

Т. И. Годовикова, О. А. Ракитин, С. П. Голова,
С. А. Возчикова, М. В. Поворин, Л. И. Хмельницкий

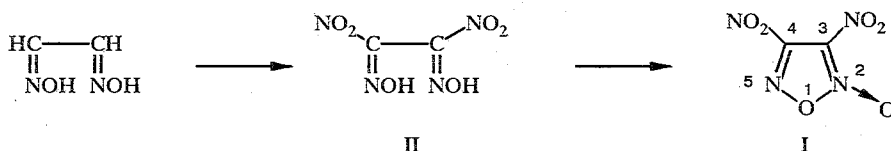
СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ 3,4-ДИНИТРОФУРОКСАНА

Впервые синтезированы 3,4-динитрофуроксан и на его основе 4-функционально замещенные 3-нитрофуроксаны.

До настоящего времени сполна нитрованные гетероциклы не были известны. Вопрос о возможности их существования, в частности о стабильности, остается открытым. Между тем, эти соединения могут представить не только теоретический, но и синтетический интерес. Нитрогруппа в таких структурах за счет активации другими нитрогруппами должна легко подвергаться нуклеофильному замещению с образованием целого ряда веществ. Представителем такого рода структур и является 3,4-динитрофуроксан (I).

Поскольку один из наиболее широко известных методов введения нитрогруппы в ароматические и гетероциклические системы — окисление аминогруппы — неприменим к получению фуроксана I из-за отсутствия соответствующих аминопроизводных, мы решили построить его цикл на основе соединения, содержащего две нитрогруппы, а именно динитроглиоксима II. Последний был получен нами нитрованием глиоксима 25% азотной кислотой в эфире и затем превращен в динитрофуроксан I окислением четырехокисью азота в четыреххлористом углеводе (схема I).

Схема I



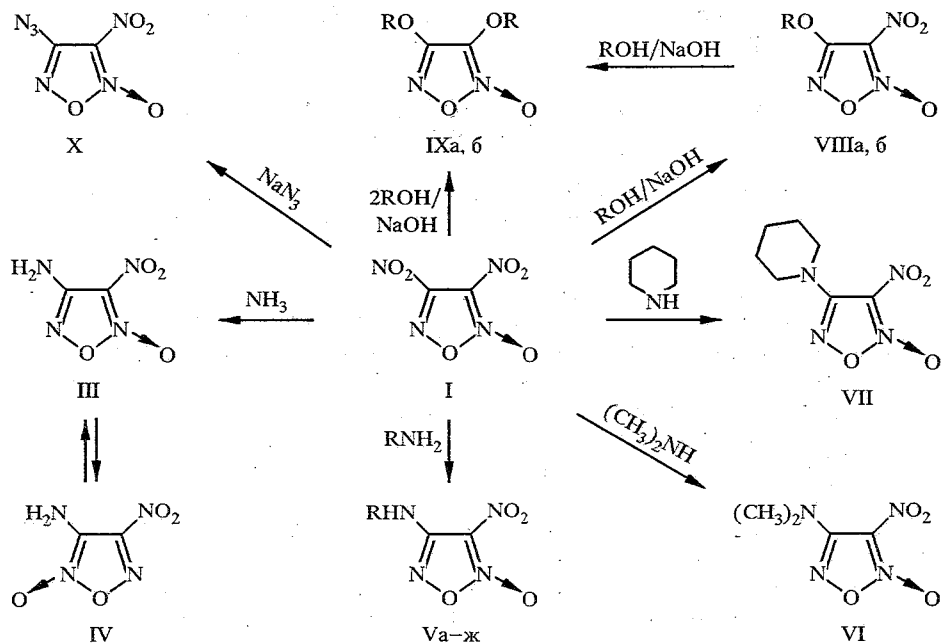
Краткие сведения о синтезе соединения I и его свойствах приведены нами в сообщении [1].

Фуроксан I — подвижная жидкость слегка желтоватого цвета с резким запахом, которая постепенно разлагается при комнатной температуре, однако может долго храниться без изменения при $-15...-20$ °С. Это соединение взрывоопасно и требует осторожности при работе с ним. Оно относительно устойчиво в кислых средах и чувствительно к основаниям, хорошо растворяется в большинстве органических растворителей, а в ацетоне, диметилформамиде и диметилсульфоксиде разлагается.

Известно, что в мононитрофуроксанах на нуклеофил может замещаться нитрогруппа, находящаяся как в положении 3 [2], так и в положении 4 [2—6]. Вопрос о сравнительной способности этих групп к замещению оставался открытым. Для его решения динитрофуроксан I является наиболее подходящим соединением. Нами показано, что в нем при нуклеофильном замещении в первую очередь реагирует нитрогруппа, находящаяся в положении 4. Вторая нитрогруппа замещается только при действии сильных нуклеофилов. Таким образом, фуроксан I представляет собой удобное

исходное соединение для синтеза ранее малодоступных функционально замещенных в положении 4 3-нитрофуроксанов (схема 2).

Схема 2



V, VIII, IX а R = CH₃, б R = C₂H₅, в R = C₃H₇, г R = C₆H₅, д R = C₆H₄CH₂,
е R = CH₂CH₂OH, ж R = NCCH₂CH₂

При реакции I с газообразным аммиаком образуется 4-амино-3-нитрофуроксан (III). Выдерживание растворов последнего в органических растворителях при 18...20 °С приводит к равновесной смеси изомеров, не меняющей состав во времени и содержащей, по данным спектра ЯМР ¹⁴N, до 30% 3-амино-4-нитрофуроксана (IV).

При действии на I первичных и вторичных аминов различного строения получаются соответствующие 3-нитрозамещенные продукты: 3-нитро-4(R-амино)фуроксаны (Va—ж), 4-диметиламино-3-нитрофуроксан (VI) и 3-нитро-4-пиперидилфуроксан (VII).

Для перечисленных выше реакций динитрофуроксан I после получения не выделяют из раствора в органическом растворителе, а сразу вводят в реакцию с аммиаком или аминами при температуре ниже 0 °С. Добавление второго компонента прекращают после исчезновения в реакционной смеси соединения I (по ТСХ).

Температура и количество нуклеофильного реагента оказывают существенное влияние на проведение этих реакций: при повышении температуры и применении избытка нуклеофила наблюдается разложение исходного фуроксана.

Взаимодействие соединения I со спиртами в присутствии щелочи при мольном соотношении I : щелочь, равном 1 : 1, протекает с образованием 4-алкокси-3-нитрофуроксанов (VIII). Использование двойного избытка щелочи приводит к диалкоксифуроксанам IX, которые могут быть получены также из VIII.

Фуроксан I реагирует с азидом натрия как в ледяной уксусной кислоте, так и в метаноле, однако в последнем случае выход 4-азидо-3-нитрофуроксана (X) снижается приблизительно вдвое.

Характеристики соединений III—VII*

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Масс-спектр, m/z (%)	Спектр ПМР в CDCl ₃ , δ, м. д.	Выход, %
III+IV* ²	C ₂ H ₂ N ₄ O ₄	40...43	M ⁺ 146 (80), 130 (35), 100 (12), 70 (100)	5,30 (2H, шир. с, NH ₂)	75
Va* ³	C ₃ H ₄ N ₄ O ₄	89...90	M ⁺ 160(20), 114 (15), 84 (40), 69 (100)	3,10 (3H, д, CH ₃), 5,70 (1H, м, NH)	61
Vб	C ₄ H ₆ N ₄ O ₄	23,5...25,5	M ⁺ 174(2), 158 (1), 128 (24), 98 (26), 69 (100)	1,30 (3H, т, CH ₃), 3,40 (2H, м, CH ₂), 5,65 (1H, м, NH)	97
Vв	C ₅ H ₈ N ₄ O ₄	33...35	M ⁺ 188 (12,5), 172 (12,5), 142 (88), 112 (41), 69 (100)	0,97 (3H, т, CH ₃), 1,67 (2H, м, CH ₂), 3,35 (2H, к, CH ₂ N), 5,75 (1H, м, NH)	51
Vг	C ₈ H ₆ N ₄ O ₄	142...144 (разл.)	M ⁺ 222 (19), 206 (1), 192 (1), 176 (60), 146 (100)	7,19 (1H, м, <i>n</i> -H _р h), 7,44 (2H, м, <i>m</i> -H _р h), 7,49 (2H, м, <i>o</i> -H _р h), 7,86 (1H, м, NH)	53
Vд	C ₉ H ₈ N ₄ O ₄	100...101		7,27 (1H, м, <i>n</i> -H _р h), 7,39 (2H, м, <i>m</i> -H _р h), 7,75 (2H, м, <i>o</i> -H _р h), 6,00 (1H, м, NH), 3,90 (2H, м, CH ₂)	25
Ve	C ₄ H ₆ N ₄ O ₅	74,5...75,5	M ⁺ 190 (16), 174 (16), 144 (100), 114 (83), 83 (25)	3,40...3,86 (4H, м, (CH ₂) ₂), 6,35 (2H, м, NH и OH)* ⁵	66
Vж* ⁴	C ₅ H ₅ N ₅ O ₄	117...118 (разл.)		2,94 (2H, т, CH ₂ CN), 3,54 (2H, к, CH ₂), 7,57 (1H, м, NH)* ⁶	20
VI	C ₄ H ₆ N ₄ O ₄	71...73	M ⁺ 174 (20), 144 (32), 128 (40), 98 (100)	3,30 (6H, с, 2CH ₃)	73
VII	C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₄	26...27,5	M ⁺ 214 (30), 168 (25), 138 (40), 110 (36), 109(50)	3,32 (4H, м, 2CH ₂ -N), 1,81 (6H, уш. с, 3CH ₂)	41

* В ИК спектрах всех соединений присутствуют интенсивные полосы поглощения в области 1640...-1650 (C=N) и 1520, 1340, 830 см⁻¹ (NO₂).

*2 Спектр ЯМР ¹³C: 128,0 (C—NO₂, III) и 152,3 (C—NH₂, III), 126,7 (C—NO₂, IV) и 158,0 м. д. (C—NH₂, IV). Спектр ЯМР ¹⁴N ((CD₃)₂CO): -34,30 (NO₂, III) и -31,38 м. д. (NO₂, IV).

*3 Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 125,59 (C—NO₂), 159,16 (C—NHCH₃), 30,25 м. д. (CH₃—NH).

*4 Спектр ЯМР ¹³C (DMCO): 122,90 (C—NO₂), 151,38 (C—NH), 119,29 (C≡N), 39,26 (CH₂NH), 18,65 м. д. (CH₂CN). Спектр ЯМР ¹⁴N: -33,80 м. д. (NO₂).

*5 В (CD₃)₂CO.

Заменить нитрогруппу в фуроксане I на соответствующий нуклеофил при взаимодействии с *n*-нитроанилином или натриевой солью динитрометана несмотря на многочисленные попытки не удалось. Отрицательный результат можно объяснить слабой нуклеофильностью этих соединений.

Одним из факторов, влияющих на скорость реакции нуклеофильного замещения, является величина положительного заряда на атакуемом атоме углерода. Квантово-химические расчеты по методу CNDO/2 электронной структуры соединения I показали, что величины полных зарядов на атомах углерода фуроксанового цикла существенно различаются: заряд на атоме C₍₃₎ отрицателен (-0,069), а на атоме C₍₄₎ положителен (0,170), т. е. нитрогруппа в положении 3 менее активна, чем в положении 4, что и подтверждено полученными нами результатами по изучению реакций нуклеофильного замещения.

Строение полученных новых соединений доказано с помощью данных элементного анализа, ИК, ЯМР и масс-спектров. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C проведено аналогично отнесению сигналов для изомерных нитрофенилфуроксанов [7].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Spresord в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{14}N сняты на приборе Bruker AM-300 (300, 75,5 и 21,7 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе CN-6 фирмы Varian с ионизирующим напряжением 70 эВ. Температуры плавления определены на столике типа Voetius со скоростью нагрева 4°C в минуту в точке плавления. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 100/160 μ . Контроль за ходом реакции и чистотой получаемых соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с детектированием в УФ свете при 254 нм, а также проявлением пятен при опрыскивании 1% спиртовым раствором дифениламина.

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н, N соответствуют расчетным.

Динитроглиоксим (II, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_6$). К суспензии 3,52 г (40 ммоль) глиоксима и NaNO_2 (на кончике шпателя) в 50 мл эфира добавляют по каплям 25,5 мл (120 ммоль) 25% HNO_3 за 15 мин при 15...20 $^\circ\text{C}$. После выдержки в течение 2,5 ч органический слой отделяют, промывают водой, сушат над MgSO_4 . Осушитель отфильтровывают, к эфирному раствору при 10 $^\circ\text{C}$ добавляют 20 мл CF_3COOH и упаривают большую часть растворителя. При потирании остатка тефлоновой палочкой выпадает осадок продукта II, который отфильтровывают, промывают CF_3COOH , высушивают на воздухе. $T_{\text{пл}}$ 84...84,5 $^\circ\text{C}$ (разл.), ρ 1,837. Неустойчив при хранении, особенно в закрытом сосуде. ИК спектр: 3340 (ОН), 1665 (C=N), 1570, 1350 и 835 cm^{-1} (NO_2). Спектр ПМР ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): 6,8 м. д. (ОН). Спектр ЯМР ^{13}C : 148,27; ЯМР ^{14}N : -25,11 м. д. (NO_2). Выход 3,92 г (55%).

3,4-Динитрофуроксан (I, $\text{C}_2\text{N}_4\text{O}_6$). К раствору 0,89 г (5 ммоль) глиоксима II в 20 мл CCl_4 , CHCl_3 или CH_2Cl_2 добавляют раствор 1,5 мл (25 ммоль) N_2O_4 в 10 мл CCl_4 при 20...25 $^\circ\text{C}$. После выдержки в течение 3,5 ч растворитель упаривают, добавляют 20 мл воды и 50 мл CCl_4 . Органический слой промывают водой (3 \times 25 мл) и сушат над MgSO_4 . (Этот раствор вводят в реакции I с аммиаком и аминами). После удаления растворителя остаток очищают на колонке, элюент гексан : CHCl_3 , 3 : 2. Процесс очистки контролируют ТСХ (элюент CH_2Cl_2) : продукт I — интенсивное черное пятно, R_f 0,9. $T_{\text{пл}}$ 8 $^\circ\text{C}$, $T_{\text{разл}}$ 50 $^\circ\text{C}$, n_D^{20} 1,5375, d_4^{20} 1,71, $M_{\text{R}}^{\text{D}}_{\text{выч}}$ 30,14; $M_{\text{R}}^{\text{D}}_{\text{найд}}$ 32,27, $\Sigma R = +2,13$. ИК спектр: 1680 (C=N), 1580, 1330 и 850 cm^{-1} (NO_2). Спектр ЯМР ^{13}C : 122,7 ($\text{O}_2\text{NC}=\text{N}-\text{O}$) и 153,6 м. д. ($\text{O}_2\text{NC}=\text{N}$), ЯМР ^{14}N (CDCl_3): -42,57 (4- NO_2) и -47,72 м. д. (3- NO_2). Выход 0,71 г (81%).

Реакции 3,4-динитрофуроксана I с аминами (общая методика). К раствору фуроксана I в CH_2Cl_2 , CHCl_3 или CCl_4 при -15...-20 $^\circ\text{C}$ добавляют по каплям при перемешивании раствор соответствующего нуклеофила в том же растворителе (в случае метил- и этиламинов можно использовать их водные растворы). Течение реакции контролируют ТСХ, элюент CH_2Cl_2 . После исчезновения в реакционной смеси исходного I (R_f 0,9) отфильтровывают осадок, промывают его CCl_4 , объединенный фильтрат упаривают, из остатка колоночной хроматографией (элюент CH_2Cl_2) выделяют продукты. Характеристики полученных соединений III—VII приведены в таблице.

4-Метокси-3-нитрофуроксан (VIIIa, $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_5$). К раствору 0,7 г (4 ммоль) I в 10 мл CH_3OH при -25...-15 $^\circ\text{C}$ добавляют в течение 1 ч 0,16 г (4 ммоль) NaOH в 10 мл CH_3OH . Далее температуру повышают до комнатной, реакционную смесь выдерживают до исчезновения исходного I (по данным ТСХ, элюент CH_2Cl_2), реакционную смесь выливают в двукратный избыток по объему смеси воды со льдом и экстрагируют эфиром (3 \times 30 мл). Экстракт промывают водой и сушат над MgSO_4 . После удаления растворителя остаток очищают на колонке (элюент CCl_4). $T_{\text{пл}}$ 94...94,5 $^\circ\text{C}$. ИК спектр: 2800 (CH_3), 1650 (C=N), 1590, 1350 и 820 cm^{-1} (NO_2). Спектр ПМР (CDCl_3): 4,3 м. д. (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C : 123,10 (C- NO_2), 158,87 (C- OCH_3), 59,42 м. д. (OCH_3). Масс-спектр, m/z (%): M^+ 161 (13), 115 (36), 85 (36), 70 (100). Выход 0,4 г (62%).

3-Нитро-4-этоксифуроксан (VIIIб, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_5$). Получают аналогично фуроксану VIIIa из I и $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. $T_{\text{пл}}$ 42...44 $^\circ\text{C}$. ИК спектр: 1650 (C=N), 1580, 1360 и 820 cm^{-1} (NO_2). Спектр ПМР (CDCl_3): 1,8 (3H, т, CH_3), 4,97 м. д. (2H, к, CH_2). Масс-спектр, m/z (%): M^+ 175 (20), 175 (40), 129 (45), 115 (45), 99 (100). Выход 40%.

3,4-Диметоксифуроксан (IXа, $C_4H_6N_2O_4$). А. К раствору 0,65 г (3,7 ммоль) фуроксана I в 10 мл CH_3OH добавляют раствор 0,15 г (3,75 ммоль) $NaOH$ в 20 мл CH_3OH при $-20...-10^\circ C$. Реакционную смесь выдерживают при этой температуре до исчезновения исходного I (ТСХ, CH_2Cl_2), далее поднимают температуру до комнатной и добавляют раствор 0,15 г (3,75 ммоль) $NaOH$ в 20 мл CH_3OH . Ход реакции контролируют ТСХ до полного исчезновения пятна VIIIа. Содержимое колбы выливают на лед, экстрагируют CH_2Cl_2 (3×50 мл), объединенный экстракт промывают холодной водой (50 мл) и сушат над $MgSO_4$. После удаления растворителя остаток очищают на колонке (элюент $C_2H_4Cl_2 : CCl_4$, 1 : 1), получают маслообразное вещество, кристаллизующееся при охлаждении. $T_{пл}$ $30,5...32,5^\circ C$. ИК спектр: 1664 (C=N), 1570, 1335 и 863 см^{-1} (NO_2). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 4,1 м. д. (6H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C : 125,59 (O—N—C—OCH₃), 159,40 (N=C—OCH₃), 60,02 и 57,41 м. д. (2-OCH₃). Масс-спектр, m/z (%): M^+ 146 (35), 130 (4,7), 116 (14), 86 (100), 70 (23). Выход 0,4 г (74%).

Б. К раствору 0,4 г (2,5 ммоль) фуроксана VIIIа в 20 мл CH_3OH за 15 мин при $-5...0^\circ C$ добавляют раствор 0,1 г (2,5 ммоль) $NaOH$ в 10 мл CH_3OH . Затем поднимают температуру до комнатной и по окончании реакции (по ТСХ) выливают реакционную массу на лед. Далее обрабатывают, как указано в методике А. Выход 0,3 г (83%).

3,4-Диэтоксифуроксан (IXб, $C_6H_{10}N_2O_4$). Соединение IXб получают аналогично IXа по методике А из фуроксана I и этанола. Маслянистая жидкость, n_D^{20} 1,4683. ИК спектр: 1664 (C=N), 1572, 1326 и 820 см^{-1} (NO_2). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,38 (6H, м, CH_3), 4,38 м. д. (4H, к, CH_2). Масс-спектр, m/z (%): M^+ 174 (100), 158 (15), 146 (73), 144 (12), 114 (25), 118 (36). Выход 71%.

4-Азидо-3-нитрофуроксан (X, $C_2N_6O_4$). К раствору 2,3 г (13 ммоль) фуроксана I в 40 мл лед. CH_3COOH добавляют 2,9 г (45 ммоль) хорошо измельченного NaN_3 . После окончания реакции (по ТСХ) реакционную смесь выливают в 10 мл воды и экстрагируют CCl_4 (4×30 мл). Суммарный экстракт промывают водой (2×40 мл) и сушат над $MgSO_4$. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из пентана. $T_{пл}$ $40...43^\circ C$, ρ 1,83. ИК спектр: 2190 (N_3), 1580, 1360 и 830 см^{-1} (NO_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($(CD_3)_2CO$): 128,3 (C— NO_2), 148,1 м. д. (C— N_3). Осторожно: продукт взрывоопасен! Выход 1,8 г (86%).

Авторы благодарят канд. хим. наук Ю. А. Стреленко за съемку спектров ЯМР и помощь в их интерпретации; д-ра хим. наук Т. С. Пивину за проведение квантово-химических расчетов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Годовикова Т. И., Ракитин О. А., Голова С. П., Возчикова С. А., Хмельницкий Л. И. // *Mendelev. Commun.* — 1993. — N 5. — P. 209.
2. Calvino R., Gasco A., Serafino A. // *J. Chem. Soc. Perkin II.* — 1981. — P. 1240.
3. Wieland H. // *Ann.* — 1903. — Bd 328. — S. 154.
4. Gasco A., Mortarini V., Rua Y., Serafino A. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1973. — Vol. 10. — P. 587.
5. Bianco M. A., Gasco A., Mortarini V., Serafino A., Menziani E. // *Farmaco. Ed. Sci.* — 1973. — Vol. 28. — P. 701.
6. Calvino R., Mortarini V., Gasco A., Bianco M. A., Ricciardi M. L. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1977. — Vol. 12. — P. 157; *Chem. Abstr.* — 1977. — Vol. 87. — 53172.
7. Махова Н. Н., Овчинников И. В., Хасанов Б. Н., Хмельницкий Л. И. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* — 1982. — № 3. — С. 646.

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913

Поступило в редакцию 28.01.94