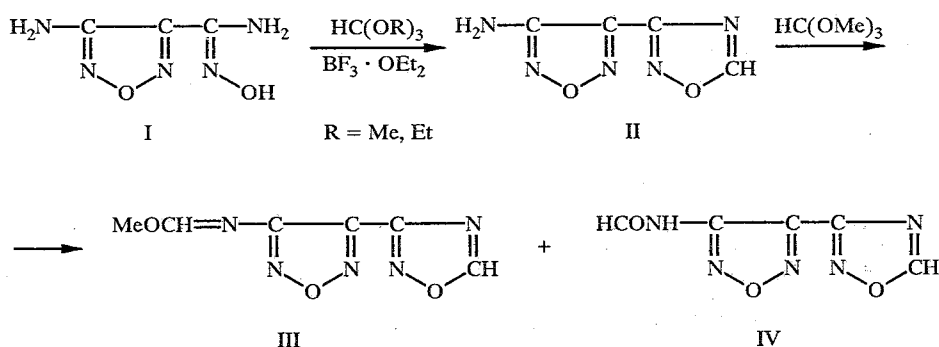


В. Г. Андрианов, Е. Н. Рожков, А. В. Еремеев

РЕАКЦИИ ЦИКЛИЗАЦИИ
4-АМИНОФУРАЗАН-3-КАРБОКСАМИДОКСИМОВ

Циклизация 4-аминофуразан-3-карбоксамидоксимонов при реакции с ортоэфирами и производными муравьиной и уксусной кислот приводит к замыканию как 1,2,4-оксадиазольного, так и пиримидинового цикла.

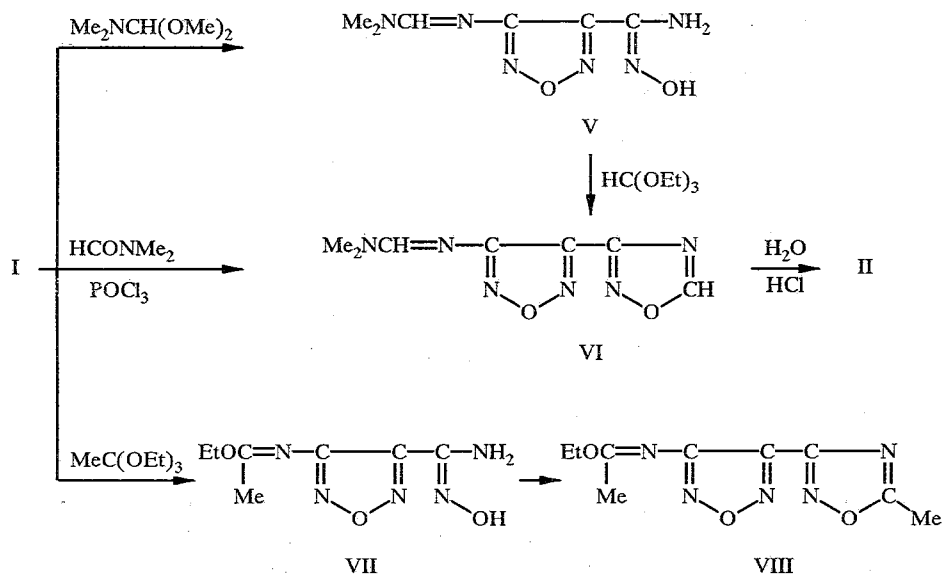
При взаимодействии с производными карбоновых кислот амидоксими циклизируются в 1,2,4-оксадиазолы [1], однако реакция 4-аминофуразан-3-карбоксамидоксима (I) с муравьиной кислотой приводит к производному фуразано [3,4-*d*]пиримидина [2]. При изучении взаимодействия амидоксима I с эфирами ортомуравьиной кислоты в присутствии катализатора — эфирата трехфтористого бора мы установили, что реакция протекает в очень мягких условиях (при комнатной температуре), но приводит к замыканию не пиримидинового, а 1,2,4-оксадиазольного цикла с образованием аминопроводного II:



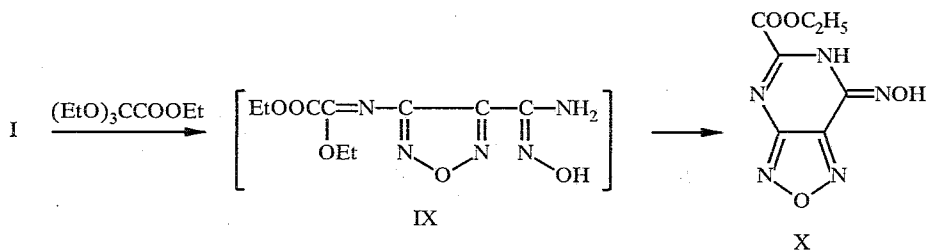
При нагревании амидоксима I с более реакционноспособным метиловым эфиром образуется иминоэфир III, который частично гидролизуется до формильного производного IV.

Реакции амидоксима I с диметилацеталем диметилформамина и ортоуксусным эфиром протекают в первую очередь по аминогруппе в положении 4 фуразанового цикла. Образующиеся в этих условиях амидин V и иминоэфир VII при дальнейшей реакции с ортоэфиром циклизируются в оксадиазолы VI и VIII. При использовании реагента Вильсмейера (диметилформамид + хлорокись фосфора) в жестких условиях амидоксима I реагирует по обеим группам и дает сразу фуразанилоксадиазол VI. В кислой среде формамидинная группа в соединении VI легко гидролизуется с образованием аминопроводного II.

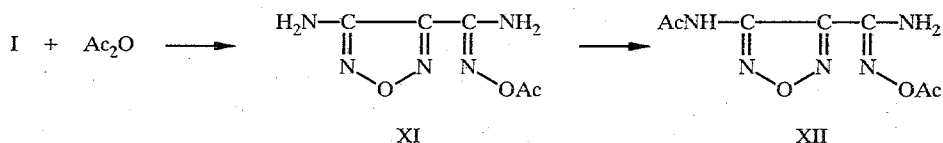
По-видимому, аналогично протекает реакция амидоксима I с этиловым эфиром триэтоксигуксусной кислоты, однако образующийся на первой стадии



иминоэфир IX, в отличие от производных V и VII, не реагирует со второй молекулой ортоэфира, а внутримолекулярно циклизуется в фуразано-пиримидин X:



Под действием уксусного ангидрида в амидоксиме I последовательно ацилируются оксимная и аминогруппы, однако провести термическую циклизацию O-ацетильных производных XI и XVII в 1,2,4-оксадиазол не удалось.



N,O-Диацилпроизводные XIII и XIV, легко образующиеся при реакции амидоксима I с ангидридом трифторуксусной кислоты или хлорангидридом трихлоруксусной кислоты (в последнем случае промежуточный XIV не выделяли), при нагревании циклизуются в 5-тригалогенметил-1,2,4-оксадиазолы XV и XIV, тригалогенацетамидная группа которых легко гидролизуется с образованием аминифуразанилоксадиазолов XVII и XVIII:

воды). Спектр ПМР: 6,40 (2H, с, NH₂), 9,94 м. д. (1H, с, CH). ИК спектр: 3480 и 3320 (NH₂), 3120 (CH цикла), 1647 (NH₂), 1014 см⁻¹ (фуразан).

3-(4-Метоксиметиленаминофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (III, C₆H₅N₅O₃) и 3-(4-формамидофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (IV, C₅H₃N₅O₃). К суспензии 0,29 г (2 ммоль) амидоксима I в 3 мл триэтилортоформиата добавляют 0,01 г эфирата трехфтористого бора и кипятят 5 ч. Реакционную смесь упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле (элюент эфир—гексан, 1 : 1). Получают 0,20 г (51%) иминоэфира III и 0,08 г (22%) формилпроизводного IV.

Соединение III, T_{пл} 71...73 °C. Спектр ПМР: 3,89 (3H, с, CH₃), 8,43 (1H, с, CH), 9,89 м. д. (1H, с, CH цикла). ИК спектр: 3140 (CH цикла), 1640 см⁻¹ (C=N).

Соединение IV, T_{пл} 131...133 °C. Спектр ПМР: 8,52 (1H, с, CH), 9,97 (1H, с, CH цикла), 10,9 м. д. (1H, с, NH). ИК спектр: 3337 (NH), 3140 (CH цикла), 1770 см⁻¹ (C=O).

4-Диметиламинометиленаминофуразан-3-карбоксамидоксим (V, C₆H₁₀N₆O₂). Суспензию 1,43 г (10 ммоль) амидоксима I в 2,38 г (20 ммоль) диметилацетата диметилформамида перемешивают при комнатной температуре 30 мин. Реакционную смесь разбавляют эфиром, осадок отфильтровывают. Получают 1,22 г (62%) соединения VIII с T_{пл} 192...194 °C (из этанола). Спектр ПМР: 2,89 и 3,00 (по 3H, с и с, (CH₃)₂N), 5,97 (2H, с, NH₂), 8,16 (1H, с, CH), 10,2 м. д. (1H, с, OH). ИК спектр: 3510 и 3300 (NH₂), 3200 (OH), 1670 (C=N), 1638 см⁻¹ (NH₂).

3-(4-Диметиламинометиленаминофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (IV, C₇H₈N₆O₂). А. К раствору 1,43 г (10 ммоль) амидоксима I в 10 мл диметилформамида добавляют при перемешивании 3,07 г (20 ммоль) хлорокиси фосфора. При этом температура поднимается до 100 °C. Через 10 мин реакционную смесь охлаждают и выливают в 50 мл воды. Нейтрализуют добавлением концентрированного раствора соды; выпавший осадок отфильтровывают. Получают 1,5 г (72%) оксадиазола VI.

Б. Раствор 1,00 г (5 ммоль) амидоксима V в 3,0 мл ортомуравьиного эфира и 0,02 г эфирата трехфтористого бора кипятят 5 мин, охлаждают. Реакционную смесь разбавляют эфиром и отфильтровывают осадок. Получают 0,85 г (82%) соединения VI. T_{пл} 130...131 °C (из этанола). Спектр ПМР: 3,00 и 3,10 (по 3H, с, с, (CH₃)₂N), 8,37 (1H, с, CH), 10,0 м. д. (1H, с, CH цикла). ИК спектр: 3140 (CH цикла), 1633 (C=N), 1017 см⁻¹ (фуразан).

4-(1-Этоксигетилденамино)фуразан-3-карбоксамидоксим (VII, C₇H₁₁N₅O₃). К суспензии 0,29 г (2 ммоль) амидоксима I в 3 мл триэтилортоформиата добавляют 0,01 г эфирата трехфтористого бора, перемешивают до растворения осадка и выдерживают 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают в вакууме без нагревания, остаток хроматографируют на силикагеле (элюент эфир—гексан, 1 : 1). Получают 0,24 г (56%) иминоэфира VII. T_{пл} 110...112 °C. Спектр ПМР: 1,22 (3H, т, J = 7 Гц, CH₃CH₂), 1,83 (3H, с, CH₃), 4,16 (2H, кв, J = 7 Гц, CH₃CH₂), 5,92 (2H, с, NH₂), 10,2 м. д. (1H, с, OH). ИК спектр: 3430 и 3330 (NH₂), 3200 (OH), 1675 (C=N), 1640 см⁻¹ (NH₂).

5-Метил-3-[4-(1-этоксигетилденамино)фуразан-3-ил]-1,2,4-оксадиазол (VIII, C₉H₁₁N₅O₃). К суспензии 0,29 г (2 ммоль) амидоксима I в 3 мл триэтилортоформиата добавляют 0,01 г эфирата трехфтористого бора, перемешивают до растворения осадка и выдерживают 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле (элюент эфир—гексан, 1 : 3). Получают 0,28 г (60%) иминоэфира VIII. T_{пл} 44...46 °C. Спектр ПМР: 1,22 (3H, т, J = 7 Гц, CH₃CH₂), 1,90 (3H, с, CH₃), 2,60 (3H, с, 5-CH₃), 4,21 м. д. (2H, кв, J = 7 Гц, CH₃CH₂). ИК спектр: 1660 см⁻¹ (C=N).

7-Оксимино-5-этоксикарбонил-6,7-дигидрофуразано[3,4-d]пиримидин (X, C₇H₇N₅O₄). Смесь 0,43 г (3 ммоль) амидоксима I и 2,0 г (9 ммоль) этилового эфира триэтоксигуксусной кислоты нагревают 15 мин при 110...120 °C. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 10 мл эфира и отфильтровывают осадок. Получают 0,23 г (34%) соединения X с T_{возг} 240 °C. Спектр ПМР: 1,29 (3H, т, J = 7 Гц, CH₃), 4,30 (2H, к, J = 7 Гц, CH₂), 10,8 (1H, с, OH), 12,0 м. д. (1H, с, NH). ИК спектр: 3360 (OH), 3120 (NH), 1745 (C=O), 1650 см⁻¹ (C=N).

4-Аминофуразан-3-карбоксамид-О-ацетилоксим (XI, C₅H₇N₅O₃). Суспензию 4,29 г (30 ммоль) амидоксима I в 25 мл уксусного ангидрида перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Добавляют 60 мл воды, перемешивают 20 мин и отфильтровывают осадок. Получают 5,0 г (90%) соединения XI с T_{пл} 201...202 °C (из смеси этанол—вода, 1 : 1). Спектр ПМР: 2,11 (3H, с, CH₃), 6,31 (2H, с, NH₂), 7,22 м. д. (2H, с, NH₂). ИК спектр: 3419, 3400, 3320 и 3204 (NH₂), 1766 (C=O), 1655 (NH₂), 1008 см⁻¹ (фуразан).

4-Ацетамидофуразан-3-карбоксамид-О-ацетилоксим (XII, $C_7H_9N_5O_4$). Раствор 2,78 г (15 ммоль) амидоксима I в 12 мл уксусного ангидрида кипятят 3 ч. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют эфиром и отфильтровывают осадок. Получают 2,75 г (78%) соединения XII с $T_{пл}$ 191...193 °C (из смеси этанол вода, 1 : 1). Спектр ПМР: 2,11 (3H, с, CH_3), 2,13 (3H, с, CH_3), 7,49 (2H, с, NH_2), 10,3 м. д. (1H, с, NH). ИК спектр: 3460 в 3318 (NH_2), 3261 (NH), 1789 ($C=O$), 1723 ($C=O$), 1670 (NH_2), 1015 cm^{-1} (фуразан).

4-Трифторацетамидофуразан-3-карбоксамид-О-трифторацетилоксим (XIII, $C_7H_3F_6N_5O_4$). При комнатной температуре растворяют в 8 мл трифторуксусного ангидрида 1,0 г (7 ммоль) амидоксима I. Через 10 мин осадок отфильтровывают. Получают 1,64 г (70%) соединения XIII с $T_{пл}$ 132...134 °C (из хлороформа). ИК спектр: 3445 и 3350 (NH_2), 3285 (NH), 1810 ($C=O$), 1769 ($C=O$), 1655 (NH_2), 1130...1250 cm^{-1} (CF_3).

3-(4-Аминофуразан-3-ил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол (XVII, $C_5H_2F_3N_5O_2$). Раствор 1,0 г (3 ммоль) трифторацетильного производного XIX в 10 мл толуола кипятят 3 ч. Толуол отгоняют под вакуумом, к остатку добавляют хлороформ, осадок отфильтровывают. Получают 0,42 г (63%) соединения XVII с $T_{пл}$ 126...128 °C (из 2-пропанола). Спектр ПМР: 6,51 м. д. (2H, с, NH_2). ИК спектр: 3478 и 3325 (NH_2), 1150...1240 cm^{-1} (CF_3).

3-(4-Аминофуразан-3-ил)-5-трихлорметил-1,2,4-оксадиазол (XVIII, $C_5H_2Cl_3N_5O_2$). К 5,46 г (30 ммоль) хлорангидрида трихлоруксусной кислоты при 60...80 °C добавляют порциями 1,43 г (10 ммоль) амидоксима I. Нагревают 15 мин при 110...115 °C, охлаждают и выливают в 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Осадок отфильтровывают. Получают 1,57 г (58%) соединения XVIII с $T_{пл}$ 114...116 °C (из 2-пропанола). Спектр ПМР: 6,49 м. д. (2H, с, NH_2). ИК спектр: 3441 и 3320 (NH_2), 1638 (NH_2), 1020 cm^{-1} (фуразан).

7-Ацетоксимино-6,7-дигидрофуразано[3,4-d]пиримидин (XIX, $C_6H_5N_5O_3$). Суспензию 1,85 г (10 ммоль) ацетамидоксима XI в 10 мл триэтилортоформиата и 0,02 г эфирата трехфтористого бора нагревают 10 мин при 70...80 °C, охлаждают и отфильтровывают осадок. Получают 1,4 г (72%) фуразанопиримидина XIX с $T_{пл}$ 218...220 °C (из этанола). Спектр ПМР: 2,16 (3H, с, CH_3), 7,84 (1H, с, CH), 12,1 м. д. (1H, с, NH). ИК спектр: 3260 (NH), 3090 (CH цикла), 1763 ($C=O$), 1024 cm^{-1} (фуразан).

7-Гидроксимино-6-фенил-6,7-дигидрофуразано[3,4-d]пиримидин (XXI, $C_6H_5N_5O_3$). Раствор 1,10 г (5 ммоль) 4-аминофуразан-3-карбок-N-фениламидоксима XX и 0,02 г эфирата трехфтористого бора в 5 мл триэтилортоформиата выдерживают при комнатной температуре 2 сут. Осадок отфильтровывают и получают 0,63 г (55%) фуразанопиримидина XXI с $T_{пл}$ 215...217 °C (из этанола). Спектр ПМР: 7,51 (5H, с, Ph), 7,93 (1H, с, CH), 11,7 м. д. (1H, с, OH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clapp L. B. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1976. — Vol. 20. — P. 65.
2. Ichikawa T., Kato T., Takenishi T. // J. Heterocycl. Chem. — 1965. — Vol. 2. — P. 253.

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006

Поступило в редакцию 02.12.93