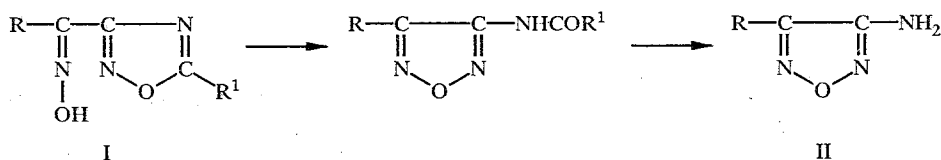


В. Г. Андрианов, В. Г. Семенихина, А. В. Еремеев

СИНТЕЗ АМИДОВ И ГАЛОГЕНАНГИДРИДОВ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-3-КАРБОГИДРОКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ

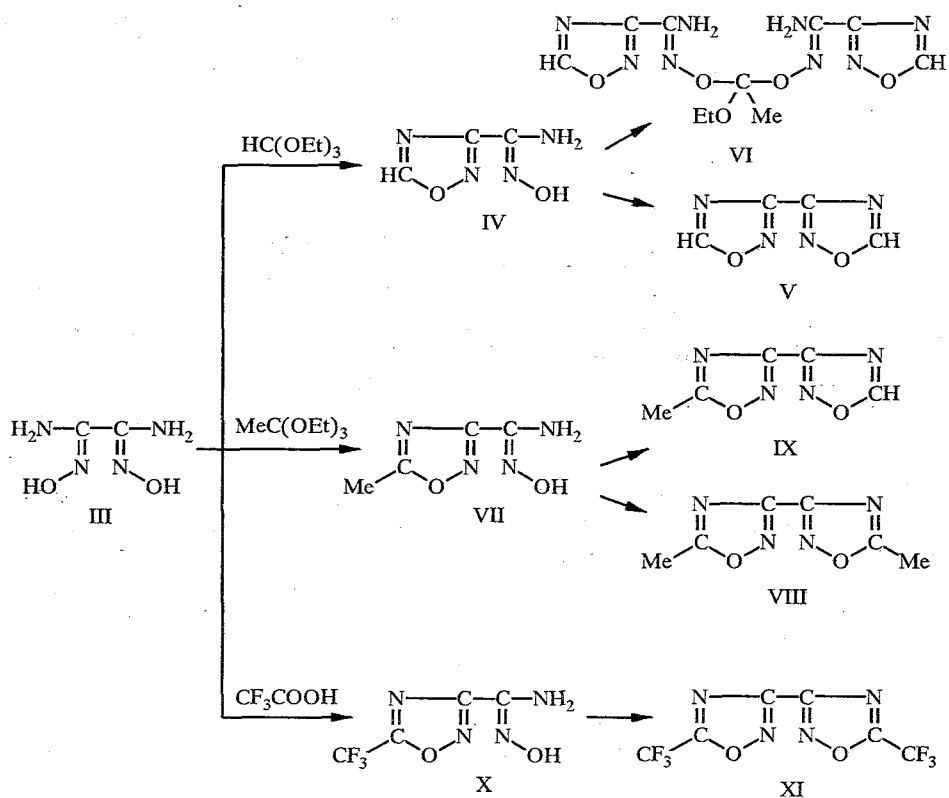
При взаимодействии диаминоглиоксима с производными карбоновых кислот получены амидоксимы 1,2,4-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Установлено, что при нитрозировании полученных амидоксимов в растворе соляной или бромистоводородной кислоты образуются соответствующие галогеноксимы.

Производные 1,2,4-оксадиазола, содержащие гетероаллильные фрагменты в положении 3, легко перегруппировываются с раскрытием оксадиазольного и замыканием другого, чаще 1,2,5-оксадиазольного, 1,2,3-триазольного, 1,2,5-гиадиазольного циклов [1]. В частности, перегруппировки оксимов 3-ацил-1,2,4-оксадиазолов (I) дают производные amino-1,2,5-оксадиазола (II) [1, 2].



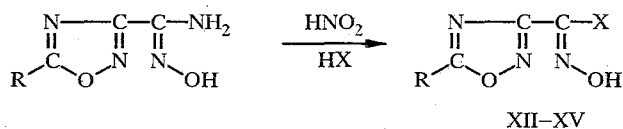
Если имеется возможность варьировать заместитель R у оксимной группы в исходном оксадиазоле I, то можно получать amino-1,2,4-оксадиазолы с соответствующим заместителем у цикла. Галогенангидриды карбогидроксамовых кислот являются перспективными исходными для синтеза подобного рода функционально замещенных оксимов. Под действием оснований они дегидрогалогенируются с образованием нитрилоксидов, которые легко реагируют с различными нуклеофилами, что позволяет получать оксимы, содержащие amino, азидо, алкокси, меркапто и другие группы [3]. Однако до настоящего времени в литературе описаны только производные 1,2,4-оксадиазола, у которых галогеноксимная группа находится в положении 5 [4].

При синтезе галогенангидридов 1,2,4-оксадиазол-3-карбоновых кислот мы исходили из соответствующих амидов. Последние были получены из диаминоглиоксима III. В присутствии катализатора — эфира трехфтористого бора — реакции диаминоглиоксима с этиловым эфиром ортомуравьиной [5] или ортоуксусной кислоты протекают только по одной амидоксимной группе, если используется 2-кратный избыток ортоэфира. При увеличении времени реакции и использовании больших количеств ортоэфира в реакцию вступают обе группы и образуются бисоксадиазолы V и VIII. Реакционная способность этилортоацетата значительно ниже, чем этилортоформиата. По-видимому, это является причиной того, что при реакции амидоксима IV с небольшим избытком этилортоацетата был получен не бисоксадиазол IX, а ортоэфир VI. В тоже время при реакции амидоксима VII с этилортоформиатом бисоксадиазол IX образуется легко и с хорошим выходом.



Реакцию диаминоглиоксима с трифторуксусным ангидридом не удается остановить на стадии образования амидоксима X, она протекает по обеим группам и приводит к бисоксадиазолу XI. Амидоксим X был получен при кипячении диаминоглиоксима в трифторуксусной кислоте. При этом одновременно образуется и бисоксадиазол XI.

При изучении реакции нитрозирования амидоксимов в растворе соляной или бромистоводородной кислоты мы установили, что они не дезокси-мируются, как считалось ранее, но с хорошими выходами образуют галогеноксимы XII—XV.



XII R = H, X = Cl; XIII R = Me, X = Cl; XIV R = CF₃, X = Cl; XV R = CF₃, X = Br

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на спектрометре Bruker WH-90 в ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС, ИК спектры — в нуйоле на приборе Perkin-Elmer 580 В.

Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют вычисленным.

5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидоксим (VII, C₄H₆N₄O₂). Суспензию 1,18 г (10 ммоль) диаминоглиоксима III в 2,43 г (15 ммоль) триэтилортоацетата и 0,02 мл эфирата трехфтористого бора нагревают при 70...80 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 20 мл эфира и осадок отфильтровывают. Получают 1,31 г (92%) оксадиазола VII с T_{пл} 173...175 °С (из воды). Спектр ПМР: 2,56 (3H, с, CH₃), 5,80 (2H, с, NH₂), 10,24 м. д. (1H, с, OH). ИК спектр: 3470 и 3370 (NH₂), 1665 см⁻¹ (C=N).

5-Трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидоксим (X, C₄H₃F₃N₄O₂). Раствор 11,8 г (100 ммоль) диаминоглиоксима III в 40 мл трифторуксусной кислоты кипятят 6 ч. Реакционную смесь упаривают в вакууме, добавляют эфир и отфильтровывают непрореагировавший диамино-

глиоксим. Эфирный раствор промывают 5% NaHCO_3 и сушат над Na_2SO_4 . Эфир отгоняют и получают 5,85 г (30%) оксадиазола X с $T_{\text{пл}} 132^\circ\text{C}$ (из 2-пропанола). Спектр ПМР: 6,13 (2H, с, NH_2), 10,62 м. д. (1H, с, OH). ИК спектр: 3430 и 3320 (NH_2), 1670 ($\text{C}=\text{N}$), 1140...1210 cm^{-1} (CF_3).

Бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил) (V, $\text{C}_4\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_2$). Суспензию 9,0 г (76 ммоль) диаминоглиоксима III в 30 мл триэтилортоформиата и 0,1 мл эфирата трехфтористого бора нагревают при 70...80 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают и получают 9,2 г (87%) оксадиазола V с $T_{\text{пл}} 137^\circ\text{C}$ (из воды) (136°C [6]). Спектр ПМР: 9,96 м. д. (1H, с, CH). ИК спектр: 3111 cm^{-1} (CH цикла).

5,5'-Диметилбис(1,2,4-оксадиазол-3-ил) (VIII, $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$). Суспензию 1,18 г (10 ммоль) диаминоглиоксима III в 10 мл триэтилортоацетата и 0,02 мл эфирата трехфтористого бора нагревают при 80...100 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и осадок отфильтровывают. Получают 1,50 г (90%) оксадиазола VIII с $T_{\text{пл}} 166...167^\circ\text{C}$ (из воды) ($165...166^\circ\text{C}$ [7]). Спектр ПМР: 2,67 м. д. (3H, с, CH_3).

Ортоэфир VI ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_5$). Смесь 1,0 г (7,8 ммоль) амидоксима IV, 2,0 мл триэтилортоацетата и 0,02 мл эфирата трехфтористого бора нагревают при 100 °C в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 20 мл эфира и осадок отфильтровывают. Получают 0,8 г (63%) ортоэфира VI с $T_{\text{пл}} 136...138^\circ\text{C}$ (из воды). Спектр ПМР: 1,00 (3H, т, CH_3), 1,62 (3H, с, CH_3), 3,62 (2H, к, CH_2), 6,33 (4H, с, NH_2), 9,60 м. д. (2H, с, CH). ИК спектр: 3480, 3451, 3379 и 3301 (NH_2), 3178 (CH цикла), 1642 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

5-Метилбис(1,2,4-оксадиазол-3-ил) (IX, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$). Суспензию 1,42 г (10 ммоль) амидоксима VII в 5 мл триэтилортоформиата и 0,02 мл эфирата трехфтористого бора нагревают при 100 °C в течение 10 мин. Реакционную смесь упаривают в вакууме и получают 1,3 г (86%) бисоксадиазола IX с $T_{\text{пл}} 77...79^\circ\text{C}$ (из спирта). Спектр ПМР: 2,67 (3H, с, CH_3), 9,87 м. д. (1H, с, CH). ИК спектр: 3115 cm^{-1} (CH цикла).

5,5'-Трифторметилбис(1,2,4-оксадиазол-3-ил) (XI, $\text{C}_6\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$). При перемешивании к 10 мл трифторуксусного ангидрида добавляют порциями 1,77 г (15 ммоль) диаминоглиоксима и выдерживают при 35...38 °C 2 ч. Реакционную смесь упаривают в вакууме, добавляют 10 мл воды и осадок отфильтровывают. Получают 2,65 г (64%) оксадиазола XI с $T_{\text{пл}} 99...100^\circ\text{C}$ (из этанола). Масс-спектр (70 эВ): 274 (M^+), 255 ($\text{M}^+ - \text{F}$), 179 ($\text{M}^+ - \text{CF}_3\text{C}=\text{N}$). ИК спектр: 1608 (оксадиазол), 1150...1250 cm^{-1} (CF_3).

Общий метод синтеза галогеноксимов XII—XV. К раствору 17 ммоль соответствующего амидоксима в 20 мл соляной или бромистоводородной кислоты добавляют по каплям при перемешивании при 0...5 °C раствор 1,65 г (24 ммоль) нитрита натрия в 4 мл воды. Через 30 мин осадок отфильтровывают.

1,2,4-Оксадиазол-3-карбогидроксимоилхлорид (XII, $\text{C}_3\text{H}_2\text{ClN}_3\text{O}_2$). $T_{\text{пл}} 170...171^\circ\text{C}$. Спектр ПМР: 9,64 (1H, с, CH), 13,27 м. д. (1H, с, OH). ИК спектр: 3200 (OH), 3120 (CH), 1617 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). Выход 68%.

5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбогидроксимоилхлорид (XIII, $\text{C}_4\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_2$). $T_{\text{пл}} 152...154^\circ\text{C}$. Спектр ПМР: 2,32 (3H, с, CH_3), 12,0 м. д. (1H, с, OH). ИК спектр: 3200 (OH), 1600 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). Выход 64%.

5-Трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-карбогидроксимоилхлорид (XIV, $\text{C}_4\text{HClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$). $T_{\text{пл}} 176...177^\circ\text{C}$. Спектр ПМР: 11,7 м. д. (1H, с, OH). ИК спектр: 3360 (OH), 1620 ($\text{C}=\text{N}$), 1150...1280 cm^{-1} (CF_3). Выход 61%.

5-Трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-карбогидроксимоилбромид (XV, $\text{C}_4\text{HBrF}_3\text{N}_3\text{O}_2$). $T_{\text{пл}} 134...135^\circ\text{C}$. Спектр ПМР: 11,78 м. д. (1H, с, OH). ИК спектр: 3370 (OH), 1615 ($\text{C}=\text{N}$), 1170...1225 cm^{-1} (CF_3). Выход 66%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ruccia M., Vivona N., Spinelli D. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1981. — Vol. 29. — P. 141.
2. Андрианов В. Г., Еремеев А. В. // ХГС. — 1990. — № 11. — С. 1443.
3. Grundmann C., Grunanger P. The Nitrile Oxides. — Berlin: Springer-Verlag, 1971.
4. Bedford C. D., Howd R. A., Dailey O. D., Miller A., Nolen H. W., Kenley R. A., Kern J. R., Winterle J. S. // J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 29. — P. 2174.
5. Андрианов В. Г., Семенихина В. Г., Еремеев А. В. // ХГС. — 1991. — № 6. — С. 822.
6. Lenaers R., Moussebois C., Eloy F. // Helv. Chim. Acta. — 1962. — Vol. 45. — P. 441.
7. Ponzio G. // Gazz. chim. ital. — 1930. — Vol. 60. — S. 429.