

В. Г. Ненайденко, А. В. Санин, О. Л. Ток, Е. С. Баленкова

СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРИФТОРМЕТИЛСОДЕРЖАЩИХ ИЗОКСАЗОЛИДИНОВ

Изучено взаимодействие трифторметилсодержащих енонов с гидроксиламином в различных условиях. В основной среде продуктами реакций являются изоксазолидины, существующие в виде смеси диастереомеров в соотношении ~1 : 1, между которыми имеется равновесие. Энергетический барьер инверсии азота в этих соединениях составляет 50...60 кДж/моль и при комнатной температуре наблюдается уширение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C .

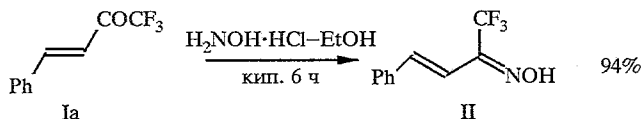
Производные изоксазола (изоксазолины, изоксазолидины) весьма часто проявляют разнообразную биологическую активность [1]. Кроме того, они применяются для синтеза бифункциональных соединений (путем расщепления гетероцикла) [2], что используется в полном синтезе природных соединений [3]. Получение трифторметилсодержащих производных изоксазола представляет значительный интерес [4, 5].

Ранее были изучены реакции трифторметил- и перфторалкилсодержащих β -дикетонов [6], а также β -алкокси- [7—9], β -аминозамещенных [10] енонов и ацетиленовых кетонов [11] с гидроксиламином, в результате которых образуются изоксазолины, содержащие устойчивый полуацетальный фрагмент $-\text{NH}-\text{O}-\text{C}(\text{OH})\text{R}_f$, стабилизированный электроноакцепторным влиянием перфторалкильной группы. Кроме того, для получения трифторметилсодержащих изоксазолинов и изоксазолов применялась реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения трифторацетонитрилоксида к алкенам и алкинам [12—14], а для получения изоксазолидинов — реакция трифторметилсодержащих арилвинилсульфонов с нитронами [15].

Взаимодействие трифторметилсодержащих α,β -енонов, не имеющих таких заместителей, как $\text{RO}-$ и $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-$, с гидроксиламином ранее не было изучено. Реакции их нефторированных аналогов приводят к смеси изомерных изоксазолинов и оксима, соотношение которых зависит от строения исходного енона и условий реакции [16]. Более изученным является взаимодействие нефторированных енонов, имеющих в β -положении группу, способную к замещению ($\text{RO}-$, $\text{RNH}-$ [17], $\text{RS}-$ [18] ($\text{R} = \text{Alk}$, Ar); $\text{CH}_3\text{COO}-$ [19]), а также бром в α -положении [20]. В этих случаях варьированием условий реакции удается добиться региоселективного образования одного из изомерных изоксазолов. Образование изоксазолидинов в результате реакции α,β -непредельных кетонов с гидроксиламином ранее не наблюдалось.

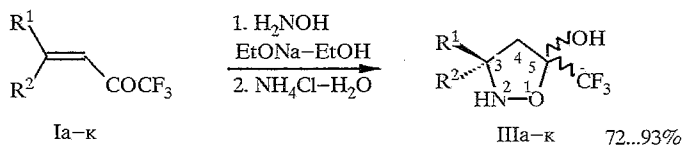
По литературным данным, нефторированные еноны, а также β -алкоксизамещенные трифторметилсодержащие еноны реагируют с образованием изоксазолинов как в кислой, так и в основной среде [7—9, 16—18].

Мы изучили взаимодействие енона I с гидроксиламином в кислой среде при кипячении с его гидрохлоридом в этаноле. В результате реакции с почти количественным выходом образуется соответствующий оксим II, который не



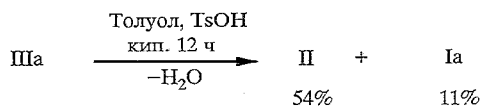
проявляет склонности к циклизации ни в кислой, ни в основной среде (использовались такие основания, как NaOH и этилат натрия).

Проведение реакции в среде, близкой к нейтральной (в присутствии ацетата натрия), приводит к образованию смеси соединений — оксима II и изоксазолидина IIIa. Поэтому мы изучили взаимодействие ряда трифторметилсодержащих α,β -енонов с гидроксиламином в основной среде. Взаимодействие этих енонов с гидроксиламином в присутствии эквимолярного количества этилата натрия приводит к изоксазолидинам III с хорошими выходами (табл. 1).



Наблюдаемая зависимость направления реакции от условий ее проведения согласуется с описанной в литературе для реакции ацетиленовых кетонов с гидроксиламином, с тем отличием, что оксим IV, полученный из ацетиленового кетона, циклизуется при кипячении в бензоле с образованием изоксазола V [11], в то время как полученный нами оксим II в этих условиях не претерпевает каких-либо трансформаций. Это, вероятно, объясняется тем, что в первом случае образуется ароматическое соединение (изоксазол V).

Мы изучили дегидратацию изоксазолидинов на примере соединения IIIa. Оказалось, что кипячение в толуоле с азеотропной отгонкой воды в присутствии *n*-толуолсульфокислоты со средним выходом приводит к оксиму II, причем побочно образуется исходный енон Ia. Образования соответствующего изоксазолина не происходит.

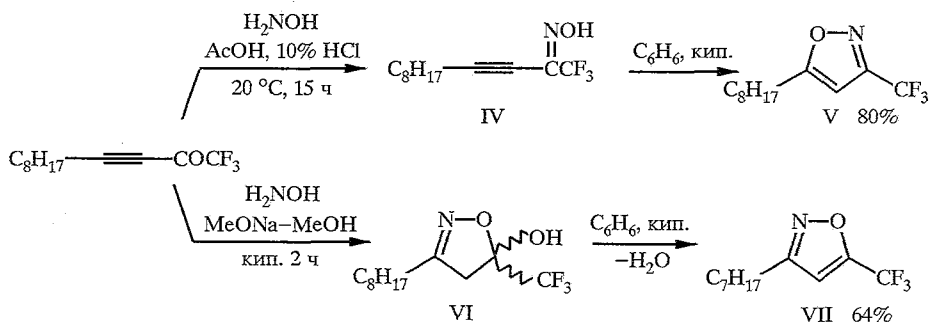


В то же время изоксазолины VI, полученные из β -алкоксизамещенных енонов или ацетиленовых кетонов, в кислых условиях дегидратируются с образованием изоксазолов VII [8, 9]. По-видимому, и в этом случае возможность ароматизации оказывает решающее влияние на направление реакции. Если ароматизация невозможна, то наиболее выгодным в этих условиях является, по-видимому, образование оксима.

Т а б л и ц а 1

Реакция α,β -енонов с гидроксиламином в основной среде

Енон	R ¹	R ²	Изоксазолидин	Выход, %
Ia	Ph	H	IIIa	81
Iб	Индоллил-3	H	IIIб	87
Iв	Пирролил-2	H	IIIв	72
Iг	N-Метилпирролил-2	H	IIIг	84
Iд	2-Фенилиндоллил-3	H	IIIд	93
Iе	Тиенил-2	H	IIIе	80
Iж	Фурил-2	H	IIIж	76
Iз	Ph	Me	IIIз	88
Iи	-(CH ₂) ₃ -		IIIи	74
Iк	2,2-Адамантил		IIIк	90



Анализ данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C показывает, что изоксазолидины IIIи—к, имеющие симметричный заместитель в положении 3, при комнатной температуре существуют в виде одного диастереомера. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C изоксазолидинов IIIа—з, имеющих ароматический заместитель при атоме С(3), присутствуют два набора сигналов примерно равной интенсивности. Эти данные свидетельствуют о том, что при комнатной температуре соединения IIIа—з существуют в виде смеси двух диастереомеров (~1 : 1), которые имеют различную относительную конфигурацию атомов углерода С(3) и С(5). Вместе с тем, реакция протекает региоспецифично с образованием исключительно 5- CF_3 -изоксазолидинов. Об этом свидетельствует наличие характерных квадруплетов атома углерода С(5) в области 104...107 м. д. с КССВ $^2J_{\text{C-F}} 31...33$ Гц, в то время как в спектрах CF_3 -гетероциклов схожего строения, но имеющих фрагмент $-\text{NHC}(\text{OH})\text{CF}_3$, аналогичный сигнал С(5) проявлялся в области 92...95 м. д. ($^2J_{\text{C-F}} 29,5$ Гц) [21].

Особенность полученных изоксазолидинов состоит в том, что в спектре ЯМР ^{13}C изоксазолидина IIIи, существующего в виде одного диастереомера, сигналы атомов углерода С(3) и С(4), а также двух групп CH_2 циклобутанового фрагмента сильно уширены (рис. 1).

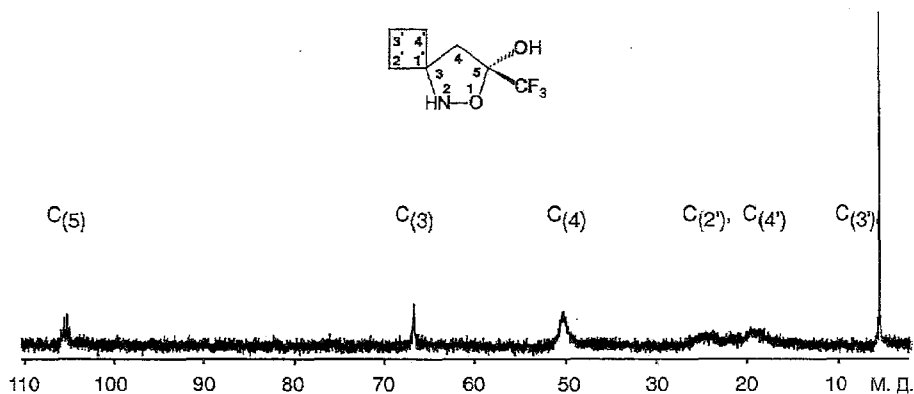
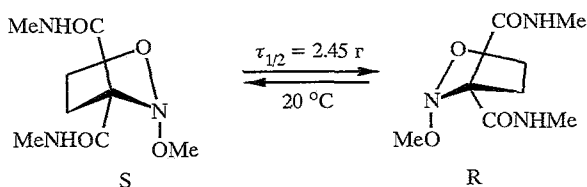


Рис. 1. Фрагмент спектры ЯМР ^{13}C (CD_3CN , 100 МГц) соединения IIIи при комнатной температуре

Уширение сигналов отмечено также в спектрах остальных изоксазолидинов, за исключением соединения IIIк. Этот эффект проявляется в различной степени для диастереомеров, а также зависит от природы заместителя (ей) в положении 3. Так, в спектре ЯМР ^1H соединения IIIа сигналы протонов 3-Н и 4-Н проявляются в виде дублетов дублетов, причем сигналы протона 3-Н

одного диастереомера и одного из протонов 4-Н обоих диастереомеров являются уширенными. Похожая картина наблюдается в спектрах ЯМР остальных соединений. Мы предполагаем, что уширение сигналов в спектрах ЯМР является следствием динамического равновесия между двумя диастереомерами с различной конфигурацией асимметричного атома азота. В изоксазолидинах, имеющих два различных заместителя при атоме углерода С(3), имеется три хиральных центра: два асимметрических атома углерода и один атом азота. Следовательно, теоретически возможно существование четырех диастереомеров этих соединений. Соединения с симметричным спирозаместителем имеют один асимметрический атом углерода и асимметрический атом азота и, таким образом, могут существовать в виде двух диастереомеров.

В большинстве случаев стереоизомеры с асимметрическим атомом азота не могут быть выделены вследствие легко протекающей пирамидальной инверсии (эффект «зонтика»). Однако введение электроотрицательных заместителей повышает энергетический барьер инверсии. Так, энантиомеры N-алкоксиизоксазолидинов были выделены в чистом виде. Период полупревращения этих соединений при комнатной температуре имеет порядок нескольких лет, а энергетический барьер инверсии 90...100 кДж/моль [22, 23].



Энергетический барьер инверсии азота в полученных нами изоксазолидинах, вероятно, достаточно высок, что приводит к уменьшению скорости инверсии азота, вследствие чего обычно наблюдаемые острые сигналы, отвечающие некоторой «усредненной» конфигурации атома азота, становятся уширенными.

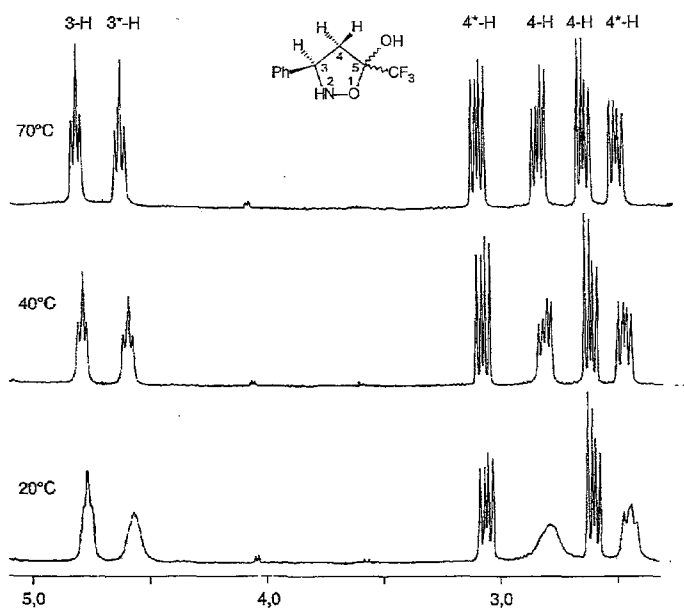


Рис. 2. Фрагмент спектра ЯМР ^1H (CD_3CN , 400 МГц) соединения IIIa при различной температуре

В основе различного поведения соединений ШИ и ШК лежат, по-видимому, стерические причины. Наличие в изоксазолидине ШИ объемного адамантанового фрагмента приводит к увеличению энергии обоих диастереомеров, в то время как энергия переходного состояния, при котором изоксазолидиновый цикл является плоским и отталкивание заместителей минимально, не возрастает. Вероятно, поэтому энергетический барьер инверсии азота в соединении ШК оказывается меньше, чем в соединении ШИ. Последний имеет циклобутановый фрагмент, не вызывающий стерических затруднений.

Мы изучили температурную зависимость спектров ЯМР соединений ША и ШЗ (рис. 2—4). Сравнение спектров соединения ША при различной температуре показывает, как уширенные сигналы протонов 4-Н превращаются в дублеты дублетов при повышении температуры. По-видимому, при высокой температуре (70 °С) инверсия азота происходит достаточно быстро. При понижении температуры скорость превращения диастереомеров (инверсии азота) понижается, что приводит к уширению сигналов (рис. 2).

При комнатной температуре в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C изоксазолидина ШЗ проявляются сигналы двух диастереомеров, которые являются сильно уширенными. При низкой температуре (-40 °С) в спектре ЯМР ^1H этого соединения проявляются сигналы трех диастереомеров, причем сигнал протонов группы CH_3 одного из них в спектре ЯМР ^1H является значительно уширенным (рис. 3).

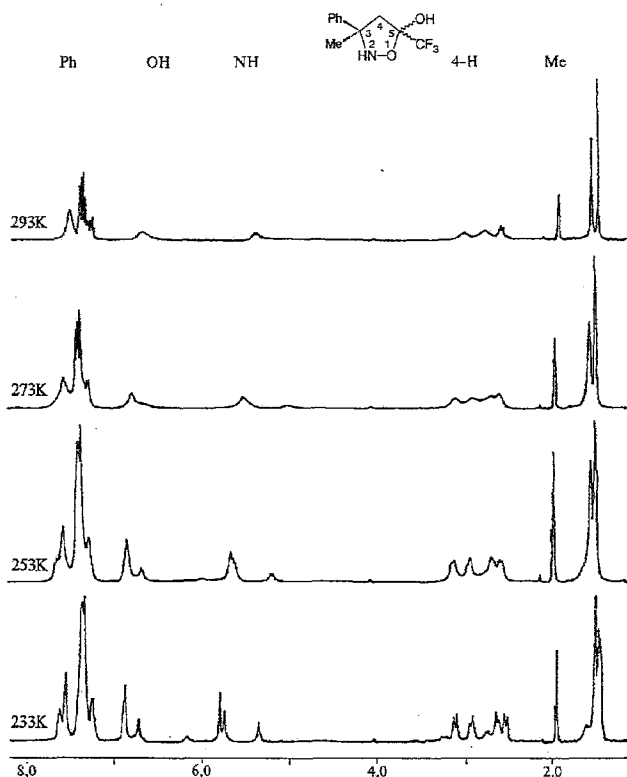


Рис. 3. Спектры ЯМР ^1H (CD_3CN , 400 МГц) ШЗ при различной температуре.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения ШК при комнатной температуре проявляются сигналы двух диастереомеров, а при понижении температуры до -40 °С — сигналы атомов углерода $\text{C}_{(4)}$ и группы CH_3 четырех диастереомеров (рис. 4).

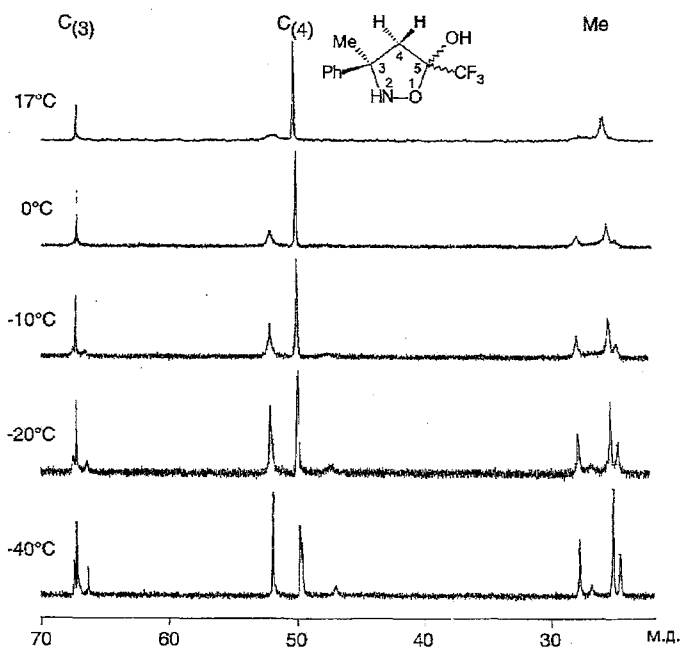
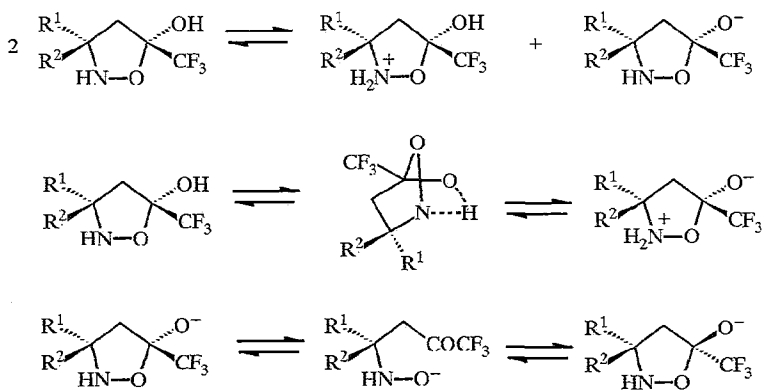


Рис. 4. Температурная зависимость спектров ЯМР ^{13}C (CD_3CN , 100 МГц) соединения IIIз

Таким образом, при достаточно низкой температуре скорость инверсии азота понижается настолько, что в спектрах ЯМР соединения IIIз наблюдаются сигналы четырех диастереомеров, которые имеют различную относительную конфигурацию двух атомов углерода и атома азота. Происходит «замораживание», в результате чего диастереомеры, различающиеся конфигурацией атома азота, существуют достаточно длительное время. Этот факт представляет значительный интерес, так как показывает возможность существования стереоизомеров с различной конфигурацией атома азота у соединений различных классов, не обязательно имеющих малый цикл или электроотрицательный заместитель [22, 23].



Характеристики синтезированных изоксазолидинов

Соединение	Брутто-формула	Найлено. % Вычислено, %			$T_{пл}$, °C	Выход, %
		С	Н	N		
Ша	$C_{10}H_{10}F_3NO_2$	<u>51,28</u>	<u>4,25</u>	<u>6,05</u>	114...115 (разл.)	81
		51,51	4,32	6,01		
Шб	$C_{12}H_{11}F_3N_2O_2$	<u>52,74</u>	<u>3,96</u>	*	193...194 (разл.)	87
		52,95	4,07			
Шв	$C_{18}H_{15}F_3N_2O_2$	<u>61,82</u>	<u>4,10</u>	*	205...210 (разл.)	93
		62,07	4,34			
Шг	$C_8H_9F_3N_2O_2$	<u>43,18</u>	<u>4,09</u>	<u>12,51</u>	134...135 (разл.)	72
		43,25	4,08	12,61		
Шд	$C_9H_{11}F_3N_2O_2$	<u>45,80</u>	<u>4,68</u>	<u>11,93</u>	111...112 (разл.)	84
		45,77	4,69	11,86		
Ше	$C_8H_8F_3NO_2S$	<u>40,18</u>	<u>3,21</u>	<u>5,90</u>	111...112 (разл.)	80
		40,17	3,37	5,86		
Шж	$C_8H_8F_3NO_3$	<u>42,87</u>	<u>3,51</u>	*	85...86 (разл.)	76
		43,06	3,61			
Шз	$C_{11}H_{12}F_3NO_2$	<u>53,26</u>	<u>4,92</u>	<u>5,69</u>	117...118 (разл.)	88
		53,44	4,89	5,67		
Ши	$C_7H_{10}F_3NO_2$	<u>42,47</u>	<u>5,16</u>	<u>7,16</u>	104...105 (разл.)	74
		42,11	5,11	7,10		
Шк	$C_{13}H_{18}F_3NO_2$	<u>56,39</u>	<u>6,50</u>	<u>4,88</u>	144...145 (разл.)	90
		56,31	6,54	5,05		

* Элементный анализ на содержание азота не выполнялся.

Мы оценили величину энергетического барьера инверсии азота в изоксазолидине Шз при температуре, когда сигналы для диастереомеров с разной конфигурацией атома азота сливаются (температура коалесценции около 0 °C (273K)). Приблизительные значения ΔG , рассчитанные на основе спектров ЯМР 1H и ^{13}C , 51 и 55 кДж/моль соответственно. С учетом погрешности определения температуры коалесценции можно предположить, что энергетический барьер инверсии азота в изоксазолидине Шз имеет порядок 50...60 кДж/моль, что почти в два раза меньше, чем в изоксазолидинах, описанных в работах [22, 23].

Методом переноса насыщения (метод SST) установлено, что подавление сигнала протона 3-Н одного из диастереомеров соединения Ша в спектрах ЯМР 1H приводит к изменению интенсивности сигнала протона 3-Н другого изомера, свидетельствующему о том, что диастереомеры с различной относительной конфигурацией атомов углерода C(3) и C(5) превращаются друг в друга, однако этот процесс происходит гораздо медленнее, чем инверсия азота, и не проявляется в спектрах ЯМР. Возможный механизм перехода одного диастереомера в другой — перенос протона на атом азота, который может быть как меж- так и внутримолекулярным. В результате образуется анион или цвиттер-ион, обратимое раскрытие которого может приводить к переходу одного диастереомера в другой.

В литературе описан пример кольчато-цепной изомерии для циклических полуацеталей, имеющих фрагмент $-OC(OH)CF_3$ [24, 25]. В нашем случае сигналы ациклической формы (наиболее характерным из которых являлся бы сигнал карбонильной группы $COCF_3$ в спектре ЯМР ^{13}C — квадруплет в области 180...190 м. д.) не наблюдались. Тем не менее возможный механизм превращения диастереомеров должен включать

Спектры изоксазолидинов III

Соединение	ИК спектр (ν , см^{-1})	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.			Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.		
		1-й диастереомер	2-й диастереомер	общие сигналы	1-й диастереомер	2-й диастереомер	общие сигналы
1	2	3	4	5	6	7	8
Ща	2700...3200 (OH); 3220 (NH)	5,03 (1H, т, $^3J = 7,4$ Гц, 3-Н); 3,06 (1H, д. д, $^2J = 13,1$ Гц, $^3J = 7,0$ Гц, 4-Н); 2,87 (1H, д. д, $^2J = 13,4$, $^3J = 7,7$ Гц, 4-Н)	4,83 (1H, т, $^3J = 8,1$ Гц, 3-Н); 3,32 (1H, д. д, $^2J = 13,9$, $^3J = 8,0$ Гц, 4-Н); 2,72 (1H, д. д, $^2J = 13,9$, $^3J = 8,3$ Гц, 4-Н)	7,75...7,55 (5H, м, Ph); 6,84 (1H, уш. с, NH); 5,75 (1H, уш. с, OH)	128,81 (2C Ph); 128,31 (C Ph); 127,49 (2C Ph); 123,42 (к, CF ₃ , $^1J_{\text{C-F}} = 283$ Гц); 63,30 (уш. с, C(3))	128,62 (2C Ph); 127,82 (C Ph); 126,79 (2C Ph); 123,58 (к, CF ₃ , $^1J_{\text{C-F}} = 283$ Гц); 62,10 (уш. с, C(3))	104,20 (к, C(5), $^2J_{\text{C-F}} = 31,5$ Гц); 45,19 (C(4))
Щб	2700...3200 (OH); 3230 (NH); 3350 (NH индол.)	7,75 (1H, д, $^3J = 7,9$ Гц); 7,44 (1H, д, $^3J = 8,0$ Гц, 4-Н или 7-Н индол.); 7,33 (1H, д, $J = 2,4$ Гц, 2-Н индол.); 4,81 (1H, уш. с, 3-Н); 3,08 (1H, д. д, $^2J = 13,8$, $^3J = 7,7$ Гц, 4-Н); 2,63 (1H, д. д, $^2J = 13,8$, $^3J = 9,9$ Гц, 4-Н)	7,68 (1H, д, $^3J = 7,8$ Гц); 7,45 (1H, д, $^3J = 8,1$ Гц, 4-Н или 7-Н индол.); 7,23 (1H, с, 2-Н индол.); 5,02 (1H, уш. с, 3-Н); 2,84...2,72 (2H, м, 4-Н)	6,41 (1H, уш. с, NH индол.); 7,22...7,16 (1H, м); 7,11...7,07 (1H, м, 5-Н или 6-Н индол.); 6,39 и 6,21 (1H, уш. с, (OH, NH)	138,61 (C четв. индол.); 119,91; 112,91; 59,71 (C(3)); 45,40 (C(4))	138,49 (C четв. индол.); 119,79; 112,80; 57,79 (уш. с, C(3)); 44,52 (уш. с, C(4))	127,91 (C четв. индол.); 124,30 (уш. с); 124,81; 123,29 (C индол.); 123,00 (к, CF ₃ , $^1J_{\text{C-F}} = 281$ Гц); 120,69 (C индол.); 104,53 (к, C(5), $^2J_{\text{C-F}} = 31,4$ Гц)

IIIв	2700...3200 (OH); 3180 (NH); 3390 (NH пиррол.)	4,75 (1H, т, $^3J = 7,1$ Гц, 3-Н); 3,00 (1H, д. д., $^2J = 13,6$ Гц, $^3J = 7,6$ Гц, 4-Н); 2,51 (1H, уш. с, 4-Н)	4,57 (1H, уш. с, 3-Н); 2,67 (2H, уш. с, 4-Н)	9,40 (1H, уш. с, NH пиррол.); 6,76 (1H, д. д., $^3J = 4,1$ Гц, $J = 2,6$ Гц, СН пиррол.); 6,28 (1H, уш. с, NH или OH); 6,20 (1H, с, СН пиррол.); 6,13...6,07 (1H, м, СН пиррол.); 5,65 (1H, уш. с, NH или OH)	122,94 (CF ₃ , к, $^1J_{C-F} = 283$ Гц); 104,15 (C ₍₅₎ , к $^2J_{C-F} = 31,2$ Гц); 58,43 (C ₍₃₎ , уш. с); 43,98 (C ₍₄₎)	123,55 (CF ₃ , к, $^1J_{C-F} = 283$ Гц); 104,60 (C ₍₅₎ , к $^2J_{C-F} = 31,2$ Гц); 56,80 (C ₍₃₎ , уш. с); 43,06 (C ₍₄₎ , уш. с)	118,80; 108,01; 106,59 (С пиррол.)
IIIг	2700...3200 (OH); 3240 (NH)	4,53 (1H, уш. с, 3-Н); 3,63 (3H, с, СН ₃); 3,00 (1H, д. д, 4-Н, $^2J = 13,9$, $^3J = 7,4$ Гц); 2,54 (1H, т, $J = 12,4$ Гц, 4-Н)	4,74 (1H, уш. с, 3-Н); 3,63 (3H, с, СН ₃); 2,71...2,63 (2H, 2 уш. с, 4-Н)	6,68 (1H, т, $J = 2,0$ Гц, пиррол.); 6,21 (1H, д. д, $^3J = 3,5$, $J = 1,5$ Гц, СН пиррол.); 6,15 (1H, уш. с, NH или OH); 6,03 (1H, т, $J = 3,2$ Гц, СН пиррол.); 5,88 (1H, уш. с, NH или OH)	57,19 (C ₍₃₎); 42,40 (C ₍₄₎)	55,51 (C ₍₃₎ , уш. с); 43,59 (C ₍₄₎)	122,75 (CF ₃ , к, $^1J_{C-F} = 283$ Гц); 124,01; 107,10; 106,88; 106,71 (С пиррол.); 103,95 (C ₍₅₎ , к, $^2J_{C-F} = 31,5$ Гц); 33,33 (СН ₃)
IIIд*	2700...3200 (OH); 3220 (NH); 3340 (NH индол.)	5,05 (1H, т, $^3J = 9,0$ Гц, 3-Н); 3,18 (1H, д. д, $^2J = 13,8$, $^3J = 9,1$ Гц, 4-Н); 3,04 (1H, д. д, $^2J = 13,8$, $^3J = 9,1$ Гц, 4-Н)	5,36 (1H, уш. с, 3-Н); 3,48 (1H, уш. с, 4-Н); 2,69 (1H, уш. с, 4-Н)	8,27 (1H, д, $^3J = 7,0$ Гц, СН индол.); 7,82...7,77 (2H, м, аром.); 7,70...7,57 (4H, м, аром.); 7,38...7,27 (2H, м, аром.)	60,12 (C ₍₃₎); 44,28 (C ₍₄₎)	59,15 (уш. с, C ₍₃₎); 43,84 (уш. с, C ₍₄₎)	138,44; 133,82 (С четв. аром.); 130,38 (С аром.); 130,22 (2С Ph); 130,15 (2С Ph); 129,69 (С аром.); 127,40 (С четв. аром.); 124,45 (CF ₃ , к, $^1J_{C-F} = 282$ Гц); 123,44 (С аром.); 123,39 (С четв. аром.); 121,02 (С аром.); 120,22 (С четв. аром.); 113,16 (С аром.); 104,80 (C ₍₅₎ , к, $^2J_{C-F} = 31,4$ Гц)

1	2	3	4	5	6	7	8
Ше	2700...3200 (OH); 3230 (NH)	7,40 и 7,15 (2H, уш. с, СН тиофен.); 7,05 (1H, т, $J = 4,2$ Гц, СН тиофен.); 4,99 (1H, уш. с, 3-Н); 2,82 и 2,76 (2H, 2 уш. с, 4-Н)	7,34 (1H, уш. с, СН тиофен.); 7,01 (2H, уш. с, СН тиофен.); 4,79 (1H, уш. с, 3-Н); 3,12 и 2,54 (2H, уш. с, 4-Н)	6,43 и 5,58 (2H, уш. с, OH, NH)	58,39 (C(3)); 45,60 (C(4))	59,82 (уш. с, C(3)); 46,15 (уш. с, C(4))	127,20; 126,99; 126,75; 126,01 (уш. с, С тиофен.); 122,82 (CF ₃ , к, $^1J_{C-F} = 282$ Гц); 104,21 (C(5), к, $^2J_{C-F} = 31,4$ Гц)
Шж	2700...3300 (OH); 3200 (NH)	7,52 (1H, уш. с, фуран.); 4,79 (1H, уш. с, 3-Н); 2,80 и 2,68 (2H, уш. с, 4-Н)	7,48 (1H, уш. с, фуран.); 4,61 (1H, уш. с, 3-Н); 2,97 и 2,58 (2H, уш. с, 4-Н)	6,60...6,35 (3H, м, 2H фуран., NH или OH); 5,52 (1H, с, NH или OH)	56,42 (C(3)); 42,21 (C(4))	58,28 (уш. с, C(3)); 42,80 (уш. с, C(4))	143,25 (уш. с, С фуран.); 124,23 (CF ₃ , к, $^1J_{C-F} = 283$ Гц); 110,60; 110,49; 109,21 (уш. с С фуран.); 104,02 (к, $^2J_{C-F} = 32,5$ Гц, C(5))
Шз	2700...3300 (OH); 3220 (NH)	3,00 (1H, уш. с, 4-Н); 2,56 (1H, д, $^2J = 12,7$ Гц, 4-Н); 1,47 (3H, с, CH ₃)	2,77 (2H, уш. с, 4-Н); 1,54 (3H, с, CH ₃)	7,55...7,20 (5H, м, Ph); 6,66 и 5,77 (1H, уш. с, OH, NH)	129,19 (2C Ph); 127,76 (C Ph); 126,38 (2C Ph); 106,43 (C(5), к, $^2J_{C-F} = 31,8$ Гц); 68,33 (C(3)); 51,45 (C(4)); 27,3 (уш. с, CH ₃)	129,49 (2C Ph); 128,22 (C Ph); 126,66 (2C Ph); 106,33 (C(5), к, $^2J_{C-F} = 32,1$ Гц); 68,35 (уш. с, C(3)); 53,90 (уш. с, C(4)); 29,2 (уш. с, CH ₃)	123,75 (CF ₃ , к, $^1J_{C-F} = 283$ Гц)
Ши	2700...3300 (OH); 3220 (NH)	6,46 (1H, уш. с); 5,29 (1H, уш. с) (OH, NH); 2,75...1,75 (8H, м, 24-Н, 3CH ₂ циклобут.)					
Шк	2700...3300 (OH); 3240 (NH)	5,57 (1H, уш. с); 5,08 (1H, уш. с) (OH, NH); 2,50 (1H, д, $^3J = 14,2$ Гц, 4-Н); 2,24 (1H, уш. с, адамант.); 2,19 (1H, д, $^3J = 14,2$ Гц, 4-Н); 2,01...1,68 (13H, м, адамант.)					

* Спектры 1H и ^{13}C сняты в CD₃OD.

образование такой формы, но ее концентрация, по-видимому, слишком мала для регистрации методом спектроскопии ЯМР.

Отметим, что природа заместителя не оказывает существенного влияния на соотношение между двумя диастереомерами изоксазолидинов IIIa—з с различной относительной конфигурацией атомов углерода C(3) и C(5). По-видимому, разница в энергии между диастереомерами в данном случае оказывается меньшей, чем в трифторметилсодержащих карбо- и гетероциклах с шестичленным циклом, в случае которых наблюдается преимущественное образование одного из изомеров [26].

Таким образом, взаимодействие трифторметилсодержащих α,β -енонов, не имеющих группы, способной к замещению, с гидроксиламином в основной среде приводит к изоксазолидинам. Полученные соединения в растворе при комнатной температуре существуют в виде смеси диастереомеров (~1 : 1), между которыми имеется равновесие. Энергетический барьер инверсии азота в трифторметилсодержащих изоксазолидинах является достаточно высоким (порядка 50...60 кДж/моль), и при комнатной температуре наблюдается уширение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах Varian VXR-400, Bruker AMX 400 (рабочая частота на ядрах ^{13}C 100 МГц) в CD_3CN , CD_3OD , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. ТСХ анализ проводили на пластинках Silufol UV-254, проявление в подкисленном растворе KMnO_4 и парааминодиа. Трифторметилсодержащие еноны были получены по литературным методикам [27—30].

Оксим (E)-1,1,1-трифтор-4-фенил-3-бутен-2-она (II). Выход 94%. $T_{\text{пл}}$ 152...153 °С. ИК спектр: 1630 (C=N); 2900...3400 cm^{-1} (ОН). Спектр ЯМР ^1H (CD_3COCD_3): 7,23 (1H, д, к, H-3, $^3\text{D}_J = 17,2$, $^4J_{\text{C-F}} = 1,2$ Гц); 7,39...7,29 (4H, м, 3H Ph и 4-H); 7,63...7,57 м. д. (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3COCD_3): 111,02 (C(3)); 121,95 (CF₃, к, $^1J_{\text{C-F}} = 274$ Гц); 128,01 (2C Ph); 129,50 (2C Ph); 130,29 (C Ph); 136,31 (C четв. Ph); 138,60 (C(4)); 145,14 м. д. (C(2), к, $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Гц). Найдено, %: C 55,97; H 3,68. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}$. Вычислено, %: C 55,82; H 3,75.

Синтез изоксазолидинов. Смесь гидрохлорида гидроксиламина (15 ммоль) и этилата натрия (20 ммоль) в этаноле (25 мл) кипятят 20 мин, после охлаждения до комнатной температуры добавляют соответствующий трифторметилсодержащий енон (10 ммоль). Смесь выдерживают при комнатной температуре 10 ч, после чего выливают в насыщенный раствор NH_4Cl (30 мл). Продукты реакции экстрагируют CH_2Cl_2 (5 × 20 мл), объединенные экстракты сушат безводным Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Изоксазолидины кристаллизуют при добавлении к остатку гексана (20...30 мл).

Выходы, данные элементного анализа и температуры плавления соединений III приведены в табл. 2, спектры ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C — в табл. 3.

Работа выполнялась при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 97-03-32959а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Elliot R. L., Kopecka H., Lin N.-H., He Y., Garvey D. S.* // *Synthesis*. — 1995. — N 7. — P. 772.
2. *Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрупач В. А.* // *ХГС*. — 1981. — № 9. — С. 1155.
3. *Лахвич Ф. А., Королева Е. В., Ахрем А. А.* // *ХГС*. — 1989. — № 4. — С. 435.
4. *Соединения фтора. Синтез и применение / Под ред. Н. Исикава.* — М.: Мир, 1990. — 405 с.
5. *Ягупольский Л. М.* *Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями.* — Киев: Наукова думка, 1988. — 320 с.
6. *Пашкевич К. И., Салютин В. И., Постовский И. Я.* // *Успехи химии*. — 1981. — Т. 50. — С. 325.
7. *Colla A., Martins M. A. P., Clar G., Krimmer S., Fisher P.* // *Synthesis*. — 1991. — N 6. — P. 483.
8. *Герус И. И., Горбунова М. Г., Вдовенко С. И., Ягупольский Ю. Л., Кухарь В. П.* // *ЖОрХ*. — 1990. — Т. 26. — С. 1877.
9. *Martins M. A. P., Flores A. F. C., Freitag R., Zanatta N.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1995. — Vol. 32. — P. 731.

10. Кузнецова О. А., Филякова В. И., Пашкевич К. И. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1996. — № 5. — С. 1306.
11. Linderman R. J., Kirolos K. S. // *Tetrah. Lett.* — 1989. — Vol. 30. — P. 2049.
12. Tanaka K., Masuda H., Mitsuhashi K. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 1984. — Vol. 57. — P. 2184.
13. Middleton W. J. // *J. Org. Chem.* — 1984. — Vol. 49. — P. 919.
14. Дельцова Д. П., Ананян Э. С., Гамбарян Н. П. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1971. — № 3. — С. 362.
15. Tsuge H., Okano T., Eguchi S., Kimoto H. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1997. — N 10. — P. 1581.
16. Chau T. M., Beaute C., Cornuel S., Thoai N. // *Tetrah. Lett.* — 1971. — N 45. — P. 4313.
17. Kashima C., Yoshiwara N., Shirai S., Omote Y. // *Chem. Lett.* — 1982. — N 5. — P. 1455.
18. Purkayastha M. L., Bhat L., Ila H., Junjappa H. // *Synthesis.* — 1995. — N 6. — P. 631.
19. Shatim Akhtar M., Seth M., Bhaduri A. P. // *Indian J. Chem. Sect. B.* — 1987. — Vol. 26B. — P. 71.
20. Kashima C., Shirai S., Yoshiwara N., Omote Y. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1980. — N 17. — P. 826.
21. Ненайденко В. Г., Санин А. В., Баленкова Е. С. // *ЖОрХ.* — 1995. — Т. 31. — С. 786.
22. Костяновский Р. Г., Рудченко В. Ф. // *ДАН.* — 1982. — Т. 263. — С. 897.
23. Kostyanovsky R. G., Rudchenko V. F., D'yachenko O. A., Chervin I. I., Zolotoi A. B., Atovtun L. O. // *Tetrahedron.* — 1979. — Vol. 35. — P. 213.
24. Сосновских В. Я., Мельников М. Ю., Куценко В. А. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1997. — № 8. — С. 1553.
25. Сосновских В. Я., Мельников М. Ю., Куценко В. А. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1996. — № 7. — С. 1866.
26. Ненайденко В. Г., Санин А. В., Кузьмин В. С., Баленкова Е. С. // *ЖОрХ.* — 1996. — Т. 32. — С. 1579.
27. Ненайденко В. Г., Баленкова Е. С. // *ЖОрХ.* — 1992. — Т. 28. — С. 600.
28. Nenajdenko V. G., Gridnev I. D., Balenkova E. S. // *Tetrahedron.* — 1994. — Vol. 50. — P. 11023.
29. Gorbunova M. G., Gerus I. I., Kukhar V. P. // *J. Fluor. Chem.* — 1993. — Vol. 65. — P. 25.
30. Sanin A. V., Nenajdenko V. G., Smolko K. I., Denisenko D. I., Balenkova E. S. // *Synthesis.* — 1998. — N 6 — P. 842.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Москва 119899, Россия
e-mail: sanin@elorgl.chem.msu.ru

Поступило в редакцию 13.02.98

Институт элементоорганических
соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,
Москва 117907