

УДК 547.447

*Л. А. КАЮКОВА, К. Д. ПРАЛИЕВ, А. Б. УЗАКОВА,  
Г. Т. ДЮСЕМБАЕВА, К. И. ИМАНБЕКОВ*

**ПЕРЕГРУППИРОВКА  
БОУЛТОНА-КАТРИЦКОГО 5-ЗАМЕЩЕННЫЙ  
ФЕНИЛ-3-(β-АМИНОЭТИЛ)-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ**

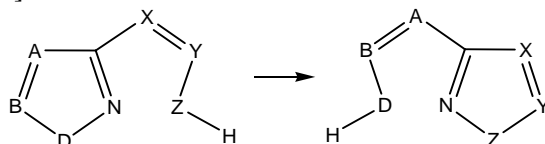
АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан  
E-mail: lkayukova@mail.ru

**Аннотация.** Перегруппировка Боултона-Катрицкого протекает в присутствии кислот, оснований, может быть фотоиницируемой, или протекать при термоллизе. В докладе представлены данные по систематическому изучению влияния электронных свойств заместителей в фенильном кольце в положении 5 и природы аминогруппы в β-положении 3-этильного заместителя 1,2,4-оксадиазольного цикла, условий гидролиза на стабильность 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов в перегруппировке Боултона-Катрицкого. Приведены термодинамические данные перехода 3,5-дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы спиропиразолиновые гетероциклы.

**Ключевые слова:** перегруппировка Боултона-Катрицкого, 3,5-дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы, спиропиразолиновые гетероциклы, основной и кислотный гидролиз.

Перегруппировка Боултона-Катрицкого – перегруппировка гетероциклов, которая протекает в присутствии кислот, оснований, может быть фотоиницируемой или протекать при термоллизе.

В перегруппировке участвует пятичленный гетероцикл и трехатомная боковая цепь X-Y-Z. Важно то, что перегруппировка происходит относительно центральной C=N связи, на атом азота которой направлена нуклеофильная атака [1].

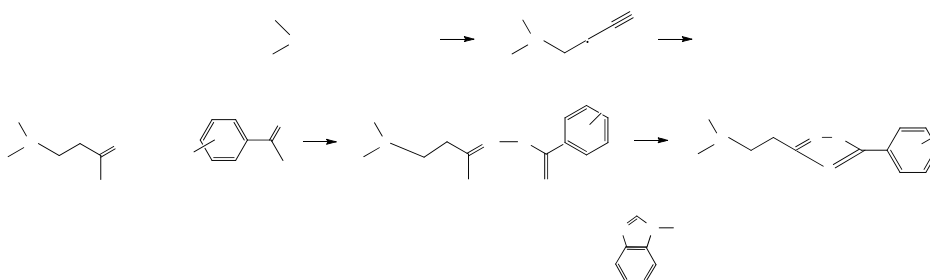


Нет однозначного представления о механизме перегруппировки, он зависит от того, какова нуклеофильная боковая цепь. Хотя существует большое разнообразие сочетаний гетероцикл-боковая цепь, наиболее общим участвующим гетероциклом является 1,2,4-оксадиазол. 1,2,4-Оксадиазолы – это распространенные объекты исследований медицинских химиков.

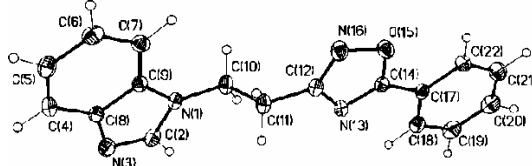
Известно, что замещенные 1,2,4-оксадиазолы содержащие в положении 3-боковой цепи вторичную бета-аминогруппу, в жестких условиях (в ДМФА при 150 °С или без растворителя при 240 °С) испытывают перегруппировку Боултона-Катрицкого с образованием пиразолинов и пиразолов плоского строения [2]:



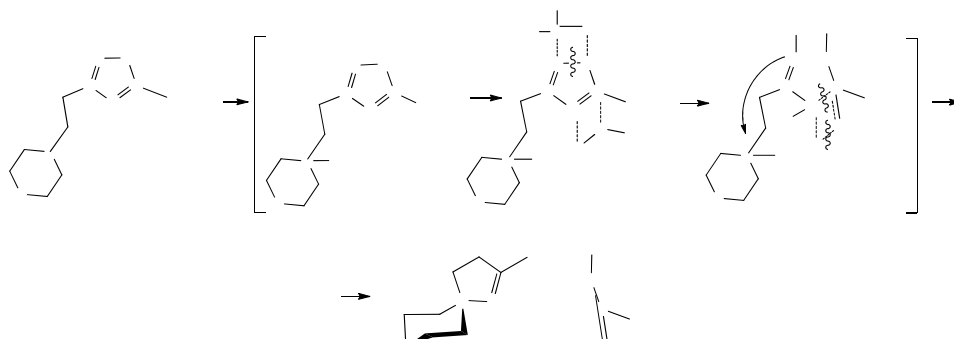
Нами синтезированы ряды 5-замещенный фенил-3-[(β-амино)этил]-1,2,4-оксадиазолов (V), которые, как мы считали, являются устойчивыми системами в процессе выделения, очистки, получения физико-химических и спектральных характеристик [3]:



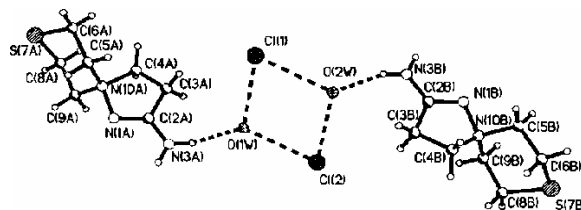
Для 3-(β-бензимидазол-1-ил)этил-5-фенил-1,2,4-оксадиазола имеется пример рентгеноструктурного описания строения [4]:



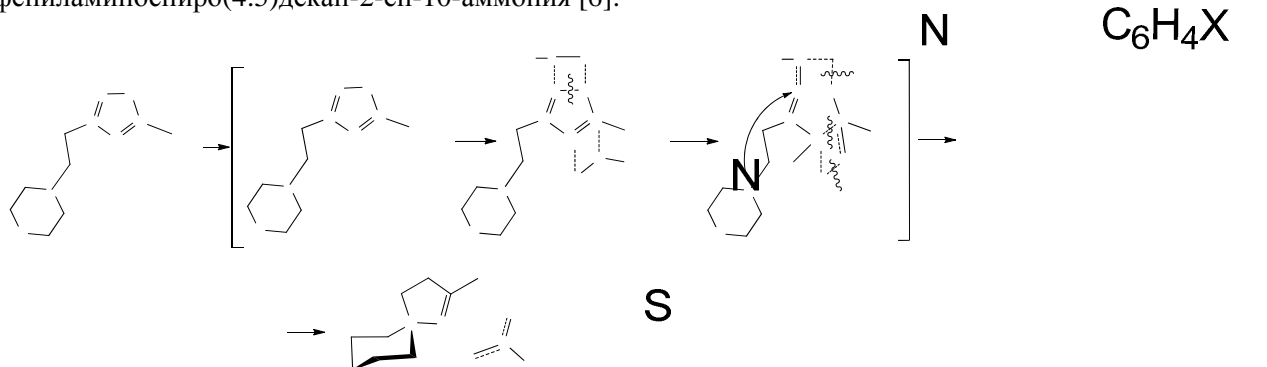
При получении гидрохлоридов 3-[β-(тиоморфолино)этил]-5-замещенный фенил-1,2,4-оксадиазолов обнаружены ранее не известные результаты: сразу после добавления HCl к растворам 1,2,4-оксадиазолов выпадает осадок малорастворимого в этаноле гидрата 2-амино-1-аза-7-тиаспиро(4.5)декан-2-ен-10-аммоний хлорида; соответствующие замещенные бензойные кислоты выделяют после упаривания фильтратов [5]:



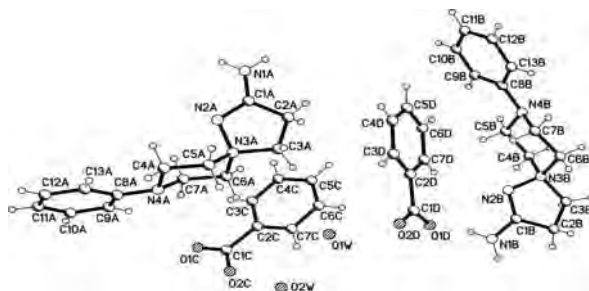
С помощью РСА установлено, что образованный продукт представляет собой гидрат 2-амино-1-аза-7-тиаспиро(4.5)декан-2-ен-10-аммоний хлорида. Кристаллографически независимые катионы (А и В) связаны между собой ММВС с анионами хлора и молекулами воды. Тиоморфолиновые циклы в гидратах аммония хлорида А и В изоструктурны и имеют конформации кресла, а пирозолиновые циклы имеют конформации конверта и являются зеркальными отображениями друг друга:



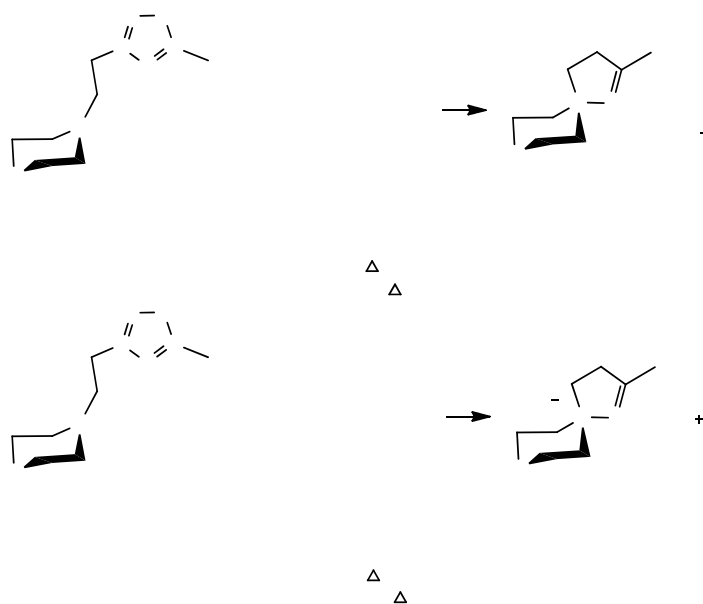
В процессе перекристаллизации из системы растворителей *i*-PrOH – вода, 1:1 для получения кристаллов для РСА 3-[β-(4-фенилпиперидин-1-ил)этил]-5-фенил-1,2,4-оксадиазола претерпевает внутримолекулярную перегруппировку с образованием моногидрата бензоата 2-амино-1-аза-7-фениламиноспиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония [6]:



В кристаллографически независимой части ячейки имеются по две молекулы спиросоединений (А и В), бензоат анионов (С и D) и воды (O1W и O2W), связанные водородными связями.



Проведено квантово-химическое обоснование перегруппировки. В качестве величины, характеризующей процесс, взята разница энтальпии образования исходных и конечных продуктов реакции ( $\Delta H$ , ккал/моль).



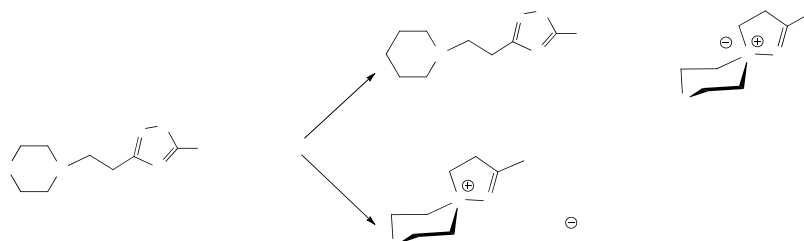
В целом, выгодность процесса видна из отрицательных суммарных величин теплот образования  $\Delta H$  исходных и конечных продуктов реакций гидролиза и кислотного гидролиза. Так, гидролиз более выгоден для фенилпиперазинового производного: -15,5705; -75,7564; а кислотный гидролиз более выгоден для тиоморфолинового: -31,9348 и -27,6522 ккал/моль, соответственно [7].

С целью установления границ химической стабильности 3,5-дизамещенных-1,2,4-оксадиазолов и в связи с выявлением перспективных для медицины образцов в ряду 5-замещенный фенил-3-[ $\beta$ -(пиперидин-1-ил) и (морфолин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (**11-20**) была проведена проверка

общности перегруппировки Боултона-Катрицкого при: 1) действии на них эфирного раствора HCl, 2) выдерживания в воде при комнатной температуре, 3) выдерживании в DMF+H<sub>2</sub>O; 4) выращивании монокристаллов на РСА перекристаллизованных из *i*-PrOH 1,2,4-оксадиазолов (**11-20**) в присутствии влаги воздуха.



Физико-химические характеристики, ИК-спектры, спектры ЯМР и данные РСА продуктов указывают, что 1,2,4-оксадиазолы могут как сохранять структуру при образовании гидрохлоридов **11-14**, а также образовывать спиропиразолиновые соединения **15-26**; противоионами положительно заряженному атому азота в положении 5 являются анион хлора и замещенные бензоат анионы.



При сравнении стабильности 1,2,4-оксадиазолов электроотрицательные заместители в фенильном кольце ускоряют перегруппировку; продукты перегруппировки в условиях 1 образуются немедленно; гидролиз в условиях 3 протекает быстрее, чем в условиях 2 и 4 [8].

#### Литература

- [1] Li J.J. Name Reactions. – 4th ed. – Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009. – P. 62.
- [2] Karbonits D., Kanzel-Svoboda I., Horvóth K.J. Ring transformation of 3-(2-aminoaryl)-1,2,4-oxadiazoles into 3-acylaminoindazoles; extension of the Boulton–Katritzky scheme // Chem. Soc., Perkin Trans., I. – 1982. – P. 759-766.
- [3] Каюкова Л.А., Химия азометинов 2-замещенных циклогексанонов, β-аминопропио-амидоксимов и α-хлор-α-изонитрозокетонов; их противотуберкулезные, антиаритмические, местноанестезирующие и другие свойства: Автореф. ... докт. хим. наук: 25.05.2005. – Алматы: Институт химических наук, 2005. – 25 с.
- [4] Ахелова А.Л., Каюкова Л.А., Пралиев К.Д. Способы получения 3-[β-(бензимидазол-1-ил)этил]-5-арил-1,2,4-оксадиазолов // Изв. НАН РК. Сер. хим. – 2004. – № 5. – С. 45–53.

[5] Каюкова Л.А., Оразбаева М.А., Гаппарова Г.И., Бекетов К.М., Еспенбетов А.А., Фасхутдинова М.Ф., Ташходжаев Б.Т. Быстрый кислотный гидролиз 3-[β-(тиоморфолин-1-ил)этил-5-арил-1,2,4-оксадиазолов // Химия гетероциклических соединений. – 2010. – № 7. – С. 1086-1097.

[6] Бекетов К.М., Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Байтурсынова Г.П. Разновидность перегруппировки Боултона-Катрицкого на примере 3-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)-1,2,4-оксадиазола // Химический журнал Казахстана. – 2011. – № 4. – С. 14-19.

[7] Kayukova L.A., Imanbekov K.I., Praliyev K.D. Evaluation of thermodynamic stability of 5-aryl-3-[β-(thiomorpholin-1-yl and β-(4-phenylpiperazin-1-yl)]ethyl-1,2,4-oxadiazoles and spiro-pyrazolinium compounds in Boulton-Katritzky rearrangement // Химический журнал Казахстана. – 2014. – № 2. – С. 208-212.

[8] Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Дюсембаева Г.Т., Узакова А.Б., Ажиханова А.К. Перегруппировка Боултона-Катрицкого 5-арил-3-(β-аминоэтил)-1,2,4-оксадиазолов // Тез. докл. Всерос. конф. с межд. участием «Совр. достиж. химии непред. соед.: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», посв. науч. насл. М. Г. Кучерова. – г. С.-Петербург. 26–28.03.2014 г. – С. 97.

### Резюме

*Л. А. Каюкова, К. Д. Пралиев, А. Б. Узакова, Г. Т. Дюсембаева, К. И. Иманбеков*

#### БОУЛТОН-КАТРИЦКИЙ БОЙЫНША 5-ОРЫНАЛМАСҚАН ФЕНИЛ-3-(β-АМИНОЭТИЛ)-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛДАРДЫҢ ҚАЙТА ТОПТАСУЫ

Боултон-Катрицкий қайта топтасуында 3,5-диорыналмасқан 1,2,4-оксадиазолдар тұрақтылығына түрлі факторлардың әсері зерттелді. 3,5-диорыналмасқан 1,2,4-оксадиазолдардың → спиропиразолинді гетероциклге өтуінің термодинамикалық мәндері келтірілген.

**Тірек сөздер:** Боултон-Катрицкийдің қайта топтасуы, 3,5-диорыналмасқан 1,2,4-оксадиазолдар, спиропиразолинді гетероциклдер, негіздік және қышқылдық гидролиз.

### Summary

*L. A. Kayukova, K. D. Praliyev, A. B. Uzakova, G. T. Dusembaeva, K. I. Imanbekov*

#### BOULTON-KATRITZKY REARRANGEMENT OF 5-SUBSTITUTED PHENYL-3-(β-AMINOETHYL)-1,2,4-OXADIAZOLES

The influence of various factors on the stability of the 3,5-substituted 1,2,4-oxadiazoles in the Boulton-Katritzky rearrangement were studied. Thermodynamic data of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles → spiro-pyrazolinium heterocycles transfer is shown.

**Key words:** Boulton-Katritzky rearrangement, 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles, spiro-pyrazolinium heterocycles, basic and acid hydrolysis.