Чаплыгин Даниил Александрович

«Конструирование азотсодержащих гетероциклических систем на основе реакции раскрытия фуроксанового и функционализации тетразольного цикла»

Шифр специальности 1.4.3

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института https://zioc.ru/

29 сентября 2022 года

Дата приема к защите

3 октября 2022 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК

https://vak.minobrnauki.gov.ru/

5 октября 2022 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи

Чаплыгин Даниил Александрович

КОНСТРУИРОВАНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ РАСКРЫТИЯ ФУРОКСАНОВОГО И ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ ТЕТРАЗОЛЬНОГО ЦИКЛА

1.4.3 - Органическая химия

ΑΒΤΟΡΕΦΕΡΑΤ

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук Работа выполнена в Лаборатории азотсодержащих соединений (№19) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Ферштат Леонид Леонидович

Доктор химических наук, заведующий лабораторией азотсодержащих соединений ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: Ощепков Максим Сергеевич

Доктор химических наук, заведующий кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева

Латышев Геннадий Владимирович

Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии Наук (ИНЭОС РАН)

Защита состоится «7» декабря 2022 г. в 12:30 часов на заседании диссертационного совета Д 24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте ИОХ РАН: http://zioc.ru/. Автореферат размещен на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: http://vak.minobrnauki.gov.ru/.

Автореферат разослан «	»	2022 г
------------------------	---	--------

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН

Ученый секретарь Диссертационного совета Д 24.1.092.01 Доктор химических наук

hazully

Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Синтез гетероциклических соединений, изучение их реакционной способности и определение практически полезных свойств занимает одно из лидирующих направлений в органической и медицинской химии. В ряду гетероциклических соединений особое внимание привлекают полиазотистые системы по причине крайне ценных свойств, находящих применение в целом ряде наукоемких отраслей, таких как медицина, материаловедение, и т.д.

Для получения новых гетероциклических структур, насыщенных гетероатомами, зачастую требуются многостадийные синтетические последовательности, часто протекающие неселективно и с низкими выходами. В частности, получение полностью замещенных изоксазолов, 1,2,5-оксадиазолов (фуразанов) и 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов (фуроксанов) осложняется малой доступностью исходных соединений, а в случае производных фуроксана — еще и возможностью образования смеси трудноразделимых изомеров по *N*-оксидной группе. В то же время, сами фуроксаны могут служить синтетическими предшественниками нитрилоксидов — высоко реакционноспособных 1,3-диполей, циклоприсоединение которых к различным диполярофилам часто используется в синтезе многих пятичленных гетероциклических соединений.

Среди пятичленных полиазотных гетероциклов огромное значение также имеют производные тетразола, которые еще с прошлого века рассматриваются в качестве перспективных высокоэнергетических материалов (ВЭМ) благодаря целому ряду практически полезных свойств, таких как высокое содержание азота, положительная энтальпия образования, а также сравнительно высокая термическая стабильность. Однако зачастую получение энергоемких тетразолов осложняется жесткостью условий проведения реакций и ограниченности синтетических подходов для введения дополнительных эксплозофорных фрагментов в структуры молекул. Таким образом, разработка методов направленной функционализации тетразолов и использования фуроксанов в качестве прекурсоров для других азотсодержащих гетероциклических систем является актуальной.

Цель работы. Целью настоящей диссертационной работы является разработка новых, простых и селективных методов конструирования фармакологически ориентированных пятичленных азот-кислородных гетероциклов на основе раскрытия монозамещенных фуроксанов, а также создание однореакторных методов направленной функционализации тетразолов для синтеза новых энергоемких структур.

В ходе исследования предполагалось решить следующие основные задачи:

- 1. Разработать однореакторный метод синтеза пятичленных азот-кислородных гетероциклических структур (дизамещенных фуроксанов и 5-амино-4-нитроизоксазолов) на основе каскадных трансформаций 4-монозамещенных фуроксанов.
- 2. Создать метод конструирования 3-гидроксиминоизоксазолов/-изоксазолинов на основе раскрытия 4-монозамещенных фуроксанов с последующим [3+2]- циклоприсоединением образующихся нитрилоксидов, а также изучить реакционную способность синтезируемых гетероциклических систем в азол-азольных перегруппировках.
- 3. Разработать методы конструирования новых полиазотных энергоемких структур тетразольного ряда: солей 5-(тринитрометил)тетразола и (2-винилтетразол-5-ил)фуроксанов.
- 4. Изучить NO-донорные свойства синтезированных производных фуроксана, а также определить ключевые физико-химические свойства полученных энергоемких структур на основе тетразола.

Научная новизна работы. В ходе выполнения работы разработаны новые подходы к селективным трансформациям 4-монозамещенных фуроксанов с различными заместителями. В частности, реализован однореакторный метод синтеза ранее неизвестных фармакологически ориентированных дизамещенных фуроксанов, представляющий собой каскад реакций раскрытия фуроксанового цикла, присоединения N- и S-нуклеофилов и in situ окисления сгенерированных N- и S-замещенных арилглиоксимов.

Предложен однореакторный метод конструирования функционально замещенных изоксазолов/изоксазолинов на основе тандема реакций раскрытия 4-монозамещенных фуроксанов с последующим [3+2]-циклоприсоединением образующихся нитрилоксидов к различным диполярофилам.

Изучена реакционная способность синтезированных 3-гидроксиминоизоксазолов/изоксазолинов вступать в основно-катализируемую азол-азольную перегруппировку с образованием функционально замещенных фуразанов. Предложенная методология также успешно реализована в однореакторном режиме.

Разработан метод конструирования высокоазотных солей 5- (тринитрометил)тетразола на основе однореакторной трансформации коммерчески доступного цианоацетамида с последующей реакцией метатезиса серебряной соли 5- (тринитрометил)тетразола.

Практическая значимость. Предложена универсальная синтетическая стратегия сборки фармакологически ориентированных функционально замещенных азот-

кислородсодержащих гетероциклических структур ряда изоксазола, фуразана и фуроксана на основе каскадных трансформаций 4-монозамещенных фуроксанов.

Изучены NO-донорные свойства синтезированных дизамещенных фуроксанов и показано влияние заместителя при C(3) атоме углерода фуроксанового цикла на количества выделяемого NO *in vitro*.

Определены ключевые физико-химические и специальные свойства впервые синтезированных в работе высокоазотных солей 5-(тринитрометил)тетразола и (2-винилтетразол-5-ил)фуроксанов, что позволяет рекомендовать эти соединения для дальнейшего исследования в качестве возможных компонентов энергоемких составов.

Положения, выносимые на защиту.

- 1. Разработка методов конструирования азот-кислородсодержащих гетероциклических систем на основе каскадных трансформаций 4-монозамещенных фуроксанов.
- 2. Разработка метода синтеза ранее неизвестных фармакологически ориентированных дизамещенных фуроксанов, обладающих NO-донорными свойствами.
- 3. Синтез энергоемких солей 5-(тринитрометил)тетразола, определение их ключевых физико-химических и специальных свойств.
- 4. Синтез (2-винилтетразол-5-ил)фуроксанов как функциональных предшественников в синтезе энергоемких материалов.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Международной конференции «Катализ и органический синтез» (ICCOS) (Moscow, Russia, 2019), VIII Молодежной конференции ИОХ РАН, (Москва, 2019), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений (КОSТ-2021), (Sochi, Russia, 2021), IX Молодежной конференции ИОХ РАН, (Москва, 2021), Всероссийской научной конференции «МАРКОВНИКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ: ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ОТ МАРКОВНИКОВА ДО НАШИХ ДНЕЙ» (Сочи, 2021), 6-й Северо-Кавказском симпозиуме по органической химии (NCOCS-2022) (Ставрополь, 2022). Диссертационное исследование было выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-33-90205) и Российского научного фонда (грант 19-73-20217).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 7 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными

спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, ¹⁴N, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам раскрытия фуроксанового цикла и функционализации производных тетразола с привлечением современных систем сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Clarivate Analytics), а также полные тексты статей, монографий и книг. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно проводил выделение и очистку конечных продуктов реакций. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физикохимических и спектральных методов анализа, а также обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. ЯМР-исследования синтезированных соединений проводились лично соискателем, а также сотрудниками Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов №30 ФГБУН ИОХ РАН Е. Д. Даевой и А. Н. Фахрутдиновым. Рентгеноструктурный анализ некоторых синтезированных соединений проводился в ФГБУН ИНЭОС РАН (к.х.н. И. В. Ананьев), а также в Отделе структурных исследований ФГБУН ИОХ РАН. Определение термической стабильности ряда синтезированных соединений дифференциально-сканирующей калориметрии методом чувствительности к механическим воздействиям проводилось коллективом лаборатории энергетических материалов Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова РАН. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Структура и объем работы. Представленная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, благодарностей, списка литературы. Материал диссертации изложен на 144 страницах машинописного текста, включает в себя 9 рисунков, 77 схем, 9 таблиц. Библиографический список включает в себя 109 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Гетероциклы изоксазольного ряда, включая сами изоксазолы, изоксазолины, 1,2,5-1,2,5-оксадиазол *N*-оксиды оксадиазолы (фуразаны) И (фуроксаны), являются перспективными объектами медицинской химии благодаря широкому спектру проявляемой ими фармакологической активности. Кроме того, молекулярная гибридизация структурного фрагмента 1,2,5-оксадиазола с различными другими фармакофорными группами приводит к улучшению фармакологического профиля целевых соединений. Однако известные методы синтеза гетероциклических структур такого рода зачастую основаны на многостадийном функционализированных ациклических предшественников, которых приводит к целевым гетероциклическим производным. Вместе с тем, селективные методы трансформации легкодоступных азот-кислородных гетероциклических систем для получения функционально замещенных 1,2,5-оксадиазолов практически не изучены. В связи с этим, одной из задач настоящего диссертационного исследования стала разработка общего подхода к синтезу широкого ряда фармакологически ориентированных гетероциклических систем на основе изоксазола, фуразана и фуроксана на основе трансформации легко доступных монозамещенных фуроксанов.

Другим направлением исследований, реализованным в данной работе, является направленный синтез энергоемких производных тетразола. Тетразольный гетероцикл относится к одним из наиболее востребованных структурных блоков для получения энергоемких материалов различного назначения. Соединения тетразольного ряда, обогащенные дополнительными эксплозофорными группами в своей структуре, зачастую обладают хорошей термической стабильностью, высокими энтальпиями образования и высокими плотностями. Поэтому получение новых высокоэнергетических структур на основе тетразола представляет определенный интерес в органическом материаловедении.

1 Синтез замещенных глиоксимов

В рамках реализации первого этапа диссертационного исследования нами была выбрана стратегия синтеза ациклических (глиоксимы) и гетероциклических азот-кислородных структур (изоксазолы, фуразаны, фуроксаны), для осуществления которой использовалась известная способность монозамещенных фуроксанов $\mathbf{1}$, не содержащих заместителя при C(3) атоме углерода цикла, раскрываться в мягких условиях до α -оксиминоацетонитрилоксидов $\mathbf{2}$, которые служат реакционноспособными интермедиатами в различных превращениях. Исходные фуроксаны могут быть получены при окислении $(N_2O_4; HNO_3; K_3Fe(CN)_6)$ легкодоступных диоксимов (схема $\mathbf{1}$).

Схема 1

В развитие исследований по изучению синтетического потенциала монозамещенных фуроксанов мы предположили, что α-оксиминоацетонитрилоксиды 2 могут служить удобными интермедиатами в синтезе S- и N-замещенных глиоксимов посредством нуклеофильного присоединения гетероатомных нуклеофилов по нитрилоксидной группе. Поиск оптимальных условий синтеза N- и S-замещенных арилглиоксимов показал, что наилучшие результаты каскадной трансформации фуроксана ${f 1a}$ для получения аминоглиоксимов достигаются при использовании одного эквивалента амина в среде дихлорметана, позволяющие получать производное За с практически количественным выходом. Найденные оптимальные условия трансформации монозамещенных фуроксанов были распространены на арилфуроксаны и некоторые амины и тиолы. В случае использования Ѕ-нуклеофилов потребовалось добавление дополнительного основания (DBU) в качестве катализатора. Вероятно, это связано с неспособностью выбранных нами S-нуклеофилов генерировать тиолят-анион в данных условиях. В результате нами была получена серия S- и N-замещенных глиоксимов 3-5 (схема 2), что открывает доступ к ранее неизвестным структурам, представляющим интерес в синтезе азотсодержащих гетероциклических систем.

Схема 2

2 Синтез дизамещенных фуроксанов на основе каскадных трансформаций 4-монозамещенных фуроксанов

Дальнейшим развитием нашей работы по изучению реакционной способности монозамещенных фуроксанов стала разработка новых методов построения различных гетероциклических систем. В частности, поскольку нами было показано, что на основе тандема реакций раскрытия фуроксанового цикла с последующим нуклеофильным присоединением возможно образование глиоксимов, то мы предположили, что дальнейшее in situ окисление этих глиоксимов позволит получить соответствующие дизамещенные фуроксаны в однореакторном режиме. Известно, что конфигурация глиоксимов, используемых при окислении до фуроксанов, оказывает большую роль на положение Nоксида. При использовании смеси глиоксимов, как правило, получается смесь двух фуроксановых изомеров, которые зачастую сложно разделить. Хотя нам не удалось однозначно определить конфигурацию синтезированных в предыдущем разделе глиоксимов, мы предполагаем, что нуклеофильное присоединение к in situ образующемуся нитрилоксиду 2 проходит стереоспецифично с образованием кинетического продукта амфи-глиоксима. Это вызвано стереоэлектронными причинами: результате электростатического взаимодействия атакующий нуклеофил и неподеленная электронная пара принимают анти-перипланарное расположение, что приводит к цис-расположению ОН-группы и нуклеофила.

Для разработки метода синтеза дизамещенных фуроксанов на основе каскадных трансформаций 4-монозамещенных фуроксанов, нами была проведена оптимизация условий реакции с использованием 4-фенилфуроксана **1a** и морфолина в качестве нуклеофила с варьированием различных окислителей в однореакторном исполнении (схема 3). Наилучшим оказалось использование двукратного избытка молекулярного брома в 20% HCl.

Схема 3

С применением данного подхода была получена серия аминофуроксанов **6-8** с высокими выходами (схема 4). Интересно, что проведение реакции с использованием *п*-толуидина позволило получить соответствующий аминофуроксан, содержащий бромированное ароматическое кольцо, с выходом 35%. Увеличение количества брома до 3

эквивалентов позволило получить целевые продукты **8а-с** с более высокими выходами (62-65%). Во всех случаях реакция протекала полностью региоселективно с образованием только одного фуроксанового изомера.

Схема 4

Для демонстрации масштабируемости разработанного метода был проведен синтез фуроксана **6a** с увеличенной загрузкой исходных реагентов (3 ммоля), что позволило получить целевой продукт **6a** практически без потерь в выходе (схема 5).

Схема 5

Для распространения разработанного каскадного подхода на синтез тиофуроксанов посредством *in situ* окисления полученных ранее серосодержащих глиоксимов реакцию проводили в CH_2Cl_2 с использованием каталитических количеств DBU. Однако использование брома в соляной кислоте оказалось неэффективным в данном случае: целевые продукты были зафиксированы лишь в следовых количествах. Замена окислителя

на N_2O_4 позволила получить ряд тиозамещенных фуроксанов **9a-d**, **10a-d**, при этом образования региоизомерных 4-тиофуроксанов не наблюдалось (схема 6).

Схема 6

3 Определение NO-донорной способности синтезированных дизамещенных фуроксанов

За открытие сигнальной молекулы в цикле регуляции сердечно-сосудистой системы NO была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине в 1998 году, что послужило толчком к лавинообразному развитию химии NO-доноров. Не удивительно, что в последние десятилетие к ряду гетероциклических систем, включающих в себя азоткислородные циклы, уделяется существенное внимание. Одним из классов гетероциклических структур, обладающих NO-донорной активностью, являются 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны).

Поэтому для синтезированных фуроксанов **6-10** нами были исследованы NO-донорная способности. В качестве образца сравнения был выбран хорошо известный NO-донор фуроксанового строения CAS 1609. Основной метода для определения NO--донорной способности фуроксанов является тиол-зависимое раскрытие гетероцикла, в среде фосфатного буфера с pH среды 7.4 в присутствии наиболее часто используемого тиола – L-цистеина. Выделяемый NO, который кислородом воздуха окисляется в нитрит ион, определялся методом Грисса. В результате 3-морфолинфуроксаны **6a-d** показали низкий

уровень выделения NO (0.3-1.3%). Фуроксаны 8a-c содержащие 2-бром-4метилфиниламиновую группу показали достаточно хороший уровень донирования NO (10.7-12.8%) на уровне CAS 1609 (16.1%). Фенилтио **9a-d** и бензилтиофуроксаны **10a-d** показали умеренный уровень высвобождения NO (2.0-4.2%). (рисунок 1) На основе данных предположить результатов возможно фармакологический потенциал некоторых синтезированных гетероциклов в качестве NO-донорных препаратов.

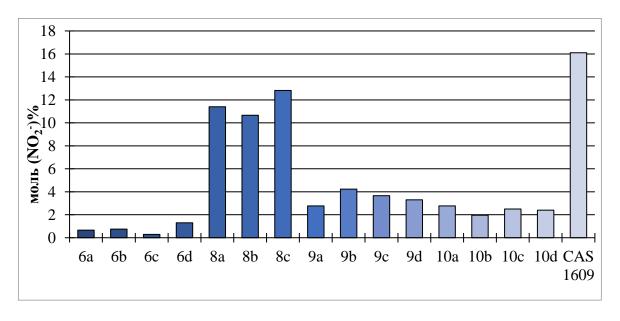


Рисунок 1. Гистограмма NO-донорной способности полученных соединений.

В результате нами на основе развития реакции каскадной трансформации 4-монозамещенных фуроксанов, включающей получение соответствующих *N*- и *S*- замещенных арилглиоксимов, были получены *N*- и *S*- 3 замещенные фуроксаны путем *оперот* окисления диоксимов. Целевые гетероциклы образуются с высокими выходами и региоселективно, что открывает синтетические пути для синтеза ранее недоступных фуроксанов. Также была определена NO-донорная способность полученных гетероциклов. У ряда соединений **8а-с** результаты близки к веществу сравнения CAS 1609. Что представляет определенный интерес для дальнейших фармакологических исследований.

4 Синтез 5-амино-4-нитрозо(нитро)-3-замещенных изоксазолов на основе каскадных трансформаций 4-монозамещенных фуроксанов

Интересно отметить особенность введения в каскадную трансформацию монозамещенных фуроксанов цианид-аниона в качестве нуклеофила. Изначально мы предполагали, что данный подход позволит генерировать в условиях реакции фенилцианоглиоксим 11а, окисление которого приведет к соответствующиму 3-циано-4-фенилфуроксану 12а. Однако независимо от варьирования условий единственным

продуктом, получаемым при проведении реакции стал 5-амино-4-нитрозо-3-фенилизоксазол **13a** (схема 7).

Схема 7

В найденных условиях в реакцию с КСN были введены другие монозамещенные фуроксаны **1b-d**, что привело к получению серии нитрозоизоксазолов **13b-d**, которые можно выделить при аккуратном подкислении реакционной смеси до рН=5. Нитрозоизоксазолы представляют собой соединения голубовато-синего цвета, что косвенно указывает на присутствие нитрозогруппы в их структуре, однако, к сожалению, они оказались достаточно лабильными соединениями, что не позволило охарактеризовать их методами ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР. Поэтому нами было проведено *in situ* окисление образующихся нитрозоизоксазолов **13a-d** хлороформенным раствором *m*СРВА с образованием соответствующих 4-нитроизоксазолов **14a-d** (схема 8). Полученные соединения **14a-d** были охарактеризованы совокупностью методов ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР на ядрах ¹Н и ¹³С, а также масс-спектрометрией высокого разрешения и элементным анализом.

Схема 8

Возможный механизм каскадной трансформации монозамещеных фуроксанов 1 в нитроизоксазолы 13 представлен на схеме 9. Ввиду сильного электроноакцепторного эффекта фуроксанового кольца, связь С-Н в гетероциклах 1 подвержена разрыву с последующим нуклеофил-индуцированным раскрытие цикла, приводящее к α -гидроксиминонитрилоксидам 2, которые при взаимодействии с цианид-анионом образуют цианоглиоксим. В основной среде неподеленная электронная пара нуклеофильно атакует электрондефицитный атом углерода цианогруппы. Далее в процессе циклизации получается пятичленный гетероцикл, содержащий оксимную и иминовую группу. В литературе описаны примеры циклизации β -гидроксиминонитрилов в соответствующие замещенные изоксазолы, но в существенно более жестких условиях.

Схема 9

$$\begin{array}{c}
R \\
N \\
O \\
N$$

5 Получение азот-кислородных гетероциклических систем на основе взаимодействия α-оксиминоацетонитрилоксидов с диполярофилами

Логичным развитием изучения реакционной способности α-оксиминоацетонитрилоксидов, генерированных путем раскрытия монозамещенных фуроксанов, стало исследование возможности их вовлечения в реакцию [3+2]-циклоприсоединения к различным диполярофилам для конструирования различных гетероциклических систем.

Для оптимизации условий тандемного процесса раскрытия фуроксанового цикла с последующим циклоприсоединением образующегося нитрилоксида 4-фенилфуроксан **1a** и акриламид были выбраны в качестве модельных субстратов. В ходе оптимизации варьировались соотношения реагентов и состав растворителя. Оптимальными условиями для данной реакции стало использование в качестве растворителя смеси этанол-вода в соотношении 1:1 и двукратный избыток диполярофила (схема 10).

Схема 10

В найденных оптимизированных условиях был получен ряд гетероциклических соединений. В случае использования диполярофилов, содержащих двойную связь, были получены изоксазолины **15a-l.** При введении в реакцию диметилфумарата была получена смесь диастереомеров в соотношении 5:1 и 8:1 для **15f** и **15l**, соответственно. Соотношение было определено на основании метода ¹H ЯМР спектроскопии. Возможной причиной этого является частичная эпимеризация. В случае введения в реакцию диполярофилов с алкиновым фрагментом была получена серия изоксазолов **16a-f** с хорошими выходами стерео- и региоселективно (схема 11).

Схема 11

Данные РСА для соединений **15c** и **15f** подтверждают *Z*-конфигурацию оксимной группы по отношению гетероциклу, что позволяет предположить возможность проведения реакции перегруппировки Боултона-Катрицкого. Также, основываясь на более ранних литературных данных, можно предположить, что конфигурация оксимной группы, расположенной в α-положении относительно гетероцикла, напрямую влияет на возможность протекания реакции.

Поэтому нас заинтересовала возможность проведения реакции перегруппировки полученных оксимов. В литературе описано некоторое количество примеров, когда перегруппировке подвергаются производные азолов, содержащие оксимную группу в α-положении к электронодефицитному атому азота гетероцикла, однако упоминания перегруппировки с соответствующими производными изоксазолинов крайне редки. В качестве модельной реакции была выбрана перегруппировка оксима [5-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-(Z)-фенилметанона 15c в соответствующий фуразан 17c. Была проведена оптимизация условий реакции. Термическая перегруппировка при кипячении в не протекала, и фуразан 17c был получен только при использовании в качестве основания КОН в спиртовых средах (схема 12). Интересно, что выходы в случае использования свободных спиртов и их водных смесей идентичны, что позволяет предположить возможность проведения реакции каскадной трансформации монозамещенных фуроксанов в фуразаны в однореакторном режиме.

15c

В найденных условиях в реакцию с другими диполярофилами в *one-pot* исполнении были введены производные 4-арилфуроксанов, что привело к получению ряда фуразанов с высокими выходами (схема 13). Попытки провести перегруппировку с участием диметилфумарата и *N*-фенилмалеимида не увенчались успехом. При анализе как реакционной смеси, так и продуктов реакции методами тонкослойной хроматографии и спектроскопии ЯМР ¹Н было установлено, что после добавления основания образуется большое число неидентифицированных соединений. Вероятно, это вызвано нестабильностью образующихся продуктов, обладающих высокой СН-кислотностью, связанной с электроноакцепторным фуразановым гетероциклом, что приводит к анионной олигомеризации.

Схема 13

Чтобы продемонстрировать масштабируемость разработанного метода, мы провели трансформацию 4-фенилфуроксана **1a** в 1-фенил-2-(4-фенилфуразан-3-ил)этанол **16d** граммовом масштабе (схема 14).

После получения производных 17, оптимизированная методика была перенесена и на диполярофилы алкинового строения. Каскадная реакция 4-арилфуроксанов 1а,b с ацетиленами также позволила получить целевые соединения с хорошими выходами. Интересно отметить, что реакция с участием метилпропиолата приводит к получению енолов 18а,b, в то время как при использовании фенилацетилена были получены только кетоны. Объяснить подобное различие в получаемых продуктах можно сильным электроноакцепторным эффектом сложноэфирной группы. По данным ¹Н ЯМР спектров полученные гетероциклические соединения образуют единственный изомер, что позволяет предположить региоселективность процесса. Аналогично соединениям 18, проведение реакции с участием диэтилацетилендикарбоксилата привело к продуктам енольного строения, но представляющих собой смесь *цис-* и *транс-*изомеров в соотношении 1:2.

Возможный механизм изомеризации, протекающий через кето-форму 19, изображен на схеме ниже (схема 15).

Схема 15

Таким образом, нами был разработан эффективный метод синтеза ранее труднодоступных изоксазолов и изоксазолинов, содержащих в α-положении оксимную группу, на основе тандемной трансформации 4-арилфуроксанов, включающей раскрытие фуроксанового цикла до α-оксиминоацетонитрилоксидов с последующим присоединением диполярофилов. Также на основе полученных гетероциклов были получены замещенные фуразаны посредством индуцированной основаниями внутримолекулярной перегруппировки. Целевые соединения образуются в мягких условиях с высокими выходами, что открывает доступ к ранее неизвестным структурам, представляющим интерес в качестве предшественников для фармакологически активных соединений. Разработанный нами подход успешно реализован на широком спектре диполярофилов. Дополнительным достоинством разработанного метода является возможность проведения всей цепочки трансформации фуроксанового цикла в one-pot исполнении и в масштабируемом варианте.

6 Синтез энергоемких солей 5-(тринитрометил)-1Н тетразола

Тетразолы на протяжении многих лет привлекают внимание исследователей со всего мира как «зеленая» альтернатива для построения высокоэнергетических материалов (ВЭМ). Существует множество направлений развития данной темы, включающих в себя синтез высокоэнергетических солей и получение гибридных систем, содержащих несколько гетероциклов. Поэтому в рамках второго этапа исследований данной диссертационной работы нами была сформулирована задача изучения способов конструирования новых полиазотных энергоемких структур тетразольного ряда: солей 5-(тринитрометил)тетразола и (2-винилтетразол-5-ил)фуроксанов.

Прямая нейтрализация 5-(тринитрометил)тетразола некоторыми азотсодержащими основаниями приводит к восстановлению тринитрометильного фрагмента с образованием производных (динитрометил)тетразола. Поэтому мы использовали путь метатезиса для получения целевых высокоэнергетических солей. состояший ИЗ аниона 5-(тринитрометил)тетразолата и различных полиазотистых катионов. Серебряная соль тринитрометилтетразола была выбрана в качестве ключевого синтона для подготовки целевых энергетических соединений. Попытки синтезировать 5-(тринитрометил)-1*H*тетразол путем деструктивного нитрования тетразолилуксусной кислоты не увенчались успехом (схема 16): независимо от варьирования условий нитрования во всех случаях целевой продукт было невозможно выделить в чистом виде.

Схема 16

Поэтому в качестве альтернативного метода получения целевого соединения был выбран другой подход, основанный на трансформациях коммерчески доступного цианоацетамида 22. Этот подход был описан ранее, однако мы усовершенствовали экспериментальную процедуру, исключив необходимость выделения опасных и/или нестабильных промежуточных соединений. В частности, деструктивное нитрование цианоацетамида дает тринитроацетонитрил 23, который далее при добавлении NaN₃ в АсОН приводит к образованию 5-(тринитрометил)тетразола 21 (схема 17). Отметим, что соединение 21 является сильной NH-кислотой, поэтому для удобства работы оно было *in situ* трансформировано в целевую серебряную соль 24.

Схема 17

Последующий метатезис катиона серебра в соли **24** на различные катионы, богатые азотом, позволил получить серию безметалльных энергетических солей **25a-f** с высокими выходами (схема 18). Использование высокоазотных оснований в виде гидрохлоридов подавляло их основные свойства и позволяло избежать возможного восстановления тринитрометильной группы до динитрометильного аниона.

Схема 18

Однако наши усилия по получению солей 5-(тринитрометил)-1*H*-тетразола, содержащих катионы с гидразиновыми группами, при использовании этого метода не увенчались успехом. Так, после выделения соли 5-(тринитрометил)-1*H*-тетразола и аминогуанидина желтый порошок в течении 1 часа превращается в желто-коричневую смолу. Подобное происходило и при попытке получения семикарбазидной соли. Причиной подобного можно назвать присутствие в одной молекуле групп с восстановительным и окислительным потенциалом.

Для всех целевых соединений были определены ключевые физико-химические характеристики: термическая стабильность, плотность, энтальпия образования, параметры детонации, а также чувствительность к трению и удару, результаты приведены в таблице 1. Соединения **25а-f** содержат значительные количества азота (>47%), что существенно

превышает аналогичное значение для известного взрывчатого вещества тетранитрата пентаэритрита (РЕТN) (17.7%). Общее содержание азота и кислорода в солях 25а-f также превышает соответствующие значения для РЕТN. Кислородный баланс солей 25с,d,f (при сторании до СО) ниже нуля; у других же за исключением 25b, у которой он равен нулю, выше. В то же время, соединения 25а-f имеют высокие рассчитанные положительные энтальпии образования: в пределах 118-726 кДж/моль. Измеренные газовым пикнометром плотности синтезированных солей лежат в пределах 1.65-1.84 г/см³. Используя значения плотностей и энтальпий образования соединений, были рассчитаны их детонационные параметры. Для этого использовались уравнения, предложенные Пепекиным и Лебедевым. Все исследованные соли обладают высокими значениями скорости детонации (D) и давления Чепмена-Жуге (P), достигая, а в некоторых случаях (25а,b,e) превышая соответствующие величины для РЕТN. Термостабильность солей 24,25а-f достаточно умеренная и колеблется в интервале 112-136 °C. Чувствительности к трению солей находятся в интервале 5-50 H, что позволяет классифицировать их как соединения, приближенные по ряду характеристик к инициирующим взрывчатым веществам.

Таблица 1. Физико-химические и специальные характеристики солей 23, 25а-f.

Соедин	$T_{\text{H.p.}}^{[a]}$	$\mathrm{P}^{[\delta]}$	N ^[6] %	[N+O] ^[2]	$\Omega_{ m CO}^{[\partial]}$	$\Delta \mathrm{H^o}_{\mathrm{f}}{}^{[e]}$	$D^{[\mathcal{H}]}$	$P_{[3]}$	$IS^{[u]}$	$FS^{[\kappa]}$
ение	${}^{0}C$	Γ/cm^3	IN ¹ 1%	%	%	кДж/моль	км/с	ГПа	Дж	Н
24	122	-	30.1	59.7	+14.8	-	-	-	~0.5	<5
25a	126	1.77	47.5	88.1	+13.6	118	9.1	36.2	-	6
25b	114	1.85	58.8	84.9	0	140	9.0	36.9	1.1	25
25c	136	1.73	56.3	82.0	-10.7	683	8.5	31.6	1.8	40
25d	118	1.65	54.7	81.6	-8.9	726	8.2	28.5	-	50
25e	112	1.82	55.3	86.8	+5.3	552	9.2	37.8	-	7
25f	124	1.69	52.8	83.0	-5	347	8.3	29.8	-	50
PETN	181	1.78	17.7	78.5	+15.2	-561	8.4	31.9	3.3	70
$Pb(N_3)_2$	315	4.80	28.9	28.9	-11.0	450	5.9	33.4	~1	<5

 $^{[a]}$ Температура начала разложения (ДСК, 5 К/мин). $^{[b]}$ Плотность измерена методом газовой пикнометрии (298 K). $^{[a]}$ Содержание азота. $^{[c]}$ Суммарное содержание азота и кислорода. $^{[b]}$ Кислородный баланс (при сгорании до СО) для $^{[a]}$ Нь $^{[b]}$ Ос $^{[a]}$ Онтальпия образования. $^{[c]}$ Скорость детонации. $^{[a]}$ Давление детонации. $^{[a]}$ Чувствительность к удару. $^{[\kappa]}$ Чувствительность к трению.

7 Синтез энергоемких (винилтетразолил)фуроксанов

Кроме солеподобных ВЭМ тетразольного строения, в литературе описано большое количество линейно связанных гетероциклических систем, включающих в себя тетразол. Поэтому завершающим этапом работы стали попытки синтезировать этиленбис(тетразолилфуроксан) на основе алкилирования тетразолилфуроксанов или их аммониевых солей 1,2-дибромэтаном. В качестве модельной реакции для оптимизации

условий реакции было выбрано алкилирование 4-амино-3-(тетразол-1-ил)фуроксана **26а** или соответствующей аммониевой соли **27а**. К сожалению, попытки получить этиленбистетразолы не увенчались успехом. Основным продуктом реакции стал винилированный тетразол **28а**. По-видимому, в условиях реакции продукт моноалкилирования крайне быстро претерпевает элиминирование молекулы НВг, приводя к более термодинамически стабильному винилтетразолу **28а**. Анализ реакционных смесей методом спектроскопии ЯМР ¹Н и масс-спектрометрии высокого разрешения показал, что даже при использовании 1 эквивалента 1,2-дибромэтана или бромхлорэтана продукт алкилирования **29а** был обнаружен только в следовых количествах (схема 19).

Схема 19

При изучении строения полученного соединения использование спектроскопии ЯМР на ядрах ¹Н и ¹³С является не до конца информативным способом для однозначного доказательства строения полученных веществ. Поэтому была дополнительно проведена серия двумерных ЯМР-экспериментов. Спектр {¹H-¹⁵N}НМВС подтверждает положение заместителя при N2 атоме азота тетразольного цикла. Так, в спектре присутствуют корреляции между пиком -80.5 м.д., относящимся к атому тетразола N2 и сигналами протонов винильной группы, Интересно отметить, что в спектре помимо корреляции сигналов протонов аминогруппы с соответствующим сигналом атома азота, присутствует корреляция между протоном винильной группы и азотом аминогруппы (рис. 2).

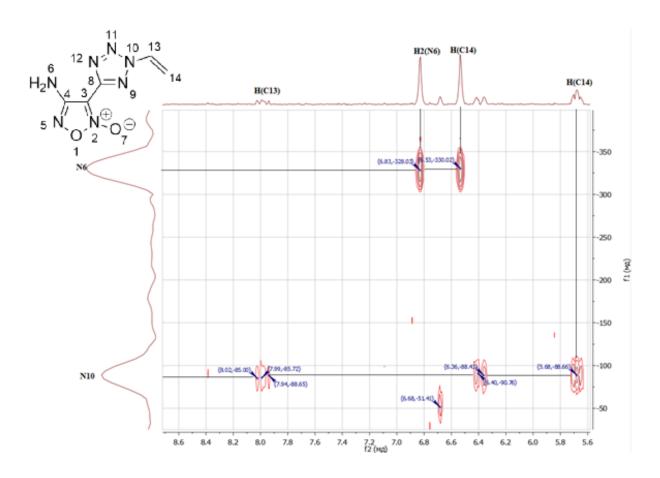


Рисунок 2. Спектр ${}^{1}H^{-15}N$ } HMBC соединения **28**a.

В научной литературе и патентных заявках винилтетразолы исследовались в качестве прекурсоров для высокоэнергетичеких полимеров. Поэтому нами было решено синтезировать ряд «гибридных» винилированных тетразолов, содержащих фуроксановый цикл с дополнительными эксплозофорными группами. На основе оптимизированной нами методики был получен ряд винилированных тетразолов. В случае соединения 26d в качестве растворителя использовался ДМСО по причине низкой растворимости исходного тетразола в ТГФ. Интересно отметить, что несмотря на то, что в процессе алкилирования тетразолов образуется смесь винилтетразолов, нам удалось без применения колоночной хроматографии за счет разницы растворимостей обоих региоизомеров в холодном этаноле селективно выделить один изомер. Структуры соединений 28a и 28c были дополнительно подтверждены методом рентгеноструктурного анализа (схема 20).

Схема 20

Также для всех целевых соединений 28а-d были определены ключевые физикохимические характеристики: термическая стабильность, плотность, энтальпия образования, параметры детонации, а также чувствительность к трению и удару, результаты приведены в таблице 2. Соединения 28а-d содержат значительные количества азота (>50%). Общее содержание азота и кислорода в винилах 28а-d колеблется в интервале (57-61%), однако их кислородный баланс (при сгорании до СО) ниже нуля. Измеренные газовым пикнометром плотности синтезированных винилтетразолов лежат в пределах 1.38-1.64 г/см³. В то же время, соединения 28с, имеют высокие энтальпии образования – в пределах 808-818 кДж/моль, остальные продукты имеют в два раза меньшую. Термостабильность структур **28а-d** умеренная и колеблется в интервале 123-177 °C. Чувствительности к физическим воздействиям у винилтетразолов различна: так у соединений, содержащих фуроксановый гетероцикл 28а,с, и чувствительность к трению и удару ниже, чем у 5-амино-2винилтетразола 28b. Если сравнивать чувствительности к трению и удару среди соединений **28а,с,d,** то она наибольшая у азидного производного **28d.** Несколько лучше характеристики у дивинилтетразола 28с, и наконец самая низкая чувствительность в данном ряду у 4-амино-3-(2-винил-2*H*-тетразол-5-ил)фуроксана **28**а.

Таблица 2. Физико-химические и специальные характеристики солей 28а-d

Соедин	T _{H.p} [a] OC	ρ ^[δ] Γ/cm ³	N ^[6]	[N+O] ^[2] %	$\Omega_{ ext{CO}}^{[\partial]}$ %	ΔH° _f ^[e] кДж/м оль	D ^{[ж}] км/с	Р ^[3] ГПа	IS ^[u] Дж	FS ^[κ] Η
28a	146	1.56	50	67	-32.82	468	7.2	24	3.5±0.4	≈360
28b	177	1.38	63	71	-57.66	377	6.7	18	>100	250±80
28c	123	1.54	51	63	-35.03	818	7.0	24	1.4±1.2	93±20
28d	146	1.63	57	57	-21.72	808	7.8	28	0.8 ± 0.4	60±25

 $^{[a]}$ Температура начала разложения (ДСК, 5 К/мин). $^{[\delta]}$ Плотность измерена методом газовой пикнометрии (298 К). $^{[a]}$ Содержание азота. $^{[\epsilon]}$ Суммарное содержание азота и кислорода. $^{[\delta]}$ Кислородный баланс (при сгорании до СО) для $^{[a]}$ Нь $^{[a]}$ Ос $^{[a]}$ Ос $^{[a]}$ Энтальпия образования. $^{[\infty]}$ Скорость детонации. $^{[3]}$ Давление детонации. $^{[a]}$ Чувствительность к удару. $^{[\kappa]}$ Чувствительность к трению. детонации. $^{[3]}$ Давление детонации. $^{[a]}$ Чувствительность к трению.

выводы

- 1. Разработаны новые методы получения пятичленных функционально замещенных азот-кислородсодержащих гетероциклических систем ряда изоксазола, фуразана и фуроксана на основе каскадных трансформаций 4-монозамещенных фуроксанов, включающих стадию образования α-оксиминоацетонитрилоксидов.
- 2. Показано, что генерируемые посредством раскрытия 4-монозамещенных фуроксанов α-оксиминоацетонитрилоксиды могут присоединять различные нуклеофилы с последующим окислением образующихся глиоксимов в дизамещенные фуроксаны (в случае *N* и *S*-нуклеофилов), либо рециклизацией в производные изоксазола (в случае цианид-аниона).
- 3. Разработан однореакторный метод конструирования функционально замещенных изоксазолов/изоксазолинов на основе тандема реакций раскрытия 4-монозамещенных фуроксанов с последующим [3+2]-циклоприсоединением образующихся нитрилоксидов к различным диполярофилам, а также обнаружена способность синтезированных 3-гидроксиминоизоксазолов/-изоксазолинов вступать в основно-катализируемую азолазольную перегруппировку с образованием функционально замещенных фуразанов.
- 4. Разработан метод конструирования высокоазотных солей 5- (тринитрометил)тетразола на основе однореакторной трансформации коммерчески доступного цианоацетамида с последующей реакцией метатезиса серебряной соли 5- (тринитрометил)тетразола.

5. Предложен удобный метод синтеза (2-винилтетразол-5-ил)фуроксанов, обладающих умеренной термической стабильностью и представляющих интерес в качестве энергоемких мономеров.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях.

Статьи в рецензируемых журналах:

- Chaplygin D.A., Ananyev I.V., Fershtat L.L., Makhova N.N. Divergent Synthesis of Five-Membered Nitrogen Heterocycles via Cascade Reactions of 4-Arylfuroxans // Synthesis. -2020. - V. 18. - P. 2667-2678.
- Chaplygin D.A., Larin A.A., Muravyev N.V., Meerov D.B., Kosareva E.K., Kiselev V.G., Pivkina A.N., Ananyev I.V. and Fershtat L.L. Nitrogen-rich metal-free salts: a new look at the 5-(trinitromethyl)tetrazolate anion as an energetic moiety // Dalton Trans. -2021. - V. 50. - P. 13778-13785.
- 3. <u>Chaplygin D.A.</u>, Gorbunov Y.K., Fershtat L.L. Ring Distortion Diversity-Oriented Approach to Fully Substituted Furoxans and Isoxazoles // Asian J. Org. Chem. **2021**. V. 10. P. 2644-2653.
- 4. <u>Чаплыгин Д. А.</u>, Ларин А. А., Ферштат Л. Л. Синтез N- и S-замещенных арилглиоксимов на основе трансформаций 4-арилфуроксанов // Изв. АН. Сер. хим. **2022**. № 8. С. 1745-1749.

Тезисы докладов на конференциях:

- 1. <u>Чаплыгин Д. А.,</u> Ферштат Л. Л., Махова Н. Н. Конструирование азотсодержащих гетероциклических систем на основе раскрытия фуроксанового цикла // VII Молодёжная конференция ИОХ РАН Москва, 22-23 мая, **2019**. С. 45.
- Chaplygin D. A., Fershtat L. L., Makhova N. N. Assembly of nitrogen heterocycles through a furoxan ring cleavage // International Conference «Catalysis and Organic Synthesis» (ICCOS-2019) – Moscow, Russia, September 15-20, 2019. – P. 102
- 3. <u>Чаплыгин Д. А.,</u> Ларин А. А., Ферштат Л. Л. Синтез высокоэнергетических полиазотных солей 5-(тринитрометил)тетразола // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней», Сочи, Россия, 8-11 октября **2021**. С. 89.
- 4. <u>Чаплыгин Д. А.,</u> Ферштат Л. Л. Новый однореакторный метод синтеза дизамещенных фуроксанов // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (КОST-2021), Сочи, Россия, 12-16 октября, **2021**. С. 304.
- 5. <u>Чаплыгин Д. А.,</u> Ферштат Л. Л. Монозамещенные фуроксаны в синтезе функционально замещённых гетероциклических систем // IX молодёжная конференция ИОХ РАН Москва, Россия, 11-12 ноября, **2021**. С. 44.

6. <u>Chaplygin D. A.</u>, Fershtat L. L. Synthesis of five-membered nitrogen heterocycles via transformations of monosubstituted furoxans // VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium 2022 – Stavropol, Russia, 18-22 April, **2022**. - P. 72.