

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОКСАЗОЛА

А. С. НОРАВЯН, Ш. П. МАМБРЕЯН И С. А. ВАРТАНЯН

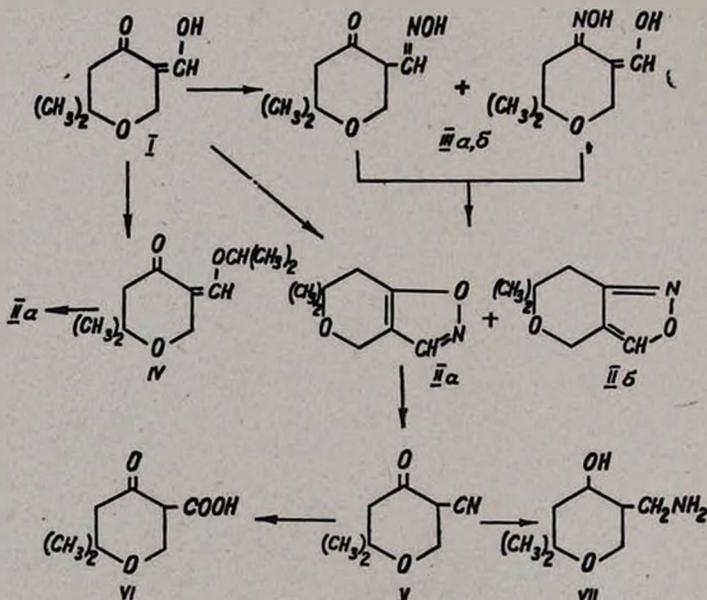
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 22 II 1974

Взаимодействием 2,2-диметил-5-оксиметилтетрагидропиран-4-она с гидроксил-амингидрохлоридом получены производные изоксазола.

Библ. ссылок 2.

Изоксазолы обладают антибактериальными и антитуберкулезными свойствами. В работе синтезированы производные изоксазола структуры IIa и б.



Показано, что при взаимодействии I [1] с гидрохлоридом гидроксил-аминна при 70—80° в уксусной кислоте образуются продукты II (а, б), а при комнатной температуре в растворе метанола—продукты III (а, б), существующие, по ТСХ, в виде двух изомеров (а, б), III (а, б) были превращены в II (а, б). IIa растворяется в холодной щелочи, раскрывая

цикл и превращаясь в нитрил V, а IIб в этих условиях остается без изменений.

Взаимодействием IV с гидроклоридом гидроксиламина при комнатной температуре получен изоксазол IIа, который обработкой холодным метилатом натрия превращен в V. Эфир IV получен взаимодействием I с бромистым изопропилом в основной среде.

При гидролизе и гидрировании V получают кислота VI и аминокислоту VII, соответственно.

Экспериментальная часть

6,6-Диметилтетрагидропирано(1,2-с)изоксазол II (а,б). а) Смесь 15,6 г (0,1 моля) альдегида, 6,95 г (0,1 моля) гидроксиламингидрохлорида и 200 мл ледяной уксусной кислоты нагревалась при перемешивании при 70—80° 7—8 час. После удаления уксусной кислоты остаток разбавлялся водой, нейтрализовался бикарбонатом натрия, экстрагировался эфиром и высушивался над сульфатом магния. Перегонкой получено 13,2 г (76,0%) смеси изоксазолов II а, б с т. кип. 109—112°/7 мм n_D^{20} 1,4870. Найдено %: С 62,40; Н 6,57; N 9,70. $C_8H_{11}NO_2$. Вычислено %: С 62,78; Н 7,12; N 9,15. $R_{f_a} = 0,95$; $R_{f_b} = 0,77$. Al_2O_3 II степени активности, метанол—эфир, 1:1.

б) Смесь 3,2 г оксимов III, 100 мл ледяной уксусной кислоты нагревалась при перемешивании при 70—80° 6 час. Обработкой, аналогичной предыдущей, получено 1,5 г (60%) смеси изоксазолов ($R_{f_a} = 0,95$; $R_{f_b} = 0,77$).

в) Смесь 30 г (0,15 моля) эфира IV, 20,85 г (0,30 моля) гидроксиламингидрохлорида и 100 мл метанола оставалась при комнатной температуре 20 час. Метанол удалялся. Обработкой, аналогичной предыдущей, получено 18 г (72,0%) изоксазола IIа с т. кип. 109—110°/7 мм, n_D^{20} 1,4810, d_4^{20} 1,0542, M_{RD} 40,80, выч. 41,40, $R_f = 0,95$. Методом масс-спектрометрии найден M 153 м/е. В ИК спектре найдены полосы поглощения для смеси IIа, б: ν_{C-C} 1620, ν_{C-N} 1650 cm^{-1} .

Оксим 2,2-диметил-5-формилтетрагидропиран-4-она IIIа, б. Смесь 15,6 г (0,1 моля) альдегида I, 6,95 г (0,1 моля) гидрохлорида гидроксиламина и 200 мл метанола перемешивалась 20 час. при комнатной температуре. После удаления метанола остаток разбавлялся водой, нейтрализовался поташом, экстрагировался эфиром и высушивался над сернокислым магнием. Перегонкой получено 9,18 г (54%) смеси оксимов III с т. кип. 160—165°/4 мм, n_D^{20} 1,4940. Найдено %: С 57,61; Н 6,80; N 9,56; $C_8H_{13}NO_3$. Вычислено %: С 58,30; Н 6,60; N 8,93. $R_{f_a} = 0,86$ и 0,55.

В ИК спектре найдены полосы поглощения для смеси IIIа, б: ν_{C-C} 1620, ν_{C-N} 1650, $\nu_{C=O}$ 1720, ν_{C-H} 2720, ν_{OH} 3200—3600 cm^{-1} .

Изопропиловый эфир 2,2-диметил-5-оксиметилтетрагидропиран-4-она IV. К кипящей в токе азота смеси 26,5 г (0,17 моля) альдегида,

1,36 г (0,25 моля) поташа и 260 мл ацетона в течение часа прибавлено 19 г (0,16 моля) изопрропилбромиды. Нагревание продолжалось еще 7 час., затем смесь охлаждалась, разбавлялась эфиром и фильтровалась, фильтрат высушивался над серноокислым магнием. Перегонкой получено 30,1 г (75,0%) эфира IV с т. кип. $120^{\circ}/6$ мм; n_D^{20} 1,4839, d_4^{20} 1,0035, M_{RD} 55,82, выч. 53,62. Найдено %: С 66,52; Н 9,29. $C_{11}H_{18}O_3$. Вычислено %: С 66,66; Н 9,59. 2,4-Динитрофенилгидразон, т. пл. 187° . Найдено %: N 14,64. $C_{11}H_{24}N_4O_7$. Вычислено %: N 14,81. ИК спектр: ν_{C-C} 1620, ν_{CO} 1700 cm^{-1} .

Разделение изоксазолов IIa и IIб. а) К перемешиваемой смеси 15 г изоксазолов II (а, б) и 200 мл абс. эфира при охлаждении прибавлено 0,19 г метилата натрия, растворенного в 10 мл метанола. Перемешивание продолжалось в течение часа. Смесь разбавлена 150 мл воды, эфирный слой отделен, обработан несколько раз 5% раствором КОН и высушен над серноокислым магнием. Перегонкой получено 3,1 г (20,0%) изоксазола IIб с т. кип. $105^{\circ}/5$ мм, n_D^{20} 1,4865, d_4^{20} 1,0842, M_{RD} 40,68, выч. 41,82. Найдено %: С 62,52; Н 6,73; N 9,63. $C_8H_{11}NO_3$. Вычислено %: С 62,77; Н 7,12; N 9,15, $R_f=0,77$, М (методом масс-спектрометрии) 153 *m/e*. Водный слой при охлаждении подкислен конц. соляной кислотой, экстрагирован эфиром и высушен над серноокислым магнием. Перегонкой в вакууме получено 9,9 г (66,0%) нитрила V с т. кип. $112-115^{\circ}/12$ мм, n_D^{20} 1,4830, d_4^{20} 1,0756, M_{RD} 40,73, выч. 40,40. $R_f=0,89$. Найдено %: С 62,40; Н 6,57; N 9,70. $C_8H_{11}NO_3$. Вычислено %: С 62,73; Н 7,12; N 9,15. 2,4-Динитрофенилгидразон, т. пл. 177° . Найдено %: N 19,83. $C_{14}H_{17}N_5O_6$. Вычислено %: N 20,0. ИК спектр: $\nu_{C=O}$ 1720, $\nu_{C=N}$ 2260 cm^{-1} .

б) 10 г смеси сырого продукта, полученного из IV, перемешивалось в течение часа в 100 мл метанола, содержащего 19 г (0,5 моля) метилата натрия. Получено 5,9 г (58,0%) V с т. кип. $112-115^{\circ}/12$ мм, n_D^{20} 1,4830. 2,4-Динитрофенилгидразон, т. пл. 177° .

2,2-Диметил-5-карбокситетрагидропиран-4-он. Смесь 3,45 г (0,002 моля) нитрила V, 10 мл 30% соляной кислоты нагревалась 4 часа при $80-90^{\circ}$ с обратным холодильником. Разбавлением 15 мл воды, экстрагированием эфиром, высушиванием, удалением эфира и перегонкой получено 1,73 г (50%) кетокислоты VI с т. кип. $124^{\circ}/4$ мм, n_D^{20} 1,4970. Найдено %: С 55,63; Н 6,79; $C_8H_{12}O_4$. Вычислено %: С 55,81; Н 6,97; М (методом масс-спектрометрии) 172 *m/e*. ИК спектр: ν_{CO} 1720, ν_{COOH} 1740, ν_{OH} 3200—3600 cm^{-1} .

2,2-Диметил-5-аминометилтетрагидропиран-4-ол. Из 17,3 г (0,1 моля) нитрила V, 11,1 г (0,3 моля) алюмогидрида лития по [2] получено 10,5 г (66,0%) аминокспирта VII с т. кип. $134^{\circ}/8$ мм, n_D^{20} 1,4690. Найдено %: С 60,58; Н 11,15; N 8,44. $C_8H_{17}NO_2$. Вычислено %: С 61,06; Н 10,68; N 8,80. Гидрохлорид гигроскопичен. М (методом масс-спектрометрии) 159. ИК спектр: ν_{OH} 3100—3600 cm^{-1} .

6,6-ԴԻՄԵԹԻԼՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆՈ(1,2c)ԻԶՕՔՍՈԶՈԼԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Շ. Պ. ՄԱՄԲՐԵՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

2,2-Դիմեթիլ-5-օքսիմեթիլենտետրահիդրոպիրան-4-ոնի հիդրոքսիլամին-հիդրոքլորիդի փոխազդեցությամբ ստացված են II ա, Ե, 6,6-դիմեթիլտետրահիդրոպիրանոլ(1,2 c)ի դոքսազոլների խառնուրդ: Վերջիններս ստացված են նաև III ա, Ե, օքսիմերից և IV եթերից:

SYNTHESIS OF 6,6-DIMETHYLTETRAHYDROPYRANO-(1,2c)ISOXAZOL

A. S. NORAVIAN, Sh. P. MAMBREYAN and S. H. VARTANIAN

A mixture of 6,6-dimethyltetrahydropyrano(1,2c)-isoxazols, a, Ե, 6 has been synthesized by the interaction of 2,2-dimethyl-5-hydroxymethylenetetrahydropyran-4-on with hydroxylamine hydrochloride. These isoxasols have been also obtained from the corresponding oximes.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. С. Норавян, Ш. П. Мамберян, С. А. Варганян, Арм. хим. ж., 27, 581 (1974).
2. L. H. Amundsen, J. Am. Chem. Soc., 73, 243 (1951).