

Ю. Ю. Моржерин, М. Ю. Колобов, В. С. Мокрушин,
М. Брауэр^а, Э. Эндерс^а, В. А. Бакулев

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ДИАЗО- И ЦИАНОГРУППЫ

6*. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИКЛИЗАЦИИ 2-ЦИАНО-2-ДИАЗОАЦЕТАМИДОВ В 5-ГИДРОКСИ-1,2,3-ТРИАЗОЛ-4-КАРБОНИТРИЛЫ

Взаимодействием 2-амино-2-цианоацетамидов с нитритом натрия в соляной кислоте синтезирован ряд *N*-алкил- и *N*-арил-2-диазо-2-цианоацетамидов. Проведены кинетические и теоретические исследования методом ВЗЛР/6-31 + G* механизма их гетероэлектроциклизации в 5-гидрокси-1,2,3-триазолы. На основании определенных энергии активации процесса циклизации, параметров реакции ρ и кинетических изотопных эффектов сделан вывод о различии механизмов циклизации *N*-алкил- и *N*-арилпроизводных 2-диазо-2-цианоацетамида; циклизация *N*-алкилпроизводных осуществляется по монороторному механизму, *N*-арилпроизводных — по механизму, где одной из стадий является гетероэлектроциклизация 2-диазоацетимидатов.

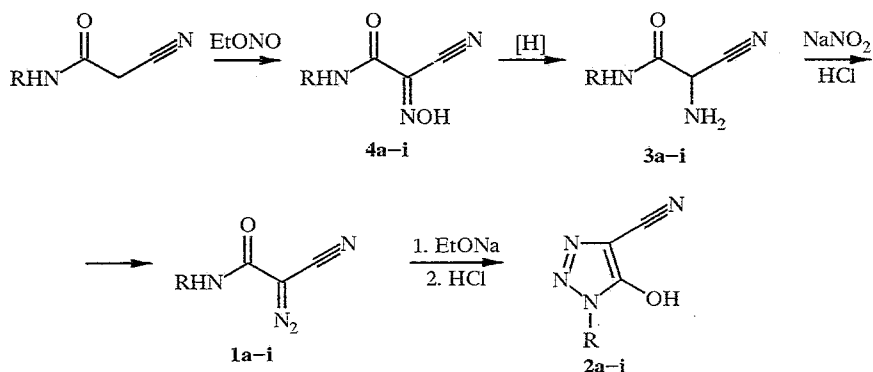
Ключевые слова: диазосоединения, 1,2,3-триазолы, гетероэлектроциклизация, электроциклизация, кинетический изотопный эффект, квантово-химические расчеты.

Циклизация диазосоединений, имеющих в α -положении к диазогруппе амидную, амидинную, имидатную и винильную группировки, является препаративно удобным методом получения разнообразных производных 1,2,3-триазола и пиразола. Наряду со значением этих соединений для синтеза гетероциклов полифункциональные диазосоединения представляют собой удобные модели для исследования механизмов электроциклизации гетероатомных π -сопряженных соединений [2]. На основе теоретических и кинетических исследований циклизации винилдиазометанов в 3H-пиразолины [3] и 2-диазоэтанамин в 1,2,3-триазолы [4] выявлены особенности электроциклизации гетероатомных соединений и выделен новый тип электроциклических процессов — гетероэлектроциклические реакции [5—7]. Знание закономерностей циклизаций, в свою очередь, позволяет прогнозировать направление еще не изученных реакций и на их основе планировать синтез новых гетероциклических соединений [8]. Вместе с тем тщательные исследования гетероциклизации полифункциональных диазосоединений представлены в литературе весьма скудно.

Настоящая работа посвящена кинетическому и теоретическому изучению механизмов гетероциклизации производных 2-диазо-2-цианоацетамида **1** в 5-гидрокси-4-циано-1,2,3-триазолы **2**.

Диазоацетамиды **1a—i** были синтезированы реакцией диазотирования *is* соответствующих аминов **3a—i**, полученных по следующей схеме:

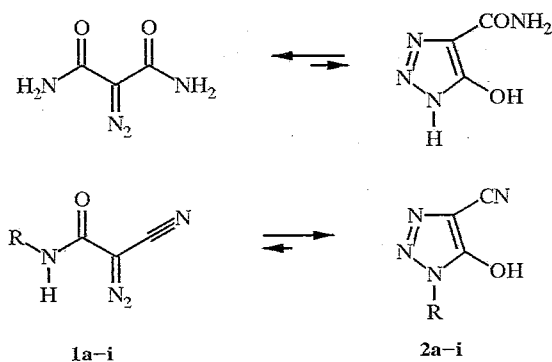
* Сообщение 5 см. [1].



1—3 a R = C₆H₄OMe-4, b C₆H₄Me-4, c Ph, d C₆H₄Br-4, e C₆H₄COOEt-4, f H, g Me, h C₆H₁₁, i PhCH₂

В результате обработки соединений 1a—i раствором этилата натрия, а затем раствором 0,1 н. соляной кислоты были выделены триазолы 2a—i. Циклические продукты 2a—e получены также при перекристаллизации диазосоединений 1a—e из воды.

Диазомалондиамид при нагревании медленно циклизуется в 5-гидрокси-1,2,3-триазол [9]. Равновесие между ними, устанавливающееся после многодневного кипячения в этаноле, смещено в сторону цепной формы.



Методами УФ, ИК и ПМР спектроскопии нами обнаружено, что в отличие от диазомалондиамида α -циано- α -диазоацетамида 1a—i в аналогичных условиях уже через 1 ч достигают равновесия с циклическими изомерами 2a—i, которое смещено в сторону циклической формы (табл. 1, 2).

Таблица 1

Константы равновесия между диазосоединениями 1a—i и триазолами 2a—i в этаноле (по данным УФ спектроскопии)

R	$K = [2]/[1]$				
	306 K	314 K	321 K	326 K	331 K
C ₆ H ₄ OMe-4 (a)	21,2 ± 1,3	19,8 ± 1,2	18,8 ± 1,3	—	—
C ₆ H ₄ Me-4 (b)	20,1 ± 1,2	19,2 ± 1,1	18,1 ± 1,1	—	—
Ph (c)	19,3 ± 1,1	18,3 ± 1,9	18,0 ± 1,0	—	—
C ₆ H ₄ Br-4 (d)	17,0 ± 1,0	15,2 ± 1,2	15,0 ± 1,1	—	—
C ₆ H ₄ COOEt-4 (e)	16,5 ± 1,6	14,3 ± 1,1	13,3 ± 1,3	—	—
H (f)	—	—	10,2 ± 0,5	9,4 ± 0,3	8,8 ± 0,2
Me (g)	—	—	12,7 ± 0,3	11,0 ± 0,2	9,9 ± 0,3
C ₆ H ₁₁ (h)	—	—	13,1 ± 0,4	11,2 ± 0,3	9,3 ± 0,3
PhCH ₂ (i)	—	—	10,0 ± 0,3	9,3 ± 0,3	8,1 ± 0,3

Константы равновесия между диазосоединениями 1a,f,i и триазолами 2a,f,i (по данным спектроскопии ПМР)

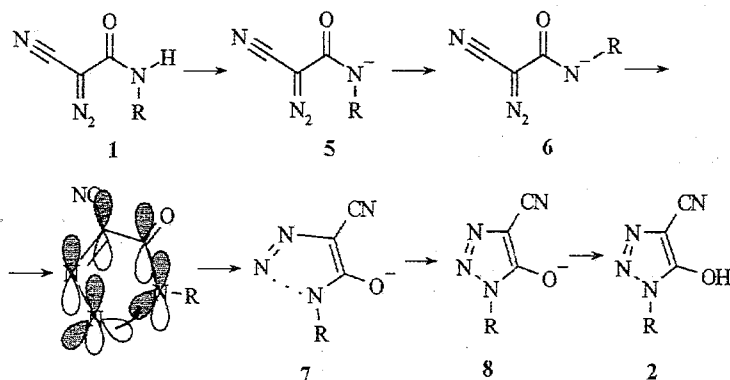
R	K = [2]/[1] при 35 °C в растворителях					
	D ₂ O	CD ₃ CN	DMCO-D ₆	ацетон-D ₆	C ₆ D ₆	C ₂ D ₅ OD
C ₆ H ₄ OMe-4 (a)	>100		21 ± 3	16 ± 1	0,7 ± 0,1	16 ± 2
Me (f)	45,4 ± 2,1	27 ± 2	3,2 ± 0,8	1,2 ± 0,2	0,30 ± 0,02	11 ± 1
PhCH ₂ (i)	60 ± 9		6,2 ± 0,2	1,5 ± 0,2	0,24 ± 0,03	19,0 ± 0,8

На положение равновесия сильное влияние оказывают свойства растворителей: равновесие смещено в сторону циклической структуры 2 в полярных растворителях (вода, ДМСО, спирт, ацетон, ацетонитрил) и в сторону диазосоединений 1 в апротонных растворителях (бензол). Положение равновесия слабо зависит от электронных и стерических свойств заместителя у атома азота карбоксамидной функции (положении 1 триазольного цикла). При этом электроноакцепторные заместители несколько дестабилизируют циклическую структуру.

Можно предположить, что циклизация диазосоединений 1 осуществляется следующим образом.

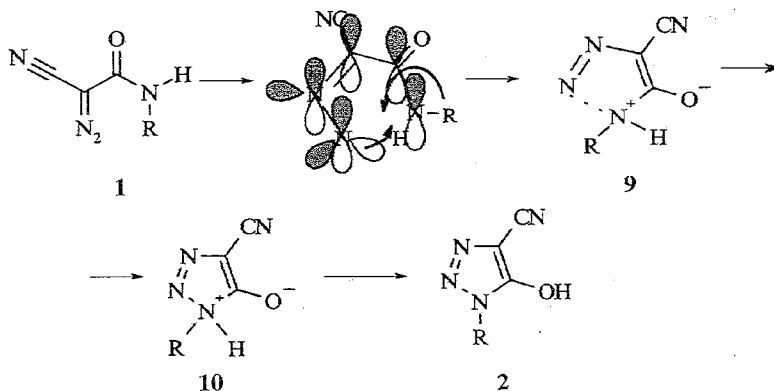
А. Первоначально происходит отрыв протона в структуре 1 с образованием имидолат-аниона 5. Следующая стадия процесса — *E-Z*-изомеризация 5 в 6. *Z*-Конфигурация диазосоединений 6 благоприятна для его циклизации в триазолат-анион 8 и предположительно протекает по гетероэлектроциклическому механизму [5—7]. На заключительной стадии происходит протонирование триазолат-аниона 8 и образование конечного продукта 2.

Достаточно высокий энергетический барьер для депротонирования диазосоединений 1 (порядка 550—620 кДж/моль) объясняется, по-видимому,



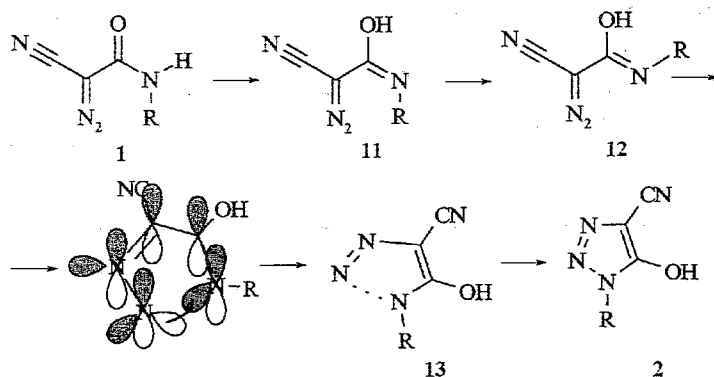
низкой кислотностью амидов ($pK_a \sim 15-28$) [10—12], а также высоким (положительным) значением изменения энтропии реакции. *Z-E*-Изомеризация имидолатов (вторая стадия данного процесса) характеризуется более низким барьером реакции (65—80 кДж/моль) и значением реакционного параметра $\rho = 2,1$ [13]. Третья стадия — гетероэлектроциклизация [14]. На рисунке представлен профиль изменения энергии для предложенного механизма А, а также механизмов Б и В.

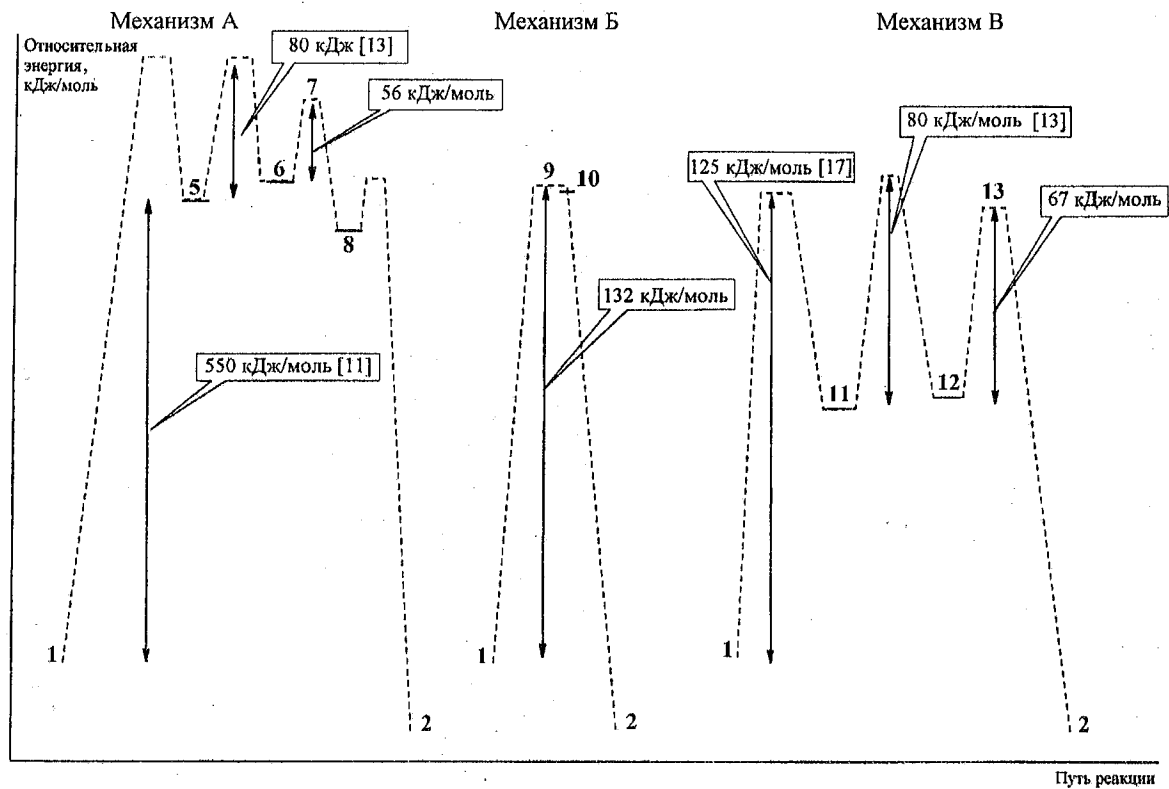
Б. Циклизация диазосоединения **1** в триазол **2** состоит из двух стадий: собственно циклизации в цвиттер-ионное соединение **10**, сопровождающееся поворотом вокруг имидной связи C—N (моноротаторный механизм), и последующего 1,3-протонного сдвига в соединении **10**.



В отличие от механизма А механизму Б должны быть свойственны невысокие значения реакционного параметра ρ , характерные для электроциклических реакций [15], и отрицательные значения энтропии активации. 1,3-Сигматропный сдвиг должен протекать с низким барьером вследствие нестабильности структуры **10** [16]. Таким образом, механизм Б можно рассматривать как одностадийный процесс.

В. Первоначально происходит миграция протона в амиде **1** с образованием оксимина **11**. *E-Z*-Изомеризация в **12** — вторая стадия этого процесса. На заключительном этапе происходит циклизация **12** по гетероэлектроциклическому механизму без поворота вокруг связи C—N [5—7].





Энергетический профиль реакции циклизации диазамидов 1 в триазолы 2

Первая стадия данного механизма в случае внутримолекулярного переноса протона по аналогии с [17] должна иметь барьер порядка 240—310 кДж/моль. Участие протонного растворителя снижает барьер переноса протона до 100—125 кДж/моль [17]. Известно также, что перенос протона в арилзамещенных амидинах осуществляется с более низкой энергией активации (53—56 кДж/моль) [18]. *Z-E*-Изомеризация оксииминов и циклизация диазоиминов имеют примерно равный барьер реакции (60—80 кДж/моль) [4, 5, 13, 14].

Общим для всех трех механизмов является процесс образования новой связи N—N (см. рисунок). С целью сравнения энергетических барьеров электроциклической и гетероэлектроциклической реакций диазоацетамидов мы провели методом *ab initio* B3LYP/6-31 + G* [19, 20] расчет переходных состояний для моноротаторной циклизации диазоамида 1 в триазол 10 (путь Б) и двух нонротаторных циклизаций диазоиминов 6 в 8 (путь А) и 12 в 2 (путь В).

Таблица 3

Относительные энергии стадии циклизации
методом *ab initio* B3LYP/6-31+G*

Механизм	Относительные энергии, кДж/моль (структура)		
А	0 (6)	55,8 (7)	-63,6 (8)
Б	0 (1)	131,8 (9)	133,6 (10)
В	0 (12)	67,0 (13)	-30,2 (1)

Как видно из табл. 3, барьер моноротаторной циклизации (1 в 10, путь Б) выше барьеров нонротаторной циклизации (6 и 8 в 12 и 2, путь А и В соответственно). Это легко может быть объяснено необходимостью затрат энергии на вращение вокруг связи С—N амидов для первого процесса. В отличие от амида 1 в молекулах диазоиминов 6 и 12 в плоскости молекулы локализована неподеленная электронная пара, поэтому для образования связи N—N поворот вокруг связи С—N не требуется. Эти данные хорошо согласуются с результатами расчетов [4, 7], полученными для циклизации 2-диазоэтанамидина в 1Н-1,2,3-триазол. Сравнивая барьеры циклизации иминов 6 и 12, можем отметить, что циклизация в π -сопряженном анионе протекает легче, чем в нейтральной молекуле. Такая закономерность становится понятной, если детально рассмотреть механизм образования новой σ -связи в гетероэлектроциклической реакции из неподеленной электронной пары гетероатома. При переходе от нейтрального иминола 12 к имидату 6 энергия орбитали, соответствующая неподеленной электронной паре атома азота имидатной группы, повышается, что делает ее более доступной для электрофильной атаки диазогруппой. Значение энергии активации имидата 6 в триазолат 7 хорошо согласуется с кинетическими данными ($k = 0,06 \text{ с}^{-1}$ при 188 К), полученными при исследовании циклизации 2-диазомалонамидов под действием оснований [14]. Высокая энергия депротонирования амидов (550 кДж/моль) [11] делает невозможной реализацию механизма А в нейтральной среде.

Энергия активации циклизации иминола 12 на 65 кДж/моль ниже, чем амида 1, однако следует учесть, что, согласно данным расчетов, энергия иминола 12 на 80 кДж выше, чем амида 1. Определение точного значения барьера перехода между таутомерными формами и влияние заместителей на этот барьер представляют собой чрезвычайно трудную задачу для данного уровня теоретических расчетов. Поэтому выбор между механизмами Б и В требует либо более точных расчетов, либо проведения экспериментальных кинетических исследований.

Кинетика циклизации диазосоединений 1 в изомерные триазолы 2

Соединение	Наблюдаемые константы скорости реакции $k_{\text{набл}} \cdot 10^4, \text{с}^{-1}$									
	306 К		314 К		321 К		326 К		331 К	
	исх.	кон.	исх.	кон.	исх.	кон.	исх.	кон.	исх.	кон.
a	$4,95 \pm 0,05$	$3,54 \pm 0,09$	$11,3 \pm 0,1$	$10,5 \pm 0,2$	$22,5 \pm 0,3$	$20,1 \pm 0,5$				
b	$5,58 \pm 0,09$	$3,60 \pm 0,08$	$11,3 \pm 0,2$	$9,6 \pm 0,2$	$22,4 \pm 0,4$	$19,8 \pm 0,5$				
c	$7,02 \pm 0,08$	$4,64 \pm 0,09$	$14,5 \pm 0,1$	$12,8 \pm 0,2$	$26,2 \pm 0,3$	$25,8 \pm 0,3$				
d	$10,62 \pm 0,09$	$7,34 \pm 0,05$	$21,3 \pm 0,2$	$16,7 \pm 0,3$	$38,3 \pm 0,3$	$37,8 \pm 0,3$				
e	$11,91 \pm 0,09$	$8,64 \pm 0,02$	$26,0 \pm 0,3$	$25,0 \pm 0,3$	$46,5 \pm 0,3$	$45,5 \pm 0,5$				
f					$0,600 \pm 0,003$	$0,602 \pm 0,003$	$1,14 \pm 0,011$	$1,13 \pm 0,012$	$1,77 \pm 0,02$	$1,78 \pm 0,02$
g					$0,520 \pm 0,005$	$0,525 \pm 0,005$	$0,888 \pm 0,007$	$0,890 \pm 0,007$	$1,37 \pm 0,02$	$1,38 \pm 0,03$
h					$0,472 \pm 0,003$	$0,470 \pm 0,003$	$0,808 \pm 0,008$	$0,810 \pm 0,008$	$1,17 \pm 0,03$	$1,16 \pm 0,03$
i					$0,577 \pm 0,003$	$0,579 \pm 0,004$	$0,992 \pm 0,007$	$0,990 \pm 0,007$	$1,53 \pm 0,02$	$1,54 \pm 0,03$

Таблица 5

Константы скорости отдельных стадий циклизации диазоанилидов 1a—i

Со- еди- не- ние	Константы скорости отдельных стадий $k_1 \cdot 10^4$ при температуре											
	306 К				314 К				321 К			
	k_1	k_{-1}	k_2	k_{-2}	k_1	k_{-1}	k_2	k_{-2}	k_1	k_{-1}	k_2	k_{-2}
a	69	101	9	0,28	342	1160	44	0,65	1162	7110	147	1,28
b	75	136	11	0,29	539	3040	67	0,62	1387	10600	180	1,31
c	98	192	14	0,38	897	6760	115	0,84	5750	147000	713	1,55
d	154	344	25	0,66	1031	7400	163	1,49	9300	317000	1404	2,74
e	204	538	33	0,77	1524	12800	235	1,82	11300	397000	1750	3,40

	321 К		326 К		331 К	
	k_1	k_{-1}	k_1	k_{-1}	k_1	k_{-1}
f	0,546	0,0536	1,030	0,110	1,589	0,181
g	0,482	0,0380	0,814	0,074	1,244	0,126
h	0,439	0,0335	0,742	0,060	1,044	0,126
i	0,524	0,0524	0,896	0,096	1,371	0,169

Кинетические исследования циклизации 2-диазоацетамидов 1 в 5-гидрокси-1,2,3-триазолы 2 проводились методом УФ спектроскопии. При расчете кинетики реакции циклизации диазосоединений в триазолы глубина превращения составляла не менее 90% (см. табл. 1). Реакция описывается кинетическим уравнением первого порядка; константы скорости найдены как среднеарифметические величины из трех параллельных экспериментов. Относительная погрешность при доверительном интервале 0,98 и 0,95 (для определения констант скоростей и активационных параметров соответственно) не превышала 5%. Значения наблюдаемых констант скорости приведены в табл. 4.

Из данных табл. 4 видно, что константа скорости циклизации ароматических производных 1a—e на порядок больше константы скорости алифатических амидов 1f—i. В случае соединений 1a—e наблюдается различие в константах скоростей, определенных по скоростям расщепления и появления соединений 1a—e и 2a—e; на местах пересечения семейства спектральных кривых, полученных от времени, строго изобестической точки не наблюдается. Поскольку реакция циклизации диазоанилидов 1a—e в триазолы 2a—e протекает с выходом, близким к количественному, эти данные свидетельствуют об образовании промежуточного продукта. Кроме того, при исследовании данной равновесной реакции спектроскопией ПМР для соединения 1a обнаружено появление третьего сигнала метоксигруппы при 3,99 (ацетон-D₆) или 3,93 м. д. (этанол-D₆). Его интегральная интенсивность не превышала 2% суммарного интеграла сигнала метоксигрупп соединений 1a и 2a. Остальные сигналы данного промежуточного соединения (ароматического кольца) обнаружить не удалось вследствие их наложения на сигналы исходного и конечного продуктов. Для алкильных производных 1f—i различия в константах скоростей не наблюдаются, а семейство спектральных кривых имеет изобестическую точку. Следовательно, можно сделать вывод, что в этом случае нет накопления промежуточного продукта.

Энергия активации реакции циклизации соединений 1 и раскрытия цикла 2

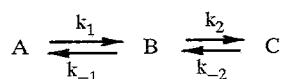
Соединение	Активационные параметры для констант скоростей											
	k_1			k_{-1}			k_2			k_{-2}		
	ΔH^\ddagger , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/(моль·К)	ΔG^\ddagger , кДж/моль	ΔH^\ddagger , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/(моль·К)	ΔG^\ddagger , кДж/моль	ΔH^\ddagger , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/(моль·К)	ΔG^\ddagger , кДж/моль	ΔH^\ddagger , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/(моль·К)	ΔG^\ddagger , кДж/моль
a	151 600	209	89 320	229 500	470	89400	148900	183	94366	80850	-68	101100
b	157 600	230	89 060	236 800	495	89290	160900	224	94148	78850	-74	100900
c	218 900	432	90 160	358 700	894	92290	209700	386	94672	73800	-89	100300
d	219 700	437	89 470	367 000	924	91650	215300	408	93716	75000	-80	98800
e	215 600	427	88 350	355 500	891	89980	212300	401	92802	78750	-66	98400
f	91 700	-41,6	105 100	104 930	-20	111350						
g	81 100	-75,9	105 430	103 260	-28	112250						
h	73 900	-98,9	105 640	105 920	-25	113950						
i	82 300	-71,4	105 220	100 750	-33	111350						

Значения реакционного параметра ρ уравнения Гаммета и Тафта

Значение параметра ρ для циклизации соединений 1a—e				
T, K	k_1	k_{-1}	k_2	k_{-2}
306	$0,79 \pm 0,07$	$1,2 \pm 0,2$	$0,94 \pm 0,10$	$0,79 \pm 0,29$
314	$0,51 \pm 0,15$	$1,0 \pm 0,4$	$0,71 \pm 0,15$	$0,48 \pm 0,19$
321	$0,43 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,5$	$0,61 \pm 0,09$	$0,51 \pm 0,19$

Значение параметров ρ и S для циклизации соединений 1f—i				
T, K	k_1		k_{-1}	
	ρ	S	ρ	S
321	0,01	0,1	0,02	0,12
326	0,01	0,1	0,01	0,12
331	0,01	0,1	0,01	0,10

Таким образом, для алифатических производных 1f—i реакция циклизации является обратимой, а наблюдаемые константы скорости равны сумме прямой и обратной реакций (табл. 5). Для ароматических производных 1a—e данную реакцию можно представить в следующем виде:



Так как, по данным спектроскопии ПМР, промежуточного продукта накапливается не более 2%, то можно использовать метод стационарных состояний [22], а кинетические уравнения свести к следующим:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{k_{-1}k_{-2} + k_1k_2 + k_1k_{-2}}{k_{-1} + k_{-2} + k_2} (A - A_\infty); \quad \frac{dC}{dt} = \frac{k_{-1}k_{-2} + k_1k_2 + k_1k_{-2}}{k_{-1} + k_{-2} + k_1} (C - C_\infty).$$

Принимая во внимание, что $k_{-1} \gg k_2$ и $k_1 \gg k_{-2}$ (см. табл. 1), выражения для наблюдаемых констант скорости можно упростить и приближенно определить константы скорости отдельных реакций (см. табл. 5):

$$k_{-2} \approx \frac{k_{\text{исх}} \cdot (K+1)}{K^2}; \quad k_2 \approx \frac{k_{\text{исх}} \cdot k_{\text{кон}} \cdot (K+1)}{(k_{\text{исх}} - k_{\text{кон}}) \cdot K};$$

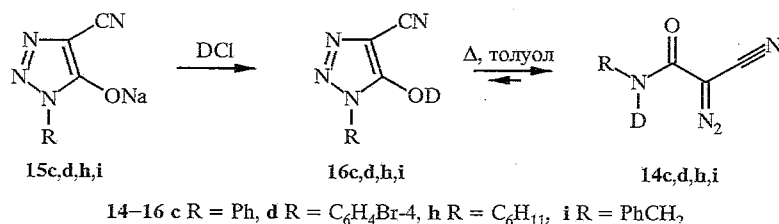
$$k_1 = \frac{X \cdot Y \cdot k_{\text{исх}} - k_{\text{кон}} \cdot k_{-2}}{X - X \cdot Y - k_{\text{кон}}}; \quad k_{-1} = \frac{k_1 \cdot k_2}{k_{-2} \cdot K},$$

где $k_{\text{исх}}$ — константа скорости уменьшения исходного диазосоединения; $k_{\text{кон}}$ — константа скорости появления конечного соединения;

$$X = k_2 + k_{-2}; \quad Y = \frac{k_{-2} - k_{\text{кон}}}{k_{-2} - k_{\text{исх}}}; \quad K = \frac{k_1 \cdot k_2}{k_{-1} \cdot k_{-2}} = \frac{C_\infty}{A_\infty}.$$

Для каждой элементарной стадии были определены активационные параметры (см. табл. 6) и значения реакционного параметра ρ уравнения Гаммета и Тафта (табл. 7). Как видно из таблиц, все стадии процесса (как прямого, так и обратного) имеют невысокое положительное значение реакционного параметра ρ , а циклизация алифатических диазоамидов 1f—i зависит практически только от стерического эффекта заместителя. Прямая и обратная стадии для циклизации амидов 1f—i характеризуются отрицательным значением энтропии реакции, в то время как для диазоанилидов 1a—e наблюдается высокое положительное значение.

Нами определен кинетический изотопный эффект для циклизации арил- и алкилпроизводных диазоацетамидов 1. С этой целью были синтезированы 2-циано-2-диазоацетдейтероамиды 14c,d,h,i по следующей схеме:



Доля меченого продукта, вычисленная на основании данных масс-спектрометрии (по соотношению интенсивностей M^+ дейтерированного и недетерированного соединений) полученных образцов, для 14c составила 92%, 14d — 99%, 14h — 84%, 14i — 94%.

Из табл. 8 видно, что для анилидов 1c,d характерен первичный кинетический изотопный эффект, а для алкиламидов 1h,i — вторичный. Кроме того, для ароматических производных 1c,d не наблюдалось различий в константах скоростей, определенных по исчезновению исходного и появлению конечного продукта. Таким образом, можно предположить, что для алифатических производных на определяющей скорости стадии происходит изменение гибридизации атома азота N—D, а циклизация ароматических осуществляется как двухстадийный процесс с примерно равными барьерами активации, на одном из которых происходит разрыв связи N—D.

Первичный кинетический изотопный эффект, положительное значение ρ и положительное значение изменения энтропии для обратного процесса позволяют отвергнуть путь Б для циклизации N-арилпроизводных 1a—e. Характер влияния заместителей (электроноакцепторные заместители ускоряют реакцию [14]), а также значения активационных параметров (положительное изменение энтропии для прямой реакции и отрицательное для обратной) для циклизации N-арилпроизводных 1a—e хорошо согласуются с механизмом В.

Таблица 8

Кинетический изотопный эффект реакции циклизации диазоамидов 1c,d,g,i в триазолы 2c,d,g,i

Соединение	Константа скорости реакции циклизации соединений 14c,d,g,i, $k_D \cdot 10^4, c^{-1}$, при 321 К	КИЭ k_H/k_D
c	$4,0 \pm 0,1$	6,41
d	$6,7 \pm 0,2$	5,6
g	$0,42 \pm 0,01$	1,12
i	$0,41 \pm 0,01$	1,11

Свойства синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Br	N		
1a	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₂	<u>55,7</u> 55,6	<u>3,8</u> 3,7		<u>26,2</u> 25,9	136—139	79
1b	C ₁₀ H ₈ N ₄ O	<u>59,4</u> 60,0	<u>4,2</u> 4,0		<u>28,3</u> 28,0	123—125	85
1c	C ₉ H ₆ N ₄ O	<u>56,9</u> 58,1	<u>3,1</u> 3,3		<u>29,8</u> 30,1	64—68	82
1d	C ₉ H ₅ BrN ₄ O	<u>41,1</u> 40,8	<u>2,1</u> 1,9	<u>30,3</u> 30,2	<u>21,4</u> 21,1	153—154	87
1e	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₃	<u>55,6</u> 55,8	<u>3,9</u> 3,9		<u>21,5</u> 21,7	173—174	86
1h	C ₉ H ₁₂ N ₄ O	<u>56,5</u> 56,2	<u>6,6</u> 6,3		<u>28,9</u> 29,2	101—102	74
1i	C ₁₀ H ₈ N ₄ O	<u>59,8</u> 60,0	<u>3,9</u> 4,0		<u>28,2</u> 28,0	63—65	80
2a	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₂	<u>55,3</u> 55,6	<u>3,9</u> 3,7		<u>25,8</u> 25,9	136—138	99
2b	C ₁₀ H ₈ N ₄ O	<u>59,9</u> 60,0	<u>3,9</u> 4,0		<u>25,8</u> 28,0	127—128	99
2c	C ₉ H ₆ N ₄ O	<u>57,8</u> 58,1	<u>3,6</u> 3,3		<u>30,2</u> 30,1	83—85	99
2d	C ₉ H ₅ BrN ₄ O	<u>40,3</u> 40,8	<u>1,9</u> 1,9	<u>30,1</u> 30,2	<u>21,4</u> 21,1	154—156	99
2e	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₃	<u>55,9</u> 55,8	<u>4,1</u> 3,9		<u>21,4</u> 21,7	165—166	99
2h	C ₉ H ₁₂ N ₄ O	<u>56,4</u> 56,2	<u>6,4</u> 6,3		<u>29,1</u> 29,2	170—172	99
2i	C ₁₀ H ₈ N ₄ O	<u>60,3</u> 60,0	<u>4,2</u> 4,0		<u>28,1</u> 28,0	97—98	99
3a	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂	<u>58,9</u> 58,5	<u>5,6</u> 5,4		<u>20,5</u> 20,5	127—129	42
3b	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O	<u>63,6</u> 63,5	<u>5,9</u> 5,9		<u>22,1</u> 22,2	129—131	46
3c	C ₉ H ₉ N ₃ O	<u>61,6</u> 61,7	<u>5,4</u> 5,2		<u>24,1</u> 24,0	115—117	46
3d	C ₉ H ₈ BrN ₃ O	<u>42,5</u> 42,5	<u>3,2</u> 3,2	<u>31,6</u> 31,5	<u>16,3</u> 16,5	142—143	40
3e	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃	<u>58,3</u> 58,3	<u>5,5</u> 5,3		<u>17,0</u> 17,0	145—147	41
3h	C ₉ H ₁₅ N ₃ O	<u>59,4</u> 59,6	<u>8,4</u> 8,3		<u>23,2</u> 23,2	91—93	48
3i	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O	<u>63,2</u> 63,5	<u>5,7</u> 5,9		<u>22,0</u> 22,2	103—104	40
4a	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃	<u>54,5</u> 54,8	<u>4,2</u> 4,1		<u>19,0</u> 19,1	216—218	73
4b	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂	<u>59,4</u> 59,1	<u>4,5</u> 4,5		<u>21,0</u> 20,7	242—244	77
4c	C ₉ H ₇ N ₃ O ₂	<u>57,2</u> 57,1	<u>3,8</u> 3,7		<u>22,4</u> 22,2	229—230	81
4d	C ₁₀ H ₆ BrN ₃ O ₂	<u>40,4</u> 40,3	<u>2,3</u> 2,3	<u>29,9</u> 29,8	<u>16,6</u> 15,7	243—245	71
4e	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₅	<u>55,0</u> 55,2	<u>4,2</u> 4,2		<u>16,1</u> 16,1	261—263	86
4h	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>55,4</u> 55,4	<u>6,7</u> 6,7		<u>21,5</u> 21,5	209—210	78
4i	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂	<u>59,3</u> 59,1	<u>4,8</u> 4,5		<u>21,0</u> 20,7	212—213	83
14c	C ₉ H ₅ DN ₄ O				<u>29,7</u> 29,9	Масло	26
14d	C ₉ H ₄ DBrN ₄ O				<u>20,7</u> 21,1	Масло	32
14h	C ₉ H ₁₁ DN ₄ O				<u>29,2</u> 29,1	Масло	12

Спектральные характеристики соединений 1—4

Соединение	ИК спектр (KBr), ν , см^{-1}	УФ спектр (этанол), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$)	Масс-спектр, m/z (%)
1a	3350, 2932, 2880, 2235 (CN), 2132 (N ₂), 1685 (CO)	227 (4,18), 270 (4,15)	216 (71), 173 (100), 160 (69), 145 (69), 133 (90)
1b	3350, 2932, 2880, 2235 (CN), 2145 (N ₂), 1670 (CO)	227 (4,25), 267 (4,10)	200 (100), 157 (48), 144 (79), 143 (44), 117 (88)
1c	3275, 3070, 3035, 2332 (CN), 2150 (N ₂), 1660 (CO)	227 (4,13), 267 (4,04)	186 (43), 130 (40), 129 (33), 104 (33), 103 (100)
1d	3330, 3190, 3150, 3110, 2225 (CN), 2130 (N ₂), 1680 (CO)	227 (4,20), 268 (4,12)	266 (64), 264 (54), 184 (24), 183 (52), 182 (18)
1e	3333, 3000, 2940, 2210 (CN), 2115 (N ₂), 1700, 1680 (CO)	227 (4,22), 270 (4,05)	
1h	3290, 3070, 2940, 2870, 2238 (CN), 2160 (N ₂), 1640 (CO)	245 (4,11)	192 (39), 111 (44), 83 (83), 82 (69), 67 (50), 55 (100)
1i	3275, 3070, 3035, 2940, 2230 (CN), 2145 (N ₂), 1660 (CO)	244 (4,10)	
2a	3085, 2830, 2270 (CN)	255 (4,30)	
2b	3120, 3060, 3030, 2810, 2270 (CN)	256 (4,24)	
2c	3082, 3000, 2270 (CN)	255 (4,25)	
2d	3190, 2970, 2780, 2265 (CN)	256 (4,20)	
2e	3200, 2950, 2810, 2265 (CN), 1700 (CO)	255 (4,23)	
2h	2955, 2876, 2244 (CN)	272 (4,20)	
2i	3090, 2950, 2870, 2250 (CN)	273 (4,25)	
3a	3410, 3315, 3025, 2945, 2850, 2260 (CN), 1700 (CO)	253 (4,20)	
3b	3428, 3242, 2940, 2890, 2252 (CN), 1700 (CO)	246 (4,21)	
3c	3410, 3323, 3073, 2942, 2260 (CN), 1707 (CO)	239 (4,09)	
3d	3405, 3335, 3050, 2910, 2240 (CN), 1685 (CO)	250 (4,20)	
3e	3410, 3320, 3080, 2930, 2225 (CN), 1710, 1690 (CO)	252 (4,10)	
3h	3365, 3320, 3190, 2951, 2882, 2255 (CN), 1665 (CO)		
3i	3287, 3320, 3190, 2950, 2250 (CN), 1670 (CO)		
4a	3350, 3140, 2980, 2860, 2240 (CN), 1680 (CO)	334 (4,23), 285 (3,55), 317 (3,51)	
4b	3335, 3140, 2980, 2860, 2240 (CN), 1680 (CO)	332 (4,38), 307 (3,69)	
4c	3340, 3232, 3027, 2865, 2250 (CN), 1680 (CO)	324 (4,40), 290 (3,72)	
4d	3300, 3210, 3155, 3005, 2840, 2235 (CN), 1650 (CO)	336 (4,28), 295 (3,30)	
4e	3340, 3220, 3030, 2860, 2245 (CN), 1710, 1640 (CO)		
4h	3350, 2960, 2870, 2225 (CN), 1664 (CO)	228 (4,02), 265 (3,44)	
4i	3120, 2970, 2835, 2870, 2252 (CN), 1635 (CO)	223 (3,88), 270 (3,57)	

Химические сдвиги, мультиплетность и КССВ сигналов
в спектрах ПМР синтезированных соединений

Соединение	Спектры ПМР в ДМСО-D ₆ , δ, м. д.
1a	9,95 (1H, с, NH); 7,51 (2H, д, J = 9 Гц, ArH); 6,80 (2H, д, J = 9 Гц, ArH); 3,70 (3H, с, OMe)
1b	9,90 (1H, с, NH); 7,40 (2H, д, J = 9 Гц, ArH); 7,08 (2H, д, J = 9 Гц, ArH); 2,25 (3H, с, Me)
1c	9,93 (1H, с, NH); 8,0—6,7 (5H, м, Ph)
1d	10,3 (1H, с, NH); 7,77 (4H, с, ArH)
1e	10,35 (1H, с, NH); 8,11 (2H, д, J = 8 Гц, ArH); 7,74 (2H, д, J = 8 Гц, ArH); 4,39 (2H, к, J = 7,2 Гц, OCH ₂); 1,38 (3H, т, J = 7,2 Гц, Me)
1h	9,95 (1H, д, J = 8 Гц, NH); 2,7—3,2 (1H, м, CH); 0,5—2,2 (10H, м, C ₅ H ₁₀)
1i	9,90 (1H, т, NH); 7,0 (5H, с, Ph); 5,20 (2H, д, CH ₂)
2a	7,64 (2H, д, J = 9 Гц, ArH); 7,10 (2H, д, J = 9 Гц, ArH); 3,88 (3H, с, OMe)
2b	7,63 (2H, д, J = 9 Гц, ArH); 7,36 (2H, д, J = 9 Гц, ArH); 2,42 (3H, с, Me)
2c	8,2—6,8 (5H, м, Ph)
2d	7,78 (4H, с, ArH)
2e	8,12 (2H, д, J = 8 Гц, ArH); 7,82 (2H, д, J = 8 Гц, ArH); 4,43 (2H, к, J = 7,2 Гц, OCH ₂); 1,40 (3H, т, J = 7,2 Гц, Me)
2h	3,8 (1H, септет, J = 8 Гц, CH); 0,8—2,2 (10H, м, C ₅ H ₁₀)
2i	7,3 (5H, с, Ph); 5,72 (2H, д, CH ₂)
3a	9,40 (1H, с, NH); 7,56 (2H, д, J = 9 Гц, ArH); 6,85 (2H, д, J = 9 Гц, ArH); 4,65 (1H, с, CH); 3,75 (3H, с, OMe)
3b	9,90 (1H, с, NH); 7,48 (2H, д, J = 8 Гц, ArH); 7,10 (2H, д, J = 8 Гц, ArH); 4,67 (1H, с, CH); 2,25 (3H, с, Me)
3c	9,92 (1H, с, NH); 8,1—6,7 (5H, м, Ph); 4,67 (1H, с, CH)
3d	10,40 (1H, с, NH); 7,78—7,36 (4H, м, C ₆ H ₄); 4,72 (1H, с, CH)
3e	10,3 (1H, уш. с, NH); 8,00 (2H, д, J = 8,5 Гц, ArH); 7,65 (2H, д, J = 8,5 Гц, ArH); 4,70 (1H, с, CH); 4,35 (2H, к, J = 7,2 Гц, OCH ₂); 1,36 (3H, т, J = 7,2 Гц, Me)
3h	7,87 (1H, д, J = 8 Гц, NH); 4,39 (1H, с, CH); 2,7—3,2 (1H, м, CH); 0,5—2,2 (10H, м, C ₅ H ₁₀)
3i	9,92 (1H, т, NH); 6,95 (5H, с, Ph); 5,13 (2H, д, CH ₂); 4,49 (1H, с, CH)
4a	9,40 (1H, с, NH); 7,61 (2H, д, J = 9 Гц, ArH); 6,88 (2H, д, J = 9 Гц, ArH); 3,77 (3H, с, OMe)
4b	10,26 (1H, с, NH); 7,55 (2H, д, J = 8 Гц, ArH); 7,12 (2H, д, J = 8 Гц, ArH); 2,26 (3H, с, Me)
4c	9,98 (1H, с, NH); 8,1—6,8 (5H, м, Ph)
4d	10,51 (1H, с, NH); 7,85—7,40 (4H, м, C ₆ H ₄)
4e	14,0 (1H, уш. с, OH); 10,8 (1H, уш. с, NH); 8,10 (2H, д, J = 8,5 Гц, ArH); 7,85 (2H, д, J = 8,5 Гц, ArH); 4,36 (2H, к, J = 7,2 Гц, OCH ₂); 1,36 (3H, т, J = 7,2 Гц, Me)
4h	8,21 (1H, уш. с, NH); 2,55—3,1 (1H, м, CH); 0,7—2,0 (10H, м, C ₅ H ₁₀)

Напротив, отрицательное значение энтропии активации, а также слабая зависимость скорости реакции превращения диазосоединений 1f—i в 1-алкил-1,2,3-триазолы 2f—i от электронных свойств заместителя согласуются с механизмом Б. Вторичный кинетический изотопный эффект для данного процесса также согласуется с данным механизмом, так как происходит изменение гибридизации атома азота карбоксамидной функции [21]. Для алкильных производных 1f—i путь В не реализуется вследствие высокой энергии активации перехода карбоксамидной формы в оксиминную.

Спектральные характеристики дейтеропроизводных
 diazosоединений 14c,d,h,i

Соединение	ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1}	Масс-спектр, m/z , (%)
14c	2860, 2830 (ND), 2220 (CN), 2115 (N_2), 1670 (CO)	187 (55), 186 (4,7)
14d	2960, 2850 (ND), 2220 (CN), 2125 (N_2), 1670 (CO)	267 (87), 266 (0,8), 265 (79)
14h	2855, 2830 (ND), 2210 (CN), 2116 (N_2), 1620 (CO)	193 (45), 192 (8,5)
14i	2960, 2850 (ND), 2220 (CN), 2115 (N_2), 1640 (CO)	201 (64), 200 (4)

По-видимому, введение к атому азота карбамоильной группы заместителя, способного к π -сопряжению (в данном случае арильного остатка), снижает энергию активации данного перехода. Димрот [10], изучавший кинетику раскрытия 4-карбамоил-5-гидрокси-1,2,3-триазолов до diazosоединений, также отмечал значительно более высокую скорость раскрытия для арилпроизводных по сравнению с алкильными.

Таким образом, нами показано, что циклизация N-алкил- и N-арилпроизводных 2-диазо-2-цианоацетамида осуществляется по различным механизмам: циклизация N-алкилпроизводных — по моноротаторному механизму, N-арилпроизводных — по механизму, где одной из стадий является гетероэлектрциклизация 2-диазоацетимидатов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Изучение термодинамики и кинетики циклизации проводили при помощи УФ спектроскопии на спектрометре Бекшпал М-26 в термостатированной кювете по изменению оптической плотности раствора, полученного при введении 100 мкл раствора исследуемого вещества (концентрация $\sim 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) в этаноле в кювету с 2,00 мл этанола, на длинах волн 227 и 268 нм, соответствующих максимумам поглощения исходных и конечных веществ. Спектры ПМР сняты на приборе Bruker 400 (400 МГц). ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в таблетках KBr.

Соединения 1,2f,g синтезировали по методике работы [23]. Физико-химические и спектральные характеристики приведены в табл. 9—12.

2-Диазо-2-цианоацетамиды 1f—e,h,i (Общая методика). К раствору 40 ммоль аминонитрила 3a—e,h,i в 120 мл 1 н. соляной кислоты при 0 °С добавляют по каплям 2,8 г (41 ммоль) нитрита натрия в 15 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакуум-экссикаторе над пятиокисью фосфора. Желтые кристаллы.

5-Гидрокси-1,2,3-триазол-4-карбонитрилы 2a—e,h,i (Общая методика). А. В раствор 0,68 г (10 ммоль) этилата натрия в 50 мл этанола добавляют при перемешивании 10 ммоль соединения 1a—e,h,i. Через 30 мин осадок отфильтровывают, промывают этанолом, эфиром. Бесцветные мелкие кристаллы 1-замещенного 4-циано-1,2,3-триазол-5-олата натрия растворяют в 50 мл воды и подкисляют 1 н. соляной кислотой до pH 2 при 0 °С. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакуум-экссикаторе над пятиокисью фосфора.

Б. Раствор 10 ммоль diazosоединения 1a—e,h,i кипятят в этаноле. Реакцию контролируют с помощью ТСХ. Этанол отгоняют в вакууме, остаток кристаллизуют из водного этанола. Бесцветные кристаллы.

2-Амино-2-цианоацетамиды 3a—e,h,i (Общая методика). К амальгаме алюминия, приготовленной из 3,51 г (0,13 моль) алюминиевой фольги, при 0 °С и перемешивании добавляют по каплям насыщенный раствор оксима 4a—e,h,i в этаноле таким образом, чтобы температура реакционной смеси не превышала 25 °С, выдерживают 4 ч при перемешивании, добавляют 8 мл воды и перемешивают еще 4 ч. Осадок гидроокиси алюминия отфильтровывают, промывают на фильтре 300 мл горячего этанола. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Бесцветные или светло-желтые кристаллы.

2-Гидроксиимино-2-цианоацетамиды 4a—e,h,i (Общая методика). К суспензии 0,1 моль соответствующего N-замещенного 2-цианоацетамида в 150 мл этанола добавляют 0,68 г (0,1 моль) этилата натрия в 100 мл этанола и выдерживают при перемешивании 30 мин. Полученный раствор охлаждают до 0 °С, добавляют 10 мл (0,12 моль) этилнитрита и выдерживают 1 ч. Реакционную массу нейтрализуют 10 мл концентрированной соляной кислоты. Выпавший осадок хлорида натрия отфильтровывают, промывают горячим этанолом. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении до начала выпадения осадка, охлаждают. Осадок отфильтровывают, кристаллизуют из этанола. Бесцветные или светло-желтые кристаллы.

N-Дейтеропроизводные 2-диазо-2-цианоацетамида 14c,d,h,i. Растворяют 0,2 г соответствующего 1-замещенного 4-циано-1,2,3-триазол-5-ата натрия 15c,d,h,i в 5 мл D₂O. Добавляют DCI до pH 5. Осадок соединения 16c,d,h,i отфильтровывают и сушат в вакууме, затем растворяют в 10 мл абсолютного толуола, кипятят 5—6 ч. Раствор упаривают при пониженном давлении досуха и диазосоединение 1(D) выделяют на колонке: сорбент — силикагель 40/100 мкм, элюент — хлороформ.

Работа проведена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант 98-03-33045-а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Ю. Колобов, В. А. Бакулев, В. С. Мокрушин, А. Т. Лебедев, *ХГС*, № 11, 1503 (1987).
2. В. А. Бакулев, В. Г. Карцев, В. С. Мокрушин, *ХГС*, № 11, 1443 (1989).
3. A. Padwa, T. J. Blacklock, R. Losa, *J. Org. Chem.*, 47, 3712 (1982).
4. В. А. Бакулев, И. П. Глориозов, *ХГС*, № 4, 504 (1989).
5. M. N. Nguyen, T. K. Ha, R. A. M. O'Ferrall, *J. Org. Chem.*, 55, 3251 (1990).
6. D. M. Birney, *J. Org. Chem.*, 61, 243 (1996).
7. W. M. F. Fabian, V. A. Bakulev, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.*, 63, 5801 (1998).
8. Р. Хьюзген, *ХГС*, № 5, 579 (1981).
9. O. Dimroth, *Lieb. Ann. Chem.*, 335, 1 (1904).
10. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. 4, Химия, М., 728 (1983).
11. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, М., 541 (1976).
12. J. Hine, M. Hine, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74, 5266 (1952).
13. C. L. Perrin, J. D. Thoburn, *J. Org. Chem.*, 54, 764 (1989).
14. V. A. Bakulev, Yu. Yu. Morzherin, A. T. Lebedev, E. F. Dankova, M. Yu. Kolobov, Yu. M. Shafran, *Bull. Soc. chim. belg.*, 102, 493 (1993).
15. E. N. Marvell, *Thermal Electrocyclic Reaction*, Wiley-Intersci., New York, 422 (1980).
16. A. R. Katritzky, J. M. Lagowski, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. II. Pt 4A, Pergamon Press, 4 (1986).
17. S. Scheiner, L. Wang, *J. Amer. Chem. Soc.*, 115, 1958 (1993).
18. И. Е. Михайлов, Е. П. Иващенко, А. И. Шиф, В. М. Фейгельман, Л. П. Олехнович, *ЖОрХ*, 59, 1416 (1989).
19. A. D. Becke, *Phys. Rev.*, 38, 3098 (1988).
20. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98, 5648 (1993).
21. B. G. Cox, *Modern Liquid Phase Kinetics*, Oxford univ. press, 83 (1994).
22. C. L. Perrin, J. D. Thoburn, A. J. Kresge, *J. Amer. Chem. Soc.*, 114, 8800 (1992).
23. Ю. М. Шафран, В. А. Бакулев, В. С. Мокрушин, С. Г. Алексеев, *ХГС*, № 9, 1266 (1984).

Уральский государственный
технический университет,
Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: crocus@htf.ustu.ru
vab@tos.rcupl.e-burg.su

Поступило в редакцию 03.09.98

^aInstitut für Organische Chemie
und Makromolekulare Chemie,
Friedrich-Schiller-Universität, Jena,
Humboldtstraße 10, D-07743 Jena, Germany