

Л. В. Батог, Л. С. Константинова, В. Ю. Рожков, Ю. А. Стреленко,
О. В. Лебедев, Л. И. Хмельницкий

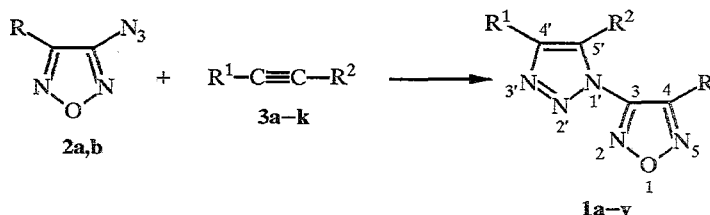
СИНТЕЗ 4-R-3-(4-R¹-5-R²-1,2,3-ТРИАЗОЛИЛ-1)ФУРАЗАНОВ

1. АЗИДОФУРАЗАНЫ В РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ К ЗАМЕЩЕННЫМ АЦЕТИЛЕНАМ

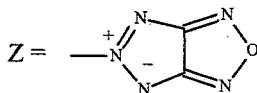
Изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение азидофуранов к замещенным ацетиленам и синтезированы замещенные 3-(1,2,3-триазолил-1)фуразаны.

Ключевые слова: 1,3-циклоприсоединение, 3-азидо-4-аминофуразан, 5-(4-азидо-1,2,5-оксадиазолил)-5Н-1,2,3-триазоло[4,5-с]-1,2,5-оксадиазол, замещенные ацетилены, 4-амино-3-(1,2,3-триазолил-1)фуразаны.

Фуразаны и 1-замещенные 1,2,3-триазолы привлекают внимание исследователей как вещества, отличающиеся широким спектром биологической активности [1–4]. С этой точки зрения структуры типа **1**, включающие оба гетероцикла, соединенные связью N—C, могли бы вызвать несомненный интерес, однако в литературе они не были описаны.



- 1 a–v** R = NH₂; **a** R¹ = CH₂OH, R² = H; **b** R¹ = H, R² = CH₂OH; **c** R¹ = CMe₂OH, R² = H;
d R¹ = CH₂Cl, R² = H; **e** R¹ = H, R² = CH₂Cl; **f** R¹ = Ph, R² = H; **g** R¹ = H, R² = Ph;
h R¹ = COOH, R² = H; **i** R¹ = H, R² = COOH; **j** R¹ = COOEt, R² = H; **k** R¹ = H, R² = COOEt;
l R¹ = CHMeOH, R² = H; **m** R¹ = H, R² = CHMeOH; **n** R¹ = R² = CH₂OH;
o R¹ = R² = CMeEtOH; **p** R¹ = R² = COOH; **q** R¹ = R² = COOMe; **r** R¹ = COOMe, R² = H;
s R¹ = R² = H; **t–v** R = Z; **t** R¹ = CH₂OH, R² = H; **u** R¹ = H, R² = CH₂OH; **v** R¹ = R² = CH₂OH.
2a R = NH₂; **b** R = Z. **3 a–g** R¹ = H; **a** R² = CH₂OH; **b** R² = CMe₂OH; **c** R² = CH₂Cl;
d R² = Ph; **e** R² = COOH; **f** R² = COOEt; **g** R² = CHMeOH; **h** R¹ = R² = CH₂OH;
i R¹ = R² = CMeEtOH; **j** R¹ = R² = COOH; **k** R¹ = R² = COOMe

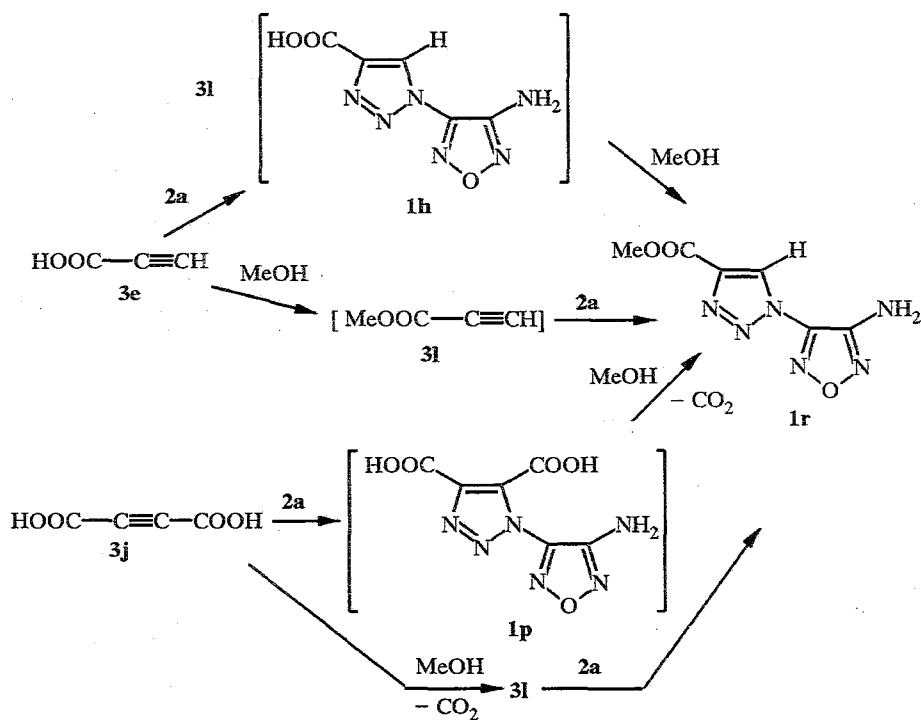


Нам представлялось возможным получить триазолилфуразаны **1** на основе известного способа синтеза 1-замещенных 1,2,3-триазолов взаимодействием различных азидов с ацетиленами [5]. В работе впервые использовались

азидофураны в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к ацетиленам. В качестве реагентов были выбраны 3-азидо-4-аминофуранан (**2a**) и 5-(4-азидо-1,2,5-оксадиазолил)-5Н-1,2,3-триазоло[4,5-с]-1,2,5-оксадиазол (**2b**), а также моно- и дизамещенные ацетилены **3a–k**. Наиболее подробно было изучено поведение азида **2a** в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Азид **2b** вводили в реакцию лишь с ацетиленами **3a** и **3h**. Реакцию проводили с избытком диполярофила **3** при кипячении в различных органических растворителях в течение 20–100 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ.

В результате указанного взаимодействия впервые синтезированы 1,2,3-триазолы **1a–v** с замещенным фуранановым циклом при атоме азота N(1) (табл. 1–3). Строение этих соединений установлено на основании совокупности результатов элементного анализа, данных ИК спектров, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{14}N (**1q**), ^{15}N (**1b**), масс-спектров и рентгеноструктурного анализа (**1a,n**)*.

При проведении реакции азида **2a** с ацетиленкарбоновыми кислотами **3e**, **3j** в MeOH неожиданно было получено соединение **1r**. Его образование в этих условиях можно объяснить этерификацией карбоксильной группы в исходных кислотах **3e** и **3j** или в первичных продуктах циклоприсоединения последних к азиду **2a** (**1h** и **1p**). Кроме того, необходимым условием получения эфира **1r** из соединений **3j** или **1p** должно быть декарбоксилирование одной из групп COOH.



Декарбоксилирование, как побочный процесс, имеет место при взаимодействии азида **2a** с ацетиленами **3e** и **3j**, на что указывает образование монокарбоновой кислоты **1h** из ацетилендикарбоновой кислоты

* Данные рентгеноструктурного исследования соединений **1a** и **1n** будут опубликованы в отдельной статье.

Характеристики синтезированных 4-R-3-(4-R¹-5-R²-1,2,3-триазилил-1)фуразанов 1

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C (растворитель)	R _f (система растворителей)
		C	H	N		
1a	C ₅ H ₆ N ₆ O ₂	<u>33.16</u> 32,50	<u>3.42</u> 3,29	<u>46.32</u> 46,20	146—147* (сух. EtOAc) 165—166* ² (MeOH)	0,22 (CHCl ₃ -Me ₂ CO-MeOH, 10:2:1)
1b	C ₅ H ₆ N ₆ O ₂	<u>33.05</u> 32,90	<u>3.37</u> 3,29	<u>46.28</u> 46,20	195—196 (EtOAc)	0,34 (CHCl ₃ -Me ₂ CO-MeOH, 10:2:1)
1c	C ₇ H ₁₀ N ₆ O ₂	<u>39.76</u> 40,00	<u>4.75</u> 4,80	<u>39.86</u> 40,00	110—111 (H ₂ O)	0,11 (PhH-EtOAc, 3:1)
1d	C ₅ H ₅ ClN ₆ O* ³	<u>29.24</u> 29,42	<u>2.39</u> 2,49	<u>41.70</u> 41,94	145—148 (CH ₂ Cl ₂)	0,76 (CH ₂ Cl ₂ -EtOAc, 3:1)
1e	C ₅ H ₅ ClN ₆ O* ⁴	<u>29.26</u> 29,42	<u>2.41</u> 2,49	<u>41.75</u> 41,94	100—104* ⁵	0,66 (CH ₂ Cl ₂ -EtOAc, 3:1)
1f	C ₁₀ H ₈ N ₆ O	<u>52.50</u> 52,62	<u>3.48</u> 3,54	<u>36.51</u> 36,83	231—232 (PhH)	0,63 (PhH-EtOAc, 3:1)
1g	C ₁₀ H ₈ N ₆ O* ⁶	—	—	—	107—108 (MeOH)	0,46 (PhH-EtOAc, 3:1)
1h	C ₅ H ₄ N ₆ O ₃	<u>30.66</u> 30,60	<u>2.06</u> 2,04	<u>43.02</u> 42,80	174—175 (MeOH)	0,22 (PhH-MeOH, 11:4)
1j	C ₇ H ₈ N ₆ O ₃	<u>37.63</u> 37,50	<u>3.65</u> 3,57	<u>37.72</u> 37,50	133—134 (EtOAc)	0,40 (PhH-EtOAc, 2:1)
1m	C ₆ H ₈ N ₆ O ₂	<u>36.51</u> 36,73	<u>4.08</u> 4,12	<u>42.72</u> 42,85	118—119 (H ₂ O)	0,67 (PhH-EtOAc, 3:1) 3-кратное элюирование
1n	C ₆ H ₈ N ₆ O ₃	<u>33.77</u> 33,96	<u>3.71</u> 3,76	<u>39.12</u> 39,50	162—163 (H ₂ O)	0,25 (CHCl ₃ -Me ₂ CO-MeOH, 10:2:1)
1o	C ₁₂ H ₂₀ N ₆ O ₃	<u>48.57</u> 48,63	<u>6.70</u> 6,82	<u>28.06</u> 28,37	159—160 (H ₂ O)	0,81 (PhH-Me ₂ CO, 1:1)
1p	C ₆ H ₄ N ₆ O ₅	<u>30.51</u> 30,20	<u>1.68</u> 1,67	<u>35.08</u> 35,00	161—162 (осаждение гексаном из EtOAc)	0,13 (PhH-MeOH, 11:3)
1q	C ₈ H ₈ N ₆ O ₅	<u>35.93</u> 35,82	<u>2.87</u> 2,98	<u>32.56</u> 31,34	144—145 (MeOH)	0,50 (PhH-EtOAc, 2:1)
1r	C ₆ H ₆ N ₆ O ₃	<u>34.04</u> 34,28	<u>2.80</u> 2,86	<u>39.63</u> 40,00	198—199 (EtOAc)	0,42 (PhH-MeOH, 11:3)
1t	C ₇ H ₄ N ₁₀ O ₃	* ⁷			Масло	0,22; 0,38 (PhH:EtOAc, 3:1)
1u						
1v	C ₈ H ₆ N ₁₀ O ₄	<u>31.27</u> 31,38	<u>1.89</u> 1,98	<u>45.52</u> 45,75	148—149 (PhH)	0,15 (PhH-EtOAc, 3:1)

* Т. пл. α-формы.

*² Т. пл. β-формы.*³ Найдено, % С 17,49; вычислено, % С 17,70.*⁴ Найдено, % С 17,59; вычислено, % С 17,70.*⁵ Не кристаллизовали.*⁶ Элементный анализ выполнить не удалось.*⁷ По данным ЯМР ¹³С, смесь соединений 1t,u содержит примесь побочных продуктов.

Спектральные характеристики соединений синтезированных соединений 1a-v*

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Масс-спектр, m/z (100%,%)	Спектр ЯМР ¹³ C, δ , м.д	Спектр ПМР, δ , м.д
1	2	3	4	5
1a	α-Форма 3480, 3320, 3265, 3155, 3110, 2960, 2900, 1635, 1590, 1460, 1260, 1240, 1220, 1065, 1050, 1020, 1000, 980, 865, 835	α-Форма 182(50[M] ⁺), 153(32[M-N ₂ H] ⁺), 137(85[M-N ₂ -OH] ⁺), 111(50), 106(100), 97(100), 95(46), 84(60), 82(70), 61(8), 60(30), 59(8), 58(18), 57(50), 56(30)	151,05(C ₍₄₎), 149,21(C _(4')); 142,90(C ₍₃₎), 122,96(C ₍₅₎); 54,52(4'- CH ₂)	8,56(1H,c,5'-H), 6,52(2H,c,NH ₂), 5,80(1H,c,OH), 4,63(2H,c,4'-CH ₂)
	β-Форма 3420, 3320, 3160, 2930, 2880, 1645, 1595, 1460, 1420, 1360, 1250, 1230, 1075, 1045, 1030, 980, 870, 810	β-Форма 182(50[M] ⁺), 153(35[M-N ₂ H] ⁺), 137(100[M-N ₂ -OH] ⁺), 111(55), 106(100), 97(100), 95(50), 84(65), 82(75), 61(41), 60(31), 59(7), 58(18), 57(22), 56(24)		
1b²	3480, 3335, 3260, 3160, 3130, 2930, 2865, 1640, 1585, 1450, 1425, 1350, 1310, 1280, 1230, 1110, 1055, 985, 870	182(100[M] ⁺), 154(23[M-N ₂] ⁺), 153(29[M-N ₂ H] ⁺), 138(83), 124(25), 106(100), 84(100)	151,77(C ₍₄₎); 142,94(C ₍₃₎); 141,05(C ₍₅₎); 133,09(C _(4')); 53,69(5'- CH ₂)	7,95(1H,c,4'-H); 6,45(2H,c,NH ₂); 5,56(1H,r, J=3,6, OH); 4,90(2H,d, J=3,6, 5'-CH ₂)
1c	3415, 3340, 3230, 2990, 2950, 2890, 1650, 1600, 1570, 1470, 1440, 1410, 1385, 1300, 1280, 1200, 1170, 1120, 1080, 1040, 995, 930, 910, 865, 770, 740	211(4), 210(4[M] ⁺), 195(4[M-CH ₃] ⁺), 168(3[M-CH ₃ -OH] ⁺), 167(24), 137(31), 125(49), 109(82), 98(35), 83(86), 55(100)	156,96(C ₍₄₎); 151,01(C ₍₄₎); 142,90(C ₍₃₎); 120,77(C ₍₅₎); 66,94(C- OH); 30,35(CH ₃)	8,54(1H,c,5'-H); 6,60(2H,c,NH ₂); 5,40(1H,c,OH); 1,54 (6H,c,2CH ₃)

1	2	3	4	5
1d	3410, 3325, 3270, 3220, 3180, 1650, 1600, 1590, 1280, 1260, 1230, 1215, 1050, 980, 875, 735	200(60[M] ⁺), 138(75), 137(100), 115(65), 100(82), 95(100), 84(100)	151,15(C ₍₄₎); 144,79(C ₍₃₎); 142,87(C ₍₄₎); 124,58(C ₍₅₎); 35,49(4'-CH ₂)	8,90(1H,c,5'-H); 6,63(2H,c,NH ₂); 4,93(2H,c,4'-CH ₂)
1e	3450, 3410, 3325, 3270, 3225, 3190, 3165, 3000, 2960, 1645, 1630, 1575, 1555, 1400, 1265, 1135, 1100, 1060, 980, 870, 785	200(100[M] ⁺), 165(30[M-CH ₂ Cl] ⁺), 138(40), 137(100[M-CH ₂ Cl-N ₂] ⁺), 115(100), 100(60), 84(100)	151,81(C ₍₄₎); 142,34(C ₍₃₎); 136,47(C ₍₅₎); 134,79(C ₍₄₎); 32,84(5'-CH ₂)	8,17(1H,c,4'-H); 6,67(2H,c,NH ₂); 5,09(2H,c,5'-CH ₂)
1f	3465, 3430, 3325, 3140, 1640, 1590, 1560, 1485, 1460, 1425, 1355, 1330, 1290, 1260, 1240, 1100, 1110, 1080, 1050, 1020, 980, 960, 920, 875, 820, 770, 750	229(1), 228(1[M] ⁺), 200(2[M-N ₂] ⁺), 170(56), 152(5), 143(28), 128(20), 116(74), 44(100)	151,00(C ₍₄₎); 147,36(C ₍₄₎); 142,78(C ₍₃₎); 129,07(C _(1^m)); 128,88(C _(3^m)); 128,68(C _(4^m)); 125,68(C _(2^m)); 121,16(C ₍₅₎)	9,28(1H,c,5'-H); 8,00(2H, д, J = 7,0, 2 o-H _{Ph}); 7,45(2H, т, J = 7,0, 2 м-H _{Ph}); 7,35(1H, т, J = 7,0, 1 n-H _{Ph}); 6,65(2H,c,NH ₂)
1g	3460, 3350, 1650, 1640, 1580, 1560, 1490, 1460, 1435, 1410, 1320, 1280, 1250, 1190, 1140, 1095, 1040, 1015, 990, 930, 910, 865, 770, 740, 705		153,67(C ₍₄₎); 143,98(C ₍₃₎); 140,99(C ₍₅₎); 134,32(C _(4^m)); 131,01(C _(4^m)); 129,80(C _(2^m)); 129,72(C _(3^m)); 126,25(C _(1^m))	8,10(1H,c,4'-H); 7,50(5H,м,Н _{Ph}); 6,18(2H,c,NH ₂)
1h ^{*3}	3425, 3300, 3210, 3150, 2950, 2760, 2665, 2580, 1720, 1640, 1590, 1540, 1460, 1420, 1280, 1245, 1185, 1040, 980, 890, 750	196[M] ⁺ , 152[M-CO ₂] ⁺ , 111, 93, 84	161,37(C=O); 151,67(C ₍₄₎); 143,22(C ₍₃₎); 141,11(C ₍₅₎); 129,64(C ₍₄₎)	13,50 (1H, шир. с, COOH); 9,23(1H,c, 5'-H); 6,59(2H,c, NH ₂)
1j ^{*4}	3490, 3335, 3150, 3010, 3000, 2955, 2920, 1745, 1640, 1590, 1475, 1455, 1380, 1355, 1280, 1255, 1190, 1160, 1120, 1040, 1025, 980, 870, 860, 845, 780, 730	224(35[M] ⁺), 179(43); 151(48), 138(47), 120(74), 110(57), 95(51), 84(54), 69(65), 58(100)	160,44(C=O); 152,08(C ₍₄₎); 143,75(C ₍₃₎); 141,55(C _(5^m)); 129,11(C ₍₄₎); 62,21 (4'-CH ₂); 14,62(CH ₃)	9,20(1H,c,5'-H); 6,27(2H,c,NH ₂), 4,45(2H,к, J = 7,6; CH ₂); 1,40(3H,т, J = 7,6; CH ₃)

1m^{*5}	3475, 3320, 3250, 3220, 3010, 2950, 2780, 2740, 1650, 1590, 1480, 1450, 1390, 1350, 1310, 1290, 1235, 1160, 1130, 1110, 1090, 1070, 1040, 1000, 990, 900, 870, 850, 750, 730	197(37), 196(100[M] ⁺), 181(2[M-CH ₃] ⁺), 179(4[M-CH ₃ -OH] ⁺), 153(6), 152(69), 124(36), 110(21), 96(22), 94(22)	152,46(C ₍₄₎); 145,10; 143,26; 131,95(C ₍₄₎); 59,69(C-OH); 22,65(CH ₃)	7,93 (1H,c,4'-H); 6,52 (2H,c,NH ₂); 5,80 (1H,d, <i>J</i> =5,7; OH); 5,10 (1H,m,CH); 1,43 (3H,d, <i>J</i> =7,3; CH ₃)
1n	3440, 3370, 3310, 3260, 3000, 2950, 2870, 1635, 1575, 1460, 1350, 1285, 1255, 1190, 1140, 1070, 1030, 1000, 970, 870	212(21[M] ⁺), 165(20), 153(100), 136(100), 110(85), 94(43), 84(100)	143,05(C ₍₄₎); 136,68(C _(4')); 133,84(C ₍₃₎); 127,67(C ₍₅₎); 44,75(4'-CH ₂); 42,29(5'-CH ₂)	6,05 (2H,c,NH ₂); 5,10 (1H,t, <i>J</i> =5,4; 5'-CH ₂ OH); 4,96 (1H,t, <i>J</i> =5,4; 4'-CH ₂ OH); 4,34(2H, d, <i>J</i> = 5,4, 5'-CH ₂), 4,20 (2H, d, <i>J</i> = 5,4; 4'-CH ₂)
1o^{*6}	3430, 3340, 3250, 2980, 2950, 2810, 1650, 1580, 1510, 1470, 1440, 1410, 1390, 1350, 1290, 1200, 1170, 1130, 1040, 1005, 930, 865, 810, 740	296(2[M] ⁺), 281(4[M-CH ₃] ⁺), 267(20), 249(10), 222(11), 192(47), 124(45), 123(93), 55(100)	153,77; 149,60; 149,50; 145,05; 144,89; 142,79; 72,06 (C-OH); 71,50(C-OH); 35,84; 34,83; 34,60 (CH ₂ CH ₃); 29,06; 28,76; 28,37 (CH ₃); 8,39; 8,34; 7,85(CH ₂ CH ₃)	6,45(1H,d, <i>J</i> =15,3; OH); 6,02(2H,c,NH ₂); 5,62(1H,d, <i>J</i> =15,3; OH); 2,27—1,76(4H,m, 2CH ₂); 1,75(3H,d, <i>J</i> =4,2; CH ₃); 1,52 (3H,d, <i>J</i> =4,2; CH ₃); 0,97—0,80(6H,m, 2CH ₂ CH ₃)
1p^{*7}	3430, 3325, 3230-2550, 1745, 1650, 1595, 1560, 1470, 1410, 1270, 1240, 1205, 1040, 1000, 895	196(53[M-CO ₂] ⁺), 152(100[M-2CO ₂] ⁺), 124(42), 120(50), 95(60), 94(50), 84(100)	164,43(C=O); 157,52(C=O); 154,24(C ₍₄₎); 144,38(C ₍₃₎); 139,84(C-C=O); 136,03 (C-C=O)	5,30(1H,c,NH ₂)
1q^{*8}	3440, 3335, 2970, 1760, 1635, 1580, 1460, 1440, 1310, 1260, 1225, 1205, 1170, 1125, 1080, 1040, 1000, 870	268[M] ⁺ , 237[M-OCH ₃] ⁺ , 209[M-OCH ₃ -N ₂] ⁺ , 197; 178	160,31(C=O); 158,60(C=O); 153,15(C ₍₄₎); 143,27(C ₍₃₎); 139,94(C ₍₄₎); 133,54(C ₍₅₎); 54,66(CH ₃); 53,40(CH ₃)	6,28(2H,c,NH ₂); 4,00(3H,c,CH ₃); 3,98(3H,c,CH ₃)
1r	3435, 3325, 3120, 3090, 2965, 1735, 1650, 1600, 1560, 1470, 1440, 1430, 1350, 1300, 1285, 1210, 1170, 1040, 980, 950, 875, 780	210(46[M] ⁺), 179(20); 151(22); 125(61); 120(100); 84(38)	160,6(C=O); 152,2(C ₍₄₎); 143,6(C ₍₃₎); 140,9(C ₍₅₎); 129,6(C ₍₄₎); 52,7(CH ₃)	9,73(1H,c,5'-H); 6,95(2H,c,NH ₂); 4,40(3H,c,CH ₃)

1	2	3	4	5
1t + 1u ^{*9}	3560, 3400, 3180, 3100, 3040, 2960, 2900, 1610, 1580, 1485, 1475, 1430, 1390, 1370, 1330, 1260, 1250, 1205, 1175, 1135, 1080, 1060, 1020, 980, 950, 890, 850, 820, 780, 760	276(22[M] ⁺), 201(17); 188(13); 158(13); 138(36); 110(44); 108(55); 95(49); 81(68); 77(80); 54(100)	54,97(CH ₂); 53,31(CH ₂)	8,69(1H, c, 4'(5')-H); 7,98 (1H, c, 5'(4')-H); 5,75(2H, c, 2 OH); 4,72(2H, c, CH ₂); 4,68(2H, c, CH ₂)
1v	3475, 3335, 2960, 2940, 2890, 1605, 1490, 1470, 1430, 1365, 1300, 1270, 1240, 1220, 1200, 1180, 1135, 1120, 1060, 1040, 1010, 980, 960, 900, 840, 810, 730	307(1[MH] ⁺), 289(1[M-H ₂ O] ⁺); 260(1[M-H ₂ O-N ₂] ⁺); 247(3); 188(1); 164(2); 136(9); 93(29); 84(50); 55(100)	165,85; 150,11; 146,13; 144,6, 138,56; 54,10(CH ₂); 52,71(CH ₂)	5,56(1H, т, J = 4,5, OH); 5,35 (1H, c, OH); 4,75 (2H, д, J = 4,5, CH ₂); 4,67(2H, c, CH ₂)

* Спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **1a**–**f**, **h**, **l**, **m**, **t**–**v** получены в ДМСО-D₆, соединений **1g**, **j**, **k**, **n**, **q** — в ацетоне-D₆, соединения **1r** — в смеси ДМСО-D₆–ацетон-D₆.

^{*2} Спектр ЯМР ¹⁵N (ДМСО-D₆): -125,8 (N₍₁₎); -22,6 (N₍₂₎); 22,7 (N₍₃₎); -13,4 (N₍₅₎); 8,8 (N₍₂₎); -337,5 (NH₂).

^{*3} Спектр ЯМР ¹H смеси соединений **1h**, **1i**, **1s** (ДМСО-D₆): 9,23 (1H, c, 5'-H) (**1h**); 8,78 (1H, c, CH) (**1s**); 8,28 (1H, c, 4'-H) (**1i**); 8,05 (1H, c, CH) (**1s**); 6,40(NH₂) (**1h**, **1i**, **1s**).

^{*4} Спектр ЯМР ¹H смеси изомеров **1j**, **1k**: 9,20 (1H, c, 5'-H) (**1j**); 8,45 (1H, c, 4'-H) (**1k**); 6,27 (2H, c, NH₂) (**1j**); 6,15 (1H, c, NH₂) (**1k**); 4,5–4,3 (4H, м, 2CH₂); 1,45–1,28 (6H, м, 2CH₃)

^{*5} Спектр ЯМР ¹H смеси изомеров **1l** и **1m**: 8,57 (1H, c, 5'-H); 7,96 (1H, c, 4'-H); 6,58 (2H, c, NH₂) (**1l**); 6,50 (2H, c, NH₂) (**1m**); 5,62 (1H, д, J = 5,7; OH) (**1m**); 5,42 (1H, д, J = 5,7, OH) (**1l**); 5,12 (1H, м, CH–CH₃) (**1m**); 4,98 (1H, м, CH–CH₃) (**1l**); 1,50 (3H, д, J = 6,7; CH₃) (**1l**); 1,46 (3H, д, J = 6,7; CH₃) (**1m**). Спектр ЯМР ¹³C смеси изомеров **1l** и **1m**: 154,54; 152,12; 151,10; 145,26; 143,41; 143,24; 132,27; 120,98; 62,68 (CH–OH); 60,80 (CH–OH); 23,26 (CH₃); 22,42 (CH₃).

^{*6} Спектры ЯМР ¹H и ¹³C амина **1o** представляют собой сложную картину, обусловленную наличием в этом соединении двух асимметрических атомов углерода.

^{*7} Сигнал протонов групп COOH в спектре ЯМР ¹H не наблюдается.

^{*8} Спектр ЯМР ¹⁴N (ДМСО-D₆): -152,6 (N₍₂₎); -344,0 (NH₂).

^{*9} В области 125–160 м. д. сигналов больше, чем должно соответствовать атомам углерода гетероциклов двух изомеров (**1t**, **u**), что указывает на примесь побочных веществ.

Условия и результаты взаимодействия азидов 2 с замещенными ацетиленами 3

Опыт	Ацетиленовый компонент	Азид 2*, г	Ацетиленовый компонент 3	Мольное соотношение 2:3	Растворитель (мл)	Продукты реакции (мольное соотношение)	Выход, г (%)
1	3a	1	17,3 мл	1:12	MeOH (25)	1a:1b (1:2,6)	3,56 (79)
2	3a	2,3	12 мл	1:15	MeOH (20)	1b 1a	1,86 (50) 0,97 (25)
3	3b	1	1 г	1:1,5	EtOH (30)	1c	1,44 (87)
4	3c	2,15	24,8 мл	1:20	C ₆ H ₆ (50)	1d:1e (1:1)	2,38 (70)
5	3d	1	1,6 г	1:2	MeOH (50)	1f 1g	0,83 (46) 0,81 (45)
6	3e	0,38	1,4 мл	1:7	Эфир (25)	1h* ²	0,13 (22)
7	3e	1	1,1 г	1:2	CHCl ₃ (30)	1h 1h, 1i, 1s* ³	0,93 (60) 0,25
8	3e	1,88	4,5 мл	1:5	CH ₂ Cl ₂ (40)- MeOH(10)	1h 1r	0,61 (20) 0,21 (6,7)
9	3f	2	3,5 мл	1:2	CH ₂ Cl ₂ (60)- CHCl ₃ (60)	1j 1j, 1k* ⁴	2,90 (81,7) 0,40 (11,3)
10	3g	1	0,83 г	1:1,5	MeOH (30)	1m 1l:1m (1:1)* ⁵	0,45 (29) 0,25 (16)
11	3h	2,8	3,8 г	1:2	EtOH (50)	1n	2,65 (57)
12	3i	0,53	1 г	1:5	MeOH (25)	1o	1,14 (92)
13	3j	0,38	1,19 г	1:3	Эфир (25)	1p* ⁶	0,22 (30)
14	3j	1	2,10 г	1:2	Эфир (10) - MeOH (20)	1p, 2a 1r	0,14 0,17 (5,1)
15	3k	0,5	1,5 мл	1:3	CHCl ₃ (40)	1q	0,68 (64)
16	3h	1	0,58 г	1:1,5	MeOH (30)	1v	1,04 (75)
17	3a	1	0,51 г	1:2	MeOH (30)	1t:1u(1:1)	1,03 (82)

* В опытах 1—15 использовали азид 2a, в опытах 16, 17 — 2b.

*² После 60 ч кипячения в реакционной смеси остается много исходного азида.

*³ См. примечание *³ к табл. 2.

*⁴ См. примечание *⁴ к табл. 2; ТСХ (элюент PhH—EtOAc, 3:1): R_f 0,40 (1j); R_f 0,30 (1k).

*⁵ См. примечание *⁵ к табл. 2.

*⁶ В реакционной смеси после длительного кипячения остается много исходного азида; в продукте реакции наряду с веществом 1p зафиксировано (ТСХ, ИК) соединение 1h.

3j (оп. 13, табл. 3) и 4,5-незамещенного триазолилфуразана (1s) из ацетиленкарбоновой кислоты 3e (оп. 7, табл. 3). Соединение 1s было зафиксировано по данным спектра ЯМР ¹H наряду с изомерами 1h и 1i (см. сноску*² к табл. 2).

Регионаправленность присоединения азида 2a к некоторым монозамещенным ацетиленам была выяснена с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C. Установлено, что взаимодействие этого соединения с ацетиленами 3a,g проходит региоселективно с преобладанием 5-изомера, с ацетиленами 3e,f — 4-изомера, а в результате реакции с ацетиленом 3b образуется практически только 4-изомер 1c.

Таблица 4

Химические сдвиги протонов в положениях 4' или 5' (δ , м. д.)
в 4-амино-3-(4-R¹-5-R²-1,2,3-триазолил-1)фуразамах I

Соединение	R ¹ /R ²	4'-H	5'-H	Растворитель
1b	5'-CH ₂ OH	7,95		ДМСО-D ₆
1a	4'-CH ₂ OH		8,56	ДМСО-D ₆
1m	5'-CH(OH)Me	7,93		ДМСО-D ₆
1l	4'-CH(OH)Me		8,55	ДМСО-D ₆
1c	4'-C(OH)(Me) ₂		8,44	Ацетон-D ₆
1e	5'-CH ₂ Cl	8,17		ДМСО-D ₆
1d	4'-CH ₂ Cl		8,90	ДМСО-D ₆
1g	5'-Ph	8,30		ДМСО-D ₆
1f	4'-Ph		9,28	ДМСО-D ₆
1i	5'-COOH	8,28		ДМСО-D ₆
1h	4'-COOH		9,23	ДМСО-D ₆
1k	5'-COOEt	8,40		Ацетон-D ₆
1j	4'-COOEt		9,20	Ацетон-D ₆
1r	4'-COOMe		9,42	ДМСО-D ₆ —ацетон-D ₆ (1 : 1)

В отличие от рассмотренных реакций азид **2a** с пропаргилхлоридом (**3c**) и фенилацетиленом (**3d**), а азид **2b** с пропаргиловым спиртом (**3a**) образуют смеси изомеров **1d,e**; **1f,g** и **1t,u** соответственно в примерно эквимольных количествах.

Сопоставление спектров ЯМР ¹H изомерных триазолилфуразанов показало, что сигнал атома 5'-H в 4-замещенных изомерах находится в более слабом поле, чем сигнал атома 4'-H в 5-замещенных изомерах; с увеличением электроотрицательности заместителя положение сигнала указанных атомов водорода обоих изомеров в целом смещается в область более слабого поля (см. табл. 4). Такая же тенденция прослеживается и для других 1,2,3-триазолов [6, 7].

При выделении и очистке триазолилфуразана **1a** отмечена интересная особенность этого соединения образовывать в кристаллическом состоянии две формы, имеющие различия в ИК спектрах (особенно в области 3100–3500 см⁻¹) и разные температуры плавления. Мы условно обозначили низкоплавкую форму как α - (т. пл. 146–147 °C), а высокоплавкую как β - (т. пл. 165–166 °C). Обе формы могут переходить друг в друга, причем степень взаимопревращения зависит от природы растворителя, температуры раствора и способа выделения кристаллов. Так, при упаривании досуха растворов α -формы **1a** в CH₂Cl₂, MeNO₂, H₂O или MeOH нагреванием в вакууме в случае первых двух растворителей никаких изменений не

наблюдалось, а в случае последних произошло полное превращение в β -форму; при кристаллизации соединения **1a** из H_2O или $MeOH$ образуется α -форма. Одной из причин существования указанных форм может быть наличие в них разного типа межмолекулярных или внутримолекулярных водородных связей, например $OH...O$, $OH...N$ (NH_2 , $N=$), $NH_2...O$, $NH_2...N$ (NH_2 , $N=$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали в таблетках с KBr на спектрометре UR-20. Спектры ЯМР регистрировались на спектрометре Bruker AM-300 (1H 300, ^{13}C 75,5, ^{14}N 21,7 и ^{15}N 30,4 МГц), химические сдвиги сигналов ^{14}N и ^{15}N измеряли относительно внешнего стандарта $MeNO_2$, сигналов 1H и ^{13}C — относительно растворителя. Масс-спектры снимали на спектрометре Varian MAT CN-6. Контроль с помощью ТСХ осуществляли на силуфоле марки UV-254.

3-Азидо-4-аминофуразан 2a получали по методике работы [8]. Описанный ранее 5-(4-азидо-1,2,5-оксадиазолил)-5Н-1,2,3-триазоло[4,5-с]-1,2,5-оксадиазол (**2b**) [9] синтезировали с выходом 70% способом, разработанным сотрудником Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН В. Е. Эманом: окислением азида **2a** перманганатом калия в HCl и последующим термоллизом образующегося 3,3-диазидо-4,4-азофуразана в гексане.

4-R-3-(4-R¹-5-R²-1,2,3-триазолил-1)фуразаны 1a—v. Кипятят азид **2** с замещенным ацетиленом **3** в соответствующем растворителе 20—100 ч. Условия и результаты синтеза каждого продукта **1** приведены в табл. 3. Варианты обработки реакционных смесей (А—В) состояли в следующем.

А. При наличии осадка его отфильтровывают (оп. 2, 5—8, 14) и в оп. 5—8 промывают растворителем, в котором проводили реакцию. Получают соединения **1f** (оп. 5) и **1h** (оп. 6—8). Фильтраты оп. 5, 7 упаривают досуха. Получают изомер **1g** (оп. 5) и смесь веществ **1h**, **1i**, **1s** (оп. 7). Фильтраты оп. 6, 14, по данным ТСХ, содержат в основном исходный азид с примесью продуктов реакции **1h** (оп. 6) и **1r**, **1g** (оп. 14). В оп. 2 после 6 ч кипячения реакционной смеси и 12 ч выдерживания при комнатной температуре отфильтровывают продукт **1b**, промывают горячим CH_2Cl_2 . Фильтраты кипятят еще 24 ч, концентрируют до 1/3 первоначального объема, отфильтровывают смесь изомеров **1a** и **1b**. После дробной кристаллизации из нитрометана получают α -изомер **1a**. В оп. 8 первоначально отфильтровывают триазолилфуразан **1h**, при концентрировании фильтрата отфильтровывают последовательно дополнительное количество соединения **1h** и вещество **1g**. В оп. 14 отфильтровывают продукт **1g**, промывают эфиром, фильтрат концентрируют, добавляют 5 мл эфира и дополнительно отфильтровывают триазолилфуразан **1g**; через несколько дней из фильтрата выпадает смесь соединений **1r** и **2a**.

Б. Реакционную смесь упаривают досуха (оп. 4, 10, 12, 15, 16). Остаток (оп. 12, 15, 16) промывают, как указано в варианте А. Получают соединения **1o**, **1q** и **1v** соответственно. К твердому остатку оп. 4 добавляют 5 мл CH_2Cl_2 , отфильтровывают смесь изомеров **1d** и **1e**. Растворяют 2,2 г этой смеси при кипячении в 25 мл CH_2Cl_2 с активированным углем (0,1 г), отфильтровывают сорбент, растворитель упаривают в вакууме до начала кристаллизации, отфильтровывают 0,98 г (44%) соединения **1d**. При концентрировании фильтрата выпадает 0,8 г смеси изомеров **1d** и **1e** с преобладанием последнего. После разделения изомеров на пластинах 21×30 см (силикагель 5/40, элюент $EtOAc-CH_2Cl_2$, 1:3) получают 0,32 г (14%) соединения **1e**. Твердый остаток оп. 10 растворяют в 20 мл кипящей H_2O , раствор охлаждают, добавляют 1 г KI . На следующий день отфильтровывают изомер **1m**, маточный раствор упаривают в вакууме до 1/10 первоначального объема, отфильтровывают смесь изомеров **1i** и **1m**.

В. Реакционную смесь концентрируют до выпадения осадка (оп. 1, 9, 11, 13) или выделения густого масла (оп. 3, 17). Осадок отфильтровывают, промывают как указано в варианте А. Получают смесь изомеров **1a**, **1b** (оп. 1) соединения **1j** (оп. 9), **1n** (оп. 11), **1h** (оп. 13). Фильтрат оп. 9 упаривают досуха. Получают смесь изомеров **1j**, **1o**. Фильтрат оп. 13, по данным ТСХ, содержит в основном исходный азид. В оп. 3 маслом заливают 30 мл H_2O и на следующий день отфильтровывают вещество **1c**. В оп. 17 масло растворяют в 5 мл $EtOAc$ и пропускают через колонку с силикагелем L 40/100 (элюент $PhH-EtOAc$, 3:1). Получают смесь изомеров **1t+1u** в виде масла.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. M. Paton, *Comprehensive Heterocycl. Chem.*, Eds. A. K. Katritzky, C. W. Rees, Oxford, Vol. 6, 425 (1984).
2. R. Bohm, Cr. Karov, *Pharmazie*, 4 243 (1981).
3. G. Bertolini, C. Casagrande, F. Santanglo, Pat. 8922768 Eur., *C. A.*, 115, 159145 (1991).
4. V. Loubinoux, J.-L. Colin, S. Tabbache, *J. Heterocycl. Chem.*, 21, 1669 (1984).
5. K. Th. Finley, *J. Chem. heterocyclic compounds*, Eds. A. Weissberger, E. C. Taylor, New York, 39, 1 (1980).
6. В. П. Кривопапов, Е. Б. Николаенкова, В. Ф. Седова, В. П. Мамаев, *ХТС*, № 9, 1222 (1983).
7. Г. И. Цыпин, В. В. Мельников, Т. Н. Тимофеева, Б. В. Гидаспов, *ЖОрХ*, 13, 2281 (1977).
8. О. А. Ракинц, О. А. Залесова, А. С. Куликов, Н. Н. Махова, Т. И. Годовикова, Л. И. Хмельницкий, *Изв. РАН. Сер. хим.*, № 11, 1949 (1993).
9. A. Gunasekaran, J. H. Boyer, *Heteroatom Chem.*, 4, 521 (1993).

*Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913, Россия
e-mail: mnn@sacr.ioc.ac.ru*

*Поступило в редакцию 08.07.98
После доработки 01.02.99*