

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования РБ и технической поддержке ОАО ППТИ «Агрострой».

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинович З.К., Халецкий В.А. Рециклинг полимеров: информационные, экологические и технологические аспекты. Научное издание. – Минск: Издательство С. Лаврова, 1999. – 256 с.
2. Прокопчук Н.Р. Определение энергии активации деструкции полимеров по данным динамической термогравиметрии // Пластические массы. – 1983. – № 10. – С.24–25.
3. Толкач О.Я. Прогнозирование долговечности материалов на основе полиолефинов по данным термоокислительной деструкции: Автореф. дис. ...канд. технических наук: 05.17.06 / Бел. гос. технологический ун-т. – Минск, 1999. – 20 с.

УДК 547.786

И.П. Антоневиц, доцент; А.М. Звонко, профессор; Н.И. Ермоленко, студент

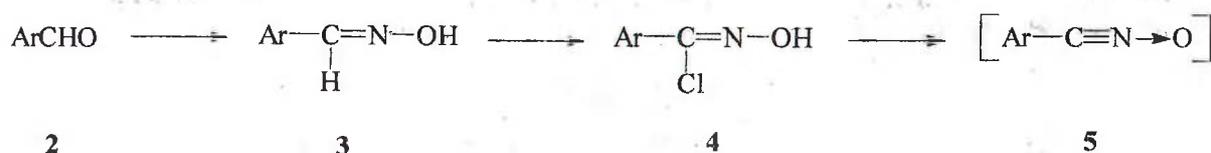
АРОМАТИЧЕСКИЕ НИТРИЛОКСИДЫ В РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ С β -ФЕНИЛАКРИЛОИЛОКСИРАНОМ

The 1,3-dipolar cycloaddition reaction of aromatic nitrile oxides with β -phenylacryloyloxirane as dipolarophile gives regioisomeric 3-aryl-4-(2-methyl-2,3-эпохупропионил)-5-фенил-2-изоксазолины и 3-арил-5-(2-метил-2,3-эпохупропионил)-4-фенил-2-изоксазолины as major products.

Изучение реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения β -фенилакрилоилоксирана (1) с рядом ароматических нитрилоксидов было предпринято с целью поиска путей синтеза новых изоксазолиновых производных, содержащих два ароматических кольца в азотсодержащем гетероцикле, например 3-арил-5-фенил-4-(2-метил-2,3-эпохипропионил)-2-изоксазолинов. Последние представляют интерес, так как близки по структуре некоторым каннабимиметикам, которые относятся к блокаторам биорецепторов [1]. Следует отметить, что данная работа является продолжением проводимых на кафедре органической химии БГТУ исследований по синтезу различных азотсодержащих гетероциклических соединений [2, 3].

Генерирование нитрилоксидных диполей вследствие их высокой реакционной способности осуществлялось непосредственно в реакционной смеси путем дегидрохлорирования хлорангидридов гидроксисимовых кислот (гидроксимоилхлоридов) (4) под действием триэтиламина (Схема 1) [4, 5]. Используемые для данного исследования гидроксимоилхлориды (4) были синтезированы из альдоксимов (3 а-в), доступных с высокими выходами из соответствующих ароматических альдегидов (2 а-в) по стандартной методике [6]. Превращение альдоксимов в гидроксимоилхлориды (4 а-в) и далее проведение реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения достигалось с использованием трех вариантов экспериментальных методик, а именно: действием N-хлорсукцинимиды или газообразного хлора для хлорирования оксимов (3) с предварительным выделением или без выделения гидроксимоилхлорида (4).

Схема 1



2-5: Ar = а) C₆H₅; б) - C₆H₄-NO₂-м; в) C₆H₄Cl-п

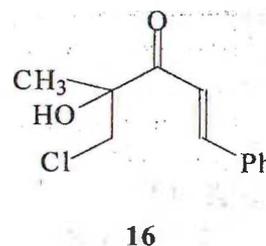
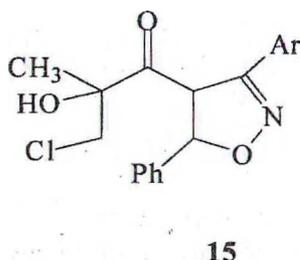
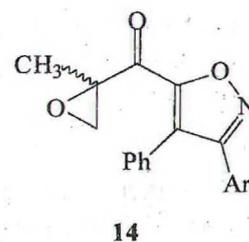
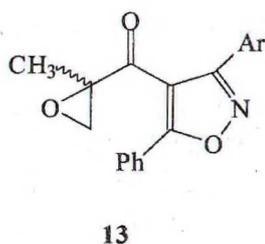
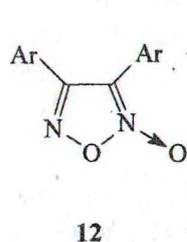
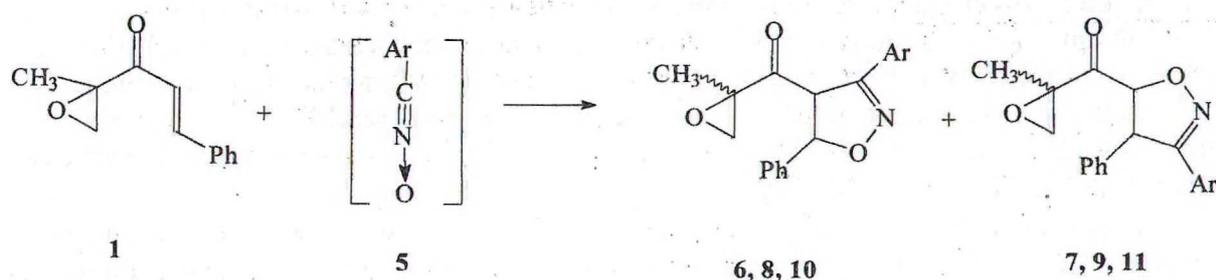
Так, по первому варианту (метод А) [4] реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения β-фенилакрилоилоксирана (1) с бензонитрилоксидом (5а) осуществляли посредством действия на бензальдоксим N-хлорсукцинимид в безводном хлористом метиле при комнатной температуре и последующего добавления в реакционную смесь моноэпоксидена (1) и триэтиламина. В результате водной обработки реакционной смеси и разделения методом колоночной хроматографии при градиентном увеличении полярности растворителя были выделены фракции, охарактеризованные как исходный енон (1) (17%), енон с раскрытым эпоксидным циклом (16) (18%), изоксазолины (6,7) (5%), изоксазолин (15) (25%), в котором оксирановый цикл также подвергся раскрытию, наряду с продуктами ароматизации – изоксазолами (13,14) (7%). Использование избытка гидроксимоилхлорида (4) для более полного превращения исходного енона обусловило образование значительного количества продукта димеризации нитрилоксида – фуроксана (12), что также осложняло выделение целевых продуктов.

Поэтому проведение эксперимента было разделено на два основных этапа: 1) синтез гидроксимоилхлорида и 2) реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения. Получение гидроксимоилхлорида осуществлялось с помощью N-хлорсукцинимид в метиле при температуре 40–50°C с последующей водной обработкой, высушиванием и удалением растворителя при пониженном давлении (метод Б). Выделенный таким образом хлорангидрид (4) далее использовался в реакции циклоприсоединения, которую проводили в абсолютном эфире при комнатной температуре с одновременным постепенным добавлением растворов хлорангидрида и триэтиламина к раствору енона (1) [7]. Реализация данной методики хлорирования и циклоприсоединения на оксиде м-нитробензальдегида привела к получению изоксазолинов (10,11) (44%) наряду с исходным еноном (1) и фуроксаном (12в).

Далее была опробована методика, при которой хлорирование осуществлялось посредством пропускания тока газообразного хлора через раствор соответствующего альдоксима (3) с выделением образующихся гидроксимоилхлоридов (4 а-в) (метод В). Их взаимодействие с еноном (1) проводилось аналогично методу Б. В результате после разделения реакционных смесей методом колоночной хроматографии были получены соответствующие изоксазолины (6-11) с выходами 41–53%.

Таким образом, сравнение трех вариантов экспериментальных методик осуществления реакции циклоприсоединения показало, что наиболее оптимальной для данных соединений является последняя – метод В. Следует отметить, что, несмотря на умеренный выход и неселективность реакции, этот способ получения производных изоксазола может быть полезен для синтеза самих изоксазолов, т. к. в случае ароматизации исчезают центры хиральности, а это приводит к упрощению состава реакционной смеси и облегчает выделение целевых продуктов.

Схема 2



Ar = а) C₆H₅; б) C₆H₄Cl-п; в) - C₆H₄-NO₂-м; 2 - 5; 12 - 15

Ar = C₆H₅; 6, 7; - C₆H₄Cl-п 8, 9; C₆H₄-NO₂-м 10, 11

Таблица

№ п/п	Ароматический заместитель	Молекулярная масса	Брутто-формула	Выход, %	Тпл., °С
6,7	Ar = C ₆ H ₅	307,354	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃	52,7	130–133
8,9	Ar = C ₆ H ₄ -Cl-п	341,797	C ₁₉ H ₁₆ NO ₃ Cl	52,8	98–100
10,11	Ar = C ₆ H ₄ -NO ₂ -м	352,349	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₅	44	125–127
12б	Ar = C ₆ H ₄ -NO ₂ -м	328,24	C ₁₄ H ₈ N ₄ O ₆	12	99–101
13а, 14а	Ar = C ₆ H ₅	305,334	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃	7	Масло
15а	Ar = C ₆ H ₅	343,808	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄ Cl	25	Масло

Структура полученных продуктов следует из их физико-химических данных. Так, в ИК-спектрах аддуктов (**6-11**) отсутствуют полосы валентных колебаний сопряженной карбонильной группы и двойной связи исходного эпоксиенона (**1**) при наличии характерных полос поглощения валентных колебаний несопряженной карбонильной группы и C=N двойной связи изоксазолинового гетероцикла при 1714–1716 и 1618–1629 см⁻¹ соответственно. В ИК-спектре изоксазолинов (**10,11**), кроме того, присутствуют характерные полосы поглощения валентных колебаний нитрогруппы при 1537 (ν^{as}) и 1352 (ν^s) см⁻¹.

В спектрах ПМР имеются сигналы всех фрагментов предложенной для данных соединений структуры. Так, синглетный сигнал в области 1.4–1.7 м.д. относится к метильной группе оксиранового цикла. Протоны ароматического кольца – в области 7.2–8.0 м. д. Наиболее характерными являются сигналы вицинальных протонов при С(4) и С(5) изоксазолинового гетероцикла, которые для изомеров (6,8,10) наблюдаются в виде двух дублетов в области 4.8–5.0 (Н-4) и 5.6 м. д. (Н-5), а для региоизомерных изоксазолинов (7,9,11) – в области 4.6–5.1 м. д.

Таким образом, взаимодействие ароматических нитрилоксидов с β-фенилакрилоксираном приводит к образованию смеси диастереомеров региоизомерных 2-изоксазолинов – 4-ацил-3,5-диарил- и 5-ацил-3,4-диарил-2-изоксазолинов, наряду с другими про-дуктами, в частности соответствующими изоксазолами. По-видимому, наблюдаемая региохимия циклоприсоединения связана с участием π-электронов ароматического кольца в стабилизации нитрилоксида и соответствующем перераспределении электронной плотности в диполе.

Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений были записаны на спектрофотометре Specord-IR 75 в тонком слое для маслообразных продуктов или в таблетках КВг для кристаллических веществ. Спектры ¹Н ЯМР растворов веществ в CDCl₃ с ТМС или ГМДС в качестве внутреннего стандарта получены на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц) или спектрометре Tesla BS 567A (100 МГц). Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol, элюент: эфир–гексан. Синтез исходного енона (1) описан в статье [8]. Соединение (16a) ранее было получено в работе [9].

Метод А. (Методика реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения). К суспензии 0,008 моль N-хлорсукцинимиды в 20 мл хлористого метилена добавили 0,008 моль альдоксима (3) и 0,13 мл пиридина, а через 5 мин – 0,002 моль моноэпоксиенона (1). Затем при комнатной температуре в течение 1 ч по каплям при перемешивании добавили 0,008 моль триэтиламина в 10 мл хлористого метилена. После упаривания растворителя остаток разбавили 15 мл воды и экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные экстракты дополнительно промыли водой и органический раствор сушили Na₂SO₄. Растворитель упарили на ротаторном испарителе. Остаток подвергли хроматографическому разделению на колонке с силикагелем при градиентном увеличении полярности элюента (гексан–эфир), в результате чего выделили исходный енон (1) (17%), енон с раскрытым оксирановым циклом (16) (18%), изоксазолины (6,7) (5%), изоксазолин (15) (25%), изоксазолы (13,14) (7%) и значительные количества фуроксана (12) наряду с неидентифицируемыми продуктами.

3,5-Дифенил-4-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-2-изоксазолин (6). ИК-спектр: 1715, 1629 см⁻¹. Спектр ПМР (200 МГц): 1.56 с (3Н, СН₃); 2.60 д (1Н, 4.5, Н-эп.); 2.88 д (1Н, 4.5, Н-эп.); 4.91 д (1Н, 8.5, Н-4 из.); 5.61 д (1Н, 8.5, Н-5 из.); 7.22–7.78 м (10Н, протоны бензольного кольца).

3,4-Дифенил-5-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-2-изоксазолин (7). ИК-спектр: 1714, 1629 см⁻¹. Спектр ПМР (200 МГц): 1.59 с (3Н, СН₃); 2.96 д (1Н, 4.5, Н-эп.); 3.34 д (1Н, 4.5, Н-эп.); 4.89–5.05 м (2Н, из. Н); 7.22–7.78 м (10Н, протоны бензольного кольца).

4-(2-Метил-2,3-эпоксипропионил)-5-фенил-3-(4-хлорфенил)-2-изоксазолин (8). ИК-спектр: 1714, 1629 см⁻¹. Спектр ПМР (200 МГц): 1.45 с (3Н, СН₃); 2.53 д (1Н, 4.5, Н-

эп.); 2.84 д (1Н, 4.5, Н-эп.); 4.80 д (1Н, 8.5, Н-4 из.); 5.56 д (1Н, 8.5, Н-5 из.); 7.12–7.48 м + 7.56–7.68 м (9Н, аром. протоны).

Метод Б. К раствору 0,0048 моль альдоксима в 10 мл метиленхлорида добавили 0,0048 моль N-хлорсукцинимиды и нагревали при 40–50°C в течение 1 ч, после чего реакционную смесь вылили в 40 мл воды, водный слой экстрагировали метиленхлоридом. Органические экстракты сушили сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Полученный гидроксимоилхлорид далее использовали в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по следующей методике:

К раствору 0,002 моль моноэпоксидона (1) в 5 мл абсолютного эфира при комнатной температуре и перемешивании по каплям из двух капельных воронок одновременно добавляли раствор гидроксимоилхлорида, полученного из 0,0048 моль оксима, как описано выше, в 10 мл эфира, и раствор 0,0048 моль триэтиламина в 10 мл эфира. Перемешивание продолжали при комнатной температуре, контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Затем осадок триэтиламоний хлорида отфильтровали, растворитель упарили на роторном испарителе, полученный остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле при градиентном увеличении полярности элюента (гексан–эфир).

Метод В. Через раствор 0,0048 моль альдоксима (3) в 100 мл свежеперегнанного метиленхлорида пропускали ток очищенного газообразного хлора, полученного при взаимодействии концентрированной соляной кислоты и перманганата калия, следя за тем, чтобы температура реакционной смеси не превышала 0°C. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. Реакционную смесь оставили на ночь, после чего растворитель отогнали на роторном испарителе. Полученный таким образом гидроксимоилхлорид использовали в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по описанной выше методике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макрияннис А. Новые гетероциклические соединения для изучения эндоканнабиноидной биохимической системы: В кн. «Азотистые гетероциклы и алкалоиды». М: Иридиум-пресс, 2001. – Т. 1. – С. 110-111.
2. Звонок А.М. Синтез N-,O-гетероциклоалканонов внутримолекулярной циклизацией функционально замещенных α,β -эпоксикетонов: Дис. ... д-ра хим. наук: 02.00.03. – Минск, 1990. – 467 с.
3. Отчет о НИР «Разработка методов синтеза полифункциональных гетероциклических соединений для получения структурных аналогов блокаторов биорецепторов». – Минск, 2001. – 44 с.
4. Ахрем А.А., Хрипач В.А., Литвиновская Р.П., Барановский А.В., Завадская М.И., Хаританович А.Н., Борисов Е.В., Лахвич Ф.А. 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к Δ^{22} стероидам // ЖОрХ. – 1989. – Т.25. – № 9. – С. 1901 – 1908.
5. Larsen K.E., Torssel K.B. An improved procedure for the preparation of 2-isoxazolines // Tetrahedron. – 1984. – Vol. 40. – N 15. – P. 2985–2988.
6. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза: В 7 т. – М: Мир, 1970. – Т. 2. – С. 216.
7. Ахрем А.А., Лахвич Ф.А., Хрипач В.А., Клебанович И.Б., Поздеев А.Г. Синтез и некоторые свойства замещенных 4,5-циклопентано- Δ^2 -изоксазолинов// ХГС. – 1976. – № 5. – С. 625–628.

8. Станишевсий Л.С., Тищенко И.Г., Гузиков А.Я. Синтез моноэпоксидов арилатифатических дивинилкетонів на основе α,β -эпоксикетонів // ЖОрХ. – 1971. – Вып. 1. – С. 73–76.

9. Цішчанка І.Г., Станішэўскі Л.С., Звонак А.М., Сыцін В.Н. Узаемадзеянне 3-метыл-2-цыннамаілоксірану з амінамі і хлорыстым вадародам // Весці АН БССР. Сер. хім. навук. – 1977. – Вып. 3. – С. 62–66.