

Е. В. Королева, Н. Ф. Бондарь^а, Я. М. Каток^б, Н. А. Чеканов,
Т. В. Чернихова

2-ИЗОКСАЗОЛИНЫ
С ЭЛЕКТРОНОАКЦЕПТОРНЫМИ C₍₅₎-ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ
В РЕАКЦИЯХ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

При взаимодействии 2-изоксазолинов с К-селектридом, гексакарбонил молибдена, димсилнатрием, бутиллитием в зависимости от заместителя в положении 5 гетероцикла наблюдается 1,3-циклораспад, ароматизация изоксазолинового цикла либо восстановление функциональных групп в заместителях изоксазолина.

Ключевые слова: гексакарбонил молибдена, димсилнатрий, производные 2-изоксазолина, К-селектрид, циклораспад.

Ранее мы описали реакцию 3-R-5-(4-пиридил)-2-изоксазолинов с К-селектридом (КВН(*s*-Bu)₃) и другими металлоорганическими реагентами (бутиллитий, димсилнатрий, гексакарбонил молибдена), протекающую с распадом изоксазолинового цикла по связям N–O и C₍₃₎–C₍₄₎ и образованием нитрилов RCN и 4-винилпиридина [1–4]. Однако 2-изоксазолины, содержащие при C₍₅₎ фенильный, 2-пиридинильный либо 2-оксо-1-пирролидинильный заместитель, в таких реакциях продуктов циклораспада не давали [2, 5].

Подобный 1,3-циклораспад под действием оснований был известен в ряду 5-ацилизоксазолинов и 5-нитроизоксазолинов [6, 7]. В реакциях 2-изоксазолинов с поликарбонилами металлов были выделены только продукты 1,4-циклораспада [8, 9].

Распад гетероцикла 2-изоксазолинов по двум связям является реакцией, формально обратной образованию гетероцикла, и нередко осложняет типичный процесс расщепления цикла 2-изоксазолинов, обычно происходящий по одной из связей фрагмента N–O–C. Принято считать, что 1,3-циклораспад под действием оснований идет через генерирование аниона при атоме C₍₅₎ цикла [6, 7, 10]. Однако, наиболее кислыми являются протоны при атоме C₍₃₎ у 3-незамещенных 2-изоксазолинов и атоме C₍₄₎ у 3-замещенных изоксазолинов [11, 12]. 5-эндо-Депротонирование обычно нехарактерно и может реализоваться, когда при атоме C₍₅₎ находятся электроноакцепторные заместители, способные вызвать значительное увеличение кислотности протона Н-5 и облегчить стабилизацию образующегося аниона.

Для определения границ применимости реакции 1,3-циклораспада

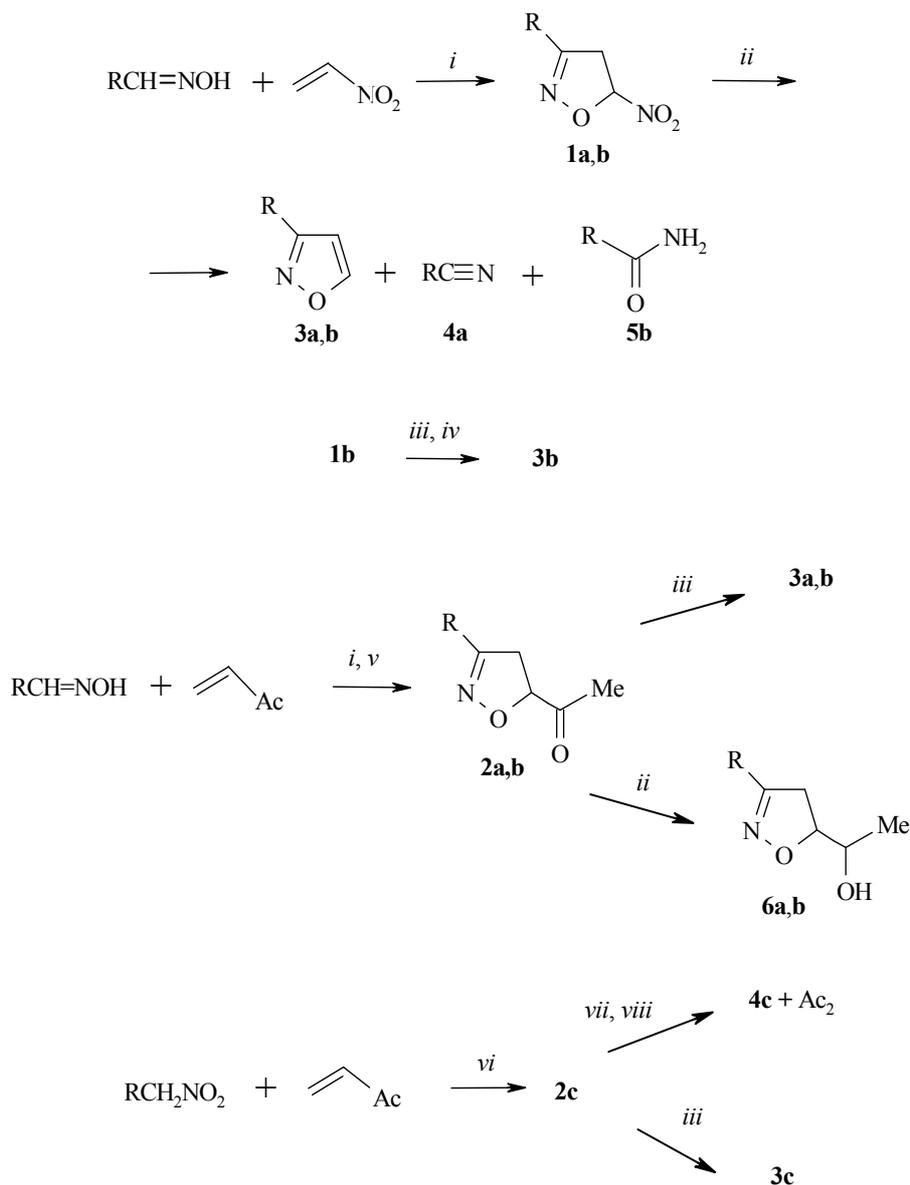
целесообразно было сравнить реакции 2-изоксазолинов, имеющих при атоме C₍₅₎ электроноакцепторные заместители, с типичными основаниями, с одной стороны, и с металлоорганическими реагентами нуклеофильной природы, с другой стороны. Восстановительный реагент К-селектрид как криптооснование проявляет нуклеофильный характер. Реакции гексакарбонила молибдена с 2-изоксазолинами происходят через промежуточное образование винил–нитренного комплекса с делокализацией π -*d*-электронов от металла на π -орбиталь C=N–O фрагмента гетероцикла, способствующей легкому расщеплению связи N–O [10, 13].

3-Арил-5-нитро- и 3-арил-5-ацетил-2-изоксазолины **1a,b**, **2a,b** были получены из хлорангидридов арилгидроксамовых кислот и нитроэтилена либо метилвинилкетона в условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. 5-Ацетил-3-(3-этоксикарбонил-1-пропил)-2-изоксазолин (**2c**) получен 1,3-циклоприсоединением к метилвинилкетону нитрилоксидного диполя *in situ*, генерируемого при действии фенилизоцианата из этилового эфира 4-нитровалериановой кислоты. Невысокие выходы циклоаддуктов можно объяснить полимеризацией исходных олефинов в условиях реакции циклоприсоединения.

При взаимодействии 3-арил-5-нитро-2-изоксазолинов **1a,b** с К-селектридом в качестве основного продукта выделены изоксазолы **3a,b** – продукты ароматизации гетероцикла, которую мы ранее наблюдали для 5-имидазол-2-изоксазолина [14]. В реакции изоксазолина **1a** с К-селектридом наряду с 3-вератрилизоксазолом **3a** был выделен нитрил **4a** с выходом 20%. В продуктах реакции изоксазолина **1b** с К-селектридом наряду с 3-фенилизоксазолом **3b** был выделен амид бензойной кислоты **5b**. Последний, вероятно, является продуктом гидролиза бензонитрила **4b**, первоначально образующегося при 1,3-циклораспаде изоксазолина **1b**. Аналогичные амиды **5a,c** обнаружены не были. Ароматизация 5-нитро-3-фенил-2-изоксазолина **1b** с образованием изоксазола **3b** также происходит при действии метилата натрия при –30 °С.

В реакции 3-арил-5-ацетил-2-изоксазолинов **2a,b** с К-селектридом наблюдается количественное восстановление карбонильной группы с образованием 5-(1-гидроксиэтил)-2-изоксазолинов **6a,b**.

При действии на 2-изоксазолины **1b**, **2a–c** димилнатрия в ДМСО в стандартных условиях происходило осмоление реакционной смеси. Реакцию 5-ацетил-3-(3-этоксикарбонилпропил)-2-изоксазолина (**2c**) с димилнатрием удалось осуществить в гетерогенной среде: при перемешивании изоксазолина с суспензией димилнатрия в ТГФ. При этом был выделен продукт циклораспада – этиловый эфир 4-цианобутановой кислоты **4c**. При взаимодействии того же 2-изоксазолина **2c** с бутиллитием также был выделен нитрил **4c**. Продукт превращения второго фрагмента распавшегося изоксазолинового цикла выделить не удалось. Следует отметить, что в 5-алкил-, 5-фенил-, 5-(пиридил-2)- и 5-(2-оксопирролидин-1-ил)-2-изоксазолинах под действием димилнатрия происходит 1,5-расщепление гетероцикла с образованием соответствующих еноксимов [2, 3].



1-6 **a** $R = 3,4-(MeO)_2C_6H_3$, **b** $R = Ph$, **c** $R = EtO_2C(CH_2)_3$

i $Cl_2, Et_3N, CHCl_3, -10\text{ }^\circ C - \text{комн. темп.}$; *ii* $KBH(s-Bu)_3, -45\text{ }^\circ C$; *iii* $Mo(CO)_6, AcCN, 70\text{ }^\circ C$;
iv $MeONa, TГФ, -30\text{ }^\circ C$; *v* $NCS, CHCl_3, Py, 20\text{ }^\circ C$; *vi* $PhNCO, \text{петрол. эфир}, 40-50\text{ }^\circ C$;
vii $NaCH_2SOMe, TГФ, 20\text{ }^\circ C$; *viii* $n-BuLi, -45\text{ }^\circ C - +15\text{ }^\circ C$

При взаимодействии 5-нитро-3-фенилизоксазолина **1b** с гексакарбонилмолибдена при температуре кипения растворителя – ацетонитрила ($70\text{ }^\circ C$) – происходило выделение диоксида азота с образованием изоксазола **3b** с выходом 90%. В этих условиях 5-ацетил-2-изоксазолины **2a-c** образуют в качестве основного продукта соответствующие изоксазолы **3a-c** при довольно сильном осмолении реакционной смеси.

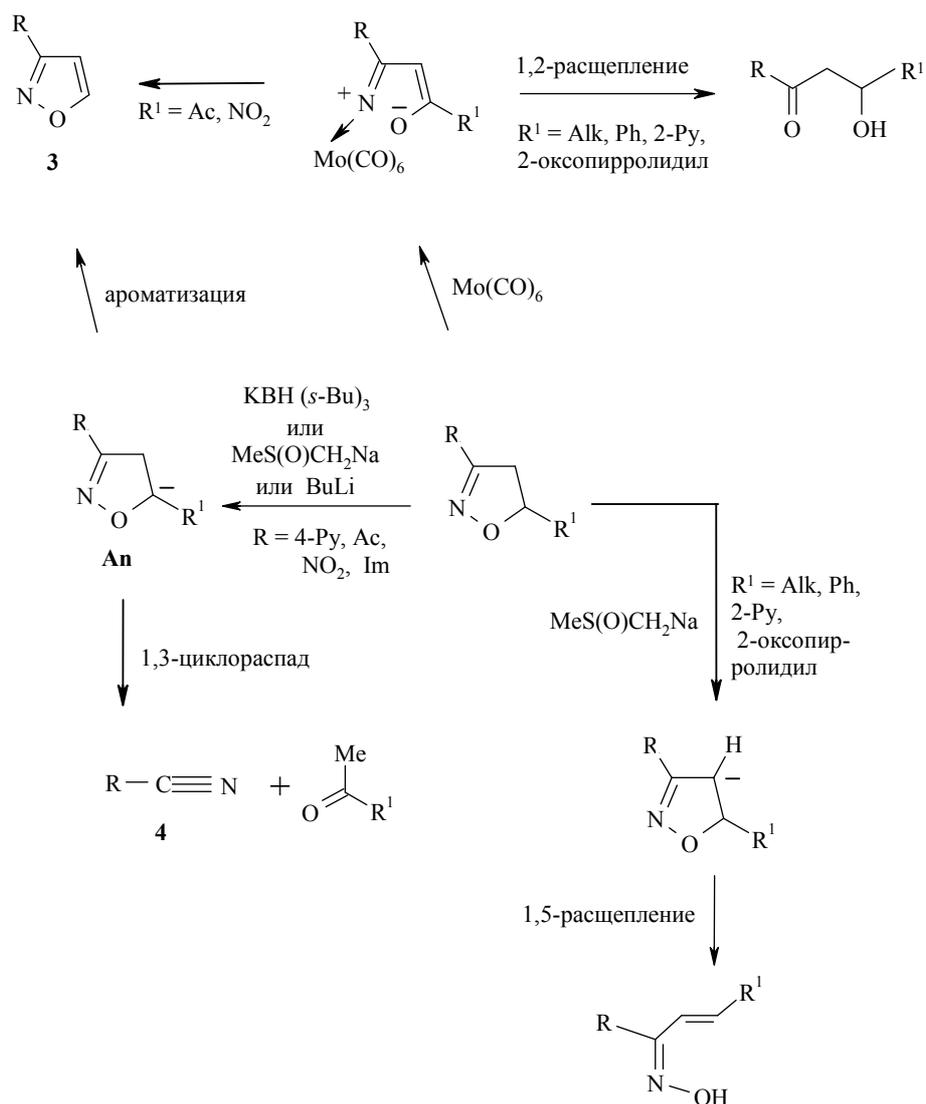
Известно, что подвижность протона Н-4 в изоксазолиновом цикле выше, чем протона Н-5. За счет $-I$ - и $-M$ -эффектов нитрогруппы происходит увеличение кислотности связи Н- $C_{(5)}$ изоксазолина и эффективно протекает депротонирование как по положению 5, так и по положению 4 гетероцикла. В случае 5-R-заместителя, обладающего $-I$ - и $-M$ -эффектами, отрыв протона Н-4 при том, что 5-R – хорошая уходящая группа, приводит к ароматизации. Такими 5-R-заместителями очевидно будут нитро-, имидазол- и карбоксигруппы, поэтому в реакции 5-нитроизоксазолинов **1a,b** с нуклеофильными агентами, в основном происходит ароматизация гетероцикла.

В случае 5-пиридилизоксазолинов пиридинильный заместитель, обладающий отрицательным индукционным эффектом, способствует образованию аниона при атоме $C_{(5)}$, однако $+M$ -эффект заместителя, возможно, предопределяет последующий распад цикла из-за невозможности стабилизации отрицательного заряда на атоме $C_{(5)}$. С этой точки зрения циклораспад должен наблюдаться в изоксазолинах, содержащих гетероароматические заместители – пиридин, тиофен, пиррол. При этом основание должно быть достаточно сильным, чтобы происходило депротонирование изоксазолинового цикла. Следует отметить, что для заместителей типа ОМе, ОН, NR^1 , NR^2 , у которых $-I$ -эффект $<$ $+M$ -эффекта, весьма ограничен круг оснований, способных оторвать протон при атоме $C_{(5)}$ изоксазолинового цикла. Однако в таких случаях депротонирование Н- $C_{(5)}$ протона может эффективно обеспечиваться под действием металлоорганических агентов нуклеофильного характера в промежуточно образующемся комплексе.

Таким образом, в реакциях 2-изоксазолинов с нуклеофильными реагентами возможны четыре пути превращения изоксазолинового цикла – 1,2-расщепление, 1,5-расщепление, 1,3-циклораспад или ароматизация.

Строение заместителя при атоме $C_{(5)}$ изоксазолинового цикла определяет результат его взаимодействия с нуклеофильным агентом. При этом электроноакцепторные заместители способствуют образованию $C_{(5)}$ -аниона **An**, движущей силой последующего кетонитрильного циклораспада аниона является образование стабильного нитрила **4**. Второе направление стабилизации $C_{(5)}$ -аниона реализуется в том случае, когда заместитель при атоме $C_{(5)}$ является хорошо уходящей группой: отщепление его с образованием Н-(5-R) приводит к соответствующему изоксазолу. Исключение составляет, по-видимому, реакция с поликарбонилами металлов, поскольку в промежуточном состоянии образуется комплекс за счет координации с неподеленной парой атома азота изоксазолина. Последующий распад этого комплекса происходит с расщеплением по связи N–O. Поскольку в реакции 2-изоксазолинов **1, 2** с гексакарбонилем молибдена нами были выделены только продукты ароматизации, можно предположить, что образующийся комплекс стабилизируется только путем отщепления $C_{(5)}$ -заместителя с образованием изоксазола **3**.

Однако, в описанном нами случае [4] 1,3-циклораспад 2-изоксазолинов под действием $Mo(CO)_6$, очевидно, происходит через образование комплекса поликарбонила с атомом азота $C_{(5)}$ -пиридинильного заместителя.



2-Изоксазолины являются весьма слабыми основаниями, причем основность коррелирует с электроакцепторными свойствами заместителей. Фенилзамещенные изоксазолы и изоксазолины благодаря сопряжению изоксазольного и бензольного циклов на порядок менее основны, чем алкилзамещенные [15]. Поэтому наличие у 2-изоксазолинов акцепторных заместителей определяет их высокую активность в реакциях с нуклеофильными агентами.

Следует отметить, что данные спектров ЯМР ^1H подтверждают наличие сопряжения заместителя при атоме $\text{C}_{(5)}$ с изоксазолиновым циклом. Так, эквивалентность протонов H-4 в спектре 3-фенил-5-нитроизоксазолина **1b** свидетельствует о том, что гетероцикл и нитрогруппа

находятся в одной плоскости. Сближение химических сдвигов протонов Н-4, которое наблюдается в спектрах ЯМР ^1H 5-ацетил- **2a-c**, а также 5-(2-пиридил)- [5] и 5-имидазол-2-изоксазолинов [14], отражает тенденцию к уплощению молекулы. В более плоской системе возникает возможность перераспределения зарядов за счет эффекта сопряжения с заместителем. В 5-нитроизоксазолинах **1a,b**, 5-(2-пиридил)- и 5-имидазол-2-изоксазолинах на заряд на $\text{C}_{(5)}$ влияет также находящийся вблизи реакционного центра гетероатом заместителя с неподеленной электронной парой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получали на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры снимали на приборе UR-20 в пленке или таблетках КВг. Масс-спектры измеряли на спектрометре Varian MAT-311 при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Контроль за протеканием реакций и чистотой синтезированных продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Serva) и Kieselgel 60 F_{254} (Merck) в системе гексан–эфир, 1:1. Проявление осуществляли УФ, иодом и анисовым проявителем (90% EtOH , 5% H_2SO_4 , 5% анисового альдегида). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 40/100 μ (Чехия) или силикагеле Kieselgel 60 фирмы Merck.

Оксимы соответствующих ароматических альдегидов получали известными методами, их физико-химические характеристики совпадают с приведенными в литературе.

3-(3,4-Диметоксифенил)-5-нитро-2-изоксазолин (1a). К раствору 5.2 ммоль N-хлорсукцинимид в 30 мл хлороформа и 0.01 мл пиридина добавляют 5.2 ммоль оксима вератрового альдегида. После полного растворения осадка в реакционную смесь добавляют 2.6 ммоль нитроэтилена в 10 мл хлороформа и через несколько минут медленно добавляют по каплям 5.2 ммоль разбавленного хлороформом триэтиламина в течение 3 ч. Реакционную смесь перемешивают 48 ч, упаривают, к остатку добавляют воду и продукт экстрагируют эфиром или хлороформом. Целевой продукт **1a** выделяют путем колоночной хроматографии в виде аморфной твердой массы. Выход 45%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 700, 765, 1365, 1565, 1600. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.86 (3H, с, OCH_3); 3.87 (3H, с, CH_3); 4.12 (2H, д, $J_{4,5} = 5.5$, CH_2 изокс.); 6.20 (1H, т, $J_{5,4} = 5.5$, CH изокс.); 6.48 (1H, д, $J_{2,6'} = 1.7$, Н-2'); 6.56 (1H, д, д, $J_{6,5'} = 10.0$, $J_{6,2'} = 1.7$, Н-6'); 7.58 (1H, д, $J_{5,6'} = 10.0$, Н-5'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252 $[\text{M}]^+$ (20), 206 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ (65), 115 $[\text{M}-(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3]^+$ (35), 46 $[\text{NO}_2]^+$ (100). Найдено, %: С 52.36; Н 4.91; N 11.13. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 52.38; Н 4.80; N 11.11.

5-Нитро-3-фенил-2-изоксазолин (1b). Через охлажденный до температуры -15°C раствор 12 ммоль оксима бензальдегида в сухом хлороформе пропускают хлор до появления интенсивного зеленого окрашивания реакционной смеси. Избыток хлора и хлористого водорода удаляют в вакууме. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и приливают 13 ммоль нитроэтилена. Затем медленно при перемешивании по каплям добавляют раствор 2 мл триэтиламина в 10 мл сухого хлороформа до слабо щелочной реакции смеси, после чего содержимое колбы перемешивают еще 2–3 ч. После удаления хлороформа добавляют сухой эфир и отфильтровывают выпавший осадок $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$. Эфир выпаривают, продукт выделяют хроматографией на колонке с силикагелем и дополнительно очищают перекристаллизацией из смеси эфир–гексан. Получают 4.2 ммоль изоксазолина **1b** в виде бесцветных кристаллов, устойчивых при температуре ниже 0°C , очень медленно разлагающихся при комнатной температуре и быстро при температуре выше 50°C . Выход 35%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 700, 765, 850, 1370, 1575, 1590. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.00 (2H, д, $J_{4,5} = 5.5$, CH_2 изокс.); 6.26 (1H, т, $J_{5,4} = 5.5$, CH изокс.); 7.37–7.71 (5H, м, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 192 $[\text{M}]^+$ (20), 146 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ (52), 116 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (25), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (45), 46 $[\text{NO}_2]^+$ (100). Найдено, %: С 56.30; Н 4.25; N 14.63. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.25; Н 4.20; N 14.58.

5-Ацетил-3-(3,4-диметоксифенил)-2-изоксазолин (2a) и **5-ацетил-3-фенил-2-изоксазолин (2b)** получают аналогично из 12 ммоль оксима вератрового и бензальдегидов, соответственно, с использованием избытка (15 ммоль) винилметилкетона. Триэтиламин в сухом хлороформе (2 мл в 10 мл хлороформа) добавляют только после завершения реакции для связывания избытка хлористого водорода. Продукты выделяют методом колоночной хроматографии.

Изоксазолин 2a. Выход 40%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 710, 760, 1365, 1575, 1600, 1735. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, с, CH_3CO); 3.5–3.65 (2H, м, CH_2 изокс.); 5.25 (1H, д. д, $J_{5,4} = 10$, $J = 6.5$, СН изокс.); 3.84 (3H, с, OCH_3); 3.85 (3H, с, OCH_3); 6.52 (1H, д, $J_{2,6'} = 2.0$, Н-2'); 6.56 (1H, д. д, $J_{6',5'} = 10.0$, $J_{6',2'} = 2.0$, Н-6'); 7.60 (1H, д, $J_{5',6'} = 10.0$, Н-5'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 249 $[\text{M}]^+$ (30), 206 $[\text{M}-\text{Ac}]^+$ (60), 43 $[\text{Ac}]^+$ (100). Найдено, %: С 62.61; Н 6.11; N 5.66. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 62.64; Н 6.07; N 5.62.

Изоксазолин 2b. Т. пл. 62–64 °С. Выход 45%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1365, 1580, 1610, 1736. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, CH_3); 3.47 (1H, д. д, $J_{\text{gem}} = 17.0$, $J_{4,5} = 11.7$, Н-4 изокс.); 3.65 (1H, д. д, $J_{\text{gem}} = 17.0$, $J_{4,5} = 6.5$, Н-4 изокс.); 5.01 (1H, д. д, $J_{5,4} = 11.7$, $J_{5,4} = 6.5$, Н-5 изокс.); 7.42 (3H, м, C_6H_5); 7.65 (2H, м, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 189 $[\text{M}]^+$ (20), 146 $[\text{M}-\text{Ac}]^+$ (60), 112 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (25), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (45), 43 $[\text{Ac}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.91; Н 5.81; N 7.46. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 69.83; Н 5.86; N 7.40.

5-Ацетил-3-(3-этоксикарбонилпропил)-2-изоксазолин (2c). Растворяют 12 ммоль этилового эфира ω -нитровалериановой кислоты в 15 мл сухого петролейного эфира, прибавляют небольшой избыток (14 ммоль) метилвинилкетона и 30 ммоль фенилизотиоцианата. Быстро приливают 12 ммоль триэтиламина и нагревают реакционную смесь при перемешивании без доступа влаги на водяной бане при температуре 40–50 °С в течение 1 ч. Затем отфильтровывают выпавший осадок дифенилмочевины, промывают его хлороформом и метанолом и объединенные фильтраты упаривают на ротаторном испарителе. Целевой продукт выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле при градиентном элюировании смесью гексан–эфир. Получают 4.8 ммоль соединения **2c** в виде масла. Выход 40%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610, 1735. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.90 (2H, м, CH_2); 2.28 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 2.36 (4H, м, 2CH_2); 3.13 (2H, м, CH_2 изокс.); 4.52 (2H, кв, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.82 (1H, д. д, $J_{5,4} = 11.0$, $J = 6.8$, СН изокс.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 195 $[\text{M}]^+$ (25), 152 $[\text{M}-\text{Ac}]^+$ (60), 43 $[\text{Ac}]^+$ (100). Найдено, %: С 61.93; Н 8.95; N 6.53. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 61.95; Н 8.98; N 6.57.

Взаимодействие 3-арил-5-нитро- (1a,b) и 5-ацетил-3-арил-2-изоксазолинов (2a,b) с К-селектридом. В колбу, прогретую в токе аргона, помещают 0.5 ммоль изоксазолина в 7 мл свежеперегнанного над LiAlH_4 ТГФ, охлаждают до –45 °С и при перемешивании добавляют с помощью шприца 2 мл 1 М раствора К-селектрида (Aldrich Ch.Co). Перемешивают 3 ч при –45 °С, затем при температуре –10 °С добавляют 2 мл 30% H_2O_2 и 1 мл 5 М раствора гидроксида калия, перемешивают 10 мин при температуре 0 – +5 °С, разбавляют 2 мл воды, затем реакционную смесь упаривают. Водную суспензию экстрагируют эфиром, экстракты промывают водой, сушат MgSO_4 . Продукты выделяют методом колоночной хроматографии в виде кристаллов или масла.

3-(3,4-Диметоксифенил)изоксазол (3a). Выход 35%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 700, 770, 880, 960, 1610. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.85 (3H, с, OCH_3); 3.87 (3H, с, OCH_3); 6.53 (1H, д, $J_{2,6'} = 2.0$, Н-2'); 6.58 (1H, д. д, $J_{6',5'} = 10.0$, $J_{6',2'} = 2.0$, Н-6'); 6.70 (1H, д, $J_{4,5} = 1.9$, Н-4 изокс.); 7.62 (1H, д, $J_{5',6'} = 10.0$, Н-5'); 8.54 (1H, д, $J_{5,4} = 1.9$, Н-5 изокс.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 205 $[\text{M}]^+$ (80), 137 $[(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3]^+$ (45), 120 (45). Найдено, %: С 64.42; Н 5.51; N 6.86. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 64.38; Н 5.40; N 6.83.

3,4-Диметоксибензонитрил (4a). Выход 20%. Т. пл. 67–68 °С [16]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 810, 1030, 1580, 1610, 2220. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.85 (3H, с, OCH_3); 3.90 (3H, с, OCH_3); 6.46 (1H, д, $J_{2,6'} = 1.7$, Н-2' аром.); 6.50 (1H, д. д, $J_{6',5'} = 10.0$, $J_{6',2'} = 1.7$, Н-6' аром.); 7.46 (1H, д, $J_{5',6'} = 10.0$, Н-5' аром.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 163 $[\text{M}]^+$ (100), 120 (45), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (35).

3-Фенилизоксазол (3b). Выход 40%. Т. пл. 143–145 °С [17]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 700, 770, 880, 960, 1610. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.64 (1H, д, $J_{4,5} = 1.9$, Н-4 изокс.); 7.45 (3H, д. д, $J = 5.0$, $J = 2.4$, C_6H_5); 7.81 (2H, д. д, $J = 5.0$, $J = 2.4$, C_6H_5); 8.44 (1H, д, $J_{5,4} = 1.9$, Н-5 изокс.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 145 $[\text{M}]^+$ (80), 103, 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (45).

Амид бензойной кислоты (5b). Выход 20%. Т. пл. 125–127 °С [18]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 700, 760, 860, 1670. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.70 (2H, уш. с, NH_2); 7.5–7.8 (5H, м, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 121 [$\text{M}]^+$ (65), 105 [$\text{M}-\text{NH}_2$] $^+$ (90), 77 [C_6H_5] $^+$ (100).

5-(1-Гидроксиэтил)-3-(3,4-диметоксифенил)-2-изоксазолин (6a) получают аналогично из изоксазола **2a** в виде смеси стереоизомеров с выходом 98%. Масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 605, 1610, 3420. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, д, $J = 7$, CH_3); 2.60 (1H, уш. с, OH); 3.32 (1H, д. д., $J_{\text{gem}} = 16.0$, $J_{4,5} = 8.0$, H-4 изокс.); 3.48 (1H, д. д., $J_{\text{gem}} = 16.0$, $J_{4,5} = 11$, H-4 изокс.); 3.75 (1H, м, $\text{CH}-\text{OH}$); 3.94 (3H, с, CH_3); 3.95 (3H, с, CH_3); 4.70 (1H, д. д. д., $J_{5,4} = 8.0$, $J_{5,4} = 11$, $J_{5,1'} = 5.5$, H-5 изокс.); 6.86 (1H, д, $J_{2',6'} = 2.0$, H-2'); 7.06 (1H, д. д., $J_{6,5'} = 10.0$, $J_{6',2'} = 2.0$, H-6'); 7.3 (1H, д, $J_{5',6'} = 10.0$, H-5'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 251 [$\text{M}]^+$ (80), 206 (45), 120 (50), 45 [$\text{C}(\text{OH})\text{Me}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 62.10; Н 6.91; N 5.68. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 62.14; Н 6.82; N 5.57.

5-(1-Гидроксиэтил)-3-фенил-2-изоксазолин (6b) получают аналогично из соединения **2b** в виде смеси стереоизомеров с выходом 98%. Масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610, 3420. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 и 1.16 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3); 2.62 (1H, уш. с, OH); 3.16 (1H, д. д., $J_{\text{gem}} = 17.0$, $J_{4,5} = 8.0$, H-4 изокс.); 3.36 (1H, д. д., $J_{\text{gem}} = 17.0$, $J_{4,5} = 10.5$, H-4 изокс.); 3.75 (1H, м, $\text{CH}-\text{OH}$); 4.56 (1H, д. д. д., $J_{5,4} = 8.0$, $J_{5,4} = 10.5$, $J_{5,1'} = 5.5$, H-5 изокс.); 7.37 (3H, м, C_6H_5); 7.62 (2H, м, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 191 [$\text{M}]^+$, 146 (75), 77 [C_6H_5] $^+$ (45), 45 [$\text{C}(\text{OH})\text{Me}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 69.10; Н 6.91; N 7.28. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 69.09; Н 6.85; N 7.32.

Взаимодействие изоксазолинов 1b, 2a–с с гексакарбониллом молибдена. К раствору 1.0 ммоль изоксазолина в 20 мл абсолютного ацетонитрила прибавляют 1 ммоль воды и 0.5 ммоль гексакарбонила молибдена. Смесь нагревают до температуры кипения растворителя (при этом наблюдается интенсивное выделение диоксида азота), кипятят 20 мин, контролируя ход реакции методом ТСХ. Реакционную массу разбавляют смесью гексан–эфир, 1:1, фильтруют через целит-545, фильтрат упаривают. Остаток разбавляют водой, экстрагируют смесью гексан–эфир, 1:1. Растворители удаляют в вакууме, получают соответствующие изоксазолы **3a–с** с выходом до 90%.

3-(3-Этоксикарбонилпропил)изоксазол (3c). Выход 65%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1615, 1730. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.70 (2H, м, CH_2); 2.40 (4H, м, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$, CH_2COO); 4.51 (2H, кв, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 6.6 (1H, д, $J_{4,5} = 2$, H-4 изокс.); 8.3 (1H, д, $J_{5,4} = 2$, H-5 изокс.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 183 [$\text{M}]^+$ (70), 110 [$\text{M}-\text{EtO}_2\text{C}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 59.01; Н 7.24; N 7.60. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 59.00; Н 7.15; N 7.65.

Взаимодействие 5-нитро-3-фенил-2-изоксазолина (1b) с метилатом натрия. К раствору 0.2 г (1.04 ммоль) изоксазолина **1b** в 10 мл сухого ТГФ, охлажденного до -35 °С, медленно прибавляют суспензию метилата натрия, приготовленного из 90 мг натрия и 0.15 мл метанола, в 10 мл ТГФ. После завершения прибавления метилата натрия перемешивают еще 15 мин. Затем добавляют раствор 0.5 мл соляной кислоты в 2 мл ТГФ, реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровывают, ТГФ выпаривают. Остаток растворяют в хлороформе, сушат MgSO_4 . После удаления хлороформа получают 0.14 г (0.94 ммоль) **3-фенилизоксазола (3b)** с выходом 90%.

Взаимодействие 5-ацетил-3-(3-этоксикарбонилпропил)-2-изоксазолина (2c) с димилнатрием. К раствору 0.220 мг (3.2 ммоль) сухого ДМСО в 5 мл сухого ТГФ прибавляют в токе аргона 0.070 г (3.2 ммоль) NaN нагревают до 70 °С и перемешивают 20 мин до прекращения выделения водорода. К полученной суспензии димилнатрия в ТГФ приливают раствор 0.20 мг (3.2 ммоль) изоксазолина в 10 мл сухого ТГФ, перемешивают в течение 1 ч, затем реакционную смесь нейтрализуют 0.3 мл 37% HCl . Осадок отфильтровывают, промывают ТГФ, растворитель упаривают.

Этиловый эфир 4-цианомасляной кислоты 4c выделяют экстракцией гексаном в виде масла [19]. Выход 45%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1730, 2257. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.86–2.06 (2H, м); 2.40–2.56 (4H, м, CH_2COO , CH_2CN); 4.50 (2H, кв, $J = 7.0$, CH_2CH_3). Масс-спектр, m/z : 141 [$\text{M}]^+$.

Взаимодействие соединения 2c с бутиллитием. К раствору 0.5 ммоль изоксазолина в 15 мл сухого ТГФ при -45 °С в атмосфере аргона добавляют *n*-бутиллитий (1.5 ммоль в виде раствора в гексане) и перемешивают при этой температуре 2 ч. Затем смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры, прибавляют воду, ТГФ выпаривают, водную фазу экстрагируют эфиром. Экстракт сушат Na_2SO_4 , растворитель выпаривают. Выделяют **этиловый эфир 4-цианомасляной кислоты (4c)** с выходом 25%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. A. Lakhvich, E. V. Koroleva, Ya. M. Katok, *Mendeleev Commun.*, 227 (1994).
2. Е. В. Королева, Я. М. Каток, Ф. А. Лахвич, *ЖОрХ*, **33**, 121 (1997).
3. F. A. Lakhvich, E. V. Koroleva, Ya. M. Katok, N. F. Bondar, *ICOS-12, Book of Abstr.*, Venezia, 359 (1998).
4. Е. В. Королева, Я. М. Каток, Ф. А. Лахвич, *ЖОрХ*, 40, 1044 (2004).
5. Е. В. Королева, Я. М. Каток, Т. В. Чернихова, Ф. А. Лахвич, *ХГС*, 1060 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 918 (2003)].
6. G. Bianchi, A. Gama-Invernizzi, R. Gandolfi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1757 (1974).
7. A. Baranski, E. Cholewka, *Pol. J. Chem.*, **61**, 631 (1987).
8. M. Nitta, T. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 51 (1983).
9. A. Guarna, A. Goti, A. Guidi, *Synthesis*, 175 (1989).
10. Е. В. Королева, Ф. А. Лахвич, *Успехи химии*, **66**, 31 (1997).
11. V. Jager, W. Schwab, *Tetrahedron Lett.*, 3129 (1978).
12. A. P. Kozikowski, A. K. Chosh, *J. Org. Chem.*, **49**, 2762 (1984).
13. M. Nitta, A. Yi, T. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 991 (1985).
14. Е. В. Королева, Я. М. Каток, Ф. А. Лахвич, *ЖОрХ*, **34**, 149 (1998).
15. С. Д. Соколов, Г. Б. Тихомирова, К. Ф. Турчин, *ХГС*, 609 (1985). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **21**, 507 (1985)].
16. *Beilst.*, **10**, H, 398.
17. *Beilst.*, **27**, EIII/EIV, 1139.
18. L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1757 (1957).
19. D. J. G. Ives, K. Sames, *J. Chem. Soc.*, 516 (1943).

Институт химии новых материалов
НАН Республики Беларусь,
Минск 220141
e-mail: evk@ichnm.basnet.by

Поступило 16.05.2005
После доработки 13.06.2006

^aБелорусский аграрно-технический университет,
Минск, 220050

^bБелорусский государственный технологический
университет
Минск, 220050