

В. П. Кислый<sup>1\*</sup>, Е. Б. Данилова<sup>1</sup>

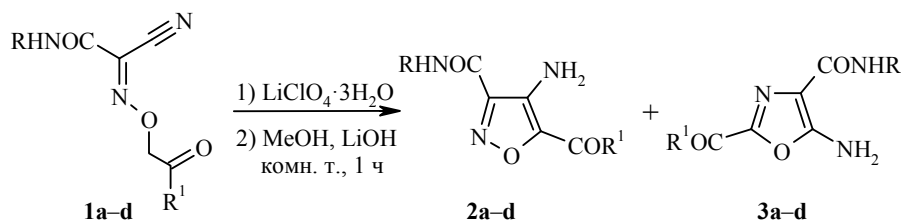
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА  
ОБРАЗОВАНИЯ 4-АМИНОИЗОКСАЗОЛОВ

1. СТРУКТУРА 2-[(2-ОКСО-2-ФЕНИЛЭТОКСИ)ИМИНО]-*N*-ФЕНИЛ-  
2-ЦИАНОАЦЕТАМИДА В КРИСТАЛЛЕ И В РАСТВОРЕ

В рамках исследования механизма образования 4-аминоизоксазолов проведён конформационный анализ замещённых оксиминонитрилов с использованием методов DFT, HF и MP2. Структура 2-[(2-оксо-2-фенилэтокс)имино]-*N*-фенил-2-цианоацетамида в кристалле находится в хорошем согласии с конформацией в растворе, полученной методом функционала плотности B3LYP/6-311++G(d,p).

**Ключевые слова:** аминоизоксазол, гидроксиминонитрил, рентгеноструктурный анализ, метод функционала плотности, B3LYP, GIAO, химический сдвиг.

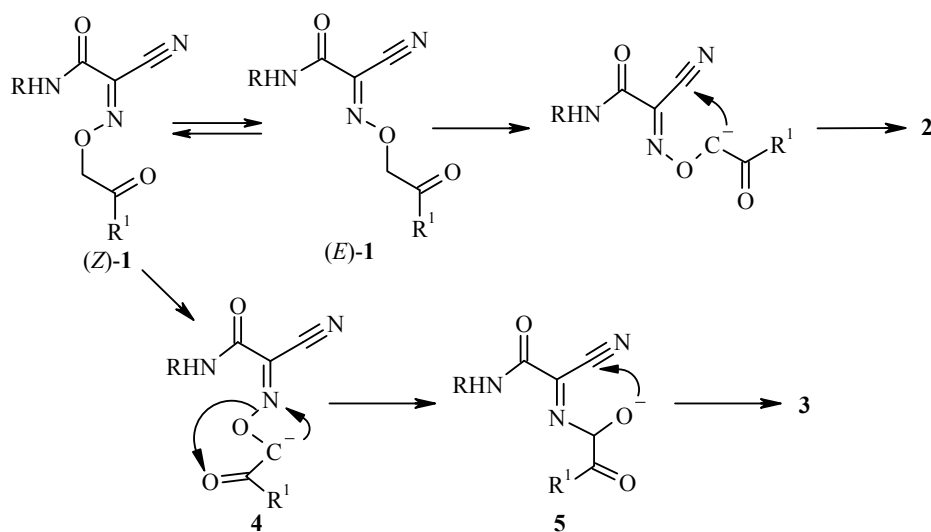
4-Аминоизоксазолы (АИ) с функциональными заместителями в положениях 3 и/или 5 могут быть использованы для синтеза широкого спектра гетероциклических систем, например изоксазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепин-5(6*H*)-онов [1], изоксазоло[4,3-*e*][1,4]diazепин-5,8-дионон [2], изоксазоло[4,5-*b*]-пиридинов [3], изоксазоло[4,3-*d*]- и изоксазоло[4,5-*d*]пиридинов, которые представляют интерес как аналоги антибиотиков [2], антагонистов PDE5 [4], ингибиторов каннабиноидного рецептора CB1 [5] и в связи с другими видами активности [6, 7]. Для синтеза АИ нами была использована основно-катализируемая реакция циклизации доступных оксиминонитрилов **1a–d**, которые могут быть получены с практически количественными выходами алкилированием соответствующих гидроксиминонитрилов галоидкетонами [3, 8]. Циклизация протекает при комнатной температуре за 0.5–4 ч при действии каталитических количеств LiOH, выделение АИ **2a–d** осуществляется простым фильтрованием.



**a** R = R<sup>1</sup> = Ph; **b** R = H, R<sup>1</sup> = Me; **c** R = R<sup>1</sup> = Me; **d** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me

Однако получение АИ **2a–d** по данному способу осложняется одновременным образованием с выходами 1–15% 5-аминооксазолов (АО) **3a–d** [8], которые имеют сходные с АИ **2** свойства растворимости. В случае высокого содержания АО **3** может быть необходима хроматографическая очистка АИ **2**. При использовании в качестве основания триэтиламина также при комнатной температуре за 1–2 ч наблюдается полная конверсия оксиминонитрилов **1**

с образованием продуктов осмоления, выходы как целевых АИ **2**, так и АО **3** не превышают нескольких процентов [3, 8]. Поскольку *Z*-форма оксиминитрилов не может быть циклизована в АИ **2** непосредственно, был предложен механизм процесса, основанный на предположении, что оксиминитрилы **1** существуют в основном в *Z*-форме, а роль солей лития сводится к изомеризации исходных оксиминитрилов **1** в *E*-форму, необходимую для циклизации [8]. Также было сделано предположение, что АО **3** образуются из *Z*-формы оксиминитрилов **1**. Однако в последнем случае действие триэтиламина на оксиминитрилы **1** должно было бы приводить к образованию АО **3** с высокими или умеренными выходами, но, как показал эксперимент, АО **3** не образуются в отсутствие солей лития.



Использование различных вариантов проведения процесса непредсказуемым образом влияло на выходы АИ и АО. Исследование истинного механизма реакции было предпринято с целью направленной оптимизации процесса и региоселективного получения АИ и/или АО.

Структура оксиминитрила **1a** была установлена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1). Поскольку в исследованном кристалле молекула оксиминитрила имеет *E*-конфигурацию относительно связи C=N в оксимном фрагменте, сделанные ранее предположения о механизме этой реакции и роли ионов лития оказались полностью несостоятельными.

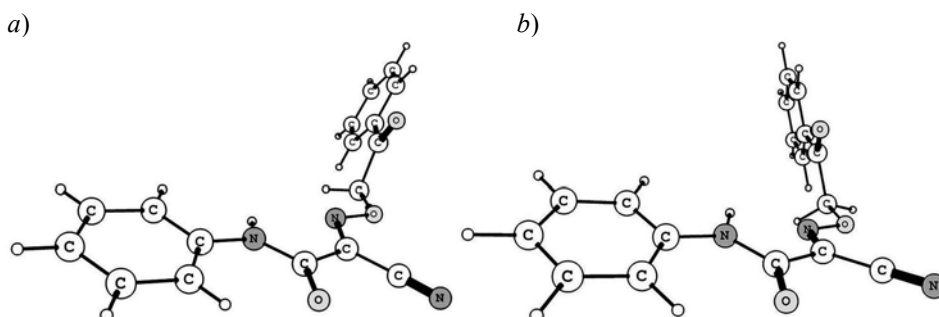


Рис. 1. Общий вид молекулы **1a** (a) по данным рентгеноструктурного анализа и (b) по данным моделирования (B3LYP/6-311++G(d,p), вакуум)

Кристалл соединения **1a**, выбранный для анализа, был получен медленной (в течение 2 недель) кристаллизацией из этилового спирта. В этих условиях нельзя было полностью исключить случайную кристаллизацию примеси *E*-формы или *E/Z*-изомеризацию. Таким образом, представляло интерес установить истинное строение оксиминитрилов **1a–d** в растворе. Исследование оксиминитрилов методами спектроскопии ЯМР затруднено тем, что в спектрах ЯМР наблюдаются сигналы только одной формы этих соединений, а отсутствие эффекта Оверхаузера не позволяет делать выводы о геометрии системы при возможности существования трёх и более конформеров [9]. Строение и относительная устойчивость различных форм оксиминитрилов **1a–d** в растворах были изучены методами молекулярного моделирования, включающими как методы функционала плотности, так и неэмпирические квантово-химические методы.

Исследование поверхности потенциальной энергии (ППЭ) оксиминитрилов **1a–d** методами B3LYP, MP2 и HF с использованием базисных наборов 6-31G(d), 6-31+G(d) и 6-311++G(d,p), позволило для *E*-формы оксиминитрилов **1a–d** выявить два минимума, соответствующих конформациям (*E*)-1-K1 и (*E*)-1-K2.

Взаимопревращение форм (*E*)-1-K1 и (*E*)-1-K2 протекает путём вращения вокруг связи C–C(=O)NHR. Максимуму энергии соответствует конформация с приблизительно перпендикулярным разворотом амидной группы и оксиминитрильного фрагмента молекулы. Для исследованных оксиминитрилов **1a–d** значение барьера вращения (табл. 1) в методе функционала плотности B3LYP/6-31+G(d) (B3LYP/6-311++G(d,p)) является практически постоянной и равна 3.1–3.7 ккал/моль, что сопоставимо с барьером вращения в этане (2.86 ккал/моль [10]). По данным неэмпирических методов Хартри–Фока (HF) и теории возмущений Мёллера–Плессета второго порядка (MP2), барьер вращения имеет более низкое значение, вплоть до 0.69 ккал/моль, в случае соединения **1a**. Последнее значение, вероятно, не является физически реальным. Ранее с помощью низкотемпературных методов спектроскопии ЯМР и расчётных методов были установлены значения барьера вращения вокруг простой связи C(sp<sup>2</sup>)–C(sp<sup>2</sup>) для бензальдегида – 7.9 ккал/моль [11], метилбензоата – 4.92 ккал/моль [12] и *N*-метилбензамида – 2.8–2.9 ккал/моль [13]. При значении барьера вращения около 3 ккал/моль конформеры не могут наблюдаться раздельно в спектрах ЯМР при комнатной температуре [9].

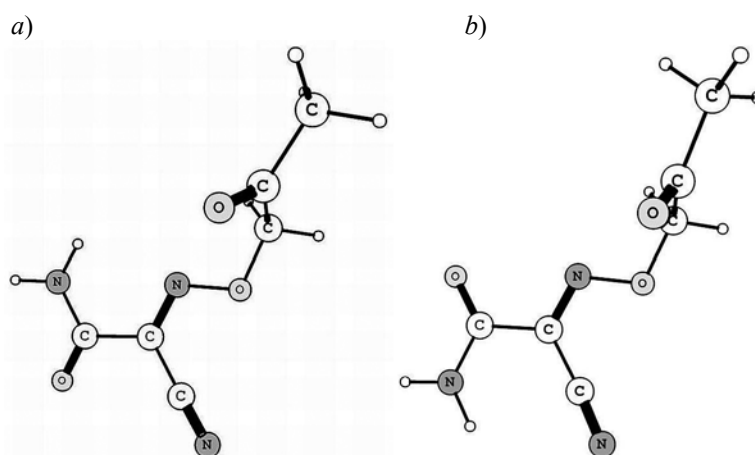


Рис.2. Общий вид основных конформеров оксиминитрилов (а) (*E*)-1-K1 и (б) (*E*)-1-K2 (B3LYP/6-311++G(d,p)) на примере соединения **1b**

Барьер вращения в оксиминитрилах 1a–d  
(переход (E)-1-K2 → (E)-1-K1, ккал/моль, при 298.15 К, 1.0 атм)

Метод расчёта	1b	1c	1d	1a
B3LYP/6-31+G(d)	3.35	3.13	3.49	3.39
B3LYP/6-311++G(d,p)	3.23	3.11	3.44	3.68
HF/6-31+G(d)	3.05	3.04	2.81	5.35
MP2/6-31+G(d)	2.25	2.42	2.24	0.69

Для случая *Z*-формы оксиминитрилов на ППЭ было установлено наличие только одного минимума, соответствующего форме (*Z*)-1-B1 (рис. 3), в которой карбоксамидная группа развёрнута приблизительно на 55° относительно оксиминитрильного фрагмента за счёт образования водородной связи (межатомное расстояние Н···О 2.132 Å меньше суммы вандерваальсовых радиусов [14] атомов водорода и кислорода 2.6 Å). В случае исследованных оксиминитрилов 1a–d конформация (*Z*)-1-B2 не соответствует минимуму на поверхности потенциальной энергии.

*E/Z*-изомеризация оксимов с превращением формы (*Z*)-1-B1 в форму (*E*)-1-K1 может осуществляться по механизму инверсии атома азота оксима или путём нуклеофильного присоединения по двойной связи C=N оксима с кислотным или основным катализом, в последнем случае барьеры вращения становятся значительно более низкими [15, 17]. Ранее для оксимов альдегидов [16] было установлено значение барьера около 60 ккал/моль, что позволяет разделять *E/Z*-изомеры хроматографически. В случае оксимов алифатических кетонов значения барьеров вращения являются более низкими, что позволяет отдельно наблюдать *E/Z*-изомеры в спектре ЯМР, но не позволяет разделять их хроматографически [15]. Для случая отсутствия кислот и оснований исследование ППЭ оксиминитрилов 1a–d приводит к значениям барьера *E/Z*-изомеризации, находящимся в диапазоне 60–64 ккал/моль. При таком значении барьера сигналы изомеров (*E*)-1-K1 и (*Z*)-1-B1 могут наблюдаться отдельно в спектрах ЯМР при комнатной температуре в случае, когда имеются различия в химических сдвигах изомеров.

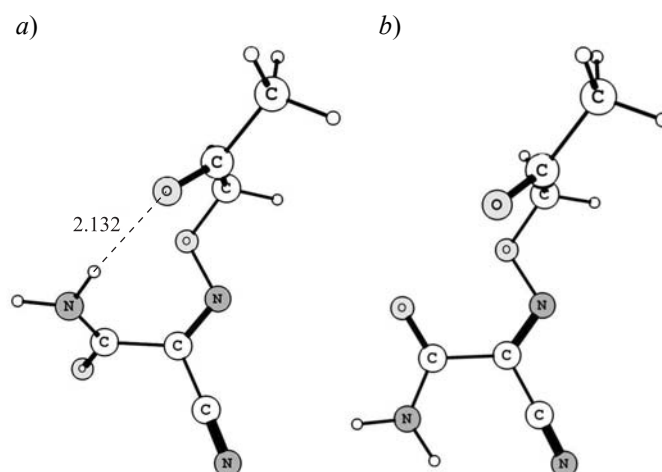


Рис. 3. Общий вид конформеров оксиминитрилов (a) (*Z*)-1-B1 и (b) (*Z*)-1-B2 (B3LYP/6-311++G(d,p)) на примере соединения 1b

Относительная стабильность трёх основных конформеров заметно различается (табл. 2). Расчёт соотношений конформеров проводился с использованием известного соотношения между разностью свободных энергий  $\Delta G_0$  и константой равновесия  $K$ :

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

где  $R$  – газовая постоянная,  $T$  – температура в кельвинах.

По данным всех использованных методов, как в вакууме, так и в полярных растворителях основной формой является (*E*)-1-К1, содержание которой составляет 89.7–97.6%. Заселённость конформера (*E*)-1-К2 в вакууме находится в диапазоне 1.88–8.72% и при переходе к полярным растворителям (ацетон, ДМСО, метанол) понижается до 0.17–5.19%. При установлении равновесия в полярных растворителях, содержание конформеров (*Z*)-1-В1 является низким (0.34–2.22%).

Следует отметить, что геометрические параметры предпочтительной конформации (*E*)-1а-К1, рассчитанной "затратным" методом ВЗЛР/6-311++G(d,p), почти точно совпадают со структурой, определённой для аминонитрила 1а в кристалле как по длинам связей, так и по развороту ацетонильного фрагмента относительно оксиминонитрильного фрагмента и по развороту двух фенильных групп относительно точек присоединения (рис. 1). Значения длин связей с участием гетероатомов, полученные с использованием "лёгкого" базисного набора 3-21G, значительно хуже согласуются со значениями, определёнными экспериментально, и этот базисный набор не может быть рекомендован для оценки энергетических и спектральных характеристик исследуемых молекул (табл. 3). В то же время базисный набор 6-31+G(d) обеспечивает качество расчётов, сопоставимое с вдвое более "затратным" 6-311++G(d,p).

Таблица 2

Относительные свободные энергии и соотношения конформеров оксиминонитрилов 1а–d (298.15 К, 1.0 атм)

Соединение	Метод расчёта*	$\Delta G_0$ ( <i>E</i> )-1-К2**	$\Delta G_0$ ( <i>Z</i> )-1-В1**	Соотношение конформеров
<b>1а</b>	ВЗЛР/6-31+G(d)	2.15	1.47	89.71 : 2.58 : 7.71
	ВЗЛР/6-311++G(d,p)	2.08	1.58	90.62 : 2.89 : 6.48
	ВЗЛР/6-311++G(d,p), MeOH***	2.19	3.36	97.24 : 2.41 : 0.34
<b>1б</b>	ВЗЛР/6-31+G(d)	1.89	2.41	94.37 : 3.95 : 1.68
	HF/6-31+G(d)	2.33	1.67	92.50 : 1.88 : 5.62
	MP2/6-31+G(d)	2.24	0.65	72.78 : 2.22:25.00
	ВЗЛР/6-311++G(d,p)	1.97	2.46	95.00 : 3.46 : 1.54
	ВЗЛР/6-311++G(d,p), ацетон***	2.20	2.61	96.42 : 2.38 : 1.20
	ВЗЛР/6-311++G(d,p), MeOH***	2.12	2.63	96.13 : 2.71 : 1.16
	<b>1с</b>	ВЗЛР/6-31+G(d)	1.90	2.00
ВЗЛР/6-311++G(d,p)	1.39	2.68	90.21 : 8.72 : 1.07	
ВЗЛР/6-311++G(d,p), MeOH***	1.72	2.18	92.35 : 5.19 : 2.46	
<b>1д</b>	ВЗЛР/6-31+G(d)	2.02	2.10	94.00 : 3.19 : 2.81
	ВЗЛР/6-311++G(d,p)	2.00	2.10	93.32 : 3.88 : 2.80
	ВЗЛР/6-311++G(d,p), MeOH***	3.76	2.24	97.61 : 0.17 : 2.22

\* Если растворитель не указан, расчёт проводился для вакуума.

\*\* Относительно уровня свободной энергии (*E*)-1-К1, ккал/моль.

\*\*\* Для вычисления свободной энергии проводился расчёт частот с использованием РСМ-модели сольватации [18].

Длины связей и валентные углы центрального фрагмента молекулы **1a**

Параметр	Рентгено-структурный эксперимент	B3LYP/3-21G	B3LYP/6-31+G(d)	HF/6-31+G(d)	B3LYP/6-311++G(d,p)
Длины связей, Å					
(Ph)N–C(O)	1.343(2)	1.367	1.347	1.364	1.363
(PhNH)C=O	1.223(2)	1.240	1.196	1.224	1.216
(O)C–C(CN)	1.511(2)	1.515	1.515	1.517	1.518
C–CN	1.448(2)	1.419	1.451	1.437	1.433
CN	1.138(2)	1.164	1.135	1.162	1.154
C=N(O)	1.281(2)	1.292	1.255	1.290	1.285
N–O	1.378(2)	1.453	1.355	1.367	1.364
O–CH <sub>2</sub>	1.435(2)	1.461	1.400	1.424	1.422
CH <sub>2</sub> –C(O)	1.515(3)	1.533	1.526	1.538	1.536
O=C(Ph)	1.216(2)	1.235	1.192	1.219	1.211
Валентные углы, град.					
(H)N–C=O	127.0(2)	127.06	126.89	126.22	126.74
C–CN	177.5(3)	179.80	179.40	178.53	178.84
(N)=C–C=N	123.5(4)	118.60	123.24	118.94	123.73
C=N–O	111.2(3)	111.25	114.86	113.74	113.97

Поскольку при барьере вращения 2.5–3.5 ккал/моль конформеры (*E*)-**1-K1** и (*E*)-**1-K2** не могут отдельно наблюдаться в спектрах ЯМР при комнатной температуре [9], был осуществлён расчёт химических сдвигов в GIAO-приближении [19, 20] для форм (*E*)-**1-K1** и (*Z*)-**1-B1**. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H рассчитанные химические сдвиги различных форм оксиминитрилов **1a–d** практически не различаются; например, сигнал протонов метиленового звена формы (*Z*)-**1-B1** сдвинут в сильное поле на 0.01–0.05 м. д. относительно сигнала метиленового звена формы (*Z*)-**1a-B1**. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C (табл. 4) во всех исследованных методах сигналы углеродов амидных групп форм (*E*)-**1a-K1** и (*Z*)-**1a-B1** практически не отличаются, также незначительно различие между сигналами углеродов групп. Сигналы углеродов оксимного фрагмента и карбонильной группы формы (*Z*)-**1a-B1** также по данным всех использованных методов сдвинуты в слабое поле на 6–10 м. д. относительно соответствующих сигналов формы (*E*)-**1a-K1**, и в случае присутствия двух изомеров их

Таблица 4

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C соединения **1a** и химические сдвиги (м. д.), рассчитанные в GIAO-приближении (PCM-модель [18] для ДМСО, 298.15 К, 1.0 атм)

Метод	CONH	C=N	CN	OCH <sub>2</sub>	C=O
Спектр ЯМР <sup>13</sup> C в ДМСO-d <sub>6</sub>	154.98	128.44	107.86	78.52	192.6
Для ( <i>E</i> )- <b>1a-K1</b> :					
B3LYP/6-31G*	147.0	123.2	99.3	77.5	185.2
B3LYP/6-311G*	159.9	133.6	113.8	82.2	198.8
HF/6-31G*	158.6	136.5	102.0	72.5	193.0
Для ( <i>Z</i> )- <b>1a-B1</b> :					
B3LYP/6-31G*	146.6	132.6	103.7	78.7	191.1
B3LYP/6-311G*	159.8	142.9	118.8	83.7	204.9
HF/6-31G*	158.6	145.4	109.8	73.6	199.87

можно было бы различить. Экспериментальные значения химических сдвигов несколько лучше согласуются с химическими сдвигами для формы (*E*)-1-К1, однако полученные расчётные данные не позволяют провести однозначного отнесения сигналов измеренного образца к одной из форм ввиду отсутствия сигналов минорного изомера.

Таким образом, сопоставление рассчитанных химических сдвигов с зафиксированными в спектрах ЯМР не опровергает вывода сделанного на основании конформационного анализа, что основной формой оксиминонитрилов как в кристалле, так и в растворе является *E*-форма, а содержание *Z*-формы незначительно. Такой вывод также согласуется с тем, что катионы лития включаются в переходные состояния как при образовании 4-аминоизоксазолов, так и при образовании 5-аминооксазолов [21]. Полученные аминоксазолы были использованы для синтеза изоксазоло[4,3-*d*]пиримидинов\*.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны соответственно на приборах Bruker DRX-500 (500 МГц) и Bruker AM-300 (75 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов) записаны на приборе Bruker micrOTOF II. Температуры плавления определены на приборе Voetius РНМК05 со скоростью нагрева 4 °С/мин. Синтез соединений **2b-d** и **3b-d** осуществлён по опубликованным методикам с незначительными изменениями [8, 22].

**Получение оксиминонитрилов 1a-d** (общая методика). К суспензии 5 ммоль соответствующего *N*-замещённого амида изонитрозоциануксусной кислоты в 5–10 мл этилового спирта добавляют 1.03 г (10 ммоль)  $\text{KHCO}_3$ , смесь перемешивают в течение 15 мин при 40 °С. Затем добавляют 6 ммоль соответствующего бромкетона в 10 мл этилового спирта (или ДМФА) и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, фильтруют осадок (в случае проведения реакции в ДМФА для осаждения продукта добавляют 5–10 мл воды), промывают осадок на фильтре небольшим количеством спирта, эфира и высушивают в вакууме.

**2-[(2-Оксо-2-фенилэтокси)имино]-*N*-фенил-2-цианоацетамид (1a)**. Т. пл. 160–162 °С (EtOH) (т. пл. 161–163 °С (EtOH) [22]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.00 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 7.15 (1H, т,  $^3J = 7.2$ , H-4 NPh); 7.35 (2H, т,  $^3J = 7.6$ , H-3,5 NPh); 7.65 (2H, д,  $^3J = 7.4$ , H-2,6 NPh); 7.60 (2H, д,  $^3J = 7.5$ , H-3,5 PhCO); 7.70 (1H, т,  $^3J = 7.5$ , H-4 PhCO); 8.00 (2H, д,  $^3J = 7.3$ , H-2,6 PhCO); 10.41 (1H, уш. с, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 78.5 (OCH<sub>2</sub>); 107.9 (CN); 120.5; 124.4; 127.4; 128.4; 128.5; 133.4; 133.7; 136.7; 155.0 (CONH); 192.6 (C=O).

**2-[(2-Оксопропокси)имино]-2-цианоацетамид (1b)**. Т. пл. 171–173 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.12 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 5.13 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 7.95 (1H, уш. с, NHCO), 8.05 (1H, уш. с, NHCO). Найдено, *m/z*: 170.0570 [M+H]<sup>+</sup>.  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, *m/z*: 170.0560.

***N*-Метил-2-[(2-оксопропокси)имино]-2-цианоацетамид (1c)**. Т. пл. 164–166 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.15 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.70 (3H, д,  $^3J = 6.9$ , NHCH<sub>3</sub>); 5.15 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 8.60 (1H, уш. с, NHCO). Найдено, *m/z*: 184.0728 [M+H]<sup>+</sup>.  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, *m/z*: 184.0717. Найдено, *m/z*: 206.0556 [M+Na]<sup>+</sup>.  $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{NaO}_3$ . Вычислено, *m/z*: 206.0536.

**2-[(2-Оксопропокси)имино]-*N*-фенил-2-цианоацетамид (1d)**. Т. пл. 135–137 °С (EtOH) (т. пл. 132–134 °С (ДМФА- $\text{H}_2\text{O}$ ) [22]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.17 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 5.21 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 7.18 (1H, т,  $^3J = 7.5$ , H-4 Ph); 7.38 (2H, т,  $^3J = 7.7$ , H-3,5 Ph); 7.80 (2H, д,  $^3J = 7.6$ , H-2,6 Ph); 10.52 (1H, уш. с, NHCO).

\* V. P. Kislyi, E. B. Danilova, *Synthesis of isoxazolo[4,3-*d*]pyrimidines*, *Mendeleev Commun.*, in press.

**4-Амино-5-бензоил-N-фенилизоксазол-3-карбоксамид (2a).** Смешивают 1.54 г (5 ммоль) оксиминитрила **1a** с 0.83 г (5 ммоль)  $\text{LiClO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  и при небольшом подогреве растворяют в ДМФА. Раствор прикапывают к 10 мл 2.5% водного раствора  $\text{LiOH}$  при перемешивании в течение 20 мин, затем перемешивают до завершения исчезновения исходного оксиминитрила **1a** (контроль ТСХ, 2 ч). Осадок продукта фильтруют, промывают на фильтре 2%  $\text{HCl}$ , затем водой и перекристаллизовывают. Выход 0.43 г (28%). Т. пл. 177–179 °С (EtOH) (т. пл. 175–177 °С (EtOH) [22]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.41 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 7.18 (1H, т,  $^3J = 7.2$ , H-4 NPh); 7.38 (2H, т,  $^3J = 7.6$ , H-3,5 NPh); 7.62 (2H, д,  $^3J = 7.5$ , H-3,5 PhCO); 7.70 (1H, т,  $^3J = 7.5$ , H-4 PhCO); 7.80 (2H, д,  $^3J = 7.4$ , H-2,6 NPh); 8.10 (2H, д,  $^3J = 7.3$ , H-2,6 PhCO); 10.81 (1H, уш. с,  $\text{NHCO}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 120.5; 124.2; 128.3; 137.2; 128.3; 128.4; 132.6; 137.7; 135.0 (C-4); 146.5 (C-5); 147.8 (C-3); 157.3 (CONH); 179.3 (C=O).

**5-Амино-2-бензоил-N-фенилоксазол-4-карбоксамид (3a).** Смесь 1.54 г (5 ммоль) оксиминитрила **1a**, 2.0 г (16.8 ммоль)  $\text{KBr}$ , 4 мл 60% водного этанола оставляют на ночь в открытом стакане. Полученный влажный осадок суспендируют в 15–25 мл 60% водного этанола, к суспензии при перемешивании прикапывают 0.6 г (1.06 ммоль) 10% водного  $\text{KOH}$ . Через 2 ч осадок фильтруют, промывают на фильтре 2%  $\text{HCl}$ , затем водой и высушивают. Полученную смесь **2a** и **3a** растворяют в 25 мл  $\text{MeCN}$ , добавляют равное по весу количество силикагеля и упаривают на роторном испарителе. Полученный порошок наносят на колонку для хроматографического разделения и элюируют АИ **2a** бензолом (выход 0.38 г (25%)), а АО **3a** – системой бензол–этилацетат, 10:1, и затем бензол–этилацетат, 2:1. Выход 0.18 г (12%). Т. пл. 196–199 °С (AcOH) (т. пл. 197–200 °С [8] (AcOH)). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.08 (1H, т,  $^3J = 7.3$ , H-4 NPh); 7.34 (2H, т,  $^3J = 7.9$ , H-3,5 NPh); 7.59 (2H, т,  $^3J = 7.3$ , H-3,5 PhCO); 7.71 (1H, т,  $^3J = 7.0$ , H-4 PhCO); 7.79 (2H, д,  $^3J = 8.5$ , H-2,6 NPh); 8.03 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 8.45 (2H, д,  $^3J = 6.9$ , H-2,6 PhCO); 9.60 (1H, уш. с,  $\text{NHCO}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 108.0 (C-4); 122.8 (C-2,6 PhCO); 122.9 (C-4 PhCO); 128.0 (C-3,5 PhNH, C-3,5 PhCO); 129.9 (C-2,6 PhNH); 132.7 (C-4 PhNH); 134.8 (C-1 PhNH); 138.2 (C-1 PhCO); 144.6 (C-2); 159.7 (C-5); 160.3 (CONH); 175.2 (C=O).

**Рентгеноструктурный анализ 2-[(2-оксо-2-фенилэтокси)имино]-N-фенил-2-цианоацетамида (1a).** Кристаллизацию проводят медленным (в течении двух недель) упариванием раствора в этаноле. Кристаллы соединения **1a** ( $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ ) моноклинные, при 100 К:  $a$  13.6577(12),  $b$  5.4330(5),  $c$  19.7468(18) Å;  $\beta$  91.621(2)°;  $V$  1464.7(2) Å<sup>3</sup>;  $d_{\text{выч}}$  1.394 г/см<sup>3</sup>;  $F(000)$  640;  $Z$  4, пространственная группа  $P2_1/n$ . Интенсивности 14428 отражений определены на дифрактометре Bruker APEX II CCD ( $\lambda(\text{MoK}\alpha)$  0.71072 Å,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta < 57^\circ$ ), и 3727 независимых отражений ( $R_{\text{int}}$  0.0670) использованы в дальнейших расчётах. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атом водорода группы N–H локализован из разностного синтеза электронной плотности, а положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически. Все атомы водорода уточнены по модели "наездник". Окончательное значение факторов расходимости:  $wR_2$  0.1190 и  $GOOF$  1.009 для всех независимых отражений ( $R_1$  0.0476 рассчитаны по  $F$  для 2403 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ). Все расчёты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS 5.0. [23] Полные данные PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 917445).

**Методика расчётов.** Вычисления проведены с применением пакета Gaussian03 [24] с использованием гибридного метода B3LYP [24] и неэмпирических методов HF и MP2 [26] (табл. 1–4). Для всех стационарных точек проведено вычисление частот для подтверждения соответствия оптимизированной геометрии энергетическому минимуму или в случае переходных состояний найдена отрицательная частота, соответствующая координате реакции. В случае метода MP2 использован численный метод расчёта частот [24]. Для вычисления свободной энергии проведён расчёт частот с использованием РСМ-модели сольватации [18]. Химические сдвиги рассчитаны в GIAO-приближении [19, 20] в РСМ-модели для ДМСО [18]. Для



проведения сравнения рассчитанных и экспериментальных значений, рассчитанные значения химических сдвигов переводили в  $\delta$ -шкалу по формуле:

$$\delta_{\text{com}} = \delta_{\text{st}} - \delta_{\text{calc}} + \delta_{0\text{st}}$$

где  $\delta_{\text{com}}$  – химический сдвиг исследуемого соединения в  $\delta$ -шкале;  $\delta_{\text{st}}$  – рассчитанный химический сдвиг соединения, использованного в качестве внутреннего стандарта,  $\delta_{\text{calc}}$  – рассчитанный химический сдвиг исследуемого соединения,  $\delta_{0\text{st}}$  – химический сдвиг внутреннего стандарта в  $\delta$ -шкале. В качестве внутреннего стандарта применяли тетраметилсилан. Для визуализации результатов использовали пакеты программ JMol 12.2.27 [27, 28] или ChemCraft [29].

*Авторы благодарят К. А. Лысенко за определение структуры оксиминитрида **1a** методом рентгеноструктурного анализа и В. Н. Солкана за многочисленные и полезные обсуждения результатов расчётов.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. P. Kislyi, E. B. Danilova, V. V. Semenov, *Mendeleev Commun.*, **22**, 85 (2012).
2. N. A. Meanwell, M. A. Walker, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor (Eds.), Elsevier, 2008, vol. 13, p. 183.
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. H. Liu, X. He, H.-S. Choi, K. Yang, D. Woodmansee, Z. Wang, D. A. Ellis, B. Wu, Y. He, T. N. Nguyen, WO Pat. Appl. 2006047516.
6. G. Semple, A. Ren, B. Fioravanti, G. Pereira, I. Calderon, K. Choi, Y. Xiong, Y.-J. Shin, T. Gharbaoui, C. R. Sage, M. Morgan, C. Xing, Z.-L. Chu, J. N. Leonard, A. J. Grottick, H. Al-Shamma, Y. Liang, K. T. Demarest, R. M. Jones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 3134 (2011).
7. D. Giomi, F. M. Cordero, F. Machetti, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, A. Katritzky, C. Ramsden, E. Scriven, R. Taylor (Eds.), Elsevier, 2008, vol. 4, p. 365.
8. В. П. Кислый, Е. Б. Данилова, В. В. Семенов, А. А. Яковенко, Ф. М. Долгушин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1773 (2006).
9. Х. Гюнтер, *Введение в курс спектроскопии ЯМР*, Мир, Москва, 1984, с. 318.
10. В. Г. Дашевский, *Конформационный анализ органических молекул*, Химия, Москва, 1982, с. 49.
11. T. Drakenberg, J. Sommer, R. Jost, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 363 (1980).
12. D. M. Pawar, K. K. Wilson, E. A. Noe, *J. Org. Chem.*, **65**, 1552 (2000).
13. R. Vargas, J. Garza, D. Dixon, B. P. Hay, *J. Phys. Chem. A*, **105**, 774 (2001).
14. G. Gilli, P. Gilli, in *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*, Oxford University Press, New York, 2009, p. 23.
15. В. М. Потапов, *Стереохимия*, Химия, Москва, 1976, с. 559.
16. R. D. Bach, G. J. Wolber, *J. Org. Chem.*, **47**, 245 (1982).
17. R. Glaser, A. Streitwieser, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7340 (1989).
18. J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, **105**, 2999 (2005).
19. M. W. Lodewyk, M. R. Siebert, D. J. Tantillo, *Chem. Rev.*, **112**, 1839 (2012).
20. П. А. Беляков, В. П. Анаников, *Изв. АН, Сер. хим.*, 765 (2011).
21. В. П. Кислый, Е. Б. Данилова, В. Н. Солкан, *ХГС*, 1118 (2013).
22. В. П. Кислый, Е. Б. Данилова, В. В. Семенов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1159 (2005).
23. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).
24. 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.
25. C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev.*, **B37**, 785 (1988).
26. C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, **46**, 618 (1934).
27. *Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D*, <http://www.jmol.org/>
28. R. M. Hanson, *J. Appl. Cryst.*, **43**, 1250 (2010).
29. G. A. Zhurko, D. A. Zhurko, <http://www.chemcraftprog.com>

<sup>1</sup> *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 1.02.2013*