

УДК 547.78 +546.72/.74+ 544.25

В. С. БЕЗБОРОДОВ, В. Н. КОВГАНКО

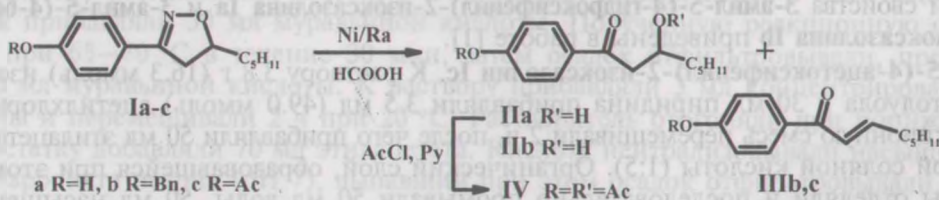
ВОССТАНОВЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ 3-АМИЛ-5-(4-ЗАМЕЩЕННЫХ
 ФЕНИЛ)-2-ИЗОКСАЗОЛИНОВ НИКЕЛЕМ РЕНЕЯ
 В МУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЕ

НИИ прикладных физических проблем им. А. Н. Севченко Белгосуниверситета

(Поступила в редакцию 29.10.2003)

Ранее сообщалось о синтезе ряда новых жидкокристаллических соединений по своему строению относящихся к 3,5-дизамещенным 2-изоксазолинам [1–4]. Ключевые промежуточные соединения в одной из схем синтеза указанных веществ — это 2-изоксазолин **Ia** и его бензильное производное **Ib** [1]. Известно, что производные 2-изоксазолина являются удобными промежуточными веществами при получении β-гидроксикетонов, α, β-непредельных кетонов и аминокспиртов [5, 6]. В этой связи нами предположено, что для синтеза новых жидкокристаллических соединений на основе продуктов раскрытия 2-изоксазолинового цикла могут быть использованы соединения типа **Ia-c**.

Один из методов трансформации замещенных 2-изоксазолинов в карбонильные соединения заключается в использовании никеля Ренея, либо в качестве катализатора гидрирования, либо непосредственно в качестве восстановителя [5, 6]. В последнем случае для раскрытия 2-изоксазолинов обычно применяется никель Ренея в присутствии соляной или трифторуксусной кислот, а основными продуктами реакции являются соответствующие α, β-непредельные кетоны. Однако неоднократные попытки осуществить восстановление соединения **Ia** под действием никеля Ренея и соляной кислоты в нашем случае оказались неудачными. При этом хотя и наблюдается легкое раскрытие гетероцикла, однако в дальнейшем в условиях реакции происходит разложение ее продуктов с образованием большого числа побочных веществ. По этой причине наше внимание привлекло появившееся недавно сообщение о применении для восстановления алифатических и ароматических нитросоединений до соответствующих аминов никеля Ренея в муравьиной кислоте [7]. Следует указать, что данная восстановительная система для раскрытия гетероцикла в замещенных 2-изоксазолинах ранее не использовалась.



Нами установлено, что взаимодействие фенолоизоксазолина **Ia** с никелем Ренея в водной муравьиной кислоте при комнатной температуре протекает достаточно гладко. При этом с выходом более 70% получен β-гидроксикетон **IIa**. Строение этого соединения доказано данными ИК и ПМР спектров. В ИК спектре β-гидроксикетона **IIa** присутствует интенсивная полоса валентных колебаний карбонильной группы при 1664 см⁻¹. В спектре ПМР протоны метиленовой группы 2-СН₂ проявляются в виде двух дублетов дублета при δ 2.95 м. д. и 3.11 м. д. Такая мультиплетность этих двух сигналов обусловлена, во-первых, их геминальным взаимодействием с константой J 18 Гц и, во-вторых, вицинальным спин-спиновым взаимодействием с протоном 3-СН с константами J 9 Гц и 2.4 Гц соответственно. Метиновому протону 3-СН в спектре ПМР β-гидроксикетона **IIa** соответствует мультиплет в слабом поле при δ 4.16–4.25 м. д.

В спектре ПМР этого соединения присутствует также уширенный синглет протона гидроксильной группы при δ 3.65 м. д., который по химическому сдвигу отличается от сигнала фенольного протона в области δ 6.80—6.98 м. д. Дополнительным доказательством строения соединения **IIa** служит образование соответствующего диацетатного производного **IV** при взаимодействии с избытком ацетилхлорида в присутствии пиридина.

Провести аналогичное превращение изоксазолинов **Ib, c** при комнатной температуре не удалось. Это вызвано тем, что соединение **Ib** не растворяется в водной муравьиной кислоте при комнатной температуре, а 2-изоксазолин **Ic** в данных условиях не реагирует. Поэтому процесс раскрытия гетероцикла в изоксазолинах **Ib, c** осуществлялся нами при нагревании до 70 °С. При этом в случае бензильного производного **Ib** соответствующий β -гидроксикетон **IIb** получен с выходом только 9%. Основным продуктом реакции является непредельный кетон **IIIb**, который выделен с выходом 86%. В то же время при взаимодействии ацетатного производного **Ic** с никелем Ренея в водной муравьиной кислоте при 70 °С с выходом около 20% выделен только непредельный кетон **IIIc**.

Строение соединений **IIb** и **IIIb, c** также доказано по данным спектров. Так ИК и ПМР спектры β -гидроксикетона **IIb** оказались аналогичны спектрам соединения **IIa**. В ИК спектрах непредельных кетонов **IIIb, c** наряду с полосами валентных колебаний карбонильной группы при 1665—1668 см^{-1} присутствуют полосы валентных колебаний двойных связей при 1617—1620 см^{-1} . Наличие в соединениях **IIIb, c** системы сопряжения из двойной связи, карбонильной группы и *para*-замещенного ароматического кольца подтверждается присутствием в УФ спектрах этих соединений интенсивных полос поглощений с максимумами при 286 нм и 260 нм соответственно. По данным спектров ПМР соединений **IIIb, c** спин-спиновое взаимодействие между протонами 2-СН и 3-СН характеризуется константами взаимодействия J 15—16 Гц. Такие значения констант взаимодействия указывают на *транс*-замещение двойной связи в непредельных кетонах **IIIb, c**.

Таким образом, нами установлено, что для раскрытия 2-изоксазолинового цикла в соединениях **Ia-c** может быть использован никель Ренея в муравьиной кислоте. При этом в зависимости от температуры в качестве основных продуктов с высокими выходами могут быть получены соответствующие β -гидроксикетоны или непредельные кетоны, которые представляют интерес в качестве полупродуктов для синтеза новых жидкокристаллических соединений. Об использовании соединений **II** и **III** для получения жидких кристаллов будет сообщено в наших дальнейших публикациях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на нагревательном столике, соединенном с поляризационным микроскопом. ИК спектры получены в растворах в хлороформе на приборе Specord 75 IR, УФ спектры — в растворе в метаноле на спектрофотометре Specord M40. Спектры ПМР растворов в дейтерохлороформе записаны на ЯМР спектрометре Bruker Avance 400 (400 МГц), внутренний стандарт ГМДСО.

Синтез и свойства 3-амил-5-(4-гидроксифенил)-2-изоксазолина **Ia** и 3-амил-5-(4-бензилоксифенил)-2-изоксазолина **Ib** приведены в работе [1].

3-Амил-5-(4-ацетоксифенил)-2-изоксазолин Ic. К раствору 3.8 г (16.3 ммоль) изоксазолина **Ia** в 30 мл толуола и 30 мл пиридина прибавляли 3.5 мл (49.0 ммоль) ацетилхлорида. Полученную реакционную смесь перемешивали 2 ч, после чего прибавляли 50 мл этилацетата и 50 мл разбавленной соляной кислоты (1:5). Органический слой, образовавшейся при этом двухфазной системы отделяли и последовательно промывали 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 50 мл воды. После осушки сульфатом магния растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток кристаллизовывали из метанола. Выпавшие кристаллы ацетата **Ic** отделяли, промывали охлажденным метанолом. Получили 3.6 г изоксазолина **Ic**. Аналогичным образом из маточного раствора после упаривания растворителя дополнительно получено 0.3 г изоксазолина **Ic**. Общий выход 87%. Т. пл. 78—80 °С (метанол). ИК спектр, см^{-1} : 3035, 3025 (С-Н_{аром}), 2970, 2945, 2870 (С-Н_{алкил}), 1765 (С=О), 1605, 1510 (С=C_{аром}), 925 (N-O).

1-(4-Гидроксифенил)-3-гидроксиоктан-1-он IIa. К суспензии 1.5 г (25.4 ммоль) никеля Ренея в 1 мл воды при перемешивании прибавляли раствор 0.28 г (1.2 ммоль) изоксазолина **Ia** в 16 мл муравьиной кислоты. Полученную реакционную смесь перемешивали при 20—25 °С

в течение 1 ч 15 мин. Осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 20 мл муравьиной кислоты и 50 мл хлороформа. К фильтрату добавляли сначала 50 мл воды, затем насыщенного раствора карбоната натрия до pH 1. Органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали хлороформом (2×70 мл). Объединенные экстракты промыли водой. После осушки сульфатом натрия растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографическому разделению на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетата с циклогексаном (1:3). Получили 0.21 г гидроксикетона **IIa**. Выход 72%. Т. пл. 76.5–77.5 °С (толуол-петролейный эфир). ИК спектр, см⁻¹: 3575, 3460–3100 (ОН), 3010 (С–Н_{аром.}), 2950, 2925, 2850 (С–Н_{алкил.}), 1664 (С = О), 1600, 1590, 1505 (С = С_{аром.}). Спектр ПМР (δ, м. д.): 0.88 (3H, т, J 7 Гц, 8–СН₃), 1.16–1.66 (8H, м, СН₂–алкил.), 2.95 (1H, дд, J₁ 9 Гц, J₂ 18 Гц), 3.11 (1H, дд, J₁ 2.4 Гц, J₂ 18 Гц) {2–СН₂}, 3.65 (1H, уш. с, 3–ОН), 4.16–4.25 (1H, м, 3–СН), 6.80–6.98 (1H, м, 4'–ОН), 6.85 (2H, д, J 9 Гц), 7.85 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}.

1-(4-Бензилоксифенил)-3-гидроксиоктан-1-он IIb и 1-(4-бензилоксифенил)-окт-2-ен-1-он IIIb. К нагретой на водяной бане до 70 °С суспензии 4.0 г (68.0 ммоль) никеля Ренея и 2.2 г (6.8 ммоль) изоксазолина **Ib** в 10 мл воды при перемешивании прибавляли 50 мл муравьиной кислоты. Полученную реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 ч, затем осадок отфильтровывали, промывали на фильтре последовательно 10 мл муравьиной кислоты и 50 мл хлороформа. Большую часть растворителя упаривали в вакууме, к остатку добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до pH 4. Экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Объединенные хлороформные экстракты промывали водой. После осушки сульфатом натрия растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток кристаллизовывали из смеси толуола с циклогексаном. Получили 0.5 г соединения **IIIb**. Из маточного раствора растворитель удаляли в вакууме. Остаток подвергали хроматографическому разделению на колонке с силикагелем, элюируя циклогексаном с постепенным добавлением этилацетата. Получили 1.3 г непредельного кетона **IIIb**. Общий выход 86%. Т. пл. 83–85 °С (2-пропанол). УФ спектр (λ_{max}, нм): 286 (ε 13500). ИК спектр, см⁻¹: 3030, 3015 (С–Н_{аром.}), 2960, 2935, 2870, 2860 (С–Н_{алкил.}), 1665 (С = О), 1617 (С = С), 1600, 1505 (С = С_{аром.}). Спектр ПМР (δ, м. д.): 0.89 (3H, т, J 7 Гц, 8–СН₃), 1.21–1.41 (4H, м, 6–СН₂, 7–СН₂), 1.50 (2H, квинтет, J 7 Гц, 5–СН₂), 2.28 (2H, д. кв, J₁ 1.2 Гц, J₂ 7 Гц, 4–СН₂), 5.12 (2H, с, Ph–СН₂–О), 6.86 (1H, тд, J₁ 1.2 Гц, J₂ 16 Гц, 2–СН), 7.02 (1H, тд, J₁ 7 Гц, J₂ 16 Гц, 3–СН), 7.00 (2H, д, J 9 Гц), 7.29–7.45 (5H, м.), 7.93 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}.

Дальнейшим элюированием этилацетатом получили 0.19 г β-гидроксикетона **IIb**. Выход 9%. Т. пл. 95–96 °С (толуол-петролейный эфир). ИК спектр, см⁻¹: 3630–3200 (О–Н), 3025, 3010 (С–Н_{аром.}), 2955, 2930, 2860 (С–Н_{алкил.}), 1665 (С = О), 1600, 1575, 1510 (С = С_{аром.}). Спектр ПМР (δ, м. д.): 0.89 (3H, т, J 7 Гц, 8–СН₃), 1.21–1.69 (8H, м, СН₂–алкил.), 2.95 (1H, дд, J₁ 9 Гц, J₂ 17.5 Гц), 3.12 (1H, дд, J₁ 2.4 Гц, J₂ 17.5 Гц) {2–СН₂}, 3.35 (1H, уш. с, О–Н), 4.13–4.21 (1H, м, 3–СН), 5.12 (2H, с, Ph–СН₂–О), 7.00 (2H, д, J 9 Гц), 7.31–7.45 (5H, м.), 7.93 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}.

1-(4-Ацетоксифенил)-окт-2-ен-1-он IIIc. К нагретой на водяной бане до 70 °С суспензии 3.0 г (10.9 ммоль) изоксазолина **Ic** и 4.3 г (72.9 ммоль) никеля Ренея в 6 мл воды при перемешивании прибавляли 30 мл муравьиной кислоты. Полученную реакционную смесь перемешивали при 65–70 °С в течение 30 мин, затем осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 20 мл муравьиной кислоты. К раствору прибавляли 3 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивали 2 ч при 20 °С. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. К остатку добавляли 70 мл этилацетата. Кислоту нейтрализовывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (pH 7), выпавший при этом осадок отфильтровывали. Органический слой фильтрата отделяли от водного, промывали 70 мл воды. После осушки сульфатом магния растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографическому разделению на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетата с циклогексаном (1:10). Получили 0.46 г непредельного кетона **IIIc**. Выход 16%. Т. пл. 59–61 °С (метанол). УФ спектр (λ_{max}, нм): 260 (ε 20600). ИК спектр, см⁻¹: 3030 (С–Н_{аром.}), 2965, 2935, 2865 (С–Н_{алкил.}), 1757 (С = О сл. эф.), 1668 (С = О), 1620 (С = С), 1600, 1506 (С = С_{аром.}). Спектр ПМР (δ, м. д.): 0.89 (3H, т, J 7 Гц, 8–СН₃), 1.17–1.41 (4H, м, 6–СН₂, 7–СН₂), 1.51 (2H, квинтет, J 7 Гц, 5–СН₂), 2.30 (2H, кв, J 7 Гц, 4–СН₂), 2.31 (3H, с, СН₃–СООAg), 6.82 (1H, уш. д, J 15 Гц, 2–СН), 7.05 (1H, тд, J₁ 7 Гц, J₂ 15 Гц, 3–СН), 7.18 (2H, д, J 9 Гц), 7.95 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}.

1-(4-Ацетоксифенил)-3-ацетоксиоктан-1-он IV. К раствору 0.098 г (0.41 ммоль) гидроксикетона **IIa** в 15 мл толуола при перемешивании последовательно прибавляли 1 мл пиридина

и 0.1 мл (1.4 ммоль) ацетилхлорида. Полученную реакционную смесь перемешивали 6 ч. Затем добавляли 30 мл толуола и 24 мл разбавленной соляной кислоты (1:5). Толуольный раствор отделяли и промывали водой (2×30 мл). После осушки сульфатом натрия растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Остаток очищали хроматографически на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетата с циклогексаном (1:2). Получили 0.12 г маслообразного диацетата IV. Выход 91%. ИК спектр, см⁻¹: 3030 (C-H_{аром}), 2965, 2935, 2865 (C-H_{алкил}), 1760 (C = O_{аром. ацетат}), 1740 (C = O_{алкил. ацетат}), 1690 (C = O), 1600, 1500 (C = C_{аром}). Спектр ПМР (δ, м. д.): 0.86 (3H, т, J 7 Гц, 8-CH₃), 1.20–1.42 (6H, м, CH₂-алкил.), 1.56–1.67 (2H, м, 4-CH₂), 1.98 (3H, с, AcO_{алкил}), 2.32 (3H, с, AcO_{аром}), 3.03 (1H, дд, J₁ 6 Гц, J₂ 16 Гц), 3.33 (1H, дд, J₁ 7 Гц, J₂ 16 Гц) {2-CH₂}, 5.36 (1H, м, 3-CH), 7.18 (2H, д, J 9 Гц), 7.99 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}.

Литература

1. Безбородов В. С., Ковганко Н. Н., Лапаник В. И. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2003. № 3. С. 76–79.
2. Минько А. А., Безбородов В. С., Ковганко Н. Н., Лапаник В. И. // Вестн. БГУ. Сер. 1. 2002. № 3. С. 44–50.
3. Безбородов В. С., Ковганко Н. Н., Лапаник В. И. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2003. № 1. С. 48–52.
4. Bezborodov V. S., Kauhanka N. N., Lapanik V. I., Lee C. J. // *Liq. Cryst.* 2003. Vol. 30, N 5. P. 579–583.
5. Лахвич Ф. А., Королева Е. В., Ахрем А. А. // ХГС. 1989. № 4. С. 435–453.
6. Kanemasa S., Tsuge O. // *Heterocycles.* 1990. Vol. 30, N 1. P. 719–736.
7. Gowda D. C., Gowda A. S. P., Baba A. R., Gowda S. // *Synth. Comm.* 2000. Vol. 30, N 16. P. 2889–2896.

BEZBORODOV V. S., KAUHANKA U. M.

REDUCTION OF SOME 3-AMYL-5-(4-SUBSTITUTED)-PHENYL-2-ISOXAZOLINES WITH RANEY NICKEL IN FORMIC ACID

Summary

Reduction of some 3-amyl-5-(4-substituted)-phenyl-2-isoxazolines with Raney nickel in formic acid has been studied. It has been stated that cleavage of 2-isoxazolinic cycle in Ia-r compounds leads to either correspondent β-hydroxyketones II or α,β-unsaturated ketones III as main products in dependence on temperature and substitute in aryl part of the molecule.