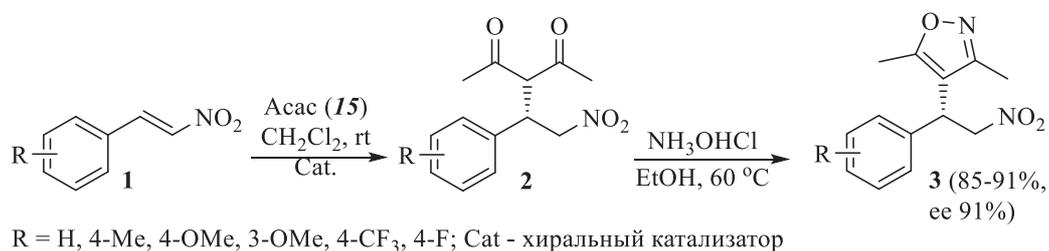


Н. М. Кузьменок, канд. хим. наук, доц.,
 В. С. Безбородов, д-р хим. наук, проф.,
 С. Г. Михалёнок, канд. хим. наук, зав. каф.,
 А. И. Савельев, ассист.,
 Д. И. Макуценя, студ. (БГТУ, г. Минск)

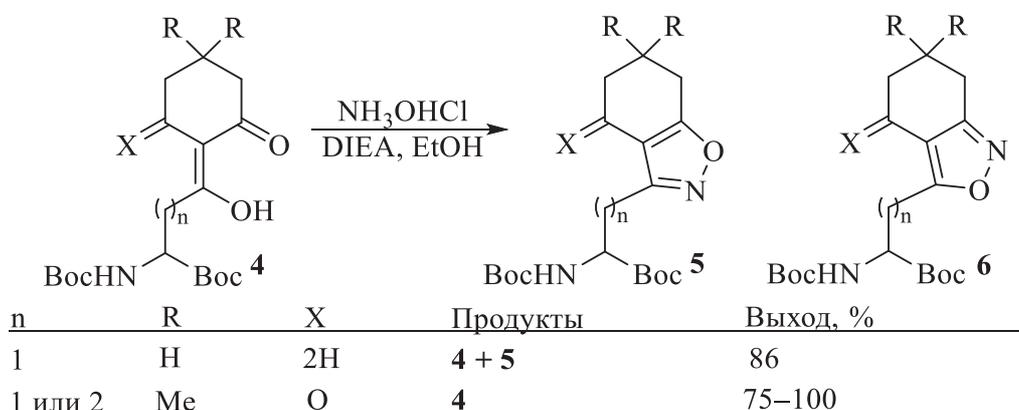
РЕАКЦИЯ 3-АРИЛ-6-АЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКС-2-ЕНОНОВ С ГИДРОКСИЛАМИНОМ

Для синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений могут быть использованы разнообразные *N*-нуклеофилы. Среди них наиболее распространённым является гидроксиламин NH_2OH , способный давать в реакциях с дикарбонильными соединениями изоксазолы [1].

В случае симметричных β -дикетонов проблема региоселективности осуществления синтеза не имеет места. Примером такой реакции может служить взаимодействие ацетилаcetона с нитроалкенами **1**, продукты которого **2** вводились в реакцию с гидроксиламином в присутствии хирального катализатора. Результатом такого взаимодействия стал 3,4,5-тризамещённый изоксазол **3** с высоким энантиомерным избытком *ee* [2].

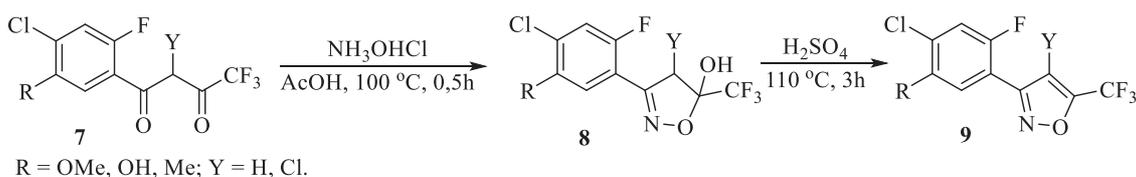


В несимметричных 1,3-дикарбонильных системах реакция с гидроксиламином зачастую приводит к образованию смеси региоизомерных изоксазолов.



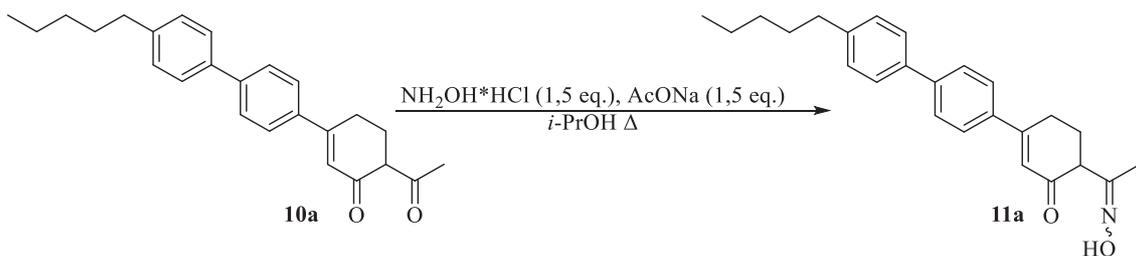
Это можно проиллюстрировать реакцией 1,3-дикетона **4** с гидроксиламином солянокислым, которая приводит к смеси 1,2-бензизоксазолов **5** и 2,1-бензизоксазолов **6** [3].

В некоторых случаях реакции гидроксиламина и его солей с несимметричными 1,3-дикетонами могут протекать региоселективно. Так, взаимодействие 1-арил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов **7с** гидроксиламином солянокислым приводит к 3-арил-5-(трифторметил) изоксазолам **8**, которые образуются при дегидратации полупродуктов **9** [4].



Продолжают появляться новые публикации и патенты, посвящённые синтезу и изучению биологической активности азолов, полученных с использованием 1,3-дикарбонильных соединений, что подтверждает актуальность изучения этой реакции, которой посвящена настоящая работа.

С целью исследования реакции синтезированных ранее 3-арил-6-ацетилциклогекс-2-енонов с гидроксиламином была проведена реакция последнего с ацетилциклогексеноном **10a** в кипящем изопропиловом спирте в присутствии полуторакратного избытка ацетата натрия. Результатом данной реакции стало образование оксима **11a** с выходом 82,6%. Полученный продукт существует в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров, структура которых подтверждена спектрально.

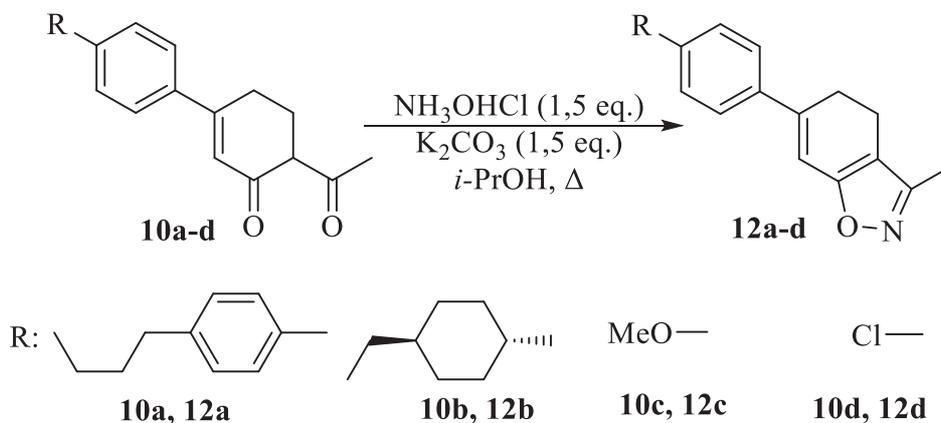


Для получения конденсированного изоксазола была проведена замена растворителя на апротонный толуол, позволяющий азеотропно отгонять воду, тем самым смещая равновесие в сторону образования продуктов; кроме того были изменены соотношения реагирующих веществ, которые составили β-дикетон : гидроксилламин солянокислый : натрия ацетат как 1 : 3,5 : 2,5. Результатом такого процесса стало

образование 6-арилзамещённого 4,5-дигидробензо[d]изоксазола **12a** с выходом 95%, структура которого подтверждена спектрально.

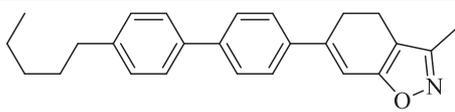
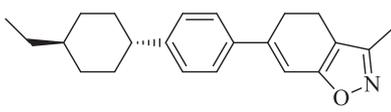
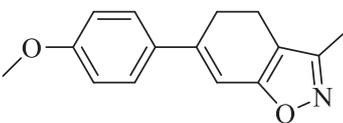
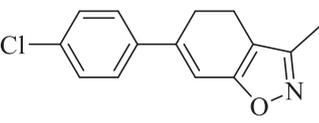
Как было отмечено выше, региоселективность процесса образования конденсированных изоксазолов не имеет конкретных закономерностей. Так, в рассматриваемом нами случае продуктами реакции 3-арил-6-ацетилциклогекс-2-енона **10a** с гидроксиламином может быть не только представленный замещённый 4,5-дигидробензо[d]изоксазол **12a**, но и изомерный ему 4,5-дигидробензо[c]изоксазол. В литературе [5] имеются сведения, что сделать однозначное отнесение структуры изомерных 4,5-дигидробензо[d]- и 4,5-дигидробензо[c]изоксазолов можно только на основании результатов рентгеноструктурного анализа (РСА). Так, в монографии [5] был проведён РСА продукта реакции 2,5-дизамещённого 6-ацетилциклогекс-2-енона с гидроксиламином, данные которого свидетельствуют, что единственным продуктом таких реакций является исключительно замещённый 4,5-дигидробензо[d]изоксазол. Подтверждение структуры полученного соединения **12a** было осуществлено путём сравнения результатов ¹H-ЯМР-спектра этого соединения с ¹H-ЯМР-спектрами соединений аналогичного класса, описанными в работе [5].

Для оптимизации получения 4,5-дигидробензо[d]изоксазолов методика их синтеза была преобразована следующим образом: был использован полуторакратный избыток этого нуклеофила, в качестве растворителя применён изопропиловый спирт, а среда реакции была изменена на щелочную (в качестве основания был использован калия карбонат). Это позволило получить соединения **12a-d** с практически количественными выходами.



Результаты синтеза соединений **12a-d** представлены в таблице, а их структура подтверждена спектрально.

**Таблица - Результаты синтеза 6-арилзамещённых
4,5-дигидробензо[d]изоксазолов 12a-d**

Номер соединения	Формула соединения	Выход, %	Температура плавления, °С
12a		91,3	152,2–156,8
12b		94,1	118,4–119,9
12c		96,6	141,1–115,5
12d		97,1	124,3–125,5

Таким образом, 3-арилзамещённые 6-ацетилциклогекс-2-еноны гладко вступают в реакцию с гидроксиламином и могут с успехом использоваться для синтеза 6-арилзамещённых 4,5-дигидробензо[d]изоксазолов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oxadiazoles as Ester Bioisosteric Replacements in Compounds 149 Related to Disoxaril. Antirhinovirus Activity / G. D. Diana [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37, No. 15. – P. 2421–2436.
2. ChemInform Abstract: Synthesis, Structures, and Herbicidal Activity of Isoxazole Derivatives / Y. C. Zhou [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2010. Vol. 47, No.11. – P. 1310–1316.
3. (E)-2-Bromo-benzaldehyde oxime / A. Zonouzi [et al.] // *Acta Crystallographica Section E.* – 2011. – Vol.67, No. 8. – P. 2338.
4. Design, synthesis and antibacterial activity of novel N-formylhydroxylamine derivatives as PDF inhibitors / L Yin [et al.] // *Indian Journal of Chemistry Sect. B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry.* – 2011. – Vol.50, No.5. – P. 689–693.
5. Реакции 3,5-дизамещённых 6-ацетил-2-циклогексен-1-онов и 4,6-дизамещённых этил 2-оксо-3-циклогексен-1-карбоксилатов с аминами / Е. Р. Шпербер [и др.] // *Монография.* – Краснодар, 2006. – 160 с.