

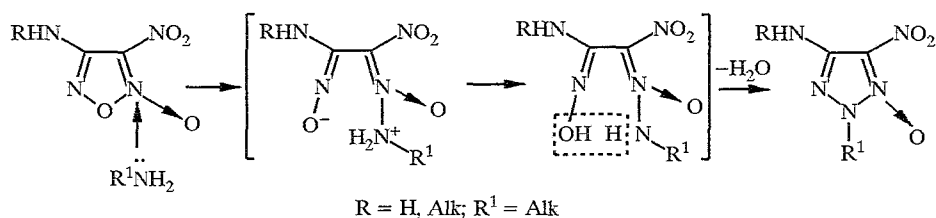
Т. И. Годовикова, С. П. Голова, С. А. Возчикова, Е. Л. Игнатьева,
М. В. Поворин, Т. С. Пивина, Л. И. Хмельницкий

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ ФУРОКСАНОВ В ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,3-ТРИАЗОЛ-1-ОКСИДА

Установлено влияние на рециклизацию замещенных фуруксанов положения и природы заместителей.

Ранее мы сообщали о превращении 4-амино(алкиламино)-3-нитрофуруксанов в соответствующие 5-нитро-1,2,3-триазол-1-оксиды при действии первичных алифатических аминов [1, 2].

Для объяснения полученных результатов нами была предложена схема образования 1-оксидотриазольного цикла, в которой первым актом взаимодействия фуруксана с алкиламиноком является атака этим нуклеофилом атома азота N-оксидного фрагмента:



Известно [3], что самой слабой внутрициклической связью фуруксанового кольца является связь N(O)—O. Мы предполагаем, что под действием первичного амина именно по этой связи раскрывается фуруксановый цикл, затем отщепляется молекула воды и происходит циклизация с образованием производного 1,2,3-триазол-1-оксида.

В настоящей работе обобщены и проанализированы полученные нами ранее [1, 2] для ряда замещенных фуруксанов (Ia—o) результаты по изучению влияния на их рециклизацию положения и природы заместителей, а также приведены новые экспериментальные данные об этом превращении с участием первичных аминов разного строения.

Сведения о способности фуруксанов Ia—o к рециклизации под действием первичных аминов представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, для превращения фуруксанов I в 1,2,3-триазол-1-оксиды необходимым условием является наличие в исходном соединении в положении 3 электроотрицательного заместителя, а в положении 4 — только amino- или алкиламиногруппы (соединения Ia—ж).

Отрицательные результаты опытов с фуруксанами Id и Im указывают на важность для рециклизации присутствия атома водорода, связанного с азотом аминогруппы.

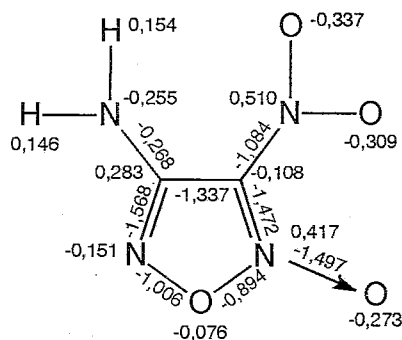
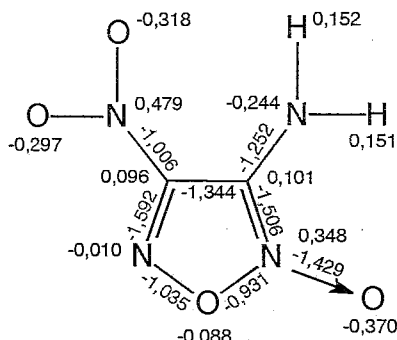
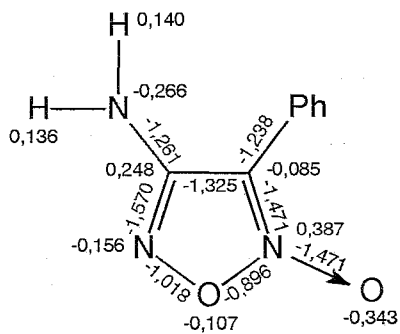
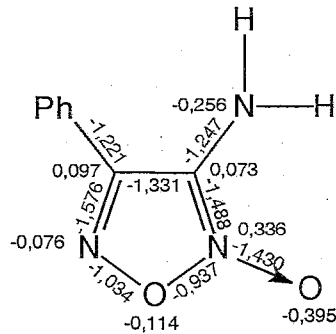
Было высказано также предположение, что скорость и направление рассматриваемой реакции существенно зависят от величины заряда на атоме азота в положении 2. Для его подтверждения были выполнены квантово-химические расчеты методом ППДП/2 (Полное Пренебрежение Дифференциальным Перекрыванием) строения некоторых из изученных фуруксанов, а также индексов реакционной способности — зарядов на

Поведение дизамещенных фуросанов Ia—o в условиях реакции рециклизации

фуросан	Рециклизуется		фуросан	Не рециклизуется	
	заместители			заместители	
	3-	4-		3-	4-
Ia	NO ₂	NH ₂	Iз	NH ₂	NO ₂
Iб	NO ₂	CH ₃ NH	Iи	CH ₃	NH ₂
Iв	NO ₂	C ₂ H ₅ NH	Iк	NH ₂	C ₆ H ₅
Iг	NO ₂	C ₃ H ₇ NH	Лл	NO ₂	(CH ₃) ₂ N
Iд	NO ₂	NCCH ₂ CH ₂ NH	Им	NO ₂	C ₅ H ₁₀ N
Iе	NO ₂	H—OCH ₂ CH ₂ NH	Ин	NO ₂	N ₃
Iж	C ₆ H ₅	NH ₂	Io	NO ₂	CH ₃ O

атомах и резонансных энергий связей, коррелирующих с ковалентной составляющей прочности связи.

Начальными приближениями при расчетах явились усредненные геометрические параметры [3, с. 21]. В качестве примера на рисунке представлены молекулярные диаграммы, иллюстрирующие результаты расчетов 4-амино-3-нитро- и 3-амино-4-нитрофуросанов (Ia и Iз), а также 4-амино-3-фенил- и 3-амино-4-фенилфуросанов (Iж и Iк). Как следует из

Ia $\mu = 4,06D$ Iз $\mu = 2,5D$ Iж $\mu = 5,2D$ Iк $\mu = 6,1D$

Молекулярные диаграммы соединений фуросанового ряда (над связями указаны величины резонансных энергий в а.е.; при атомах приведены величины зарядов в единицах заряда электрона (-e); μ — дипольный момент)

Характеристики продуктов взаимодействия аминов R^1NH_2
с 4-амино-3-нитрофуоксаном Ia

R ¹	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	Спектр ПМР в CDCl ₃ , δ, м. д.	Выход, %
		C	H	N			
C ₂ H ₅	C ₄ H ₇ N ₅ O ₃	<u>27,63</u>	<u>4,12</u>	<u>40,29</u>	134...136	5,27 (2H, ш. с, NH ₂), 4,35 (2H, к, CH ₂), 1,46 (3H, т, CH ₃)	40
		27,75	4,08	40,45			
C ₆ H ₁₃	C ₈ H ₁₅ N ₅ O ₃	<u>41,99</u>	<u>6,53</u>	<u>30,67</u>	59...60	5,25 (2H, с, NH ₂), 4,27 (2H, т, NCH ₂) 1,60...1,32 (8H, м, 4CH ₂); 0,90 (3H, т, CH ₃)	53
		41,91	6,60	30,55			
C ₇ H ₁₅	C ₉ H ₁₇ N ₅ O ₃	<u>44,57</u>	<u>7,13</u>	<u>28,87</u>	61...62	5,23 (2H, с, NH ₂), 4,27 (2H, т, NCH ₂), 1,58...1,32 (10H, м, 5CH ₂), 0,88 (3H, т, CH ₃)	60
		44,43	7,04	28,79			
C ₈ H ₁₇	C ₁₀ H ₁₉ N ₅ O ₃	<u>46,79</u>	<u>7,53</u>	<u>27,31</u>	58...60	5,23 (2H, с, NH ₂), 4,26 (2H, т, NCH ₂), 1,32...1,27 (12H, м, 6CH ₂), 0,88 (3H, т, CH ₃)	48
		46,68	7,44	27,22			
C ₁₂ H ₂₅	C ₁₄ H ₂₇ N ₅ O ₃	<u>53,78</u>	<u>8,61</u>	<u>22,48</u>	82...83	5,25 (2H, с, NH ₂), 4,27 (2H, т, NCH ₂), 1,33...1,25 (20H, м, 10CH ₂), 0,88 (3H, т, CH ₃)	58
		53,65	8,68	22,35			
i-C ₃ H ₇	C ₅ H ₉ N ₅ O ₃	<u>32,19</u>	<u>4,93</u>	<u>37,52</u>	151...152	5,23 (2H, с, NH ₂), 5,20 (1H, м, CH), 1,47 (6H, д, 2CH ₃)	41
		32,08	4,85	37,42			
i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₁₁ N ₅ O ₃	<u>35,95</u>	<u>5,59</u>	<u>34,97</u>	72...73	5,23 (2H, с, NH ₂), 5,06 (1H, м, CH), 1,87 (2H, м, CH ₂), 1,43 (3H, д, CH ₃ CH), 0,90 (3H, т, CH ₃ CH ₂)	35
		35,82	5,51	34,81			
CH ₂ CH ₂ OH	C ₄ H ₇ N ₅ O ₄	<u>25,59</u>	<u>3,80</u>	<u>37,13</u>	145...149	5,23 (2H, ш. с, NH ₂), 3,82 (2H, т, CH ₂ N), 3,40 (2H, м, CH ₂ OH)	45
		25,40	3,73	37,03			
CH ₂ CHONCH ₃	C ₅ H ₉ N ₅ O ₄	<u>29,65</u>	<u>4,53</u>	<u>34,58</u>	132...134	4,89 (3H, ш. с, NH ₂ OH), 4,33 (1H, м, CH), 4,23 (2H, д, CH ₂), 1,27 (3H, д, CH ₃)	51
		29,56	4,47	34,48			
CH ₂ CH ₂ CN	C ₅ H ₆ N ₆ O ₃	<u>30,28</u>	<u>3,15</u>	<u>42,61</u>	183...184	6,39 (2H, с, NH ₂), 3,14 (2H, т, CH ₂ N), 2,67 (2H, т, CH ₂ CN)	63
		30,31	3,05	42,42			
C ₆ H ₁₁ (цикло-гексил)	C ₈ H ₁₃ N ₅ O ₃	<u>42,34</u>	<u>5,87</u>	<u>30,91</u>	123...124	5,22 (2H, с, NH ₂), 4,85 (1H, м, CH), 2,04...1,42 (10H, м, 5CH ₂)	53
		42,29	5,77	30,82			
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₉ H ₉ N ₅ O ₃	<u>45,92</u>	<u>3,87</u>	<u>29,89</u>	174,5...175	5,22 (2H, с, NH ₂), 5,42 (2H, с, CH ₂), 7,27...7,41 (5H, м, C ₆ H ₅)	44
		45,96	3,86	29,78			

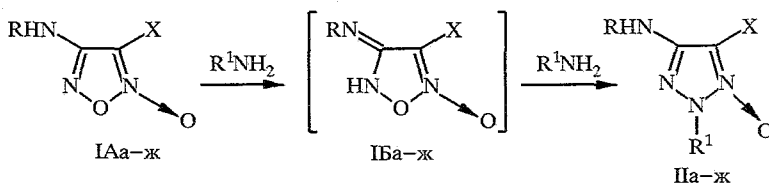
полученных данных, резонансная энергия внутрициклической связи N(O)—O в соединении Iз ниже (-0,931) по сравнению с энергией аналогичной связи в соединении Ia (-0,894). То же самое характерно и для аминифенилзамещенных фуруксанов: в соединении Iк связь прочнее (-0,937) по сравнению со связью N(O)—O в соединении Iж (-0,896). Эти данные совпадают с результатами опытов: для фуруксанов Ia и Iж характерна рециклизация, а в случае фуруксанов Iз и Iк эта реакция не имеет места.

Аналогичная тенденция наблюдается для величин зарядов на оксидных атомах азота: в случае соединений Ia,ж они несколько выше, чем для соединений Iз,к. Однако разницы между величинами резонансных энергий, а также зарядов очень невелика и нельзя утверждать, что эти параметры определяют способность рассмотренных соединений к рециклизации.

Мы также пытались объяснить превращение замещенных 4-аминофуруксанов в 1,2,3-триазол-1-оксиды наличием внутримолекулярной водородной связи в исходных соединениях, так как известно [4], что возникновение таких связей приводит к делокализации электронной плотности, уменьшению заселенностей связей и, как следствие, к ослаблению их прочности. Действительно, в соединениях Ia—e (табл. I) может иметь место водородная связь между атомом водорода аминогруппы и атомом кислорода нитрогруппы, способствующая рециклизации. Однако в фуруксане Iж, претерпевающим такое же превращение, подобная связь отсутствует.

С другой стороны, соединение Iз не рециклизуется, хотя в нем возможно наличие внутримолекулярных водородных связей атома водорода аминогруппы как с атомом кислорода нитрогруппы, так и с N-оксидным фрагментом.

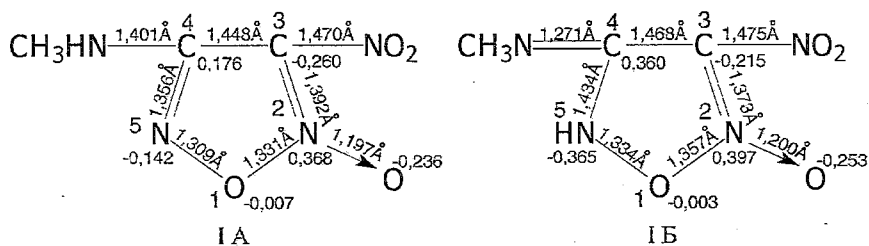
Поэтому, анализируя изложенные выше результаты, мы пришли к заключению, что рециклизация аминифуруксанов I, содержащих в положении 3 электроотрицательный заместитель, в 1,2,3-триазол-1-оксиды (II) обусловлена, по-видимому, в первую очередь наличием атома водорода при экзоциклическом атоме азота в положении 4 фуруксанового кольца (структура IA). Мы предполагаем, что в процессе реакции под действием первичного амина этот атом водорода мигрирует к атому азота в положении 5 (структура IB), а затем образовавшийся продукт IB превращается в соответствующий триазолоксид II:



I, IIa—e X = NO₂, ж X = C₆H₅; а R = H, R¹ = CH₃; б R = R¹ = CH₃; в R = R¹ = C₂H₅;
г R = R¹ = C₃H₇; д R = CH₂CH₂CN, R¹ = CH₃; е R = CH₂CH₂OH, R¹ = CH₃; ж R = H, R¹ = CH₃

В ряду других пяти-, а также шестичленных гетероциклов с одним, двумя и более атомами азота известны примеры миграции атома водорода от заместителя в цикл и наоборот [5, 6].

Для выяснения вопросов о сравнительной стабильности структур IA и IB, величинах зарядов на атомах, длинах связей и их устойчивости к действию первичного амина были привлечены квантово-химические расчеты. Теоретическое исследование строения структур IA и IB было выполнено полуэмпирическим квантово-химическим методом ППДП/2 на примере 4-метиламино-3-нитрофуруксана (Iб). Ниже представлены схематические



изображения структур IA и IB соединения IB с величинами зарядов на атомах и длинами связей.

Как видно из приведенных данных, в структуре IB связь N(O)—O несколько длиннее, а заряд на атоме N(2) больше, чем в структуре IA. Место атаки нуклеофильного реагента определяется максимальным положительным зарядом. Отсюда следует, что структура Б должна легче превращаться в триазол-N-оксидную под действием первичных аминов.

Что касается предложенной нами ранее [1, 2] схемы рециклизации фуруксанового цикла в 1,2,3-триазол-1-оксидный, в котором мы предполагаем первым актом разрыв внутрициклической связи N(O)—O, как самой слабой, близкой к простой [3], то в литературе для неконденсированных соединений этого класса мы не нашли однозначного тому подтверждения. Примеры в пользу или против раскрытия рассматриваемой связи известны лишь для конденсированных фуруксанов. Так, при взаимодействии бензофуруксана с калиевыми или натриевыми солями форманилидов различного строения в первую очередь, по мнению авторов, раскрывается связь N(O)—O [7].

Однако возможен разрыв и другой связи N—O цикла, когда первоначальной атаке подвергается неокисленный атом азота фуруксанового кольца. Например, это имеет место при взаимодействии бензофуруксана с вторичными аминами [8, 9], сульфитами, арил- или алкилсульфинатами щелочных металлов [10].

Аналогично реагируют замещенные пиридофуруксаны с диметилсульфоксидом [11], щелочами, алкоголями металлов и аминами [12]. Механизм взаимодействия указанных фуруксанов с нуклеофильными реагентами твердо пока не установлен — атаке может подвергаться один либо другой атом азота фуруксанового цикла [13].

Наши неоднократные попытки зафиксировать образование в процессе реакции соединения Б с помощью тонкослойной хроматографии были безуспешными. Можно предположить, что либо взаимодействие исходного фуруксана с первичным амином протекает очень быстро, либо промежуточный продукт нестабилен.

Подтвердить наличие нового промежуточного соединения в реакции рециклизации нам удалось с помощью спектральных методов (УФ, ПМР) при изучении взаимодействия 4-метиламино-3-нитрофуруксана IB с метиламином. При этом предварительно на основании данных спектров ЯМР ^{13}C и $^{14/15}\text{N}$ было строго доказано, что исходный фуруксан находится в форме А и не содержит примеси формы Б. УФ спектры исходных фуруксана IB и метиламина, а также продукта IB содержат каждый свою характерную полосу поглощения при 395, 305 и 222 нм соответственно. После смешения реагентов в УФ спектре реакционной массы появляется полоса при 298 нм, интенсивность которой постепенно уменьшается наряду с возрастанием интенсивности полосы при 222 нм конечного продукта.

Убедительное подтверждение образования промежуточного соединения в процессе реакции получено и с помощью спектров ПМР, снятых в смеси CD_2Cl_2 и $CDCl_3$ при температуре $10^\circ C$. Так, через 5 мин после смешения реагентов в спектре реакционной смеси наряду с характерными для исходных соединений сигналами протонов метильных групп — дублетом при 3,07 (Iб) и триплетом при 2,41 м. д. (метиламин) появляется новый синглет при 3,04 м. д., который заметно уменьшается через 8 мин и полностью исчезает через 45 мин. При этом постепенно возрастает интенсивность сигналов двух метильных групп конечного продукта IIб — синглета при 3,88 и дублета при 2,78 м. д.

Таким образом, приведенные спектральные данные свидетельствуют в пользу образования промежуточного соединения типа Б, объясняя тем самым, почему с первичными аминами реагируют только amino- и моноалкиламинофуроксаны.

Нами было исследовано также влияние природы первичного амина на рециклизацию фуроксанов в 1,2,3-триазол-1-оксиды. На примере 4-амино-3-нитрофуроксана (Iа) было показано, что помимо аминов с алкильными заместителями как нормального (CH_3 , C_2H_5 , C_6H_{13} — C_8H_{17} , $C_{12}H_{25}$), так и изостроения (*i*- C_3H_7 , *i*- C_4H_9) в эту реакцию можно вводить и такие амины, как аллиламин, этаноламин, изопропиламин, 3-аминопропионитрил, циклогексиламин, бензиламин. Во всех случаях идет образование соответствующих 5-нитро-1,2,3-триазол-1-оксидов (см. табл. 2).

ИК спектры этих продуктов содержат интенсивные полосы поглощения, характерные для N-оксидов триазольного цикла ($1625...1620\text{ см}^{-1}$), нитрогруппы ($1534...1520$ и $1390...1370\text{ см}^{-1}$) и аминогруппы ($3470...3460\text{ см}^{-1}$). Для УФ спектров характерно поглощение в области 221, 222, 310 и 400 нм. Масс-спектры содержат пики молекулярных ионов, фрагментация которых подтверждает строение синтезированных соединений.

Полученные результаты позволяют сделать предположение о том, что 4-амино- или -алкиламинофуроксаны, содержащие в положении 3 фуроксанового цикла электроноакцепторный заместитель, будут претерпевать такое превращение при действии первичных аминов, основность которых выше, чем у аммиака.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР получены на приборе Bruker AM-300, внутренний стандарт ТМС. Спектры УФ сняты на приборе Spesord UV в абсолютном этаноле. Температуры плавления определены на столике типа Voetius со скоростью нагрева $4^\circ C/\text{мин}$ в точке плавления.

Синтез 4-замещенных 3-нитрофуроксанов (Iа—е,з,л—о) описан ранее [14]. Фуроксаны Iж и Iк получены по методике работы [15], а фуроксан Iи — как описано в работе [16].

Превращение соединений Iа—в, Iд и Iе в соответствующие 1,2,3-триазол-1-оксиды опубликовано в работах [1, 2].

Взаимодействие фуроксана Iа с метил- и аллиламинами и характеристики полученных 1,2,3-триазол-1-оксидов описаны в работах [1, 2].

Характеристики 2-замещенных 4-амино-5-нитро-1,2,3-триазол-1-оксидов, синтезированных по известной методике [2] при действии на фуроксан Iа соответствующих аминов R^1NH_2 , приведены в табл. 2.

Синтез триазолоксидов Iг, ж взаимодействием фуроксанов Iг и Iж с пропиламином и метиламином соответственно проводили по известной методике [2].

5-Нитро-2-пропил-4-пропиламино-1,2,3-триазол-1-оксид (IIIг). Выход 23%. $T_{пл} 55...56^\circ C$. ИК спектр: 3515, 2980, 2950, 2885, 1620, 1527, 1510, 1480, 1450, 1410, 1393, 1383, 1345, 1319, 1275, 1238, 1185, 1169, 1133, 1104, 1065, 1045, 905, 826, 770, 750, 716, 685 cm^{-1} . УФ спектр, λ : 310, 400 нм. Масс-спектр, m/z : 229 $[M]^+$; 213 $[M-O]^+$; 183 $[M-NO_2]^+$; 113 $[M-NO_2-C_3H_6N_2]^+$; 97 $[M-O_2-C_3H_6N_2-O]^+$; 96 $[M-NO_2-C_3H_6N_2-OH]^+$; 95 $[M-NO_2-C_3H_6N_2-H_2O]^+$. Найдено, %: С 41,99; Н 6,53; N 30,67. $C_8H_{15}N_5O_3$. Вычислено, %: С 41,91; Н 6,60; N 30,55.

4-Амино-2-метил-5-фенил-1,2,3-триазол-1-оксид (Шж). Выход 25%. $T_{пл}$ 148...150 °С. ИК спектр: 3345, 3220, 2935, 2865, 1655, 1615, 1590, 1545, 1460, 1435, 1365, 1335, 1315, 1285, 1170, 1145, 1080, 1065, 1035, 970, 930, 915, 855, 820, 765, 740, 715, 695 cm^{-1} . УФ спектр, λ : 215 и 265 нм. Спектр ПМР [(CD₃)₂CO]: 8,02...7,96 (2H, ш. с, NH₂); 7,47...7,43 (5H, м, C₆H₅); 3,76 м. д. (3H, с, CH₃). Масс-спектр, m/z : 190 [M]⁺; 174 [M-O]⁺; 97 [M-O-Ph]⁺; 144 [M-O-NO]⁺.

Авторы выражают благодарность за снятие спектров ЯМР канд. хим. наук Ю. А. Стреленко и УФ спектров — д-ру хим. наук В. А. Шляпочникову.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Godovikova T. I., Golova S. P., Vozchikova S. A., Ignat'eva E. Z., Povorin M. V., Kuz'min V. S., Khmel'niiskii L. I. // Mendeleev Commun. — 1995. — N 5. — P. 194.
2. Годовикова Т. И., Голова С. П., Возчикова С. А., Игнатьева Е. Л., Поворин М. В., Хмельницкий Л. И. // ХГС. — 1996. — № 5. — С. 675.
3. Хмельницкий Л. И., Новиков С. С., Годовикова Т. И. // Химия фуруксанов. Строение и синтез. — М.: Наука, 1996. — С. 26.
4. Пиментел Дж., Мак-Клеллан О. Водородная связь. — М.: Мир, 1964. — 462 с.
5. Катрицкий А., Логовская Дж. Химия гетероциклических соединений. — М.: ИЛ, 1963. — 987 с.
6. Итоги науки и техники. Органическая химия. — 1989. — Т. 17. — С. 158.
7. Niclas H. J., Gährmann B. // Synth. Commun. — 1989. — Vol. 19. — P. 2141.
8. Latham D. W. S., Meth-Cohn O., Suschitzky H. // Tetrah. Lett. — 1972. — N 52. — P. 5365.
9. Latham D. W. S., Meth-Cohn O., Suschitzky H. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1976. — N 20. — P. 2216.
10. Pat. 1155119 BRD / Mohr R., Hertpl H. // С. А. — 1964. — Vol. 60. — P. 452.
11. Stanovnik B., Tisler M. // Chimia. — 1971. — Bd 25. — S. 272.
12. Постовский И. Я., Котовская С. К., Мокрушина Г. А. — Теоретические и прикладные аспекты химии ароматических соединений. Всесоюз. симп. по орг. синтезу (Москва, 1981). — М.: Наука, 1981. — С. 39.
13. Хмельницкий Л. И., Новиков С. С., Годовикова Т. И. // Химия фуруксанов. Реакции и применение. — М.: Наука, 1996. — С. 207.
14. Годовикова Т. И., Рахитин О. А., Голова С. П., Возчикова С. А., Поворин М. В., Хмельницкий Л. И. // ХГС. — 1994. — № 4. — С. 529.
15. Gagneux A. R., Meier R. // Helv. chim. acta. — 1970. — Vol. 53. — P. 1883.
16. Defilippi A., Sorba J., Calvino R., Garrone A., Gasco A., Orsetti M. // Arch. Pharm. — 1988. — Bd 321. — S. 77.

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913, Россия
e-mail: cheminst@mail.psu.ru

Поступило в редакцию 18.02.98
После переработки 02.07.98

Институт химической физики РАН
в Черноголовке,
Черноголовка 142432, Россия