

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи

МОЛОТОВ

Сергей Игоревич

НОВЫЕ
ПЕРЕГРУППИРОВКИ НЕКОНДЕНСИРОВАННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ФУРОКСАНА

02.00.03 — органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2004

Работа выполнена в лаборатории азотсодержащих соединений (№ 19)
Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Матова Нина Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
доктор химических наук, профессор

Шевелёв Святослав Аркадьевич
Синдицкий Валерий Петрович

Ведущая организация:

Санкт-Петербургский Государственный Технологический
Институт (Технический университет)

Защита диссертации состоится 28 мая 2004 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета К 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан 28 апреля 2004 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета К 002.022.01 ИОХ РАН

доктор химических наук



Л. А. Родиновская

Актуальность проблемы.

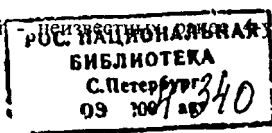
Одной из фундаментальных проблем современной стадии развития органической химии является создание новых универсальных подходов к получению основных классов органических соединений. Среди известных классов органических соединений гетероциклические соединения занимают особое место. Их значение в химии, медицине, биологии, электронике и других областях науки и техники трудно переоценить. Поэтому поиск новых, более простых подходов к конструированию различных гетероциклических систем сохраняет высокую актуальность. Из огромного разнообразия методов синтеза гетероциклических соединений можно выделить группу методов, в которых один гетероцикл является исходным соединением для получения других гетероциклов. Одним из вариантов таких реакций являются перегруппировки оксазолов. Большинство известных работ по таким перегруппировкам посвящены превращениям производных 1,2,4-оксадиазолов, изоксазолов, 1,2,5-оксадиазолов (фуразанов). В ряду 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов (фуроксанов) были известны, в основном, перегруппировки конденсированных производных (перегруппировка Боултона-Катрицкого). Недавно в лаборатории азотсодержащих соединений № 19 ИОХ РАН было открыто несколько перегруппировок неконденсированных производных фуроксана, которые показали перспективность их более глубокого исследования.

Цель работы.

Целью работы является исследование перегруппировок неконденсированных производных 1,2,5-оксадиазол-2-оксида (фуроксана) как новых альтернативных подходов к построению различных гетероциклических систем. В ходе выполнения работы предполагалось: а) исследовать перегруппировки производных фуроксана, содержащих в положении 4 цикла различные функциональные группировки (амидные, уреидные, тиоуреидные, амидиновые и т.п.) с целью разработки новых простых методов синтеза 1-нитроалкильных производных различных гетероциклов; б) изучить влияние геометрии заместителей в исходных производных фуроксана, а также типа индуцирования (основно-каталитический или термический) и температуры на результат и направление перегруппировки; в) изучить возможность осуществления нескольких последовательно протекающих (каскадных) перегруппировок на примере производных фуроксана, содержащих в положении 3 цикла арилазо заместители; г) исследовать возможность осуществления термически индуцируемых перегруппировок фуроксанов, протекающих через динитроэтиленовый интермедиат, с целью выхода к N-оксидам азолов.

Научная новизна и практическая значимость.

С целью изучения перегруппировок неконденсированных производных фуроксана разработаны методы получения исходных соединений - неизоцианидных уреидо- и



4-тиоуреидофуроксанов, в том числе, их 3-арилазопроизводных, а также 4-фуроксанилиминоэфиров, 4-фуроксаниламидинов, 4-ацетиламинофуроксанов и 3,3'-(R)-дизамещённых-4,4'-азофуроксанов. Синтез этих соединений основан, главным образом, на реакциях 4-аминофуроксанов с гетерокумуленами (этоксикарбонилизоцианатом, этоксикарбонилизотиоцианатом), ортоэфирами, уксусным ангидридом, а также на реакции окисления аминогруппы в 4-аминофуроксанах до азогруппы.

В процессе исследования обнаружено 5 новых перегруппировок в ряду неконденсированных производных фуроксана, в частности, термически индуцируемая перегруппировка 4-тиоуреидофуроксанов в 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-тиадиазолы, термически индуцируемая перегруппировка 3-арилазо-4-тиоуреидофуроксанов в арилгидразоны (1,2,4-тиадиазол-3-ил)нитроформальдегида и основно-индуцируемая перегруппировка фуроксаниламидинов в 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолы и 3-бензоил-1,2,4-триазолы.

На примере термически и основно-индуцируемой перегруппировки 3-арилазо-4-уреидофуроксанов в 4-амино-2-арил-5-нитро-2Я-1,2,3-триазолы расширено число возможных вариантов проведения каскадной перегруппировки. Кроме того, показана принципиальная возможность каскадной перегруппировки 3-арилазо-4-тиоуреидофуроксанов в 4-амино-2-арил-5-нитро-2H-1,2,3-триазолы. Показан общий характер каскадных перегруппировок и косвенно подтверждён их предполагаемый механизм.

Найдены условия перегруппировки 3,3'-(R)-дизамещённых-4,4'-азофуроксанов в 4-нитро-2-(фуроксан-4-ил)-5-R-2H-1,2,3-триазол-1-оксиды в окислительных условиях, протекающей через образование динитроэтиленового интермедиата.

В результате исследования перегруппировок неконденсированных производных фуроксана разработаны альтернативные методы синтеза полифункциональных производных 1,2,3-триазолов, 1,2,3-триазол-1-оксидов, 1,2,4-тиадиазолов и 1,2,4-триазолов.

Публикации и апробация работы.

По материалам диссертации опубликовано 4 статьи и одна статья принята к печати. Отдельные части работы были доложены на Четвёртом Всероссийском симпозиуме по органической химии "Органическая химия упадок или возрождение" (г. Москва-Углич, 2003 г.) и на 17 Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Казань, 2003 г.), а также на конкурсе научных работ молодых учёных ИОХ РАН (г. Москва, 2003 г)

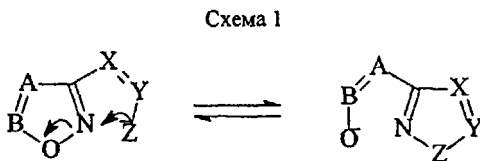
Объём и структура диссертации.

Диссертация изложена на стр. и состоит из введения, трёх глав, выводов и списка литературы. В первой главе рассматриваются литературные данные по перегруппировкам

оксазолов. Во второй главе обсуждаются полученные экспериментальные данные. В третьей главе содержится описание эксперимента.

Основное содержание работы.

Перегруппировки неконденсированных производных оксазолов достаточно хорошо изучены. Суть этих реакций состоит в атаке атома азота азола концевым нуклеофильным фрагментом трехатомного заместителя с последующим разрывом N-0 связи и образованием нового гетероцикла (схема 1). Эти перегруппировки индуцируются действием оснований, термически или фотохимически и в ряде случаев являются обратимыми. Они позволяют в одну стадию выйти к другим гетероциклам с широким набором функциональных заместителей, многие из которых можно получить только с использованием многостадийных процессов. Представленный на схеме 1 механизм перегруппировок оксазолов можно назвать классическим.



Из литературных данных по перегруппировкам неконденсированных производных фуросана известно, что поведение фуросанов в этих реакциях имеет ряд существенных отличий от поведения других оксазолов. Во-первых, вступая в классическую перегруппировку, они высвобождают «скрытую» в них нитрогруппу, образуя 1-нитроалкилазолы. Во-вторых, при наличии соответствующего заместителя в положении 3 гетероцикла (например, азогруппы) они способны вступать в две последовательные (каскадные) перегруппировки, приводя в одну препаративную стадию к вицинальным 4-амино-5-нитро-1,2,3-триазолам. И, наконец, они способны термически размыкаться с образованием динитроэтиленового интермедиата, что позволяет выйти к N-оксидам азолов. Однако перечисленные перегруппировки были осуществлены лишь на единичных примерах. В настоящей работе проведено дальнейшее исследование всех обнаруженных типов перегруппировок неконденсированных производных фуросана с целью выяснения общности этих реакций и возможности их использования для синтеза функциональных производных других азолов. Полученные в работе результаты будут изложены в автореферате в соответствии с перечисленными типами перегруппировок.

1. Классические перегруппировки неконденсированных производных фуросана.

С целью получения различных полифункциональных 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-оксадиазолов, 1,2,4-тиадиазолов и 1,2,4-триазолов была исследована возможность осуществления перегруппировок по классической схеме ряда фуросанов, содержащих в положении 4 цикла в качестве атакующего фрагмента такие группы, как NCO (4-ацетамидо- и 4-уреидофуросаны), NCS (4-тиоуреидофуросаны), NCN (4-уреидо- и 4-амидинофуросаны). Исследуемые перегруппировки индуцировались как действием оснований, так и термически.

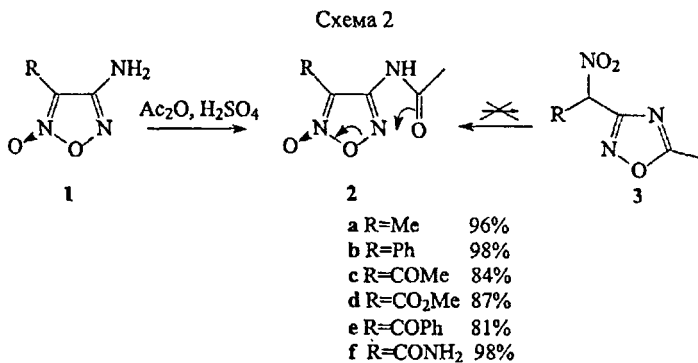
1.1. Попытки перегруппировки 4-ацетиламинофуросанов и 4-(3-этоксикарбонилуреидо)фуросанов.

Ранее было показано, что 3-арил(фуросанил)азо-4-ацетиламинофуросаны вступают в каскадные перегруппировки при основном или термическом индуцировании с образованием 2-арил(фуросанил)-4-ацетиламино-5-нитро-2*H*-1,2,3-триазолов, причём первый акт каскадной перегруппировки предположительно включает нуклеофильную атаку атома кислорода ацетамидного фрагмента на N(5) атом фуросанового цикла, приводящую к образованию соответствующего 1,2,4-оксадиазольного интермедиата, который вступает во вторую перегруппировку с участием азогруппы и образованием производных 1,2,3-триазола. Такое поведение 3-арил(фуросанил)азо-4-ацетиламинофуросанов позволяло предположить способность 4-ацетиламинофуросанов с другими заместителями в положении 3 цикла перегруппировываться в соответствующие 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-оксадиазолы как конечные продукты. Успешное проведение таких перегруппировок явилось бы удобным методом синтеза этих соединений и, кроме того, подтвердило бы предполагаемый механизм каскадных перегруппировок.

Синтез 4-ацетиламинофуросанов 2 был осуществлён путём взаимодействия 4-аминофуросанов 1 с уксусным ангидридом, причём взаимодействие аминов 1 с уксусным ангидридом происходило только при катализе серной кислотой, что связано с крайне низкими основными свойствами аминогруппы в аминофуросанах (схема 2).

Возможность перегруппировки полученных таким образом 4-ацетиламинофуросанов 2 исследовалась как при основном, так и термическом индуцировании. Однако выделить ожидаемые продукты перегруппировки 5-метил-3-(1-нитроалкил)-1,2,4-оксадиазолы 3 не удалось ни в одном случае. При термическом индуцировании соединения 2 либо разлагались (плавление, кипение в ксилоле), либо не изменялись (кипячение в ДМСО). Основное индуцирование (водный и

спиртовой раствору щёлочи, трет-бутилат калия в ДМСО или ДМФА при различных температурах) также не способствовало перегруппировке: из реакционной смеси после подкисления выделялись либо продукты гидролиза, либо исходные 4-ацетиламинофуруксаны 2. Такое поведение 4-ацетиламинофуруксанов 2, по-видимому, объясняется достаточной устойчивостью фуруксанового цикла к атаке слабонуклеофильного ацетамидного фрагмента. Возможно также, что эта реакция обратима, но равновесие сильно смещено влево (схема 2).



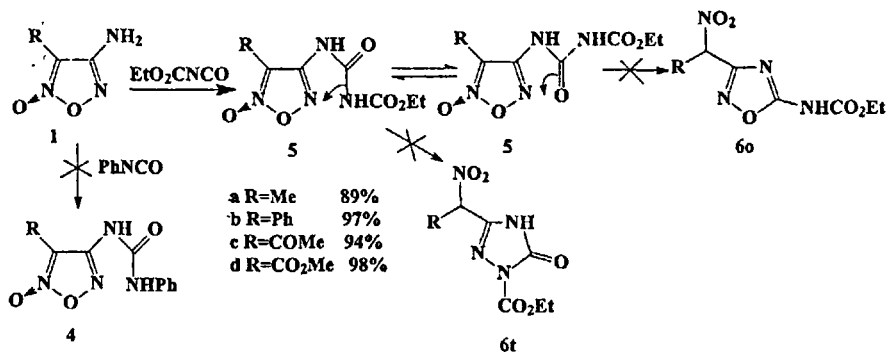
Неудачные попытки осуществления перегруппировки 4-ацетиламинофуруксанов 2 всё же позволяли надеяться, что фуруксаны, содержащие в положении 4 цикла более донорные NCO-фрагменты, чем ацетамидные, способны перегруппировываться в соответствующие производные 1,2,4-оксадиазола. Подходящими производными такого типа могли оказаться 4-уреидофуруксаны.

В силу своего строения уреидная группа содержит в себе одновременно NCO- и NCN-фрагменты. Поэтому, теоретически, 4-уреидофуруксаны способны вступать в перегруппировку, образуя либо производные 1,2,4-оксадиазолов, либо 1,2,4-триазол-5-онов. Хотя ранее были известны перегруппировки: 3-(3-арилуреидо)-1,2,4-оксадиазолов в соответствующие 1,2,4-триазол-5-оны, заранее предсказать направление перегруппировки 4-уреидофуруксанов было сложно.

С целью получения ранее неизвестных 4-уреидофуруксанов нами было изучено взаимодействие доступных 4-аминофуруксанов 1 с изоцианатами. Несмотря на широкое варьирование условий, 4-аминофуруксаны 1 не вступали в реакцию с фенилизотиоцианатом и не образовывали ожидаемых 4-фенилууреидофуруксанов 4. 4-Аминофуруксаны 1 удалось ввести в реакцию только с высоко реакционноспособным этоксикарбонилизоцианатом с образованием соответствующих N-(3-R-фуруксан-4-ил)-N'-этоксикарбонилмочевин 5. Реакцию проводили при комнатной температуре в сухих растворителях, таких как

хлороформ, эфир, этилацетат или бензол, которые варьировались в зависимости от растворимости исходных аминифуроксанов 1 (схема 3).

Схема 3



Попытки перегруппировки полученных таким образом N-(3-R-фуроксан-4-ил)-N'-этоксикарбонилмочевин 5 в соответствующие 1,2,4-триазолон 6t, или 1,2,4-оксадиазолы 6o как при основном так и при термическом индуцировании оказались неудачными. Основное индуцирование в присутствии воды приводило к гидролизу уреидофуоксанов 5 до аминифуоксанов 1. В отсутствие воды при основном индуцировании и последующем подкислении из реакционной смеси выделялись только исходные уреидофуоксанов 5. Термическое индуцирование (плавление или кипячение в ксилоле или бромбензоле) приводило к деструкции и осмолению исходных 4-уреидофуоксанов 5, а после нагревания в ДМСО, ДМФА или этиленгликоле исходные 4-уреидофуоксанов 5 не изменялись.

Строение полученных 4-ацетиламинифуоксанов 2 и N-(3-R-фуроксан-4-ил)-N'-этоксикарбонилмочевин 5 подтверждалось совокупностью методов ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

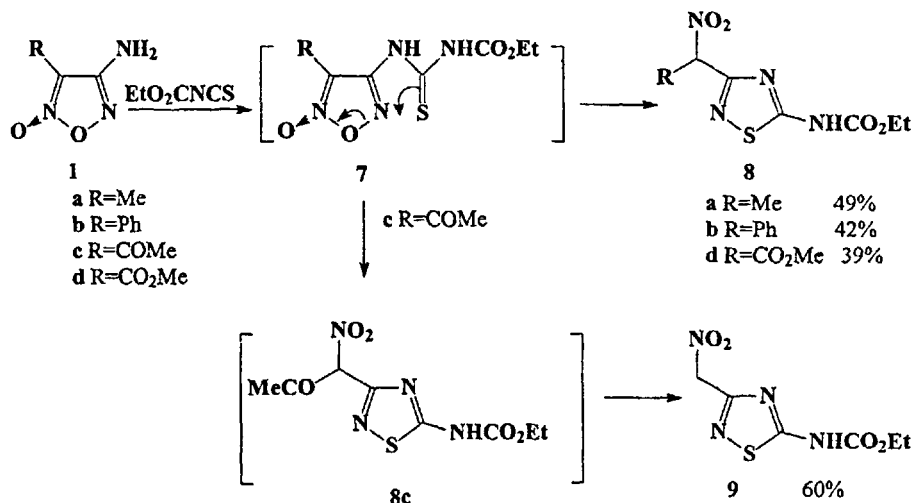
1.2. Перегруппировка 3-R-4-(3-этоксикарбонилтиоуреидо)фуоксанов в 3-(1-нитроалкил)-5этоксикарбамоил-1,2,4-тиадиазолы.

Учитывая большую нуклеофильность серы по сравнению с кислородом, можно было ожидать, что фуоксаны, содержащие с NCS-заместитель, будут легче вступать в перегруппировку, чем фуоксаны, содержащие NCO-фрагмент. Поэтому представлялось целесообразным исследовать перегруппировки 4-тиоуреидофуоксанов.

С целью получения ранее неизвестных 4-тиоуреидофуоксанов было изучено взаимодействие ряда 4-аминифуоксанов 1 с изотиоцианатами в различных растворителях. В эту реакцию вводились метил-, фенил- и ацетилизотиоцианаты в описанных для других гетероциклических аминов условиях. Однако 4-аминифуоксаны 1 не вступали во взаимодействие с ними, и из реакционной массы выделялись только исходные продукты.

4-Аминофуруксаны 1 удалось ввести в реакцию только с высоко реакционноспособным этоксикарбонилзотиоцианатом. Взаимодействие 4-аминофуруксанов 1 с этоксикарбонилзотиоцианатом проводили при многочасовом кипячении в различных апротонных растворителях (хлороформ, диэтиловый эфир, бензол, ацетон, этилацетат) и следили за ходом реакции с помощью тонкослойной хроматографии. Из всех исследованных растворителей лучший результат был получен при 2-х часовом кипячении реагентов в сухом этилацетате. Однако, вместо ожидаемых 3-R-4-(3-этоксикарбонилтиоуреидо)фуруксанов 7 для R=Me, R=Ph и R=CO₂Me сразу были получены продукты их гетероциклической перегруппировки - соответствующие 3-(1-нитроалкил)-5-этоксикарбамоил-1,2,4-тиадиазолы 8. Для R=COMe реакция, очевидно, протекает аналогично с образованием 1,2,4-тиадиазола 8с. Однако в условиях выделения происходит гидролиз ацетильной группы и образуется 3-нитрометил-5-этоксикарбамоил-1,2,4-тиадиазол 9 (схема 4).

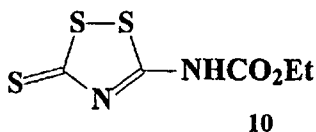
Схема 4



Строение полученных 1,2,4-тиадиазолов подтверждалось совокупностью методов ИК, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Обнаружилось, что в масс-спектрах всех полученных тиадиазолов отсутствуют пики, соответствующие молекулярным ионам M⁺ а максимальный пик соответствует фрагментному иону M⁺-NO₂. В спектрах ЯМР ¹⁴N всех 1-нитроалкилтиадиазолов 8 и 9 присутствовал характерный для алифатической нитрогруппы сигнал в области 3+6 м.д. Структура тиадиазола 4 была дополнительно подтверждена методом РСА.

Кроме указанных основных продуктов при взаимодействии 4-аминофуруксанов с этоксикарбонилзотиоцианатом методом ТСХ было зафиксировано образование нескольких

побочных соединений, которые, вероятно, являются продуктами различных окислительно-восстановительных процессов (во всех случаях в ходе реакции образовывалась ромбическая сера). Эти побочные соединения зачастую было трудно разделить хроматографически, т.к. они, имеют близкую полярность. При установлении структуры побочных продуктов такие аналитические методы, как ЯМР-спектроскопия или масс-спектрометрия оказывались малоинформативными. Строение одного из побочных продуктов - дитиазолтиона 10 удалось установить методом РСА.



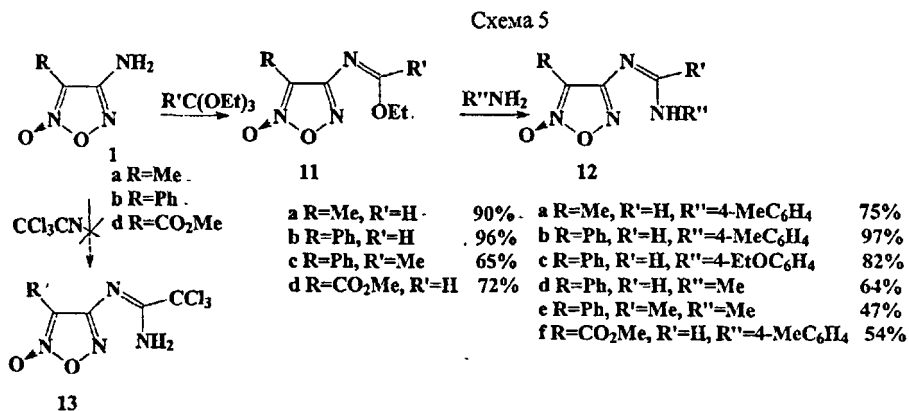
13. Перегруппировка N-(3-R-фуроксан-4-ил)-N'-арил(алкил)амидинов в 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолы и 3-бензоил-5-этоксикарбониламино-1,2,4-триазолы.

Согласно современным исследованиям, склонность оксазолов, содержащих NCN-фрагмент, к перегруппировкам выше, чем у оксазолов, содержащих NCO-фрагмент, и ниже, чем у оксазолов, содержащих NCS-заместитель. Производные фуроксана, содержащие в положении 4 цикла NCN-фрагменты, ранее не были известны. Поэтому для исследования возможности перегруппировки производных фуроксанов, содержащих такие фрагменты, нами были разработаны удобные методы синтеза ряда N-(3-R-фуроксан-4-ил)-N'-арил(алкил)амидинов.

Синтез N-(3-R-фуроксан-4-ил)-N'-арил(алкил)формамидинов и ацетамидинов 12 был осуществлен путём последовательного взаимодействия исходных 4-аминофуроксанов 1 с ортоэфирами и различными аминами. Взаимодействие 4-аминофуроксанов 1 с триэтилортоформиатом или триэтилортоацетатом проводили при кипячении в течение 6 часов без растворителя и выделяли ожидаемые иминоэфиры 11 с высокими выходами. Иминоэфиры трансформировались в конечные амидины 12 путём взаимодействия с рядом аминов в различных условиях (схема 5).

Взаимодействие иминоэфиров **11b,c** с аминами было изучено особенно подробно для того, чтобы проследить зависимость этой реакции от нуклеофильности используемых аминов и строения иминоэфиров. В ходе проведённых исследований обнаружилось, что при тех же условиях ни **11b**, ни **11c** не взаимодействуют со слабонуклеофильными 4-нитроанилином или с этиловым эфиром 4-аминобензойной кислоты. Иминоэфир **11b** образовывал соответствующие формамидины **12b** и **12c** с 4-толуидином и 4-этоксанилином, в то время как **11c** не вступал с ними в реакцию. Наконец, оба иминоэфира **11b** и **11c** легко реагировали с высоконуклеофильным метиламином с

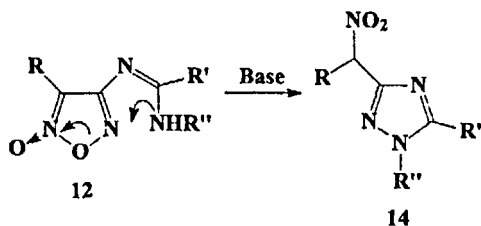
образованием соответствующих фуруксаниламидинов **12d** и **12e**. Реакция имноэфиров **11a** и **11d** с аминами была изучена только на примере 4-толуидина. В результате был получен ряд фуруксаниламидинов **12** с достаточно высокими выходами (схема 5). Попытка провести взаимодействие **1b** с трихлорацетонитрилом с целью получения соответствующего трихлорацетамидина **13** оказалась неудачной даже при катализе серной кислотой (схема 5). Такой результат, по-видимому, связан с недостаточной реакционной способностью нитрилов по сравнению с ортоэфирами при взаимодействии со слабоосновными аминофуруксанами.



Перегруппировки полученных фуруксаниламидинов **12** в 1-нитроалкил-1,2,4-триазолы **14** изучались при термическом и основном индуцировании. Возможность перегруппировки при термическом индуцировании (плавление) была показана на единственном примере фуруксаниламидина **12b**. В результате этой реакции с помощью колоночной хроматографии был выделен 1-нитроалкил-1,2,4-триазол **14b** с выходом 10%, а основным направлением реакции были процессы осмоления и разложения. Вследствие низкого выхода продукта перегруппировки **14b** при термическом индуцировании, остальные фуруксаниламидины **12** вводились в перегруппировку при основном индуцировании в различных условиях. При проведении реакции в метаноле в присутствии эквимольного количества метилата калия при комнатной температуре после подкисления были выделены продукты перегруппировки - соответствующие 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолы **14** во всех случаях, кроме фуруксаниламидинов **12d** и **12e**, которые были выделены из реакционной смеси без изменений. Найти условия перегруппировки фуруксаниламидинов **12d** и **12e** в ожидаемые 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолы **14d,e** удалось только в сухом ДМФА при 100°C в присутствии эквимольного количества трет-бутилата калия (схема 6). Необходимость использования более жёстких условий проведения перегруппировки в этом случае, по-

видимому, связана с меньшей кислотностью амидиновых групп в исходных фуроксаниламидинах **12d** и **12e**, чем в фуроксаниламидинах **12a-c,f**.

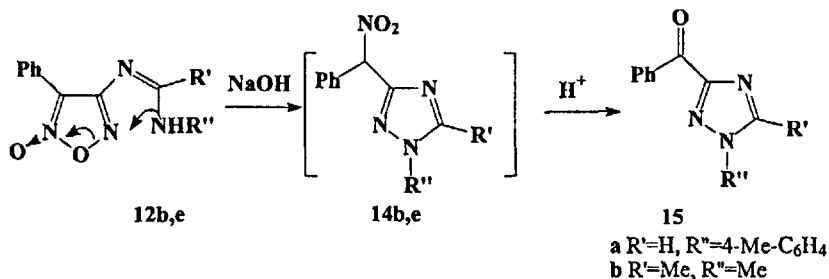
Схема 6



a R=Me, R'=H, R''=4-MeC ₆ H ₄	86%
b R=Ph, R'=H, R''=4-MeC ₆ H ₄	92%
c R=Ph, R'=H, R''=4-EtOC ₆ H ₄	95%
d R=Ph, R'=H, R''=Me	70%
e R=Ph, R'=Me, R''=Me	58%
f R=CO ₂ Me, R'=H, R''=4-MeC ₆ H ₄	68%

При попытке провести перегруппировку в водном растворе щёлочи при комнатной температуре на примерах соединений **12b** и **12e** вместо ожидаемых 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолов **14b** и **14e** были выделены в качестве основных продуктов реакции 3-бензоил-1,2,4-триазолы **15a** и **15b** и, кроме того, наблюдалось частичное разложение исходных амидинов **12**. Очевидно, образующиеся 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолы **14** в условиях выделения после подкисления реакционной массы гидролизуются до соответствующих кетонов **15** по реакции Нефа (схема 7).

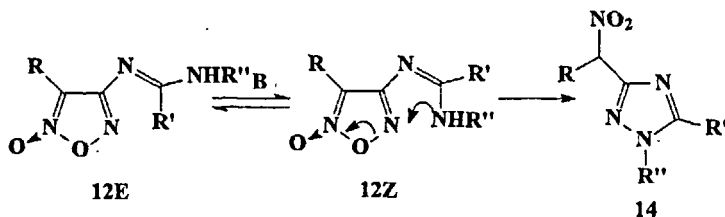
Схема 7



Строение полученных соединений подтверждалось совокупностью методов ИК и ЯМР-спектроскопии, масс-спектроскопии и элементного анализа. Данные, полученные при изучении спектров ЯМР ¹H фуроксанилиминоэфиров **11** и фуроксаниламидинов **12**, (в частности, дублированные сигналы СН протонов в иминоэфирах **11a,b,d** и амидинах **12a-d,f**, а также дублированные сигналы металлической группы в иминоэфире **11c** и амидине **12e**

позволяют предположить, что соединения **11** и **12** представляют собой смеси геометрических изомеров по C=N связи, и их соотношение зависит от характера заместителей R и R'. Поскольку в перегруппировку вводилась смесь изомерных амидинов **12**, а в качестве единственных продуктов были получены 1-нитроалкилтриазолы **14** с высокими выходами, то представляется вероятным процесс E-Z-изомеризации в исходных амидинах в условиях перегруппировки, так как перегруппировка E-изомера амидина **12E** в триазолы **14** не возможна (схема 8).

Схема 8



В спектрах ЯМР ^{14}N 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолов **14**, как и в соответствующих спектрах 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-тиадиазолов. **8**, сигнал нитрогруппы проявлялся в характерной для алифатических нитросоединений области $3\div 7$ м.д. Строение одного из продуктов реакции Нефа - кетона **15a** было дополнительно подтверждено методом РСА.

Таким образом, в результате исследований возможности осуществления классических вариантов перегруппировки неконденсированных производных фуруксанов разработаны общие методы получения 4-ацетиламинофуруксанов **2**, 4-этоксикарбонилуреидофуруксанов **5**, (3-R-фуруксан-4-ил)иминоэфиров **11** и (3-11-фуруксан-4-ил)амидинов **12** и обнаружены 2 новые перегруппировки в ряду неконденсированных производных фуруксана - 4-тиоуреидофуруксанов **7** в 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-тиадиазолы **8** и **9** (3-11-фуруксан-4-ил)амидинов **12** в 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолы **14** и 3-бензоил-1,2,4-триазолы **15**.

2. Исследование каскадных перегруппировок неконденсированных производных фуруксана.

С целью расширения числа, примеров каскадных перегруппировок неконденсированных производных фуруксанов, развития их методологии и исследования механизма в настоящей работе были синтезированы 3-арилазо-4-уреидо(тиоуреидо)фуруксаны и изучена возможность их введения в каскадные перегруппировки. Каскадные перегруппировки в ряду неконденсированных производных фуруксана впервые были обнаружены в лаборатории №19 ИОХ РАН на примере превращения 3-арил(фуруксанил)азо-4-ацетиламинофуруксанов в 2-арил(фуруксанил)-

4-ацетиламино-5-нитро-2*H*-1,2,3-триазолы при основном или термическом индуцировании. Как уже упоминалось, предполагаемый механизм каскадных перегруппировок включает на первой стадии перегруппировку 3-арил(фуроксанил)азо-4-ацетиламинофуроксанов в промежуточные арилгидразоны (1,2,4-оксадиазол-3-ил)-нитроформальдегида, которые, в свою очередь, перегруппировываются в 2-арил(фуроксанил)-4-ацетиламино-5-нитро-2*H*-1,2,3-триазолы.

2.1. Каскадная перегруппировка 3-арилазо-4-уреидофуроксанов в 4-амино-2-арил-5-нитро-2*H*-1,2,3-триазолы.

Для получения 3-арилазо-4-уреидофуроксанов 4-амино-3-арилазофуроксаны 16 вводились во взаимодействие с наиболее доступными фенол- и этоксикарбонилизоцианатами. Найти условия взаимодействия 4-амино-3-арилазофуроксанов 16 с фенолизоцианатом не удалось. В отличие от фенолизоцианата этоксикарбонилизоцианат реагировал с 4-амино-3-арилазофуроксанами 16 в сухом этилацетате при комнатной температуре, образуя 3-арилазо-4-этоксикарбонилуреидофуроксаны 17 с высокими выходами (схема 9).

Возможность каскадной перегруппировки полученных таким образом соединений 17 изучалась как при основном, так и при термическом индуцировании. При проведении перегруппировки в водном или спиртовом растворах щёлочи после подкисления из реакционной смеси возвращались исходные уреидофуроксаны 17, и только при использовании в качестве оснований Vi^+OK в абсолютном ДМФА при 100°C были получены 4-амино-5-нитро-2-*Ar*-2*H*-1,2,3-триазолы **20** в качестве основных продуктов реакции.

Термическое индуцирование каскадных перегруппировок исследовалось путем кипячения уреидофуроксанов 17 в различных растворителях и при различных температурах. При кипячении в толуоле, *m*-ксилоле или бромбензоле наблюдалось только осмоление реакционной массы. Эффективным оказалось нагревание исходных продуктов в ДМСО при 120°C в течение 3 ч. И, хотя осмоление реакционной массы также наблюдалось, продукты перегруппировки удалось выделить (колоночная хроматография на SiO_2) с приемлемыми выходами (схема. 9). Интересно отметить, что и в этом случае были получены аминонитротриазолы **20a,c**, а не ожидаемые продукты каскадной перегруппировки **19a,c**. Очевидно, этоксикарбамоильная защита, также как и в условиях основно-индуцируемой реакции, снимается в процессе выделения конечных продуктов. При термическом индуцировании каскадной перегруппировки выходы конечных продуктов заметно ниже, чем при основном (см. табл. 1)

Схема 9

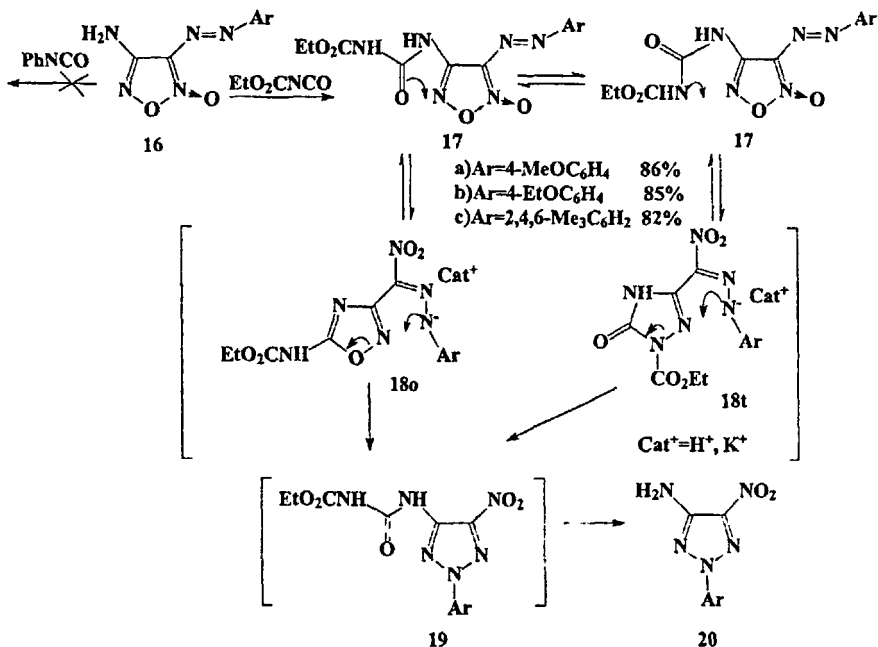


Таблица 1. Выходы продуктов каскадной перегруппировки при основном и термическом индуцировании

4-Амино-2-арил-5-нитро-2H-1,2,3-триазол 20	Выход при основном индуцировании, %	Выход при термическом индуцировании, %
a) Ar=4-MeOC ₆ H ₄	50	32
b) Ar=4-EtOC ₆ H ₄	65	40
c) Ar=2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	45	42

Согласно предполагаемому механизму каскадной перегруппировки соединений 17 в аминнитротриазолы 20, на первой стадии и при термическом, и при основном индуцировании происходит атака атома кислорода уреидного NCO- фрагмента по N(5) атому фуроксанового цикла с образованием продуктов первой перегруппировки - арилгидразонов (5-этоксикарбамоил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)нитрофомальдегида 18o, которые без выделения вступают в последующую перегруппировку. В этом случае один из атомов азота гидразонного CNN- фрагмента атакует N(2) атом 1,2,4-оксадиазольного цикла, что приводит к

образованию продуктов перегруппировки - 2-арил-5-нитро-4-(3-этоксикарбонилуреидо)-2H-1,2,3-триазолов **19**. И, наконец, при выделении продукты каскадной перегруппировки **19** теряют уреидную защиту и выделяются соответствующие 4-амино-2-арил-5-нитро-2Я-1,2,3 триазолы **20**.

Кроме предложенного варианта механизма необходимо рассмотреть альтернативный вариант предполагаемого механизма каскадной перегруппировки 3-арилазо-4-уреидофуоксанов **17** в аминонитротриазолы **20**. Как было показано на схеме 3, в силу строения уреидного заместителя на первой стадии каскадной перегруппировки возможна атака как NCO-, так и NCN-фрагмента. В последнем случае возможно образование производных 1,2,4-триазолонов **18t**, которые в результате внутримолекулярной атаки нуклеофильного CNN- фрагмента далее перегруппировываются в 5-нитро-4-уреидо-2H-1,2,3-триазолы **19**, с последующим гидролизом уреидной группы и образованием триазолов **20**. Однако против такого механизма превращения говорит отсутствие литературных данных по перегруппировкам производных триазолонов, включающих разрыв внутрициклической N-N связи, в какие либо другие гетероциклические системы. Напротив, перегруппировки 1,2,4-оксадиазольных систем в производные 1,2,3-триазола, протекающие через разрыв более лабильной внутрициклической N-O связи, в настоящее время хорошо изучены.

Другим аргументом, косвенно подтверждающим протекание каскадной перегруппировки соединений **17** в аминонитротриазолы **20** через образование интермедиата **18o**, являются данные, полученные при исследовании структуры 3-арилазо-4-уреидофуоксана **17** методом PCA (рис 1). Согласно этим данным, атомы N(2) и O(3) находятся в непосредственной близости друг к другу на расстоянии 2.78Å, в то время как атомы N(2) и N(6) на расстоянии более 5.00Å. При протекании каскадной перегруппировки, согласно механизму, включающему образование интермедиата **18o**, предполагается передача заряда с неподеленной электронной пары атома кислорода O(3) на разрыхляющую орбиталь связи N(2)-O(1). Поэтому представлялось интересным проанализировать характер сокращенного контакта N(2)...O(3), обнаруженного в молекуле **17b**. Проведенные квантово-механические расчёты в рамках топологической теории атомов и молекул подтвердили слабое химическое взаимодействие. N(2)...O(3).

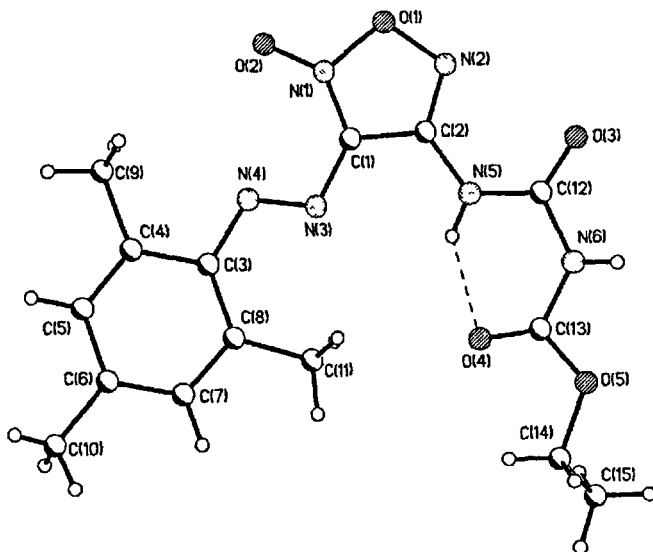


Рис 1

Строение как исходных 3-арилазо-4-уреидофуроксанов 17, так и полученных продуктов перегруппировки 20, было подтверждено совокупностью данных элементного анализа и спектральных характеристик. В спектрах ЯМР ^{14}N сигнал нитрогруппы продуктов перегруппировки 20 проявляется в характерной для ароматических нитросоединений области -24 — 22 м.д, а сигнал N(2) атома триазольного цикла в области -239--237 м.д.

2.2. Перегруппировки 3-арилазо-4-тиоуреидофуроксанов в арилгидразоны (5-этоксикарбамоил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)нитроформальдегида и 4-амино-2-арил-5-нитро-2*H*-1,2,3-триазолы.

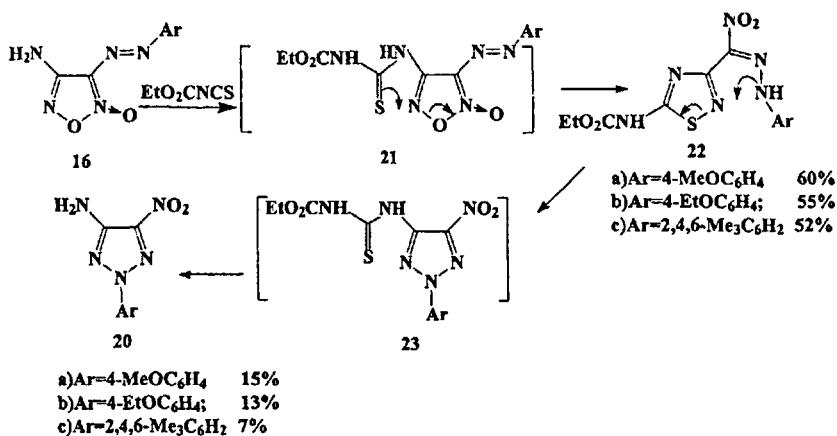
Успешные примеры перегруппировки этоксикарбонилтиоуреидофуроксанов 7 в тиадиазолы 8 и 9, а также примеры каскадных перегруппировок 3-арилазо-4-уреидофуроксанов 17 в производные 1,2,3-триазола 20, позволяли предположить возможность каскадной перегруппировки обладающих близким строением 3-арилазо-4-тиоуреидофуроксанов.

С целью синтеза 3-арилазо-4-тиоуреидофуроксанов было изучено взаимодействие 4-амино-3-арилазофуроксанов 16 с этоксикарбонилзотиоцианатом в условиях, использованных для синтеза этоксикарбонилтиоуреидофуроксанов - кипячение в сухом этилацетате или выдерживание в сухом ДМФА при комнатной температуре. Однако вместо ожидаемых 3-арилазо-4-тиоуреидофуроксанов 21 были выделены арилгидразоны (5-этоксикарбамоил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)нитроформальдегида 22 в качестве основных

продуктов, которые, очевидно, являются продуктами первой стадии ожидаемой каскадной перегруппировки 3-арилазо-4-тиоуреидофуроксанов 21 (схема 10).

Осуществить каскадную перегруппировку 3-арилазо-4-тиоуреидофуроксанов 21 в производные 4-амино-5-нитро-2H-1,2,3-триазола 23 удалось только при взаимодействии 3-арилазо-4-аминофуроксанов 16 с этоксикарбонилизотиоцианатом в кипящем сухом ДМФА. В результате с использованием колоночной хроматографии на SiO₂ с выходами не более 15% были выделены 4-амино-5-нитро-1,2,3-2Я-триазолы 20, образующиеся в результате 2-х последовательных перегруппировок и гидролиза тиоуреидной защиты в соединениях 23. В ходе этой реакции наблюдалось также значительное осмоление, и выделить из реакционной массы другие продукты не удалось.

Схема 10



Как видно из представленного на схеме 10 механизма, образования производных 20 вторая стадия каскадной перегруппировки включает разрыв внутрициклической N-S связи и образование новой циклической связи N-N. В современной литературе хорошо известны перегруппировки различных триазолов и тиadiaзолов, включающих разрыв N-S связи, однако до настоящей работы во всех случаях нуклеофильная атака соответствующего заместителя была направлена на атом серы с образованием нового серосодержащего гетероцикла. Таким образом, нами был обнаружен первый пример перегруппировки производных тиadiaзола, протекающей через атаку нуклеофильным фрагментом циклического атома азота, а не серы. Такой тип перегруппировок характерен скорее для оксазолов, а не для триазолов.

Строение арилгидразонов 22 было подтверждено с помощью методов ИК, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹⁴N арилгидразонов 22 присутствовал характерный сигнал нитрогруппы в области -14÷-13 м.д.

Строение 4-амино-5-нитро-2#-1,2,3-триазолов 20 было установлено ранее в ходе исследования перегруппировок 3-арилазо-4-уреидофуросанов.

Структура арилгидразона 22с была исследована методом РСА, причём было выявлено достаточно близкое расстояние, составляющее $2,94\text{\AA}$, между атомами азота N(10) и N(6), которые в ходе второй стадии каскадной перегруппировки образуют внутрициклическую связь N-N (рис 2). Выделение полупродуктов каскадной перегруппировки - арилгидразонов 22 косвенно подтвердило предложенный общий механизм каскадной перегруппировки различных производных 4-амино-3-арил(фуросанил)азофуросанов.

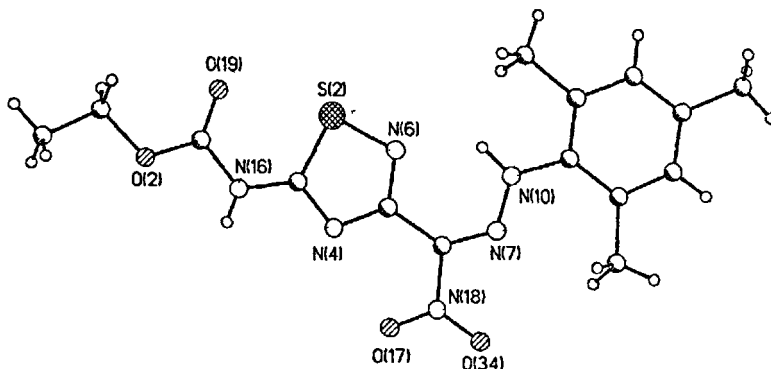


Рис 2

Таким образом, при исследовании возможности осуществления новых каскадных перегруппировок в ряду фуросанов было изучено взаимодействие 4-амино-3-арилазофуросанов с изоцианатами и изотиоцианатами в различных апротонных растворителях, обнаружены новые каскадные перегруппировки — термически и основноиндуцируемая перегруппировка 3-арилазо-4-(3-этоксикарбонилуреидо)фуросанов 17 и термически индуцируемая перегруппировка 3-арилазо-4-(3-этоксикарбонилтиоуреидо)фуросанов 21 в 4-амино-2-арил-5-нитро-2#-1,2,3-триазолы 20. Кроме того, обнаружена одностадийная перегруппировка 4-(3-этоксикарбонилтиоуреидо)фуросанов в ранее неизвестные арилгидразоны (5-этоксикарбамоз-1,2,4-тиадиазол-3-ил)нитроформальдегидов 22. Полученные результаты говорят об общем характере каскадных перегруппировок различных производных 4-амино-3-арилазофуросанов, а выделение арилгидразонов 22 подтверждает их предполагаемый механизм.

3. Перегруппировка 3,3'-(R)-дизамещённых-4,4'-азофуроксанов в 4-нитро-2-(3-R-фуроксан-4-ил)-5-R-2H-1,2,3-триазол-1-оксиды в окислительных условиях.

Как уже упоминалось выше, уникальной особенностью фуроксанового цикла является его способность термически размыкаться по связи O(1)-N(2) с образованием динитроэтиленового интермедиата. При наличии подходящего заместителя у атома углерода фуроксанового цикла возможно взаимодействие этого заместителя с одной из нитрогрупп с образованием новых N-оксидов азолов. В отличие от ранее рассмотренных механизмов перегруппировок неконденсированных производных фуроксанов, включающих первоначальную атаку нуклеофильного фрагмента по N(5) атому фуроксанового цикла с последующим раскрытием старого и образованием нового гетероцикла, механизм рассматриваемой в этом разделе перегруппировки включает другую последовательность реакции - первоначальное раскрытие фуроксанового цикла, а затем образование нового гетероцикла в результате взаимодействия образовавшегося интермедиата с нуклеофильным заместителем.

Ранее на одном примере было показано, что фенилгидразоны фуроксанилкетоннов способны термически (кипячение в ксилоле) трансформироваться в производные 2-фенил-1,2,3-триазол-1-оксидов. Было предположено, что реакция протекает через динитроэтиленовый интермедиат, одна нитрогруппа которого взаимодействует с фенилгидразонным фрагментом, а другая образует оксимный фрагмент. С целью поиска новых примеров реакций такого типа в настоящей работе исследована возможность термически индуцируемой перегруппировки 3,3'-(R)-дизамещённых-4,4'-азофуроксанов 24. Можно было ожидать, что при термическом индуцировании одно из фуроксановых колец 3,3'-(R)-дизамещённых-4,4'-азофуроксанов 24 раскроется с образованием динитроэтиленового интермедиата 26. Затем в результате последующей внутримолекулярной конденсации одной из нитрогрупп с азогруппой образуются соответствующие 5-замещённые 4-нитро-2-(3-R-фуроксан-4-ил)-2H-1,2,3-триазол-1-оксиды 27.

Исходные азофуроксаны 24 были получены по известной методике окислением соответствующих аминов 1 перманганатом калия в кислой среде. Первоначально возможность перегруппировки изучили на примере 3,3'-диметоксикарбонил-4,4'-азофуроксана 24d. Было показано, что его кипячение в этилацетате, толуоле или ксилоле приводит к полному или частичному разложению исходного соединения в зависимости от температуры кипения используемых растворителей. При дальнейшем варьировании условий проведения перегруппировки в качестве реакционной среды использовали смесь трифторуксусной и трифторнадуксусной кислот. Из реакционной смеси

был выделен 5-метоксикарбонил-2-(3-метоксикарбонилфуроксан-4-ил)-4-нитро-2H-1,2,3-триазол-1-оксид **28d**. Такой результат свидетельствует о том, что в этих условиях, очевидно, происходит окисление образующегося вначале нестойкого продукта перегруппировки нитрозосоединения **27d** до более стабильного нитропроизводного **28d**. Найденные условия были использованы для исследования перегруппировки азофуроксанов **24a,b,f,g** в фуроксанилтриазол-1-оксиды **28** (схема И).

В ходе исследований было обнаружено, что в дополнение к ожидаемой перегруппировке с образованием фуроксанилтриазол-1-оксидов **28** в некоторых случаях происходит окисление исходных азофуроксанов **24** до азоксипроизводных **25**, причём тип заместителя R определяет количество этого производного. Так, в случае R=Me, образование азоксипроизводного **25a** становится главной реакцией. В остальных случаях соединения **25** образуются в незначительных количествах, а основными продуктами реакции являются фуроксанилтриазол-1-оксиды **28**. Использование надуксусной кислоты оказалось предпочтительным для превращения дифенилазофуроксана **24b** в фуроксанилтриазол-1-оксид **28b**.

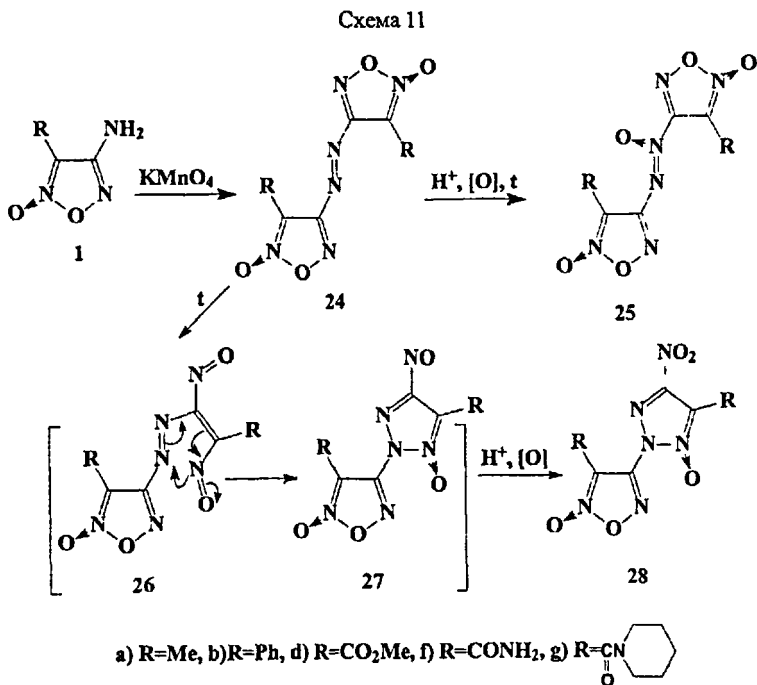


Таблица 2. Выходы азофуроксанов 24 и продуктов их окислительной перегруппировки 28

Заместитель R	Выход азофуроксана 24, %	Выход 4-нитро-1,2,3-триазол-1-оксида 28, %
a) Me	40	-
b) Ph	63	46
d) CO ₂ Me	54	37
f) CONH ₂	70	52
g) CONC ₃ H ₅	48	45

Строение полученных новых соединений устанавливалось по совокупности данных элементного анализа, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Особенностью масс-спектров триазол-1-оксидов 28 являлось отсутствие пика, соответствующего молекулярному иону M⁺, а максимальный фрагментный ион соответствовал значению M⁺ - O. Важнейшую роль в определении строения соединений 28 сыграла ЯМР ¹⁴N спектроскопия. Сигналы нитро- и азоксигрупп в спектрах соединений 28 проявляются в области -32 - -30 и -68 - -66 м. д. соответственно, что характерно для ароматической нитрогруппы и для азоксигруппы.

С целью окончательного подтверждения структуры продуктов перегруппировки был выращен кристалл одного из полученных нитротриазол-1-оксидов **28f**, который был исследован методом РСА (рис 3). Неожиданным результатом этого исследования оказалась заметная пирамидализация атома азота N(14), а следовательно одновременная потеря планарности и ароматичности триазол-1-оксидного цикла в соединении **28f**. В описанных 1,2,3-триазол-1-оксидах (как в конденсированных, так и в неконденсированных) средний атом азота имеет sp³-гибридизацию. Мы предполагаем, что эффект пирамидализации связан с близким расположением объёмных заместителей в соединениях 28, а выход из планарности позволяет избежать пространственных затруднений.

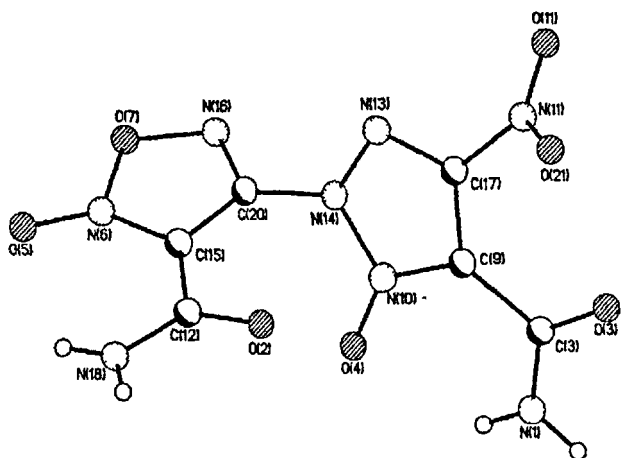


Рис 3.

К сожалению, из-за необходимости использования достаточно жёстких условий, а также из-за конкурирующей реакции - окисления азогруппы, выходы нитротриазол-1-оксидов оказались невысокими. По этим же причинам продукты 28 приходилось выделять хроматографически. Однако, найденные условия перегруппировки 4-азофуроксанов 24 являются единственным известным методом синтеза 5-замещённых 4-нитро-2-(фуроксан-4-ил)-2Я-1,2,3-триазол-1-оксидов, а полученные в этом - разделе работы результаты подтвердили возможность получения в одну стадию N-оксидов азолов на основе термических перегруппировок неконденсированных производных фуроксанов, протекающих через динитроэтиленовый интермедиат.

5. ВЫВОДЫ

1. Обнаружено 5 новых перегруппировок неконденсированных производных фуросана, которые могут быть отнесены к трём основным типам - классическая перегруппировка с образованием 1-нитроалкилазолов, каскадная перегруппировка, включающая две последовательные перегруппировки и термическая перегруппировка, протекающая через динитроэтиленовый интермедиат в окислительных условиях:

а) термически индуцируемая перегруппировка 4-(3-этоксикарбонилтиоуреидо)-3-*R*-фуросанов в 3-(1-нитроалкил)-5-этоксикарбамоил-1,2,4-тиадиазолы;

б) основно-индуцируемая перегруппировка N-(3-*R*-фуросан-4-ил)-N'-арил(метил)амидинов в 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолы и 3-бензоил-1,2,4-триазолы;

в) термически индуцируемая перегруппировка 3-арилазо-4-(3-этоксикарбонилтиоуреидо)-фуросанов в арилгидразоны (5-этоксикарбамоил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)нитроформальдегида;

г) термически и основно-индуцируемая каскадная перегруппировка 3-арилазо-4-(3-этоксикарбонилуреидо)фуросанов и термически индуцируемая перегруппировка 3-арилазо-4-(3-этоксикарбонилтиоуреидо)фуросанов в 4-амино-2-арил-5-нитро-2*H*-1,2,3-триазолы;

д) термически индуцируемая перегруппировка 3,3'-(*R*)-дизамещённых-4,4'-азофуросанов в 4-нитро-2-(фуросан-4-ил)-5-*R*-2*H*-1,2,3-триазол-1-оксиды в окислительных условиях.

2. Расширено число известных примеров каскадной перегруппировки производных 3-арилазо-4-аминофуросанов, показан общий характер этой перегруппировки и косвенно подтвержден её предполагаемый механизм.

3. Исследовано взаимодействие 4-аминофуросанов с гетерокумуленами (изоцианатами, изотиоцианатами) и ортоэфирами. Найдены условия получения ранее неизвестных 4-уреидо- и 4-тиоуреидофуросанов, включая их 3-арилазопроизводные, а также фуросанилиминоэфиров, фуросаниламидинов и 4 ацетиламинофуросанов.

4. В результате исследования перегруппировок неконденсированных производных фуросана разработаны альтернативные методы синтеза полифункциональных производных 1,2,3-триазолов, 1,2,3-триазол-1-оксидов, 1,2,4-тиадиазолов и 1,2,4-триазолов.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. С. И. Молотов, А. С. Куликов, Н. Н. Махова, Ю. А. Стреленко, К. А. Лысенко. Синтез и гетероциклическая перегруппировка 3-арилазо-4-(3-этоксикарбонилуреидо)фуроксанов. *Изв. АН Сер. хим.*, 2003, №8, 1727-1733. [*Russ. Chem. Bull.*, 2003, 52, 1829-1834].
2. S. I. Molotov, A. S. Kulikov, N. N. Makhova and K. A. Lyssenko. Thermal rearrangements of 3-substituted 4-(3-ethoxycarbonylthioureido)-1,2,5-oxadiazole 2-oxides (furoxans). *Mendeleev Commun.*, 2003, 188-189.
3. I. V. Ovchinnikov, M. A. Epishina, S. I. Molotov, K. A. Lyssenko, Y. A. Strelenko and N. N. Makhova. New rearrangement of azofuroxans in an oxidative medium. *Mendeleev Commun.*, 2003, 272-275.
4. А. С. Куликов, И. В. Овчинников, С. И. Молотов, Н. Н. Махова. Синтез производных 4-аминофуроксана на основе азида 4-аминофуроксан-3-карбоновой кислоты. *Изв. АН Сер. хим.*, 2003, №8, 1734-1739. [*Russ. Chem. Bull.*, 2003, 52, 1821-1829].
5. N. N. Makhova, I. V. Ovchinnikov, A. S. Kulikov, S. I. Molotov, and E. L. Baryshnikova. Monocyclic and cascade rearrangements of furoxans. *Pure. Appl. Chem.*, 2004, in print
6. С. И. Молотов, А. С. Куликов, Ю. А. Стреленко и Н. Н. Махова Синтез 3-арилазо-4-этоксикарбамоиламинофуроксанов и исследование их гетероциклической перегруппировки в 4-амино-2-арил-5-нитро-2H-1,2,3-триазолы. *Четвёртый Всероссийский симпозиум по органической химии "Органическая химия упадок или возрождение"*, Москва, 2003, Тезисы докладов, 105.
7. Н. Н. Махова, С. И. Молотов, Е. Л. Барышникова, И. В. Овчинников, А. С. Куликов, М. А. Епишина. Моноядерные и каскадные гетероциклические перегруппировки 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов(фуроксанов). *17 Менделеевский съезд по общей и прикладной химии*, 2003, Казань, Пленарные доклады, **1,47**.

Подписано в печать 26.04.2004 г. Формат 60x90,1/16.
Объем 1,5 *ил.* Тираж 100 экз. Заказ № 137

Отпечатано в ООО "Фирма Блок"

107140, г. Москва, ул. Русаковская, д. 1. т. 264-30-73

www.blok01centre.narod.ru

Изготовление брошюр, авторефератов, переплет диссертаций.

№ - 8 4 9 7