

Посвящается академику РАН О. Н. Чупахину
в связи с его юбилеем

А. С. Медведева^{1*}, М. М. Демина¹, Т. В. Конькова¹,
Ч. З. Ву², Л. И. Ларина¹

СИНТЕЗ ОКСИМОВ 4-ТРИАЛКИЛСИЛИЛ(ГЕРМИЛ)- 1*H*-1,2,3-ТРИАЗОЛКАРБАЛЬДЕГИДОВ

Разработаны методики синтеза оксимов 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов. Показана высокая эффективность микроволнового содействия в оксимировании 1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов, содержащих кремний и германий, а также в реализации многокомпонентного синтеза оксима 4-триалкилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида взаимодействием 3-триметилсилилпроп-2-ин-1-оля с триметилсилилазидом и гидроксиламином.

Ключевые слова: оксимы 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов, оксимы элементзамещённых пропионалей, пропионали, триметилсилилазид, 1,3-диполярное циклоприсоединение, микроволновая активация.

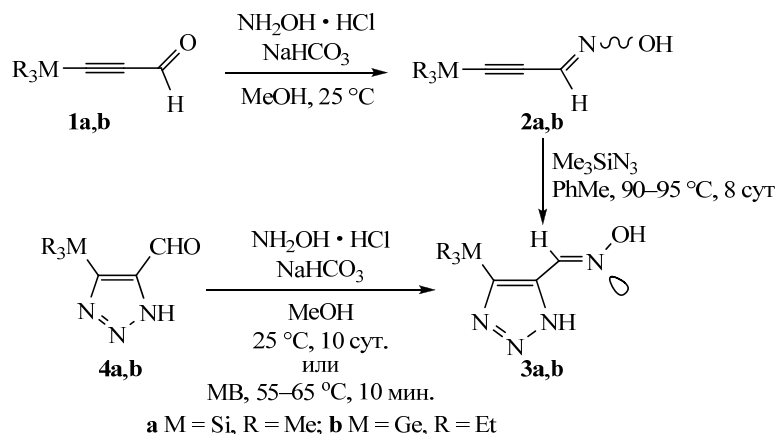
Оксимы являются распространёнными строительными блоками в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений: пирролов [1], кислород- и азотсодержащих пятичленных гетероциклов, таких как изоксазолы, оксазолиноны, оксадиазолы, 1,2,3-триазол-1-оксиды [2] и др. За последнее десятилетие опубликован ряд обзоров [3–11] по синтезу оксимов различных гетероциклов, их реакционной способности и биологической активности, что свидетельствует о широком диапазоне их применения. Оксимы гетероциклических соединений обладают разнообразной биологической активностью: анальгетической, противовоспалительной, седативной, антиконвульсантной, бактерицидной, антикоагулянтной, гипотензивной, вазодилаторной, антидиабетической, фунгицидной, пестицидной и др. [3–5, 9, 10]. Открыты новые перспективы в использовании гетероциклических оксимов азиридинового ряда, проявляющих высокую цитотоксическую активность [10].

Сведения об оксимах триазолов весьма ограничены, известны лишь единичные примеры синтеза оксимов 1,2,3-триазолов [7]. Несмотря на то, что 1,2,3-триазолы не обнаружены в природных соединениях, их синтетические и биохимические исследования в последние годы получили новый импульс, благодаря использованию в качестве биоизостеров амидной группы для создания новых эффективных и безопасных лекарств [12, 13].

Ранее на основе элементзамещённых пропионалей **1a,b** нами были получены оксимы (*E,Z*)-3-триметилсилилпроп-2-ин-1-оля (**2a**) и (*E,Z*)-3-триэтилгермилпроп-2-ин-1-оля (**2b**) [14], определена стереоспецифичность констант экранирования ядер углерода в спектрах ЯМР ¹³C [15]. Оксимы **2a,b** существуют в растворе CDCl₃ в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров с преобладанием *Z*-формы: в соотношениях 31:69 (соединение **2a**) и 38:62 (соединение **2b**).

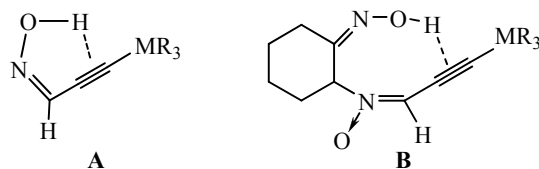
С целью получения неизвестных ранее оксимов триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов **3a,b** нами изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение триметилсилилазида к оксимами **2a,b** ацетиленовых элементсодержащих карбальдегидов в классических условиях реакции Хьюзгена [16]

и при микроволновой активации, а также возможность многокомпонентного синтеза из пропиналя **1a,b**, триметилсилилазида и гидроксилamina в водно-метанольной среде. Недавно нами выявлена высокая эффективность использования воды в синтезе 1,2,3-триазолкарбальдегидов из замещённых пропиналей, триметилсилил- и бензилазидов при комнатной температуре [17].



Синтез соединений **3a,b** в классических условиях (метод В), включающих нагревание оксимов элементзамещённых пропиналей **2a,b** с триметилсилилазидом в толуоле при 90–95 °С оказался неэффективным. Несмотря на значительную продолжительность процесса (8 сут), выходы оксимов 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов **3a,b** не превышали 10% (спектр ЯМР ¹H).

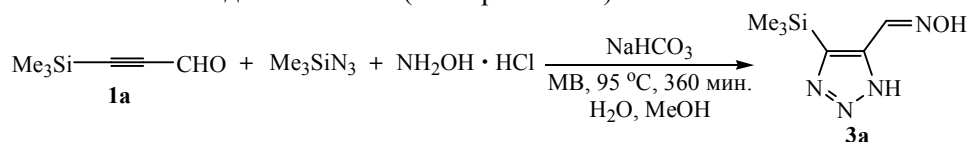
Вероятно, необычная инертность тройной связи оксимов пропиналей **2a,b**, по сравнению с исходными альдегидами **1a,b** в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, объясняется, с одной стороны, малополяризованной тройной связью, а с другой – возможностью образования внутримолекулярной водородной связи между оксимной группой и π-электронами тройной связи (А). Следует отметить, что в литературе имеются данные, убедительно подтверждающие низкую реакционную способность тройной связи аддукта Кнёвенагеля триметилсилилпропиналя в циклоприсоединении азидов. Так, при взаимодействии [3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]пропандинитрила с 4-азидо-*N,N*-диметиланилином (ТГФ, кипячение, 5 сут) кремнийсодержащий триазолилалкиден выделен лишь с выходом 18% [18]. Возможность образования водородной связи O–H···π(C≡C) была показана нами ранее на примере *N*-оксида 2-гидроксиимино-*N*-(3-триметилсилилпроп-2-ин-1-илиден)-циклогексан-1-амина (В) [19].



Со значительно лучшими выходами (76–80%) оксимы 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов **3a,b** были получены взаимодействием триазолкарбальдегидов **4a,b** с гидроксилamina в метаноле при комнатной температуре в течение 10 сут. Выявлена также высокая эффективность использования микроволновой (МВ) активации в синтезе соединений **3a,b**, позволяющей сократить время реакции до 10 мин с сохранением высоких выходов.

Полученные оксимы триазол-5-карбальдегидов **3a,b** представляют собой кристаллы, их строение подтверждено спектрами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , состав – элементным анализом. Согласно данным спектра ЯМР ^1H оксима (*E*)-4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида (**3a**), наличие химических сдвигов при 8.21 м. д. для протона группы $\text{CH}=\text{N}$, уширенного синглета при 11.30 м. д. для протона группы $=\text{N}-\text{OH}$ и отсутствие сигнала протона группы CHO (при 10.26 м. д. у исходного триазолкарбальдегида **4a**) являются свидетельством образования оксима **3a**. В спектре ЯМР ^{13}C оксима **3a** присутствует сигнал, характерный для фрагмента $\text{CH}=\text{N}$, – 142.5 м. д. Оксимы **3a,b** находятся в *E*-конфигурации, о чём свидетельствует значение константы спин-спинового взаимодействия в фрагменте $\text{CH}=\text{N}$ ($J_{\text{C-H}} = 164.0$ и 164.7 Гц соответственно) [14].

Оксим 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида (**3a**) можно получить и многокомпонентной реакцией триметилсилилпропина **1a**, триметилсилилазида и гидроксилamina при микроволновом содействии в водно-метанольной среде. Выход оксима **3a** в реакционной смеси – 70% (спектр ЯМР ^1H), выделенный выход после колоночной хроматографии составил 48%. Увеличение продолжительности реакции до 600 мин позволило повысить выход лишь на 5% (спектр ЯМР ^1H).



Таким образом, нами впервые осуществлён синтез оксимов 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов. Показана высокая эффективность микроволнового содействия в оксимировании элементсодержащих 1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов, а также принципиальная возможность многокомпонентного подхода на примере получения оксима 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида в условиях, отвечающих требованиям зелёной химии, – без использования металлокатализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vertex-70 в тонком слое и в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (400 и 100 МГц, соответственно), внутренний стандарт – ТМС. Константы $J_{\text{C-H}}$ определены из спектра ^{13}C без развязки протонов [14]. Элементный анализ продуктов реакций выполнен на газоанализаторе Thermo Finnigan FlashEA 1112. Температуры плавления определены на приборе Micro-Hot-Stage PolyTherm A. Анализ реакционной смеси и проверка чистоты полученных соединений осуществлены методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе хлороформ-метанол, 10:1, проявление парами иода. Выделение индивидуальных веществ проводилось с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (L 5/40 Merck), элюент $\text{MeCN}-\text{MeOH}$, 10:1. Все растворители использованы обезвоженными.

МВ облучение осуществлено в одномодовом микроволновом реакторе Anton Paar Monowave 300 (850 Вт, 30–300 °С, 30 атм., магнитное перемешивание) в герметизированных сосудах ёмкостью 10 мл в водно-метанольном растворе при температуре 55–65 или 90–95 °С.

3-Триметилсилил-2-пропин-1-аль (1a) синтезирован по методу [20]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.18 (9H, с, $(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)$); 9.10 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: –1.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 102.1 ($\text{SiC}\equiv$); 102.7 ($\equiv\text{CC}$); 176.5 ($\text{C}=\text{O}$).

3-Триэтилгермил-2-пропин-1-аль (1b) получен в условиях, описанных в работе [21]. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.94 (2H, к, $J = 7.8$, CH_2CH_3); 1.13 (3H, т, $J = 7.8$,

CH₂CH₃); 9.11 (1H, с, СНО). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 5.7 (CH₂CH₃); 9.0 (CH₂CH₃); 103.4 (GeC≡); 104.5 (≡CC); 176.1 (C=O).

1*H*-1,2,3-Триазолкарбальдегиды **4a,b** синтезированы циклоприсоединением триметилсилилазида к элементсодержащим пропиналям в воде [17].

Оксим (E)-4-триметилсиллил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида (3a). А. Смесь 0.46 г (2.7 ммоль) 4-триметилсиллил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида (**4a**), 0.19 г NH₂OH·HCl (2.7 ммоль), 0.23 г (2.7 ммоль) NaHCO₃ и 7 мл MeOH перемешивают на магнитной мешалке в течение 10 сут. Реакционную смесь разбавляют водой до получения гомогенного раствора и экстрагируют эфиром. Объединённые эфирные вытяжки сушат над MgSO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент ацетонитрил–метанол, 10:1. Выход 0.38 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 143–145 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3200 (NH, OH), 1640 (CH=N), 1220 ((CH₃)₃Si). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.32 (9H, с, Si(CH₃)₃); 8.21 (1H, с, CH=N); 11.30 (1H, уш. с, NOH); 15.1 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: -0.5 (Si(CH₃)₃); 142.5 (CH=N, ¹*J*_{C-H} = 164.0); 132.7 (C-4); 147.3 (C-5). Найдено, %: С 39.45; Н 6.92; N 30.70; Si 15.01. C₆H₁₂N₄O₃Si. Вычислено, %: С 39.11; Н 6.56; N 30.40; Si 15.24.

Б. Смесь 0.13 г (0.8 ммоль) соединения **4a**, 0.053 г (0.8 ммоль) NH₂OH·HCl, 0.065 г (0.8 ммоль) NaHCO₃ и 3 мл MeOH помещают в сосуд ёмкостью 10 мл. После герметизации облучают в одномодовом микроволновом реакторе в течение 10 мин при 55–65 °С. Реакционную смесь обрабатывают аналогично методу А. Выход 0.11 г (78%) в виде бесцветных кристаллов. Спектр ЯМР ¹H выделенного соединения идентичен описанному выше.

В. Раствор 0.4 г (3 ммоль) оксима 3-триметилсиллилпроп-2-ин-1-оля (**2a**) и 0.65 г (5.5 ммоль) триметилсилилазида в 6 мл абсолютного толуола перемешивают в течение 8 сут при температуре 90–95 °С. Растворитель удаляют при пониженном давлении, добавляют 1 мл метанола, нагревают в течение 30 мин при перемешивании. После вакуумирования получают 0.6 г вязкого продукта, являющегося по данным спектра ЯМР ¹H, смесью исходного оксима **2a** (90%) и оксима 4-триметилсиллил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида (**3a**) (10%).

Г. Смесь 0.063 г (0.5 ммоль) 3-триметилсиллилпроп-2-ин-1-оля (**1a**), 0.069 г (0.6 ммоль) триметилсилилазида, 0.036 г (0.5 ммоль) NH₂OH·HCl, 0.042 г (0.5 ммоль) NaHCO₃, 2 мл дистиллированной воды, 3 мл MeOH помещают в сосуд ёмкостью 10 мл. После герметизации облучают в одномодовом микроволновом реакторе в течение 360 мин при 95 °С. Реакционную смесь разбавляют водой до получения гомогенного раствора и экстрагируют эфиром (3 × 5 мл). Объединённые эфирные вытяжки сушат над MgSO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент ацетонитрил–метанол, 10:1. Спектральные данные и физико-химические константы для оксима триазолкарбальдегида **3a** согласуются с приведёнными в описании метода А. Выход 0.041 г (48%).

(E)-4-Триэтилгермил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксим (3b). А. Получают аналогично из 0.26 г (1 ммоль) 4-триэтилгермил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида (**4b**), 0.071 г (1 ммоль) NH₂OH·HCl, 0.085 г (1 ммоль) NaHCO₃ и 5 мл MeOH. Выход 0.22 г (80%), жёлтые кристаллы, т. пл. 102–103 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3170, 3370 (NH, OH), 1630 (CH=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.95–1.07 (15H, м, (C₂H₅)₃Ge); 8.18 (1H, с, CH=N); 11.19 (1H, уш. с, NOH); 15.0 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 4.0, 8.9 (Ge(C₂H₅)₃); 141.5 (CH=N, ¹*J*_{C-H} = 164.7); 130.5 (C-4); 146.2 (C-5). Найдено, %: С 40.14; Н 6.97; N 20.35; Ge 26.54. C₉H₁₈GeN₄O. Вычислено, %: С 39.91; Н 6.70; N 20.68; Ge 26.80.

Б. Получают аналогично соединению **3a** из 0.18 г (0.27 ммоль) соединения **4b**, 0.053 г (0.27 ммоль) NH₂OH·HCl, 0.065 г (0.27 ммоль) NaHCO₃ и 3 мл MeOH. Выход 0.16 г (84%). Спектр ЯМР ¹H выделенного соединения идентичен описанному выше.

В. Аналогично методике В получения соединения **3a** из 0.5 г (2.17 ммоль) оксима 3-триэтилгермилпроп-2-ин-1-оля (**2b**) и 0.51 г (4.34 ммоль) триметилсилилазида в 6 мл абсолютного толуола получают 0.39 г вязкого вещества, являющегося по данным спектра ЯМР ¹H смесью исходного оксима **2b** (85%) и оксима 4-триэтилгермил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида (**3b**) (15%).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 10-03-01024-а) и междисциплинарного интеграционного проекта СО РАН, УрО РАН № 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, Л. Н. Собенина, *Химия пиррола. Новые страницы*, под ред. Г. А. Толстикова, Наука, Новосибирск, 2012.
2. E. Abele, E. Lukevics, *Heterocycles*, **53**, 2285 (2000).
3. Э. Абеле, Э. Лукевиц, *ХГС*, 156 (2001). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **37**, 141 (2001).]
4. Э. Абеле, Р. Абеле, О. Дзенилис, Э. Лукевиц, *ХГС*, 5 (2003). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **39**, 3 (2003).]
5. Э. Абеле, Р. Абеле, К. Рубина, Э. Лукевиц, *ХГС*, 163 (2005). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 137 (2005).]
6. Э. Абеле, Р. Абеле, Э. Лукевиц, *ХГС*, 963 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 769 (2008).]
7. Э. Абеле, Р. Абеле, Э. Лукевиц, *ХГС*, 803 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 637 (2008).]
8. Э. Абеле, Р. Абеле, Э. Лукевиц, *ХГС*, 1767 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1420 (2009).]
9. Э. Абеле, Р. Абеле, Л. Голомба, Ю. Вишневецкая, Т. Береснева, К. Рубина, Э. Лукевиц, *ХГС*, 1123 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 905 (2010).]
10. E. Ābele, R. Ābele, Ļ. Golomba, J. Višņevska, T. Beresneva, K. Rubina, *Latv. Kim. Z.*, 205 (2011).
11. A. Nikitjuka, A. Jirgensons, *ХГС*, 1669 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1544 (2014).]
12. G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rev.*, **28**, 278 (2008).
13. M. Colombo, A. Bianchi, *Molecules*, **15**, 178 (2010).
14. K. A. Chernyshev, L. B. Krivdin, L. I. Larina, T. V. Konkova, M. M. Demina, A. S. Medvedeva, *Magn. Reson. Chem.*, **45**, 661 (2007).
15. А. В. Афонин, М. М. Демина, Т. В. Конькова, А. В. Мареев, Д. Е. Симоненко, И. А. Ушаков, А. С. Медведева, *Журн. орган. химии*, **43**, 1725 (2007). [*Russ. J. Org. Chem.*, **43**, 1726 (2007).]
16. R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **75**, 604 (1963).
17. М. М. Демина, Т. Л. Х. Нгуен, Н. С. Шаглаева, А. В. Мареев, А. С. Медведева, *Журн. орган. химии*, **48**, 1611 (2012). [*Russ. J. Org. Chem.*, **48**, 1582 (2012).]
18. P. D. Jarowski, Y.-L. Wu, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Org. Lett.*, **10**, 3347 (2008).
19. М. М. Демина, П. С. Новопашин, Г. И. Сарапулова, А. В. Афонин, А. Я. Тихонов, А. С. Медведева, *Журн. орган. химии*, **43**, 510 (2007). [*Russ. J. Org. Chem.*, **43**, 507 (2007).]
20. А. И. Борисова, А. С. Медведева, Н. С. Вязанкин, А. с. СССР 715580; *Бюл. изобрет.*, № 9, 1978 (1980).
21. А. С. Медведева, М. М. Демина, Н. С. Вязанкин, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 967 (1977). [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 894 (1977).]

¹ Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия
e-mail: amedved@iioch.irk.ru

Поступило 21.05.2014

² Иркутский государственный технический университет,
ул. Лермонтова, 83, Иркутск 664074, Россия
e-mail: tua buide2@yahoo.com