

М. В. Вовк, А. В. Большут, В. И. Дорохов

ЦИКЛИЗАЦИИ  
N-(1-ХЛОР-2,2,2-ТРИГАЛОГЕНЭТИЛИДЕН)-О-МЕТИЛУРЕТАНОВ  
С 5-АМИНО-3-МЕТИЛИЗОКСАЗОЛОМ  
И 3-АМИНО-5-МЕТИЛИЗОКСАЗОЛОМ

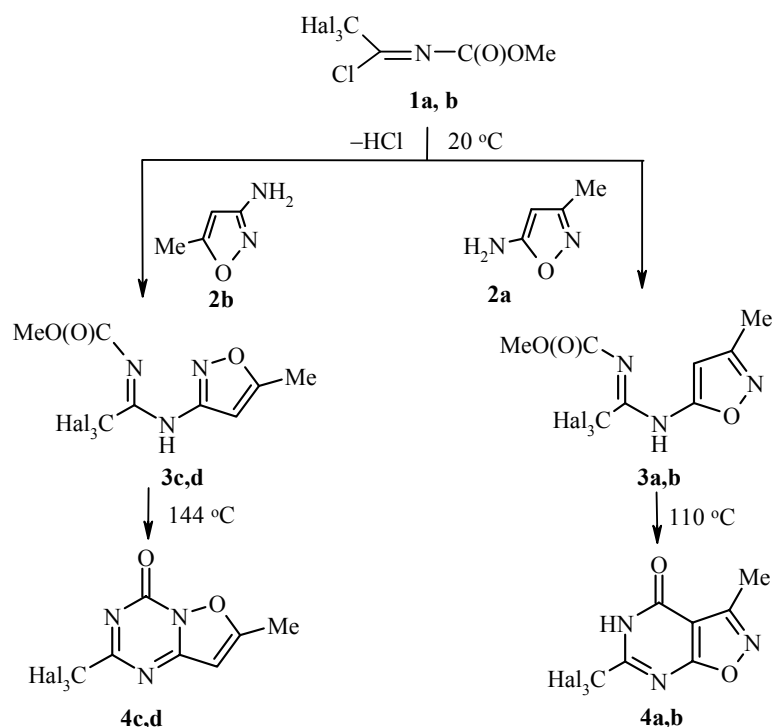
N-(1-Хлор-2,2,2-тригалогенэтилиден)-О-метилуретаны циклизуются с 5-амино-3-метилизоксазолом и 3-амино-5-метилизоксазолом с образованием, соответственно, 6-тригалогенметилизоксазоло[5,4-*d*]пиримидин-4(5H)-онов и 2-тригалогенметил-4H-изоксазоло[2,3-*a*]-1,3,5-триазин-4-онов.

**Ключевые слова:** 5- и 3-аминоизоксазолы, N-(изоксазолил)-N'-метоксикарбонил-амидины, 6-тригалогенметилизоксазоло[5,4-*d*]пиримидин-4(5H)-оны, 2-тригалогенметил-4H-изоксазоло[2,3-*a*]-1,3,5-триазин-4-оны, N-(1-хлор-2,2,2-тригалогенэтилиден)-О-метилуретаны, циклизация.

Ранее [1, 2] мы показали, что N-(1-хлор-2,2,2-тригалогенэтилиден)-О-метилуретаны **1a,b** являются удобными синтез-блоками для конструирования тригалогенметилсодержащих конденсированных пиримидиновых систем. В частности, реакцией уретанов **1** с ариламинами получены 2-тригалогенметилхиназолон-4 [1], а с 2-аминотиофенами – 2-тригалогенметил-3,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны [2]. Продолжая начатые исследования с целью аннелирования изоксазольного цикла, мы изучили взаимодействие уретанов **1a,b** с 5-амино-3-метилизоксазолом (**2a**) и 3-амино-5-метилизоксазолом (**2b**).

Мы нашли, что соединения **1a,b** в мягких условиях (бензол, 20 °С) в присутствии триэтиламина селективно имидоилируют аминоксизоксазол **2a** с образованием N-(5-изоксазолил)-N'-метоксикарбонилтригалогенацетамидинов **3a,b**, в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах которых имеются синглеты групп CH<sub>3</sub>O (3.83 и 3.73 м. д. соответственно) и C(4)–H протонов изоксазольного цикла (6.13 и 6.03 м.д. соответственно). Соединения **3a,b** – термически мало устойчивые вещества и при кипячении в толуоле в течение 3 ч подвергаются циклизации в тригалогенметилпроизводные изоксазоло[5,4-*d*]пиримидин-4(5H)-онов **4a,b**, которая, очевидно, осуществляется за счет внутримолекулярного взаимодействия метоксикарбонильной группы уретанового фрагмента и π-электроноизбыточного центра C(4) изоксазольного ядра.

В ИК спектрах соединений **4a,b** содержатся полосы поглощения групп C=O в области 1700–1705 и N–H в области 3170–3180 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H протоны N–H фиксируются в виде уширенных синглетов в диапазоне 11–12 м. д. Сравнение этих данных со спектральными характеристиками 3,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов [2] позволяет приписать веществам **4a,b** 4,5-дигидроструктуру. Предложенный нами метод их синтеза принципиально отличается от описанных в литературе [3–6], в которых для достройки пиримидинового цикла используются бифункциональные 5-амино-4-формил(карбамоил, тиокарбамоил)изоксазолы.



**1 a** Hal = F, **b** Hal = Cl; **3, 4 a**, **c** Hal = F; **b, d** Hal = Cl

Взаимодействие N-этилиденуретанов **1a,b** с 3-аминоизоксазолом **2b** при комнатной температуре протекает аналогично реакции с амином **2a** и приводит к амидинам **3c,d**, которые при нагревании в кипящем *o*-ксилоле также склонны к образованию циклических продуктов. Однако, в отличие от амидинов **3a,b**, местом атаки карбонильной группы является не атом углерода, а атом азота изоксазольного кольца, что и служит причиной образования 2-тригалогенметил-4H-изоксазоло[2,3-*a*]-1,3,5-триазин-4-онов **4c,d**. Сигналы C(8)H протонов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  в растворе  $\text{CDCl}_3$  проявляются при 6.70 (**4c**) и 6.62 м. д. (**4d**), а в растворе ДМСО — при 7.18 (**4c**) и 7.12 м. д. (**4d**) и не исчезают при добавлении воды, что подтверждает наличие триазиновой структуры.

Соединения **4c,d** являются представителями малоизученной конденсированной системы изоксазоло[2,3-*a*]-1,3,5-триазина. В литературе [7] имеются сведения о синтезе с низкими выходами только изоксазоло[2,3-*a*]-1,3,5-триазин-2,4-дионов при взаимодействии 3-аминоизоксазола с фенил- или феноксикарбонилизоцианатами.

Т а б л и ц а 1

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Выход, %
		Hal	N		
<b>3a*</b>	$C_8H_8F_3N_3O_3$	22.52	17.04		71
		22.69	16.73		
<b>3b</b>	$C_8H_8Cl_3N_3O_3$	35.59	14.17	135–136 (бензол)	78
		35.39	13.98		
<b>3c</b>	$C_8H_8F_3N_3O_3$	22.41	16.59	69–70 (бензол– гексан, 3:1)	94
		22.69	16.73		
<b>3d</b>	$C_8H_8Cl_3N_3O_3$	35.64	13.75	168–169 (2-пропанол)	92
		35.39	13.98		
<b>4a</b>	$C_7H_4F_3N_3O_2$	25.80	19.05	191–192 (бензол)	69
		26.01	19.18		
<b>4b</b>	$C_7H_4Cl_3N_3O_2$	39.32	15.87	168–169 (бензол)	73
		39.61	15.65		
<b>4c</b>	$C_7H_4F_3N_3O_2$	26.33	19.43	140–141 (бензол)	46
		26.01	19.18		
<b>4d</b>	$C_7H_4Cl_3N_3O_2$	39.44	15.92	215–216 (бензол)	53
		39.61	15.65		

\* Вязкое масло, очищенное переосаждением гексаном из диэтилового эфира.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений **3a–d**, **4a–d**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $cm^{-1}$		Спектр ЯМР $^1H$ , $\delta$ , м. д.*	Спектр ЯМР $^{19}F$ , $\delta$ , м. д.
	NH	CO		
<b>3a</b>	3165	1775	2.33 (3H, c, $CH_3$ ); 3.83 (3H, c, O $CH_3$ ); 6.13 (1H, c, C(4)H); 8.60 (1H, c, NH)	69.7
<b>3b</b>	3150	1760	2.31 (3H, c, $CH_3$ ); 3.73 (3H, c, O $CH_3$ ); 6.03 (1H, c, C(4)H); 7.68 (1H, c, NH)	
<b>3c</b>	3180	1765	2.46 (3H, c, $CH_3$ ); 3.84 (3H, c, O $CH_3$ ); 6.17 (1H, c, C(4)H); 9.36 (1H, c, NH)	68.7
<b>3d</b>	3195	1755	2.43 (3H, c, $CH_3$ ); 3.68 (3H, c, O $CH_3$ ); 6.02 (1H, c, C(4)H); 8.38 (1H, c, NH)	
<b>4a</b>	3170	1700	2.53 (3H, c, $CH_3$ ); 11.33 (1H, c, NH)	69.2
<b>4b</b>	3180	1705	2.52 (3H, c, $CH_3$ ); 11.65 (1H, c, NH)	
<b>4c</b>		1755	2.70 (3H, c, $CH_3$ ); 7.18 (1H, c, C(8)H); [2.75 (3H, c, $CH_3$ ); 6.70 (1H, c, C(8)H)]	71.1
<b>4d</b>		1750	2.70 (3H, c, $CH_3$ ); 7.12 (1H, c, C(8)H); [2.73 (3H, c, $CH_3$ ); 6.62 (1H, c, C(8)H)]	

\* Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{19}F$  снимали в  $CDCl_3$  (соединения **3a–d**) и  $DMCO-d_6$  (соединения **4a–d**); для соединений **4c,d** в квадратных скобках приведены значения, полученные в  $CDCl_3$ .

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20; для соединения **3a** в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , для соединений **3b-d** и **4a-d** в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  измерены на спектрометре Varian-Gemini (300 и 282 МГц соответственно), внутренние стандарты ТМС ( $^1\text{H}$ ) и  $\text{CCl}_3\text{F}$  ( $^{19}\text{F}$ ).

**N-(3-Метил-5-изоксазолил)-N'-метоксикарбонилтригалогенацетамидины (3a,b)** и **N-(5-метил-3-изоксазолил)-N'-метоксикарбонилтригалогенацетамидины (3c,d)** (табл. 1, 2). К раствору 5 ммоль N-этилиденуретана **1a,b** в 15 мл бензола прибавляют при перемешивании при комнатной температуре раствор 5 ммоль аминоизоксазола **2a,b** и 0.5 г (5 ммоль) триэтиламина в 15 мл бензола. После 3 ч перемешивания к реакционной смеси прибавляют 10 мл диоксана, отфильтровывают осадок солянокислого триэтиламина, растворители выпаривают, осадок очищают кристаллизацией или переосаждением.

**6-Тригалогенметил-3-метилизоксазоло[5,4-d]пиримидин-4(5H)-оны (4a,b)** и **2-тригалогенметил-7-метил-4H-изоксазоло[2,3-a]-1,3,5-триазин-4-оны (4c,d)** (табл. 1, 2). Раствор 3 ммоль соединения **3a,b** в 15 мл толуола или амидина **3c,d** в 15 мл *o*-ксилола нагревают при температуре кипения в течение 3 ч. Растворитель упаривают, остаток очищают кристаллизацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. И. Бойко, М. В. Вовк, Л. И. Самарай, *Укр. хим. журн.*, **61**, 48 (1995).
2. М. В. Вовк, А. В. Больбут, В. И. Бойко, В. В. Пироженок, А. Н. Чернега, А. А. Толмачев, *XTC*, 455 (2004).
3. T. Sakamoto, H. Yamanaka, A. Shiozawa, W. Tanara, H. Miyazari, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1832 (1980).
4. C. B. Vicentini, A. C. Veronese, T. Poli, M. Guarneri, P. Giori, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1481 (1990).
5. C. O. Kappe, R. Flammang, C. Wentrup, *Heterocycles*, **37**, 1615 (1994).
6. A. Miyashita, K. Fujimoto, T. Okada, T. Higashino, *Heterocycles*, **42**, 691 (1996).
7. M. M. El-Kerdawy, S. H. Bayomi, I. A. Shehata, R. A. Glennon, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 501 (1987).

*Институт органической химии  
НАН Украины, Киев 02094  
e-mail: hetfos@ukrpack.net*

*Поступило в редакцию 23.07.2001*