

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1-(2-МЕТИЛОКСИРАНИЛ)-3-ФЕНИЛПРОПЕНОНОКСИМА

Reaction of 1-(2-methyloxyranyl)-3-phenylprop-2-en-1-one with hydroxylamine has been investigated. It is established that this interaction under mild base condition results to oxime which under action of pyridine and high temperature transform into the mixture consisting of isoxazoline and isoxazole.

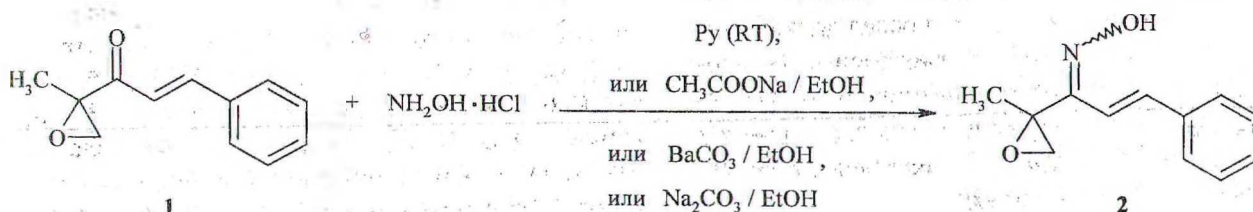
Оксимы являются одним из распространенных классов органических соединений, которые могут быть использованы в качестве ключевых интермедиатов в синтезе различных гетероциклических систем [1–3], которые, в свою очередь, представляют собой синтоны для построения природных биологически активных соединений [4]. В продолжение исследований по разработке методов синтеза функционально замещенных производных ряда азолов нами были изучены реакции 5-фенил-2-метил-1,2-эпоксипент-4-ен-3-она с гидроксиламином в различных условиях. Атака данного нуклеофила может происходить как по одному из трех реакционных центров субстрата (карбонильной группе, двойной углерод-углеродной связи или эпоксидному циклу), так и по нескольким реакционным центрам одновременно. Вследствие амбидентности реагента в атаке может принимать участие и атом азота, и атом кислорода. На основании этого можно ожидать образование сложной по составу смеси продуктов реакции.

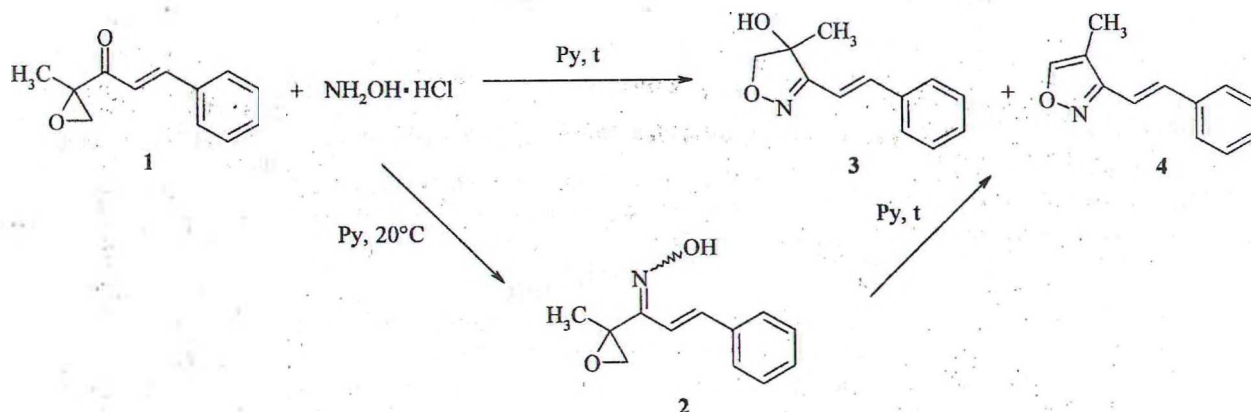
С целью синтеза производных ряда изоксазола и их предшественников были апробированы различные условия проведения данной реакции. Показано, что взаимодействие 1-(2-метилоксиранил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она **1** с гидроксидом гидроксиламина, проводимое при комнатной температуре в присутствии слабых оснований, является наиболее селективным процессом, обеспечивающим преимущественное образование оксима **2**. В более жестких условиях реакция не останавливается на стадии оксимирования, а имеет место последующая циклизация образовавшегося оксима и частично дегидратация с образованием изоксазолина **3** и изоксазола **4** с умеренными выходами. Заключение об этом было сделано в результате вовлечения в реакцию циклизации предварительно выделенного оксима. Основными про-

дуктами данной реакции оказались именно соединения **3** и **4**.

Строение соединений **2**, **3** и **4** доказано также методами ^1H ЯМР-, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. Основные спектральные данные продуктов приведены в таблице. Так, в ИК-спектре соединения **2** исчезновение характерной полосы поглощения карбонильной группы при 1680 см^{-1} , имеющейся в спектре эпоксиенона **1**, и появление полосы валентных колебаний связи O–H при 3305 см^{-1} свидетельствует о превращении енона в соответствующий оксим. В спектре ^1H ЯМР соединения **2** присутствуют сигналы группы $-\text{HC}=\text{CH}-$ (два дублета с КССВ $J = 16,6\text{ Гц}$) и синглетный сигнал при 2,9 м. д., отвечающий протонам эпоксидного кольца. В продукте **3** наряду с сигналами протонов при двойной углерод-углеродной связи появляется уширенный сигнал протона гидроксильной группы. Исчезновение сигналов протонов эпоксидного кольца и появление двух дублетов с КССВ $J = 9,7\text{ Гц}$, отвечающих геминальным протонам изоксазолинового цикла, указывает на участие оксиранового фрагмента во внутримолекулярной циклизации. Наличие гидроксильной группы также подтверждается с помощью ИК-спектра. Соответствующая полоса валентных колебаний связи O–H проявляется в области 3305 см^{-1} . Дегидратация соединения **3** с образованием изоксазола **4** сопровождается появлением в спектре ^1H ЯМР небольшой КССВ ($J = 3\text{ Гц}$) между протонами метильной группы и метиновым протоном изоксазольного кольца и сохранением сигналов винильных протонов.

Наличие пиков молекулярных ионов и ионов, образующихся в результате характерных для данных классов соединений путей фрагментации, также подтверждает структуру синтезированных продуктов.





Таблица

Спектральные характеристики полученных соединений

Соединение	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Данные спектров ^1H ЯМР δ , м. д. (интенсивность; мультиплетность; КССВ, Гц; отнесение сигнала)	Данные ИК-спектров $\nu_{\text{max}}, \text{cm}^{-1}$	Основные пики в масс-спектрах $I_{\text{отн}}, \%$
2	121–123	1,6 (3H, с., CH_3); 2,9 (2H, с., CH_2 -эпокс.); 6,7 (1H, д., 16,6, $=\text{CHC}=\text{N}$); 7,3 (5H, м., Ph); 7,5 (1H, д., 16,6, $=\text{CHPh}$)	971, 1181, 1450, 2972, 3080, 3305 (OH)	204 ($\text{M}^+ + 1$, 2,18), 203 (M^+ , 14,6), 202 ($\text{M}^+ - 1$, 21,8), 187 (2,18), 174 (15,1), 156 (48,7), 143 (26,9), 128 (65,4), 115 (86,2), 105 (89,7), 43 (100)
3	129–131	1,7 (3H, с., CH_3); 2,5 (1H, с., OH); 4,23 (1H, д., CH -изоксазолин., 9,7); 4,29 (1H, д., CH -изоксазолин., 9,7); 6,8 (1H, д., 16,9, $\text{HC}=\text{}$); 7,4 (5H, м., Ph); 7,5 (1H, д., 16,9, $\text{HC}=\text{}$)	1110, 1603, 1650, 2975, 3080, 3276 (OH)	203 (M^+ , 26,8), 202 ($\text{M}^+ - 1$, 87,7), 172 (55,6), 145 (2,0), 129 (21,3), 115 (27,4), 103 (20,9), 43 (100)
4	Масло	2,2 (3H, д., 3, CH_3); 7,0 (1H, д., 16,6, $\text{HC}=\text{}$); 7,4 (5H, м., Ph); 7,5 (1H, д., 16,6, $\text{HC}=\text{}$); 8,2 (1H, д., 3, CH -изоксазол)	1107, 1604, 1645, 2970, 3075, 3059	—

Таким образом, в результате проведенных исследований было показано, что циклоконденсация 1-(2-метилоксиранил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она **1** с гидросиламином под действием основания может служить удобным методом синтеза функционально замещенных трех- и пятичленных гетероциклических систем. При этом варьирование условий проведения синтеза позволяет остановиться как на стадии образования оксимов, так и выделить продукты их последующей циклизации – изоксазолины и изоксазолы. В продолжение данной работы планируется изучить влияние степени замещения эпоксидного цикла в реакциях оксимирования и циклизации с гидросиламином и его аналогами.

Экспериментальная часть

Использованные в работе химические реактивы имели квалификацию «ч», «чда», «хч». Подготовка и очистка растворителей осуществлялись по традиционным методикам [5]. Спектры ^1H ЯМР растворов веществ в CDCl_3 получены на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний эталон – гексаметилдисиоксан (ГМДС). ИК-спектры получены на спектрофотометре FI-IR (ИК-Фурье-спектрометр фирмы «Thermo Nicolet» США) в таблетках KBr для кристаллических веществ **2**, **3** и в тонком слое для маслообразного изоксазола **4**. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществляли

методом ТСХ на пластинках «Silufol», «Kisegel 60 F₂₅₄». Индивидуальные вещества выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле Silicagel L 40/100. Исходный ненасыщенный эпоксикетон 5-фенил-2-метил-1,2-эпоксиэнт-4-ен-3-он **1** получен по известной методике [6].

Реакция 1-(2-метилоксиранил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она **1** с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии пиридина при комнатной температуре. Гидрохлорид гидроксиламина (2,22 г, 32 ммоль) растворяют в 5 мл воды, прибавляют 2 г (11 ммоль) ненасыщенного эпоксикетона **1**, предварительно растворенного в 5 мл пиридина. Перемешивают на магнитной мешалке 30 мин и оставляют при комнатной температуре на 2 сут. Реакционную смесь упаривают на роторном испарителе. К образовавшемуся маслу добавляют 10 мл 5%-ного раствора HCl. Экстрагируют диэтиловым эфиром (4×10 мл). Объединенные эфирные вытяжки промывают 5%-ным раствором соляной кислоты (до исчезновения запаха пиридина), затем холодной водой до нейтральной реакции и сушат над Na₂SO₄. После удаления растворителя получают 0,8 г (36%) оксима **2**.

Реакция 1-(2-метилоксиранил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она **1** с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии карбоната калия (карбоната бария, ацетата натрия). 1-(2-Метилоксиранил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он **1** (0,14 г, 5 ммоль) растворяют в 20 мл этилового спирта. К смеси прибавляли 8 ммоль соответствующего карбоната (ацетата) и 15 ммоль гидрохлорида гидроксиламина, растворенного в небольшом количестве воды. Реакционную смесь перемешивают с помощью магнитной мешалки 3 ч и оставляют при комнатной температуре на 10 сут. После протекания реакции (контроль по ТСХ) отфильтровывают от неорганического осадка, промывают небольшим количеством холодного спирта. Фильтрат упаривают на роторном испарителе. К образовавшемуся маслу прибавляют 10 мл воды и экстрагируют диэтиловым эфиром (4×10 мл). Объединенные эфирные слои сушат над Na₂SO₄ и упаривают на роторном испарителе. Выход оксима **2** составляет 30–40%.

Циклоконденсация 1-(2-метилоксиранил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она **1** с гидроксиламином в присутствии пиридина при нагревании.

1-(2-метилоксиранил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он **1** (2 г, 11 ммоль) смешивают с 4,42 г (64 ммоль) солянокислого гидроксиламина и 9 мл пиридина. Реакционную смесь запаивают в ампулу и нагревают при 65°C в течение 120 ч. Смесь упаривают, добавляют 10 мл MeCN и оставляют при пониженной температуре до кристаллизации побочных продуктов реакции, которые затем отфильтровывают. Фильтрат упаривают, добавляют 15 мл воды и экстрагируют диэтиловым эфиром (4×10 мл). Хроматографией на силикагеле (элюент – смесь петролейный эфир : этилацетат 6 : 1) выделяют соединения **3** и **4** с выходами 20 и 45% соответственно.

Циклизация 1-(2-метилоксиранил)-3-фенилпропеноноксима в присутствии пиридина при нагревании. 1-(2-Метилоксиранил)-3-фенилпропеноноксим (0,3 г, 1,48 ммоль) растворяют в 4 мл пиридина. Реакционную смесь запаивают в ампулу и нагревают при 65°C в течение 100 ч. Смесь упаривают, добавляют 15 мл воды и экстрагируют диэтиловым эфиром (4×10 мл). Хроматографией на силикагеле (элюент – смесь петролейный эфир : этилацетат 6 : 1) выделяют соединения **3** и **4** с выходами соответственно 18 и 40%.

Литература

1. Adams J. P. Imines, enamines and oximes // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2000. – № 1. – P. 125–139.
2. Adams J. P. Imines, enamines and oximes // Contemp. Org. Synth. – 1997. – № 6. – P. 517–543.
3. The Alkaloids / ed. by G. A. Cordell: Volume 57. Rahbaek L., Christophersen C. The isoxazole alkaloids. – 2001. – P. 185–233.
4. Goda F. E., Maarouf A. R., El-Bendary E. R. Synthesis and antimicrobial evaluation of new isoxazole and pyrazole derivatives // Saudi Pharm. J. – Vol. 11. – № 3. – P. 111–117.
5. Perrin D. D., Armarego W. L. F., Perrin D. R. Purification of laboratory chemicals. – Oxford, etc.: Perg. Press, 1986. – 568 p.
6. Станишевский Л. С., Тищенко И. Г., Гужиков А. Я. Синтез моноэпоксидов арилатифатических дивинилкетонных на основе 2-метил-1,2-эпоксибутанона-3 // ЖОрХ. – 1970. – Т. 6. – № 8. – С. 1565–1568.