

А. Б. Шереметев, Н. С. Александрова, Е. В. Манцева,  
Д. Е. Дмитриев

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-(4-ХЛОРФУРАЗАНИЛ-3-N(O)N-АЗОКСИ)-4-  
НИТРОФУРАЗАНА СО СЛАБЫМИ ОСНОВАНИЯМИ**

При реакции 3-(4-хлорфуразанил-3-N(O)N-азокси)-4-нитрофуразана со слабыми основаниями и нуклеофилами наблюдается селективная атака на атом углерода, связанный с нитрогруппой; продукты, образующиеся путем замещения хлора не обнаружены.

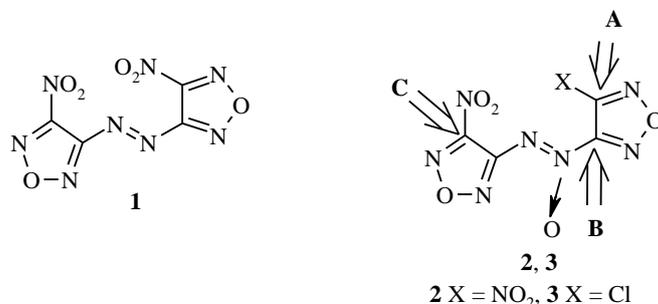
**Ключевые слова:** азоксифуразаны, нитрофуразаны, фуразаны, хлорфуразаны, нуклеофильное замещение.

Несмотря на то, что активированный атом галогена является привычной уходящей группой в реакциях нуклеофильного (гетеро)ароматического замещения, галогенфуразанам [1, 2] посвящено гораздо меньше работ, чем их более доступным нитроаналогам [3–11]. Данные изучения химии нитрофуразанов [12], а также других производных фуразана, пригодных для реакций нуклеофильного замещения [13] обобщены в недавних обзорах.

При  $S_N^2$ -реакциях нитрогруппа как уходящая близка по подвижности к фтору и значительно эффективнее хлора [14–16]. В то же время, нитросоединениям присущи специфические свойства, порой осложняющие желаемое направление реакции [17]. Это, во-первых, способность нитросоединений в реакции проявлять окислительные свойства, причем такие реагенты, как тиолы или анилины, расходуются, в основном, на побочные процессы. Во-вторых, образующийся в процессе замещения нитрогруппы нитрит-ион способен конкурировать с имеющимся в реакционной смеси нуклеофилом, также порождая побочные продукты. Последнее явление, однако, удачно используется при синтезе некоторых фенолов и производных дифенилового эфира [18]. Для нитрофуразанов, содержащих электроноакцепторный заместитель, образование производных дифуразанилового эфира при действии слабых оснований и нуклеофилов является основной реакцией [4–6, 10].

Используя эту реакцию, мы синтезировали хромофорные макроциклические дифуразаниловые эфиры при межмолекулярной конденсации 4,4'-динитроазофуразана (**1**) в присутствии оснований [5]. Попытки приготовить в сходных условиях N-оксиды этих макроциклов, исходя из азокси-аналога соединения **1**, такого как 4,4'-динитроазоксифуразан (**2**), оказались безуспешны [10]. Вместо этого наблюдались превращения, обусловленные неселективной атакой по атомам углерода, связанным с

нитрогруппой, ближайшей к N-оксидному фрагменту азоксигруппы (направление **A**), и с атомом N(O) азоксигруппы (направление **B**), что давало смесь линейных дифуразаниловых эфиров. Продуктов замещения нитрогруппы, отдаленной от N-оксидного фрагмента (направление **C**), при этом не наблюдалось [10].

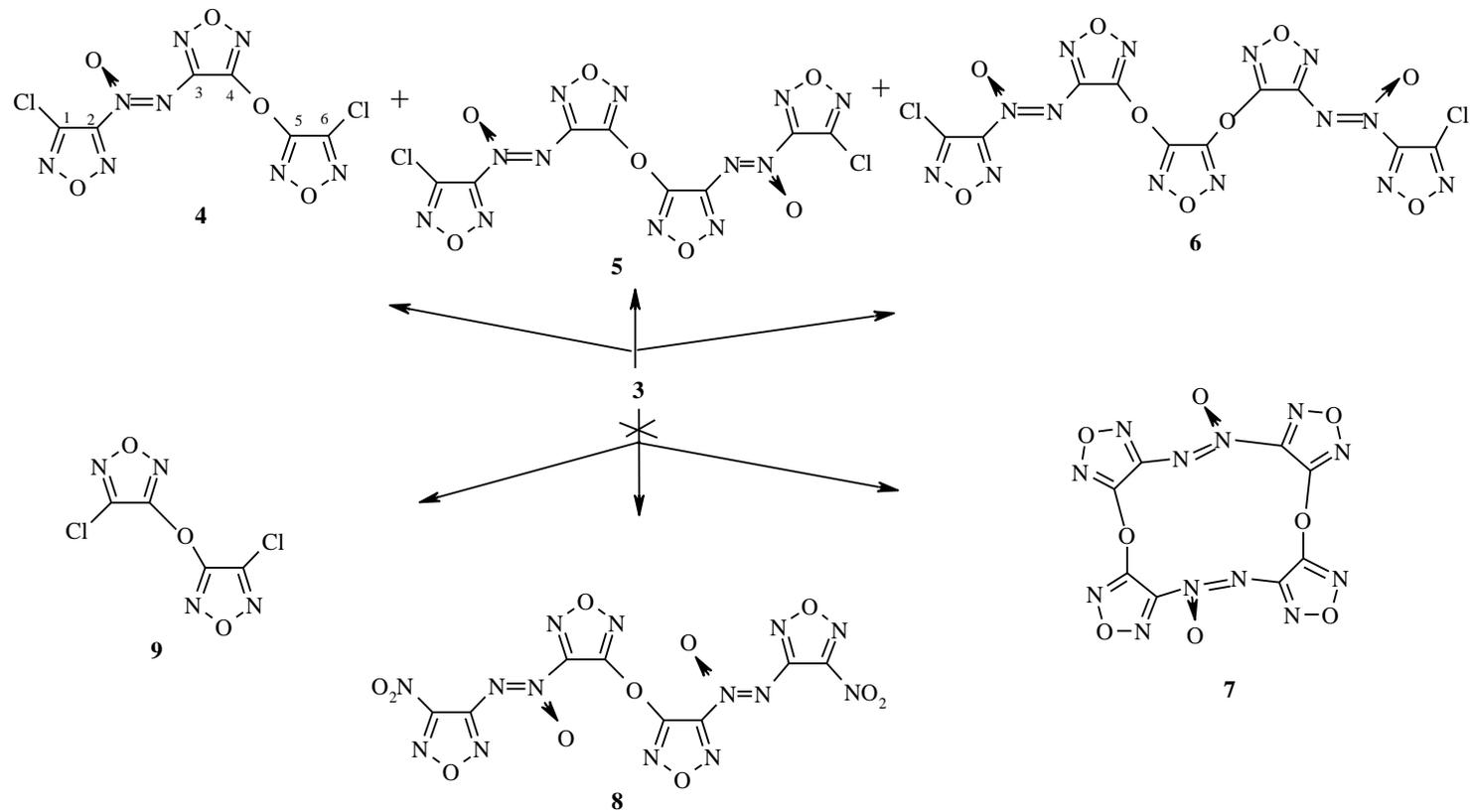


Таким образом, в соединение **2** относительная нуклеофугность нитрогруппы, ближайшей к N-оксидному фрагменту азоксигруппы, значительно выше, чем у отдаленной нитрогруппы. Это наблюдение побудило нас исследовать реакцию соединения, в котором нитрогруппа, ближайшая к N-оксидному фрагменту, заменена на менее подвижную уходящую группу. При этом для соединения с одинаковой реакционной способностью центров **A** и **C** можно было бы ожидать образования в результате реакции макроциклов, подобно тому, как в случае соединения **1** [5].

В настоящей статье приведены наши данные об исследовании реакционной способности 3-(4-хлорфуразанил-3-N(O)N-азокси)-4-нитрофуразана (**3**) [11]. Это соединение содержит при центре **A** менее активный хлор как потенциальную уходящую группу.

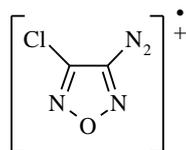
При кипячении соединения **3** в ацетонитриле в присутствии  $\text{NaNO}_2$  более 2 ч 65% исходного соединения осталось неизменным. Продукты выделялись хроматографически. Анализ спектров ЯМР  $^{14}\text{N}$  всех фракций ясно показал отсутствие любых других нитрофуразанов, кроме исходного **3**. При этом образовались три продукта, содержащие хлор. Два из них были идентифицированы как моноэфиры **4** и **5** (выходы 6 и 11% соответственно). Третьим продуктом (выход 7%) был диэфир **6** (схема 1). Отметим, что при этом не были обнаружены ни макроцикл **7**, образования которого можно было ожидать по аналогии с реакцией соединения **1** [5], ни линейный эфир **8** (ср. реакцию соединения **2** [10]). Мы искали также в реакционной смеси с помощью хромато-масс-спектрометрии 4,4'-дихлордифуразаниловый эфир (**9**), так как атака по центру **B** могла бы дать такой эфир по аналогии с реакцией соединения **2** [10], однако следов эфира **9** не было обнаружено.

Необходимо отметить, что такое не содержащее нитрогруппу соединение, как 4,4'-дихлоразоксифуразан [11], в аналогичных условиях не изменяется.



В отличие от соединения **2**, соединение **3** не реагирует с  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  или  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в кипящем ацетонитриле, исходное соединение возвращается с количественным выходом после 1 ч кипячения. Когда соединение **3** перемешивали с  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в ацетонитриле при  $81^\circ\text{C}$ , в результате ГЖХ и хромато-масс-спектрометрии реакционной массы обнаружили присутствие 34% исходного соединения **3**, 11% эфира **4** и 22% эфира **5**. Остальная же часть соединения **3** израсходовалась на образование смеси гидроксипроизводных (данные хромато-масс-спектрометрии), попытки препаративного разделения которых не увенчались успехом.

После хроматографического разделения и очистки структуры полученных соединений были доказаны спектральными методами и элементным анализом. Так, в масс-спектрах всех соединений имеются относительно интенсивные пики молекулярных ионов, имеющих вид триплетов, что характерно для соединений, содержащих два атома хлора [19]. Фрагментация обычно начинается с элиминирования атома кислорода азоксигруппы  $[\text{M}^+ - \text{O}]$ , с последующим выбросом молекулы  $\text{NO}$  от фуразанового цикла  $[\text{M}^+ - \text{O} - \text{NO}]$ . Оба атома хлора присутствуют в первичных осколочных ионах, что отчетливо подтверждается их мультиплетным видом (см. экспериментальную часть). Для спектров всех соединений характерно присутствие осколочного иона, имеющего вид дублета пиков с разницей в 2 массовые единицы  $m/z$  131 и 133, вероятно, следующего строения:

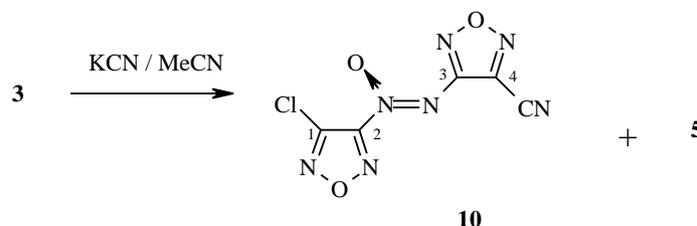


Полученные нами ранее данные ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{N}$  для изомерных азоксифуразанов [7] и хлорфуразанов [11] позволяют однозначно сделать отнесения в спектрах полученных соединений. Например, для соединения **4** наблюдается наличие шести сигналов; химические сдвиги атомов углерода, связанных с атомами хлора, проявляются в области 139–142 м. д. Сигнал атома углерода при азоксигруппе уширен взаимодействием  $^{13}\text{C}$ – $^{14}\text{N}$ . Спектр ЯМР  $^{14}\text{N}$  характеризуется единственным синглетом при  $-70.7$  м. д., подтверждающим присутствие азоксигруппы.

Ранее мы показали, что при реакции нитрофуразанов с различными слабыми основаниями, включая  $\text{KCN}$ , образуются только производные дифуразанилового эфира [4, 10]. В противоположность этому из соединения **3** в аналогичных условиях неожиданно было получено цианопроизводное (схема 2). Так, взаимодействие хлорида **3** с  $\text{KCN}$  в  $\text{CH}_3\text{CN}$  при  $20^\circ\text{C}$  приводит к смеси 3-(4-хлорфуразанил-3- $\text{N}(\text{O})\text{N}$ -азокси)-4-цианофуразана (**10**) и эфира **5** в соотношении 2:3. Продукты были легко разделены хроматографически. Выход соединения **10** составил 12%. Замена  $\text{KCN}$  на  $\text{NaCN}$  позволяет повысить выход до 23%. Максимальный же выход цианопроизводного **10** (61%) был достигнут при реакции соединения **3** с  $\text{KCN}$  в условиях межфазного катализа в системе жидкость–жидкость ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –вода) в присутствии хлорида бензилтриэтиламмония. Исходное

соединение полностью расходуется при комнатной температуре за 7 ч. Исследование показало, что при использовании системы жидкость–твердое тело ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--KCN}$ ) за это же время расходуется лишь 20% (ГЖХ контроль) исходного соединения **3**. При этом эфир **5** всегда образуется в качестве побочного продукта.

Схема 2



Как и во всех описанных выше случаях, реакция с цианид-ионом протекала исключительно по атому углерода, связанному с нитрогруппой (направление **C**); продуктов, образующихся замещением галогена, не обнаружено.

Структура цианопроизводного **10** была подтверждена совокупностью данных ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{N}$ , масс-спектропии и ИК спектра. Так, в ИК спектре присутствует малоинтенсивная полоса при  $2265\text{ см}^{-1}$  сопряженной нитрильной группы. Химический сдвиг ЯМР  $^{13}\text{C}$  при 105.7 м. д. типичен для цианогруппы при фуразановом цикле [3, 4, 7]. В спектре ЯМР  $^{14}\text{N}$  наблюдался единственный химический сдвиг при  $-68.2$  м. д., относящийся к атому N(O) азоксигруппы. В масс-спектре молекулярный ион, имеющий вид дублета пиков с разницей в 2 массовые единицы и отношением интенсивностей 3:1, идентифицирует наличие одного атома хлора в соединении [19].

Соединение **10**, как и все упомянутые выше галогенфуразаны, обладает высокой летучестью и легко сублимируется. Даже непродолжительная работа с этим соединением вызвала аллергические реакции у персонала.

Таким образом, замена в соединении **2** одной из нитрогрупп на атом хлора сопровождается значительным изменением реакционной способности; кардинально меняется региоселективность нуклеофильной атаки. Все исследованные реагенты замещают лишь нитрогруппу в соединении **3**, давая продукт, содержащий хлор. Тот факт, что в этом случае не образуются продукты замещения атома хлора, требует расширения и углубления работ по изучению реакционной способности различных галогенфуразанов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на столике Кофлера. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{N}$  на естественном содержании изотопов получены на спектрометре Bruker AM-300 (75 и 21 МГц соответственно). Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^{14}\text{N}$  приведены в шкале  $\delta$ , внешний стандарт нитрометан. Масс-спектры зарегистрированы на приборах Finnigan MAT INCOS-50 и Varian MAT CH-111 (ЭУ, 70 эВ). ИК спектры записаны на спектрометре

Specord IR-75 (для твердых веществ – таблетки КВг, для жидких – в тонком слое). Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществлялся методом ТСХ, элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –пентан, 1:1, на пластинках Silufol UV-254 (пятна светятся в УФ; визуализация пятен также может осуществляться опрыскиванием пластин 5% раствором дифениламина в гексане с последующим нагреванием или облучением УФ лампой, азоксифуразаны проявляются в виде темных пятен). Для препаративной хроматографии использовался  $\text{SiO}_2$  100/160 меш (Армения). ГЖХ-анализ осуществлялся на хроматографе Биохром-1 (пламенно-ионизационный детектор, капиллярная колонка, газ-носитель гелий). Исходное соединение **3** получено по описанной ранее методике [11].

**Реакция 3-(4-хлорфуразанил-3-N(O)N-азокси)-4-нитрофуразана (3) с  $\text{NaNO}_2$ .** К раствору 0.262 г (1 ммоль) соединения **3** в 5 мл абсолютного ацетонитрила добавляют в один прием 0.138 г (20 ммоль) нитрита натрия. Полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником ~2 ч (контроль по ТСХ). После охлаждения реакционную массу разбавляют водой и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 × 15 мл). Объединенные экстракты промывают водой, сушат  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают на роторном испарителе. Остаток хроматографируют на колонке, элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –пентан, 1:1.

**Первая фракция** – исходное соединение **3**, выход 65%, т. пл. 26–27 °С.

**Вторая фракция** – 4-(4-хлорфуразанил-3-N(O)N-азокси)-4-хлордифуразаниловый эфир (**4**), выход 6%, масло. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 338, 336, 334 (15) [ $\text{M}^+$ ], 320, 318 (5) [ $\text{M}^+-\text{O}$ ], 242, 241 (56), 240 (24), 239 (78), 229–227, 217–215, 133 (71), 131 (100). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 139.2 (C-1), 141.8 (C-6), 146.6 (C-3), 157.3, 158.7 (C-4, C-5), 158.9 (C-2). Спектр ЯМР  $^{14}\text{N}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $\Delta\nu_{1/2}$ , Гц): –70.7 (N→O,  $\Delta\nu_{1/2} = 60$ ). Найдено, %: C 21.42; Cl 21.07; N 33.50.  $\text{C}_6\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_5$  (335.02). Вычислено, %: C 21.51; Cl 21.16; N 33.45.

**Третья фракция** – 4,4'-бис(4-хлорфуразанил-3-N(O)N-азокси)дифуразаниловый эфир (**5**), выход 11%, т. пл. 99–101 °С. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 450, 448, 446 (7) [ $\text{M}^+$ ], 429 [ $\text{M}^+-\text{O}$ ] (3), 413 [ $\text{M}^+-2\text{O}$ ] (2), 329, 327 (7), 285–283, 256, 254 (9), 229 (26), 227 (39), 215 (15), 199 (11), 171 (38), 133 (69), 131 (100), 114 (21), 112 (37). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1580, 1510, 1470, 1305, 1245, 1110, 1010, 925, 860, 750. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 141.8 (C-1), 146.6 (C-3), 156.5 (C-2), 157.5 (C-4). Спектр ЯМР  $^{14}\text{N}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $\Delta\nu_{1/2}$ , Гц): –70.9 (N→O,  $\Delta\nu_{1/2} = 76$ ). Найдено, %: C 21.54; Cl 15.94; N 37.52.  $\text{C}_8\text{Cl}_2\text{N}_{12}\text{O}_7$  (447.07). Вычислено, %: C 21.49; Cl 15.86; N 37.60.

**Четвертая фракция** – 3,4-бис[4-(4-хлорфуразанил-3-N(O)N-азокси)фуразанил-3-окси]-фуразан (**6**), выход 7%, т. пл. 49–51 °С. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 530 (1) [ $\text{M}^+$ ], 513 (7) [ $\text{M}^+-\text{O}$ ], 433, 432 (10), 430 (14), 329, 327 (30), 268, 267 (22), 241, 227 (19), 198 (11), 133 (62), 131 (90), 83 (100). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1575, 1560, 1510, 1480, 1310, 1245, 1205, 1110, 1100, 980. Найдено, %: C 22.65; Cl 13.38; N 36.86.  $\text{C}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_{14}\text{O}_9$  (531.10). Вычислено, %: C 22.62; Cl 13.35; N 36.92.

**Реакции соединения 3 с карбонатами щелочных металлов** проводят аналогично, используя эквимольное соотношение реагентов.

**3-(4-Хлорфуразанил-3-N(O)N-азокси)-4-цианофуразан (10).** А. К раствору 2.62 г (10 ммоль) соединения **3** в 20 мл ацетонитрила добавляют 2.45 г (50 ммоль) NaCN и энергично перемешивают 1 ч при комнатной температуре, затем 7 ч при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения реакционную массу разбавляют десятикратным объемом хлористого метилена и промывают водой. Полученный раствор сушат  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с  $\text{SiO}_2$ , элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –пентан, 1 : 1.

**Первая фракция** – соединение **10**, выход 23%, т. пл. 41–42 °С. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 242, 240 [ $\text{M}^+$ ], 226, 224 [ $\text{M}^+-\text{O}$ ], 213, 211 [ $\text{M}^+-\text{NO}$ ], 155, 153, 135, 122, 98, 73, 68. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2265 (C≡N), 1570, 1545, 1490, 1430, 1305, 1245, 1175, 1110, 1020, 925, 870. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 105.7 (C≡N), 130.6 (C-4), 141.9 (C-1), 154.5 (C-3), 156.3 (C-2). Спектр ЯМР  $^{14}\text{N}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $\Delta\nu_{1/2}$ , Гц): –68.1 (N→O,  $\Delta\nu_{1/2} = 40$ ). Найдено, %: C 24.94; Cl 14.72; N 40.51.  $\text{C}_5\text{Cl}_1\text{N}_7\text{O}_3$  (241.55). Вычислено, %: C 24.86; Cl 14.68; N 40.59.

**Вторая фракция** – соединение **5**, выход 35%. Это соединение по своим характеристикам идентично описанному выше.

Б. При энергичном перемешивании к раствору 2.62 г (10 ммоль) соединения **3** в 30 мл хлористого метилена добавляют раствор 1.24 г (20 ммоль) KCN в 10 мл воды и 0.25 г

хлорида бензилтриэтиламмония. Полученную реакционную смесь энергично перемешивают при комнатной температуре 7 ч. Отделяют органический слой, промывают водой, сушат  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. По данным хроматографии остаток содержит 61% соединения **10** и 17% соединения **5**.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 98-03-33024а).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. B. W. Nash, R. A. Newberry, R. Pickles, W. K. Warburton, *J. Chem. Soc. (C)*, 2794 (1969).
2. P. Sauerberg, P. H. Olesen, S. Nielsen, S. Treppendahl, M. J. Sheardown, T. Honore, C. H. Mitch, J. S. Ward, A. J. Pike, F. P. Bymaster, B. D. Sawyer, H. E. Shannon, *J. Med. Chem.*, **35**, 2274 (1992).
3. A. B. Sheremetev, Yu. A. Strelenko, T. S. Novikova, L. I. Khmel'nitskii, *Tetrahedron*, **49**, 5905 (1993).
4. A. B. Sheremetev, O. V. Kharitonova, T. M. Melnikova, T. S. Novikova, V. S. Kuzmin, L. I. Khmel'nitskii, *Mendeleev Commun.*, 141 (1996).
5. A. B. Sheremetev, V. O. Kulagina, E. A. Ivanova, *J. Org. Chem.*, **61**, 1510 (1996).
6. A. B. Sheremetev, S. E. Semenov, V. S. Kuzmin, Yu. A. Strelenko, S. L. Ioffe, *Chem.-Eur. J.*, **4**, 1023 (1998).
7. A. B. Sheremetev, V. O. Kulagina, N. S. Aleksandrova, D. E. Dmitriev, Yu. A. Strelenko, V. P. Lebedev, Yu. N. Matyushin, *Propellants, Explos., Pyrotechn.*, **23**, 142 (1998).
8. A. B. Sheremetev, N. S. Aleksandrova, *Mendeleev Commun.*, 238 (1998).
9. А. Б. Шереметев, О. В. Харитоновна, Е. В. Манцева, В. О. Кулагина, Е. В. Шатунова, Н. С. Александрова, Т. М. Мельникова, Е. А. Иванова, Д. Е. Дмитриев, В. А. Эман, И. Л. Юдин, В. С. Кузьмин, Ю. А. Стреленко, Т. С. Новикова, О. В. Лебедев, Л. И. Хмельницкий, *ЖОрХ*, **10**, 1555 (1999).
10. A. B. Sheremetev, N. S. Aleksandrova, T. M. Melnikova, T. S. Novikova, Yu. A. Strelenko, D. E. Dmitriev, *Heteroatom Chem.*, **11**, 48 (2000).
11. A. B. Sheremetev, N. S. Aleksandrova, E. V. Mantseva, D. E. Dmitriev, *Mendeleev Commun.*, 67 (2000).
12. А. Б. Шереметев, *Рос. хим. журн. (ЖХО им. Д. И. Менделеева)*, **41**, № 2, 43 (1997) [*Mendeleev Chem. J.*, **41**, No 2, 62 (1997)].
13. A. B. Sheremetev, N. N. Makhova, W. Friedrichsen, *Adv. Heterocycl. Chem.*, Acad. Press, **78**, 65 (2000).
14. J. R. Beck, *Tetrahedron*, **34**, 2057 (1978).
15. М. В. Горелик, Л. С. Эфрос, *Основы химии и технологии ароматических соединений*, Химия, Москва, 1992, 302.
16. F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the Nitro Group*, Organic Nitro Chemistry Ser. VCH Publ., Weinheim, 1991, 460.
17. C. Paradisi, G. Scoggano, *Accounts Chem. Res.*, **32**, 958 (1999).
18. В. В. Плахтинский, В. А. Устинов, Г. С. Миронов, *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.*, **28**, 3 (1985).
19. Н. С. Вульфсон, В. Г. Заикин, А. И. Микая, *Масс-спектрометрия органических соединений*, Химия, Москва, 1986, 116.

*Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913  
e-mail: sab@sacr.ioc.ac.ru*

*Поступило в редакцию 17.01.2001*