

Э. Алкснис, В. Муравенко, В. Дирненс, Э. Лукевиц

ПРИСОЕДИНЕНИЕ НИТРИЛОКСИДОВ К АРИЛАЛЛИЛОВЫМ ЭФИРАМ

Синтезированы 3,5-дизамещенные изоксазолины с арилоксиметильной группой в положении 5. Реакция [2+3]-циклоприсоединения оксида бензонитрила к производному 5-хлорсалициловой кислоты с двумя аллильными группами происходит с образованием соединения, содержащего изоксазолинилметильные фрагменты как в сложноэфирной, так и в эфирной частях молекулы. Присоединение оксидов нитрилов к арилаллиловым эфирам протекает региоспецифично с образованием 5-замещенного изомера.

Ключевые слова: арилаллиловые эфиры, изоксазолины, оксиды нитрилов, хлорангидриды гидроксамовых кислот, арилаллиловые эфиры.

Изоксазолиновый гетероцикл является ценным синтоном в органической химии для получения β -гидроксикетонов [1–7], γ -амино-спиртов [8, 9], α,β -ненасыщенных оксимов [10, 11] и β -гидроксинитрилов [12, 13]. Среди изоксазолинов найдены соединения с такими фармакологическими свойствами, как обезболивающая [14], противовоспалительная [15], антибактериальная [16] и ГРПб/Ша ингибиторная [17, 18] активности. В биогенных аминах изоксазолиновый цикл является важной частью молекулы для взаимодействия с разными рецепторами [19].

Одним из основных методов синтеза этих гетероциклов является реакция [2+3]-циклоприсоединения оксидов нитрилов, генерируемых из хлорангидридов гидроксамовых кислот в присутствии триэтиламина, или силлилнитронатов к алкенам [20–23].

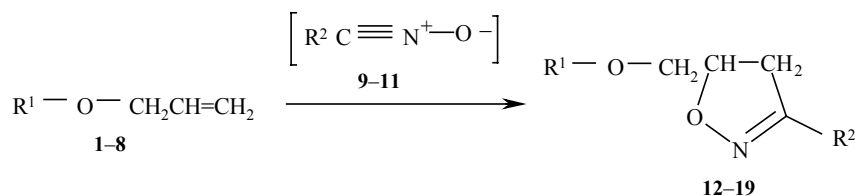
3-Ацетил(бензоил)-5-феноксиметилизоксазолины были получены присоединением нитрилоксидов, генерируемых из ацетона и ацето-фенона в присутствии аммонийнитрата церия(IV), к фенилаллиловому эфиру [24].

3-Арил-5-арилоксиметилизоксазолины **12–19** синтезированы присоединением оксидов арилнитрилов **9–11** к замещенным арилаллиловым эфирам **1–8**.

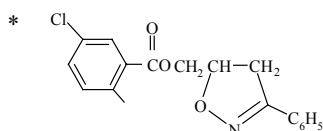
Реакцию проводили "в одной колбе" последовательно: 1) превращение арилоксима N-хлорсукцинимидом в хлороформе в соответствующий хлорангидрид арилгидроксамовой кислоты; 2) добавление неопределенного соединения; 3) добавление триэтиламина как дегидрогалогенирующего средства для генерирования нитрилоксида.

Реакция [2+3]-циклоприсоединения протекает региоспецифично: всегда образуется только один региоизомер – 5-замещенный изоксазолин.

Присоединение оксида бензонитрила к соединению **8** происходит по обоим аллильным группам с образованием соединения **19**, содержащего изоксазолинометильный фрагмент как в сложноэфирной, так и эфирной частях молекулы.



Соединение	R ¹	R ²	Соединение	R ¹	R ²
12	4,6-Br ₂ C ₆ H ₃ -	C ₆ H ₅ -	16	2,4,6-Cl ₃ C ₆ H ₂ -	4-BrC ₆ H ₄ -
13	4-ClC ₆ H ₄ -	4-BrC ₆ H ₄ -	17	4-O ₂ NC ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
14	2-Me-4-ClC ₆ H ₃ -	4-ClC ₆ H ₄ -	18	4-EtOCC ₆ H ₄ -	4-ClC ₆ H ₄ -
15	2,4,5-Cl ₃ C ₆ H ₂ -	C ₆ H ₅ -	19	-*	C ₆ H ₅ -



Т а б л и ц а 1

Характеристики производных изоксазолинов 12–19

Соединение	Брутто-формула	Мол. масса	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
			С	Н	Н		
12	C ₁₆ H ₁₃ Br ₂ NO ₂	411.10	<u>46.90</u>	<u>3.20</u>	<u>3.40</u>	90	45
			46.75	3.19	3.41		
13	C ₁₆ H ₁₃ BrClNO ₂	366.64	<u>52.41</u>	<u>3.55</u>	<u>3.83</u>	134	61
			52.42	3.57	3.82		
14	C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂	336.22	<u>60.88</u>	<u>4.52</u>	<u>4.20</u>	119	48
			60.73	4.50	4.17		
15	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₃ NO ₂	356.64	<u>54.01</u>	<u>3.37</u>	<u>3.92</u>	140	41
			53.89	3.39	3.93		
16	C ₁₆ H ₁₁ BrCl ₃ NO ₂	435.53	<u>44.01</u>	<u>2.58</u>	<u>3.25</u>	113	47
			44.13	2.55	3.22		
17	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄	298.30	<u>64.19</u>	<u>4.71</u>	<u>9.42</u>	142	65
			64.42	4.73	9.39		
18	C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₄	359.81	<u>63.30</u>	<u>5.02</u>	<u>3.91</u>	96	57
			63.43	5.04	3.89		
19	C ₂₇ H ₂₃ ClN ₂ O ₅	490.95	<u>65.81</u>	<u>4.74</u>	<u>5.73</u>	154	51
			66.06	4.72	5.71		

Спектры ЯМР ^1H изоксазолинов 12–19

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д. (КССВ, J , Гц)
12	3.56 (1H, д, д, $J = 8.3, J = 17.1$, CH); 3.60 (1H, д, д, $J = 9.3, J = 17.1$, CH); 4.17 (1H, д, д, $J = 5.1, J = 10.0$, CH); 4.21 (1H, д, д, $J = 4.4, J = 10.0$, CH); 5.05–5.21 (1H, м, CH); 6.84 (1H, д, $J = 8.8$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.37 (1H, д, д, $J = 2.4, J = 8.8$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.42–7.47 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.68 (1H, д, $J = 2.4$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.74–7.80 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
13	3.28 (1H, д, д, $J = 7.4, J = 15.2$, CH); 3.49 (1H, д, д, $J = 9.2, J = 15.2$, CH); 4.01 (1H, д, д, $J = 5.6, J = 10.1$, CH); 4.16 (1H, д, д, $J = 4.2, J = 10.1$, CH); 4.94–5.25 (1H, м, CH); 6.81 (2H, д, $J = 8.6$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.18 (2H, д, $J = 8.6$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.52 (4H, с, $\text{H}_{\text{аром}}$)
14	2.03 (3H, с, CH_3); 3.32 (1H, д, д, $J = 7.4, J = 16.6$, CH); 3.52 (1H, д, д, $J = 9.2, J = 16.6$, CH); 4.03 (2H, м, CH_2); 4.96–5.27 (1H, м, CH); 6.69 (1H, д, $J = 8.8$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 6.98–7.14 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.36 (2H, д, $J = 8.4$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.61 (2H, д, $J = 8.4$, $\text{H}_{\text{аром}}$)
15	3.51 (1H, д, д, $J = 7.3, J = 17.0$, CH); 3.61 (1H, д, д, $J = 10.2, J = 17.0$, CH); 4.16 (1H, д, д, $J = 5.1, J = 9.9$, CH); 4.22 (1H, д, д, $J = 4.2, J = 9.9$, CH); 5.02–5.21 (1H, м, CH); 7.08 (1H, с, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.45–7.47 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.72–7.77 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
16	3.43 (1H, д, д, $J = 9.8, J = 16.3$, CH); 3.58 (1H, д, д, $J = 10.3, J = 16.3$, CH); 4.09 (1H, д, д, $J = 5.9, J = 9.9$, CH); 4.21 (1H, д, д, $J = 4.8, J = 9.9$, CH); 4.55–5.29 (1H, м, CH); 7.25 (2H, с, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.52 (4H, с, $\text{H}_{\text{аром}}$)
17	3.32 (1H, д, д, $J = 7.2, J = 14.2$, CH); 3.58 (1H, д, д, $J = 9.6, J = 14.2$, CH); 4.14 (1H, д, д, $J = 5.2, J = 8.4$, CH); 4.25 (1H, д, д, $J = 4.2, J = 8.4$, CH); 4.98–5.29 (1H, м, CH); 6.94 (2H, д, $J = 9.2$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.32–7.45 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.54–7.69 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 8.14 (2H, д, $J = 9.2$, $\text{H}_{\text{аром}}$)
18	1.34 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 3.29 (1H, д, д, $J = 7.6, J = 15.4$, CH); 3.49 (1H, д, д, $J = 9.4, J = 15.4$, CH); 4.07 (1H, д, д, $J = 5.8, J = 9.2$, CH); 4.21 (1H, д, д, $J = 4.4, J = 9.2$, CH); 4.32 (2H, кв, $J = 7.0$, CH_2); 4.96–5.27 (1H, м, CH); 6.85 (2H, д, $J = 8.0$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.34 (2H, д, $J = 8.4$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.58 (2H, д, $J = 8.4$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.94 (2H, д, $J = 8.0$, $\text{H}_{\text{аром}}$)
19	3.12 (1H, д, д, $J = 7.2, J = 16.3$, CH); 3.18 (1H, д, д, $J = 8.2, J = 16.8$, CH); 3.43 (1H, д, д, $J = 10.3, J = 16.3$, CH); 3.49 (1H, д, д, $J = 13.5, J = 16.8$, CH); 4.12–4.16 (2H, м, CH_2); 4.29–4.36 (2H, м, CH_2); 4.81–5.29 (2H, м, $2 \times \text{CH}$); 6.94 (1H, д, $J = 8.6$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.32–7.40 (6H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.58–7.72 (6H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)

Исходные эфиры **1–8** были получены алкилированием замещенных фенолов бромистым аллилом в условиях межфазного катализа (МФК) [25]. В случае 5-хлорсалициловой кислоты получено соединение **8**, содержащее аллиловые группы как в сложноэфирном, так и в эфирном фрагментах молекулы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H соединений **13**, **14**, **16–19** зарегистрированы на приборе Bruker WP-90 (90 МГц), а для соединений **12**, **15** – на приборе Varian Mercury-200BB (200 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС.

Общая методика получения изоксазолинов **12–19** приведена в работе [26]. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1 и 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. P. Kozikowski, P. D. Stein, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4023 (1982).
2. D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5826 (1983).
3. B. H. Kim, Y. J. Chung, E. J. Ryu, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8465 (1993).
4. S. H. Andersen, K. K. Sharma, K. B. G. Torrsell, *Tetrahedron*, **39**, 2241 (1983).
5. P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, S. Manfredini, D. Simoni, *Synthesis*, 276 (1987).
6. J. W. Bode, E. M. Carreira, *Org. Lett.*, **3**, 1587 (2001).
7. A. P. Kozikowski, M. Adamczyk, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3123 (1982).
8. A. P. Kozikowski, Y. Y. Chen, *J. Org. Chem.*, **46**, 5248 (1981).
9. J. Müller, V. Jäger, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4777 (1982).
10. V. Jäger, H. Grund, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 50 (1976).
11. S. Y. Lee, B. S. Lee, C. W. Lee, D. Y. Oh, *J. Org. Chem.*, **65**, 256 (2000).
12. G. W. Moersch, E. L. Wittle, W. A. Neuklis, *J. Org. Chem.*, **32**, 1387 (1967).
13. A. Yashiro, Y. Nishida, K. Kobayashi, M. Ohno, *Synlett*, 361 (2000).
14. A. Mishra, S. K. Jain, J. G. Asthana, *Orient. J. Chem.*, **14**, 151 (1998).
15. D. H. Ko, M. F. Maponja, M. A. Khalil, E. T. Oriaku, Z. You, J. Lee, *J. Med. Chem. Res.*, **8**, 313 (1998).
16. Y. Y. Kang, K. J. Shin, K. H. Yoo, K. J. Seo, C. Y. Hong, C. S. Lee., S. Y. Park, D. J. Kim, S. W. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 95 (2000).
17. L. H. Zhang, J. C. Chung, T. D. Kostello, J. Valvis, P. Ma, S. Kauffman, R. Ward, *J. Org. Chem.*, **62**, 2466 (1997).
18. P. N. Confalone, F. Jin, S. A. Mousa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 55 (1999).
19. A. A. Patchett, R. P. Nargund, *Ann. Rep. Med. Chem.*, **35**, 289 (2000).
20. R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **75**, 604 (1963).
21. G. Grundmann, *Synthesis*, 344 (1970).
22. K. Torrsell, O. Zenthen, *Acta Chem. Scand.* **B32**, 118 (1978).
23. S. C. Sharma, K. Torrsell, *Acta Chem. Scand.* **B33**, 379 (1979).
24. Ken-ichi Itoh, C. Akira Horiuchi, *Tetrahedron*, **60**, 1671 (2004).
25. A. McKillop, J. C. Fiaud, R. P. Hug, *Tetrahedron*, **30**, 1379 (1974).
26. В. Дирненс, О. Слядевская, Э. Лукевиц, *ХТС*, 499 (2002).

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV 1006
e-mail: dirnens@osi.lv

Поступило в редакцию 14.04.2004