

**М. Ю. Каткевич, Э. Х. Корчагова, Т. Иванова,
В. А. Славинская, Э. Лукевиц**

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГИДРОКСИЛАМИНА
С ЭФИРАМИ 2-ОКСОБУТЕНОВЫХ КИСЛОТ.
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
1-ГИДРОКСИ-3-ГИДРОКСИМИНО-2-ПИРРОЛИДИНОВ**

Синтезированы новые 1-гидрокси-3-гидроксимино-2-пирролидиноны взаимодействием NH_2OH и $\text{NH}_2\text{O}^i\text{Pr}$ с метиловыми эфирами производных 2-оксо-4-бутеновой кислоты. Выделены и идентифицированы некоторые промежуточные соединения, обсужден механизм реакции.

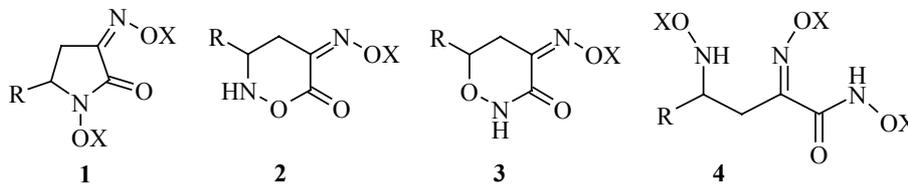
Ключевые слова: гидроксилламин, 1-гидрокси-3-гидроксимино-2-пирролидинон, циклические гидроксамовые кислоты, эфиры 2-оксо-4-бутеновых кислот.

Гидроксамовые кислоты проявляют широкий спектр биологической активности, например: антибактериальную [1, 2], противораковую [3–5], противотуберкулезную, фунгицидную [6], и являются ингибиторами металлоферментов [7, 8]. Уникальная активность гидроксамовых кислот обусловлена их хелатообразующими свойствами [6, 9, 10] и способностью генерировать NO в клетках [11].

Для получения гидроксамовых кислот предложены различные методы [12–15]. Один из известных способов их получения – ацилирование гидроксилламина сложными эфирами кислот [16]. При взаимодействии гидроксилламина с эфирами насыщенных β -кетокислот образуются изоксазолин-5-он (оксим соответствующего эфира был обнаружен спектроскопически в реакционной смеси как промежуточное соединение) и/или изоксазолин-3-он [17]. Промежуточные соединения для последнего – 5-окси-изоксазолидин-3-он и линейная гидроксамовая кислота – находятся в равновесии, однако последовательность их образования не выяснена. Ненасыщенные δ -кетозэфиры взаимодействуют с гидроксилламином с образованием оксимов, которые в зависимости от наличия заместителя превращаются в оксазолины или 1-гидрокси-2-пиридоны [18]. Показано, что в реакциях с α,β -ненасыщенными эфирами первой стадией является присоединение по двойной связи типа Михаэля, а не ацилирование гидроксилламина эфирной группой [19].

Реакция гидроксилламина с эфирами 2-оксо-4-бутеновых кислот до сих пор не изучена. Последние являются ценными исходными для синтеза биологически активных соединений. Продолжая исследования по использованию указанных эфиров в качестве синтонов [20], мы изучили взаимодействие их с гидроксилламином.

Эфир 2-оксо-4-бутеновой кислоты имеет 3 центра для нуклеофильной атаки. Использование в исследуемой реакции избытка гидроксилamina, взаимодействующего со всеми функциональными группами эфира, теоретически предполагает образование 1-гидрокси-3-гидроксиамино-2-пирролидинона **1**, двух изомеров оксаинона **2** и **3**, линейной гидроксамовой кислоты **4** (X = H).

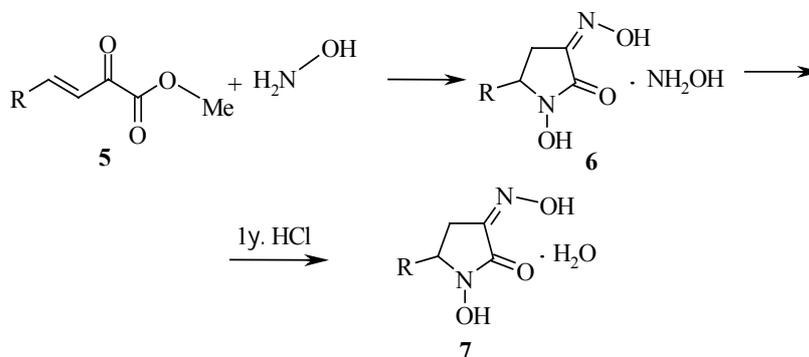


Взаимодействие NH_2OH с эфиром 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты (**5b**) изучали при $\sim 20^\circ\text{C}$ и pH 8. В спектре ЯМР ^1H (DMCO-d_6) выделенного вещества наблюдались 3 двойных дублетных сигнала: 5.12 (1H, д. д., $J = 8.2, 3.8$ Гц), 3.35 (1H, д. д., $J = 18.6, 8.2$ Гц), 2.66 м. д. (1H, д. д., $J = 18.6, 3.8$ Гц), которые могли отвечать соединениям **1**, **2** или **4** (X = H), но по элементному составу (наличие трех фрагментов гидроксилamina) это вещество соответствует структуре **4**.

Дополнительным подтверждением структуры этого соединения является реакция **5b** с NH_2OVn , поскольку при взаимодействии с O-замещенным гидроксилaminом возможно образование только соединений **1** и **4**. Спектр ЯМР ^1H и элементный состав выделенного продукта реакции эфира **5b** с NH_2OVn при pH 7 и $\sim 20^\circ\text{C}$ показали наличие в молекуле только двух фрагментов NH_2OVn . Соединение идентифицировано как производное 5-тиенилпирролидинона-2 **1b** (X = Vn).

Для уточнения структуры соединения, полученного при взаимодействии исходного эфира с NH_2OH , его проалкилировали бензилбромидом. Выделенное соединение по всем аналитическим характеристикам идентично соединению **1b** (X = Vn). Это подтверждает, что в реакциях с NH_2OH однозначно образуются также производные 3-гидроксиаминопирролидинонов **1**. Было установлено, что из реакционной смеси кристаллизуется в виде соли гидроксилamina и 1-гидрокси-3-гидроксиамино-2-пирролидинона соединение **6** (схема 1). После подкисления 1 н. HCl до pH 2 были выделены моногидраты **7**. Характеристики синтезированных 3-гидроксиаминопирролидинонов **7a-f** представлены в табл. 1–3.

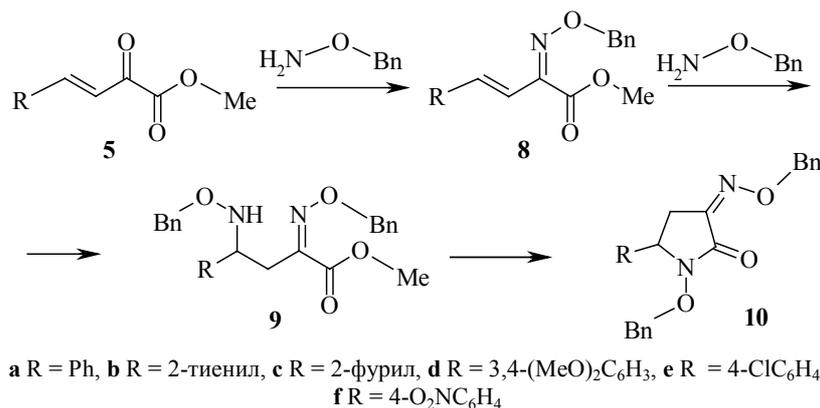
Схема 1



a R = Ph, **b** R = 2-тиенил, **c** R = 2-фурил, **d** R = 3,4-(MeO) $_2$ C $_6$ H $_3$, **e** R = 4-ClC $_6$ H $_4$,
f R = 4-O $_2$ NC $_6$ H $_4$

Выделенные и идентифицированные нами промежуточные соединения для некоторых производных (**5d** и **5f**) позволили определить последовательность реакций NH_2OBn с функциональными группами исходного эфира. Взаимодействие NH_2OBn с эфиром 2-оксобутовой кислоты происходит в 3 стадии (схема 2). Выявлено, что при pH 7–8 NH_2OBn реагирует вначале с α -кетогруппой с образованием оксима **8**. Затем следует присоединение второй молекулы NH_2OBn к двойной связи (соединение **9**). Последней стадией является 5-экзо-*trig*-циклизация с образованием производных 3-бензилоксиминопирролидинона **10**.

Схема 2



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход, %*
		C	H	N		
7a	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄	53.61	5.34	12.45	232 (разл.)	54
		53.57	5.39	12.49		
7b	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	41.74	4.15	12.11	245 (разл.)	66
		41.73	4.38	12.17		
7c	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₅	44.65	4.64	12.78	236 (разл.)	46
		44.86	4.71	13.08		
7d	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₆	50.54	5.61	9.60	116 (разл.)	98
		50.70	5.67	9.85		
7e	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₂ O ₄	46.67	4.13	10.60	235 (разл.)	63
		46.43	4.29	10.83		
7f	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₆	44.48	3.92	15.20	212 (разл.)	49
		44.62	4.12	15.61		
10a	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	74.42	5.76	7.23	122–123	87
		74.59	5.74	7.25		
10b	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	67.06	5.08	7.02	140–142	58
		67.33	5.14	7.14		
10c	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄	69.94	5.28	7.37	124–126	76
		70.20	5.36	7.44		
10d	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₅	69.92	5.81	6.22	115–117	44
		69.94	5.87	6.27		
10e	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₂ O ₃	68.43	4.93	6.58	111–112	31
		68.49	5.03	6.66		
10f	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₅	66.50	4.85	9.68	178–179	42
		66.81	4.91	9.74		

* Соединения **10d–f** получены нагреванием соответствующих соединений **9** при 60 °C в MeOH в течение 72 (**10d,f**) и 4 ч (**10e**).

Спектры ЯМР ^1H соединений **7a–f** и **10a–f**

Со- еди- нение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*			
	H-4 (1H, д. д)	H-5 (1H, д. д)	R	N–O Bn или N–OH
7a	2.44 ($J = 18.8$ и 3.7), 3.29 ($J = 18.8$ и 8.1)	4.83 ($J = 8.1$ и 3.7)	7.22–7.41 (5H, м)	12.00 (1H, с), 10.20 (1H, с)
7b	2.66 ($J = 18.7$ и 3.9), 3.35 ($J = 18.7$ и 8.1)	5.12 ($J = 8.1$ и 3.9)	7.01 (1H, д. д, $J = 5.0$ и 3.4); 7.13 (1H, д. д, $J = 3.4$ и 1.0), 7.53 (1H, д. д, $J = 5.0$ и 1.0)	12.10 (1H, с), 10.28 (1H, с)
7c	2.73 ($J = 18.8$ и 3.8), 3.18 ($J = 18.8$ и 8.2)	4.90 ($J = 8.2$ и 3.8)	6.43 (1H, д. д, $J = 3.6$ и 1.8), 6.50 (1H, д, $J = 3.6$), 7.65 (1H, д, $J = 1.8$)	12.04 (1H, с), 10.19 (1H, с)
7d	2.46 ($J = 18.8$ и 4.0), 3.26 ($J = 18.8$ и 7.9)	4.76 ($J = 7.9$ и 4.0)	3.74 (6H, с), 6.78 (1H, д, $J = 8.3$), 6.83 (1H), 6.93 (1H, д, $J = 8.3$)	11.97 (1H, с), 10.11 (1H, с)
7e	2.43 ($J = 19.0$ и 3.7), 3.27 ($J = 19.0$ и 8.0)	4.86 ($J = 8.0$ и 3.7)	7.43–7.47 (2H, м), 7.27–7.21 (2H, м)	12.03 (1H, с), 10.23 (1H, с)
7f	2.49 ($J = 18.7$ и 3.9), 3.37 ($J = 18.7$ и 8.3)	5.04 ($J = 8.3$ и 3.9)	8.23–8.28 (2H, м), 7.55–7.60 (2H, м)	12.01 (1H, с), 10.38 (1H, с)
10a	2.67 ($J = 18.9$ и 3.7), 3.36 ($J = 18.9$ и 8.0)	4.96 ($J = 8.0$ и 3.7)	7.18–7.42 (5H, м)	4.71 (1H, д, $J = 10.1$), 4.99 (1H, д, $J = 10.1$), 5.25 (2H, с), 7.18–7.42 (10H, м)
10b	2.82 ($J = 19.0$ и 4.0), 3.42 ($J = 19.0$ и 7.9)	5.29 ($J = 7.9$ и 4.0)	7.03 (1H, д. д, $J = 5.0$ и 3.5), 7.22 (1H, д, $J = 3.5$), 7.57 (1H, д, $J = 5.0$)	4.67 (1H, д, $J = 9.7$), 4.99 (1H, д, $J = 9.7$), 5.25 (2H, с), 7.25–7.40 (10H, м)
10c	2.87 ($J = 18.9$ и 3.9), 3.26 ($J = 18.9$ и 8.2)	5.08 ($J = 8.2$ и 3.9)	6.47 (1H, д. д, $J = 3.2$ и 1.8); 6.61 (1H, д, $J = 3.2$); 7.69 (1H, д, $J = 1.8$)	4.54 (1H, д, $J = 10.1$), 4.93 (1H, д, $J = 10.1$); 5.25 (2H, с); 7.26–7.49 (10H, м)
10d	2.70 ($J = 19.0$ и 4.1), 3.30 ($J = 19.0$ и 8.0)	4.87 ($J = 8.0$ и 4.1)	3.71 (3H, с); 3.73 (3H, с); 6.83 (1H, д. д, $J = 8.2$ и 1.7); 6.92 (1H, д, $J = 1.7$); 6.93 (1H, д, $J = 8.2$)	4.67 (1H, д, $J = 10.2$), 4.97 (1H, д, $J = 10.2$); 5.24 (2H, с); 7.17–7.38 (10H, м)
10e	2.64 ($J = 19.0$ и 3.8), 3.35 ($J = 19.0$ и 8.0)	4.98 ($J = 8.0$ и 3.8)	7.31–7.45 (4H, м)	4.74 (1H, д, $J = 10.3$), 4.98 (1H, д, $J = 10.3$); 5.24 (2H, с); 7.18–7.37 (10H, м)
10f	2.67 ($J = 19.1$ и 3.8), 3.41 ($J = 19.1$ и 8.3)	5.02 ($J = 8.3$ и 3.8)	7.55–7.63 (2H, м); 8.17–8.24 (2H, м);	4.82 (1H, д, $J = 10.3$), 5.02 (1H, д, $J = 10.3$); 5.25 (2H, с); 7.20–7.41 (10H, м)

* Соединения **7a–f** снимали в ДМСО- d_6 , соединения **10a–f** – в CDCl_3 .

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **7a–f** и **10a–f**

Со- еди- не- ние	Химические сдвиги, δ , м. д.					
	C ₍₂₎	C ₍₃₎	C ₍₄₎	C ₍₅₎	R	Bn
7a	148.4	159.1	30.4	59.5	126.4; 128.0; 128.7; 140.2	
7b	147.9	158.6	30.5	55.3	126.1; 126.4; 126.9; 143.1	
7c	148.1	158.6	26.5	53.2	109.3; 110.6; 143.4; 151.0	
7d	148.7	159.3	30.5	59.4	55.5; 55.6; 109.9; 111.8; 118.9; 132.3; 148.6; 149.0	
7e	148.2	159.2	30.2	58.9	128.5; 128.7; 132.6; 139.1	
7f	147.74	159.4	29.9	58.9	123.9; 127.9; 147.70; 147.3	
10a	149.1	158.2	30.7	57.7	126.9; 127.9; 128.7; 138.9	76.35; 76.43; 128.0; 128.26; 128.29; 128.4; 128.6; 129.1; 134.5; 137.1
10b	148.6	157.9	31.1	53.4	126.8; 127.2; 127.5; 141.8	76.5; 76.6; 128.0; 128.05; 128.4; 128.4; 128.7; 129.2; 134.4; 137.1
10c	148.7	157.8	27.1	51.2	110.2; 110.8; 143.7; 149.8	76.5; 76.6; 127.95; 128.0; 128.3; 128.3; 128.7; 129.1; 134.3; 137.0
10d	149.5	158.3	30.7	57.8	55.5; 55.5; 110.6; 111.7; 119.6; 130.9; 148.96; 149.0	76.5; 76.5; 127.9; 128.0; 128.2; 128.6; 129.1; 134.6; 137.1
10e	148.2	159.2	30.6	57.1	128.3; 128.7; 137.9; 132.9	76.4; 76.5; 127.9; 128.0; 128.3; 128.6; 128.9; 129.0; 134.5; 137.0
10f	148.5	158.6	30.5	57.1	123.8; 127.96; 146.5; 147.3;	76.4; 76.6; 127.95; 128.0; 128.2; 128.3; 128.7; 129.1; 134.4; 137.0

В зависимости от характера заместителя в исходном эфире значительно различаются скорости циклизации. В случае фенил- и тиенилпроизводных нам не удалось выделить промежуточные соединения **9a** и **9b**. Эфир **9c** после хроматографической очистки циклизуется как в метанольном растворе при 0 °С, так и без растворителя. В то же время циклизация производных с замещенной фенильной группой **9d–f** происходит только при длительном нагревании метанольного раствора при 60 °С. Условия реакции и характеристики некоторых выделенных промежуточных соединений **9c,d**, **8f**, **9f** представлены в экспериментальной части.

Таким образом, при взаимодействии сложных эфиров 2-оксо-4-бутеновых кислот с NH_2OH происходит образование производных 1-гидрокси-3-гидроксиминопирролидинонов. Выявлено, что реакция протекает путем последовательного взаимодействия NH_2OH с α -кетогруппой и двойной связью с последующим внутримолекулярным ацилированием азота фрагмента гидроксилamina сложноэфирной группой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Varian 200 Mercury (200 и 50 МГц соответственно) в CDCl_3 (производные NH_2O^n) и DMSO-d_6 (производные NH_2OH), внутренний стандарт ТМС. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Acros (0.035–0.07 мм), используя градиент элюента: петролейный эфир–этилацетат (10:1) – (2:1) (для соединений **5a–f** – **10a–f**). Продукты реакции **7a–f** выделяли кристаллизацией из воды при pH 2. Все синтезированные соединения **7a–f** дают характерную лиловую окраску с раствором FeCl_3 . Реакции контролировали с помощью ТСХ, используя пластинки Merck silica gel (F_{254}), системы петролейный эфир–этилацетат, 2:1 (для соединений **5–10**), и CHCl_3 – MeOH – AcOH , 85:10:5 (для соединений **7a–f**). Исходные метиловые эфиры 2-оксо-4-бутеновых кислот **5** получали алкилированием метилиодидом калиевых солей соответствующих кислот, полученных по методике [21] (MeI – 3 экв., 18-Crown-6 – 2 мол%, растворитель ДМФА, 22 °С, 3 ч). Растворы NH_2OH и NH_2O^n в метаноле приготовлены по стандартной методике [16].

Соль гидроксилamina 1-гидрокси-3-гидроксимино-2-оксо-5-(2-тиенил)пирролидина (6b). К раствору 3 г (15.3 ммоль) метилового эфира 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты (**5b**) в 10 мл MeOH при 0–5 °С прибавляют по каплям раствор 4.31 г (0.13 моль) NH_2OH в 50 мл MeOH (pH 8). Реакционную смесь перемешивают 1 сут при 20–22 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакууме. Получают 3.2 г (85 %) соединения **6b** в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 235 °С (разл). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.53 (1H, д, $J = 4.8$, α -Th); 7.13 (1H, д, $J = 3.0$, β -Th); 7.01 (1H, д, д, $J = 4.8, 3.0$, β -Th); 5.12 (1H, д, д, $J = 8.2, 3.8$, Th–CH); 3.35 (1H, д, д, $J = 18.6, 8.2$, CH_2); 2.66 (1H, д, д, $J = 18.6, 3.8$, CH_2). Найдено, %: С 39.05; Н 4.44; N 16.92; S 12.90. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 39.18; Н 4.52; N 17.13; S 13.07.

Моногидрат 1-гидрокси-3-гидроксимино-2-оксо-5-фенилпирролидина (7a) (типичная методика А). К 1.1 мл (1.5 моль/л) раствора 0.32 г (1.68 ммоль) метилового эфира 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты (**5a**) в метаноле при 0–5 °С прибавляют по каплям раствор 0.189 г (5.71 ммоль) NH_2OH в 1 мл метанола (pH 8). Реакционную смесь перемешивают 1 сут при 20–22 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, к нему добавляют 30 мл воды, подкисляют 1 н. HCl до pH 2, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0.205 г (54%) соединения **7a** в виде бесцветных кристаллов.

Моногидрат 1-гидрокси-3-гидроксимино-2-оксо-5-(2-тиенил)пирролидина (7b) получают по общей методике А из 0.192 г (0.98 ммоль) соединения **5b** в 0.64 мл метанола и 0.27 г (8.1 ммоль) NH_2OH в 3.4 мл метанола (pH 8) с выходом 0.15 г (66%) в виде бесцветных кристаллов.

Моногидрат 1-гидрокси-3-гидроксимино-2-оксо-5-(2-фурил)пирролидина (7c) получают по общей методике А из 0.22 г (1.22 ммоль) соединения **5c** в 0.8 мл метанола и 0.13 г (4 ммоль) NH_2OH в 1.7 мл метанола (pH 8) с выходом 0.12 г (46%) в виде бесцветных кристаллов.

Моногидрат 1-гидрокси-3-гидроксимино-5-(3,4-диметоксифенил)-2-оксопирролидина (7d) получают по общей методике А из 0.18 г (0.72 ммоль) соединения **5d** в 0.8 мл метанола и 0.071 г (2.158 ммоль) NH_2OH в 1.7 мл метанола (pH 7) с выходом 0.20 г (98 %) в виде бесцветных кристаллов.

Моногидрат 1-гидрокси-3-гидроксимино-2-оксо-5-(4-хлорфенил)пирролидина (7e) получают по общей методике А из 0.18 г (0.80 ммоль) соединения **5e** в 0.8 мл метанола и 0.093 г (2.804 ммоль) NH_2OH в 1.7 мл метанола (pH 7) с выходом 0.13 г (63%) в виде бесцветных кристаллов.

Моногидрат 1-гидрокси-3-гидроксимино-5-(4-нитрофенил)-2-оксопирролидина (7f) получают по общей методике А из 0.19 г (0.807 ммоль) соединения **5f** в 0.8 мл метанола и 0.093 г (2.827 ммоль) NH_2OH в 1.7 мл метанола (рН 7) с выходом 0.108 г (49%) в виде бесцветных кристаллов.

1-Бензилокси-3-бензилоксимино-2-оксо-5-фенилпирролидин (10a) (типичная методика Б). К 1.5 моль/л раствору метилового эфира 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты (**5a**) (0.49 г (2.58 ммоль) в 1.7 мл MeOH) при 0–5 °С прибавляют по каплям ~24% раствор $\text{NH}_2\text{Ovп}$ (0.97 г (7.87 ммоль) в 4 мл MeOH , рН 7). Реакционную смесь перемешивают 1 сут при 20–22 °С. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этилацетат–петролейный эфир. Получают 0.87 г (87%) соединения **10a** в виде бесцветных кристаллов.

1-Бензилокси-3-бензилоксимино-2-оксо-5-(2-тиенил)пирролидин (10b) получают по общей методике Б из 0.57 г (2.9 ммоль) соединения **5b** в 1.9 мл метанола и 1.07 г (8.7 ммоль) $\text{NH}_2\text{Ovп}$ в 4.5 мл метанола (рН 7) с выходом 0.66 г (58%) в виде бесцветных кристаллов.

1-Бензилокси-3-бензилоксимино-2-оксо-5-(2-фурил)пирролидин (10c). Б. Перемешивают 0.49 г (2.72 ммоль) соединения **5c** в 1.6 мл метанола и 1.90 г (15.45 ммоль) $\text{NH}_2\text{Ovп}$ в 7.8 мл метанола (рН 7) в течение 1 сут. Метанол упаривают, полученную смесь хроматографируют. Получают смесь 0.35 г (34%) бесцветных кристаллов соединения **10c**, R_f 0.38 (Merck silica gel, F_{254} , петролейный эфир–этилацетат, 2:1), и 0.42 г (38%) соединения **9c**, R_f 0.62. Бесцветное масло, которое в течение нескольких часов при 22 °С кристаллизуется в соединение **10c** (общий выход 72%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц), соединения **9c**: 7.36–7.19 (1H, м, Ph, Fur); 6.26 (1H, д, д, $J = 3.2$ и 1.9, β -Fur); 6.18 (1H, д, $J = 3.2$, α -Fur); 5.9–5.4 (1H, ш. с, NH); 5.26 (2H, с, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$); 4.55 (2H, д, $J = 1.6$, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$); 4.53–4.40 (1H, м, Fur–CH); 3.77 (3H, с, $\text{O}-\text{CH}_3$); 3.17 (1H, д, д, $J = 13.2$ и 8.0, CH_2); 3.02 (1H, д, д, $J = 13.2$ и 6.9, CH_2).

1-Бензилокси-3-бензилоксимино-2-оксо-5-(3,4-диметоксифенил)пирролидин (10d) (общая методика Б). Смесь 0.18 г (0.719 ммоль) соединения **5d** в 0.8 мл метанола и 0.217 г (1.758 ммоль) $\text{NH}_2\text{Ovп}$ в 1.8 мл метанола (рН 7) перемешивают 1 сут, метанол упаривают, полученную смесь хроматографируют. Выделяют 0.094 г (28%) соединения **10d**, R_f 0.43 (Merck silica gel, F_{254} , петролейный эфир–этилацетат, 2:1), в виде светлых кристаллов, и 0.17 г (67 %) соединения **9d**, R_f 0.56, в виде бесцветного масла, которое после нагревания в течение 3 сут в метаноле при 60 °С частично превращается в соединение **10d** (общий выход **10d** 44%). Для соединения **9d** хромато-масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 355 [M] $^+$ (6), 296 [$\text{M}-\text{COOCH}_3$] $^+$ (2), 248 [$\text{M}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$] $^+$ (11), 234 [$\text{M}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}$] $^+$ (6), 188 [$\text{M}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5-\text{COOCH}_3-\text{H}$] $^+$ (14), 165 [$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}=\text{CH}+2\text{H}$] $^+$ (2), 151 [$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}+\text{H}$] $^+$ (9), 91 [$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$] $^+$ (100), 77 [C_6H_5] $^+$ (14), 59 (15).

1-Бензилокси-3-бензилоксимино-2-оксо-5-(4-хлорфенил)пирролидин (10e). Б. Смесь 0.178 г (0.792 ммоль) соединения **5e** в 1 мл метанола и 0.244 г (2.226 ммоль) $\text{NH}_2\text{Ovп}$ в 1.8 мл метанола (рН 8) перемешивают 1 сут, метанол упаривают, полученный остаток хроматографируют. Получают смесь соединений **9e** и **10e**, которые не удалось разделить. После нагревания смеси в течение 4 ч при 60 °С получают 0.104 г (31%) кристаллического соединения **10e**, R_f 0.37 (Merck silica gel, F_{254} , петролейный эфир – этилацетат, 2:1).

1-Бензилокси-3-бензилоксимино-5-(4-нитрофенил)-2-оксопирролидин (10f). Б. Смесь 0.19 г (0.808 ммоль) соединения **5f** в 1 мл метанола и 0.219 г (1.777 ммоль) $\text{NH}_2\text{Ovп}$ в 1.8 мл метанола (рН 7) перемешивают 1 сут, метанол упаривают, образующийся остаток хроматографируют. Получают 0.018 г (12%) соединения **8f**, R_f 0.5 (Merck silica gel, F_{254} , петролейный эфир – этилацетат, 2:1), 0.16 г (43%) соединения **9f**, R_f 0.43, и 0.034 г (9.8 %) соединения **10f**, R_f 0.23 (все в виде кристаллов кремового цвета). При нагревании метанольного раствора соединения **9f** в течение 72 ч при 60 °С соединение частично циклизуется в **10f**. Общий выход соединения **10f** 42%.

Соединение **8f**, т. пл. 118–120 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.24–8.16 (2H, м, Ph– NO_2); 7.72 (1H, д, $J = 16.8$, =CH); 7.67–7.58 (2H, м, Ph– NO_2); 7.44–7.38 (5H, м, C_6H_5); 7.34 (1H, д, $J = 16.8$, CH=); 5.40 (2H, с, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$); 3.93 (3H, с, $\text{O}-\text{CH}_3$). Найдено, %: С 63.46; Н 4.65; N 8.00. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_2$. Вычислено, %: С 63.53; Н 4.74; N 8.23.

Соединение **9f**, т. пл. 148–150 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.09–8.04 (2H, м, Ph– NO_2); 7.42–7.15 (12H, м, Ph, Ph– NO_2); 5.7 (1H, ш.с, NH); 5.21 (2H, с, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$); 4.53 (2H, д, $J = 2.8$, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$); 4.50–4.29 (1H, м, $\text{O}_2\text{N}-\text{Ph}-\text{CH}$); 3.78 (3H, с, $\text{O}-\text{CH}_3$); 3.03–2.82 (2H, м, CH_2).

Алкилирование соединения 6b. К раствору 0.245 г (1.0 ммоль) соединения **6b** в 11 мл ДМФА добавляют 0.855 г (0.59 мл, 5.0 ммоль) бензилбромида и 0.76 г (5.5 ммоль) K₂CO₃, нагревают 6 ч при 80 °С. Смесь фильтруют, растворитель отгоняют в вакууме. Продукт реакции выделяют хроматографически в системе петролейный эфир–этилацетат, 3:1. Спектр ЯМР ¹H, элементный анализ, т. пл. полученного соединения идентичны таковым для соединения **10b**, выход 0.19 г (50 %) в виде бесцветных кристаллов.

Работа финансировалась Латвийским советом по науке, грант № 01.0176.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. M. Paune, *CRC Crit. Rev. Microbiol.*, **16**, 81 (1988).
2. K. Tanaka, K. Matsuo, A. Nakanishi, Y. Kataoka, K. Takase, S. Otsuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2323 (1988).
3. R. Breslow, S. Belvedere, L. Gershell, *Helv. Chim. Acta*, **83**, 1685 (2000).
4. Y. Tamura, F. Watanabe, T. Nakatani, K. Yasui, M. Fuji, T. Komurasaki, H. Tsuzuki, R. Maekawa, T. Yoshioka, K. Kawada, K. Sugita, M. Ohtani, *J. Med. Chem.*, **41**, 640 (1998).
5. D.-K. Kim, J. Y. Lee, J.-S. Kim, J.-H. Ryu, J.-Y. Choi, J. W. Lee, G.-J. Im, T.-K. Kim, I. W. Seo, H.-J. Park, J. Yoo, J. H. Park, T.-Y. Kim, Y.-J. Bang, *J. Med. Chem.*, **46**, 5745 (2003).
6. M. J. Miller, *Chem. Rev.*, **89**, 1563 (1989).
7. E. W. Petrillo, M. A. Ondetti, *Med. Res. Rev.*, **2**, 1 (1982).
8. J. C. Powers, J. W. Harper, in *Protease Inhibitors*, A. J. Barret, G. Salvesan (Eds.), Elsevier, New York, 1986, 219.
9. J. B. Neilands, *Science*, **156**, 3781 (1967).
10. B. Kurzak, H. Kozlowski, E. Farkas, *Coord. Chem. Rev.*, **114**, 169 (1992).
11. C. J. Marmion, T. Murphy, J. R. Docherty, K. B. Nolan, *Chem. Commun.*, 1153 (2000).
12. A. Thomas, S. Rajappa, *Tetrahedron*, **51**, 10571 (1995).
13. P. Chittari, V. R. Jahav, K. N. Ganesh, S. Rajappa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1319 (1998).
14. A. S. Reddy, M. S. Kumar, G. R. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6285 (2000).
15. L. De Luca, G. Giacomelli, M. Taddei, *J. Org. Chem.*, **66**, 2534 (2001).
16. Г. И. Жунгиету, А. И. Артеменко, *Гидроксамовые кислоты и их производные*, Штиинца, Кишинев, 1986.
17. A. R. Katritzky, P. Barczynski, D. L. Ostercamp, T. I. Yousaf, *J. Org. Chem.*, **51**, 4037 (1986).
18. G. Lohaus, W. Dittmar, *Arzneim.-Forsch.*, **31**, 1311 (1981).
19. F. Becke, G. Mutz, *Chem. Ber.*, **98**, 1322 (1965).
20. В. А. Славинская, Д. Э. Силе, Г. И. Чипенс, Ю. Ю. Балодис, Г. Ф. Розенталь, К. К. Вентерис, Э. Лукевиц, *XTC*, 1794 (2003).
21. В. А. Славинская, Д. Э. Силе, Э. Х. Корчагова, Н. Г. Панченко, М. Ю. Каткевич, Э. Лукевиц, *Latv. ķīm. žurn.*, № 1, 87 (1998).

*Латвийский институт органического
синтеза, Пуга LV-1006
e-mail: martins@osi.lv*

Поступило в редакцию 23.01.2004