

В. В. Бахарев*, А. А. Гидаспов, Е. В. Переседова, Д. Б. Криволапов^а,
Е. В. Миронова^а, И. А. Литвинов^а

РЕАКЦИИ 1,3,5-ТРИАЗИНИЛНИТРОФОРМАЛЬДОКСИМОВ

2*. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1,3,5-ТРИАЗИНИЛНИТРОФОРМАЛЬДОКСИМОВ С МОНОЗАМЕЩЕННЫМИ АЦЕТИЛЕНАМИ

Взаимодействие 1,3,5-триазинилнитрилоксидов, полученных *in situ* из 2-R-4-R'-1,3,5-триазин-6-илнитроформальдоксимов, с производными ацетилена приводит к образованию 3,5-дизамещенных изоксазолов. Обсуждаются данные РСА 5-гидр-оксиметил-3-(4'-диметиламино-2'-метокси-1,3,5-триазин-6'-ил)изоксазола.

Ключевые слова: 3,5-дизамещенные изоксазолы, производные ацетилена, 1,3,5-триазинилнитрилоксиды, 1,3,5-триазинилнитроформальдоксимы.

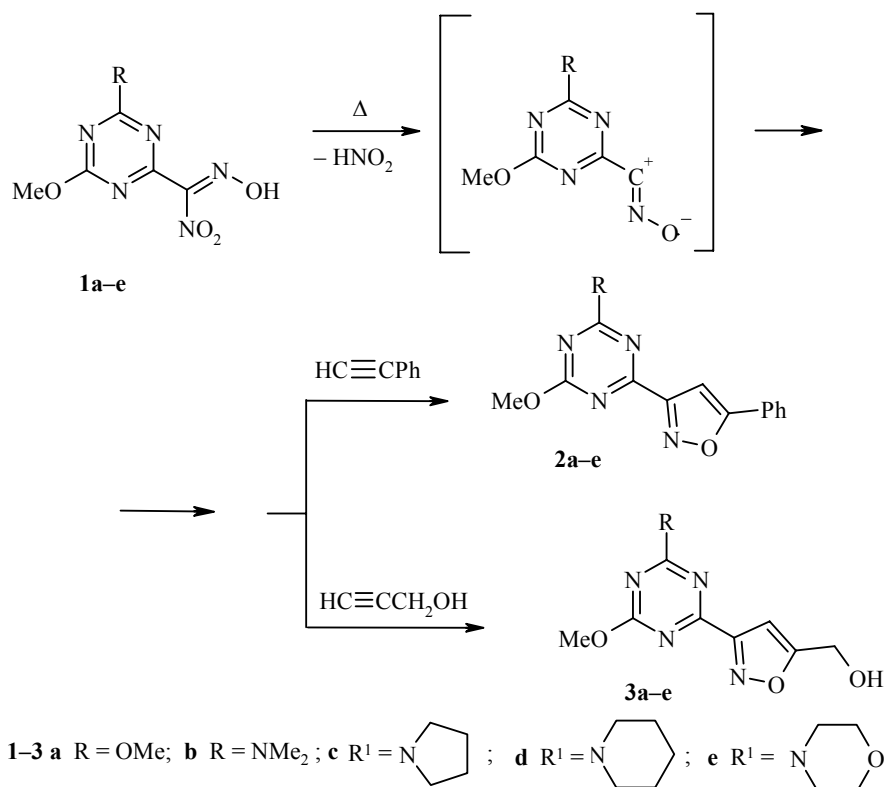
Ранее нами было показано, что при действии оснований происходит депротонирование 1,3,5-триазинилнитроформальдоксимов, однако образующийся анион нестабилен и отщепляет нитрит-ион с образованием 1,3,5-триазинилнитрилоксида. Последний взаимодействует с енолятами дикарбонильных соединений с образованием 5-метил-4-R-3-(1,3,5-триазинил)изоксазолов [1]. Продолжая изучение химии 1,3,5-триазинилнитроформальдоксимов, мы исследовали термический метод генерирования 1,3,5-триазинилнитрилоксидов с последующим их вовлечением в реакцию диполярного [3+2]-циклоприсоединения. В качестве диполярофилов были использованы монозамещенные ацетилены: фенилацетилен и пропаргиловый спирт.

Нагревание суспензии 2-R-4-R'-1,3,5-триазин-6-илнитроформальдоксимов **1a–e** в фенилацетилене или пропаргиловом спирте при 80–100 °С завершается образованием, соответственно, 3-(2-R-4-R'-1,3,5-триазин-6-ил)-5-фенилизоксазолов **2a–e** и 5-гидроксиметил-3-(2-R-4-R'-1,3,5-триазин-6-ил)-изоксазолов **3a–e**.

Проведение термолитического разложения соединений **1a–e** в среде диполярофила (т. е. без разбавления инертным растворителем) полностью подавляет димеризацию промежуточно образующихся 1,3,5-триазинилнитрилоксидов до 3,4-ди(2-R-4-R'-1,3,5-триазин-6-ил)фуроксанов.

По данным спектров ЯМР ¹H, продукты реакции представляют собой исключительно 3,5-дизамещенные изоксазолы при полном отсутствии 3,4-дизамещенных изоксазолов. Этот вывод сделан на основании сравнения

* Сообщение 1 см. [1].



спектров ЯМР ¹H синтезированных соединений **2a-e** и **3a-e** и 3-, 3,4- и 3,5-замещенных изоксазолов [2–5]. Образование только 3,5-дизамещенных изоксазолов указывает на стереоселективность присоединения монозамещенных ацетиленов к 1,3,5-триазирилнитрилоксидам. Таким образом, успешно осуществлен термический метод генерации 1,3,5-триазирилнитрилоксидов из 2-R-4-R'-1,3,5-триазин-6-илнитроформальдоксимов, при взаимодействии которых с монозамещенными ацетиленами образуются с высокими выходами 3,5-дизамещенные изоксазолы, содержащие в положении 3 цикл 1,3,5-триазина.

Строение изоксазола **3b** было подтверждено методом РСА. В асимметрической части элементарной ячейки соединения **3b** содержится одна молекула 5-гидроксиметил-3-(4-диметиламино-2-метокси-1,3,5-триазин-6-ил)изоксазола (рис. 1).

Триазиновый и изоксазольный циклы молекулы являются плоскими в пределах 0.021(2) и 0.007(2) Å соответственно. Двугранный угол между плоскостями циклов составляет 2.7(1)°. Диметиламиногруппа (имеет плоскую конформацию, угол разворота относительно триазинового цикла составляет 4.2(2)°) и метоксигруппа лежат в плоскости триазинового цикла, поэтому в целом можно считать весь семнадцатиатомный остов молекулы плоским (согласно расчетам программы PLATON этот фрагмент плоский в пределах 0.072(3) Å). Только атом O(18) гидроксиметильной группы отклоняется от этой плоскости на 1.274(1) Å.

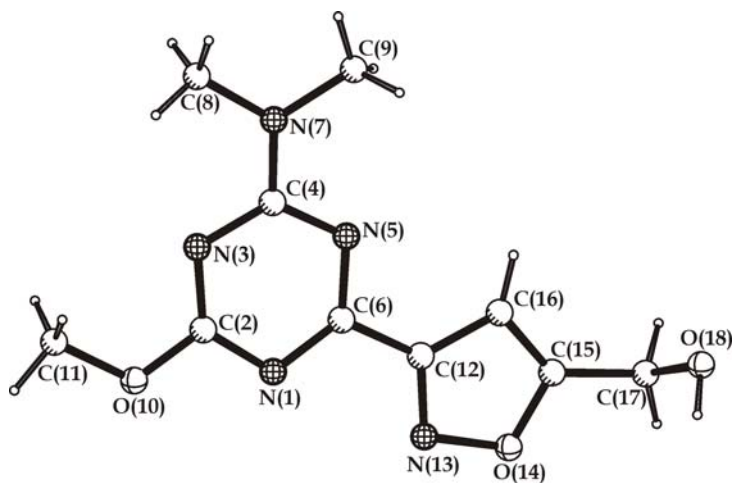


Рис. 1. Геометрия молекулы соединения **3b** в кристалле

Показательно, что в 5-метил-3-(2-метокси-4-пирролидинил-1,3,5-триазин-6-ил)-4-этоксикарбонилизоксазоле двугранный угол между плоскостями 1,3,5-триазинового и изоксазольного циклов для двух независимых молекул составляет $84.0(2)^\circ$ и $64.1(2)^\circ$ [1]. Это, по-видимому, обусловлено наличием заместителя в положении 4 изоксазольного цикла, которое приводит к отталкиванию неподеленных электронных пар атома азота цикла 1,3,5-триазина и атома кислорода этоксикарбонильной группы. В 5-гидроксиметил-3-(4-диметиламино-2-метокси-1,3,5-триазин-6-ил)-изоксазоле (**3b**) при отсутствии заместителя в положении 4 циклы лежат

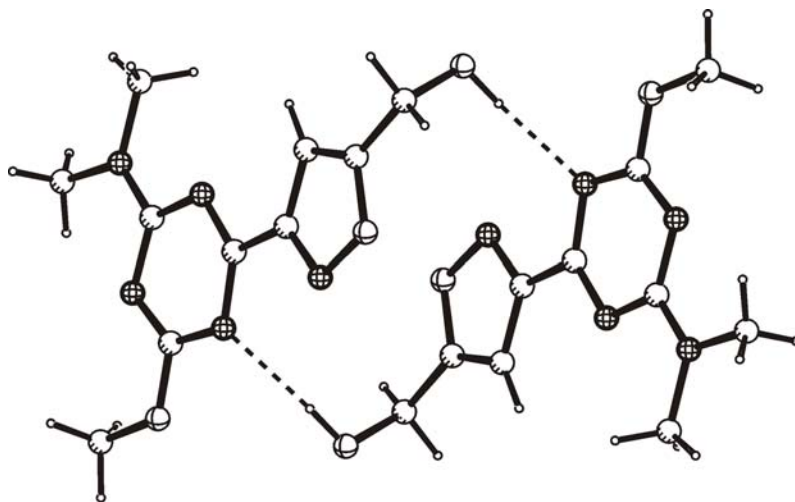


Рис. 2. Н-Димеры молекул соединения **3b**, образованные за счет водородной связи $O(18)-H(18)\cdots N(1)'$ в кристалле

Длины связей (d) в молекуле соединения **3b**

Связь	d , Å	Связь	d , Å	Связь	d , Å
N(1)–C(6)	1.340(3)	C(4)–N(7)	1.333(2)	C(15)–C(17)	1.492(3)
N(1)–C(2)	1.341(2)	C(6)–C(12)	1.474(2)	C(11)–O(10)	1.446(3)
N(3)–C(2)	1.317(2)	C(12)–N(13)	1.311(2)	N(7)–C(8)	1.450(3)
N(3)–C(4)	1.357(3)	C(12)–C(16)	1.410(3)	N(7)–C(9)	1.464(4)
N(5)–C(6)	1.322(2)	N(13)–O(14)	1.401(2)	O(18)–C(17)	1.408(2)
N(5)–C(4)	1.352(2)	O(14)–C(15)	1.346(2)		
C(2)–O(10)	1.333(3)	C(16)–C(15)	1.341(2)		

практически в одной плоскости. При этом наблюдается незначительное (на 0.02 Å) уменьшение связи С–С между циклами в сравнении с 5-метил-3-(2-метокси-4-пирролидинил-1,3,5-триазин-6-ил)-4-этоксикарбонилзоксазолом [1].

Упаковка кристалла соединения **3b** определяется, в первую очередь, межмолекулярными водородными связями типа ОН...N. За счет этих связей молекулы соединения **3b** образуют centrosимметричные водородносвязанные димеры (рис. 2). Параметры водородных связей: связь O(18)–H(18)⋯N(1)' ($1-x$, $1-y$, $2-z$), d O(18)–H(18) = 0.91(2), d H(18)⋯N(1)' = 2.04(2), d O(18)⋯N(1)' 2.926(2) Å, ω O(18)H(18)N(1)' = 164(2)°.

Валентные углы (ω) в молекуле соединения **3b**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(6)–N(1)–C(2)	112.46(15)	N(13)–C(12)–N(6)	121.28(16)
C(2)–N(3)–C(4)	113.94(16)	C(12)–C(16)–C(6)	126.97(15)
C(6)–N(5)–C(4)	114.52(15)	C(12)–N(13)–O(14)	104.87(14)
N(3)–C(2)–O(10)	119.70(16)	C(15)–O(14)–N(13)	109.16(13)
N(3)–C(2)–N(1)	127.71(16)	C(15)–C(16)–C(12)	104.74(15)
O(10)–C(2)–N(1)	112.59(15)	C(16)–C(15)–O(14)	109.47(15)
N(7)–C(4)–N(5)	117.60(16)	C(16)–C(15)–C(17)	133.70(16)
N(7)–C(4)–N(3)	118.15(16)	O(14)–C(15)–C(17)	116.71(16)
N(5)–C(4)–N(3)	124.24(16)	C(4)–N(7)–C(8)	121.83(18)
N(5)–C(6)–N(1)	126.96(16)	C(4)–N(7)–C(9)	120.54(17)
N(5)–C(6)–C(12)	114.68(15)	C(8)–N(7)–C(9)	117.59(20)
N(1)–C(6)–C(12)	118.35(15)	O(18)–C(17)–C(15)	112.32(15)
N(13)–C(12)–C(16)	111.75(16)	C(2)–O(10)–C(11)	117.67(16)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре Avatar 360ESP в таблетках KBr, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Bruker AM-300 (300 МГц) в DMSO-d_6 (соединения **2a–e**) и CDCl_3 (соединения **3a–e**), внутренний стандарт TMS.

Соединения **1a–e** синтезированы по методике [6].

Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединения 3b проведен при 20 °С на автоматическом дифрактометре Bruker Smart APEX II CCD (λ MoK α -излучение [λ 0.71073 Å], графитовый монохроматор, ω -сканирование). При обработке исходного массива экспериментальных интенсивностей использована программа SAINT Plus [7]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS5 [8]. Атомы водорода выявлены из разностного Фурье-синтеза и уточнены изотропно. Все рисунки и анализ межмолекулярных взаимодействий выполнены с помощью программы PLATON [9].

Кристаллы соединения **3b** (из смеси дихлорэтан–метанол, 1:1) – бесцветные прозрачные призматические, триклинные. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$, $M = 251.25$, $a = 8.1898(8)$, $b = 8.6088(8)$, $c = 9.5926(9)$ Å; $\alpha = 67.721(1)$, $\beta = 88.074(1)$, $\gamma = 70.766(1)^\circ$; $V = 587.7(1)$ Å 3 , $d_c = 1.42$ г/см 3 , $Z = 2$, пространственная группа $P-1$. Угол сканирования $2.3^\circ \leq \theta \leq 26.0^\circ$. Измерено 2209 независимых отражений, 1444 из которых с $I > 2\sigma$. Учет поглощения не проводился ввиду его малости ($\mu(\text{Mo}) = 1.1$ см $^{-1}$). Окончательные значения факторов расходимости $R_{\text{об}} = 0.037$ и $R_{\text{wob}} = 0.096$. Исследование монокристалла проведено в Отделении рентгеноструктурных исследований Центра коллективного пользования ЦКП САЦ на базе Лаборатории дифракционных методов исследования ИОФХ им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН. Координаты атомов и структурные параметры соединения **3b** депонированы в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (CCDC 704356).

3-(2,4-Диметокси-1,3,5-триазин-6-ил)-5-фенилизоксазол (2a). Суспензию 2.46 г (1 ммоль) соединения **1a** в 15 мл фенилацетилена нагревают до 90–100 °С и выдерживают при перемешивании и этой температуре до исчезновения исходного **1a**, по данным ТСХ (1–1.5 ч). После окончания выдерживания избыток фенилацетилена удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают 2 × 5 мл холодного этилацетата. Кристаллический продукт отфильтровывают, промывают на воронке 5 мл холодного этилацетата. Выход 2.33 г (82%). Т. пл. 168–170 °С. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3151, 3045, 3006, 2952, 2877, 1610, 1544, 1521, 1467, 1448, 1430, 1396, 1350, 1228, 1199, 1105, 1052, 995, 933, 850, 831, 808, 771, 692. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.99 (6H, с, OCH $_3$); 7.55 (4H, м, CH изоксазола и 3H C $_6\text{H}_5$) и 7.94 (2H, м, C $_6\text{H}_5$). Найдено, %: C 59.35; H 4.32; N 19.60. C $_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 59.15; H 4.25; N 19.71.

3-(4-Диметиламино-2-метокси-1,3,5-триазин-6-ил)-5-фенилизоксазол (2b) получают аналогично соединению **2a** из 2.42 г (1 ммоль) соединения **1b**. Выход 2.38 г (80%). Т. пл. 163–165 °С. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3153, 3062, 3012, 2927, 2869, 1591, 1567, 1525, 1467, 1446, 1429, 1367, 1315, 1259, 1214, 1070, 1047, 938, 946, 817, 802, 771, 698. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.18 и 3.24 (6H, два с, $\Delta\nu = 18$ Гц, NCH $_3$); 3.98 (3H, с, OCH $_3$); 7.53 (4H, м, CH изоксазола и 3H C $_6\text{H}_5$) и 7.90 (2H, м, C $_6\text{H}_5$). Найдено, %: C 60.52; H 5.21; N 23.67. C $_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.60; H 5.09; N 23.55.

3-(2-Метокси-4-пирролидинил-1,3,5-триазин-6-ил)-5-фенилизоксазол (2c) получают аналогично соединению **2a** из 2.68 г (1 ммоль) соединения **1c**. Выход 2.39 г (74%). Т. пл. 205–207 °С. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3147, 3068, 3056, 2971, 2954, 2883, 1587, 1560, 1523, 1479, 1461, 1432, 1359, 1338, 1311, 1226, 1062, 985, 946, 804, 769, 692. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.00 (4H, м, CH $_2$); 3.62 и 3.74 (4H, два т, $J = 6.8$, NCH $_2$); 4.02 (3H, с, OCH $_3$); 7.51 (4H, м, CH изоксазола и 3H C $_6\text{H}_5$);

7.84 (2H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 63.04; Н 5.46; N 21.50. C₁₇H₁₇N₅O₂. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 21.66.

3-(2-Метокси-4-пиперидино-1,3,5-триазин-6-ил)-5-фенилизоксазол (2d) получают аналогично соединению **2a** из 82 г (1 ммоль) соединения **1d**. Выход 2.60 г (77%). Т. пл. 152–153 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3141, 3039, 3000, 2941, 2921, 2858, 1577, 1525, 1465, 1448, 1429, 1369, 1286, 1228, 1095, 1054, 1002, 977, 948, 923, 889, 815, 773, 696. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.60 (6H, м, CH₂); 3.82 и 3.92 (4H, два т, *J* = 7.0, NCH₂); 3.99 (3H, с, OCH₃); 7.55 (4H, м, CH изоксазола и 3H C₆H₅) и 7.98 (2H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 64.15; Н 5.74; N 20.78. C₁₈H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: С 64.08; Н 5.68; N 20.76.

3-(2-Метокси-4-морфолино-1,3,5-триазин-6-ил)-5-фенилизоксазол (2e) получают аналогично соединению **2a** из 2.84 г (1 ммоль) соединения **1e**. Выход 2.75 г (81%). Т. пл. 184–186 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3142, 3054, 3037, 2958, 2929, 2869, 1610, 1569, 1525, 1471, 1446, 1363, 1278, 1226, 1116, 1064, 1014, 981, 948, 887, 802, 769, 696. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.70, 3.82 и 3.91 (8H, три м, NCH₂CH₂O); 3.99 (3H, с, OCH₃); 7.56 (4H, м, CH изоксазола и 3H C₆H₅) и 7.92 (2H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 60.28; Н 5.00; N 20.52. C₁₇H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: С 60.17; Н 5.05; N 20.64.

5-Гидроксиметил-3-(2,4-диметокси-1,3,5-триазин-6-ил)изоксазол (3a). Суспензию 2.46 г (1 ммоль) соединения **1a** в 10 мл пропаргилового спирта нагревают до 85–95 °С и выдерживают при перемешивании и этой температуре до исчезновения исходного соединения **1a**, по данным ТСХ (1–1.5 ч). После окончания выдержки избыток пропаргилового спирта удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают 2 × 5 мл холодного этилацетата. Кристаллический продукт отфильтровывают, промывают на воронке 5 мл холодного этилацетата. Выход 2.07 г (86%). Т. пл. 130–132 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3432, 3158, 3008, 2962, 2917, 1608, 1560, 1529, 1490, 1477, 1457, 1430, 1394, 1359, 1199, 1110, 1079, 1045, 983, 945, 825, 800. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.01 (6H, с, OCH₃); 3.80 (1H, уш. с, OH); 4.81 (2H, с, CH₂); 6.86 (1H, с, CH). Найдено, %: С 45.47; Н 4.15; N 23.46. C₉H₁₀N₄O₄. Вычислено, %: С 45.38; Н 4.23; N 23.52.

5-Гидроксиметил-3-(4-диметиламино-2-метокси-1,3,5-триазин-6-ил)изоксазол (3b) получают аналогично соединению **3a** из 2.42 г (1 ммоль) соединения **1b**. Выход 2.03 г (81%). Т. пл. 140–143 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3346, 3172, 3012, 2933, 2875, 1604, 1592, 1525, 1473, 1415, 1373, 1338, 1261, 1216, 1105, 1066, 1037, 981, 921, 900, 815, 802. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.19 и 3.27 (6H, два с, $\Delta\nu$ = 24 Гц, NCH₃); 4.00 (3H, с, OCH₃); 3.85 (1H, уш. с, OH); 4.82 (2H, с, CH₂); 6.83 (1H, с, CH). Найдено, %: С 47.68; Н 5.30; N 27.81. C₁₀H₁₃N₅O₃. Вычислено, %: С 47.81; Н 5.22; N 27.87.

5-Гидроксиметил-3-(2-метокси-4-пирролидинил-1,3,5-триазин-6-ил)изоксазол (3c) получают аналогично соединению **3a** из 2.68 г (1 ммоль) соединения **1c**. Выход 2.08 г (75%). Т. пл. 184–185 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3347, 3155, 3025, 2973, 2925, 2877, 1587, 1565, 1521, 1473, 1434, 1369, 1336, 1236, 1184, 1164, 1110, 1056, 1039, 981, 912, 844, 819, 804. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.01 (4H, м, CH₂); 2.81 (1H, уш. с, OH); 3.63 и 3.72 (4H, два т, *J* = 7.0, NCH₂); 4.06 (3H, с, OCH₃); 4.85 (2H, с, CH₂); 6.88 (1H, с, CH). Найдено, %: С 52.10; Н 5.49; N 25.20. C₁₂H₁₅N₅O₃. Вычислено, %: С 51.98; Н 5.45; N 25.26.

5-Гидроксиметил-3-(2-метокси-4-пиперидино-1,3,5-триазин-6-ил)изоксазол (3d) получают аналогично соединению **3a** из 2.82 г (1 ммоль) соединения **1d**. Выход 2.27 г (78%). Т. пл. 125–127 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3330, 3128, 3000, 2933, 2861, 1577, 1521, 1475, 1434, 1375, 1290, 1261, 1226, 1110, 1043, 995, 979, 919, 817, 794. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.69 (6H, м, CH₂); 2.48 (1H, уш. с, OH); 3.85 и 3.95 (4H, два т, *J* = 7.2, NCH₂); 4.06 (3H, с, OCH₃); 4.83 (2H, с, CH₂); 6.89 (1H, с, CH). Найдено, %: С 53.48; Н 6.01; N 23.97. C₁₃H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: С 53.60; Н 5.88; N 24.04.

5-Гидроксиметил-3-(2-метокси-4-морфолино-1,3,5-триазин-6-ил)изоксазол (3e) получают аналогично соединению **3a** из 2.84 г (1 ммоль) соединения **1e**. Выход 2.34 г (80%). Т. пл. 163–165 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300, 3133, 2996, 2929, 2854, 1577, 1523, 1479, 1436, 1378, 1282, 1234, 1112, 1045, 1016, 981, 925, 892, 817, 800. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.62 (1H, уш. с, OH); 3.74 и 3.86 (8H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.04 (3H, с, OCH_3); 4.86 (2H, с, CH_2); 6.85 (1H, с, CH). Найдено, %: С 49.22; Н 5.28; N 23.99. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 49.14; Н 5.16; N 23.88.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Бахарев, Е. В. Переседова, Д. Б. Криволапов, Е. В. Миронова, И. А. Литвинов, *XTC*, 743 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 587 (2009)].
2. G. N. Barber, R. A. Olofson, *J. Org. Chem.*, **43**, 3015 (1978).
3. A. Tanaka, T. Terasawa, H. Hagihara, Y. Sakuma, N. Ishibe, M. Sawada, H. Takasugi, H. Tanaka, *J. Med. Chem.*, **41**, 2390 (1998).
4. T. Sakamoto, D. Uchiyama, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 478 (1993).
5. G. Giacomelli, L. De Luca, A. Porcheddu, *Tetrahedron*, **59**, 5437 (2003).
6. В. В. Бахарев, А. А. Гидаспов, Е. В. Переседова, *XTC*, 1263 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1096 (2006)].
7. SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program, v. 7.31A, Bruker AXS, Madison (Wisconsin, USA), 1997–1998.
8. SHELXTL v. 5.10, *Structure Determination Software Suite*, Bruker AXS, Madison (Wisconsin, USA), 1999.
9. L. Spek, *Acta Crystallogr.*, **A46**, 34 (1990).

Самарский государственный технический университет,
Самара 443100, Россия
e-mail: knil@sstu.smr.ru

Поступило 09.10.2008

^aИнститут органической и физической химии
им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН,
Казань 420088, Республика Татарстан
e-mail: litvinov@iopc.knc.ru.