

3,4-Бис(бромметил)фуразан и его N-оксид

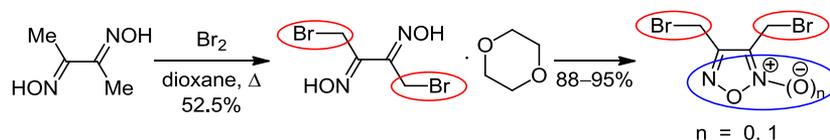
Артем В. Хахалев¹, Алексей А. Анисимов², Алексей Б. Шереметев^{1*}

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: sab@ioc.ac.ru

² Институт общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН,
Ленинский пр., 31, Москва 119991, Россия

Поступило 17.02.2022

Принято после доработки 14.03.2022



Найдены условия для бромирования метильных групп диметилглиоксима, а образующийся продукт – сольват бис(бромметил)глиоксима с диоксаном, использован в качестве прекурсора для гетероциклизаций, при которых оксимные группы подвергались циклодегидратации или окислительной циклизации, приводя к формированию фуразанового и фуроксанового циклов соответственно.

Ключевые слова: диметилглиоксим, фуразан, фуроксан, бромирование, циклизация.

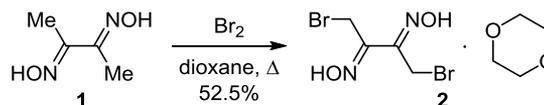
Галоген галоидметильной группы, связанной с фуразановым (1,2,5-оксадиазольным) циклом, легко подвергается нуклеофильному замещению,¹ что делает 4-замещенные 3-(галоидметил)фуразаны эффективными прекурсорами в целенаправленном синтезе биологически активных веществ,² энергоемких соединений³ и полимеров.⁴ Однако 3,4-бис(галоидметил)фуразаны являются редкими и труднодоступными соединениями. Так, при радикальном хлорировании 3,4-диметилфуразана образуется смесь продуктов, из которой может быть выделен 3,4-бис(хлорметил)фуразан;⁵ радикальное бромирование 3,4-диметилфуразана останавливается после введения одного атома брома.⁶ Альтернативно 3,4-бис(хлорметил)фуразан удалось получить при действии SOCl_2 на труднодоступные 3,4-бис(гидроксиметил)фуразан⁷ или бис(хлорметил)глиоксим.⁸ При обработке 3,4-бис(хлорметил)фуразана иодистым натрием был получен весьма нестойкий 3,4-бис(иодметил)фуразан.⁹ Соответствующий дибромид не описан.

3,4-Бис(бромметил)фуразан представляет несомненный интерес, так как должен быть более реакционно-способным, чем соответствующий дихлорид, и более стабильным, чем диiodид. Мы хотели найти простой и эффективный способ получения 3,4-бис(бромметил)фуразана из легкодоступного сырья и остановили свой выбор на диметилглиоксиме. Разработано довольно много методов модификации оксимов и использования их полифункциональных производных в синтезе.^{10–17}

Обработка оксимов галогенами обычно приводит либо к галогенированию связи $\text{C}=\text{N}$,¹⁸ либо к дезоксимированию.¹⁹ Лишь в одном сообщении показана возможность бромирования метильной группы, находящейся рядом с оксимной: при обработке бромом оксима 2-ацетилхиноксалина в растворе уксусной кислоты удалось ввести атом брома в метильную группу.²⁰ Наши попытки использования аналогичных условий для бромирования диметилглиоксима не дали результата.

После варьирования различных параметров реакции бромирования (растворителей, катализаторов и температурного режима) нам удалось достичь успеха. Оказалось, что бромирования обеих метильных групп диметилглиоксима (**1**) можно достичь в среде кипящего диоксана при медленном введении брома, катализатор при этом не требуется (схема 1). Образующийся 1,4-дибром-2,3-дигидроксиминобутан прочно связывается с одной молекулой диоксана и выделяется из реакционной смеси в виде стабильного сольвата **2**. Разработанный метод хорошо масштабируется, позволяя за одну операцию бромировать 100 и более граммов диметилглиоксима (**1**).

Схема 1. Бромирование диметилглиоксима (**1**)



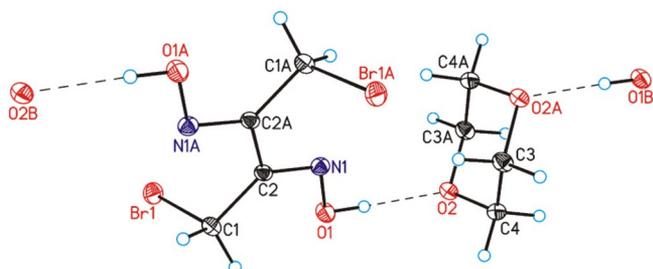


Рисунок 1. Общий вид сольвата **2** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Система водородных связей в кристаллической структуре обозначена пунктиром.

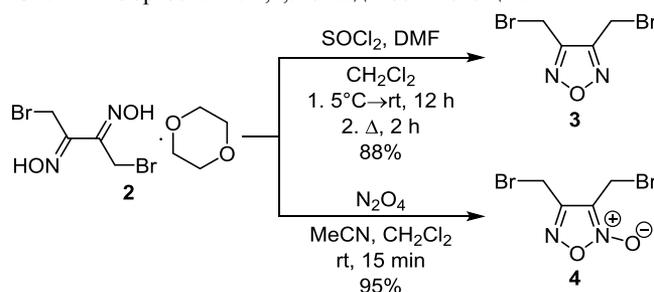
Сольват **2** не распадается при перекристаллизации из обычных растворителей (PhH, CHCl₃, MeCN, MeOH) и может храниться при обычных условиях длительное время без разложения. Строение сольвата **2** однозначно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1). Как и у исходного соединения **1**,²¹ базовый каркас молекулы **2** имеет плоское строение, а атомы брома отклоняются в разные стороны от плоскости молекулы. Глиоксимный фрагмент имеет *E,E*-конфигурацию, что типично для симметрично замещенных производных глиоксима.²²

В кристалле между молекулами глиоксима и диоксана имеется прочная водородная связь O–H···O (расстояние O–H составляет 0.85 Å, O···O – 2.728(2) Å, H···O – 1.88 Å, угол ОНО – 175°), за счет которой молекулы связываются в бесконечные цепочки (рис. 1), в то время как все остальные межмолекулярные взаимодействия вандерваальсовы. Следует отметить, что в молекуле присутствуют атомы Br и N, способные к образованию водородных связей. Мы провели расчеты трех различных связанных водородной связью димеров: сольвата **2** и ассоциатов, не включающих диоксан (см. файл сопроводительных материалов). Расчеты проводили с использованием функционала M052X в трехрасщепленном базисе, успешно используемом для анализа геометрии и энергетики связывания N- и O-содержащих органических молекул.²³ Полученное распределение электронной плотности анализировали в рамках теории Бейдера²⁴ для определения энергий межмолекулярного связывания.²⁵ Согласно расчетам, сольват **2**, в формировании которого доминирует лишь одна сильная связь O–H···O, является не самым энергетически выгодным димером, хотя и наблюдается экспериментально. Однако возможно этот факт ответственен за то, что диоксан не снижает реакционной способности глиоксимного фрагмента сольвата **2**.

Как известно, для дегидратации реакционноспособных глиоксимов, приводящей к образованию фуразанового цикла, применяются лишь кислотные реагенты.¹ Используя полученный сольват **2**, мы исследовали его взаимодействие с дегидратирующими реагентами, такими как уксусный и трифторуксусный ангидриды, PCl₅, POCl₃, P₂O₅ или SOCl₂, как в присутствии хлорорганических растворителей, так и без них. При температуре выше 30°C в большинстве случаев образо-

вывалось до 25% (контроль спектроскопией ЯМР ¹H) целевого фуразана **3** (схема 2), который, однако, находится в смеси с рядом побочных продуктов. Побочные реакции преимущественно обусловлены перегруппировкой Бекмана оксимных фрагментов и последующими превращениями ее продуктов. При температуре выше 60°C целевой фуразан **3** практически не образуется. Установлено, что наиболее эффективное превращение глиоксимного фрагмента сольвата **2** в фуразановый цикл может быть осуществлено при обработке системой SOCl₂/DMFA/CH₂Cl₂ при строго регламентированном температурном режиме: 5°C в начале реакции и кипячение на конечном этапе циклизации. Выход соединения **3** после хроматографической очистки составляет 75–88%.

Схема 2. Образование 1,2,5-оксадиазольного цикла



Сольват **2** также был использован для окислительной циклизации глиоксимного фрагмента, приводящей к формированию фуроксана (*N*-оксида 1,2,5-оксадиазола) **4** (схема 2). Ранее в патентной литературе указывалось, что фуроксан **4** может быть получен с выходом 91% при реакции 1,4-дибром-2,3-дигидроксиминобутана (его происхождение не указано) в растворе Et₂O с газообразной двуокисью азота,²⁶ то есть в условиях, обычных для окислительной циклизации глиоксимов.^{1,27} Нами показано, что обработка раствора сольвата **2** в MeCN раствором N₂O₄ в CH₂Cl₂ при комнатной температуре приводит к образованию фуроксана **4** с несколько более высоким выходом (95%, схема 2). И этому превращению глиоксима связанный с ним диоксан также не мешает.

Как фуразан **3**, так и его *N*-оксид, фуроксан **4**, являются жидкими продуктами и могут быть перегнаны при пониженном давлении. При хранении при комнатной температуре в течение года эти изначально почти бесцветные жидкости постепенно желтеют, что указывает на некоторое разложение. Оба соединения – сильные лакриматоры!

Отметим, что диметилглиоксим (**1**) известен уже более ста лет и широко используется как аналитический реагент. Однако нам не удалось обнаружить в базах данных SciFinder и Reaxys ни одной реакции соединения **1**, при которой затрагивались бы метильные группы этого соединения.

В заключение отметим, что разработанные способы получения сольвата бис(бромметил)глиоксима, а также 3,4-бис(бромметил)фуразана и 3,4-бис(бромметил)фуроксана просты в реализации и хорошо масштаби-

руются. Эти функционализированные соединения являются перспективными строительными блоками для целенаправленного синтеза.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker ALPHA в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{14}N зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-300 (300, 75 и 22 МГц соответственно), внутренние стандарты TMS (для спектров ЯМР ^1H и ^{13}C) и MeNO₂ (для спектра ЯМР ^{14}N). Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer Series II 2400. Температуры плавления определены в плавильном блоке Gallenkamp и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil 60 F₂₅₄. Для колоночной хроматографии использован силикагель Kieselgel 60 (0.04–0.063 мм).

Коммерческий диметилглиоксим (**1**) использован без дополнительной очистки.

Сольват 1,4-дибром-2,3-дигидроксиминобутана с 1,4-диоксаном (2). К кипящему раствору 45 г (0.387 моль) диметилглиоксима (**1**) в 400 мл диоксана при перемешивании по каплям добавляют 40 мл (124 г, 0.775 моль) Br₂. Добавляют так, что каждая последующая капля вводится после обесцвечивания раствора. После введения всего Br₂ кипячение продолжают еще в течение 30 мин. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее разбавляют 1200 мл H₂O. Образовавшуюся суспензию перемешивают в течение 2 ч, выпавший продукт отфильтровывают и промывают H₂O (3 × 50 мл) и PhH (3 × 50 мл). После высушивания продукт перекристаллизовывают из PhH. Выход 73.6 г (52.5%), белый порошок, т. пл. 141–142°C. R_f 0.6 (CHCl₃–MeCN, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3216, 3170, 3055, 3024, 2990, 2978, 2930, 2911, 2894, 2862, 2764, 1971, 1451, 1440, 142, 1413, 1378, 1369, 1298, 1256, 1223, 1188, 1112, 1103, 1078, 1039, 948, 888, 858. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 3.57 (8H, с, CH₂O); 4.25 (4H, с, CH₂Br); 12.52 (2H, уш. с, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 16.5 (CH₂Br); 66.8 (CH₂O); 149.6 (C=NOH). Найдено, %: C 26.67; H 3.95; N 7.65. C₄H₆Br₂N₂O₂·C₄H₈O₂. Вычислено, %: C 26.54; H 3.90; N 7.74.

3,4-Бис(бромметил)фуразан (3). К смеси 36.2 г (0.1 моль) сольвата **2** и 9.2 мл (0.12 моль) ДМФА в 500 мл CH₂Cl₂ при перемешивании прикапывают 8.7 мл (0.12 моль) SOCl₂ так, чтобы температура не превышала 5°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч, кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч, дают самопроизвольно остыть до комнатной температуры, затем промывают H₂O (3 × 100 мл), 5% раствором HCl (3 × 100 мл) и еще раз H₂O (3 × 100 мл). Раствор высушивают над MgSO₄ и упаривают при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент CCl₄, R_f 0.5). Выход 22.5 г (88%), светло-желтая подвижная жидкость, т. кип. 58–60°C (1 мм рт. ст.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3035, 2964, 2915, 2889, 2856, 1671, 1490, 1432, 1414, 1388, 1289, 1255,

1226, 1206, 1180, 1120, 1095, 1082, 1047, 1011, 955, 899, 889, 873, 759, 727, 693, 674, 611. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ, м. д.: 4.64 (4H, с, CH₂Br). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ, м. д.: 16.3 (CH₂Br); 151.2 (C=N). Найдено, %: C 18.85; H 1.52; N 10.86. C₄H₄Br₂N₂O. Вычислено, %: C 18.77; H 1.58; N 10.95.

3,4-Бис(бромметил)фуроксан (4). К раствору 3.62 г (0.01 моль) сольвата **2** в 12 мл абсолютного MeCN в течение 15 мин по каплям добавляют раствор 1.38 г (15 ммоль) N₂O₄ в 8.5 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь разбавляют CH₂Cl₂ до объема 100 мл. Раствор промывают 40 мл H₂O, 40 мл 10% раствора мочевины в H₂O и еще раз 40 мл H₂O. Органический слой высушивают над MgSO₄, растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент CCl₄, R_f 0.3). Выход 2.57 г (95%), светло-желтая подвижная жидкость. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3035, 2977, 2671, 1607, 1506, 1482, 1421, 1327, 1215, 1199, 1131, 1069, 1020, 858, 848, 761, 721, 662, 619. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ, м. д.: 4.44 (2H, с, CH₂Br); 4.51 (2H, с, CH₂Br). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ, м. д.: 15.6 (CH₂Br); 18.2 (CH₂Br); 112.7 (C-2); 153.2 (C-5). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl₃), δ, м. д.: –22.5 (N⁺–O⁻). Найдено, %: C 17.74; H 1.52; N 10.19. C₄H₄Br₂N₂O₂. Вычислено, %: C 17.67; H 1.48; N 10.30.

Рентгеноструктурный анализ соединения 2 проведен на рентгеновском дифрактометре SMART APEX II CCD (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование). Монокристалл сольвата **2** получен медленным испарением раствора в 1,4-диоксане. Кристаллографические данные, координаты атомов и геометрические параметры соединения **2** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2151593).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{14}N синтезированных соединений, данные рентгеноструктурного анализа соединения **2**, а также квантово-химические расчеты и топологический анализ рассчитанной электронной плотности сольвата **2** и ассоциатов, не включающих диоксан, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы благодарят за поддержку программу развития научных школ Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН.

Список литературы

1. Sheremetev, A. B.; Makhova, N. N.; Friedrichsen, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2001**, 78, 65.
2. (a) Chegaev, K.; Lazzarato, L.; Tamboli, Y.; Boschi, D.; Blangetti, M.; Scozzafava, A.; Carta F.; Masini, E.; Fruttero, R.; Supuran, C. T.; Gasco, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 3913. (b) Guglielmo, S.; Cortese, D.; Vottero, F.; Rolando, B.; Kommer, V. P. Williams, D. L.; Fruttero, R.; Gasco, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 135.
3. Sheremetev, A. B.; Mel'nikova, S. F.; Kokareva, E. S.; Nekrutenko, R. E.; Strizhenko, K. V.; Suponitsky, K. Yu.; Dat Pham, T.; Pivkina, A. N.; Sinditskii, V. P. *Def. Technol.* **2022**. DOI: 10.1016/j.dt.2021.08.008.

4. Kizhnyaev, V. N.; Pokatilov, F. A.; Vereshchagin, L. I.; Krakhotkina, E. A.; Zhitov, R. G.; Golobokova, T. V.; Verkhozina, O. N. *Polym. Sci., Ser. B* **2011**, 53, 317.
5. Vigalok, I. V.; Ostrovskaya, A. V.; Svetlakov, N. V.; Zykova, T. V.; Zhikhareva, N. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1977**, 13, 25.
6. Kenley, R. A.; Bedford, C. D.; Dailey, O. D.; Howd, R. A.; Miller, A. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1201.
7. Vereshchagin, L. I.; Kizhnyaev, V. N.; Verkhozina, O. N.; Proidakov, A. G.; Smirnov, A. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, 40, 1156.
8. Nikolaeva, A. D.; Kirsanova, A. P. USSR Patent SU 591468.
9. Ivanova, O. A.; Averina, E. B.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 1091.
10. Volodarsky, L. B.; Tikhonov, A. Y. *Synthesis* **1986**, 704.
11. Abele, E.; Lukevics, E. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 235.
12. Abele, E.; Lukevics, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 141.
13. Abele, E.; Abele, R.; Lukevics, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 825.
14. Mikhaleva, A. I.; Zaitsev, A. B.; Trofimov, B. A. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 75, 797.
15. Abele, E.; Abele, R.; Lukevics, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 1420.
16. Walton, J. C. *Molecules* **2016**, 21, 63.
17. Yurovskaya, M. A.; Karchava, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, 66, 935.
18. Terent'ev, A. O.; Krylov, I. B.; Ogibin, Y. N.; Nikishin, G. I. *Synthesis* **2006**, 3819.
19. Corsaro, A.; Chiacchio, U.; Pistarà, V. *Synthesis* **2001**, 1903.
20. Sarodnick, G.; Kempter, G. *Pharmazie* **1983**, 38, 829.
21. Craven, B. M.; Chang, C. H.; Ghosh, D. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1979**, B35, 2962.
22. Chertanova, L.; Pascard, C.; Sheremetev, A. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1994**, B50, 708.
23. (a) Palysaeva, N. V.; Gladyshev, A. G.; Vatsadze, I. A.; Suponitsky, K. Yu.; Dmitriev, D. E.; Sheremetev, A. B. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 249. (b) Suponitsky, K. Yu.; Smol'yakov, A. F.; Ananyev, I. V.; Khakhalev, A. V.; Gidaspov, A. A.; Sheremetev, A. B. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 14543. (c) Suponitsky, K. Yu.; Anisimov, A. A.; Ananyev, I. V.; Lashakov, A. A.; Osintseva, S. V.; Zalomlenkov, V. A.; Gidaspov, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 266.
24. Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules – A Quantum Theory*; Oxford University Press: Oxford, 1990.
25. (a) Espinosa, E.; Molins, E.; Lecomte, C. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 285, 170. (b) Sheremetev, A. B.; Aleksandrova, N. S.; Semyakin, S. S.; Suponitsky, K. Yu.; Lempert, D. B. *Chem.–Asian J.* **2019**, 14, 4255. (c) Suponitsky, K. Yu.; Fedyanin, I. V.; Karnoukhova, V. A.; Zalomlenkov, V. A.; Gidaspov, A. A.; Bakharev, V. V.; Sheremetev, A. B. *Molecules* **2021**, 26, 7452.
26. Владыкин, В. И.; Конова, Н. М.; Марковский, В. И.; Николаева, А. Д.; Трахтенберг, С. И. А. с. СССР SU 422736.
27. Хмельницкий, Л. И.; Новиков, С. С.; Годовикова, Т. И. *Химия фуранов. Структура и синтез*; Наука: Москва, 1996, 2-е изд.