

## ЦИКЛОРЕВЕРСИЯ 5-(4-ПИРИДИЛ)-2-ИЗОКСАЗОЛИНОВ В РЕАКЦИЯХ С ОСНОВАНИЯМИ

© Е. В. Королева, Я. М. Каток, Ф. А. Лахвич

Институт биоорганической химии академии наук Белоруссии  
220045, Минск, ул. Жодинская, 5, корп. 2

Поступило 20 X 1995

*При взаимодействии 3-замещенных 5-(4-пиридил)-2-изоксазолинов с основаниями происходит расщепление связей N—O и C<sup>3</sup>—C<sup>4</sup> изоксазолинового цикла с образованием нитрилов и ацетилпиридина. Обсуждаются возможные причины и схема 1,3-цикловерсии 2-изоксазолинов.*

Недавно мы сообщили о неожиданном результате взаимодействия К-селектрида (трис-втор-бутоксидборгидрида калия) с 3-R-5-(4-пиридил)изоксазолинами (Ia—в), приводящего к образованию продуктов распада изоксазолинового цикла по связям N—O и C<sup>3</sup>—C<sup>4</sup> [1]. Так, реакция 3-[2 $\alpha$ -(6-метоксикарбонилгексил)-3-оксо-1 $\beta$ -циклопентил]-5-(4-пиридил)-2-изоксазолина (Iв) с К-селектридом в стандартных условиях приводила к 7-(2 $\alpha$ -гидрокси-5 $\beta$ -циано-1 $\alpha$ -циклопентил)гептановой кислоте (IIв) с выходом 60%. Таким образом, в этой реакции наряду с восстановлением карбонильной группы происходил распад изоксазолинового цикла одновременно по связям N—O и C<sup>3</sup>—C<sup>4</sup>. Аналогично реакция протекала в случае 3-вератрил-5-(4-пиридил)-2-изоксазолина (Iа) и метил-6-[5-(4-пиридил)-3-изоксазолинил]гексаноата (Iб).

Следует отметить, что восстановление изоксазолина (Iв) боргидридом натрия в отсутствие К-селектрида приводит обычно к образованию метил-7-{2-гидрокси-5 $\beta$ -[5-(4-пиридил)-3-изоксазолинил]-1 $\alpha$ -циклопентил}гептаноата (IIIв) с выходом 80%, в то время как в реакции с К-селектридом выход соединения (IIIв) составил всего 10%.

Хорошо известно, что по характеру действия К-селектрид является мягким селективным восстановителем карбонильной функции [2], и в этом качестве неоднократно использовался нами для восстановления карбонильной группы в полифункциональных производных изоксазола [3]. В реакциях с К-селектридом различных полифункциональных производных циклопентанона типа (Iг—е) с изоксазолиновым гетероциклом в качестве заместителя происходит селективное восстановление карбонильной груп-

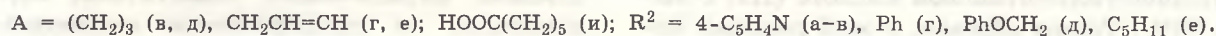
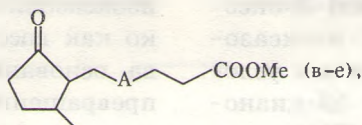
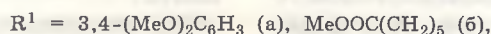
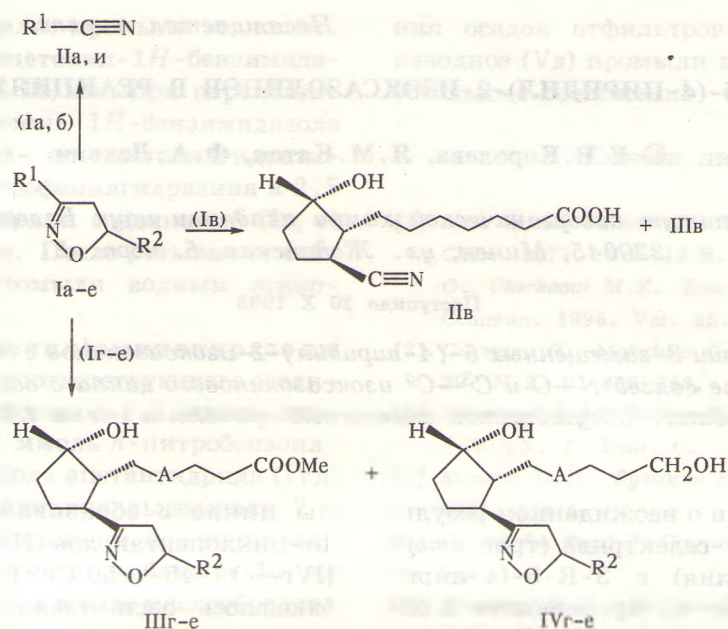
пы цикла с образованием соответствующих 1 $\alpha$ -циклопентанолов (IIIг—е) (-45°C) или диолов (IVг—е) (-45—+50°C). При этом никогда не наблюдалось расщепление оксазолинового фрагмента.

По-видимому, в реакции с 5-(4-пиридил)-2-изоксазолинами К-селектрид действует не только как восстановитель, но и проявляет свойства основания. Причиной такого нетипичного превращения изоксазолинов (Iа—в) может быть влияние пиридинового заместителя, обуславливающее их специфическое взаимодействие с реагентом.

Для подтверждения этого предположения было исследовано взаимодействие 2-изоксазолинов (Iа—в, ж, з) с некоторыми типичными основаниями и восстановителями. В качестве основания были выбраны бутиллитий, используемый для модификации изоксазолинового гетероцикла без превращений в гетероциклическом фрагменте [4], и димилнатрий, расщепляющий 2-изоксазолины по связи C—O [5]. Контроль за протеканием реакции и составом продуктов осуществляли путем регистрации ИК спектров и спектров ПМР реакционной смеси сразу после первичной обработки. Существенные отличия спектральных характеристик исходных соединений и продуктов реакции позволяют провести качественную и количественную оценку состава реакционной смеси. В ряде случаев при необходимости продукты выделяли методом колоночной хроматографии.

При взаимодействии 2-изоксазолинов (Iа—в) с бутиллитием и димилнатрием наблюдался распад изоксазолинового фрагмента с образованием в качестве основных продуктов нитрилов (IIа, и, IVк) и ацетилпиридина с суммарным выходом 60—90%. Нитрилы (IIа, и, IVв)

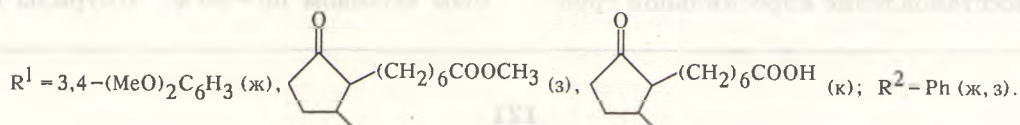
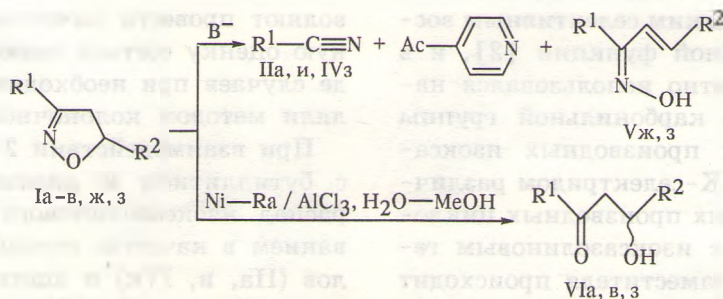




идентифицируются по наличию характеристической полосы валентных колебаний связи  $C\equiv N$  в области  $2225-2260\text{ см}^{-1}$  в ИК спектре реакционной смеси. После выделения и очистки строение этих соединений подтверждалось данными спектров ПМР, ИК и масс-спектров.

4-Ацетилпиридин легко определяется по характерному синглету метильной группы ( $\delta$  2.65 м.д.) и двум дублетам протонов ароматического гетероцикла (7.78 и 8.82 м.д.,  $J$  5.0 Гц) в спектре ПМР реакционной смеси, а в ее ИК спектре присутствует полоса валентных колебаний сопряженной карбонильной группы при  $1690\text{ см}^{-1}$ . В реакциях 5-(4-пиридил)-2-изо-

ксазолинов с К-селектридом ацетилпиридин обнаружить не удалось, поскольку возможно, что в условиях реакции он восстанавливается в 1-(4-пиридил)этанол, который далее может дегидратироваться в 4-винилпиридин. В отличие от реакции с К-селектридом, в реакциях с бутиллитием и димсилнатрием дальнейших превращений 4-ацетилпиридина (первичного продукта реакции) не наблюдается. Образование 4-ацетилпиридина во всех исследованных реакциях соединений (Ia—в) с бутиллитием и димсилнатрием дает основание предположить, что распад гетероцикла происходит по связям  $N-O$  и  $C^3-C^4$ .





Соответствующие 5-фенильные аналоги (Iж, з) с бутиллитием не взаимодействуют, а при обработке димсилнатрием образуют  $\beta$ -еноксимы (Vж, з) — продукты расщепления гетероцикла по связи C—O.

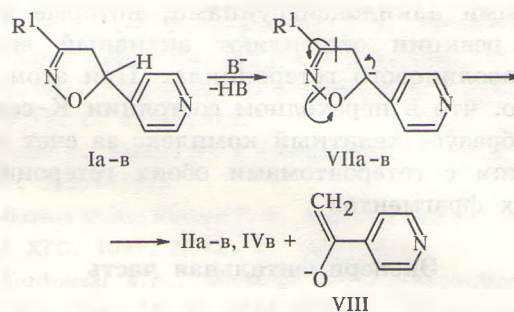
Поскольку близкие по своей природе восстановители K-селектрид и  $\text{NaBH}_4$  дают разные продукты восстановления, важно сравнить их действие с действием других восстановителей на изоксазолины (Iа, в, з). Так, в стандартных для восстановительного расщепления 2-изоксазолинов условиях ( $\text{Ni}$  Ренея,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$  [6]) и 5-(4-пиридил)изоксазолины (Iа, в), и 5-фенил-2-изоксазолин (Iз) дают  $\beta$ -гидроксикетоны (VIа, в, з) — продукты раскрытия гетероцикла по связи N—O, что соответствует типичной схеме расщепления 2-изоксазолинов под действием восстановителей этого типа [7].

В условиях восстановления, когда отщепление протонов от изоксазолиновой молекулы исключено, углеродный остов изоксазолинового цикла в реакции не участвует, и влияние заместителя при  $\text{C}^5$  не обнаруживается. В реакциях с основаниями должно происходить существенное перераспределение электронной плотности в молекуле, о чем свидетельствует зависимость результатов реакции от используемого реагента (основания). Получение разных продуктов реакции для изоксазолинов (Iа—в), с одной стороны, и соединения (Iж, з) — с другой, свидетельствует об участии заместителя при  $\text{C}^5$  в реакции, приводящее в случае дигетероциклических производных (Iа—в) к 1,3-циклореверсии изоксазолинового фрагмента.

Ранее такая нетипичная для 2-изоксазолинов кетон-нитрильная фрагментация наблюдалась у 2-изоксазолинов, имеющих при  $\text{C}^5$  электроакцепторную группу в качестве заместителя, в частности, 5-ацил- и 5-нитроизоксазолинов [8]. В таких производных фрагмент  $\text{H-C}^5$  имеет заметную кинетическую кислотность и легко депротонируется под действием оснований. Вообще же для 2-изоксазолинов 5-эндо-депротонирование нехарактерно и реализуется, если затруднено 4-эндо-депротонирование либо если при  $\text{C}^5$  имеются заместители, стабилизирующие изоксазолинид-анион (VII).

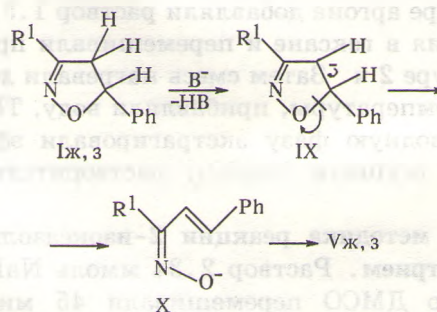
Обобщая полученные данные, можно предложить следующую схему такой кето-нитрильной 1,3-циклореверсии 5-(4-пиридил)-2-изоксазолинов.

Первой стадией 1,3-циклораспада молекулы 5-пиридил-2-изоксазолинов (Iа—в) при действии основания является генерирование аниона



(VII) в результате депротонирования  $\text{C}^5$ . Последующее перераспределение электронной плотности в изоксазолиновом фрагменте приводит к разрыву связей N—O и  $\text{C}^3-\text{C}^4$ . Движущей силой циклораспада является образование из фрагмента  $\text{N-C}^3-\text{R}^1$  стабильной молекулы соответствующего нитрила (II). В таком случае фрагмент  $\text{C}^4-\text{C}^5-\text{O}$ , первоначально несущий отрицательный заряд, в результате циклораспада превращается в енолят-анион (VIII), протонирование которого с последующей енол-кетонной изомеризацией приводит к 4-ацетилпиридину. Следует отметить, что так или иначе все ранее наблюдавшиеся примеры такой 1,3-циклореверсии можно рассматривать как идущие через генерирование изоксазолинового аниона (VII), пути стабилизации которого зависят от конкретных условий и реагентов.

Взаимодействие карбааналогов (Iж, з) с бутиллитием и димсилнатрием, очевидно, включает первоначальное депротонирование при  $\text{C}^4$  гетероцикла с образованием аниона (IX), который в зависимости от условий может регенерировать исходный изоксазолин либо расщепляться по связи  $\text{C}^5-\text{O}$  в еноксимат-анион (X), который далее превращается в стабильный еноксим (V).



В заключение следует отметить, что проявляющиеся в этой реакции основные свойства K-селектрида не являются характерным признаком этого реагента и ранее не отмечались. Они, очевидно, связаны с отрицательно заря-



женными алкилоксигруппами, которые в момент реакции отщепляют активный водород изоксазолинового гетероцикла. При этом возможно, что в переходном состоянии К-селектрид образует хелатный комплекс за счет координации с гетероатомами обоих гетероциклических фрагментов.

### Экспериментальная часть

ИК спектры пленок веществ получены на спектрометре UR-20. Спектры ПМР — на спектрометре Bruker WP-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС, масс-спектры — на приборе Varian MAT-311 при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Для колоночной хроматографии использовали силикагель с размером частиц 40/100 мкм (Чехия), для ТСХ — пластинки Silufol UV-254 (Serva) и Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merk), элюент — хлороформ—метанол, 85:15, проявление анисовым альдегидом. Препаративную ТСХ проводили на стеклянных пластинках с Kieselgel L5/40 мкм, элюент 5 об% метанола в хлороформе.

Исходные 2-изоксазолины (Ia, б, ж) получены путем 1,3-диполярного циклоприсоединения к 4-винилпиридину и стиrolу нитрил-оксидов, генерируемых из соответствующих нитросоединений или оксимов по известным методикам [9]. Синтез и физико-химические характеристики соединения (Iв) описаны в работе [10], соединений (Iг—е, з) — в работе [3]. Методика реакции с К-селектридом и физико-химические характеристики соединения (IIв) описаны в работе [1], соединений (III, IV) — в работе [3]. Данные элементного анализа соединений соответствуют вычисленным.

**Общая методика реакций 2-изоксазолинов с бутиллитием.** К раствору 0.5 ммоль соединений (Ia—в, ж, з) в осушенном ТГФ (15 мл) при -45°C в атмосфере аргона добавляли раствор 1.5 ммоль бутиллития в гексане и перемешивали при этой температуре 2 ч. Затем смесь нагревали до комнатной температуры, прибавляли воду, ТГФ испаряли, водную фазу экстрагировали эфиром. Экстракт осушали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упаривали.

**Общая методика реакции 2-изоксазолинов с димилнатрием.** Раствор 2.34 ммоль NaN в 20 мл сухого ДМСО перемешивали 45 мин при 78°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 0.32 ммоль соединения (Ia—в, ж, з) и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. После добавления воды растворитель отгоняли, остаток экстрагировали эфиром. Экстракт осушали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упаривали.

**3,4-Диметоксибензонитрил (IIa).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 810, 1020, 1580, 2225, 2850—2960. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 3.85 с и 3.90 с (6H, OMe), 6.46 д (1H, H<sup>2</sup>, J 1.7 Гц), 6.50 д.д (1H, H<sup>6</sup>, J 10, J 1.7 Гц), 7.46 д (1H, H<sup>5</sup>, J 10 Гц). M<sup>+</sup> · 163.

**6-Цианогексановая кислота (III).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1710, 2260, 3400. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.20—1.70 м (6H, CH<sub>2</sub>), 2.40 м (4H, CH<sub>2</sub>). M<sup>+</sup> · 143.

**7-(2-Оксо-5 $\beta$ -циано-1 $\alpha$ -циклопентил)гептановая кислота (IVк).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1740, 2245. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.20—2.10 м (12H, CH<sub>2</sub>, CH), 2.24 м (3H, CH<sub>2</sub>, CH), 2.35 т (2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.65 д.д.д (1H, H<sup>5</sup>, J 11.7, J 10, J 6.5 Гц). M<sup>+</sup> · 237.

**Оксим 1-(3,4-диметоксифенил)-3-фенил-2-пропен-1-она (Vж).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1600, 1620, 3280. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 3.86 с и 3.87 с (6H, OMe), 6.48 д (1H, H<sup>6</sup><sub>аром.</sub>, J 1.7 Гц), 6.56 д.д (1H, H<sup>6</sup><sub>аром.</sub>, J 10, J 1.7 Гц), 7.00 д (1H, =CHPh, J 15.0 Гц), 7.58 д (1H, H<sup>5</sup><sub>аром.</sub>, J 10 Гц), 7.65 м (6H, Ph, NCHC=), 9.0 уш.с. (1H, N—OH). M<sup>+</sup> · 283.

**7-[2 $\beta$ -(1-гидроксиимино-3-фенил-2-пропенил)-5-оксо-1 $\alpha$ -циклопентил]гептановая кислота (Vк).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1600, 1710, 1740, 2700—3280. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.63—2.50 м (14H, CH<sub>2</sub>, CH), 2.7—3.2 м (4H, CH<sub>цикл.</sub>), 7.05 д (1H, =CHPh, J 16.0 Гц), 7.3—7.65 м (6H, Ph, NCHC=), 8.25 уш.с (2H, COOH, OH). M<sup>+</sup> · 357.

**Общая методика восстановительного расщепления 2-изоксазолинов.** К раствору 0.54 ммоль производного изоксазола (I) в 10 мл метанола прибавляли 0.60 г никеля Ренея, затем 0.1 г AlCl<sub>3</sub> и 2 мл воды, смесь перемешивали 4 ч. Затем ее фильтровали через слой силикагеля, фильтрат упаривали, остаток разбавляли водой, экстрагировали эфиром, экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью метанол—хлороформ [соединения (VIa, в)] или эфир—гексан, 1:4 [соединение (VIз)].

**3-Гидрокси-1-(3,4-диметоксифенил)-3-(4-пиридил)пропан-1-он (VIa).** Выход 54%. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1715, 3450. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 3.26 д.д.д (2H, CH<sub>2</sub>C=O, J 16.0, J 9.0, J 3.0 Гц), 3.89 с и 3.91 с (6H, OMe), 5.28 д.д (1H, HCOH, J 9.0, J 3.0 Гц), 6.44 д (1H, H<sup>2</sup><sub>аром.</sub>, J 1.5 Гц), 6.56 д.д (1H, H<sup>6</sup><sub>аром.</sub>, J 8.5, J 1.5 Гц), 7.36 д (2H, Py, J 5.0 Гц), 7.88 д (1H, H<sup>5</sup><sub>аром.</sub>, J 8.5 Гц), 8.56 уш.д. (2H, Py). M<sup>+</sup> · 287.

**Метил-7-{2 $\beta$ -[3-гидрокси-3-(4-пиридил)пропионил]-5-оксо-1 $\alpha$ -циклопентил}гептаноат**



(VIv). Выход 45%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1605, 1710, 1735, 3450. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.28—1.90 м (11H,  $\text{CH}_2$ , CH), 2.24 м (3H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_{\text{цикл.}}$ ), 2.28 т (2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $J$  7.5 Гц), 2.38—2.64 м (4H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.64 с (3H, OMe), 5.28 д.д (1H,  $\text{CHON}$ ,  $J$  8.0,  $J$  2.5 Гц), 7.32 д (2H,  $\text{Py}$ ,  $J$  7.5 Гц), 8.51 уш.д (2H,  $\text{Py}$ ).  $M^+$  375.

Метил-7-[2 $\beta$ -(3-гидрокси-3-фенилпропионил)-5-оксо-1 $\alpha$ -циклопентил]гептаноат (VIз). Выход 60%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1710, 1735, 3450. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.18—2.10 м (11H,  $\text{CH}_2$ , CH), 2.24 м (3H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_{\text{цикл.}}$ ), 2.30 т (2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $J$  8.0 Гц), 2.38—2.64 м (4H,  $\text{CHCO}$ ), 3.64 с (3H, OMe), 5.18 д.д (1H,  $\text{CHON}$ ,  $J$  8.5,  $J$  2.5 Гц), 7.6 м (5H, Ph).  $M^+$  374.

### Список литературы

- [1] Lakhvich F.A., Koroleva E.V., Katok Ya.M. // *Mendeleev Commun.* 1994. N 6. P. 227-228.
- [2] Bongini A., Cainelli G., Giacomini D. // *Tetrahedron.* 1984. Vol. 40. P. 2893-2898.
- [3] Ляхвич Ф.А., Королева Е.В., Антонович И.П., Янкова Т.В. // *ЖОрХ.* 1990. Т. 26. Вып. 8. С. 1683-1692; Ляхвич Ф.А., Королева Е.В., Рубинова И.Л., Янкова Т.В. // *Изв. АН БССР. Сер. хим.* 1987. N 4. С. 66-71; Королева Е.В., Ляхвич Ф.А. // *ХГС.* 1989. N 11. С. 1571-1572.
- [4] Jager V., Schwab W. // *Tetrahedron Lett.* 1978. N 34. P. 3129-3132.
- [5] Ляхвич Ф.А., Янкова Т.В., Королева Е.В., Ахрем А.А. // *ХГС.* 1987. N 12. P. 1698-1699.
- [6] Kozikowski A.P., Adamczyk M. // *Tetrahedron Lett.* 1982. Vol. 23. P. 3123-3126.
- [7] Ляхвич Ф.А., Королева Е.В., Ахрем А.А. // *ХГС.* 1989. N 4. P. 435-453.
- [8] Kozikowski A.P., Adamczyk M. // *J. Org. Chem.* 1983. Vol. 48. P. 366-371; Bianchi G., Gamba-Invernizzi A., Gandolfi R. // *J. Chem. Soc., Perkin I.* 1974. N 15. P. 1757; Baranski A., Cholewka E. // *Polish. J. Chem.* 1987. Vol. 61. P. 631-634; Bianchi G., Gandolfi R., Grunanger P. // *J. Heterocycl. Chem.* 1968. Vol. 5. P. 49.
- [9] Mukaijama T., Hoshino T. // *J. Am. Chem. Soc.* 1960. Vol. 82. P. 5339-5341; Huisgen R., Mach W., Anset E. // *Angew. Chem.* 1961. Bd 73. S. 656-661.
- [10] Королева Е.В., Ляхвич Ф.А. // *ХГС.* 1994. № 4. С. 521-523.