

4. Ионин Б.И., Ершов Б.А., Кольцов А.И. ЯМР-спектроскопия в органической химии.—Л.: Химия, 1983.
5. Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. Гидразоны.—М.: Наука, 1974.
6. Perrin D.D., Armarego W.L.F., Perrin D.R. Purification of laboratory chemicals.—Oxford, etc.: Perg. Press, 1986.
7. Станишевский Л.С., Тищенко И.Г., Гузиков А.Я. Синтез моноэпоксидов арилатифатических дивинилкетонов на основе α,β -эпоксикетонов // ЖОрХ. — 1971. — Т. 7.— Вып. 1. — С. 73–76.
8. Органикум. Практикум по органической химии: В 2 т. / Пер. с нем. В.М. Потапов, С.В. Пономарева. Т. 2. — М.: Мир, 1979. — С. 252.

УДК 547.722

С.Г. Михаленок, ассистент

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БЕНЗО- И АЦЕТОНИТРИЛОКСИДОВ С 2-МЕТИЛ-5-ФЕНИЛ-1,2-ЭПОКСИПЕНТ-4-ЕН-3-ОНОМ

Using 1D ^1H high resolution NMR spectroscopy the regio- and stereoselectivity of the cycloaddition reaction of unsaturated epoxy ketone with benzo- and acetonitrile oxides to has been estimated.

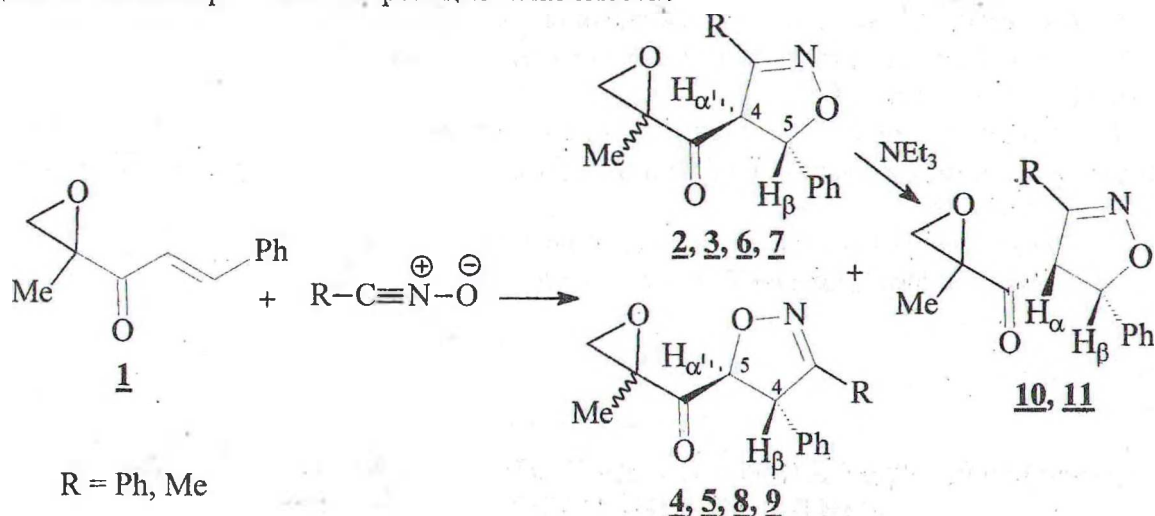
1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов по активированной кратной связи, ведущее к изоксазолинам, зарекомендовало себя как удачный синтетический прием для получения ключевых интермедиатов ряда природных веществ и биологически активных соединений [1–3].

В литературе имеются примеры присоединения нитрилоксидов к енонам с образованием как 5-ацил-, так и региоизомерных им 4-ацилизоксазолинов-2 [4–8].

Ранее нами было показано, что циклоприсоединение ацето- и пропионитрилоксидов по $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{O}$ связям 5-арил-2-метил-1,2-эпоксипент-4-ен-3-онов приводит к смеси моно- и бис-аддуктов [9].

В продолжение исследования 1,3-диполярного циклоприсоединения азотсодержащих диполей к ненасыщенным эпоксикетонам в данной работе приведены результаты изучения реакции бензо- и ацетонитрилоксидов с 2-метил-5-фенил-1,2-эпоксипент-4-ен-3-оном **1**. Синтез бензонитрилоксида осуществляли *in situ* при действии на хлорангидрид фенилгидроксамовой кислоты эквимолярного количества триэтиламина в бензоле. Хлорангидрид, в свою очередь, был получен прямым хлорированием бензальдоксима и выделен в качестве индивидуального соединения. Установлено, что циклоприсоединение бензонитрилоксида к эпоксиенону **1** в бензоле приводит к смеси четырех изомерных изоксазолинов-2, два из которых — 4-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-3,5-дифенил-4,5-дигидроизооксазолы **2**, **3** образованы при присоединении 1,3-диполя с ориентацией его кислородного атома к β -углеродному атому еноновой системы, в то время как два другие 5-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-3,4-дифенил-4,5-дигидроизооксазолы **4**, **5** являются их региоизомерами. Региоизомерные пары **2**, **3** и **4**, **5** представляют собой смеси диастереомеров, отличающихся конфигурацией центра хиральности оксиранового цикла, при этом соединение **4** было кристаллизовано в индивидуальном виде, а соединения **2**, **3**, **5** разделены хроматографически и содержат смеси близких по хроматографической подвижности изомеров, а именно: **2** с примесью

4; 3 с примесью 4 и 5 с примесью 3. Соотношения изомерных изоксазолинов 2–5 определены из спектров ^1H ЯМР реакционных смесей.



Строение соединений 2–5 установлено на основании данных ИК-, ^1H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК-спектрах соединений 2, 3 полоса валентных колебаний карбонильной группы проявляется в области 1708 см^{-1} , в то время как для региоизомеров 4, 5 – в области 1732 см^{-1} , что коррелирует с литературными данными для региоизомерных 4- и 5-ацилизоксазолинов [8]. Характерной особенностью спектров ^1H ЯМР всех изомерных эпоксипропионилизоксазолинов-2 2–5 является наличие двух АВ-спиновых систем геминальных протонов оксиранового с КССВ $J=4.4–5.1$ Гц и вицинальных протонов изоксазолинового циклов с КССВ $J_{\alpha}=4.1–8.7$ Гц, а также синглетного сигнала протонов метильной группы и расположенного в слабом поле мультиплета протонов ароматических ядер (табл. 1).

Таблица 1

Данные спектров ^1H ЯМР соединений 2–11

№ соединения	Химический сдвиг, δ , м. д.				КССВ, J , Гц		
	Протоны эпокси-цикла		$\text{Me}_{\text{эпокс}}$	Протоны изоксазолинового цикла		Протоны эпоксицикла	Протоны изоксазолинового цикла
				α	β		
<u>2</u>	2.58	2.86	1.48	4.89	5.60	4.4	8.7
<u>3</u>	2.67	3.16	1.51	4.99	4.94	4.9	4.3
<u>4</u>	2.95	3.36	1.58	5.02	4.98	4.6	4.1
<u>5</u>	2.89	2.90	1.66	5.02	5.14	5.1	4.4
<u>6</u>	2.55	2.82	1.55	4.24	5.72	4.4	9.8; 1.2 ($^4J_{\text{HH}}$)
<u>7</u>	2.68	3.12	1.44	4.27	4.78	4.9	6.3; 1.0 ($^4J_{\text{HH}}$)
<u>8</u>	2.91	3.35	1.54	4.95	4.46	4.9	5.4
<u>9</u>	2.86	2.87	1.63	4.93	4.55	4.9	5.6
<u>10</u>	2.84	3.01	0.63	4.89	5.96	4.3	11.8
<u>11</u>	2.81	3.02	0.70	4.37	5.85	4.4	12.2

Однако на основании полученных спектральных и известных литературных данных оказалось невозможным связать данные спектров ^1H ЯМР со структурой регио-

зомерных изоксазолинов **2–5** вследствие близости химических сдвигов протонов изоксазолиновых ядер. Было сделано предположение, что такое отнесение можно произвести путем сравнения спектральных характеристик 3-фенил- и 3-метилзамещенных аналогов изоксазолинового ряда. С этой целью эпоксиенон **1** вводили в реакцию с ацетонитрилоксидом. Для избежания побочного образования аддуктов *бис*-присоединения по C=O и C=C связям реакция проводилась в условиях неполной конверсии енона **1**. Спектральные характеристики аддуктов **6–9**, представленные в табл. 1, соответствуют их структуре и могут быть соотнесены с описанными выше 3-фенилзамещенными изоксазолинами **2–5**.

Введение в реакцию дейтерированного в положение 4 аналога эпоксиенона **1** с бензо- и ацетонитрилоксидами позволило произвести отнесение сигналов протонов изоксазолинового цикла, находящихся в α - и β -положениях к карбонильной группе. Такое отнесение сделано на основании вырождения дублетного сигнала β -протона в синглетный и исчезновения сигнала α -протона в спектрах ^1H ЯМР дейтерированных аналогов аддуктов **2–5** и **6–9**. Как оказалось, это отнесение можно осуществить также в случае самих аддуктов **2–5** на основании вида дублетных сигналов протонов изоксазолинового кольца, вследствие того что у β -протонов эти сигналы несколько уширены из-за наличия дальней КССВ с *орто*-протонами фенильного ядра ($^4J_{\text{HH}}$).

Связывание спектральных характеристик изоксазолинов **2–5** и **6–9** с их структурой было произведено путем сопоставления характера изменения сигналов соответствующих протонов оксиранового и изоксазолинового циклов в спектрах ^1H ЯМР при переходе от фенил- к метилзамещенным аналогам (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительное изменение химических сдвигов сигналов протонов оксиранового и изоксазолинового циклов соединений **2–9**

Сравниваемые соединения	Различия в химических сдвигах, $\Delta\delta$, м. д.			
	протоны эпоксидного кольца		протоны изоксазолинового кольца	
	сильнопольный	слабопольный	α -протон	β -протон
2 и 6	-0.03	-0.04	-0.65	+0.12
3 и 7	+0.01	-0.04	-0.72	-0.17
4 и 8	-0.04	-0.01	-0.07	-0.52
5 и 9	-0.03	-0.03	-0.09	-0.59

Так, в соединениях **4** и **8** различие в химических сдвигах сигналов протонов оксирановых колец ($\Delta\delta \leq 0.04$ м. д.) и α -протонов изоксазолиновых колец ($\Delta\delta = 0.07$ м. д.) незначительно, в то время как для β -протонов изоксазолиновых колец это различие составляет 0.52 м. д. (табл. 2), следовательно, структурные отличия этих соединений связаны с фрагментом молекулы, влияющим на химический сдвиг β -протона. Соединения **4** и **8** имеют различие только в заместителе в положении 3 изоксазолинового кольца ($R = \text{Ph}$ или Me), значит, β -протонам соответствует положение 4, что указывает на принадлежность соединений **4** и **8** к 5-эпоксипропионилизоксазолинам. Вследствие близости химических сдвигов сигналов протонов оксиранового цикла соединений **4** и **8** правомерным является предположение о тождественности относительной конфигурации центров хиральности в изоксазолиновом и оксирановом циклах в обоих изомерах. Пользуясь этой аналогией, можно объединить в подобные пары все фенил- и метилза-

мещенные аддукты **2** и **6**, **3** и **7**, **5** и **9** (табл. 2). Очевидно, что для соединений **5** и **9** наблюдается та же тенденция изменения химических сдвигов, как и для пары **4** и **8**. В то же время для соединений **2** и **6**, **3** и **7** подобная существенная разница в химических сдвигах протонов у α -углеродного атома свидетельствует о принадлежности этих пар диастереомерных аддуктов к 4-ацилзамещенным региоизомерам.

Дополнительным подтверждением найденной взаимосвязи спектральных данных соединений **6–9** с их структурой служит изменение характера мультиплетности сигналов β -протонов соединений **6**, **7** (превращение дублета в дублет квартетов) и существенное уширение α -протонов региоизомеров **8**, **9** вследствие наличия дальней КССВ ($^4J_{\text{HH}}$) с протонами метильной группы.

Структуру полученных изоксазолинов также подтверждает характер фрагментации соединения **4**, в масс-спектре которого наряду с присутствием пика молекулярного иона с m/z 307 и пиками ожидаемых осколочных ионов регистрируется также пик с m/z 194. Его образование возможно исключительно из 5-ацелизомера, т. к. только в этом случае реализуется отщепление эпоксипропионильного заместителя и молекулы CO с формированием устойчивой трехчленной циклической системы с двумя фенильными ядрами (m/z 194).

Следует отметить присутствие незначительных количеств *цис*-изомеров **10**, **11** в реакционных смесях в случае циклоприсоединения ацето- и бензонитрилоксидов к дейтерированному аналогу соединения **1**, обусловленное енолизацией 4-ацелизоксазолинов в присутствии основания (NEt_3), на что указывает проявление в виде двух дублетов сигналов протонов изоксазолинового кольца в спектрах ^1H ЯМР вследствие полного обмена дейтерия.

На основании сделанного отнесения спектральных характеристик аддуктов **2–9** с их структурой по ^1H ЯМР-спектрам реакционных смесей можно оценить стерео- и регионаправленность циклоприсоединения бензо- и ацетонитрилоксидов к эпоксиенону **1**. Относительное соотношение региоизомерных изоксазолинов-2, рассчитанное по интенсивности сигналов протонов метильных групп оксиранового цикла, приведено в табл. 3.

Таблица 3

Соотношение аддуктов **2–9** в реакционных смесях

R	Соотношение аддуктов 2–9				
	4-ацил		5-ацил		4-ацил / 5-ацил
	2 (6)	3 (7)	4 (8)	5 (9)	
Ph	25	19	31	25	44 : 56
Me	13	6	47	34	19 : 81

Очевидно, что циклоприсоединение ацетонитрилоксида, в отличие от бензонитрилоксида, протекает с более высокой степенью региоселективности и преобладанием в обоих случаях 5-ацелизоксазолинов-2. Сопоставляя полученные результаты с известными литературными данными, можно допустить, что атака кратной связи *s-цис*-енона **1** ацетонитрилоксидом с ориентацией нитрильного углерода 1,3-диполя к α -углеродному атому является стерически более затрудненной, чем для бензонитрилоксида, фенильный фрагмент которого может располагаться планарно по отношению к еноновой системе [10].

Интересно отметить, что в каждой паре региоизомерных аддуктов с ацето- и бензонитрилоксидами **2–9** наблюдается схожая стереоселективность, обусловленная фасной дифференциацией подхода ориентированного определенным образом 1,3-диполя.

Таким образом, приведенные исследования подтверждают продуктивность приложения ^1H ЯМР-спектроскопии для оценки региоселективности циклоприсоединения ароматических и алифатических нитрилоксидов к несимметричным субстратам с использованием 1D-спектров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis. Ed. K. B. G. Torssell. – New York: VCH, 1988.
2. In advances in cycloaddition. Ed. D.P. Curran. – Greenwich: JAI Press, 1988.
3. Котяткина А.И., Жабинский В.Н., Хрипач В.А. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов в синтезе природных соединений и их аналогов // Усп. химии. – 2001. – Т. 70. – № 8. – С. 730–743.
4. 1,3-Dipolar cycloaddition chemistry: In 2 vol./Ed. By A. Padwa. – N.-Y.: Wiley, 1984. – Vol. 1. – P. 291–392.
5. Faita G., Mella M., Mortoni A., Paio A., Quadrelli P., Seneci P. Solid-supported nitrile oxides as stable and valuable reactive intermediates // Eur. J. Org. Chem. – 2002. – № 7. – P. 1175–1183.
6. Page P.C.B., Purdle M., Lathbury D. Regioselective and stereoselective 1,3-dipolar addition of nitrile oxides to 2-crotyl-1,3-dithiane 1-oxides // Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53. – № 3. – P. 1061–1080.
7. Bianchi G., De Micheli C., Gandolfi R., Grünanger P., Finzi P.V. Isoxazoline derivatives. Part VI. Regioselectivity in the 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide to α,β -unsaturated ketones. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1973. – № 11. – P. 1148–1155.
8. Toma L., Quadrelli P., Perrini G., Gandolfi R., Di Valentin C., Corsaro A., Caramella P. Cycloadditions of nitrile oxides to α,β -unsaturated aldehydes. Frontier orbital interactions and secondary orbital interactions at work in determining regiochemistry // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56. – № 25. – P. 4299–4309.
9. Кушнер М.А., Михаленок С.Г., Кузьменок Н.М., Звонок А.М. Реакция ненасыщенных эпоксикетонов с ацето- и пропионитрилоксидами // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в. – 2002. – Вып. X. – С. 43–47.
10. Caramella P., Reami D., Falzoni M., Quadrelli P. Cycloaddition of nitrile oxides to cyclic and acyclic α,β -unsaturated amides. Frontier orbital interactions and an unexpected steric drift determine regiochemistry // Tetrahedron. – 1999. – Vol. 55. – № 22. – P. 7027–7044.