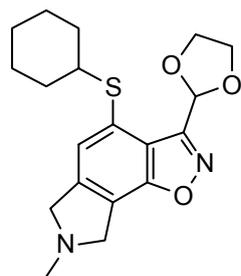


Выход. 39%. Т.пл. 175-177°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.66 (с, 3H), 4.04-4.12 (м, 6H), 4.27 (с, 2H), 7.47-7.58 (м, 3H), 7.94-7.99 (м, 3H). Масс-спектр, m/z : 386 $[\text{M}]^+$. Найдено (%) C, 58.75; H, 4.75; N, 8.19. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$.

Вычислено (%) C, 58.75; H, 5.00; N, 8.25.

3-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4-(циклогексилсульфонил)-7-метил-7,8-дигидро-6*H*-изоксазоло[5,4-*e*]изоиндол (74f):

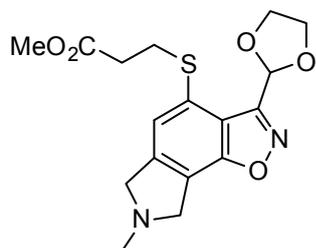


Выход 64%. Т.пл. 220-222°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.19-1.23 (м, 3H), 1.57-1.67 (м, 3H), 1.85-1.99 (м, 4H), 2.67 (с, 3H), 3.61-3.74 (м, 1H), 4.12-4.23 (м, 6H), 4.29 (с, 2H), 7.07 (с, 1H), 7.85 (с, 1H). Найдено (%)

: C, 58.41; H, 6.02; N, 7.01. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено (%): C, 58.15; H, 6.16; N, 7.14.

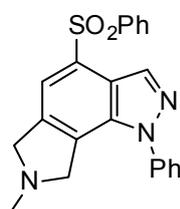
Метил 3-{{3-(1,3-диоксолан-2-ил)-7-метил-7,8-дигидро-6H-изоксазоло[5,4-e]индол-4-ил}сульфонил}пропаноат (74g):



Выход 40%. Т.пл. 192-194°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.68 (с, 3H), 2.82 (т, 2H, $J=7.7$), 3.66 (с, 3H), 3.85 (т, 2H, $J=7.7$), 4.17 (м, 6H), 4.27 (с, 2H), 7.04 (с, 1H), 7.92 (с, 1H). Найдено (%): С, 51.73; Н, 4.93; N, 7.32. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$. Вычислено (%): С, 51.51; Н, 5.09; N, 7.07.

7-Метил-1-фенил-4-(фенилсульфонил)-1,6,7,8-тетрагидропирроло[3,4-g]индазол (74h):



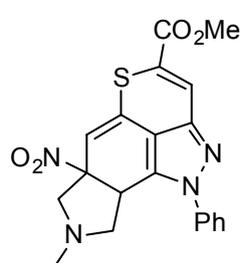
Выход 30%. Т.пл. 166-168°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.54 (с, 3H, CH_3), 3.75 (с, 2H), 4.06 (с, 2H), 7.40-7.63 (м, 8H, Ph), 7.83 (с, 1H), 8.05(д, 2H, $J=7.0$), 8.65 (с, 1H).

Найдено (%): С, 67.59; Н, 5.28; N, 10.61. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено

(%): С, 67.84; Н, 4.92; N, 10.79.

Метил 8-метил-6a-нитро-1-фенил-1,6a,7,8,9,9a-гексагидропирроло[3,4-g]тиопирано[4,3,2-cd]индазол-4-карбоксилат (75):



Выход 61%. Т.пл. 110-113°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.53 (с, 3H, N- CH_3), 3.08-3.14 (м, 2H), 3.47 (т, 1H, $J=8.9$), 3.69 (с, 3H, OCH_3), 3.72 (д, 1H, $J=11.8$), 4.36 (т, 1H, $J=8.6$), 7.45 (т, 1H, $J=7.5$), 7.60 (т, 2H, $J=7.5$), 7.75 (д, 2H, $J=7.8$), 7.87 (с, 1H), 8.39 (с, 1H). Масс-спектр, m/z : 410 $[\text{M}]^+$.

Найдено (%): С, 58.37; Н, 4.84; N, 13.80. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): С, 58.53; Н, 4.42; N, 13.65.

Синтез соединений 77a-c (общая методика):

Раствор трифторуксусной кислоты (0.02 мл) в CH_2Cl_2 (2 мл) по каплям добавили к раствору бензил(метоксиметил)[(триметилсилил)метил]амин (0.71 г, 3 ммоль) и нитробензоазола **66b,e,f** (1 ммоль) в CH_2Cl_2 (7 мл) при 0°C, перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь обработали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и проэкстрагировали CHCl_3 . Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl , растворитель

упарили. Продукты очищали с помощью колоночной хроматографии ($\text{SiO}_2/\text{CHCl}_3$).

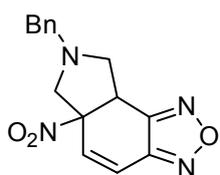
7-Бензил-8а-нитро-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-е]изоиндол (77а):



Выход 79%. Желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.21 (т, 1H, $J=9.3$), 2.84 (д, 1H, $J=11.7$), 3.47 (т, 1H, $J=8.5$), 3.66 (с, 2H), 4.04 (м, 1H), 4.41 (д, 1H, $J=11.7$), 6.36 (дд, 1H, $J=10.2$, $J=4.6$), 6.90 (дд, 1H, $J=10.2$, $J=1.5$), 7.27-7.37 (м, 5H).
Найдено (%): С, 57.53; Н, 4.38; N, 17.73. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): С, 57.31; Н, 4.49; N, 17.82.

7-Бензил-5а-нитро-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-е]изоиндол (77b):



Выход 60%. Т.пл. 40°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.57 (т, 1H, $J=8.6$), 2.7 (д, 1H, $J=11.3$), 3.65-3.70 (м, 3H), 3.9 (д, 1H, $J=11.3$), 4.84 (т, 1H, $J=8.0$), 6.52 (д, 1H, $J=10.1$), 7.05 (д, 1H, $J=10.1$); 7.24-7.36 (м, 5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 37.58, 58.24, 59.56, 65.23, 95.11, 121.63, 127.80, 128.56, 128.68, 132.67, 136.79, 146.59, 150.54. Найдено (%): С, 48.36; Н, 4.78; N, 25.51. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$.
Вычислено (%): С, 48.65; Н, 4.54; N, 25.21.

7-Бензил-5а-нитро-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-е]изоиндол (77с):



Выход 68%. Желтое масло.

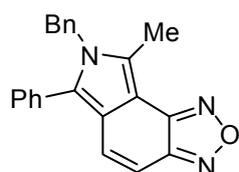
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.51 (т, 1H, $J=8.6$), 2.70 (д, 1H, $J=11.2$), 3.64-3.76 (м, 3H), 3.96 (д, 1H, $J=11.2$), 4.86 (т, 1H, $J=8.2$), 6.46 (д, 1H, $J=10.1$), 7.25 (д, 1H, $J=10.1$); 7.29-7.31 (м, 5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 43.98, 58.36, 59.99, 65.82, 96.02, 124.42, 127.57, 128.52, 128.54, 129.96, 137.17, 152.27, 157.95. Найдено (%): С, 57.42; Н, 4.41; N, 17.73. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$.
Вычислено (%): С, 57.31; Н, 4.49; N, 17.82.

(1*R*)-*N*-(Метоксиметил)-1-фенил-*N*-[(триметилсилил)метил]этанамин получали по ранее описанной методике [195]. Реакции нитробензоазолов **66a-c,e-g** с хиральным диполем **78** проводили в соответствии с методикой получения соединений **77a-c** (см. выше). Оба диастереомера выделялись с помощью колоночной хроматографии (SiO₂/CHCl₃) в виде смеси, для которой записывался спектр ЯМР ¹H. Вывод о соотношении диастереомеров в смеси делался на основании сравнения интегральной интенсивности сигналов аналогичных атомов водорода для каждого диастереомера.

Синтез соединений 81-83 (общая методика):

Смесь *N*-бензил-*N*-бензоил- или *N*-ацетил-*N*-бензилаланина [144] (3 ммоль), нитробензоазола **66a-c,e-g** (1 ммоль) и DCC (0.61 г, 3 ммоль) в 20 мл сухого THF кипятили в течение времени, указанного в таблице 12, до исчезновения исходного нитросоединения (ТСХ). Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали осадок. Фильтрат упарили, остаток перекристаллизовали из EtOH. Преобладающий изомер выделяли с помощью колоночной хроматографии (SiO₂/толуол). Выходы смесей изомеров и каждого выделенного изомера приведены в табл. 12.

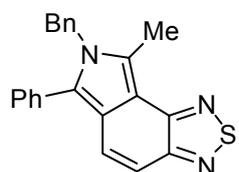
7-Бензил-8-метил-6-фенил-7*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]изоиндол (**81a**):



Желтые кристаллы. Т.пл. 131–132°C.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.70 (с, 3H, Me), 5.32 (с, 2H, CH₂), 6.92 (д, 2H, *J*=6.7), 7.07 (д, 1H, *J*=9.6), 7.29–7.45 (м, 9H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.3, 48.4, 105.6, 108.3, 119.1, 125.6, 127.6, 128.4, 128.5, 128.8, 130.0, 130.4, 130.5, 130.7, 137.1, 146.0, 150.0. Найдено (%): С, 78.10; Н, 5.13; N, 12.06. C₂₂H₁₇N₃O. Вычислено (%): С, 77.86; Н, 5.05; N, 12.38.

7-Бензил-8-метил-6-фенил-7*H*-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*e*]изоиндол (**81b**):

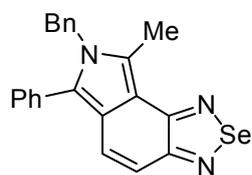


Коричневые кристаллы. Т.пл. 90–91°C.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.83 (с, 3H, Me), 5.38 (с, 2H, CH₂), 6.90 (д, 2H, *J*=6.8), 7.18–7.53 (м, 11H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 11.9, 48.4, 112.9, 115.6, 118.4, 120.0, 125.7, 126.0, 127.0, 127.6, 128.1, 128.8,

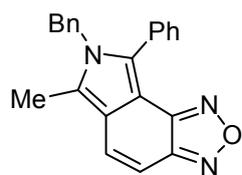
128.9, 130.4, 131.1, 137.5, 152.3, 155.6. Найдено (%): С, 74.60; Н, 4.61; N, 11.59. $C_{22}H_{17}N_3S$. Вычислено (%): С, 74.34; Н, 4.82; N, 11.82.

7-Бензил-8-метил-6-фенил-7*H*-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*e*]изоиндол (81с):



Не выделен. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 2.73 (с, 3H, Me), 5.40 (с, 2H, CH_2), 6.84 (д, 2H, $J=7.2$), 7.04 (д, 1H, $J=9.5$), 7.08–7.51 (м, 9 H).

7-Бензил-6-метил-8-фенил-7*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]изоиндол (82а):

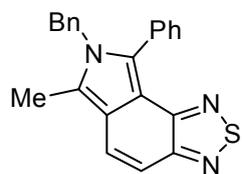


Желтые кристаллы. Т.пл. 125–126°C.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 2.39 (с, 3H, Me), 5.32 (с, 2H, CH_2), 6.92 (д, 2H, $J=6.1$), 7.08 (д, 1H, $J=9.4$), 7.27–7.52 (м, 9H).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 10.6, 48.6, 105.4, 107.3, 119.2, 125.7, 126.9, 127.6, 127.8, 128.8, 128.9, 129.1, 130.0, 130.6, 131.6, 137.22, 145.77, 150.2. Найдено (%): С, 77.65; Н, 4.92; N, 12.57. $C_{22}H_{17}N_3O$. Вычислено (%): С, 77.86; Н, 5.05; N, 12.38.

7-Бензил-6-метил-8-фенил-7*H*-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*e*]изоиндол (82b):

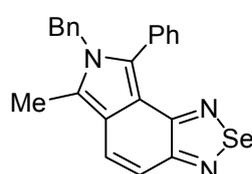


Коричневые кристаллы. Т.пл. 61–62°C.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 2.44 (с, 3H, Me), 5.32 (с, 2H, CH_2), 6.89 (д, 2H, $J=6.7$), 7.27–7.60 (м, 11H). Спектр ЯМР ^{13}C

($CDCl_3$, δ , м.д.): 10.6, 48.4, 112.7, 114.5, 119.8, 124.2, 125.0, 125.7, 127.5, 128.4, 128.6, 129.0, 129.6, 130.8, 131.4, 137.6, 151.6, 156.0. Найдено (%): С, 74.50; Н, 4.68; N, 11.97. $C_{22}H_{17}N_3S$. Вычислено (%): С, 74.34; Н, 4.82; N, 11.82.

7-Бензил-6-метил-8-фенил-7*H*-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*e*]изоиндол (82с):



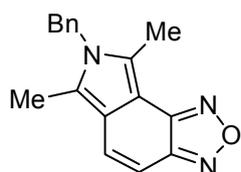
Коричневые кристаллы. Т.пл. 137–138°C.

Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$, δ , м.д.): 2.37 (с, 3H, Me), 5.26 (с, 2H, CH_2), 6.83 (д, 2H, $J=7.0$), 7.04 (д, 1H, $J=9.5$), 7.15–7.65 (м, 9H).

Спектр ЯМР ^{13}C ($DMSO-d_6$, δ , м.д.): 11.8, 47.48, 114.1, 118.2, 118.9, 119.7, 124.1, 125.6, 126.0, 127.3, 127.9, 128.1, 128.9, 130.0, 130.4, 137.5, 156.7, 160.7. Найдено (%): С, 65.49; Н, 4.13; N, 10.65. $C_{22}H_{17}N_3Se$. Вычислено (%): С, 65.67; Н, 4.26; N, 10.44.

7-Бензил-6,8-диметил-7*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]изоиндол (83):

Оранжевые кристаллы. Т.пл. 136–137°C.

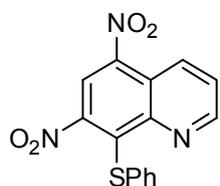


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.38 (с, 3H, Me), 2.66 (с, 3H, Me), 5.25 (с, 2H, CH_2), 6.90 (д, 2H, $J=7.0$), 7.98 (д, 1H, $J=9.5$), 7.27–7.38 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.3, 12.1, 47.6, 104.6, 106.6, 117.9, 125.2, 125.7, 127.2, 127.8, 127.9, 129.1, 136.4, 146.1, 150.1. Найдено (%): C, 73.48; H, 5.58; N, 14.90. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено (%): C, 73.63; H, 5.45; N, 15.15.

Синтез соединений 84a-f (общая методика):

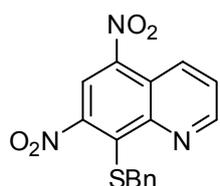
К раствору 0.25 г (1 ммоль) 5,7-динитро-8-хлорхинолина в 50 мл диметоксиэтана прибавили 1 ммоль соответствующего тиола и 0.1 г (1 ммоль) Et_3N . Смесь перемешивали при комнатной температуре 0.5-2 ч до исчезновения исходного соединения (ТСХ), после чего выливали в 250 мл смеси вода- HCl (1:1). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и высушивали на воздухе. В случае маслообразных продуктов экстрагировали этилацетатом (2 по 50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали растворитель.

5,7-Динитро-8-(фенилтио)хинолин (84a):

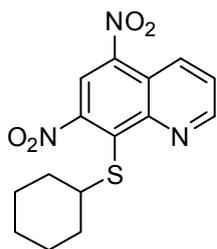


Кристаллы оранжевого цвета. Выход 88%. Т.пл. 153-155°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 7.27-7.44 (м, 5H, Ph), 7.96 (д, д, 1H, $J=8.7$, $J=3.9$), 8.88 (с, 1H), 8.95 (д, 1H, $J=8.7$), 9.10 (д, 1H, $J=3.7$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 120.16, 121.61, 126.48, 128.19, 129.36, 130.79, 132.64, 132.78, 138.52, 144.08, 145.90, 148.48, 152.66. Найдено (%): C, 55.23; H, 2.91; N, 12.67; S, 9.93. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): C, 55.04; H, 2.77; N, 12.84; S, 9.80.

8-Бензилтио-5,7-динитрохинолин (84b):

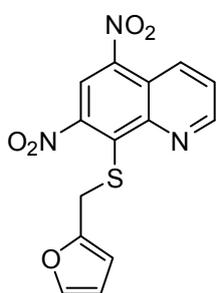


Кристаллы желтого цвета. Выход 86%. Т.пл. 132-134°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 4.65 (с, 2H, CH_2), 6.98-7.35 (м, 5H, Ph), 8.02 (д, д, 1H, $J=8.9$, $J=4.1$), 8.82 (с, 1H), 8.95 (д, 1H, $J=8.7$), 9.33 (д, 1H, $J=3.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 40.22, 118.70, 121.56, 126.20, 127.41, 128.40, 128.79, 132.93, 136.90, 138.69, 144.13, 146.60, 149.92, 152.62. Найдено (%): C, 56.23; H, 3.14; N, 12.47; S, 9.48. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): C, 56.30; H, 3.25; N, 12.31; S, 9.39.

5,7-Динитро-8-(циклогексилтио)хинолин (84c):

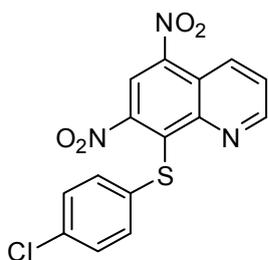
Кристаллы желтого цвета. Выход 83%. Т.пл. 138-140°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.08-1.80 (м, 10H), 3.99-4.37 (м, 1H, CH), 8.00 (д.д, 1H, $J=8.8$, $J=4.0$), 8.92-8.97 (м, 2H), 9.28 (д, 1H, $J=3.2$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 24.91, 25.04, 41.91, 118.39, 121.43, 126.04, 132.99, 136.39, 144.72, 146.92, 151.28, 152.82. Найдено (%): C, 54.12; H, 4.58; N, 12.69; S, 9.73. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): C, 54.04; H, 4.54; N, 12.60; S, 9.62.

5,7-Динитро-8-[(2-фурилметил)тио]хинолин (84d):

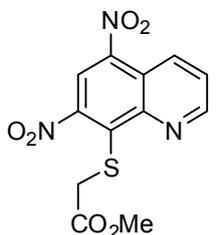
Кристаллы желто-зеленого цвета. Выход 74%. Т.пл. 111-113°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.75 (с, 2H, CH_2), 5.86 (с, 1H), 6.20 (с, 1H), 7.44 (с, 1H), 8.03 (д.д, 1H, $J=8.8$, $J=4.0$), 8.86 (с, 1H), 8.97 (д, 1H, $J=8.6$), 9.32 (д, 1H, $J=3.3$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 32.68, 108.51, 110.52, 118.62, 121.61, 126.18, 133.00, 137.77, 143.09, 144.49, 146.56, 149.92, 150.39, 152.73. Найдено (%): C, 50.68; H, 2.65; N, 12.61; S, 9.43. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено (%): C, 50.75; H, 2.74; N, 12.68; S, 9.68.

5,7-Динитро-8-(4-хлорфенилтио)хинолин (84e):

Кристаллы оранжевого цвета. Выход 58%. Т.пл. 150-152°C (EtOH).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.35 (с, 4H, Ph), 7.96 (д.д, 1H, $J=8.8$, $J=4.0$), 8.86-9.02 (м, 2H), 9.09 (д, 1H, $J=2.7$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 120.01, 121.75, 126.51, 129.26, 132.08, 132.41, 132.81, 137.74, 144.40, 145.78, 148.71, 152.72. Найдено (%): C, 49.67; H, 2.41; N, 11.67; S, 8.93. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): C, 49.80; H, 2.23; N, 11.62; S, 8.86.

Метил 2-[(5,7-динитрохинолин-8-ил)тио]ацетат (84f):

Кристаллы желтого цвета. Выход 63%. Т.пл. 110-113°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.55 (с, 3H, CH_3), 4.29 (с, 2H, CH_2), 8.00 (д.д, 1H, $J=8.6$, $J=3.7$), 8.85-9.04 (м, 2H), 9.17 (д, 1H,

$J=2.8$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 52.25, 138.99, 139.58, 143.92, 144.10, 146.17, 149.29, 152.12, 169.13, 169.88. Найдено (%): С, 44.42; Н, 2.93; N, 12.87; S, 9.93. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено (%): С, 44.58; Н, 2.81; N, 13.00; S, 9.92.

8-Метокси-5,7-динитрохинолин (86a):

К раствору 0.5 г (2 ммоль) 5,7-динитро-8-хлорхинолина в 30 мл MeOH прибавили 2 мл 2М раствора MeONa в MeOH (4 ммоль). Смесь кипятили в течение 1.5 ч до исчезновения исходного соединения (ТСХ), затем вылили в пятикратный избыток H_2O , подкислили HCl до pH = 2. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой до нейтральной реакции.

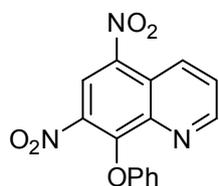


Белые кристаллы. Выход 0.5 г (99%). Т.пл. 149-151°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 4.42 (с, 3H, CH_3), 8.00 (д.д, 1H, $J=8.6$, $J=3.7$), 8.83-9.06 (м, 2H), 9.18 (д, 1H, $J=2.7$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 64.96, 120.61, 123.92, 126.36, 132.55, 139.28, 141.74, 151.80, 154.4. Найдено (%): С, 48.24; Н, 2.71; N, 16.81. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 48.20; Н, 2.83; N, 16.68.

5,7-Динитро-8-феноксихинолин (86b):

К раствору 1 г (4 ммоль) 5,7-динитро-8-хлорхинолина в 50 мл ацетонитрила прибавили 0.372 г (4 ммоль) PhOH и 0.42 г (4 ммоль) Na_2CO_3 . Смесь кипятили в течение 2 ч до исчезновения исходного соединения (ТСХ), затем реакцию смесь вылили в пятикратный избыток воды и подкислили HCl до pH 1-2. Образовавшийся осадок отфильтровали и промыли водой до нейтральной реакции.



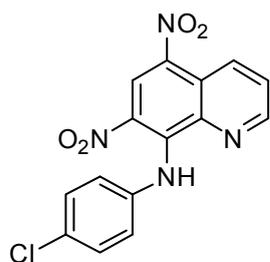
Белые кристаллы. Выход 89%. Т.пл. 127-130°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 6.93-7.35 (м, 5H, Ph), 7.96 (д.д, 1H, $J=8.6$, $J=3.7$), 8.84-9.10 (м, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 115.72, 120.66, 122.96, 124.37, 126.71, 129.71, 132.58, 137.42, 140.47, 141.59, 141.79, 148.55, 153.03, 158.78. Найдено (%): С, 57.94; Н, 2.96; N, 13.46. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 57.88; Н, 2.91; N, 13.50.

Синтез соединений 89а-с (общая методика):

К раствору 0.25 г (1 ммоль) 5,7-динитро-8-хлорхинолина в 50 мл EtOH прибавили (2 ммоль) соответствующего анилина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2.5 ч (ТСХ), затем вылили в пятикратный избыток воды и подкислили HCl до pH = 1-2. Выпавший осадок отфильтровали и промыли водой до нейтральной реакции.

5,7-Динитро-*N*-(4-хлорфенил)хинолин-8-амин (89a):

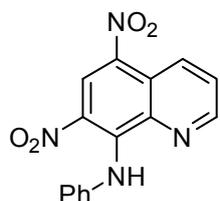


Оранжевые кристаллы. Выход (80%). Т.пл. 172-174 °С.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.16-7.48 (м, 4H, C_6H_4), 8.01 (д.д, 1H, $J=8.6$, $J=2.8$), 8.9 (с, 1H), 9.07 (д, 1H, $J=2.7$), 9.18 (д, 1H, $J=8.6$), 10.85 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.):

122.46, 125.22, 127.17, 128.86, 129.28, 132.72, 133.12, 138.82, 139.92, 141.24, 149.73. Найдено (%): C, 52.37; H, 2.71; N, 16.12. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 52.26; H, 2.63; N, 16.25.

5,7-Динитро-*N*-фенилхинолин-8-амин (89b):

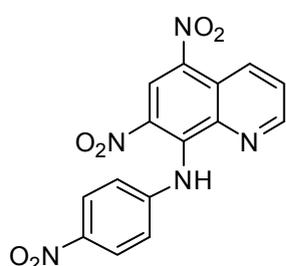


Выход 93%. Т.пл. 200-203 °С.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.18-7.40 (м, 5H), 8.04 (dd, 1H, $J=8.7$, $J=4.2$), 8.93 (с, 1H), 9.10 (д, 1H, $J=3.9$), 9.24 (д, 1H, $J=8.7$), 10.80 (с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 120.61, 123.23, 125.24, 125.58, 127.08, 128.93, 132.20, 133.07, 139.56, 139.77, 141.19, 149.59, 190.37. Найдено (%): C, 58.37; H, 3.31; N, 18.12. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 58.07; H, 3.25; N, 18.06.

5,7-Динитро-*N*-(4-нитрофенил)хинолин-8-амин (89c):



Выход 70%. Т.пл. 208-210 °С.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.06 (с. 1 H, NH), 9.18 (д, 1H, $J=8.8$), 9.14 (д, 1H, $J=3.2$), 8.99 (с, 1H), 8.19 (д, 2H, $J=9.0$), 8.07 (дд, 1H, $J=8.8$, $J=4.2$), 7.41 (д, 2H, $J=9.0$). Найдено (%): C,

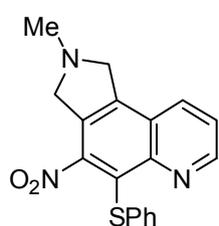
50.57; H, 2.71; N, 19.62. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено (%): C, 50.71; H, 2.55; N, 19.71.

Синтез соединений 85a-i, 87, 88, 90a-d (общие методики):

А) Реакции с N-метилазозометинилидом. Реакционную смесь, содержащую 1 ммоль соответствующего 8-R-5,7-динитрохинолина, 0.18 г (6 ммоль) параформа и 0.42 г (5 ммоль) саркозина в 30 мл толуола кипятили до полной конверсии исходного соединения (ТСХ). По окончании реакции смесь охлаждали, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, элюенты - CHCl₃, CHCl₃-MeOH (10:1)).

Б) Реакции с N-бензилазозометинилидом. Раствор CF₃COOH (0.02 мл) в CH₂Cl₂ (2 мл) по каплям добавили к раствору бензил(метоксиметил)[(триметилсилил)метил]амин (0.71 г, 3 ммоль) и соответствующего 8-R-5,7-динитрохинолина (1 ммоль) в CH₂Cl₂ (7 мл) при 0°C, перемешивали при комнатной температуре в течение 4-24 ч. Реакционную смесь обработали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и проэкстрагировали CHCl₃. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl, растворитель упарили. Продукты очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂/CHCl₃).

2-Метил-4-нитро-5-фенилтио-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин (85a):



Желтые кристаллы. Выход 35%. Т.пл. 182-185°C.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.70 (с, 3H, CH₃), 4.20 (с, 2H, CH₂), 4.40 (с, 2H, CH₂), 6.99-7.23 (м, 5H, Ph), 7.30-7.70 (д.д, 1H, J=8.0, J=3.9), 8.05 (д, 1H, J=8.6), 9.03 (д, 1H, J=3.3). Спектр ЯМР ¹³C

(CDCl₃, δ, м.д.): 59.73, 59.84, 123.07, 124.79, 126.62, 128.64, 129.66, 131.04, 132.68, 135.30, 141.01, 151.69. Найдено (%): C, 64.13; H, 4.56; N, 12.61; S, 9.43. C₁₈H₁₅N₃O₂S. Вычислено (%): C, 64.08; H, 4.48; N, 12.45; S, 9.50.

Кристаллографические данные для **85a**: C₁₈H₁₅N₃O₂S; M=337.39; пространственная группа P1, a = 8.1159(7), b = 8.9972(8), c = 11.1971(9) Å; α = 105.167(2), β = 90.659(2), γ = 93.619(2)°; V = 787.23(12) Å³; d_{выч} = 1.423 г/см³; Z=2; R1=0.0448 [для 3745 отражений с I>2σ(I)] ; wR2=0.0971; GOF=1.008. CCDC-1036269/

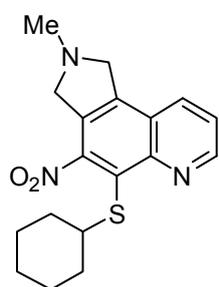
5-Бензилтио-2-метил-4-нитро-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин (85b):

Красные кристаллы. Выход 65%. Т.пл. 134-138°C.



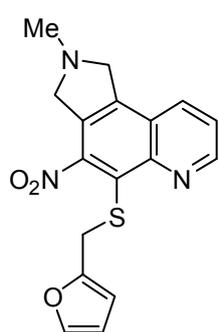
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.66 (с, 3H, CH_3), 4.11 (с, 2H, CH_2), 4.33 (с, 2H, CH_2), 4.38 (с, 2H, CH_2), 7.01-7.17 (м, 5H, Ph), 7.57 (д.д, 1H, $J=8.2$, $J=4.2$), 8.06 (д, 1H, $J=8.2$), 9.12-9.18 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 40.75, 42.09, 59.69, 59.77, 122.90, 124.64, 126.78, 127.12, 128.20, 128.83, 130.62, 133.04, 137.13, 140.37, 147.61, 151.27. Найдено (%): С, 64.91; Н, 4.77; N, 12.03; S, 9.17. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): С, 64.94; Н, 4.88; N, 11.96; S, 9.12.

2-Метил-4-нитро-5-циклогексилтио-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин (85c):



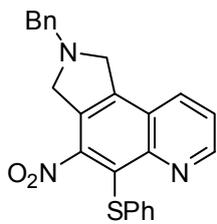
Желтые кристаллы. Выход 58%. Т.пл. 189-192°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.00-1.89 (м, 10H), 2.67 (с, 3H, CH_3), 3.61-3.83 (м, 1H, CH), 4.14 (с, 2H, CH_2), 4.35 (с, 2H, CH_2), 7.55 (д.д, 1H, $J=8.3$, $J=4.2$), 8.05 (д, 1H, $J=8.3$), 9.11 (д, 1H, $J=2.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 25.42, 25.67, 33.05, 42.09, 47.65, 59.58, 59.70, 122.77, 124.43, 126.11, 130.25, 132.91, 140.11, 147.82, 150.70, 151.23. Найдено (%): С, 62.87; Н, 6.31; N, 12.11; S, 9.33. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): С, 62.95; Н, 6.16; N, 12.23; S, 9.34.

2-Метил-4-нитро-5-[(2-фурилметил)тио]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин (85d):



Желто-коричневые кристаллы. Выход 43%. Т.пл. 180-182°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.68 (с, 3H, CH_3), 4.14 (с, 2H, CH_2), 4.29-4.48 (м, 4H, 2 CH_2), 5.68 (с, 1H), 6.07 (с, 1H), 7.19 (с, 1H), 7.57 (д.д, 1H, $J=8.0$, $J=3.6$), 8.07 (д, 1H, $J=8.0$), 9.13 (д, 1H, $J=3.5$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 32.79, 42.01, 59.62, 59.71, 107.77, 110.08, 122.85, 124.59, 126.16, 130.55, 133.03, 140.52, 142.11, 143.89, 147.41, 150.28, 151.27. Найдено (%): С, 59.68; Н, 4.56; N, 12.51; S, 9.23. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): С, 59.81; Н, 4.43; N, 12.31; S, 9.39.

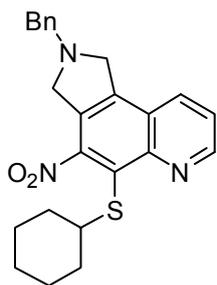
2-Бензил-4-нитро-5-(фенилтио)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин (85e):
Выход 36%. Т.пл. 135-138°C.



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 4.05 (с, 2H), 4.26 (с, 2H), 4.41 (с, 2H), 7.07-7.69 (м, 11H), 8.05 (д, 1H, $J=8.7$), 9.04 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 57.56, 57.87, 59.68, 123.03, 124.90, 126.62, 127.43, 128.53, 129.63, 132.71, 135.36, 151.75, 177.11. HRMS (ESI):

Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 414.1271. Найдено: 414.1263.

2-Бензил-4-нитро-5-(циклогексилтио)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин (85f):



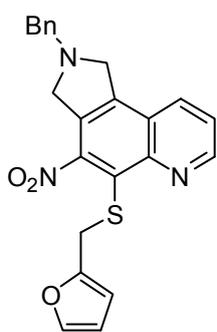
Выход 36%. Т.пл. 135-137°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.01-1.93 (м, 10H), 3.66-3.84 (м, 1H), 4.03 (с, 2H), 4.21 (с, 2H), 4.37 (с, 2H), 7.30-7.47 (м, 5H), 7.53 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=4.2$), 8.04 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=1.4$), 9.12 (д, 1H, $J=2.8$).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 25.45, 25.69, 33.07, 47.71, 57.59,

59.69, 122.69, 124.50, 126.08, 127.35, 128.48, 129.94, 132.88, 138.15, 139.78, 147.87, 150.84, 151.22. HRMS (ESI): Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 420.1740. Найдено: 420.1720.

2-Бензил-4-нитро-5-[(2-фурилметил)тио]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-f]-хинолин (85g):



Выход 17%. Т.пл. 132-136°C.

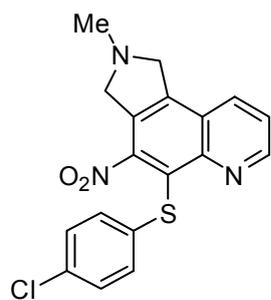
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 4.02 (с, 2H), 4.21 (уш. с, 2H), 4.33-4.49 (м, 4H), 5.73 (д, 1H, $J=3.1$), 6.1 (уш. с, 1H), 7.22 (м, 1H), 7.31-7.48 (м, 5H), 7.55 (дд, 1H, $J=8.2$, $J=3.3$), 8.05 (д, 1H, $J=8.3$), 9.13 (д, 1H, $J=3.1$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 33.10, 57.80, 58.09,

59.97, 108.06, 110.38, 123.07, 124.93, 126.55, 127.75, 128.83, 129.27,

130.40, 133.27, 138.10, 140.27, 142.40, 147.78, 150.63, 151.54. Масс-спектр, m/z : 419 $[\text{M}]^+$. Найдено (%): С, 66.25; Н, 4.67; N, 10.11; S, 7.74. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): С, 66.17; Н, 4.59; N, 10.07; S, 7.68.

2-Метил-4-нитро-5-((4-хлорфенил)тио)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин (85h):

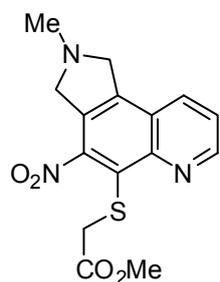
Желтые кристаллы. Выход 30%. Т.пл. 196-198°C.



8.62.

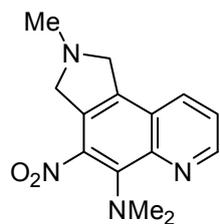
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.71 (с, 3H, CH_3), 4.21 (с, 2H, CH_2), 4.41 (с, 2H, CH_2), 7.10-7.25 (м, 4H, C_6H_4), 7.56 (д.д, 1H, $J=8.3$, $J=4.2$), 8.08 (д.д, 1H, $J=8.3$, $J=1.4$), 9.04 (д.д, 1H, $J=4.2$, $J=1.4$). Найдено (%): С, 58.19; Н, 3.88; N, 11.45; S, 8.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): С, 58.14; Н, 3.79; N, 11.30; S, 8.62.

Метил-2-[(2-метил-4-нитро-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин-5-ил)тио]ацетат (85i):



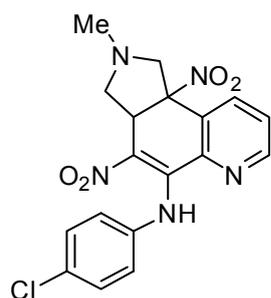
Желтые кристаллы. Выход 27%. Т.пл. 135-139°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.71 (с, 3H, CH_3), 3.63 (с, 3H, CH_3), 3.96 (с, 2H, CH_2), 4.22 (с, 2H, CH_2), 4.38 (с, 2H, CH_2), 7.6 (д.д, 1H, $J=8.3$, $J=4.2$), 8.11 (д.д, 1H, $J=8.7$, $J=1.7$), 9.09-9.15 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 37.55, 42.32, 52.49, 59.97, 60.17, 123.24, 125.06, 125.99, 131.17, 133.42, 141.24, 147.31, 150.31, 151.47, 169.71. Масс-спектр, m/z : 334 $[\text{M}]^+$. Найдено (%): С, 54.08; Н, 4.48; N, 12.69; S, 9.43. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): С, 54.04; Н, 4.54; N, 12.60; S, 9.62.

4-Нитро-N,N,2-триметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин-5-амин (88):



Красные кристаллы. Т.пл. 122-125°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.68 (с, 3H, CH_3), 3.16 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.22 (с, 2H, CH_2), 4.28 (с, 2H, CH_2), 7.50 (д.д, 1H, $J=8.3$, $J=4.0$), 7.96 (д.д, 1H, $J=8.3$, $J=1.7$), 8.96 (д, 1H, $J=4.0$). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$: 273.1346, найдено: 273.1351. Найдено (%): С, 61.83; Н, 5.87; N, 20.57. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 61.75; Н, 5.92; N, 20.58.

2-Метил-4,9b-динитро-N-(4-хлорфенил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин-5-амин (90a):

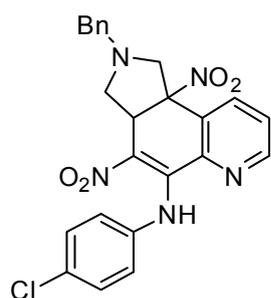


Выход 59%. Т.пл. 183-186°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.40 (с, 3H, CH_3), 2.48 (т, 1H, $J=9.0$), 3.13 (д, 1H, $J=8.7$), 3.71 (т, 1H, $J=8.7$), 4.18 (д, 1H, $J=11.1$), 4.78 (т, 1H, $J=8.2$), 6.88 (д, 2H, $J=8.7$, C_6H_4), 7.24-7.34

(м, 2H, C₆H₄), 7.53 (дд, 1H, *J*=8.0, *J*=4.5), 8.02 (д, 1H, *J*=8.0), 8.64 (д, 1H, *J*=4.5), 10.26 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 41.45, 43.74, 63.05, 67.41, 92.41, 122.61, 123.23, 126.38, 128.95, 129.04, 130.49, 136.37, 138.51, 138.69, 145.39, 150.18. Масс-спектр, *m/z*: 401 [M]⁺. Найдено (%): С, 53.72; Н, 4.12; N, 17.40. С₁₈H₁₆ClN₅O₄. Вычислено (%): С, 53.81; Н, 4.01; N, 17.43.

2-Бензил-4,9b-динитро-N-(4-хлорфенил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин-5-амин (90b):



Выход 48%. Т.пл. 183-185°C.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.51 (т, 1H, *J*=8.9), 3.12 (д, 1H, *J*=11.1), 3.51-3.89 (м, 3H), 4.17 (д, 1H, *J*=11.1), 4.81 (т, 1H, *J*=8.3), 6.87 (д, 2H, *J*=8.3), 7.18-7.43 (м, 7H), 7.5 (дд, 1H, *J*=8.3, *J*=4.9), 7.94 (д, 1H, *J*=8.3), 8.64 (д, 1H, *J*=4.9), 10.29 (с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 43.14, 58.69, 60.41, 64.47, 122.41, 122.92, 126.14, 127.46, 128.31, 128.42, 128.82, 130.26, 136.15, 137.05, 138.24, 138.69, 149.95. Масс-спектр, *m/z*: 428 [M]⁺. Найдено (%): С, 60.51; Н, 4.02; N, 14.52. С₂₄H₂₀ClN₅O₄. Вычислено (%): С, 60.32; Н, 4.22; N, 14.65.

2-Бензил-4,9b-динитро-N-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин-5-амин (90c):



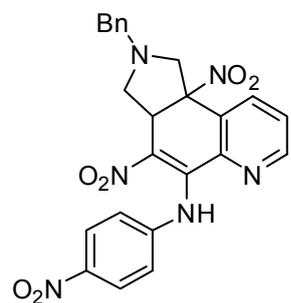
Выход 79%. Т.пл. 185-187°C.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.52 (д, 1H, *J*=8.9), 3.12 (д, 1H, *J*=10.9), 3.59-3.83 (м, 3H), 4.17 (д, 1H, *J*=10.9), 4.83 (т, 1H, *J*=8.3), 6.93 (д, 2H, *J*=7.9), 7.13-7.34 (м, 8H), 7.48 (дд, 1H, *J*=8.0, *J*=4.7), 7.93 (д, 1H, *J*=8.0), 8.62 (д, 1H, *J*=4.9), 10.36 (с, 1H).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 43.49, 58.93, 60.74, 64.75, 92.07, 121.40, 122.69, 125.27, 126.22, 127.64, 128.54, 128.63, 128.93, 128.97, 136.33, 137.37, 139.06, 139.81, 145.59, 150.10. HRMS (ESI): Вычислено для С₂₄H₂₁N₅O₄: 414.1666. Найдено: 414.1656.

Кристалл **90c** (С₂₄H₂₁N₅O₄; М=443.46); пространственная группа P1, а = 10.0912(7), b = 10.8126(7), c = 11.0506(7) Å; α=68.2110(10), β=81.8910(10), γ=70.7350(10)°; V=1056.68(12) Å³; d_{выч} = 1.394 г/см³; Z=2; R1=0.0411, [для 3389 отражений с I>2s(I)]; wR2=0.1075; GOF=1.022. CCDC-993620.

2-Бензил-4,9b-динитро-N-(4-нитрофенил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-f]хинолин-5-амин (90d):



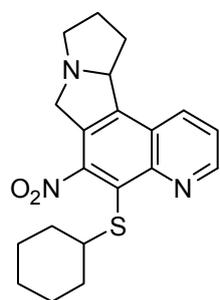
Выход 61%. Т.пл. 99-100°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.56 (д, 1H, $J=8.4$), 3.15 (д, 1H, $J=10.6$), 3.62-3.82 (м, 3H), 4.20 (д, 1H, $J=11.0$), 4.85 (т, 1H, $J=8.3$), 6.98 (д, 2H, $J=8.9$, C_6H_4), 7.27-7.35 (м, 4H), 7.55 (дд, 1H, $J=8.0$, $J=4.5$), 7.98 (д, 1H, $J=8.0$), 8.21 (д, 2H, $J=8.9$), 8.68 (д, 1H, $J=4.3$), 10.07 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 43.19, 58.73, 60.57, 64.66, 91.97, 118.93, 120.44, 124.72, 124.78, 126.54, 126.60, 127.71, 128.48, 128.59, 136.43, 143.88, 144.90, 145.54, 150.26. HRMS (ESI): Вычислено для: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_6$: 489.1517. Найдено: 489.1515.

Синтез соединений 93a-h (общая методика):

Реакционную смесь, содержащую 1 ммоль соответствующего 8-R-5,7-динитрохинолина, а также 0.18 г (6 ммоль) параформа и 5 ммоль *L*-пролина (или *L*-4-тиапролина) в 30 мл толуола кипятили до полного исчезновения исходного соединения (ТСХ). По окончании реакции смесь охлаждали, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , элюенты - CHCl_3 , CHCl_3 -MeOH (10:1)).

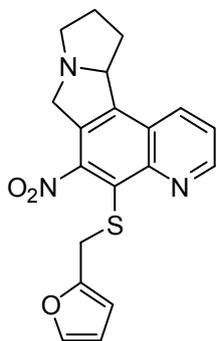
6-Нитро-5-(циклогексилтио)-9,10,11,11a-тетрагидро-7H-пирролизино[1,2-f]хинолин (93a):



Выход 49%. Т.пл. 132-136°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.16-1.93 (м, 13H), 2.54-2.60 (м, 1H), 2.64-2.68 (м, 1H), 3.28-3.31 (м, 1H), 3.73-3.76 (м, 1H), 4.11 (дд, 1H, $J=15.7$, $J=3.0$), 4.53 (дд, 1H, $J=16.1$, $J=2.1$), 5.09-5.12 (м, 1H), 7.57 (дд, 1H, $J=8.2$, $J=4.2$), 8.17 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=1.8$), 9.13 (дд, 1H, $J=4.2$, $J=1.7$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 25.55, 25.79, 25.83, 26.67, 32.31, 33.12, 33.22, 33.25, 47.80, 56.37, 59.14, 70.51, 122.75, 124.63, 126.70, 129.23, 132.94, 143.70, 148.76, 151.18. HRMS (ESI): Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 370.1584. Найдено: 370.1578.

6-Нитро-5-[(2-фурилметил)тио]-9,10,11,11а-тетрагидро-7H-пирролизино[1,2-f]хинолин (93b):

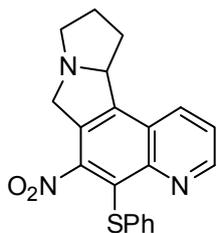


Выход 13%. Т.пл. 139-142°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.77-1.88 (м, 1H), 1.89-2.00 (м, 2H), 2.54-2.58 (м, 1H), 2.55-2.69 (м, 1H), 3.27-3.30 (м, 1H), 4.10 (дд, 1H, $J=15.9$, $J=3.0$), 4.37 (д, 1H, $J=14.0$), 4.45 (д, 1H, $J=14.0$), 4.51 (дд, 1H, $J=15.9$, $J=2.1$), 5.12 (т, 1H, $J=7.6$), 5.76 (д, 1H, $J=2.8$), 6.11 (д, 1H, $J=2.1$), 7.19 (д, 1H, $J=1.8$), 7.58 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=4.2$), 8.18 (дд, 1H, $J=8.4$, $J=1.7$), 9.13 (дд, 1H, $J=4.2$, $J=1.7$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 26.67, 32.91, 32.96, 56.41, 59.39, 70.50, 107.98, 110.26, 122.92, 124.88, 126.93, 129.58, 133.12, 142.27, 144.19, 148.37, 150.50, 151.29. HRMS (ESI): Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 368.1063. Найдено: 368.1057.

Кристалл **93b** ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$; $M=367.42$); пространственная группа $P21/c$, $a = 8.4510(4)$, $b = 20.5694(10)$, $c = 10.5725(4)$ Å; $\beta = 114.978(3)^\circ$; $V=1665.94(13)$ Å 3 ; $d_{\text{выч}}=1.465$ г/см 3 , $Z=4$; $R1= 0.0340$ [для 4289 отражений с $I>2s(I)$]; $wR2=0.0911$; $\text{GOF} = 1.032$. CCDC-993619.

6-Нитро-5-(фенилтио)-9,10,11,11а-тетрагидро-7H-пирролизино[1,2-f]хинолин (93c):

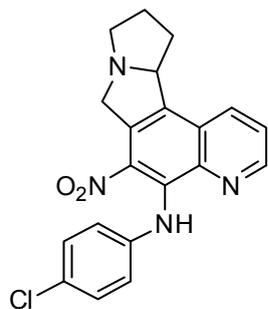


Выход 15%. Т.пл. 155-158°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.73-1.78 (м, 1H), 1.82-1.87 (м, 2H), 2.47-2.52 (м, 1H), 2.57-2.61 (м, 1H), 3.21-3.24 (м, 1H), 4.04 (дд, 1H, $J=16.0$, $J=1.0$), 4.47 (дд, 1H, $J=16.0$, $J=1.0$), 5.04 (т, 1H, $J=7.6$), 7.05-7.21 (м, 5H), 7.46 (дд, 1H, $J=8.4$, $J=4.1$), 8.08 (дд, 1H, $J=8.4$, $J=1.7$), 8.96 (дд, 1H, $J=4.1$, $J=1.7$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 26.71, 32.42, 56.43, 59.46, 70.61, 123.10, 125.05, 126.74, 126.91, 128.81, 128.87, 130.07, 130.18, 132.76, 135.31, 144.61, 148.07, 151.61. HRMS (ESI): Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: $[M+H]^+$: 364.1114. Найдено: 364.1110.

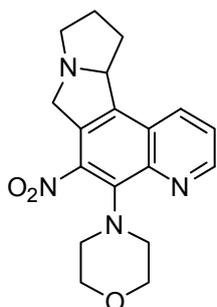
6-Нитро-N-(4-хлорфенил)-9,10,11,11а-тетрагидро-7H-пирролизино[1,2-f]хинолин-5-амин (93d):

Выход 15%. Т.пл. 182-184°C.



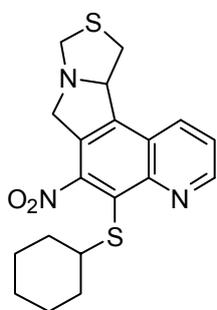
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.77-1.83 (м, 1H), 1.90-1.94 (м, 1H), 1.96-2.02 (м, 1H), 2.50-2.55 (м, 1H), 2.70-2.74 (м, 1H), 3.31-3.35 (м, 1H), 4.39 (дд, 1H, $J=16.9$, $J=3.0$), 4.74 (дд, 1H, $J=16.9$, $J=1.6$), 5.06 (т, 1H, $J=7.0$), 6.97 (д, 2H, $J=8.7$), 7.26 (д, 2H, $J=8.7$), 7.61 (дд, 1H, $J=8.4$, $J=4.1$), 8.11 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=1.5$), 8.84 (дд, 1H, $J=4.1$, $J=1.5$), 9.10 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 26.51, 32.53, 56.57, 62.44, 69.90, 120.32, 124.26, 125.70, 129.03, 129.14, 130.19, 130.28, 132.25, 132.60, 135.42, 139.42, 141.42, 148.03. HRMS (ESI): Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$: 381.1113. Найдено: 381.1105.

5-Морфолин-4-ил-6-нитро-9,10,11,11а-тетрагидро-7H-пирролизино[1,2-f]хинолин (93e):



Выход 47%. Т.пл. 170-173°C.
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.77-1.83 (м, 1H), 1.88-1.94 (м, 1H), 1.95-2.01 (м, 1H), 2.50-2.55 (м, 1H), 2.65-2.69 (м, 1H), 3.27-3.31 (м, 1H), 3.49 (д, 4H, $J=4.5$), 3.89 (т, 4H, $J=4.5$), 4.14 (дд, 1H, $J=16.0$, $J=2.9$), 4.54 (дд, 1H, $J=16.0$, $J=1.8$), 5.05 (т, 1H, $J=7.3$), 7.50 (дд, 1H, $J=8.4$, $J=4.1$), 8.10 (дд, 1H, $J=8.4$, $J=1.5$), 8.95 (дд, 1H, $J=4.0$, $J=1.6$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 26.61, 32.39, 51.94, 56.45, 60.12, 67.65, 70.32, 122.57, 125.60, 130.18, 132.45, 137.09, 141.53, 142.35, 146.69, 149.02. HRMS (ESI): Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: 341.1598. Найдено: 341.1598.

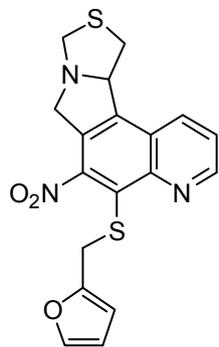
6-Нитро-5-(циклогексилтио)-11,11а-дигидро-7H-[1,3]тиазоло[3',4':1,2]-пирроло[3,4-f]хинолин (93f):



Выход 12%. Т.пл. 182-185°C.
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.20-1.85 (м, 9H), 2.98 (дд, 1H, $J=10.8$, $J=4.3$), 3.48 (дд, 1H, $J=10.8$, $J=4.2$), 3.72-3.79 (м, 4H), 4.27-4.33 (м, 3H), 4.49 (д, 1H, $J=14.5$), 5.25-5.27 (м, 1H), 7.60 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=4.2$), 8.13 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=1.7$), 9.14 (дд, 1H, $J=4.2$, $J=1.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 39.88, 58.54, 61.16, 73.13, 123.60, 124.55, 127.14, 128.25, 128.89, 130.28, 130.44, 132.39, 134.89, 141.85, 147.82, 151.74. Масс-спектр,

m/z : 381 $[M]^+$. Найдено (%): С, 59.78; Н, 3.91; N, 11.08; S, 16.86. $C_{19}H_{15}N_3O_2S_2$.
Вычислено (%): С, 59.82; Н, 3.96; N, 11.02; S, 16.81.

**6-Нитро-5-[(2-фурилметил)тио]-11,11а-дигидро-7H-[1,3]тиазоло-
[3',4':1,2]пирроло[3,4-f]хинолин (93g):**



Выход 13%. Т.пл. 190-193°C.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 2.95 (дд, 1H, $J=10.4$, $J=4.2$), 3.49 (дд, 1H, $J=11.1$, $J=8.3$), 4.23-4.56 (м, 6H), 5.21-5.33 (м, 1H), 5.76 (д, 1H, $J=2.8$), 6.11 (д, 1H, $J=1.4$), 7.2 (с, 1H), 7.63 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=4.2$), 8.16 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=1.4$), 9.16 (д, 1H, $J=2.1$). Спектр ЯМР

^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 32.88, 39.65, 60.91, 72.88, 107.91, 110.14,

123.23, 124.23, 129.56, 132.59, 141.31, 142.19, 150.18, 151.27, 158.19. Масс-спектр, m/z : 385 $[M]^+$. Найдено (%): С, 56.11; Н, 3.83; N, 10.88; S, 16.64. $C_{18}H_{15}N_3O_3S_2$.
Вычислено (%): С, 56.09; Н, 3.92; N, 10.90; S, 16.64.

**6-Нитро-5-(фенилтио)-11,11а-дигидро-7H-[1,3]тиазоло[3',4':1,2]пирроло[3,4-
f]хинолин (93h):**



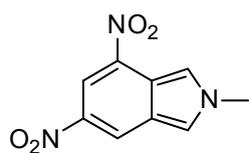
Выход 12%. Т.пл. 182-185°C.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 2.92 (дд, 1H, $J=10.8$, $J=4.2$), 3.41 (дд, 1H, $J=10.9$, $J=8.2$), 4.21-4.29 (м, 3H), 4.43 (д, 1H, $J=14.7$), 5.19-5.21 (м, 1H), 7.07-7.22 (м, 5H), 7.50 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=4.2$), 8.05 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=1.7$), 8.97 (дд, 1H, $J=4.2$, $J=1.4$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.):

39.88, 58.54, 61.16, 73.13, 123.60, 124.55, 127.14, 128.25, 128.89, 130.28, 130.44, 132.39, 134.89, 141.85, 147.82, 151.74. HRMS (ESI): Вычислено для $C_{19}H_{15}N_3O_2S_2$: 382.0678. Найдено: 382.0675.

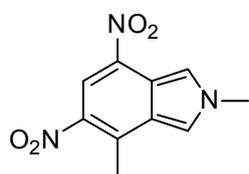
Синтез соединений 94,96,99-101 (общая методика):

Смесь нитросоединения (1 ммоль), соответствующей аминокислоты (5 ммоль), параформа (0.18 г, 6 ммоль) и толуола (15 мл) кипятили 4–6 ч (5 мин в случае соединений **96a** и **99a**). После полной конверсии исходного нитросоединения (ТСХ) смесь охладили, осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MN Kieselgel 60 (0.04–0.063 mm/230–400 mesh), $CHCl_3$).

2-Метил-4,6-динитро-2H-изоиндол (94a):

Красные кристаллы. Выход 32%. Т.пл. 236-237°C.

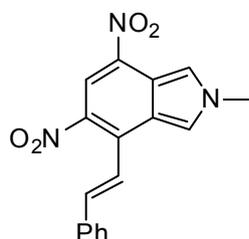
Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.16 (с, 3H, CH₃), 7.95 (с, 1H, H-1), 8.17 (с, 1H, H-3), 8.60 (с, 1H, H-7), 9.16 (с, 1H, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 38.39, 114.22, 114.34, 115.20, 122.97, 124.24, 127.30, 138.10, 138.89. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3114, 1626, 1566, 1521, 1477, 1331, 1289, 1160, 1063, 799, 725, 623. Масс-спектр, m/z : 221 [M^+], 175 [$\text{M}^+ - \text{NO}_2$], 129 [$\text{M}^+ - 2\text{NO}_2$]. Найдено (%): С, 48.64; Н, 3.27; N, 18.82. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 48.87; Н, 3.19; N, 19.00.

2,7-Диметил-4,6-динитро-2H-изоиндол (94b):

Красные кристаллы. Выход 11%. Т.пл. 223-225°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.85 (с, 3H, 7-CH₃), 4.13 (с, 3H, 2-CH₃), 7.90 (с, 1H, H-1), 8.30 (с, 1H, H-3), 8.54 (с, 1H, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 17.25, 38.17, 113.50, 115.55, 116.71, 122.13, 126.83, 136.39, 138.61, 139.73. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3167, 3135, 1625, 1567, 1529, 1494, 1347, 1302, 1161, 1014, 787, 620. Масс-спектр, m/z : 235 [M^+], 189 [$\text{M}^+ - \text{NO}_2$], 143 [$\text{M}^+ - 2\text{NO}_2$]. Найдено (%): С, 50.76; Н, 3.67; N, 17.52. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 51.07; Н, 3.86; N, 17.87.

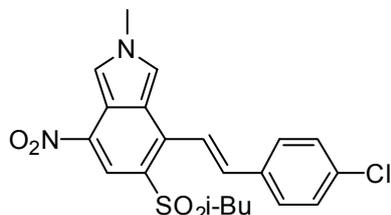
Кристаллографические данные соединения **91b** доступны в Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), ref. no. 874401. <http://www.ccdc.cam.uk/conts/retrieving.html>.

2-Метил-5,7-динитро-4-[(E)-2-фенилвинил]-2H-изоиндол (96a):

Темно-красные кристаллы. Выход 49%. Т.пл. 209-211°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.14 (с, 3H, CH₃), 7.39 (д, 1H, $J=16.2$), 7.41 (т, 1H, $J=7.2$, p-Ph), 7.47 (т, 2H, $J=7.4$, м-Ph) 7.73 (д, 2H, $J=8.4$, о-Ph), 7.80 (д, 1H, $J=16.3$, -CH=), 7.98 (д, 1H, $J=2.0$), 8.28 (д, 1H, $J=1.9$), 8.60 (с, 1H, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 38.71, 114.83, 116.04, 117.36, 123.53, 123.56, 124.48, 127.96, 129.36, 129.69, 136.64, 137.16, 137.88, 137.96, 138.36. Масс-спектр, m/z : 323 [M^+]. Найдено (%): С, 63.21; Н, 3.76; N, 12.60. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 63.16; Н, 4.05; N, 13.00.

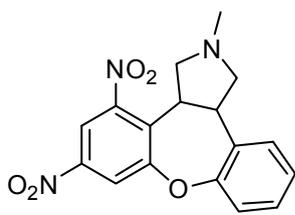
5-(Изобутилсульфонил)-2-метил-7-нитро-4-[(E)-2-(4-хлорфенил)винил]-2H-изоиндол (96b):



Красные кристаллы. Выход 44%. Т.пл. 156-158°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.92 (д, 6H, $J=6.7$, 2CH₃), 2.07 (септ., 1H, $J=6.6$, CH), 3.26 (д, 2H, $J=6.2$, CH₂), 4.16 (с, 3H, N-CH₃), 7.49-7.57 (м, 3H), 7.74 (д, 2H, $J=8.4$), 7.99 (с, 1H), 8.05 (д, 1H, $J=16.4$), 8.27 (с, 1H), 8.47 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 22.23, 23.85, 38.25, 62.86, 114.88, 115.39, 120.31, 121.17, 123.22, 124.76, 126.83, 129.03, 129.12, 133.85, 135.12, 136.91, 137.14, 140.96. Найдено (%): C, 58.44; H, 4.71; N, 6.59. C₂₁H₂₁ClN₂O₄S. Вычислено (%): C, 58.26; H, 4.89; N, 6.47.

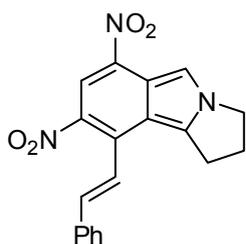
2-Метил-4,6-динитро-2,3,3а,12b-тетрагидро-1H-дibenzo[2,3:6,7]оксепино[4,5-c]пиррол (98):



Желтое масло. Выход 47%.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.27 (с, 3H, CH₃), 2.32-2.46 (м, 2H), 3.26 (т, 1H, $J=8.2$), 3.36 (т, 1H, $J=8.2$), 3.73 (дд, 1H, $J=17.9$, $J=10.1$), 3.93 (дд, 1H, $J=18.0$, $J=10.0$), 7.14 (т, 1H, $J=7.3$), 7.24-7.29 (м, 2H), 7.57 (д, 1H, $J=7.8$), 8.51 (д, 1H, $J=2.1$), 8.56 (д, 1H, $J=2.1$).

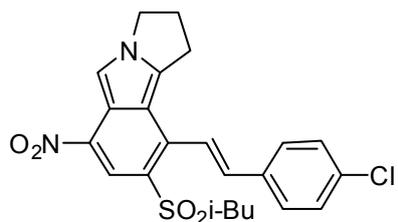
6,8-Динитро-9-[(E)-2-фенилвинил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,1-a]изоиндол (99a):



Темно-красные кристаллы. Выход 38%. Т.пл. 242-243°C.

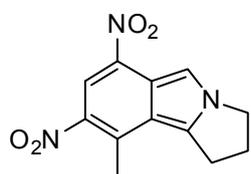
Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , м.д.): 2.68 (т, 2H, $J=6.9$), 3.21 (т, 2H, $J=6.9$), 4.44 (т, 2H, $J=7.0$), 6.82 (д, 1H, $J=16.3$), 7.42-7.60 (м, 5H), 7.78-7.86 (м, 2H), 8.88 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ , м.д.): 27.11, 28.16, 48.72, 107.69, 117.63, 118.98, 119.45, 122.70, 127.14, 129.04, 129.16, 135.95, 137.36, 137.67, 139.86, 153.87. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3157, 1557, 1512, 1323, 1287, 1113, 969, 901, 778, 694. Масс-спектр, m/z : 349 [M⁺], 257 [M⁺-2NO₂]. Найдено (%): C, 65.17; H, 4.56; N, 12.24. C₁₉H₁₅N₃O₄. Вычислено (%): C, 65.32; H, 4.33; N, 12.03.

8-(Изобутилсульфонил)-6-нитро-9-[(E)-2-(4-хлорфенил)винил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,1-a]изоиндол (99b):



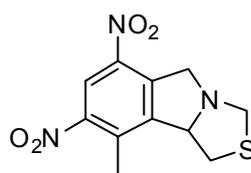
Темно-красные кристаллы. Выход 58%. Т.пл. 190-192°C.
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.93 (д, 6H, $J=6.8$), 2.13 (м, 1H), 2.70 (м, 2H), 3.13 (т, 2H, $J=7.3$), 4.43 (т, 2H, $J=7.3$), 6.78 (д, 1H, $J=16.5$), 7.41 (д, 2H, $J=8.5$), 7.55 (д, 2H, $J=8.3$), 7.65 (с, 1H), 7.96 (д, 1H, $J=16.5$), 8.38 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 22.67, 24.01, 27.05, 27.79, 48.63, 63.67, 107.03, 119.28, 119.76, 120.36, 123.31, 126.26, 128.29, 129.28, 134.27, 135.03, 135.11, 137.13, 137.22, 142.61. Найдено (%): С, 60.34; Н, 5.21; N, 5.98. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): С, 60.19; Н, 5.05; N, 6.10.

9-Метил-6,8-динитро-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,1-a]изоиндол (99с):



Красный порошок. Выход 11%. Т.пл. 255-257°C.
Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.68 (м, 2H, $J=7.3$), 2.92 (с, 3H), 3.47 (т, 2H, $J=7.3$), 4.44 (т, 2H, $J=7.4$), 7.87 (с, 1H), 8.58 (с, 1H). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3158, 1621, 1561, 1525, 1495, 1316, 1286, 1159, 1111, 997, 889, 762, 698. HRMS (ESI): 262.0828 (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$: 262.0822). Найдено (%): С, 55.48; Н, 4.39; N, 15.78. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 55.17; Н, 4.24; N, 16.09.

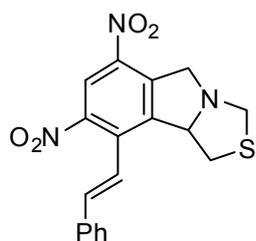
9-Метил-6,8-динитро-5,9b-дигидро-1H-[1,3]тиазоло[4,3-a]изоиндол (100а):



Оранжевый порошок. Выход 34%. Т.пл. 133-135°C.
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.65 (с, 3H, CH_3), 2.83 (дд, 1H, $J=11.0$, $J=4.7$), 3.44 (дд, 1H, $J=11.0$, $J=8.2$), 4.35 (с, 2H), 4.56 (дд, 1H, $J=17.8$, $J=1.7$), 4.93-4.96 (м, 2H), 8.73 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 17.12, 39.25, 59.87, 60.86, 72.61, 120.45, 134.07, 140.34, 141.11, 148.20, 149.24. Масс-спектр, m/z : 281 [M^+], 235 [M^+-NO_2], 189 [M^+-2NO_2]. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3453, 3117, 1603, 1532, 1352, 1125, 900, 873, 750, 702, 687. Найдено (%): С, 47.11; Н, 3.99; N, 14.58. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): С, 46.97; Н, 3.94; N, 14.94.

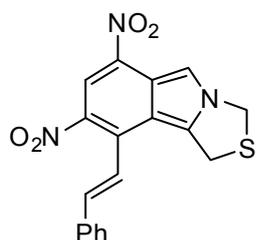
6,8-Динитро-9-[(E)-2-фенилвинил]-5,9b-дигидро-1H-[1,3]тиазоло[4,3-a]изоиндол (100b):

Коричневый порошок. Выход 36%. Т.пл. 160-162°C.



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.92 (дд, 1H, $J=11.1$, $J=5.1$), 3.37 (дд, 1H, $J=11.1$, $J=8.1$), 4.35 (с, 2H), 4.57 (д, 1H, $J=17.9$), 4.96 (д, 1H, $J=17.9$), 5.12 (т, 1H, $J=5.8$), 6.94 (д, 1H, $J=16.6$), 7.27 (д, 1H, $J=16.6$), 7.39-7.44 (м, 3H), 7.52 (д, 2H, $J=7.2$), 8.71 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 39.59, 59.40, 60.77, 72.94, 119.99, 120.41, 127.16, 129.05, 129.70, 133.83, 135.28, 138.03, 140.73, 146.89, 148.38. Найдено (%): С, 58.66; Н, 3.91; N, 11.20. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 58.53; Н, 4.09; N, 11.38.

6,8-Динитро-9-[(E)-2-фенилвинил]-1H-[1,3]тиазоло[4,3-a]изоиндол (101b):



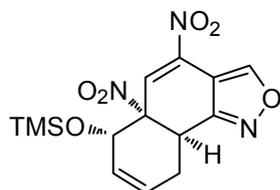
Темно-красные кристаллы. Выход 35%. Т.пл. 237-239°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 4.35 (с, 2H), 5.49 (с, 2H), 6.77 (д, 1H, $J=16.3$), 7.43-7.62 (м, 5H), 7.82 (д, 1H, $J=16.3$), 7.97 (с, 1H), 8.92 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 30.67, 50.33, 109.22, 117.34, 117.80, 118.07, 122.31, 127.22, 128.92, 129.05, 134.87, 135.74, 136.82, 137.12, 137.50, 139.72. Найдено (%): С, 58.74; Н, 3.72; N, 11.63. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): С, 58.85; Н, 3.57; N, 11.44.

Кристаллографические данные соединения **101b** доступны в Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), ref. no. 874402. <http://www.ccdc.cam.uk/conts/retrieving.html>.

К разделу 2.2.

4,5a-Динитро-6-[(триметилсилил)окси]-5a,6,9,9a-тетрагидронафто[1,2-c]изоксазол (102):

К раствору 0.21 г (1 ммоль) динитроантранила **64a** в 10 мл CHCl_3 добавили 1.75 мл (5 ммоль) 1-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиена и перемешивали 2 ч при 20°C. Выпавший осадок отфильтровали, промыли гексаном, сушили на воздухе.



Выход 70%. Т.пл. 177–179 °С.

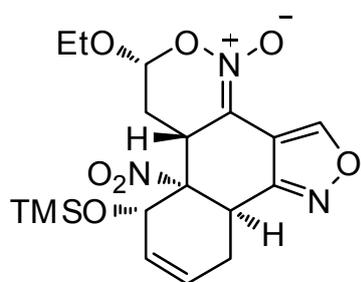
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.14 (с, 9H), 1.93 (дд, 1H, $J=11.2$, $J=6.0$), 2.85 (м, 1H), 4.50 (м, 1H), 4.84 (д, 1H, $J=6.0$),

5.94 (м, 1H), 6.06 (м, 1H), 6.95 (с, 1H), 8.84 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 28.4, 30.8, 68.1, 68.5, 91.8, 105.6, 124.5, 132.9, 144.5, 155.7, 160.9. Масс-спектр, m/z : $[\text{M}]^+ = 351$. Найдено (%): С, 48.10; Н, 4.41. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}$. Вычислено (%): С, 47.85; Н, 4.88.

7b-Нитро-8-[(триметилсилил)окси]-6-этокси-7,7a,7b,8,11,11a-гексагидро-6H-изоксазоло[4',3':3,4]нафто[2,1-c][1,2]оксазин 4-оксид (103):

К раствору 0.10 г (0.29 ммоль) соединения **102** в 15 мл CHCl_3 добавили 1.44 мл (15 ммоль) этилвинилового эфира и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре (ТСХ). После добавления к реакционной смеси 50 мл гексана осадок отфильтровали, сушили на воздухе.

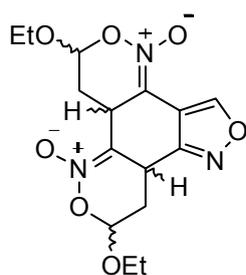
Выход 65%. Т.пл. 220-222°C.



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.12 (с, 9H), 1.27 (м, 3H), 2.11 (дд, 1H, $J=9.3$, $J=8.8$), 2.38 (м, 1H), 2.79 (м, 1H), 2.97 (м, 1H), 3.27 (т, 1H, $J=6.5$), 3.72 (м, 1H), 4.07 (м, 1H), 4.39 (т, 1H, $J=8.2$), 4.71 (д, 1H, $J=5.1$), 5.42 (дд, 1H, $J=3.6$, $J=3.0$), 9.05 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.1, 14.9, 26.9, 29.5, 32.1, 33.5, 65.8, 66.4, 92.4, 102.7, 107.4, 111.3, 125.4, 129.4, 130.5, 156.8, 161.1. HRMS (ESI): 424.1530 (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}$: 424.1535). Найдено(%): С, 48.53; Н, 6.08. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}$. Вычислено(%): С, 51.05; Н, 5.95.

Получение бис-аддукта соединения 61a с виниловым эфиром (104):

К раствору соединения **64a** (0.21 г, 1 ммоль) в 5 мл хлороформа добавили этилвиниловый эфир 5 мл (52 ммоль) и перемешивали 4 ч. Реакционную смесь разбавили гексаном (50 мл), получили маслянистый продукт, который при охлаждении закристаллизовался.



Выход 47%. Т.пл. 209-211°C.

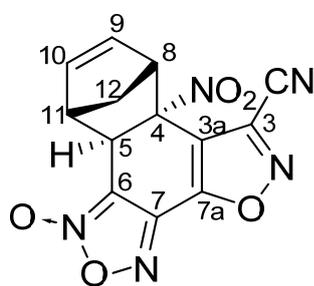
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.), основной диастереомер: 1.15-1.35 (м, 6H), 1.5-1.7 (м, 1H), 2.00 (м, 1H), 3.20-3.30 (м, 1H), 3.60-3.75 (м, 2H), 3.90-4.15 (м, 5H), 5.50-5.65 (м, 2H), 9.22 (с, 1H).

Получение соединений 109-114 (общая методика):

К раствору 1 ммоль соединения **48a** или **48b** в CHCl_3 или CH_2Cl_2 (10 мл) добавили 5 ммоль соответствующего диена или этилвинилового эфира и перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии исходного фуроксана (ТСХ). Реакционную смесь разбавляли 30 мл гексана, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. При необходимости хроматографировали на колонке ($\text{SiO}_2/\text{CHCl}_3$).

6b-Нитро-6b,7,10,10a-тетрагидро-7,10-метаноизоксазоло[5',4':3,4]нафто[1,2-c][1,2,5]оксадиазол-6-карбонитрил-1-оксид (109):

Выход 68%. Т.пл. 168-169°C.



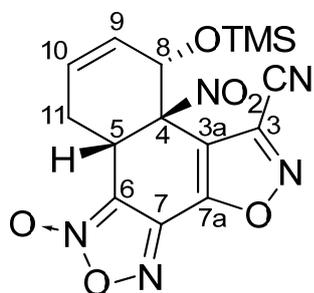
109

Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN , δ , м.д.): 1.43 (д, 1H, $J=10.7$, H(12')), 1.72 (д, 1H, $J=10.7$, H(12)), 3.53 (с, 1H, H(8)), 3.94 (с, 1H, H(11)), 4.07 (д, 1H, $J=2.5$, H(5)), 6.21 (дд, 1H, $J=5.5$, $J=3.0$, H(10)), 6.73 (дд, 1H, $J=5.5$, $J=3.0$, H(9)). ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1560 (C=N), 1630 (C=NO), 1652 (C=N). HRMS (ESI):

найдено, m/z : 336.0337 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_5\text{NaO}_5$. Вычислено, m/z : 336.0339. Найдено, %: C, 49.98; H, 2.34; N, 22.49. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: C, 49.85; H, 2.25; N, 22.36.

6b-Нитро-7-(триметилсилилокси)-6b,7,10,10a-тетрагидроизоксазоло[5',4':3,4]нафто[1,2-c][1,2,5]оксадиазол-6-карбонитрил-1-оксид (110):

Выход 40%. Т.пл. 172-174°C.



110

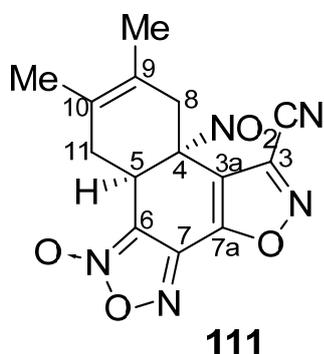
Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN , δ , м.д.): 0.16 (с, 9H, SiMe_3), 2.15-2.19 (м, 1H, H(11')), 2.81-2.86 (м, 1H, H(11)), 4.52 (т, 1H, $J=7.8$, H(5)), 5.34 (с, 1H, H(8)), 5.78-5.83 (м, 2H, H(9)+H(10)).

Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN , δ , м.д.): 0.38, 36.53, 73.37, 94.22, 107.61, 112.64, 129.05, 131.92, 145.20. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1340 (NO_2), 1561 (C=N), 1655 (C=NO). HRMS (ESI):

найдено, m/z : 412.0673 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{NaO}_6\text{Si}$. Вычислено, m/z : 412.0684. Найдено, %: C, 46.48; H, 3.61; N, 18.19. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_6\text{Si}$. Вычислено, %: C, 46.27; H, 3.88; N, 17.99.

8,9-Диметил-6b-нитро-6b,7,10,10a-тетрагидроизоксазоло[5',4':3,4]нафто[1,2-c][1,2,5]оксадиазол-6-карбонитрил-1-оксид (111):

Выход 73%. Т.пл. 135-137°C.

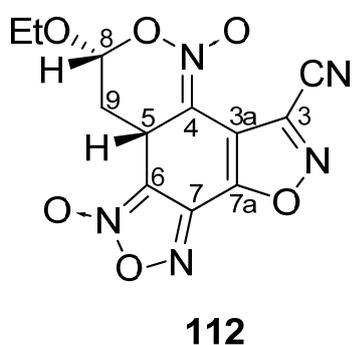


Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN , δ , м.д.): 1.62 (с, 3H, CH_3), 1.81 (с, 3H, CH_3), 2.00-2.08 (м, 1H, H(11')), 2.72 (дд, 1H, $J=10.6$, $J=8.7$, H(11)), 3.18 (д, 1H, $J=16.4$, H(4')), 3.42 (д, 1H, $J=17.0$, H(4)), 4.39 (дд, 1H, $J=4.7$, $J=1.0$, H(5)). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN , δ , м.д.): 18.15, 18.60, 33.98, 36.12, 38.00, 87.82, 109.41, 113.00, 119.69, 121.83, 128.09, 139.80, 142.67, 159.83.

ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1357 (NO_2), 1557 (NO_2 , $\text{C}=\text{N}$), 1658 ($\text{C}=\text{NO}$). HRMS (ESI): найдено, m/z : 352.0659 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{NaO}_5$. Вычислено, m/z : 352.0652. Найдено, %: C, 51.29; H, 3.16; N, 21.03. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: C, 51.07; H, 3.37; N, 21.27.

9-Этокси-10,10a-дигидро-9H-изоксазоло[5,4-h][1,2,5]оксадиазоло[3,4-f][2,1]бензоксазин-6-карбонитрил-1,7-диоксид (112):

Выход 73%. Т.пл. 112-115°C (с разл.).

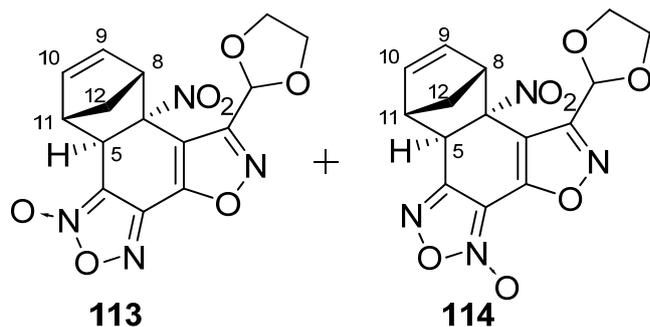


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.25 (т, 3H, $J=7.1$, CH_3), 1.98 (ддд, 1H, $J=13.0$, $J=12.9$, $J=3.6$, H(9)), 3.44 (ддд, 1H, $J=13.7$, $J=10.6$, $J=7.0$, H(9')), 3.68-3.74 (м, 1H, CH_2), 4.08 (м, 1H, CH_2), 4.22 (дд, 1H, $J=12.0$, $J=6.6$, H(5)), 5.65 (дд, 1H, $J=7.1$, $J=3.9$, H(8)). ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1342 (NO_2), 1545 (NO_2 , $\text{C}=\text{N}$), 1654 ($\text{C}=\text{NO}$). HRMS (ESI):

найденно, m/z : 321.0655 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 321.0658. Найдено, %: C, 45.62; H, 2.58; N, 21.74. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено, %: C, 45.15; H, 2.84; N, 21.94.

6-(1,3-Диоксолан-2-ил)-6b-нитро-6b,7,10,10a-тетрагидро-7,10-метаноизоксазоло[5',4':3,4]нафто[1,2-c][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (113) и 6-(1,3-Диоксолан-2-ил)-6b-нитро-6b,7,10,10a-тетрагидро-7,10-метаноизоксазоло[5',4':3,4]нафто[1,2-c][1,2,5]оксадиазол-3-оксид (114):

Выход 65%. Т.пл. 164-166°C.

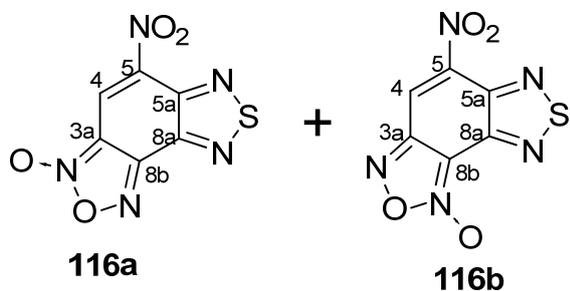


Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN , δ , м.д.): изомер **113**: 1.39 (д, 1H, $J=10.5$, H(12')), 1.65 (д, 1H, $J=10.5$, H(12)), 3.38 (с, 1H, H(8)), 3.66 (д, 1H, $J=3.1$, H(11)), 4.05-4.23 (м, 5H, 2CH₂, H(5)), 6.28 (с, 1H, OCHO), 6.35-6.37 (м, 1H, H(10)), 6.55-6.57 (м,

1H, H(9)); изомер **114**: 1.47 (д, 1H, $J=10.5$, H(12')), 1.91 (д, 1H, $J=10.5$, H(12)), 3.35 (с, 1H, H(8)), 3.59 (д, 1H, $J=3.1$, H(11)), 4.05-4.23 (м, 5H, 2CH₂, H(5)), 6.25 (с, 1H, OCHO), 6.13-6.15 (м, 1H, H(10)), 6.63-6.65 (м, 1H, H(9)). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN , δ , м.д.): 45.42, 46.67, 47.61, 53.83, 66.10, 66.35, 95.88, 97.79, 112.11, 136.44, 140.06, 143.79, 157.57, 160.00. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1354 (NO_2), 1555 (NO_2 , C=N), 1630 (C=NO), 1651 (C=N). HRMS (ESI): найдено, m/z : 383.0591 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{NaO}_7$. Вычислено, m/z : 383.0598. Найдено, %: C, 50.13; H, 3.22; N, 15.78. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: 50.01; H, 3.36; N, 15.55.

5-Нитро[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*e*][1,2,5]бензоксадиазол 3-оксид (116a) и 5-нитро[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*e*][1,2,5]бензоксадиазол 1-оксид (116b):

$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.84 г, 2.6 ммоль) добавили к суспензии 4-амино-5,7-динитро-2,1,3-бензотиадиазола (0.48 г, 2 ммоль) в бензоле (50 мл) и кипятили 10 ч. Упарили растворитель, остаток тщательно промыли гексаном и MeOH, сушили на воздухе. Выход смеси соединений **116a** и **116b** 64%, соотношение **116a**:**116b** - 64:36. Т.пл. 162-163°C.



Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): **116a**: 8.90 (с, 1H, H-4); **116b**: 9.17 (с, 1H, H-4).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): **116a**: 112.50 (C-3a), 116.70 (C-4), 142.16 (C-5a),

145.50 (C-8a), 146.70 (C-8b), 149.32 (C-5); **116b**: 106.40 (C-8b), 119.80 (C-4), 142.53 (C-8a), 145.43 (C-5a), 147.66 (C-3a), 151.39 (C-5). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1339 и 1545 (NO_2), 1630 (C=N \rightarrow O).

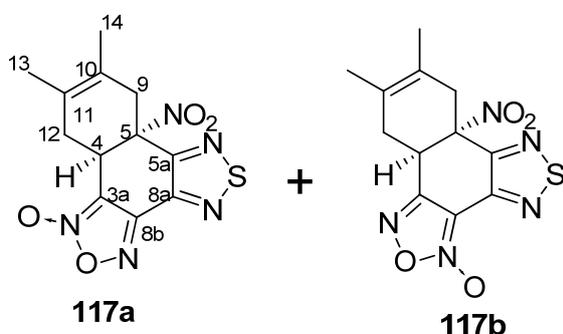
8,9-Диметил-6b-нитро-6b,7,10,10a-

тетрагидро[1,2,5]тиадиазоло[3',4':3,4]нафто[1,2-с][1,2,5]оксадиазол 1-оксид (117a) и

8,9-диметил-6b-нитро-6b,7,10,10a-тетрагидро[1,2,5]тиадиазоло[3',4':3,4]нафто[1,2-с][1,2,5]оксадиазол 3-оксид (117b):

2,3-Диметил-1,3-бутадиен (1.13 мл, 10 ммоль) добавили к суспензии соединений **116a/116b** (0.24 г, 1 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) и перемешивали 24 ч при 20°C. Реакционную смесь вылили в гексан (50 мл), осадок отфильтровали. Выпавшие при охлаждении из фильтрата кристаллы отфильтровали и сушили на воздухе.

Выход 72%. Т.пл. 115-118°C.



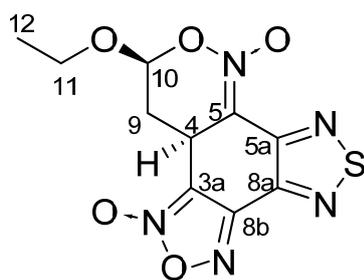
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): **117a**: 1.57 (с, 3H, H-13), 1.70 (м, 1H, H-12'), 1.76 (с, 3H, H-14), 2.66 (м, 1H, H-12), 3.16 (д, 1H, $J=13.6$, H-9'), 3.62 (д, 1H, $J=17.1$, H-9), 4.31 (дд, 1H, $J=7.0$, $J=10.4$, H-4); **117b**: 1.59 (с, 3H, H-13),

1.76 (с, 3H, H-14), 1.97 (м, 1H, H-12'), 2.66 (м, 1H, H-12), 3.16 (д, 1H, $J=13.6$, H-9'), 3.46 (д, 1H, $J=17.2$, H-9), 4.44 (дд, 1H, $J=7.2$, $J=9.8$, H-4);. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **117a**: 18.21 (C-13), 18.72 (C-14), 33.45 (C-12), 35.03 (C-4), 36.90 (C-9), 88.33 (C-5), 111.87 (C-3a), 122.46 (C-10), 123.21 (C-11), 146.00 (C-8a), 146.16 (C-8b), 155.92 (C-5a); **117b**: 18.21 (C-13), 18.72 (C-14), 34.75 (C-12), 36.90 (C-9), 37.20 (C-4), 88.50 (C-5), 105.63 (C-3a), 122.24 (C-10), 123.21 (C-11), 142.88 (C-8a), 154.82 (C-5a), 155.32 (C-3a). HRMS (ESI): найдено, m/z : 344.0422 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{NaO}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 344.0424. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 1328 и 1550 (NO_2), 1646 ($\text{C}=\text{N}\rightarrow\text{O}$).

Кристаллографические данные для **117a/117b**: при 120(2) К желтые кристаллы $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, триклинные, пространственная группа P1, $a = 8.7066(11)$, $b = 11.3434(14)$, $c = 14.2748(17)$ Å, $\alpha = 72.521(2)$, $\beta = 85.405(2)$, $\gamma = 87.479(3)^\circ$, $V = 1340.1(3)$ Å³, $Z = 4$ ($Z' = 2$), $d_{\text{выч}} = 1.593$ г/см³. CCDC 1450757 содержит дополнительные кристаллографические данные для соединений **117a/117b**.

9-Этокси-10,10а-дигидро-9H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-f][1,2,5]тиадиазоло[3,4-h][2,1]бензоксазин-1,7-диоксид (118). Этилвиниловый эфир (1 мл, 10 ммоль) добавили к суспензии соединений **116a/116b** (0.24 г, 1 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) и перемешивали 3 ч при 20°C. Реакционную смесь вылили в гексан (50 мл), отфильтровали осадок. Выпавшие при охлаждении фильтрата кристаллы отфильтровали и сушили на воздухе.

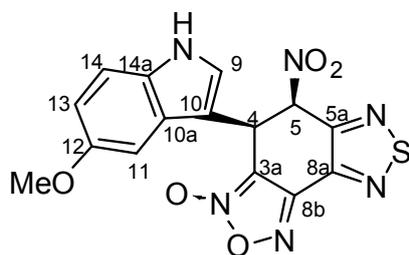
Выход 87%. Т.пл. 146-147°C (разл.).



118

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.22 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3), 1.9 (дд, 1H, $J=9.7$, $J=2.9$, H-9'), 3.54 (м, 1H, H-9), 3.71 (дт, 1H, $J=16.1$, $J=7.3$, CH_2CH_3), 4.11 (дт, 1H, $J=15.8$, $J=7.7$, CH_2CH_3), 4.34 (дд, 1H, $J=12.4$, $J=6.1$, H-4), 5.69 (дд, 1H, $J=7.2$, $J=3.6$, H-10). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.75 (C-12), 29.76 (C-4), 32.92 (C-9), 66.13 (C-11), 103.49 (C-10), 110.33 (C-3a), 116.97 (C-5), 144.92 (C-8a), 146.18 (C-8b), 149.35 (C-5a). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1596 и 1641 ($\text{C}=\text{N}\rightarrow\text{O}$). HRMS (ESI): найдено, m/z : 312.0406 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$. вычислено, m/z : 312.0397.

4-(5-Метокси-1H-индол-3-ил)-5-нитро-4,5-дигидро[1,2,5]тиадиазоло[3,4-e][2,1,3]бензоксадиазол-3-оксид (119):



116

5-Метоксииндол (74 мг, 0.5 ммоль) добавили к раствору соединений **116a/116b** (0.12 г, 0.5 ммоль) в EtOAc (10 мл) и перемешивали 3 ч при 20°C. Растворитель упарили, остаток растворили в CHCl_3 (10 мл) и вылили в гексан (60 мл). Образовавшийся осадок отфильтровали и сушили на воздухе.

Выход 93%. Т.пл. 115-116°C (разл.).

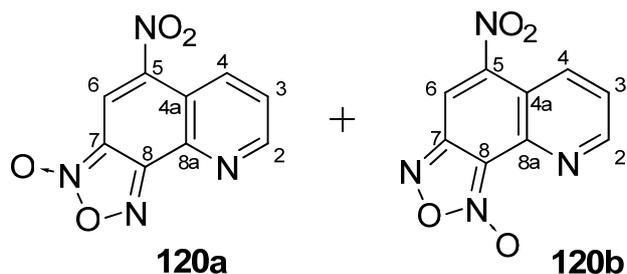
Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN , δ , м.д.): 3.81 (с, 3H, OCH_3), 5.68 (д, 1H, $J=3.2$, H-4), 6.50 (д, 1H, $J=3.2$, H-5), 6.81 (д, 1H, $J=2.6$, H-9), 6.88 (дд, 1H, $J=8.1$, $J=1.6$, H-13), 7.11 (с, 1H, H-11), 7.34 (д, 1H, $J=8.3$, H-14), 9.32 (уш. с., 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN , δ , м.д.): 35.06 (C-4), 56.23 (OCH_3), 84.20 (C-5), 100.51 (C-11), 106.08 (C-

10), 112.25 (C-3a), 113.89 (C-14), 114.81 (C-13), 125.57 (C-9), 126.45 (C-10a), 132.46 (C-14a), 147.30 (C-8a), 148.43 (C-5a), 154.05 (C-8b), 155.56 (C-12). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1352 и 1563 (NO_2), 1643 ($\text{C}=\text{N}\rightarrow\text{O}$).

5-Нитро[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*h*]хинолин-3-оксид (120a) и 5-нитро[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*h*]хинолин-1-оксид (120b):

К раствору 5,7-динитро-8-хлорхинолина (0.5 г, 2 ммоль) в DMSO (10 мл) добавили NaN_3 (0.14 г, 2.2 ммоль) и перемешивали 0.5 ч при 20°C. Реакционную смесь вылили в воду (50 мл), образовавшийся осадок отфильтровали, не высушивая, растворили в AcOH (20 мл) и кипятили 4 ч, растворитель частично упарили при пониженном давлении, остаток вылили в воду. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой, сушили на воздухе.

Выход 62%. Т.пл. 187-189°C.



120a: Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.):

7.96 (дд, 1H, $J=8.4$, $J=4.4$, H(3)), 8.54 (с, 1H, H(6)), 8.58 (д, 1H, $J=8.4$, H(4)), 9.11 (д, 1H, $J=3.9$, H(2)). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.):

112.12 (C(7)), 112.21 (C(6)), 122.38 (C(4a)), 126.39 (C(3)), 133.76 (C(4)), 139.71 (C(8a)), 147.22 (C(5)), 150.47 (C(8)), 152.21 (C(2)).

120b: Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 7.85 (дд, 1H, $J=8.4$, $J=4.5$, H(3)), 8.45 (д, 1H, $J=8.3$, H(4)), 8.77 (с, 1H, H(6)), 9.03 (д, 1H, $J=4.1$, H(2)). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.):

108.22 (C(8)), 115.48 (C(6)), 120.51 (C(4a)), 124.85 (C(3)), 133.09 (C(4)), 137.88 (C(8a)), 150.13 (C(7)), 150.55 (C(5)), 152.09 (C(2)). Найдено (%): C, 46.66; H, 1.51; N, 23.84. $\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 46.56; H, 1.74; N, 24.13.

Кристаллографические данные для **120a/120b**: при 120 К кристаллы $\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_4$ моноклинные, пространственная группа $P21/c$, $a = 8.479(2)$, $b = 14.384(3)$, $c = 7.848(2)$ Å и $\beta = 111.261(7)^\circ$, $V = 892.0(4)$ Å³, $Z = 4$, $M = 232.16$,

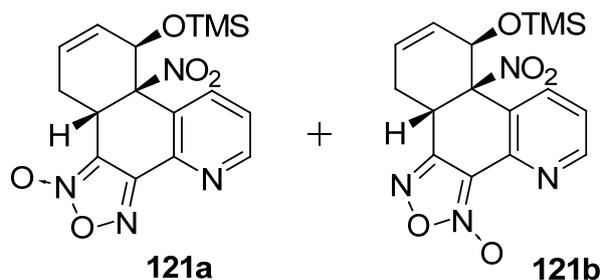
$D_{\text{выч}} = 1.729$ г/см³, $m(\text{MoK}\alpha) = 1.41$ см⁻¹, $F(000) = 472$. CCDC 993621 содержит дополнительные кристаллографические данные. (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>.)

Синтез аддуктов 121 и 122 (общая методика):

К раствору фуроксанохинолина **120a/120b** (0.1 г, 0.43 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавили соответствующий диен (0.5 мл) и кипятили 2 ч (в случае соединений **122** или 24 ч (в случае соединений **121**) до полной конверсии исходного нитросоединения (ТСХ). Затем к реакционной смеси добавили 50 мл гексана, образовавшийся осадок отфильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , CHCl_3).

7b-Нитро-8-[(триметилсилил)окси]-7b,8,11,11a-тетрагидробензо[f][1,2,5]-оксадиазоло[3,4-h]хинолин-1-оксид (121a) и 7b-нитро-8-[(триметилсилил)окси]-7b,8,11,11a-тетрагидробензо[f][1,2,5]оксадиазоло[3,4-h]хинолин-3-оксид (121b):

Выход 25%. Т.пл. 162-164°C.



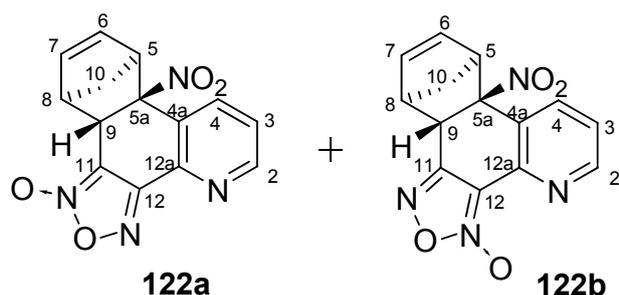
121a: Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.16 (s, 9 H), 1.73 (дд, 1H, $J=19.1$, $J=10.3$), 2.92-2.98 (м, 1H), 4.51 (дд, 1H, $J=10.2$, $J=7.2$), 5.31-5.33 (м, 1H), 5.84-5.86 (м, 1H), 5.90-6.05 (м, 1H), 7.57 (дд, 1H, $J=8.2$, $J=4.7$), 8.00(д, 1H, $J=6.9$), 8.85-8.86 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.06, 27.91, 29.53, 65.71, 92.12, 107.13, 125.47, 126.04, 127.41, 130.24, 136.54, 143.55, 150.34, 152.29.

121b: Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.16 (с, 9H), 1.61-1.78 (м, 1H), 2.92-2.98 (м, 1H), 4.61 (дд, 1H, $J=10.6$, $J=7.2$), 5.31-5.33 (м, 1H), 5.90-6.05 (м, 1H), 5.84-5.86(м, 1H), 7.46 (дд, 1H, $J=8.1$, $J=4.8$), 7.96 (д, 1H, $J=6.8$), 8.84-8.85 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.06, 30.21, 31.08, 65.75, 92.61, 113.23, 124.64, 125.83, 126.12, 130.24, 136.36, 137.03, 152.11, 156.52.

Найдено (%): С, 51.56; Н, 4.68; N, 14.92. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$. Вычислено (%): С, 51.32; Н, 4.85; N, 14.96.

7b-Нитро-7b,8,11,11a-тетрагидро-8,11-метанобензо[f][1,2,5]оксадиазоло[3,4-h]хинолин-1-оксид (122a) и 7b-нитро-7b,8,11,11a-тетрагидро-8,11-метанобензо[f][1,2,5]оксадиазоло[3,4-h]хинолин-3-оксид (122b):

Выход 61%. Т.пл. 175-177°C.



122a: Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.23 (д, 1H, $J=10.0$, H(10)), 1.65 (д, 1H, $J=10.2$, H(10)), 3.45 (д, 1H, $J=12.9$, H(8)), 3.68 (д, 1H, $J=2.6$, H(9)), 3.70 (с, 1H, H(5)), 6.32 (дд, 1H, $J=5.6$, $J=2.5$, H(6)), 6.57 (дд, 1H, $J=5.3$, $J=3.2$, H(7)), 7.51 (дд, 1H, $J=8.3$, $J=4.6$, H(3)), 8.28 (д, 1H, $J=8.3$, H(4)), 8.80 (м, 1H, H(2)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 41.49 (C(9)), 45.68 (C(10)), 45.80 (C(8)), 56.72 (C(5)), 98.90 (C(5a)), 110.83 (C(11)), 126.56 (C(3)), 131.25 (C(4a)), 135.27 (C(6)), 135.55 (C(4)), 140.24 (C(7)), 141.84 (C(12a)), 150.43 (C(12)), 152.40 (C(2)).

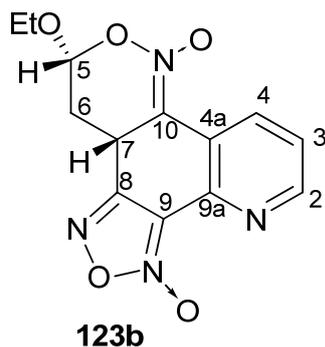
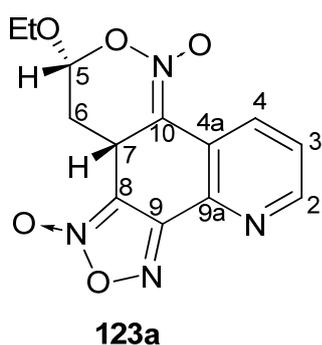
122b: Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.32 (д, 1H, $J=10.1$, H(10)), 1.65 (д, 1H, $J=10.2$, H(10)), 3.45 (д, 1H, $J=12.9$, H(8)), 3.70 (с, 1H, H(5)), 3.90 (д, 1H, $J=2.5$, H(9)), 6.32 (дд, 1H, $J=5.6$, $J=2.5$, H(6)), 6.64 (дд, 1H, $J=5.4$, $J=3.1$, H(7)), 7.40 (дд, 1H, $J=8.7$, $J=4.2$, H(3)), 8.25 (д, 1H, $J=8.2$, H(4)), 8.80 (м, 1H, H(2)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 43.30 (C(9)), 45.66 (C(10)), 51.58 (C(8)), 57.11 (C(5)), 98.90 (C(5a)), 102.98 (C(12)), 124.92 (C(3)), 129.58 (C(4a)), 135.00 (C(6)), 135.68 (C(4)), 140.42 (C(7)), 141.84 (C(12a)), 152.16 (C(2)), 153.99 (C(11)). Найдено (%): C, 56.48; H, 3.55; N, 18.51. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 56.38; H, 3.38; N, 18.78.

Кристаллографические данные для **122a** и **122b**: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$; $M=298.26$; пространственная группа P21/c, $a = 6.9756(9)$, $b = 20.009(2)$, $c = 9.3227(11)$ Å; $\beta = 107.423(2)^\circ$; $V=1241.5(3)$ Å³; $d_{\text{выч}}=1.596$ г/см³; $Z=4$; $R1=0.0533$ [для 3389 отражений с $I>2s(I)$]; $wR2=0.1276$; $\text{GOF}=1.082$. CCDC 993622.

10-Этокси-11,11а-дигидро-10H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*h*][1,2]оксазино[3,4-*f*]хинолин-1,8-диоксид (123a) и 10-этокси-11,11а-дигидро-10H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*h*][1,2]оксазино[3,4-*f*]хинолин-3,8-диоксид (123b):

К раствору фуроксанохинолина **120a/120b** (0.1 г, 0.43 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавили этилвиниловый эфир (5 мл) и перемешивали 0.5 ч при 20°C. К реакционной смеси добавили гексан (50 мл), образовавшийся осадок отфильтровали и сушили на воздухе.

Выход 76%. Т.пл. 190-192°C (разл.).



123a: Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN , δ , м.д.): 1.10 (т, 3H, $J=7.2$, CH_3), 2.24-2.26 (м, 1H, H(6)), 3.42-3.44 (м, 1H, H(6)), 3.75-3.78 (м, 1H, CH_2), 4.01-4.05 (м, 1H, CH_2), 4.23 (дд, 1H, $J=12.5$, $J=5.8$, H(7)), 5.72-

5.75 (м, 1H, H(5)), 7.68 (дд, 1H, $J=8.4$, $J=4.7$, H(3)), 8.78 (д, 1H, $J=4.5$, H(4)), 9.43 (д, 1H, $J=8.4$, H(2)). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN , δ , м.д.): 14.08 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 28.94 (C(7)), 31.57 (C(6)), 65.11 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 103.16 (C(5)), 110.76 (C(10)), 123.98 (C(4a)), 126.44 (C(3)), 134.76 (C(2)), 140.93 (C(9a)), 150.58 (C(4)), 151.56 (C(9)).

123b: Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN , δ , м.д.): 1.10 (т, 3H, $J=7.2$, CH_3), 2.27-2.32 (м, H, H(6)), 3.40-3.44 (м, 1H, H(6)), 3.75-3.78 (м, 1H, CH_2), 4.01-4.05 (м, 1H, CH_2), 4.44 (дд, 1H, $J=10.8$, $J=6.4$, H(7)), 5.72-5.75 (м, 1H, H(5)), 7.58 (дд, 1H, $J=8.4$, $J=4.7$, H(3)), 8.73 (д, 1H, $J=4.7$, H(4)), 9.38 (д, 1H, $J=8.4$, H(2)). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN , δ , м.д.): 14.11 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 30.68 (C(7)), 35.51 (C(6)), 65.18 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 102.94 (C(5)), 113.25 (C(10)), 121.96 (C(4a)), 124.83 (C(3)), 134.48 (C(2)), 139.71 (C(9a)), 150.17 (C(4)), 153.88 (C(8)). Найдено (%): C, 51.64; H, 4.00; N, 18.71. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено (%): C, 51.32; H, 3.98; N, 18.41.

Выводы

1. В результате проведенного комплексного исследования создана новая методология синтетического использования ароматических нитросоединений, позволяющая получать широкий спектр ранее неизвестных или труднодоступных конденсированных полигетероциклов. В основе развитой методологии – уникальные свойства нитроаренов: способность вступать в реакции региоселективного нуклеофильного замещения нитрогруппы (S_N^{Ar}) и водорода (S_N^H), впервые осуществленные в ряду нитроаренов реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, реакции Дильса-Альдера.
2. Разработаны препаративные методы получения *мета*-динитропроизводных бензаннелированных N-гетероциклов (бензо[d]изоксазолов, индазолов, хинолинов) – необходимых прекурсоров в синтезе разнообразных полициклических гетеросистем.
3. На основе реакций региоспецифического нуклеофильного замещения 4-NO₂ в 4,6-динитробензо[d]изоксазолах, -индазолах и -индолах под действием замещенных тиолов и последующей циклизации разработаны методы синтеза новых трициклических *пери*-аннелированных гетеросистем, в частности, тиопирано[4,3,2-cd]индазолов и тиопирано[4,3,2-cd]бензо[d]изоксазолов.
4. Способность нитроаренов образовывать устойчивые σ^H -аддукты с нуклеофилами использована для направленной функционализации *мета*-динитробензогетероциклов. Викариозное и окислительное нуклеофильное аминирование с последующими трансформациями полученных нитроаминов в полигетероциклы, а также образование гидридных σ^H -комплексов с последующей циклизацией по Манниху позволили создать подходы к более чем 20 полициклическим гетеросистемам, большинство из которых были ранее неизвестными.
5. Впервые показана возможность нитроаренов вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по ароматическим связям C-C, активированным нитрогруппами, с нестабилизированными азометинидами в

качестве диполей, и тем самым разработаны общие подходы к синтезу новых полициклических азотсодержащих гетеросистем различных классов.

6. Предложены два новых одностадийных синтетических метода аннелирования пиррольного цикла к бензольному кольцу нитроаренов: реакции полинитробензолов с N-алкилазаметинидами и реакции мезоионных 1,3-оксазолийолатов-5 (мюнхнонов) с нитробензоазолами протекают с образованием двух C-C-связей и приводят к труднодоступным изоиндолам.
7. Создан новый тип нитроаренов, способных вступать в перициклические реакции [4+2]-циклоприсоединения: 14 π -электронные конденсированные системы, в которых нитробензол аннелирован фуроксановым циклом и другим π -дефицитным ароматическим гетероциклом. Тем самым значительно расширен круг конденсированных нитроаренов, способных вступать в реакцию Дильса-Альдера в качестве диенофилов и гетеродиенов. Это позволило синтезировать ряд полициклических систем новых типов, содержащих в одной молекуле несколько различных фармакофорных циклов и фрагментов.
8. Показано, что глобальная (расчетная) электрофильность (ω) является количественной мерой реакционной способности в перициклических реакциях изученных типов конденсированных нитроаренов по отношению к N-метилазаметиниду ([3+2]-циклоприсоединение) и 2,3-диметил-1,3-бутадиену ([4+2]-циклоприсоединение). Результаты расчетов индексов реакционной способности би- и трициклических нитробензоазолов позволяют прогнозировать способность представителей этих классов вступать в реакции [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения.
9. Проведена предварительная оценка биологической активности (*in vitro* и *in vivo*) представительного ряда синтезированных полициклических структур. Обнаружено, что отдельные соединения или их типы обладают выраженной антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, антиаритмической и ДНК-протекторной активностью. Кроме того показано, что фуроксансодержащие полициклы, а также аддукты азаметинидов с

нитроаренами способны генерировать оксид азота (II), причем наблюдаемые эффекты сравнимы с таковыми для известных индукторов NO.

Список литературы

1. Kozikovski, A. P. Total synthesis of the unique indole alkaloid chuangxinmycin. Application of nitro group displacement reactions in organic synthesis / A. P. Kozikowski, M. N. Greco // *J. Am. Chem. Soc.* – 1980. – V. 102. - № 3. P. 1165–1166.
2. Petitto, V, Alkaloids from *Glaucium flavum* from Sardinia / V. Petitto, M. Serafini, F. R. Gallo, G. Multari, M. Nicoletti // *Nat. Prod. Res.* – 2010. – V. 24. - № 11. P. 1033-1035.
3. Cao, R. Synthesis and structure-activity relationships of harmine derivatives as potential antitumor agents / R. Cao, W. Fan, L. Guo, Q. Ma, G. Zhang, J. Li, X. Chen, Z. Ren, L. Qui // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. - V. 60. P. 135–143.
4. Sultana, N. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of a Series of Levofloxacin Carboxamide Analogues / N. Sultana, M. Saeed Arayne, S. B. Shakeb Rizvi, M.A. Mesaik // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2009. - V. 30. - No. 10. – P. 2294-2298.
5. Ojetti, V. Rifaximin pharmacology and clinical implications / V. Ojetti, E.C. Lauritano, F. Barbaro, A. Migneco, M.E. Ainora, L. Fontana, M. Gabrielli, A. Gasbarrini // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2009. – V. 5. – No. 6. – P. 675-82.
6. Stolc, S. Development of the new group of indole-derived neuroprotective drugs affecting oxidative stress / S. Stolc, V. Snirc, M. Majekova, Z. Gasparova, A. Gajdosikova, S. Stvrtina // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2006. – V. 26. – No. 7-8. – P. 1495-1504.
7. De Paulis, T. Synthesis of [³H]clozapine / T. De Paulis, D.A. Davis, H.E. Smith, D.H. Malarek, A.A. Liebman // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 1988. – V. 25. – P. 1027–1033.
8. Ban, T.A. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective / T.A. Ban // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2007. – V. 3. – No. 4. P. 495–500.
9. Obata, M. Synthesis and Photophysical Properties of Rhodamine B Dye-Bearing Poly(isobutyl methacrylate-co-2,2, 2-trifluoroethyl methacrylate) as a Temperature-

- Sensing Polymer Film / M. Obata, M. Morita, K. Nakase, K. Mitsuo, K. Asai, S. Hirohara, S. Yano // *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* – 2007. – V. 45. – P. 2876-2885.
10. Terrier, F. “Nucleophilic Aromatic Displacement. The Influence of the Nitro Group” // VCH; New York; 1991.
11. Terrier, F. Rate and equilibrium studies in Jackson-Meisenheimer complexes / F. Terrier // *Chem. Rev.* – 1982. – V. 82. – P. 77-152.
12. Buncl, E., Crampton, M.R., Strauss, M.J., Terrier, F. “Electron-Deficient Aromatic- and Heteroaromatic-Base Interactions” // Elsevier; Amsterdam; 1984.
13. Buncl, E. Assessing the Superelectrophilic dimension through σ -complexation, S_NAr and Diels-Alder reactivity / E. Buncl, F. Terrier // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. - No. 10. – P. 2285-2308.
14. Bastrakov, M.A. Synthesis of benzannelated five-membered heteroaromatic compounds from 2,4,6-trinitrotoluene / M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, S.A. Shevelev // *Arkivoc.* – 2009. - No. 4. P. 88-114.
15. Шевелев, С.А. Перициклические реакции [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединения нитроаренов в синтезе гетероциклов / С.А. Шевелев, А.М. Старосотников // *ХГС.* – 2013. - №1. С. 102-128.
16. Shevelev, S. Direct Functionalization of C-H Fragments in Nitroarenes as a Synthetic Pathway to Condensed N-Heterocycles / S. Shevelev, A. Starosotnikov // *Topics in Heterocyclic Chemistry.* – 2014. - V. 37. – P. 107-154.
17. Орлов В.Ю. Функционализация карбо-, N,O-содержащих гетероароматических систем / В.Ю. Орлов, А.Д. Котов, А.И. Русаков / Москва: Мир, 2010. – 198 с.
18. Власов, В.М. Нуклеофильное замещение нитрогруппы, фтора и хлора в ароматических соединениях / В. М. Власов // *Усп. хим.* – 2003. – Т. 72. - № 8. – 764-786.
19. Artamkina, G.A. Some aspects of anionic s-complexes / G.A. Artamkina, M.P. Egorov, I.P. Beletskaya // *Chem. Rev.* – 1982. – V.82. – P. 427-459.
20. Chupakhin, O.N., Charushin, V.N., Van der Plas, H.C. “Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen” // Academic Press; San Diego; 1994.

21. Gulevskaya, A.V. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen as a tool for heterocyclic ring annulations / A.V. Gulevskaya, A.F. Pozharskii // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2007. – V. 93. – P. 57-115.
22. Charushin, V.N. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen and related reactions / V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // *Mendeleev Commun.* – 2007. – V. 17. – No. 5. – P. 249-254.
23. Golinski, J. “Vicarious” nucleophilic substitution of hydrogen in aromatic nitro compounds / J. Golinski, M. Makosza // *Tetrahedron Lett.* – 1978. – V. 19. – P. 3495-3498.
24. Makosza, M. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen / M. Makosza, J. Winiarski // *Acc. Chem. Res.* – 1987. – V. 20. – P. 282-289.
25. Perekalin, V.V., Lipina, E.S., Berestovitskaya, V.M., Efremov, D.A. “Nitroalkenes: Conjugated Nitro Compounds” // Wiley; New York; 1994.
26. Shevelev, S.A. Regiospecific substitution of the 4-nitro group in 3-amino-4,6-dinitrobenzo[b]thiophene-2-carboxylates: unexpected activating effect of the amino group / S.A. Shevelev, I.L. Dalinger, T.I. Cherkasova // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – P. 8539-8541.
27. Sapozhnikov, O.Yu. Synthesis of 2-aryl-4,6-dinitrobenzo[b]thiophenes from 2,4,6-trinitrotoluene / O.Yu. Sapozhnikov, V.V. Mezhnev, M.D. Dutov, V.V. Kachala, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2004. – V. 14. – P. 27-28.
28. Sapozhnikov, O.Yu. Synthesis of 4-substituted 6-nitrobenzo[d]isothiazoles from 2,4,6-trinitrotoluene / O.Yu. Sapozhnikov, E.V. Smirnova, M.D. Dutov, V.V. Kachala, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2005. – V. 15. – P. 200-202.
29. Zlotin, S.G. Synthetic utilization of polynitroaromatic compounds. 2. Synthesis of 4,6-dinitro-1,2-benzisothiazol-3-ones and 4,6-dinitro-1,2-benzisothiazoles from 2-benzylthio-4,6-dinitrobenzamides / S.G. Zlotin, P.G. Kislitsin, A.I. Podgursky, A.V. Samet, V.V. Semenov, A.C. Buhanan, A.A. Gakh // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – No. 25. – P. 8439-8443.

30. Rozhkov, V.V. Synthesis of 2-aryl- and 2-hetaryl-4,6-dinitroindoles from 2,4,6-trinitrotoluene / V.V. Rozhkov, A.M. Kuvshinov, V.I. Gulevskaya, I.V. Chervin, S.A. Shevelev // *Synthesis*. – 1999. – No. 12. – P. 2065-2070.
31. Kuvshinov, A.M. Synthesis of 2-R-4,6-dinitro-2H-indazoles from 2,4,6-trinitrotoluene / A.M. Kuvshinov, V.I. Gulevskaya, V.V. Rozhkov, S.A. Shevelev // *Synthesis*. – 2000. – No. 10. – P. 1474-1478.
32. Рожков, В.В. Синтез 4,6-динитро-2-тригалогенометил-2,3-дигидробензо[b]фуранов / В.В. Рожков, А.М. Кувшинов, С.А. Шевелев // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2000. - №3. – С. 569-570.
33. Vinogradov, V.M. Synthesis and transformations of picrylacetaldehyde / V.M. Vinogradov, I.L. Dalinger, A.M. Starosotnikov, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2000. - No. 4. – P. 140-141.
34. Burlinson, N.E. Photochemical generation of the 2,4,6-trinitrobenyl anion / N.E. Burlinson, M.E. Sitzman, L.A. Kaplan, E. Kayser // *J. Org. Chem.* – 1979. – V. 44. – P. 3695-3698.
35. Wuensch, K.H. Indoxazenes and anthranils / K.H. Wuensch, A.J. Boulton // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 1967. – V. 8. – P. 277-379.
36. Виноградов, В.М. Синтез 4,6-динитро-3-R-бензо[d]изоксазолов и их превращения под действием нуклеофилов / В.М. Виноградов, И.Л. Далингер, А.М. Старосотников, С.А. Шевелев // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2001. - №3. – С. 445-450.
37. Starosotnikov, A.M. A new efficient one-step method for conversion of β -(N,N-dimethylamino)styrenes into arylacetonitriles / A.M. Starosotnikov, A.V. Lobach, S.A. Shevelev // *Synthesis*. – 2005. - No. 17. – P. 2830-2833.
38. Olah, G.A. Synthetic methods and reactions: 60. Improved one-step conversion of aldehydes into nitriles with hydroxylamine in formic acid solution / G.A. Olah, T. Keumi // *Synthesis*. – 1979. – No. 2. – P. 112-113.
39. Vinogradov, V.M. Synthesis and reactions of 1-aryl-3-formyl-4,6-dinitro-1H-indazoles / V.M. Vinogradov, A.M. Starosotnikov, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2002. – V. 12. – No. 5. – P. 198-200.

40. Старосотников, А.М. Синтез на основе пикрилацетальдегида 1-арил-4,6-динитро-1H-индазолов, замещенных в положении 3, и особенности их поведения в реакциях с нуклеофилами / А.М. Старосотников, В.В. Качала, А.В. Лобач, В.М. Виноградов, С.А. Шевелев // Изв. АН. Сер. хим. – 2003. - №8. – С. 1690-1697.
41. Zlotin, S.G. Synthetic utilization of polynitroaromatic compounds. 5. Multi-centered reactivity pattern in reactions of 4,6-dinitro-1,2-benzisothiazoles and -isothiazol-3(2H)-ones with C-, N-, O-, S- and F-nucleophiles / S.G. Zlotin, P.G. Kislitsin, F.A. Kucherov, E.A. Serebryakov, Yu.A. Strelenko, A.A. Gakh // Heterocycles. – 2006. – V. 68. – No. 12. – P. 2483-2498.
42. Старосотников, А.М. Синтез 4,6-динитро-3-цианобензо[d]изоксазола и его реакции с анионными нуклеофилами / А.М. Старосотников, А.В. Лобач, Ю.А. Хомутова, С.А. Шевелев // Изв. АН. Сер. хим. – 2006. - №3. – С. 523-528.
43. Старосотников, А.М. Региоспецифичность нуклеофильного замещения в 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазоле / А.М. Старосотников, А.В. Лобач, В.В. Качала, С.А. Шевелев // Изв. АН. Сер. хим. – 2004. - №3. – С. 557-560.
44. Старосотников, А.М. Новая перегруппировка бензо[d]изоксазолов: рециклизация арилгидразонов 4-R-6-нитробензо[d]изоксазолил-3-карбальдегидов в 2-арил-4-(6-R-2-гидрокси-4-нитрофенил)-1,2,3-триазолы / А.М. Старосотников, В.М. Виноградов, В.В. Качала, С.А. Шевелев // Изв. АН. Сер. хим. – 2002. - №8. – С. 1399-1401.
45. Розе, М.П. Реакция 4-нитрофталодинитрила с димедоном / М.П. Розе, Э.Л. Берзиньш, О.Я. Нейланд // Ж. Орг. Хим. – 1987. – Т. 23. – В. 12. - С 2629-2630.
46. Rozhkov, V.V. Transformations of 2-aryl-4,6-dinitroindoles / V.V. Rozhkov, A.M. Kuvshinov, S.A. Shevelev // Heterocyclic Commun. – 2000. – P. 525-528.
47. Бастраков, М.А. Синтез 3-R-2-арил-4,6-динитроиндолов и особенности их реакций с анионными нуклеофилами / М.А. Бастраков, А.М. Старосотников, В.В. Качала, Е.Н. Нестерова, С.А. Шевелев // Изв. АН. Сер. хим. – 2007. - №8. – С. 1543-1547.

48. Starosotnikov, A.M. Synthesis and Functionalization of 5,7-Dinitroquinoline and its N-Oxide / A.M. Starosotnikov, V.N. Nikol'skiy, A.N. Borodulya, V.V. Kachala, M.A. Bastrakov, V.N. Solkan, S.A. Shevelev // *Asian J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 5. – P. 685-690.
49. Wozniak, M. σ -Adduct formation between azines and liquid ammonia. 47. Frontier orbital interactions in the regioselectivity of the amination of nitroquinolines by liquid ammonia/potassium permanganate / M. Wozniak, A. Baranski, K. Nowak // *J. Org. Chem.* – 1987. – V. 52. – P. 5643–5646.
50. Kaufmann, A. Über die Nitrierung des Chinolins und seiner Mononitroderivate / A. Kaufmann, H. Hussy // *Chem. Ber.* – 1908. – V. 41. – P. 1735–1742.
51. Claus, A. Über Nitro- und Amidoderivate des Chinolins / A. Claus, T. Kramer // *Chem. Ber.* – 1885. – V. 18. – P. 1243–1251.
52. Sapozhnikov, O.Yu. Substitution for a nitro group in 1,3,5-trinitrobenzene under the action of NH-azoles / O.Yu. Sapozhnikov, M.D. Dutov, M.A. Korolev, V.V. Kachala, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2001. – V. 11. – P. 232-233.
53. Sapozhnikov, O.Yu. Consecutive substitution for three nitro groups in 1,3,5-trinitrobenzene under the action of benzotriazole and other nucleophiles / O.Yu. Sapozhnikov, M.D. Dutov, V.V. Kachala, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2002. – V. 12. – P. 231-232.
54. Сапожников, О.Ю. Исследование замещения нитрогрупп в 1,3,5-тринитробензоле под действием NH-азолов / О.Ю. Сапожников, М.Д. Дутов, М.А. Королев, В.В. Качала, В.И. Каденцев, С.А. Шевелев // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2004. – Т. 53. – С. 561–568.
55. Padwa, A. “1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry” // Wiley and Sons; New York; 1984, vol.1.
56. Batog, L.V. Azido-1,2,5-oxadiazoles in reactions with 1,3-dicarbonyl compounds / L.V. Batog, V.Yu. Rozhkov, M.I. Struchkova // *Mendeleev Commun.* – 2002. P. 159–161.

57. Huisgen, R. Einige Beobachtungen zur Addition organischer Azide an CC-Dreifachbindungen // R. Huisgen, R. Knorr, L. Moebius, G. Szeimies // Chem. Ber. – 1965. – P. 4014-4021.
58. Сапожников, О.Ю. Синтез 2-арил-6-нитро-4-(виц-триазол-1-ил)-1H-индолов на основе E-2,4,6-тринитростильбенов / О.Ю. Сапожников, В.В. Дячук, М.Д. Дутов, В.В. Качала, С.А. Шевелев, Изв. Ан. Сер. хим. – 2005. - №5. – С. 1293-1296.
59. Regitz, M., Maas, G. “Diazo Compounds. Properties and Synthesis” // Academic Press; Orlando; 1986.
60. Гудринице, Э.Ю. Взаимодействие 4-азидо-5-бромпиридазонов-6 с C-Н-кислотными соединениями / Э.Ю. Гудринице, В.В. Соловьева // Изв. АН. Лат. ССР, Сер. хим. – 1972. – С. 81-83.
61. Соловьева, В.В. Реакции азидогетероциклических соединений с C-Н-кислотами. IV. Взаимодействие 1-фенил-4-азидо-5-хлорпиридазона-6 с некоторыми β -дикарбонильными соединениями / В.В. Соловьева, Э.Ю. Гудринице // ХГС. – 1973. – С. 256-258.
62. Starosotnikov, A.M. Synthesis of 14 π -electron *peri*-annelated tricyclic heteroaromatic systems based on 2,4,6-trinitrotoluene / A.M. Starosotnikov, V.M. Vinogradov, S.A. Shevelev // Mendeleev Commun. – 2002. – V. 12. – No. 5. – P. 200-202.
63. Старосотников, А.М. Синтез пери-аннелированных гетероциклических систем на основе 3-замещенных 1-арил-4,6-динитро-1H-индазолов / А.М. Старосотников, А.В. Лобач, В.М. Виноградов, С.А. Шевелев // Изв. АН. Сер. хим. – 2003. - №8. – С. 1686-1689.
64. Kozikowski, A.P. Synthetic studies in the indole series. Preparatioov of the unique antibiotic alkaloid chuangxinmycin by a nitro group displacement reaction / A.P. Kozikowski, M.N. Greco, J.P. Springer // J. Amer. Chem. Soc. – 1982. – V. 104. – P. 7622-7626.

65. Boulton, A.J. Heterocyclic rearrangements. Part X. A generalised monocyclic rearrangement / A.J. Boulton, A.R. Katritzky, A. Majid Hamid // *J. Chem. Soc. C.* – 1967. – P. 2005-2007.
66. Ajello, T. Sul Comportamento di alcuni composti γ -carbonil isossiazolici. Transformazione in derivati del triazole.- Nota IV / T. Ajello, S. Cusmano // *Gazz. Chim. Ital.* – 1940. – V. 70. – P. 770-778.
67. Ajello, T. Sul Comportamento dei γ -carbonil isossiazoli. Transformazione in derivati triazolici / T. Ajello, B. Tornetta // *Gazz. Chim. Ital.* – 1947. – V. 77. - P. 332-338.
68. Charushin, V., Chupakhin, O., Eds. “Metal free C-H functionalization of aromatics. Nucleophilic displacement of hydrogen” // *Topics in Heterocycl. Chem.* – 2014. – V. 37. – P. 1-283.
69. Бастраков М.А. Аминирование в условиях викариозного нуклеофильного замещения 4,6-динитробензаннелированных пятичленных ароматических гетероциклов / М.А. Бастраков, Е.М. Асадулина, А.М. Старосотников, С.А. Шевелев // XVIII Менделеевский съезд по общей химии, Международный симпозиум «Нуклеофильное замещение водорода в ароматических системах и родственные реакции», Москва, 2007, Сб. тез. докл., Т. 5, С. 457.
70. Meisenheimer, J. Direkte Einfuhrung von Aminogruppen in den Kern aromatischer Nitrokorper / J. Meisenheimer, E. Patzig // *Chem. Ber.* – 1906. – V. 39. – P. 2533-2542.
71. Шарнин, Г.П., Левинсон, Ф.С., Акимова, С.А., Хасанов, Р.Х. “4,6-Динитробензофуразан в качестве промежуточного продукта при получении 4-амино-5,7-динитробензофуразана” // Авт. свид. СССР №745901. Бюлл. изобр. №25, 07.07.1980.
72. Norris, W. P. “Insensitive high density explosive” // US Patent No.5039812 (1991-08-13).
73. Pagoria, P.F. 1,1,1-Trimethylhydrazinium Iodide: A Novel, Highly Reactive Reagent for Aromatic Amination *via* Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen / P.F. Pagoria, A.R. Mitchell, R.D. Schmidt // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – P. 2934-2935.

74. Бастраков, М.А. Синтез полициклических конденсированных гетероциклов на основе 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазола / М.А. Бастраков, А.М. Старосотников, В.В. Качала, И.В. Глухов, С.А. Шевелев // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. №2. С. 407-412.
75. Bastrakov M.A. Synthesis of polycyclic indole derivatives from 2,4,6-trinitrotoluene / M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, M.A. Leontieva, A.Kh. Shakhnes, S.A. Shevelev // Mendeleev Commun. – 2009. - No.1. – P. 47-48.
76. Firouzabadi, H. Bispyridine silver permanganate $[Ag(C_5H_5N)_2]MnO_4$: an efficient oxidizing reagent for organic substrates / H. Firouzabadi, B. Vessal, M. Naderi // Tetrahedron Lett. – 1982. – V. 23. – P. 1847-1850.
77. Gulevskaya, A.V. C-N Bond formation by the oxidative alkylation of azines: comparison of $AgPy_2MnO_4$ versus $KMnO_4$ as Oxidant / A.V. Gulevskaya, B.U.W. Maes, C. Meyers, W.A. Herrebout, B.J. van der Veken // Eur. J. Org. Chem. – 2006. - No. 23. – P. 5305-5314.
78. Gulevskaya, A.V. A novel synthetic route to 2-amino and 2-alkylamino-1,3,5-triazines based on nucleophilic aromatic substitution of hydrogen: the first reactions of 1,3,5-triazine with nucleophiles without ring decomposition / A.V. Gulevskaya, B.U.W. Maes, C. Meyers // Synlett. – 2007. – No. 1. – P. 71-74.
79. Бастраков, М.А. Синтез и окислительная циклизация 7-амино-3-R-4,6-динитробензо[d]изоксазолов / М.А. Бастраков, А.М. Старосотников, И.В. Глухов, С.А. Шевелев // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. - №2. – С. 418-421.
80. Mataka, S. Alkyl-substituted benzo[1,2-d:3,4-d']diimidazoles. Preparation and annular tautomerism / S. Mataka, K. Isomura, T. Sawada, T. Tsukinoki, M. Tashiro, K. Takahashi, A. Tori-i // Heterocycles. – 1998. - V. 48. – No. 1. - P. 113-121.
81. Belton, J.G. Anticancer agents: XI. Antitumor activity of 4-amino-7-nitrobenzofuroxans and related compounds / J.G. Belton, M.L. Conalty, J.F. O'Sullivan // Proc. Roy. Irish Acad. – Sect. B. – 1976. – V. 76. – P. 133-149.
82. Bolt, G. Furoxanobenzofuroxan, a selective monoamine oxidase inhibitor / G. Bolt, M.J. Sleight // Biochem. Pharmacol. – 1974. – V. 23. – P. 1969-1977.

83. Whitehouse, M.W. 4-Nitrobenzofurazans and 4-nitrobenzofuroxans: a new class of thiol-neutralizing agents and potent inhibitors of nucleic acid synthesis in leucocytes / M.W. Whitehouse, P.B. Ghosh // *Biochem. Pharmacol.* – 1968. – V. 17. – P. 158-161.
84. Kessel, D Effects of 4-nitrobenzofurazans and their N-oxides on synthesis of protein and nucleic acid by Murine Leukemia cells / D. Kessel, J.G. Belton // *Cancer res.* – 1975.- V. 35. – P. 3735-3740.
85. Korolev, S.P. Structural-functional analysis of 2,1,3-benzoxadiazoles and their N-oxides as HIV-1 integrase inhibitors / S.P. Korolev, O.V. Kondrashina, D.S. Druzhilovsky, A.M. Starosotnikov, M.D. Dutov, M.A. Bastrakov, I.L. Dalinger, D.A. Filimonov, S.A. Shevelev, V.V. Poroikov, Y.Y. Agapkina, M.B. Gottikh // *Acta Naturae.* – 2013. – V. 5. – No. 1. – P. 65-72.
86. FDA approves raltegravir tablets // *AIDS patient care STDS.* – 2007. – V. 21. – No. 11. – P. 889.
87. Ghosh, P.B. Furazanobenzofuroxan, furazanobenzothiadiazole, and their N-oxides. New class of vasodilator drugs / P.B. Ghosh, B.J. Everitt // *J. Med. Chem.* – 1974. – V. 17. – P. 203-206.
88. Ferioli, R. A new class of furoxan derivatives as NO-donors: mechanism of action and biological activity / R. Ferioli, G.C. Folco, C. Ferretti, A.M. Gasco, C. Medana, R. Fruttero, M. Civelli, A, Gasco // *Brit. J. Pharmacol.* – 1995. – V. 114. – P. 816-820.
89. Граник, В.Г. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы его образования (химический аспект) / В.Г. Граник, С.Ю. Рябова, Н.Б. Григорьев // *Усп. хим.* – 1997. – Т. 66. - С 792-807.
90. Feelish, M. The biochemical pathways of nitric oxide formation from nitrovasodilators: appropriate choice of exogenous NO donors and aspects of preparation and handling of aqueous NO solutions / M. Feelish // *J. Cardiovascular Pharmacol.* – 1991. – V. 17 (Suppl. 3). – S25-S33.
91. Schoenafinger, K. Heterocyclic NO prodrugs / K. Schoenafinger // *Farmaco.* – 1999. – V. 54. – P. 316-320.

92. Feelish, M. Thiol-mediated generation of nitric oxide accounts for the vasodilator action of furoxans / M. Feelish, K. Schonafinger, H. Noack // *Biochem. Pharmacol.* – 1992. – V. 44. – P. 1149-1157.
93. Medana, C. Furoxans as nitric oxide donors. 4-Phenyl-3-furoxan carbonitrile: thiol-mediated nitric oxide release and biological evaluation / C. Medana, G. Ermondi, R. Fruttero, A. Di Stilo, C. Ferretti, A. Gasco // *J. Med. Chem.* – 1994. – V. 37. – P. 4412-4416.
94. Bussygina, O.G. Benzodifuroxan as an NO-dependent activator of soluble guanylate cyclase and a novel highly effective inhibitor of platelet aggregation / O.G. Bussygina, N.V. Pyatakova, Yu.V. Khropov, I.V. Ovchinnikov, N.N. Makhova, I.S. Severina // *Biochemistry.* – 2000. – V. 65. – No. 4. – P. 457-462.
95. Хмельницкий, Л.И. Химия фуросанов: реакции и применение / Л. И. Хмельницкий, С. С. Новиков, Т. И. Годовикова. М.: Наука, 1996. - С. 13.
96. Loos, K.R. Ultraviolet spectra and electronic structure of nitroethylene / K. R. Loos, U.P. Wild, H.H. Guenthard // *Spectrochimica Acta. Vol.* – 1969. – V. 25A. – P. 276-281.
97. Kurbatov, S. The nitroolefinic behavior of 4-nitrobenzodifuroxan / S. Kurbatov, R. Goumont, J. Marrot, F. Terrier // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – P. 1037-1042.
98. Ярмухамедов, Н.Н., Карачурина, Л.Т., Хисамутдинова, Р.Ю., Зарудный, Ф.С., Байбулатова, Н.З., Джахангиров, Ф.Н., Докичев, В.А., Томилов, Ю.В., Юнусов, М.С., Нефедов, О.М. “Гидрохлорид 3-(2-гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена, проявляющий антиаритмическую активность” // Патент РФ №2228334 от 22.07.2002 г.
99. Severin, T. Umsetzung von Nitroaromaten mit Natriumborhydrid, IV / T. Severin, R. Schmitz, M. Adam // *Chem. Ber.* – 1963. – V. 96. - P. 3076-3080.
100. Severin, T. Umsetzungen von Nitroaromaten mit Natriumborhydrid, V / T. Severin, J. Loske, D. Scheel // *Chem. Ber.* – 1969. - V. 102. - P. 3909-3914.
101. Blackall, K.J. Synthesis of some analogues of cytosine: unusual reduction pathways for tertiary nitro groups sterically constrained molecules / K.J. Blackall, D. Hendry,

- R.J. Pryce, S.M. Roberts // *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* – 1995. – V. 21. - P. 2767-2772.
102. Зефиров, Н.С. Успехи синтеза 3,7,9-гетероаналогов бицикло[3.3.1]нонана / Н.С. Зефиров, С.В. Рогозина // *Усп. Хим.* – 1973. – Т. 42. – С. 423-441.
103. Якунина, И.Е. Синтез структурных аналогов цитизина конденсацией по Манниху анионного аддукта 5,7-динитро-8-гидроксихинолина / И.Е. Якунина, И.В. Шахкельдян, Ю.М. Атрощенко, А.С. Рыбакова, Н.А. Троицкий, Е.В. Шувалова // *Ж. орг. хим.* – 2005. – Т. 41. №8. – С. 1259-1260.
104. Asadulina, E.M. Synthesis of 3-substituted-1,5-dinitro-3-azabicyclo[3.3.1]nonanes containing a pyrazole fragment / E.M. Asadulina, M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, V.V. Kachala, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2008. - No. 4. - P. 213-214.
105. Асадулина, Е.М. Синтез 3-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с азолами / Е.М. Асадулина, М.А. Бастраков, А.М. Старосотников, В.В. Качала, С.А. Шевелев // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2009. - №2. – С. 413-417.
106. Пучнин, А.В. Синтез пиразоло- и тиазолоаннелированных 3-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов / А.В. Пучнин, М.А. Бастраков, А.М. Старосотников, С.В. Попков, С.А. Шевелев // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2012. - №3. – С. 594-597.
107. Бровко, Д.А. Региоселективный синтез 2-N-незамещенных 6-нитро- и 4,6-динитроиндазолов / Д.А. Бровко, В.Н. Маршалкин, В.В. Семенов, *Хим. гетероцикл. соед.* – 2001. – Т. 37. С. 552-553.
108. Никифорова, Е.Г. Производные 3-азабицикло[3.3.1]нонана. V. Синтез фторпроизводных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена / Е.Г. Никифорова, М.А. Королев, И.В. Шахкельдян, М.Д. Дутов, Ю.Д. Грудцин, Ю.М. Атрощенко, С.А. Шевелев, В.А. Субботин // *Ж. орг. хим.* – 2001. – Т. 37. - №5. – С. 771-774.
109. Shishkin, O.V. 3-Methyl-1,5-dinitro-3-azabicyclo[3.3.1]non-7-ene / O.V. Shishkin, Y.M. Atroschenko, S.S. Gitis, I.V. Shakhkeldyan, E.N. Alifanova // *Acta Cryst.* – 1998. – V. C 54. – P. 271-273.

110. Bertolasi, K. Structure and base catalysed cyclization of methyl (2,6-disubstituted-4-nitrophenylsulphonyl)ethanoates / K. Bertolasi, K. Dudova, P. Simunek, J. Cerny, V. Machacek // J. Mol. Struct. – 2003. – V. 658. – P. 33-42.
111. Wagner, K. Synthese und Reaktivitat von 2-Alkoxy-carbonylbenzthiazol-N-oxiden / K. Wagner, H. Heitzer, L. Oehlmann // Chem. Ber. – 1973. – V. 106. – P. 640-654.
112. Janik, M. Kinetic of cyclization of methyl *S*-(2,4,6-trinitrophenyl)-mercaptoacetate to 2-methoxycarbonyl-5,7-dinitrobenzo[*d*]thiazol-3-oxide / M. Janik, V. Machacek, O. Pytela // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1997. – V. 62. – P. 1429-1445.
113. Dehn, J.W., Eltonhead, R., Pizzarello, R.A. “2-Amino-4,6-dinitrobenzothiazole and azo dyestuffs therefrom” // US Patent No.3057848 (1962-10-09).
114. McHugh, C.J. Controlled synthesis of electron deficient nitro-1*H*-benzotriazoles / C.J. McHugh, D.R. Tackley, D. Graham // Heterocycles. – 202. – V. 57. – No. 8. – P. 1461-1470.
115. Pape, A. R. Transition-metal-mediated Dearomatization reactions / A.R. Pape, K.P. Kaliappan, E.P. Kundig // Chem. Rev. – 2000. – Vol. 100/ - P. 2917–2940.
116. Ono, N. “The Nitro Group in Organic Synthesis” // Wiley-VCH, 2001. - Ch. 8. - P. 231.
117. Бараньски, А. Синтез гетероциклов реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием нитроалкенов / А. Бараньски, В. И. Келарев // Хим. гетероцикл. соед. – 1990. - №4. – С. 435-452.
118. Новиков, С. С., Швехгеймер, Г.А., Севостьянова, В.В., Шляпочников, В.А. в кн. “Химия алифатических и алициклических нитросоединений” // Москва: Химия, 1974. - С. 239.
119. Terrier, F. Dual super-electrophilic and Diels-Alder reactivity of neutral 10π heteroaromatic substrates / F. Terrier, J.M. Dust, E. Buncel // Tetrahedron. – 2012. – V. 68. – P. 1829-1843.
120. Lakhdar, S. Nitrobenzoxadiazoles and related heterocycles: a relationship between aromaticity, superelectrophilicity and pericyclic reactivity / S. Lakhdar, R. Goumont, T. Boubaker, M. Mokhtari, F. Terrier // Org. Biomol. Chem. – 2006. – V. 4. – P. 1910-1919.

121. Devi, P. Synthesis of a novel class of pyrazolobenzofurazan-N-oxides: reaction of nitrobenzofurazan-N-oxides with diazoacetates / P. Devi, J. S. Sandhu, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1983, **18**, 990-991.
122. Perez, P. Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1,3-dipolar cycloaddition reactions / P. Perez, L.R. Domingo, M. J. Aurell, R. Contreras // Tetrahedron. – 2003. V. 59. – P. 3117-3125.
123. Domingo, L.R. Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions / L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras // Tetrahedron. – 2002. – V. 58. – P. 4417-4423.
124. Domingo, L.R. Origin of the synchronicity on the transition structures of polar Diels-Alder reactions. Are these reactions [4+2] processes? / L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras // J. Org. Chem. – 2003. – V. 68. – P. 3884-3890.
125. Bastrakov, M.A. Double 1,3-dipolar cycloaddition of N-methyl azomethine ylide to meta-dinitrobenzene annelated with nitrogen aromatic heterocycles / M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, S. Yu. Pechenkin, V.V. Kachala, I.V. Glukhov, S.A. Shevelev // J. Heterocycl. Chem. – 2010. - V. 47. – P. 893-896.
126. Межнев, В.В. Препаративный синтез 4,6-динитроантрацила / В.В. Межнев, М.Д. Дутов, С.А. Шевелев // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. - №2. – С. 466-468.
127. Песин, В.Г. Исследования в области 2,1,3-тиодиазола. XXII. Нитрование производных бенз-2,1,3-тиодиазола / В.Г. Песин, А.М. Халецкий, В.А. Сергеев // Ж. общ. хим. – 1963. – Т. 33. – С. 1759-1766.
128. Fujiwara, H. Synthesis of pyridopyranoquinolines by the Scaup reaction of amino-5*H*-benzopyrano[2,3-*b*]pyridine-5-ones / H. Fujiwara, K. Kitagawa // Heterocycles. – 2000. – V. 53. – P. 409-417.
129. Konstantinova, L.S. 4,6-Dinitrobenzo[*c*]isothiazole: synthesis and 1,3-dipolar cycloaddition to azomethine ylide / L.S. Konstantinova, M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, I.V. Glukhov, K.A. Lysov, O.A. Rakitin, S.A. Shevelev // Mendeleev Commun. – 2010. – V. 20. – P. 353–354.
130. Starosotnikov, A.M. 1,3-Dipolar cycloaddition of unstabilized N-methyl azomethine ylide to nitrobenzene annelated with azoles / A.M. Starosotnikov, M.A. Bastrakov,

- S.Yu. Pechenkin, M.A. Leontieva, V.V. Kachala, S.A. Shevelev // *J. Heterocycl. Chem.* – 2011. - V. 48. – P. 824-828.
131. Ghosh, P.B. Potential antileukemic and immunosuppressive drugs. Preparation and in vitro pharmacological activity of some 2,1,3-benzoxadiazoles (benzofurazans) and their N-oxides (benzofuroxans) / P.B. Ghosh, M.W. Whitehouse // *J. Med. Chem.* – 1968. – V. 11. – P. 305-311.
132. Murashima, T. Synthesis and coplanarity-dependent HOMO-LUMO separation of p-conjugated dimmers / T. Murashima, D. Shiga, K. Nishi, H. Uno, N. Ono // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 2000. – No. 16. P. 2671-2675.
133. Murashima, T. A new facet of the reaction of nitro heteroaromatic compounds with ethyl isocyanoacetate / T. Murashima, K. Fujita, K. Ono, T. Ogawa, H. Uno, N. Ono // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1996. – No. 12. – P. 1403-1407.
134. Garg, H.G. Cyclization of 2,4-dinitrophenylacetic acid / H.G. Garg // *J. Org. Chem.* – 1962. – V. 27. P. 3683-3684.
135. Печенкин, С.Ю. 4-Р-7-Нитробензофуразаны в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с N-метилазометинилидом / С.Ю. Печенкин, А.М. Старосотников, М.А. Бахраков, И.В. Глухов, С.А. Шевелев // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2012. - №1. С. 73-75.
136. Dal Monte, D. 2,1,3-Benzossadiazolo: reagitabilita nucleofila di nitroderivati / D. Dal Monte, E. Sundri, P. Mazzaracchio // *Bol. Sci., Fac. Chim. Ind. Bologna.* – 1968. – V. 26. – No. 2. – P. 165-180.
137. Ghosh, P.B. Preparation and study of some 5- and 7-substituted 4-nitrobenzofurazans and their N-oxides; a retro-Boulton-Katritzky rearrangement / P. B. Ghosh // *J. Chem. Soc. (B).* – 1968. – P. 334-338.
138. Uchiyama, S. Effect of the substituent group at the 4- and 7-positions on the fluorescence characteristics of benzofurazan compounds / S. Uchiyama, T. Santa, T. Fukushima, H. Homma, K. Imai // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1998. – No. 10. – P. 2165-2173.

139. Fery-Forgues, S. Unusual solvatochromic behavior of the 4-hydroxy-7-nitrobenzofurazan conjugated anion in protic solvents / S. Fery-Forgues, C. Vidal, D. Lavabre // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1996. – P. 73-77.
140. Johnson, L. Derivatization of secondary amino acids with 7-nitro-4-benzofurazanyl ethers / L. Johnson, S. Lagerkvist, P. Lindroth, M. Ahnoff, K. Martinsson // *Analyt. Chem.* – 1982. V. 54. – No. 6. – P. 939-942.
141. Старосотников, А.М. Особенности нуклеофильного замещения в ряду 4-(*R*-сульфонил)-6-нитро-1-фенил-1*H*-индазолов и бензо[*d*]изоксазолов / А.М. Старосотников, С.А. Шевелев // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2003. - №8. – С. 1703-1705.
142. Padwa, A. Diastereofacial selectivity in azomethine ylide cycloaddition reactions derived from chiral α -cyanoaminosilanes / A. Padwa, Y.-Y. Chen, U. Chiacchio, W. Dent // *Tetrahedron.* – 1985. V. 41. – No. 17. – P. 3529-3535.
143. Avalos, M. Münchnone–Alkene Cycloadditions: Deviations from the FMO Theory. Theoretical Studies in the Search of the Transition State / M. Avalos, R. Babiano, A. Cabanillas, P. Cintas, J.L. Jimenes, J.C. Palacios, M.A. Aguilar, J.C. Corchado, J. Espinosa-Garcia // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – No. 21. – P. 7291-7297.
144. Gribble, G.W. Regioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of unsymmetrical Münchnones (1,3-oxazolium-5-olates) with 2- and 3-Nitroindoles. A new synthesis of pyrrolo[3,4-*b*]indoles / G.W. Gribble, E.T. Pelkey, W.M. Simon, H.A. Trujillo // *Tetrahedron.* – 2000. – V. 56. – P. 10133-10140.
145. Pechenkin, S.Yu. Synthesis of fused isoindoles via 1,3-dipolar cycloaddition of 1,3-oxazolium-5-olates (Münchnones) with nitro benzazoles / S.Yu. Pechenkin, А.М. Starosotnikov, М.А. Bastrakov, V.V. Kachala, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2012. - No. 1. – P. 35-36.
146. Бастратов, М.А. 8-*R*-5,7-Динитрохинолины в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с *N*-метилазометинилидом / М.А. Бастратов, А.И. Леонов, А.М. Старосотников, И.В. Федянин, С.А. Шевелев // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2013. - №4. – С. 1051-1058.

147. Bastrakov, M.A. Facile Dearomatization of nitroquinolines through [3+2]- and [4+2]-cycloaddition reactions / M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, V.V. Kachala, I.V. Fedyanin, S.A. Shevelev // *Asian J. Org. Chem.* – 2015. - V. 4. – P. 146-153.
148. Rizzi, G.P. Evidence for an azomethine ylide intermediate in the carbonyl-assisted decarboxylation of sarcosine. Novel synthesis of *dl*-phenylephrine hydrochloride / G.P. Rizzi // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35. – P. 2069-2072.
149. Freeman, J.P. The reactions of dinitrogen tetroxide with acetylenes / J.P. Freeman, W.D. Emmons // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1957. – V. 79. – P. 1712-1716.
150. Starosotnikov, A.M. One-Step Method for the Synthesis of Nitroisoindoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides to Polynitrobenzenes / A.M. Starosotnikov, M.A. Bastrakov, V.V. Kachala, P.A. Belyakov, I.V. Fedyanin, S.A. Shevelev // *Synlett.* – 2012. - V. 23. – P. 2400-2404.
151. Sugimoto, N. Solvent, pressure and deuterium isotope effects on proton tunneling. The reaction between 2,4,6-trinitrotoluene and 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-ene in aprotic solvents / N. Sugimoto, M. Sasaki, J. Osugi // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1984. – P. 655-659.
152. Shipp, K.G. Reactions of α -substituted polynitrotoluenes. III. 2,4,6-Trinitrobenzyl anion as a nucleophile at aromatic carbon. / K.G. Shipp, L.A. Kaplan, M.E. Sitzmann // *J. Org. Chem.* – 1972. – V. 37. – P. 1966-1970.
153. Fleming, I. “Pericyclic Reaction”, Oxford University Press, Oxford, 1999.
154. Fleming, I. “Frontier Orbitals and Organic Chemical Reaction”, J. Wiley and sons, New York, 1976.
155. Arroyo, P. A DFT study of the polar Diels–Alder reaction between 4-aza-6-nitrobenzofuroxan and cyclopentadiene / P. Arroyo, M.T. Picher, L.R. Domingo, F. Terrier // *Tetrahedron.* – 2005. – Vol. 61. – P. 7359-7365.
156. Parr, R.G. Electrophilicity index / R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu / *J. Amer. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – P. 1922-19.
157. Burov, O.N. Quantum-chemical and NMR study of nitrofuroxanoquinoline cycloaddition / O.N. Burov, D.V. Steglenko, S.A. Shevelev, M.E. Kletskii, A.V.

- Lisovin, A.M. Starosotnikov, P.G. Morozov, S.V. Kurbatov, V.I. Minkin, M.A. Bastrakov // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2015. – V. 51. – P. 845-857.
158. Старосотников, А.М. Особенности 1,3-диполярного циклоприсоединения N-метилазометинлида к нитробензолам // А.М. Старосотников, Д.В. Хакимов, М.А. Бастраков, С.Ю. Печенкин, С.А. Шевелев, Т.С. Пивина // *ХГС.* – 2011. - №2. – С. 271-278.
159. Lee, S. Facile Dearomatization of nitrobenzene derivatives and other Nitroarenes with N-benzyl azomethine ylide / S. Lee, I. Chataigner, S. R. Piettre // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2011. – V. 59. – P. 472-476.
160. Lee, S. Aromatic C=C bonds as dipolarophiles: facile reactions of uncomplexed electron-deficient benzene derivatives and other aromatic rings with a non-stabilized azomethine ylide / S. Lee, S. Diab, P. Queval, M. Sebban, I. Chataigner, S. R. Piettre // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19. – P. 7181 – 7192.
161. Ryan, J.H. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides with aromatic dipolarophiles / J.H. Ryan // *Arkivoc.* – 2015. – No. 1. – P. 160-183.
162. Семенюк, Ю.П. Реакции [3+2]-циклоприсоединения к индолил- и пирролилпроизводным динитробензофуразана / Ю.П. Семенюк, А.С. Кочубей, П.Г. Морозов, О.Н. Буров, М.Е. Клецкий, С.В. Курбатов // *Химия гетероцикл. соед.* – 2014. – №12. – С. 1881-1891.
163. Семенюк, Ю.П. Синтез и реакции [3+2]-циклоприсоединения суперэлектрофильных производных (диметиламинофенил)бензофульвена / Ю.П. Семенюк, П.Г. Морозов, М.Е. Клецкий, О.Н. Буров, А.С. Чепрасов, С.В. Курбатов // *Ж. орг. хим.* – 2015. – Т. 51. - №3. – С. 462-464.
164. Lakhdar, S. Understanding the Diels-Alder reactivity of Superelectrophilic nitrobenzofuroxans and related 10 π -heteroaromatics through DFT-based electrophilicity descriptors / S. Lakhdar, G. Berionni, R. Goumont, F. Terrier // *Lett. Org. Chem.* – 2011. – V. 8. – P. 108-118.
165. Boubaker, T. Water and hydroxide ion pathways in the σ -complexation of superelectrophilic 2-aryl-4,6-dinitrobenzotriazole 1-oxides in aqueous solution. A kinetic and thermodynamic study / T. Boubaker, A.P. Chartrousse, F. Terrier, B.

- Tangour, J.M. Dust, E. Buncel // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 2002. – No. 9. – P. 1627-1633.
166. Goumont, R. A criterion to demarcate the dual Diels–Alder and σ -complex behavior of aromatic and heteroaromatic superelectrophiles / R. Goumont, F. Terrier, D. Vichard, S. Lakhdar, J.M. Dust, E. Buncel // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 8363-8367.
167. Steglenko, D.V. A theoretical and experimental study of the polar Diels-Alder cycloaddition of cyclopentadiene with nitrobenzodifuroxan / D.V. Steglenko, M.E. Kletsky, S.V. Kurbatov, A.V. Tatarov, V.I. Minkin, R. Goumont, F. Terrier // *J. Phys. Org. Chem.* – 2009. – V. 22. – P. 298-307.
168. Steglenko, D.V. The stepwise Diels-Alder reaction of 4-nitrobenzodifuroxan with Danishefsky's diene / D.V. Steglenko, M.E. Kletsky, S.V. Kurbatov, A.V. Tatarov, V.I. Minkin, R. Goumont, F. Terrier // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – No. 27. – P. 7592-7604.
169. Морозов, П.Г. Циклоприсоединение производных [3]дендралена к динитробензофуроксану и нитробензодифуроксану / П.Г. Морозов, С.В. Курбатов, Ю.П. Семенюк, О.Н. Буров, М.Е. Клецкий, Н.С. Федик, К.Ф. Суздаев // *ХГС.* – 2015. – Т. 51. - №10. – С. 903-912.
170. Starosotnikov, A.M. Superelectrophilic nature of 4,6-dinitrobenzo[*c*]isoxazole (4,6-dinitroanthranil) in [4+2]-cycloaddition reactions and σ^H -complex formation / A.M. Starosotnikov, M.A. Leontieva, M.A. Bastrakov, A.V. Puchnin, V.V. Kachala, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20. – P. 165-166.
171. Бастраков, М.А. 3-*R*-4-Нитро-6,7-фуроксанобензо[*d*]изоксазолы – новый тип конденсированных нитроаренов, способных вступать в реакцию Дильса–Альдера / М.А. Бастраков, А.М. Старосотников, В.В. Качала, И.Л. Далингер, С.А. Шевелев // *ХГС.* – 2015. – Т. 51. – С. 496-499.
172. Песин, В.Г. Исследования в области 2,1,3-тиа- и селенадиазола. XXV. Прямое аминирование производных бенз-2,1,3-тиадиазола / В.Г. Песин, А.М. Халецкий, В.А. Сергеев // *Ж. общ. хим.* – 1964. – Т. 34. – С. 261-272.

173. Starosotnikov, A.M. Synthesis of novel polycyclic heterosystems based on 5-nitro[1,2,5]thiadiazolo[3,4-*e*]benzofuroxan / A.M. Starosotnikov, M.A. Bastrakov, A.A. Pavlov, I.V. Fedyanin, I.L. Dalinger, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2016. - No. 3. – P. 217-219.
174. Bastrakov, M.A. 5-Nitro-7,8-furoxanoquinoline: a new type of fused nitroarenes possessing Diels–Alder reactivity / M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, I.V. Fedyanin, V.V. Kachala, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2014. – V. 24. – P. 203-205.
175. Lakhdar, S. Superelectrophilicity of the Nitroolefinic Fragment of 4-Nitrobenzodifuroxan in Michael-Type Reactions with Indoles: A Kinetic Study in Acetonitrile // S. Lakhdar, R. Goumont, G. Berionni, T. Boubaker, S. Kurbatov, F. Terrier // *Chem. Eur. J.* – 2007. – V. 13. – P. 8317-8324.
176. Noesberger, P. Microwave spectra of the ground and excited vibrational states of isotopic species of nitroethylene / P. Noesberger, A. Bauder, Hs.H. Guenthard // *Chem. Phys.* – 1973. – Vol. 1. – No. 5. – P. 426-440.
177. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision D.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2009.

178. Baird, N.C. Dewar resonance energy / N.C. Baird // J. Chem. Educ. – 1971. – Vol. 48. – P. 509-513.
179. Schaad, L.J. Dewar resonance energy / L.J. Schaad, B. Andes Hess, Jr. // Chem. Rev. – 2001. – Vol. 101. – P. 1465-1476.
180. Paredes, E. Nitronaphthalenes as Diels-Alder dienophiles / E. Paredes, B. Biolatto, M. Kneeteman, P.M. Mancini // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 41. – P. 8079-8082.
181. Першин, Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Г.Н. Першин.-М.: Медицина, 1971.
182. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. - М.: Наука, 1963. - С. 81-106.
183. Милованова, С.И. В сб.: Методы экспериментальной химиотерапии. - 2-ое изд. - М.: Медицина, 1971. - С. 100-106.
184. Молодых, Ж.В. Антимикробная активность ортоаминометилфенолов и их производных / Ж.В. Молодых, Л.А. Кудрявцева, Р.А. Шагидуллина, Л.В. Штанова, А.Б. Тейтельбаум, А.М. Зотова, И.С. Рыжкина, М.А. Кудрина, Н.Н. Анисимова, Б.Е. Иванов // Хим.-фарм. журн. – 1987. – Т. 21. - №2. – С. 182-186.
185. Л. С. Саямов В сб.: Лекарственная регуляция воспалительного процесса. - Л.: Медиздат, 1958. - С. 11-43.
186. Каверина, Н.В. Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению препаратов, предлагаемых в качестве средств для профилактики и лечения нарушений ритма сердца Н.В. Каверина, З.П. Сенова. – М.: Медицина, 1981. – 71 с.
187. Чистяков, В.А. Синтез и биологические свойства производных нитробензоксадиазолов – потенциальных доноров оксида азота(II): SOX индукция, токсичность, генотоксичность и ДНК-протекторная активность на lux-биосенсорах *Escherichia Coli* / В.А. Чистяков, Ю.П. Семенюк, П.Г. Морозов, Е.В. Празднова, В.К. Чмыхало, Е.Ю. Харченко, М.Е. Клецкий, Г.С. Бородкин, А.В. Лисовин, О.Н. Буров, С.В. Курбатов // Изв. АН. Сер. хим. – 2015. - №6. – С. 1369-1377.

188. Prazdnova, E.V. Carotenoids-antioxidants of *D.radiodurans* stimulate regeneration in mice / E.V. Prazdnova, S.V. Dem'yanenko, V.A. Chistyakov, V.S. Lysenko, M.M. Batyushin // *Biology and Medicine*. – 2014. – Vol. 6. - No. 3. - P. 1-6.
189. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. - Sect. A*. – 2008. – Vol. 64. – P. 112-122.
190. Eturi, S.R. Conversion of trinitrotoluene into high value compounds / S.R. Eturi, A. Bashir-Hashemi, S. Iyer // U.S. Patent, 5969155, Oct. 19, 1999 (Chem. Abst. 2000, 131:271810).
191. Sosič, I. Development of new Cathepsin B inhibitors: combining bioisosteric replacements and structure-based design to explore the structure-activity relationships of Nitroxoline derivatives / I. Sosič, B. Mirković, K. Arenz, B. Štefane, J. Kos, S. Gobec // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56. – P. 521 – 533.
192. Ильина, И.Г. Синтез и спектрально-кинетическое исследование автокомплексов динитрохинолинового ряда на основе фотохромных фульгимидов / И.Г. Ильина, В.В. Мельников, С.И. Луйксаар, М.М. Краюшкин, Ю.А. Пьянков, В.А. Барачевский, И.В. Федянин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2008. - № 7. – С. 1417-1423.
193. Bunting, J.W. Rates and equilibriums for hydroxide ion addition to quinolinium and isoquinolinium cations / J.W. Bunting, D.J. Norris //, *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – Vol. 99. – P. 1189 – 1196.
194. Dutov, M.D. Synthesis of 4,6-dinitrobenzo[b]furans from 1,3,5-trinitrobenzene / M.D. Dutov, I.A. Vatsadze, S.S. Vorob'ev, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2005. – No.5. – P. 202-204.
195. Gerlach, K. Non-stabilized azomethine ylides in [3+2]-cycloadditions. Pyrrolidinylfuranones from (5S)-5-menthyloxy-4-vinylfuran-2(5H)-one / K. Gerlach, H.M.R. Hoffmann, R. Wartchow // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1998. – No. 22. – P. 3867-3872.