

В. П. Кислый^{1*}, Е. Б. Данилова¹, В. Н. Солкан¹

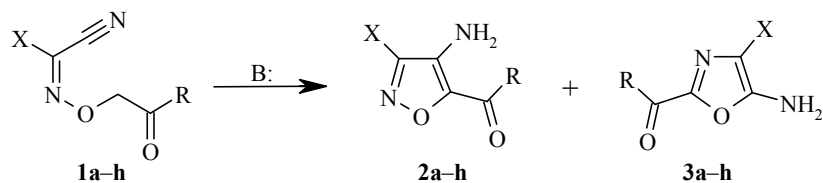
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
МЕХАНИЗМА ОБРАЗОВАНИЯ 4-АМИНОИЗОКСАЗОЛОВ

2*. НЕОБЫЧНАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА
АНИОНОВ ОКСИМИНОНИТРИЛОВ

Основно-катализируемая циклизация оксиминитрилов в присутствии ионов лития приводит к 4-аминоизоксазолам и иногда к 5-аминооксазолам. Моделирование с использованием теории функционала плотности и методов HF и MP2 позволило сделать вывод, что как 4-аминоизоксазолы, так и 5-аминооксазолы образуются из аниона одного из литиевых комплексов оксиминитрилов. Образование 5-аминооксазолов протекает через необычную анионную перегруппировку. Для объяснения предпочтительного образования 4-аминоизоксазолов было проведено вычисление термодинамических параметров переходных состояний.

Ключевые слова: аминоизоксазолы, аминооксазолы, литиевые комплексы, анионная перегруппировка, метод функционала плотности.

Функционально замещённые 4-аминоизоксазолы (АИ) **2** представляют интерес в связи с возможностью получения различных конденсированных гетероциклических систем на их основе [2], в частности изоксазолопиридинов [3], изоксазолопиримидинов [4], а также как аналоги *N*-алкилированных 5-аминоизоксазолов, проявляющих активность в отношении VEGFR-1 и VEGFR-2 [5]. Для получения АИ **2a–h** может быть использована основно-катализируемая реакция циклизации оксиминитрилов **1a–h** [1, 3, 6]. Циклизация проводится при комнатной температуре в водно-спиртовых растворителях, продукты выделяются простым фильтрованием.



a R = Me, X = CONH₂; **b** R = Me, X = CONHPh; **c** R = Ph, X = CONHMe;
d R = Ph, X = CONHPh; **e** R = 4-BrC₆H₄, X = CONHPh; **f** R = 4-MeOC₆H₄, X = CONHPh;
g R = Ph, X = CONH(C₆H₃Cl₂-3,5); **h** R = Me, X = Ph

Однако в ряде случаев в реакции образуются также 5-аминооксазолы (АО) **3** [6]. Соотношение АИ **2** и АО **3** зависит от строения исходного оксиминитрида **1** и условий реакции, в частности присутствия солей. При проведении реакции с использованием в качестве основания триэтиламина АИ **2** и АО **3** образуются с низкими выходами (табл. 1), сложный состав реакционной смеси указывает на протекание побочных процессов осмоления исходного оксиминитрида **1**. Проведение реакции при повышенных температурах неблагоприятно сказывается на выходах АИ **2**, при повышении темпе-

* Сообщение 1 см. [1].

Конверсия соединений **1a–h**, выходы и соотношение продуктов циклизации в зависимости от условий реакции

Оксим или комплекс оксима	Условия реакции*	Конверсия, %	Выход**, %	
			2	3
1a	20 °С, CH ₃ CN, Et ₃ N, 4 ч	100	2	0
1a ·LiClO ₄ ·3H ₂ O	20 °С, 50% MeOH, LiOH***, 4 ч	100	38	0
1a ·LiClO ₄ ·3H ₂ O	45 °С, 50% MeOH, LiOH***, 1 ч	100	24	0
1a ·KBr	20 °С, 50% MeOH, KOH, 2 ч	100	25	1
1b ·LiClO ₄ ·3H ₂ O	20 °С, 60% EtOH, LiOH***, 3.5 ч	100	48	2
1b ·KBr	20 °С, 60% EtOH, KOH, 2 ч	100	38	6
1c ·LiClO ₄ ·3H ₂ O	20 °С, 60% EtOH, LiOH***, 4 ч	100	57	0
1c ·KBr	20 °С, 60% EtOH, KOH, 2 ч	100	45	0
1d	20 °С, EtOH, KOCN, 48 ч	25	6	9
	20 °С, EtOH, NaHCO ₃ , 48 ч	40	9	12
	20 °С, EtOH, K ₂ CO ₃ , 6 ч	95	25	7
	20 °С, MeOH, Et ₃ N, 4 ч	95	4	2
	20 °С, CH ₃ CN, DBU, 2.5 ч	97	3	2
	20 °С, 60% EtOH, LiOH***, 4.5 ч	99	32	4
	45 °С, 60% EtOH, LiOH***, 1.5 ч	100	13	1
	60 °С, 60% EtOH, LiOH***, 1 ч	100	2	0
	20 °С, 60% EtOH, KOH, 2 ч	100	32	7
	20 °С, 60% MeOH, LiOH***, 4 ч	99	36	2
1d ·LiClO ₄ ·3H ₂ O	20 °С, 60% EtOH, KOH, 2 ч	100	33	13
1d ·KBr	20 °С, 60% EtOH, KOH, 2 ч	100	33	13
1e ·LiClO ₄ ·3H ₂ O	20 °С, 60% EtOH, LiOH***, 4.5 ч	97	38	8
1e ·KBr	20 °С, 60% EtOH, KOH, 2 ч	95	29	22
1f ·LiClO ₄ ·3H ₂ O	20 °С, 50% MeOH, LiOH***, 3 ч	99	23	24
1f ·KBr	20 °С, 50% MeOH, KOH, 2 ч	100	11	34
1g ·LiClO ₄ ·3H ₂ O	20 °С, 60% EtOH, LiOH***, 4 ч	98	34	7
1g ·KBr	20 °С, 60% EtOH, KOH, 2 ч	99	29	24
1h ·LiClO ₄ ·3H ₂ O	20 °С, 50% MeOH, LiOH***, 4.5 ч	100	36	0
1h ·KBr	20 °С, 50% MeOH, KOH, 2 ч	100	28	0

* Реакцию проводили в суспензии оксима (комплекса оксима) в указанном растворителе.

** Указаны выходы в расчёте на исходный оксим, полученные путём интегрирования сигналов в спектрах ЯМР ¹H продукта реакции, который выделен фильтрованием, промывкой водой и высушиванием (без других операций очистки).

*** Использовали свежий LiOH·H₂O.

ратуры до 60 °С целевые продукты практически отсутствуют в смеси. Использование сильных неорганических оснований (LiOH, KOH) позволяет значительно снизить выходы продуктов осмоления. Максимальные выходы АИ **2** были получены при использовании в качестве основания LiOH и при предварительном образовании комплекса оксиминитрила с LiClO₄·3H₂O. В найденных оптимальных условиях в ряде случаев АИ **2** были получены без примеси АО **3**, однако в случае оксиминитрилов **1b,d–g**, содержащих арильные заместители, не удалось подобрать условия для полного подавления образования АО **3**.

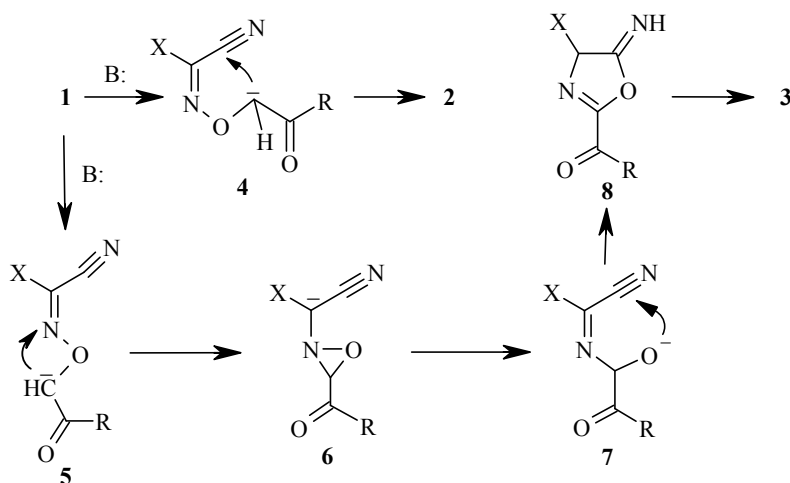
Структуры синтезированных соединений подтверждены спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C, а также данными элементного анализа или масс-спектрами высокого разрешения. При одинаковых заместителях АИ **2** и АО **3** имеют идентичные брутто-формулы и молекулярные ионы, в их спектрах ЯМР ¹H существенно различаются химические сдвиги аминогрупп: в случае АИ **2** и АО **3** сигнал аминогруппы регистрируется соответственно при 6.4–6.7 и 8.1–8.3 м. д. В случае анализа смесей методом ТСХ АО **3** наблюдаются в виде

фосфоресцирующего жёлтого пятна ниже пятна соответствующего АИ **2**, в случае АИ **2** фосфоресценции, как правило, не наблюдается. Строение АО **3** ранее было установлено методом рентгеноструктурного анализа [6].

В настоящей работе было проведено исследование механизмов образования АИ **2** и АО **3** как в связи с необходимостью объяснения результатов эксперимента (невозможность проводить синтез АИ **2** действием органических оснований, необходимость присутствия в реакционной смеси солей лития), так и с целью обнаружения условий реакции, в которых АИ **2** или АО **3** могут быть получены региоспецифично.

Ранее было установлено [1], что оксиминонитрилы **1a,b,d** в кристалле и в растворе существуют в одной предпочтительной конформации с *E*-конфигурацией относительно двойной связи в оксимном фрагменте (рис. 1). Образование АИ **2** протекает путём депротонирования метиленовой группы, которая в *E*-конфигурации оксиминонитрила является сближенной с нитрильной группой. Триэтиламин оказывается достаточно эффективным основанием для депротонирования, однако в отсутствие солей лития образующиеся под действием триэтиламина анионы **4** вступают в межмолекулярные конденсации вместо внутримолекулярной циклизации в АИ **2**.

Для объяснения образования АО **3** был предложен механизм [6], включающий нуклеофильную атаку по атому азота C=N двойной связи в енолятах **5**, что приводит к образованию оксазиридинового цикла в интермедиате **6** и затем к аниону нитрила **7**. После образования нитрила **7** протекают стандартные стадии замыкания цикла по связи O(1)–C(5), протонирования и сдвига протона в иминооксазолине **8** [7, 8]. Раскрытие оксазиридинов по связи N–O ранее было описано на нескольких примерах [9–11], однако, в связи с высокой энергией напряжения оксазиридинового цикла [12], а также из-за отсутствия в литературе примеров образования оксазиридинов путём замыкания связи C–N, данный механизм представлялся маловероятным на ключевой стадии.



Необходимо отметить, что АО **3** в условиях реакции не могут образовываться из АИ **2**. По данным метода функционала плотности (B3LYP) и теории возмущений Мюллера–Плессета второго порядка (MP2) с использованием базисных наборов 6-31+G* и 6-311++G** образование как АИ **2**, так и АО **3** протекает экзотермически, в случае АИ **2** и АО **3** тепловой эффект составляет соответственно $-25.6 \div -34.8$ и $-50.5 \div -62.9$ ккал/моль (табл. 2). Таким образом, АО **3** являются на 22–28 ккал/моль более стабильными, чем АИ **2**. Метод Хартри–

Расчётные значения изменения энтальпии (ΔH , ккал/моль) и свободной энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) при циклизации оксиминитрилов **1** в АИ **2** и АО **3** (298.15 К, 1 атм)

Метод		2a	2d	2h	3a	3d	3h
B3LYP/6-31+G(d)	ΔH	-34.76	-33.18	-27.69	-61.99	-60.13	-50.59
	ΔG	-32.24	-30.71	-24.51	-59.65	-57.69	-47.75
B3LYP/6-311++G(d,p)	ΔH	-34.80	-33.26	-27.88	-62.92	-61.11	-50.49
	ΔG	-32.82	-30.96	-24.86	-60.88	-58.52	-47.75
HF/6-31+G(d)	ΔH	-21.71	-19.42	-16.22	-58.78	-56.47	-46.19
	ΔG	-18.68	-16.75	-13.13	-56.03	-53.76	-43.58
MP2/6-31+G(d)	ΔH	-32.73	-	-25.66	-59.56	-	-48.69
	ΔG	-32.46	-	-25.95	-57.80	-	-48.63

Фока (HF) приводит к заниженным значениям теплоты образования АИ **2**, как следствие, по данным этого метода, АО **3** стабильнее АИ **2** на 30–37 ккал/моль. Однако известно, что для рециклизации изоксазолов в оксазолы требуется УФ облучение или высокотемпературный пиролиз в вакууме [7, 8], такое превращение в условиях реакции (отсутствие УФ облучения, комнатная температура) представляется невозможным.

В настоящей работе с помощью метода функционала плотности было исследовано строение комплексов оксиминитрилов с ионами лития, поверхности потенциальной энергии (ППЭ) свободных анионов оксиминитрилов в отсутствие солей и депротонированных литиевых комплексов в вакууме и в полярных растворителях, строение переходных состояний при образовании АИ **2** и АО **3**.

В вакууме взаимодействие иона лития с оксиминитрилами **1** может приводить к комплексам **9–11**, в которых реализуются три различных типа координации (общий заряд комплексов +1, рис. 1, 2).

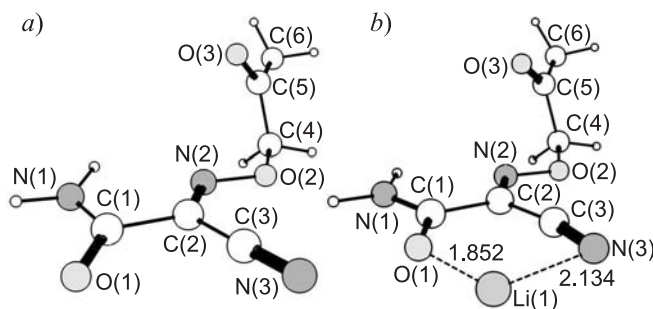


Рис. 1. Общий вид (a) молекулы **1a** и (b) литиевого комплекса **9a** (B3LYP/6-31+G(d))

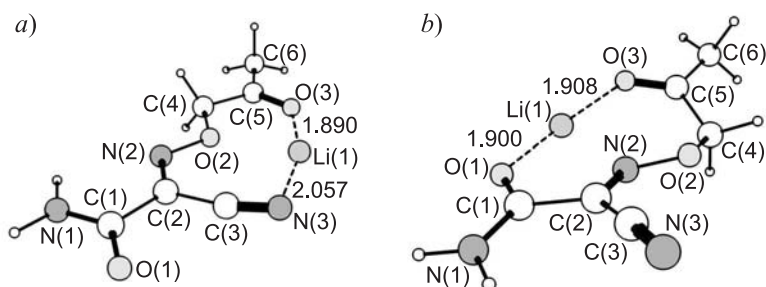
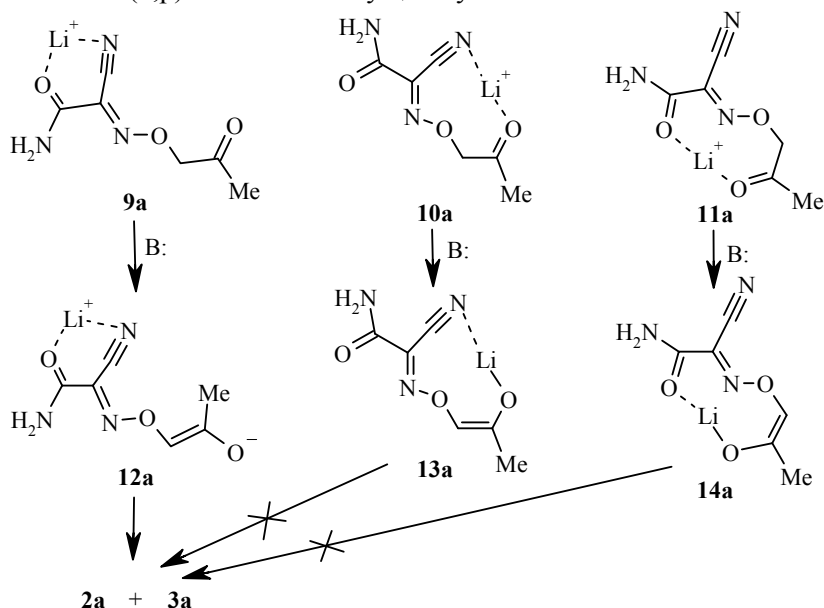


Рис.2. Общий вид комплексов (a) **10a** и (b) **11a** (B3LYP/6-31+G(d))

После отрыва протона от метиленового звена в комплексах **9–11** образуются соответствующие депротонированные литиевые комплексы **12–14** (ДЛК, общий заряд 0), которые по данным методов B3LYP/6-31+G(d) и B3LYP/6-311++G(d,p) являются по существу плоскими.



Исследование ППЭ для ДЛК **12a** показало, что при развороте вокруг одинарной связи N–O образуется конформация **A** (рис. 3), в которой происходит образование связи C–C с замыканием изоксазольного цикла АИ **2**. В то же время при неполном повороте вокруг связи N–O и дополнительном развороте вокруг связи O–CH₂ образуется конформация **B**, в которой происходит перегруппировка с образованием литиевого комплекса нитрила **7** и последующее образование АО **3**.

Ход перегруппировки, ведущей к нитрилу **7**, был исследован более подробно. По данным расчётов методом B3LYP/6-31+G(d), по ходу перегруппировки в конформации **B** происходят изменения длин связей (увеличение или уменьшение) с соответствующими изменениями валентных углов (табл. 3), за исключением длины связи C(2)–N(2), которая сначала увеличивается, а затем сокращается до фактически прежнего значения. В плоском еноляте **12a** связь C(2)=N(2) в оксимном фрагменте имеет длину 1.368 Å, по ходу перегруппировки длина связи увеличивается до 1.444 Å, затем уменьшается

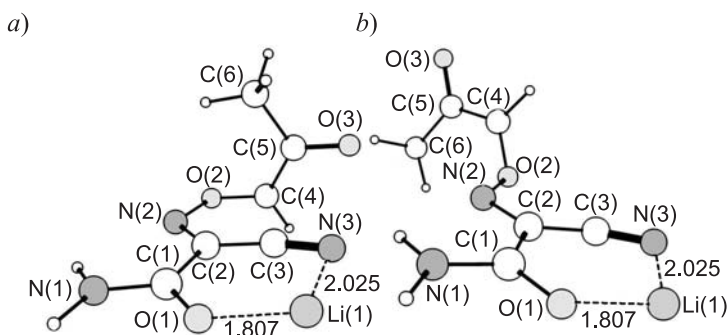


Рис. 3. Переходные состояния при образовании (а) АИ **2** (конформация **A**) и (б) АО **3** (конформация **B**) для соединений **2a** и **3a**

**Изменения геометрических параметров при перегруппировке ДЛК 12а
в литиевый комплекс нитрила 7а**

Связи и валентные углы в переходном состоянии	Длины связей (Å) и валентные углы (град.) по ходу перегруппировки*			
	1	2	3	4
C(2)–N(2)	1.294	1.368	1.444	1.301
N(2)–O(2)	1.338	1.322	1.501	2.077
N(2)–C(4)	2.30	2.301	1.466	1.486
O(2)–C(4)	1.437	1.339	1.414	1.335
C(4)–C(5)	1.541	1.428	1.533	1.549
C(5)–O(3)	1.211	1.244	1.2125	1.220
N(2)–O(2)–C(4)	111.6	101	60.3	45.5
N(2)–C(4)–O(2)	32.8	39.2	62.8	94.6

* 1 – литиевый комплекс **9а**; 2 – енолят **12а**; 3 – геометрия, соответствующая максимуму длины связи C(2)–N(2) при движении по координате реакции от переходного состояния к продуктам; 4 – литиевый комплекс нитрила **7а**.

до 1.301 Å в конечном литиевом комплексе нитрила **7а**. В точке, соответствующей максимуму длины связи C(2)–N(2), расстояния между атомами N(2), C(4), O(2) и валентные углы являются типичными для оксазиридинов, соответствующие параметры которых определены методом рентгеноструктурного анализа (N–O 1.49–1.54, O–C 1.42–1.43, C–N 1.45–1.47 Å, N–O–C 59, O–C–N 64° [13–16]). В то же время на ППЭ отсутствует минимум энергии, соответствующий оксазиридиновому циклу, что не позволяет говорить об образовании по ходу перегруппировки интермедиата **6**.

Исследование ППЭ для ДЛК **13а** и **14а** не позволило выявить седловые точки перехода в АИ **2** и АО **3**. Этот результат может быть рационально описан в рамках классических представлений о нуклеофильности и электрофильности; расположение иона лития рядом с атомом кислорода енолята понижает отрицательный заряд на атоме углерода енолята, что приводит к резкому падению его нуклеофильности. В то же время в комплексе **13** ион лития располагается между нитрильной группой и енолятным фрагментом молекулы, что препятствует нуклеофильной атаке по атому углерода нитрильной группы, а в комплексе **14** отсутствует активирующее влияние иона лития на нитрильную группу. При отсутствии активирующего действия на нитрильную группу и резко пониженной нуклеофильности в енолятном фрагменте ДЛК **13** и **14** оказываются совершенно инертными в реакциях циклизации.

В случае не содержащих литий анионов **4** из конформации **A** образуется АИ **2**, хотя энергии активации имеют значительно большие значения, чем в случае литиевых комплексов (см. ниже). Исследование ППЭ для анионов **4** не выявило седловых точек, соответствующих переходу в АО **3**, что позволяет сделать вывод о невозможности прохождения первой стадии образования АО **3** в отсутствие ионов лития. Такой результат соответствует экспериментальным данным (табл. 1).

Необходимо отметить, что обобщение расчётных данных для исследуемой реакции невозможно без учёта сольватации комплексов различных типов и переходных состояний, поскольку в полярных растворителях, таких как вода и метанол, энергии сольватации для однозарядных катионов составляют порядка 60–120 ккал/моль [17]. Учёт эффектов сольватации может быть проведён различными способами, включающими модель поляризованного кон-

тинуума Томасси и с помощью различных дискретных моделей, в частности модели с явным учётом строения первой сольватной оболочки [18, 19].

Строение комплексов лития многократно исследовалось с помощью рентгеноструктурного анализа [20] и расчётными методами [21–25]. В отдельных случаях, как например, в случае иона $[\text{Li}_6(\text{H}_2\text{O})_{16}]^{6+}$ было установлено образование октаэдрической координации вокруг иона лития с участием молекул воды [26], однако в подавляющем большинстве случаев наблюдается образование тетраэдрических ионов $[\text{Li}(\text{H}_2\text{O})_4]^{1+}$ [20]. С более объёмными молекулами спиртов и эфиров ион лития образует тетраэдрические комплексы $[\text{Li}(\text{OR}^1\text{R}^2)_4]^{1+}$. В водно-метанольных средах устанавливается равновесие между ионами $[\text{Li}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{MeOH})_{4-n}]^{1+}$, где $n = 0-4$. Содержание комплексов различного состава зависит от содержания воды и метанола, температуры, давления и не исследовалось в данной работе. Было естественно предположить, что оксиминитрил **1** замещает две молекулы воды в ионе $[\text{Li}(\text{H}_2\text{O})_4]^{1+}$ с образованием комплекса **15a** (рис. 4), в котором ион лития имеет тетраэдрическую координацию (матрица структуры **15a** была получена добавлением двух молекул воды к матрице комплекса **9a**). Однако при проведении оптимизации геометрии неожиданно оказалось, что комплексы **15** безбарьерно перестраиваются в комплексы **16**, в которых ион лития имеет координационное число 3 и, таким образом, не является координационно-насыщенным.

Существование комплексов **16** возможно в кристаллической фазе или в неполярных растворителях, но в водном растворе комплекс **16a** присоединяет молекулу воды с образованием тригидратированного комплекса **17a**, в котором литий имеет тетраэдрическое окружение и координационное число 4 (рис. 5). Аналогичным образом при гидратации комплексов **10** и **11** образуются тригидратированные комплексы **18** и **19**.

Образование тригидратированных литиевых комплексов частично подтверждается расчётными значениями теплоты образования безводных и тригидратированных комплексов оксиминитрилов. По данным метода B3LYP/6-31+G(d), взаимодействие ионов лития с оксиминитрилами **1** в вакууме происходит со значительным экзотермическим эффектом ($-60 \div -72$ ккал/моль, табл. 4).

В то же время для образования тригидратированных комплексов по реакции



также методом B3LYP/6-31+G(d) получено значение $-8 \div -13$ ккал/моль (табл. 4).

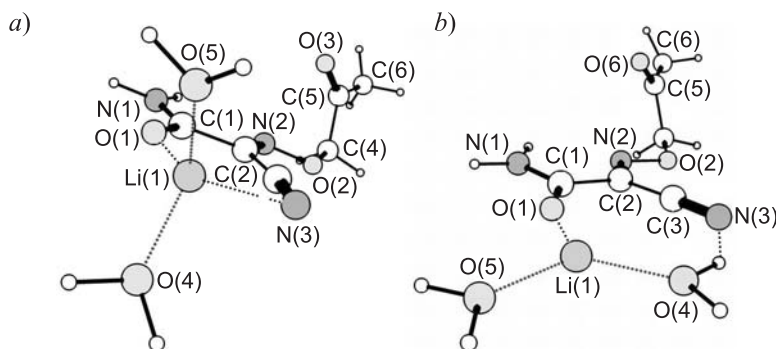


Рис. 4. Общий вид молекулы (a) литиевого комплекса **15a** (до проведения оптимизации геометрии) и (b) дигидратированного комплекса **16a** (после оптимизации геометрии), метод B3LYP/6-31+G(d)

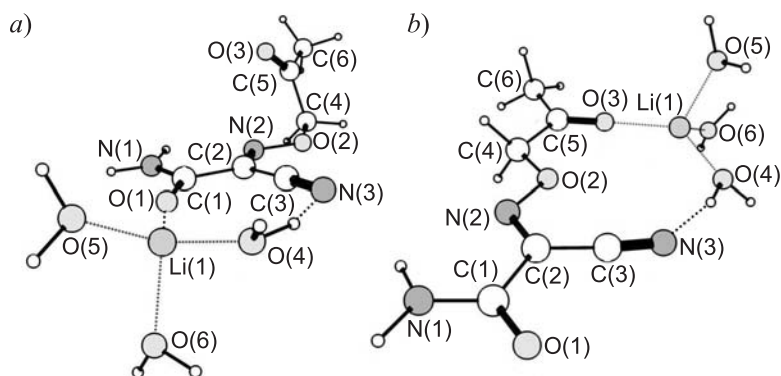


Рис. 5. Общий вид тригидратированных литиевых комплексов (a) **17a** и (b) **18a**, метод V3LYP/6-31+G(d)

Данная реакция является слабоэкзотермичной, но равновесие смещено в сторону образования комплексов лигандов с литием. Полученные расчётные данные в целом согласуются с экспериментальными наблюдениями: при попытке получить комплексы взаимодействием безводных солей лития с оксиминитрилами в бензоле наблюдается сильный разогрев с сильным осмолением реакционной смеси, при проведении реакции в метанольном растворе наблюдается слабый разогрев, цвет оранжево-жёлтых растворов оксиминитрилов становится менее интенсивным.

С использованием известного соотношения между разностью свободных энергий и константой равновесия

$$K = \exp(-\Delta G_0/RT),$$

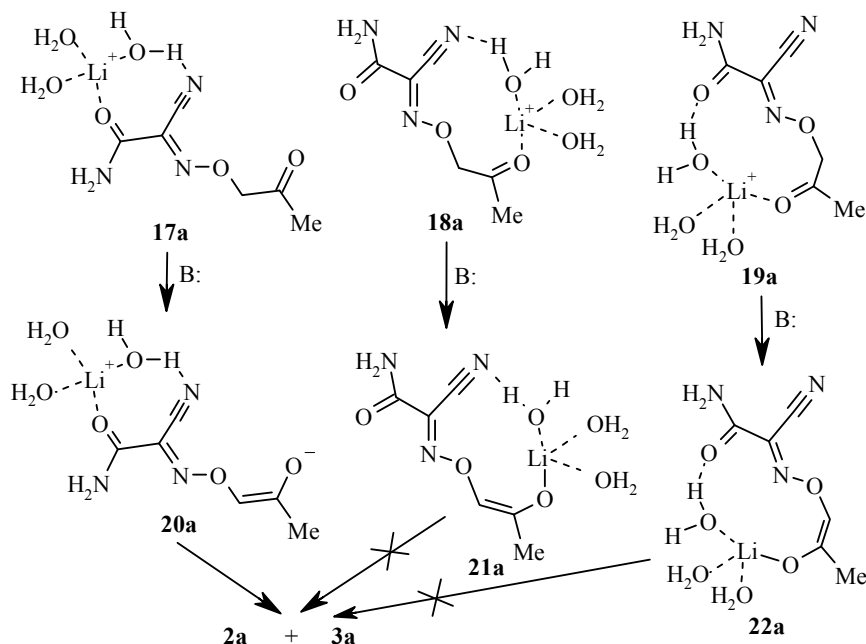
где R – газовая постоянная, T – температура в кельвинах, был проведён расчёт соотношений безводных комплексов **9a**, **10a**, **11a** и тригидратированных комплексов **17a**, **18a**, **19a** на основе значений относительной свободной энергии Гиббса (табл. 5). По данным метода V3LYP с базисными наборами 6-31+G(d) и 6-311++G(d,p), относительная стабильность комплексов **9a**, **10a**, **11a** и соответствующих гидратированных комплексов **17a**, **18a**, **19a** весьма существенно различается. Взаимодействие несольватированного иона лития с оксиминитрилом **1a** приводит к образованию комплекса **10a**, содержание "реакционноспособного" комплекса **9a** находится на уровне содержания енольной формы в ацетоне. В случае тригидратированных комплексов "реакционно-способный" комплекс **17a** оказывается наиболее стабильным и его содержание составляет 97–99%. Высокое содержание комплексов **17** является благоприятным для проведения циклизации.

Т а б л и ц а 4

Изменения энтальпии (ΔH , ккал/моль) и свободной энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) при образовании безводных литиевых комплексов **9a**, **10a**, **11a** и гидратированных литиевых комплексов **17a**, **18a**, **19a** (298.15 К, 1 атм)

Метод		9a	10a	11a	17a	18a	19a
V3LYP/6-31+G(d)	ΔH	-60.88	-71.73	-62.05	-13.36	-11.2	-8.52
	ΔG	-51.64	-61.63	-53.37	-7.22	-5.26	-2.52
V3LYP/6-311++G(d,p)	ΔH	-61.17	-71.68	-62.32	-13.50	-11.62	-8.92
	ΔG	-51.87	-61.49	-53.58	-9.67	-7.63	-5.12

Депротонирование литиевых комплексов **17** приводит к ДЛК **20** и затем к соответствующим переходным состояниям (конформации **A** и **B**), которые далее циклизируются в АИ **2a** или претерпевают перегруппировку с образованием АО **3a**. В случае тригидратированных ДЛК **21a** и **22a**, как и в случае безводных ДЛК **10a** и **11a**, исследование ППЭ не позволило выявить седловых точек перехода в АИ **2a** или АО **3a**.



В табл. 6 представлены термодинамические параметры переходных состояний при образовании АИ **2a** и литиевого комплекса нитрила **7a** (первая стадия образования АО **3a**) относительно соответствующих плоских енолятов.

При проведении реакции в отсутствие ионов лития значение энергии активации образования АИ **2a** из анионов **4a** является слишком высоким (45.9 ккал/моль), и фактически в системе реализуются другие процессы (межмолекулярная конденсация, омыление нитрильной и/или амидной групп и т. д.). Этот результат согласуется с экспериментом, где при попытке проведения реакции действием органических оснований образуются продукты осмоления (табл. 1). В присутствии негидратированного иона лития наблюдается весьма значительное понижение энергии переходного состояния образования АИ **2**. В случае тригидратированных литиевых комплексов энергия активации пони-

Таблица 5

Относительные свободные энергии Гиббса (ΔG) и соотношения литиевых комплексов оксиминитрилов (298.15 К, 1 атм)

Метод	ΔG , ккал/моль			Соотношение, %
	9a	10a	11a	9a : 10a : 11a
B3LYP/6-31+G(d)	9.99	0.0	8.26	$4.7 \cdot 10^{-6} : 99.9999 : 8.7 \cdot 10^{-5}$
B3LYP/6-311++G(d,p)	9.61	0.0	7.91	$8.9 \cdot 10^{-6} : 99.9998 : 1.6 \cdot 10^{-5}$
	17a	18a	19a	17a : 18a : 19a
B3LYP/6-31+G(d)	0.0	1.96	4.70	99.44 : 3.52 : 0.036
B3LYP/6-311++G(d,p)	0.0	2.04	4.56	96.9 : 3.09 : 0.045

Термодинамические параметры переходных состояний при образовании
АИ 2 и нитрила 7а (B3LYP/6-31+G(d), 298.15 К, 1 атм)

Исходный енолят	Параметр*	Переходное состояние к АИ 2а	Переходное состояние к нитрилу 7а
4а	ΔH	45.86	–
	ΔG	51.60	
	ΔS	–19.25	
	IF	–378.39	
12а	ΔH	23.53	27.28
	ΔG	28.45	30.59
	ΔS	–16.5	–11.1
	IF	–271.19	–163.52
20а	ΔH	29.83	31.26
	ΔG	36.48	36.92
	ΔS	–22.303	–19.00
	IF	–642.05	–183.79

* ΔH , ΔH , ΔS – Изменение энтальпии (ккал/моль), свободной энергии Гиббса (ккал/моль) и энтропии (кал/(моль·К)) при переходе от плоского енолята к переходному состоянию, IF – мнимая частота в переходном состоянии (см^{-1}).

жается менее существенно, что может быть объяснено более слабым связыванием гидратированного иона лития с оксиминитрилом **1а** (табл. 4). В случае оксиминитрила **1а** переходные состояния образования АО **3а** как с негидратированным, так и с гидратированным ионом лития имеют более высокие энергии, чем переходные состояния образования АИ **2а**.

Необходимо отметить, что в водно-метанольных растворах, помимо тригидратированных комплексов, могут также присутствовать сольватированные комплексы состава $[\text{Li}(\mathbf{1})(\text{H}_2\text{O})_{3-n}(\text{MeOH})_n]^{1+}$, где $n = 1-3$, с частичной или полной заменой молекул воды на молекулы метанола. Такие комплексы также могут депротонироваться основанием и далее циклизироваться в АИ **2** или АО **3**. Мы предполагаем, что в случае метанольных комплексов энергии переходных состояний являются близкими к таковым для тригидратированных комплексов и сильно отличаются от энергий переходных состояний, которые не включают в себя ион лития. В работе не проводился расчёт относительных содержаний метанолсодержащих литиевых комплексов и термодинамических параметров соответствующих переходных состояний в связи с большим количеством геометрических и оптических изомеров таких комплексов.

В случае оксиминитрилов, содержащих арильные группы в ацетонильном или амидном фрагменте, как было экспериментально установлено (табл. 1), образование АО **3** протекает заметно легче. Вероятно, введение объёмных арильных групп в молекулу оксиминитрила более существенно сказывается на стабильности конформации **A**, чем конформации **B**, что приводит к изменению относительных стабильностей этих конформаций и, как следствие, к изменению соотношения между продуктами реакции.

С учётом представленных данных, можно сделать вывод, что для региоселективного получения 4-аминоизоксазолов целесообразно использовать низкодонорные растворители и/или лиганды. В то же время региоселективное получение 5-аминооксазолов данным способом вряд ли возможно, для их получения целесообразно использовать другие синтетические подходы [7, 8].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны соответственно на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) и Bruker AM-300 (75 МГц) в ДМСO- d_6 , внутренний стандарт TMS. Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов) записаны на приборе Bruker micrOTOF II. Температуры плавления определены на приборе Voetius PNMK05 со скоростью нагрева 4 °C/мин. Синтез соединений **1a,b,d**, **2d** и **3d** осуществлён по методикам [1], синтез соединений **1h**, **2h** – по методикам [3] с незначительными изменениями.

N-Метил-2-[(2-оксо-2-фенилэтокси)имино]-2-цианоацетамид (1c) получают по методике [1]. Выход 87%. Т. пл. 162–164 °C (2-PrOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.70 (3H, д, $^3J = 4.7$, NCH₃); 5.95 (2H, с, CH₂); 7.61 (2H, т, $^3J = 7.7$, H-3,5 Ph); 7.74 (1H, т, $^3J = 7.3$, H-4 Ph); 8.00 (2H, д, $^3J = 7.1$, H-2,6 Ph); 8.61 (1H, уш. с, NH). Найдено, *m/z*: 246.0871 [M+H]⁺. C₁₂H₁₂N₃O₃. Вычислено, *m/z*: 246.0873.

2-[[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтокси]имино]-N-фенил-2-цианоацетамид (1e) получают по методике [1]. Выход 93%. Т. пл. 195–197 °C (PrOH) (т. пл. 194–197 °C (EtOH) [27]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 5.95 (2H, с, CH₂); 7.18 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-4 Ph); 7.35 (2H, т, $^3J = 7.5$, H-3,5 Ph); 7.65 (2H, д, $^3J = 7.4$, H-2,6 Ph); 7.80 (2H, д, $^3J = 8.3$, H-3,5 Ar); 7.92 (2H, д, $^3J = 8.2$, H-2,6 Ar); 10.41 (1H, уш. с, NH).

2-[[2-(4-Метоксифенил)-2-оксоэтокси]имино]-N-фенил-2-цианоацетамид (1f) получают по методике [1]. Выход 91%. Т. пл. 182–184 °C (EtOH) (т. пл. 182–185 °C (EtOH) [6]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.88 (3H, с, OCH₃); 5.94 (2H, с, CH₂); 7.09–7.19 (3H, м, H-3,5 Ar, H-4 Ph); 7.36 (2H, т, $^3J = 8.1$, H-3,5 Ph); 7.67 (2H, д, $^3J = 8.1$, H-2,6 Ph); 7.96 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2,6 Ar); 10.42 (1H, уш. с, NH).

N-(3,5-Дихлорфенил)-2-[(2-оксо-2-фенилэтокси)имино]-2-цианоацетамид (1g) получают по методике [1]. Выход 94%. Т. пл. 188–191 °C (EtOH) (т. пл. 186–190 °C (EtOH) [6]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 6.04 (2H, с, CH₂); 7.43 (1H, с, H-4 Ar); 7.61 (2H, т, $^3J = 7.3$, H-3,5 Ph); 7.75 (1H, т, $^3J = 7.3$, H-4 Ph); 7.79 (2H, с, H-2,6 Ar); 8.02 (2H, д, $^3J = 7.3$, H-2,6 Ph); 10.70 (1H, уш. с, NH).

Получение 4-аминоизоксазолов 2a–e–g (общая методика). Смешивают 5 ммоль соответствующего оксиминитрила **1** с эквимольным количеством LiClO₄·3H₂O и растворяют в минимальном количестве тёплого ДМФА. Полученный раствор прикапывают в течение 20 мин к 10 мл 2.5% раствора LiOH в воде или 50% водном метаноле, затем перемешивают до завершения исчезновения исходного *O*-алкилированного нитрила (контроль ТСХ, 1–4 ч). Осадок продукта отфильтровывают, промывают на фильтре 2% HCl, затем водой и перекристаллизовывают (соединения **2c,e**) или разделяют хроматографически (соединения **2f,g**).

4-Амино-5-ацетилизоксазол-3-карбоксамид (2a). Выход 32%. Т. пл. 186–189 °C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.45 (3H, с, CH₃); 5.95 (2H, уш. с, NH₂); 7.94 (1H, уш. с) и 8.21 (1H, уш. с, NH₂CO). Найдено, %: C 42.28; H 4.31; N 24.35. C₆H₇N₃O₃. Вычислено, %: C 42.61; H 4.17; N 24.84.

4-Амино-5-ацетил-N-фенилизоксазол-3-карбоксамид (2b). Выход 43%. Т. пл. 181–183 °C (EtOH) (т. пл. 179–182 °C (EtOH) [27]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.47 (3H, с, CH₃); 6.09 (2H, уш. с, NH₂); 7.15 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-4 Ph); 7.38 (2H, т, $^3J = 7.8$, H-3,5 Ph); 7.80 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2,6 Ph); 10.87 (1H, уш. с, NHCO).

4-Амино-5-бензил-N-метилизоксазол-3-карбоксамид (2c). Выход 52%. Т. пл. 175–178 °C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.80 (3H, д, $^3J = 4.6$, CH₃); 6.4 (2H, уш. с, NH₂); 7.60 (2H, т, $^3J = 7.8$, H-3,5 Ph); 7.70 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-4 Ph); 8.07 (2H, д, $^3J = 7.8$, H-2,6 Ph); 8.94 (1H, уш. с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.6 (CH₃); 128.7 (C Ph); 133.0 (C Ph); 136.0 (C-4); 138.0 (C-1 Ph); 146.7 (C-5); 147.7 (C-3); 159.6 (CONH); 180.2 (COAr). Найдено, *m/z*: 246.0874 [M+H]⁺. C₁₂H₁₂N₃O₃. Вычислено, *m/z*: 246.0873.

4-Амино-5-(4-бромбензоил)-*N*-фенилизоксазол-3-карбоксамид (2e). Выход 32%. Т. пл. 236–239 °С (PrOH) (т. пл. 235–238 °С (EtOH) [27]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.52 (2H, уш. с, NH₂); 7.20 (1H, т, ³*J* = 7.6, H-4 Ph); 7.40 (2H, т, ³*J* = 7.6, H-3,5 Ph); 7.80 (2H, д, ³*J* = 7.4, H-2,6 Ph); 7.87 (2H, д, ³*J* = 8.4, H-3,5 Ar); 8.05 (2H, д, ³*J* = 8.4, H-2,6 Ar); 10.94 (1H, уш. с, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 120.8 (C Ph); 124.6 (C Ph); 127.2 (C Ar); 128.7 (PhNH); 130.7, 131.9 (C-2,3,5,6 Ar); 135.7 (C-4); 137.6 (C-1 Ph); 138.4 (C Ar); 146.7 (C-5); 148.2 (C-3); 157.7 (CONH); 179.0 (COAr).

4-Амино-5-(4-метоксибензоил)-*N*-фенилизоксазол-3-карбоксамид (2f). Выход 18%. Т. пл. 235–237 °С (EtOH) (т. пл. 236–238 °С (EtOH) [6]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.90 (3H, с, OCH₃); 6.37 (2H, уш. с, NH₂); 7.15–7.20 (3H, м, H-3,5 Ar, H-4 Ph); 7.40 (2H, т, ³*J* = 7.6, H-3,5 Ph); 7.82 (2H, д, ³*J* = 7.4, H-2,6 Ph); 8.18 (2H, д, ³*J* = 8.4, H-2,6 Ar); 10.90 (1H, уш. с, NHCO)..

4-Амино-5-бензоил-*N*-(3,5-дихлорфенил)изоксазол-3-карбоксамид (2g). Выход 28%. Т. пл. 232–234 °С (EtOH) (т. пл. 232–234 °С [6] (EtOH–H₂O)). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.65 (2H, уш. с, NH₂); 7.19 (1H, с, H-4' Ar); 7.59–7.72 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.86 (2H, с, H-2',6' Ar); 8.10 (2H, д, ³*J* = 8.1, H-2,6 Ph); 11.06 (1H, уш. с, NHCO).

Получение 5-аминооксазолов 3 (общая методика). Смесь 5.00 ммоль оксиминитрила **1** и 2.0 г (16.80 ммоль) KBr в 4 мл 60% водного этанола оставляют на ночь в открытом стакане. Полученный влажный осадок суспендируют в 15–25 мл 60% водного спирта, к суспензии при перемешивании прикапывают 0.6 г (1.07 ммоль) 10% водного KOH. Через 2 ч осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 2% HCl, затем водой и высушивают. Полученную смесь растворяют в 25 мл MeCN, добавляют равное по весу количество силикагеля и упаривают на роторном испарителе. Полученный порошок наносят на колонку для хроматографического разделения и элюируют АИ **2** и АО **3** последовательно бензолом, системой бензол–этилацетат, 10:1, и бензол–этилацетат, 2:1, с контролем состава фракций методом ТСХ. Соединения **3e,g** удалось получить в чистом виде.

5-Амино-2-(4-бромбензоил)-*N*-фенилоксазол-4-карбоксамид (3e). Выход 19%. Т. пл. 232–234 °С (EtOH) (т. пл. 230–232 °С [6] (EtOH)). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.15 (1H, т, ³*J* = 7.9, H-4 Ph); 7.35 (2H, т, ³*J* = 8.1, H-3,5 Ph); 7.80 (4H, д, ³*J* = 8.1, H-2,6 Ar, H-2,6 Ph); 8.12 (2H, уш. с, NH₂); 8.40 (2H, д, ³*J* = 8.5, H-3,5 Ar); 9.60 (1H, уш. с, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 108.4 (C-4); 120.3 (C-2,6 Ph); 123.3 (C-4 Ph); 127.4 (C-4 Ar); 128.5 (C-3,5 Ar); 131.5 (C-3,5 Ph); 132.3 (C-2,6 Ar); 134.2 (C-1 Ar); 138.6 (C-1 Ph); 144.9 (C-2); 160.3 (CONH); 160.8 (C-5); 174.6 (COAr).

5-Амино-2-бензоил-*N*-(3,5-дихлорфенил)оксазол-4-карбоксамид (3g). Выход 22%. Т. пл. 234–236 °С (EtOH) (т. пл. 234–236 °С (EtOH) [6]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.26 (1H, т, ⁴*J* = 1.8, H-4 Ar); 7.57–7.70 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.98 (2H, д, ⁴*J* = 1.8, H-2,6 Ar); 8.20 (2H, уш. с, NH₂); 8.43 (2H, д, ³*J* = 8.0, H-2,6 Ph); 10.00 (1H, уш. с, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 107.7 (C-4); 118.1 (C-2,6 Ar); 122.1 (C-4 Ar); 128.5 (C-3,5 Ph); 130.3 (C-2,6 Ph); 133.3 (C-4 Ph); 133.8 (C-3,5 Ar); 135.1 (C-1 Ph); 141.3 (C-1 Ar); 145.1 (C-2); 160.7 (CONH); 161.3 (C-5); 176.0 (COPh).

Методика расчётов. Вычисления проведены с применением пакета программ Gaussian03 [28] с использованием гибридного метода B3LYP [29] и неэмпирических методов HF [28] и MP2 [30] (табл. 1–6). Для всех стационарных точек проведено вычисление частот для подтверждения соответствия оптимизированной геометрии энергетическому минимуму или в случае переходных состояний найдена мнимая частота, соответствующая координате реакции. Для переходных состояний также проведён расчёт пути реакции по методу внутренней координаты реакции. Для вычисления термодинамических величин в растворителе проведён расчёт частот с использованием РСМ-модели сольватации [18]. В случае метода MP2 использовали численные расчёты частот [28]. Для визуализации результатов использовали пакеты программ JMol 12.2.27 [31, 32] или ChemCraft [33].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. П. Кислый, Е. Б. Данилова, *XTC*, 1108 (2013).
2. V. P. Kislyi, E. B. Danilova, V. V. Semenov, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky (Ed.), Elsevier, New York, 2007, vol. 94, p. 173.
3. K. Gewald, P. Bellmann, H.-J. Jansch, *Liebigs Ann.Chem.*, 1623 (1980).
4. H. Haning, U. Niewöhner, T. Schenke, T. Lampe, A. Hillisch, E. Bischoff, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3900 (2005).
5. A. S. Kiselyov, E. L. Piatnitski, A. V. Samet, V. P. Kisliy, V. V. Semenov, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 1369 (2007).
6. В. П. Кислый, Е. Б. Данилова, В. В. Семенов, А. А. Яковенко, Ф. М. Долгушин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1773 (2006).
7. G. V. Boyd, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, C. W. Rees (Eds.), Elsevier, New York, 1984, vol. 6, p. 177.
8. V. Yeh, R. Iyengar, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, A. Katritzky, C. Ramsden, E. Scriven, R. Taylor (Eds.), Elsevier, New York, 2008, vol. 4, p. 487.
9. K. Suda, T. Umehara, F. Hino, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 839 (1990).
10. C. Yijima, F. Hino, K. Suda, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4725 (1980).
11. P. Duhamel, D. Bénard, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6065 (1985).
12. F. A. Davis, B.-C. Chen, P. Zhou, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, A. Katritzky, C. Ramsden, E. Scriven, R. Taylor (Eds.), Elsevier, New York, 2008, vol. 1, p. 559.
13. S. Schoumacker, O. Hamelin, S. Tėti, J. Pécaut, M. Fontecave, *J. Org. Chem.*, **70**, 301 (2005).
14. E. Bourguet, J.-L. Baneres, J.-P. Girard, J. Parello, J.-P. Vidal, X. Lusinchi, J.-P. Declercq, *Org. Lett.*, **3**, 3067 (2001).
15. J. Vidal, S. Damestoy, L. Guy, J.-C. Hannachi, A. Aubry, A. Collet, *Chem.-Eur. J.*, **3**, 1691 (1997).
16. A. Lattes, E. Oliveros, M. Rivière, C. Belzecki, D. Mostowicz, W. Abramskj, C. Piccinni-Leopardi, G. Germain, M. Van Meerse, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3929 (1982).
17. И. Д. Зайцев, Г. Г. Асеев, *Физико-химические свойства бинарных и многокомпонентных растворов неорганических веществ*, Химия, Москва, 1988, с. 372.
18. J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, **105**, 2999 (2005).
19. Е. В. Бутырская, *Компьютерная химия: основы теории и работа с программами Gaussian и GaussView*, Солон-Пресс, Москва, 2011, с. 84.
20. U. Olsher, R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, N. K. Dalley, *Chem. Rev.*, **91**, 137 (1991).
21. A. C. Hoepker, D. B. Collum, *J. Org. Chem.*, **76**, 7985 (2011).
22. B. Lecache, H. Oulyadi, P. Lameiras, A. Harrison-Marchand, H. Gerard, J. Maddaluno, *J. Org. Chem.*, **75**, 5976 (2010).
23. H. K. Khartabil, P. C. Gros, Y. Fort, M. F. Ruiz-López, *J. Org. Chem.*, **73**, 9393 (2008).
24. L. M. Pratt, S. C. Nguyen, B. T. Thanh, *J. Org. Chem.*, **73**, 6086 (2008).
25. A. B. Sannigrahi, T. Kar, B. G. Niyogi, P. Hobza, P. von Rague Schleyer, *Chem. Rev.*, **90**, 1061 (1990).
26. A.-L. Xie, C.-A. Ma, *Acta Cryst., C: Cryst. Struct. Commun.*, **61**, i67 (2005).
27. В. П. Кислый, Е. Б. Данилова, В. В. Семенов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1159 (2005).
28. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi,

- C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, Revision C.1*, Gaussian Inc., Pittsburgh, 2003.
29. C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev.*, **B37**, 785 (1988).
30. C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, **46**, 618 (1934).
31. *Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D*, <http://www.jmol.org/>
32. R. M. Hanson, *J. Appl. Cryst.*, **43**, 1250 (2010).
33. G. A. Zhurko, D. A. Zhurko, <http://www.chemcraftprog.com>

¹ *Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: vkislyi@yandex.ru*

*Поступило 31.10.2012
После доработки 26.03.2013*