

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ДИЕЛИМОРИБА Даубате

РГБ ОА

19 ДЕК 2000

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ФУРАЗАНИЛЗАМЕЩЕННЫХ
АЦЕТИЛЕНОВ И ДИАЦЕТИЛЕНОВ**

02. 00. 03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

**Санкт-Петербург
2000**

Работа выполнена на кафедре органической химии
Санкт-Петербургского государственного университета

Научный руководитель: доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
И. Н. Домнин

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор И. В. Целинский
доктор химических наук,
профессор Д. А. Пономарев

Ведущая организация: Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова

Защита состоится 29 июня 2000 года в 15 часов на заседании
диссертационного совета Д 063.57.03 по защите диссертаций на соискание
ученой степени доктора химических наук в Санкт-Петербургском
государственном университете по адресу: 199004, Санкт-Петербург, Средний
проспект, д. 41.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке
им. А. М. Горького Санкт-Петербургского государственного
университета

Автореферат разослан "9" июня 2000 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

Ю. П. Арцыбашева Ю. П. Арцыбашева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы определяется ведущей ролью ацетиленовых и диацетиленовых соединений в развитии современной теоретической и экспериментальной химии. Нарастающий дефицит нефти позволяет считать разработку новых методов получения органических соединений на базе ацетилена и синтез ранее неизвестных классов последних важной и актуальной задачей. Высокая реакционная способность ацетиленовых соединений позволяет получать на их основе самые разнообразные продукты тонкого органического синтеза. Тройная связь в качестве структурной единицы природных и синтетических соединений часто повышает их биоактивные свойства, расширяет спектр их фармакологического действия, уменьшает токсичность и т.д.

Соединения представляют также большой интерес для химии и материаловедения энергоёмких веществ вследствие большого запаса энергии, содержащейся в тройной связи.

С другой стороны, производные 1,2,5-оксадиазола (фуразана) находят применение в качестве фармацевтических препаратов, реагентов для аналитических определений, исходных соединений для синтеза и модификации полимеров, пропеллантов.

Соединений ацетиленового ряда, содержащих фуразановый цикл, насколько нам известно, до сих пор не было описано в литературе.

Цель работы заключается в разработке методов синтеза фуразанилзамещенных ацетиленов и диацетиленов, нового класса соединений ацетиленового ряда, и изучении их свойств.

Научная новизна. Впервые разработаны методы синтеза фуразанилзамещенных ацетиленов и диацетиленов. Выявлена связь между особенностями структуры полученных соединений и их устойчивостью.

Обнаружена высокая эффективность межфазного катализа в реакции алкилирования диаминофуразанов через генерацию N-анионов.

Практическая ценность работы заключается в получении новых соединений ацетиленового ряда, содержащих в своей структуре фуразановый цикл, имеющих большой потенциал для использования в различных областях органической химии, в особенности химии биологически активных соединений и веществ, обладающих высоким содержанием энергии.

На защиту выносятся:

1. Разработка метода синтеза фуразанилзамещенных ацетиленов и диацетиленов реакцией нуклеофильного ароматического замещения
2. Применение метода межфазного катализа для алкилирования сверхслабых оснований посредством генерации N-анионов.
3. Установление особенностей спектральных и термохимических свойств полученных соединений в связи с их структурными параметрами.

Структура диссертации. Материалы диссертации изложены на 104 страницах машинописного текста, включая 2 таблицы и 1 рисунок. Она состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы из 105 наименований.

В первой главе рассмотрены литературные данные по синтезу, особенностям строения и реакциям алкинов и диринов, а также по особенностям структуры, синтезу и свойствам 1,2,5-оксадиазолов (фуразанов). Вторая глава посвящена обсуждению экспериментальных результатов по синтезу и свойствам фуразанилзамещенных ацетиленов и диацетиленов. Третья глава содержит методики проведения экспериментов, спектральные, физико-химические и аналитические данные полученных соединений.

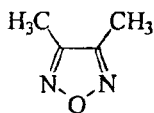
Апробация работы. Результаты исследований докладывались на Второй международной конференции молодых ученых "Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры" (Санкт-Петербург, 1999).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 2 работы.

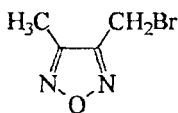
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез исходных соединений.

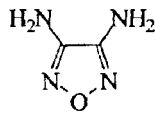
В качестве исходных соединений фуразанового ряда нами были использованы 3,4-диметилфуразан (1), 3-бромметил-4-метилфуразан (2), 3,4-диаминофуразан (3) и 3-амино-4-нитрофуразан (4):



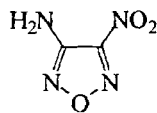
(1)



(2)



(3)



(4)

3,4-Диметилфуразан (1) был получен реакцией диметилглиоксима с янтарным ангидридом.

3-Бромметил-4-метилфуразан (2) синтезирован взаимодействием 3,4-диметилфуразана (1) с *N*-бромсукцинимидом.

3,4-Диаминофуразан (3) был получен реакцией дегидратации диаминоглиоксима в щелочной среде в автоклаве при повышенной температуре.

Окисление 3,4-диаминофуразана концентрированной серной кислотой и 33% перекисью водорода привело к образованию 3-амино-4-нитрофуразана (4).

Также нами были получены ацетиленовые и диацетиленовые соединения, а именно: 3-бутин-1-ол, 4-пентин-1-ол, 2,4-гексадин-1,6-диол, 3,5-октадин-1,8-диол, 4,6-декадин-1,10-диол, 1-бром-2,4-октадин.

3-Бутин-1-ол синтезирован в результате реакции ацетиленида лития с оксираном в жидком аммиаке.

При взаимодействии тетрагидрофурурилхлорида с амидом натрия в жидком аммиаке образуется 4-пентин-1-ол.

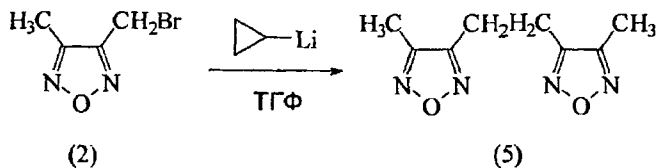
Соответствующие дииновые гликоли получены по реакции окислительной димеризации Глазера-Хея.

Синтез 1-бром-2,4-октадина осуществлен в три стадии, используя известные методы Штрауса и Кадио-Ходкевича.

2. Использование алкилзамещенных фуразанов для введения ацетиленовых заместителей

С целью получения ацетиленовых соединений, содержащих 1,2,5-оксадиазольный заместитель, были использованы 3,4-диметилфуразан (1) и 3-бромметил-4-метилфуразан (2).

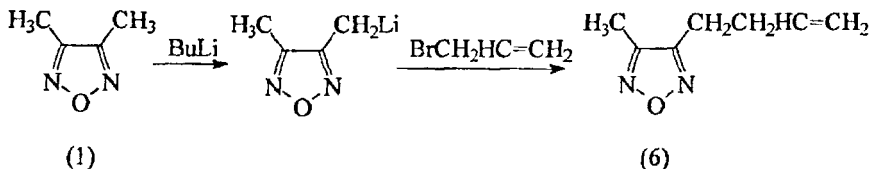
К сожалению, попытки введения тройной связи или циклопропильной группы в 3-бромметил-4-метилфуразан (2) оказались неудачными. Неожиданный результат получен при проведении реакции 3-бромметил-4-метилфуразана (2) с циклопропилитием в тетрагидрофуране (ТГФ). В результате реакции переметаллирования и последующей реакции типа Вюрца наблюдалось образование бис-1,2-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)этана (5) с выходом 81%.



Полученное соединение охарактеризовано данными элементного анализа, ИК-, ¹H-ЯМР-спектроскопии.

Достаточно высокая C-H кислотность в 3,4-диметилфуразане (1) позволила провести реакцию алкилирования через стадию металлирования. В качестве

металлирующего агента использовали бутиллитий, в качестве алкилирующего агента – бромистый аллил.



3-Метил-4-(4-бутен-1-ил)фуразан (6) получен с выходом 80%. Структура данного соединения подтверждена данными элементного анализа и спектральными характеристиками.

При использовании в качестве алкилирующих агентов циклопропилметилбромида и бромистого пропаргила в реакции с 3-литийметил-4-метилфуразаном целевые продукты обнаружить не удалось.

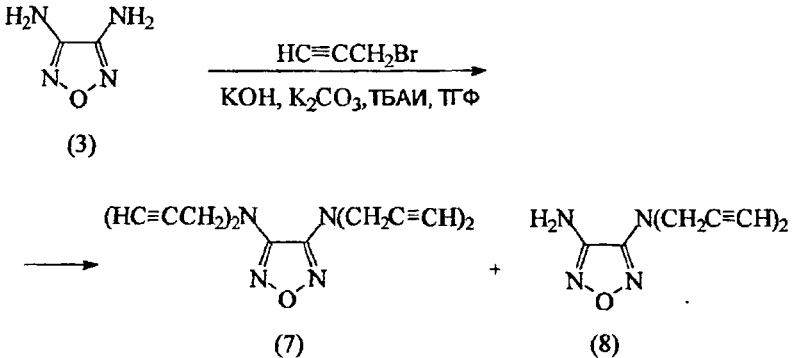
3. Использование 3,4-диаминофуразана для получения соединений ацетиленового ряда

3,4-Диаминофуразан является очень слабым основанием (величины pK_{a1} находятся в интервале от $-1,94$ до $-4,46$, что примерно на 7–9 ед. ниже, чем у анилина) и в обычных условиях не вступает в реакции алкилирования ни с диметилсульфатом, ни с бромистым этилом.

Слабые основания с $pK_a \ll 1$ алкилируют, используя их высокую N-H кислотность, т.е. способность под действием оснований генерировать N-анионы. Генерация N-анионов возможна через стадию металлирования, а также в условиях межфазного катализа (МФК).

Метод МФК является практически удобным и оперативным методом синтеза, т.к. позволяет генерировать N-анион, минуя стадию металлирования.

Так, в результате реакции 3,4-диаминофуразана (3) с бромистым пропаргилом (в соотношении 1 : 4) в системе KOH, K₂CO₃ в абсолютном ТГФ с использованием иодида тетрабутиламмония (ТБАИ) в качестве катализатора межфазного переноса были выделены продукт исчерпывающего алкилирования - 3,4-N,N'-тетрапропаргилдиаминофуразан (7) с выходом 50% и продукт диалкилирования - 3-амино-4-N,N-дипропаргиламинофуразан (8) с выходом 11%. Структура соединений (7) и (8) подтверждена спектральными данными и данными элементного анализа.



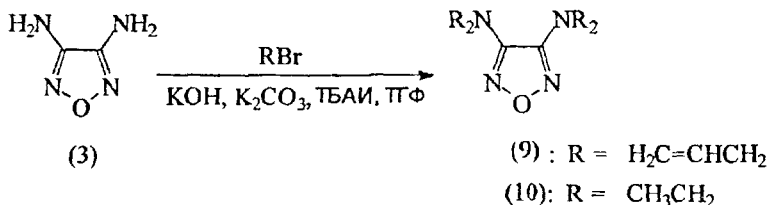
Спектральные данные соединения (8) свидетельствуют в пользу несимметричной структуры. Так в спектре ПМР присутствует сигнал протонов аминогруппы в виде уширенного синглета при 4,23 м.д. В спектре ¹³C ЯМР имеются два сигнала углеродов фуразанового цикла при 151,56 и 149,80 м.д., что подтверждает несимметричную структуру продукта диалкилирования. В ИК спектре в отличие от спектра соединения (7) присутствуют полосы поглощения первичной аминогруппы при 3450 и 3370 см⁻¹.

Примущественное образование продукта исчерпывающего алкилирования и несимметричного продукта диалкилирования можно объяснить повышением N-N кислотности после внедрения первого пропаргильного заместителя,

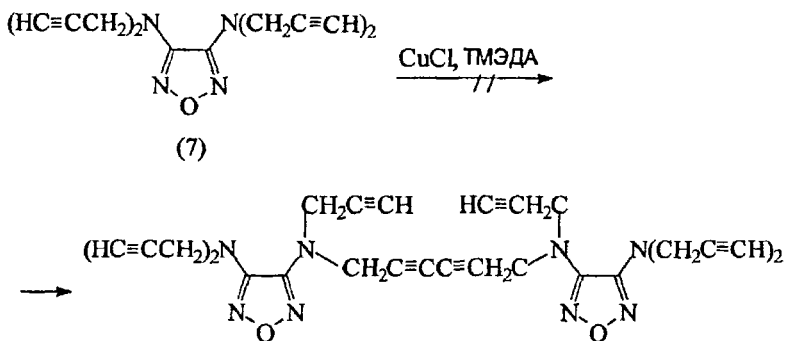
обладающего электрооакцепторными свойствами. В пользу этого свидетельствует и тот факт, что продукт исчерпывающего алкилирования образуется даже при соотношении исходных реагентов 1 : 1.

Нам удалось провести алкилирование 3,4-диаминофуразана (3) в условиях МФК даже менее реакционноспособными галогенидами, такими как бромистый аллил и бромистый этил.

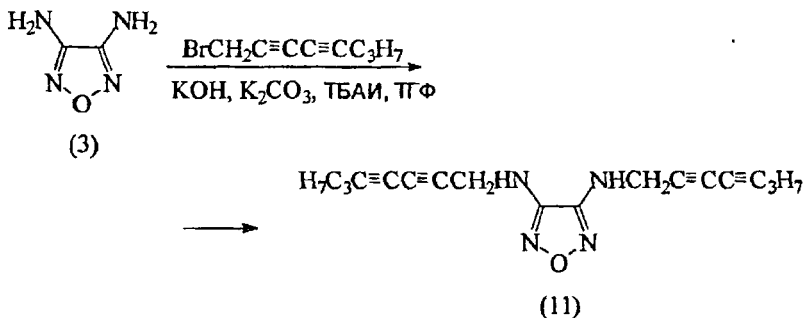
В ходе исследований были получены продукты исчерпывающего алкилирования как с бромистым аллилом (9), так и с бромистым этилом (10) с выходами 60 и 36%, соответственно.



С целью получения фуразанилзамещенных диацетиленов мы пытались ввести 3,4-N,N'-тетрапропаргилдиаминофуразан (7) в реакцию окислительной димеризации Глазера. В результате этой реакции можно было ожидать образования продукта межмолекулярного взаимодействия как одной, так и двух пропаргильных групп соединения (7). В последнем случае было бы возможным образование гетероциклического соединения, включающего две дииновые группировки. Однако выяснилось, что катализатор реакции Глазера, комплекс однохлористой меди и N,N'-тетраметилэтилендиамина, координируется с гетероциклической системой фуразана, вызывая его раскрытие.

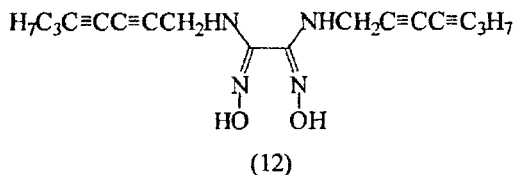


N,N' -Ди(окта-2,4-динил)-3,4-диаминофуразан (11) был получен при взаимодействии 3,4-диаминофуразана с 1-бром-2,4-октадином в условиях МФК с выходом 5%. Было установлено, что нестабильными в этих условиях являются не только образующиеся продукты алкилирования, но и сам диацетиленовый бромид.



В спектре ^{13}C ЯМР присутствует единственный сигнал атомов углерода фуразанового кольца при 151,07 м.д., что доказывает симметричное строение соединения (11).

При изменении экспериментальных условий взаимодействия фуразана (3) с 1-бром-2,4-октадином был выделен с выходом 4% и охарактеризован N,N'-ди(окта-2,4-динил)диаминоглиоксим (12):

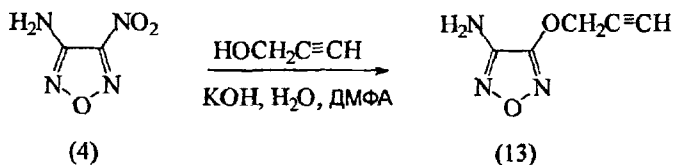


В ИК-спектре соединения (12) в отличие от соединения (11) имеется полоса поглощения при 3550 (ОН).

4. Использование 3-амино-4-нитрофуразана для получения соединений ацетиленового ряда

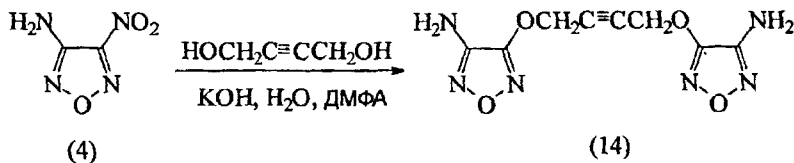
Как показали наши исследования, получить соединение, содержащее дииную систему и 1,2,5-оксадиазольный фрагмент с высоким выходом, используя реакцию алкилирования 3,4-диаминофуразана, не удается. В связи с этим наше внимание привлекла реакция ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы в 3-амино-4-нитрофуразане. Как известно, нитрогруппа потенциально является хорошей уходящей группой в реакциях нуклеофильного ароматического замещения.

Так, в результате реакции 3-амино-4-нитрофуразана с пропаргиловым спиртом в диметилформамиде (ДМФА) под действием 45%-ного раствора КОН был получен 3-амино-4-пропаргилоксифуразан (13) с выходом 43%, структура которого подтверждена данными ЯМР и ИК спектроскопии и элементного анализа:



В спектре ^{13}C ЯМР химические сдвиги атомов углерода фуразанового кольца соответствуют значениям 157,01 (цикл.С-ОСН₂) и 148,03 (цикл.С-NH₂) м.д. Вследствие большей электроотрицательности атома кислорода по сравнению с атомом азота, связь С-О должна быть поляризована в большей степени, чем связь С-N. Поэтому сигнал атома углерода соседнего с атомом кислорода должен находиться в более слабом поле.

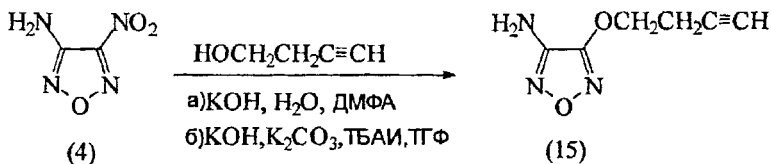
1,4-Ди(3-амино-1,2,5-оксадиазол-4-илокси)-2-бутин (14) получен с выходом 68% в результате взаимодействия 3-амино-4-нитрофуразана с 2-бутин-1,4-дионом.



Наличие тройной связи в соединении (14) доказано данными ^{13}C ЯМР спектра, в котором наряду с сигналами других атомов углерода присутствует сигнал атома углерода тройной связи при 73,58 м.д.

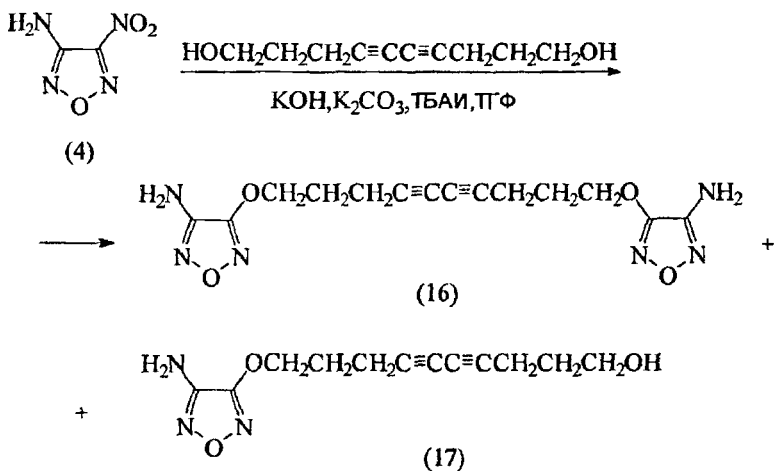
Если 2-бутин-1,4-диол вступает в реакцию замещения с двумя молекулами 3-амино-4-нитрофуразана с образованием соединения (14), то введение в реакцию диинových гликолей, гекса-2,4-диин-1,6-диола и окта-3,5-диин-1,8-диола, не привело к синтезу фуразанилзамещенных диацетиленов.

В связи с этим были использованы более мягкие условия проведения реакции, а именно – межфазный катализ. Чтобы проверить возможность проведения реакции в условиях МФК, мы провели два синтеза 3-амино-4-нитрофуразана с 3-бутин-1-олом. Первый синтез осуществлен с использованием 45%-ного раствора КОН в ДМФА. В результате был выделен с выходом 40% 3-амино-4-(3-бутин-1-окси)фуразан (15). Это же соединение образовалось и во втором случае, когда реакцию проводили с использованием системы МФК (КОН, K_2CO_3 в абсолютном ТГФ с ТБАИ в качестве катализатора межфазного переноса). Выход соединения (15) во втором синтезе повысился до 53%, структура 3-амино-4-(3-бутин-1-окси)фуразана подтверждена спектральными данными и данными элементного анализа.



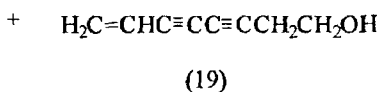
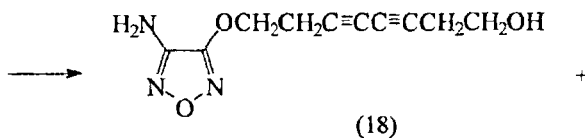
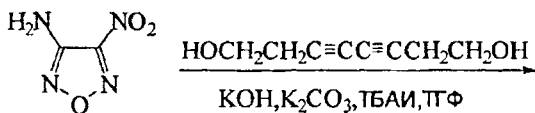
Фуразанилзамещенные диацетилены были получены лишь в условиях реакции МФК. Экспериментальные данные позволили установить зависимость между устойчивостью диацетиленовых производных фуразана и количеством метиленовых групп в молекуле. Только в результате взаимодействия 3-амино-4-нитрофуразана с дека-4,6-дин-1,10-диолаом были выделены целевые продукты реакции 1,10-ди(3-амино-1,2,5-оксадиазол-4-илокси)дека-4,6-дин (16) и 3-амино-4-(дека-4,6-дин-10-ол-1-окси)-1,2,5-оксадиазол (17) с выходами 23 и 10 %, соответственно.

Спектральные данные и данные элементного анализа подтверждают структуру соединений (16) и (17).



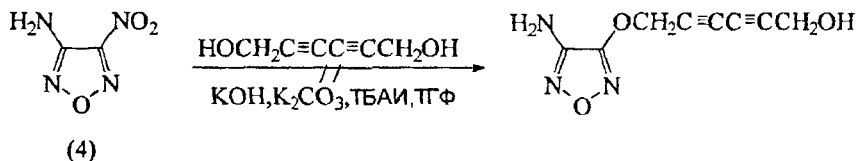
Надо отметить, что 3-амино-4-(дека-4,6-диин-10-ол-1-окси)-1,2,5-оксадиазол (17), в отличие от дизамещенного аналога (16), оказался активным в твердофазной топохимической полимеризации. В процессе выделения под действием рассеянного дневного света он приобретает синюю окраску.

При взаимодействии 3-амино-4-нитрофуразана с окта-3,5-диин-1,8-диолом был выделен лишь продукт монозамещения - 3-амино-4-(окта-3,5-диин-8-ол-1-окси)-1,2,5-оксадиазол (18) с выходом 10%. Также мы получили 7-октен-3,5-диин-1-ол (19), образующийся при деструкции соединения (18), что было подтверждено дополнительным холостым опытом: окта-3,5-диин-1,8-диол перемешивали в системе МФК без 3-амино-4-нитрофуразана в течение 2 суток и никаких изменений в реакционной смеси не наблюдали.



Структура соединений (18) и (19) подтверждена спектральными данными и данными элементного анализа.

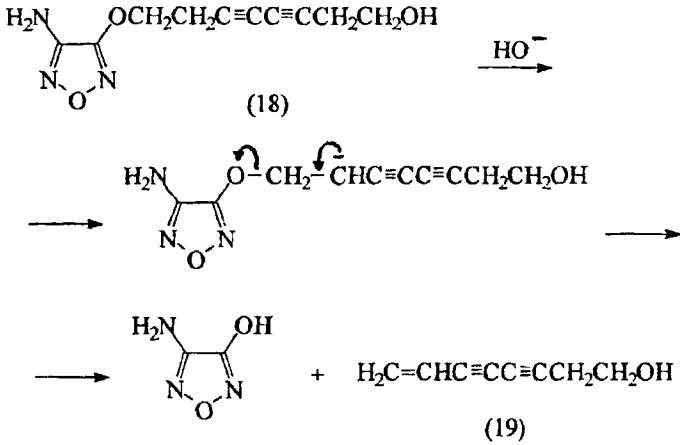
При использовании в качестве исходного гликоля гекса-2,4-дин-1,6-диола, как и в случае проведения реакции с водным раствором KOH в ДМФА, наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси, и целевые продукты реакции нуклеофильного замещения не были выделены вообще.



Различное поведение моно- и диацетиленовых соединений в реакциях обусловлено увеличением С-Н кислотности метиленовых протонов, соседних с сопряженной системой двух тройных связей.

Высокая С-Н кислотность метиленовых протонов соседних с диацетиленовым фрагментом, а также электроноакцепторное влияние фуразанового кольца являются причиной деструкции 3-амино-4-(окта-3,5-дин-8-ол-1-окси)-1,2,5-

оксадиазола (18). Возможный механизм процесса можно представить следующим образом:



Следует сказать несколько слов о масс-спектрометрических особенностях фуразанилсодержащих ацетиленов и диацетиленов. Пути фрагментации под действием электронного удара характеристичные для фуразанов с достаточно простыми заместителями по структуре при цикле (соединение (7)) выражены менее ярко в случае диацетиленовых эфиров фуразанов (16-18). Это объясняется наличием двух тройных связей в структуре этих соединений. Степень неопределенности алифатической части этих молекул равна 4, как в молекуле бензола и его производных. Легкость смещения кратных связей по цепи в ионизованных молекулах и возможность протекания циклизаций приводит к тому, что наиболее распространенными (т.е. дающими наиболее интенсивные пики) ионами оказываются “ароматические” ионы, характерные для бензольной ароматики: $C_{11}H_{15}^+$ (147⁺), $C_9H_7^+$ (115⁺), $C_8H_6^+$ (102⁺), $C_7H_7^+$ (91⁺), $C_6H_5^+$ (77⁺), $C_5H_5^+$ (65⁺), $C_4H_3^+$ (51⁺), $C_3H_3^+$ (39⁺).

5. Термохимические свойства фуразанилсодержащих ацетиленов и диацетиленов

Следует упомянуть о термохимических характеристиках полученных нами соединений. Для 3,4-N,N'-тетрапропаргилдиаминофуразана (7) были получены данные дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Эндотермический эффект при 79,38°C (184,57 Дж/г) связан с плавлением вещества. В интервале от 192,22 до 279,18°C наблюдается экзотермический эффект (-198,36 Дж/г), имеющий максимум при 261,85°C и связанный, вероятно, с процессом разложения вещества. После нагревания до 300°C происходит 84,5% потери его массы.

Для этого же соединения (7) была рассчитана теплота образования $Q_{обр.}$ и энтальпия образования ΔH_f по методу Г. А. Авакяна. Вычисленная по этой формуле величина $Q_{обр.}$ оказалась равной -299 ккал/моль, а ΔH_f соответственно 299 ккал/моль. Для 1,10-ди(3-амино-1,2,5-оксадиазол-4-илокси)дека-4,6-динна (16) аналогичные величины составили: $Q_{обр.} = -48,2$ ккал/моль, $\Delta H_f = 48,2$ ккал/моль. Очевидно, что фуразан (7) является существенно более энергоемким соединением по сравнению с фуразаном (16) за счет большего количества тройных связей в его структуре.

ВЫВОДЫ

1. Реализован вариант сочетания фуразанового и ацетиленового фрагментов за счет реакции алкилирования 3,4-диаминофуразана пропаргилбромидом и 1-бром-2,4-октадином с образованием 3,4-N,N'-тетрапропаргилдиаминофуразана и N,N'-ди(окта-2,4-динил)-3,4-диаминофуразана соответственно.

2. Показано, что 3,4-диаминофуразан подвергается эффективному исчерпывающему алкилированию по обеим аминогруппам при действии аллил- и этилбромидов в условиях межфазного катализа.
3. Разработан метод синтеза фуразанилсодержащих простых эфиров ацетиленового и диацетиленового ряда реакцией нуклеофильного ароматического замещения нитрогруппы в 3-амино-4-нитрофуразане.
4. Найдено, что стабильность фуразанилзамещенных ацетиленовых соединений в существенной степени зависит от числа тройных связей и метиленовых групп при них.
5. Осуществлен синтез по типу реакции Вюрца бис-1,2-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)этана при действии циклопропиллития на 3-бромметил-4-метил-фуразан.

ПУБЛИКАЦИИ, ОТРАЖАЮЩИЕ ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Д. Диелिमориба, С. Е. Березина, Л. А. Ремизова, И. Н. Домнин Синтез новых производных 1,2,5-оксадиазола // Вестн. СПбГУ.-1999.-Сер. 4.-Вып. 4 (№ 25).-С. 98-104.
2. Д. Диелिमориба, С. Е. Березина, Л. А. Ремизова, И. Н. Домнин Синтез новых производных 1,2,5-оксадиазола / / Вторая международная конференция молодых ученых "Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры".-Санкт-Петербург.-28-30 июня 1999.-Тезисы докладов.-С. 68.

