

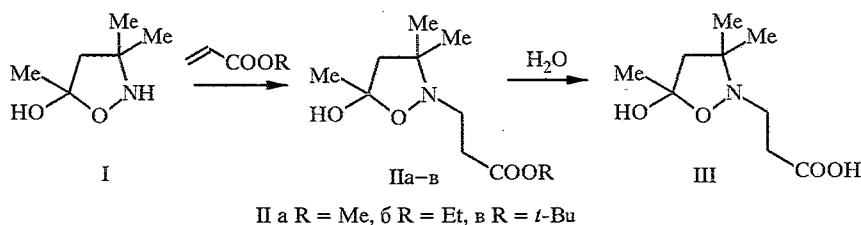
А. Ю. Ершов, Н. В. Кошмина, А. В. Добродумов

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ  
5-ГИДРОКСИ-3,3,5-ТРИМЕТИЛИЗОКСАЗОЛИДИНА  
С ЭФИРАМИ АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Показано, что взаимодействие 5-гидрокси-3,3,5-триметилизоксазолидина с метиловым, этиловым и *трет*-бутиловым эфирами акриловой кислоты, протекающее как присоединение по Михаэлю, приводит к образованию не известных ранее эфиров 5-гидрокси-3,3,5-триметилизоксазолидин-2-пропионовой кислоты. Структуры полученных соединений доказано методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также их последующим превращением в 5-гидрокси-3,3,5-изоксазолидин-2-пропионовую кислоту.

Ранее нами было показано [1, 2], что ацилирование 5-гидрокси-3,3,5-триметилизоксазолидина (I) приводит, в зависимости от природы ацилирующего агента, к образованию продуктов как циклического, так и линейного строения — N-ацил-5-гидрокси-3,3,5-триметилизоксазолидина и 4-(O-ацилгидроксимино)-4,4-диметил-2-бутанона соответственно. При действии же на соединение I фенилизотиоцианата образуется 5-гидрокси-3,3,5-триметил-2-(3-фенилтиокарбамоил)изоксазолидин, представленный в растворе таутомерной смесью изоксазолидиновой и пиримидин-2(1H)-тионной форм, продукт его дегидратации имеет пиримидиновое строение [3].

В продолжение начатых ранее исследований функционально замещенных производных изоксазолидина [1—4] мы рассмотрели реакцию 5-гидрокси-3,3,5-триметилизоксазолидина (I) с эфирами акриловой кислоты.



Оказалось, что взаимодействие указанных соединений проходит после непродолжительного кипячения в метаноле в присутствии каталитических количеств гидроксида натрия и приводит к образованию соединений IIa—в с хорошим выходом (см. экспериментальную часть). Эти соединения, согласно данным элементного анализа, отвечали по составу продуктов присоединения 5-гидрокси-3,3,5-триметилизоксазолидина (I) к соответствующим эфирам акриловой кислоты (1 : 1).

Циклическое изоксазолидиновое строение соединений IIa—в согласуется со спектральными данными, в частности, с присутствием в спектрах ПМР типичной АВ-системы в области 2,0...2,5 м. д., обусловленной диастереотопией протонов метиленовой группы, и сигнала  $sp^3$ -гибридного атома С(5) в области 100 м. д. в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  (см. экспериментальную часть). В полном соответствии со строением соединений IIa—в находятся сигналы в

спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  исследованных нами ранее [2, 3] серий N-арил(бензил)-5-гидроксиизоксазолидинов, а также спектральные характеристики производных изоксазолидин-2-пропионовой кислоты [5, 6].

Оказалось, что непродолжительное нагревание соединений Па,б в 1 М растворе гидроксида натрия при 40...50 °С ведет к полному гидролизу сложноэфирной группы и образованию 5-гидрокси-3,3,5-триметилизоксазолидин-2-пропионовой кислоты (Пп) с хорошим выходом.

Таким образом, в дополнение к разработанным нами ранее методам синтеза N-замещенных 5-гидроксиизоксазолидинов на базе производных гидроксиламина и  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений предложен другой подход к их синтезу — модификация самого изоксазолидинового цикла. Примечательно, что рассмотренные превращения не меняют полуацетального характера атома С(5), сохраняя его для последующих взаимодействий с азотистыми нуклеофилами, что будет являться предметом наших дальнейших исследований.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  снимали на спектрометре Bruker AC-200 при рабочих частотах 200 и 50,33 МГц соответственно. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках марки Silufol UV-254. Хроматографическое разделение проводили на стеклянной колонке ( $l = 25$  см,  $d = 2,5$  см), заполненной силикагелем марки Chemapol L 100/160. Элюент бензол—ацетон, 4:1. Соединение I получено по известной методике [7].

Эфиры 5-гидрокси-3,3,5-триметилизоксазолидин-2-пропионовой кислоты (Па—в). Смесь 10 г (0,075 моль) соединения I, 0,1 моль эфира акриловой кислоты, нескольких капель 50% раствора гидроксида натрия и 50 мл метанола кипятят 1 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток перегоняют в вакууме или очищают на колонке.

Метилловый эфир 5-гидрокси-3,3,5-триметилизоксазолидин-2-пропионовой кислоты (Па). Выход 70%,  $T_{\text{кип}} 92...95$  °С (1 мм рт. ст.). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,04 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 1,10 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 1,21 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 2,15; 2,30 (2H, АВ-система,  $J_{\text{AB}} = 16$  Гц, 4-Н); 2,62 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2,90 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,63 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 5,61 м. д. (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 23,4 (3- $\text{CH}_3$ ); 26,7 (3- $\text{CH}_3$ ); 31,1 (5- $\text{CH}_3$ ); 35,7 ( $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 48,1 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ); 54,8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 57,1 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 63,8 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 100,9 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 170,9 м. д. ( $\text{COO}$ ). Найдено, %: С 55,32; Н 8,78; N 6,51.  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С 55,28; Н 8,81; N 6,45.

Этиловый эфир 5-гидрокси-3,3,5-триметилизоксазолидин-2-пропионовой кислоты (Пб). Выход 75%,  $T_{\text{кип}} 98...101$  °С (1 мм рт. ст.). Спектр ПМР (ацетон- $\text{D}_6$ ): 1,03 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 1,12 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 1,14 (3H, т,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,34 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 2,03; 2,18 (2H, АВ-система,  $J_{\text{AB}} = 12$  Гц, 4-Н); 2,47 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2,83 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,54 (1H, уш. с, OH); 4,02 м. д. (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ацетон- $\text{D}_6$ ): 13,9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 23,6 (3- $\text{CH}_3$ ); 26,1 (3- $\text{CH}_3$ ); 31,1 (5- $\text{CH}_3$ ); 33,4 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 45,7 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ); 57,1 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 59,8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 63,2 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 101,6 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 171,8 м. д. ( $\text{COO}$ ). Найдено, %: С 57,08; Н 9,20; N 6,10.  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С 57,12; Н 9,15; N 6,06.

трет-Бутиловый эфир 5-гидрокси-3,3,5-триметилизоксазолидин-2-пропионовой кислоты (Пв). Выход 45%, масло,  $R_f$  0,63. Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 1,16 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 1,35 (12H, с,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$  и 5- $\text{CH}_3$ ); 2,05; 2,21 (2H, АВ-система,  $J_{\text{AB}} = 14$  Гц, 4-Н); 2,53 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2,87 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 8,24 м. д. (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 23,2 (3- $\text{CH}_3$ ); 26,3 (3- $\text{CH}_3$ ); 28,6 ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 31,5 (5- $\text{CH}_3$ ); 33,7 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 45,3 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ); 57,5 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 62,1 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 79,1 ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 100,3 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 171,2 м. д. ( $\text{COO}$ ). Найдено, %: С 60,28; Н 9,67; N 5,34.  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С 60,21; Н 9,72; N 5,40.

5-Гидрокси-3,3,5-триметилизоксазолидин-2-пропионочная кислота (Пп). Выдерживают 0,05 моль соединения Па,б в 25 мл 1 М раствора гидроксида натрия 10 ч при 50 °С. После нейтрализации разбавленной соляной кислотой смесь экстрагируют этилацетатом, отгоняют растворитель при пониженном давлении, остаток очищают на колонке. Выход 40%,  $T_{\text{пл}} 141...144$  °С. Спектр ПМР ( $\text{DMCO-D}_6$ ): 1,07 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 1,13 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 1,32 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 2,32; 2,47 (2H, АВ-система,  $J_{\text{AB}} = 14$  Гц, 4-Н); 2,68 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2,85 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 6,71 м. д. (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-D}_6$ ): 24,0 (3- $\text{CH}_3$ ); 27,6 (3- $\text{CH}_3$ ); 30,7 (5- $\text{CH}_3$ ); 33,8 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ );

46,3 (CH<sub>2</sub>N); 56,6 (C<sub>4</sub>); 63,5 (C<sub>3</sub>); 101,5 (C<sub>5</sub>); 174,5 м. д. (COOH). Найдено, %: С 53,23; Н 8,37; N 6,95. С<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 53,19; Н 8,43; N 6,89.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ершов А. Ю., Бежан И. П. // Современные методы исследования органических соединений. — Л.: ЛГУ, 1990. — С. 22.
2. Бежан И. П., Зеленин К. Н., Свиридова Л. А., Моторина И. А., Ершов А. Ю., Голубева Г. А., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1989. — № 6. — С. 823.
3. Ершов А. Ю., Грибанов А. В., Гиндин В. А., Кольцов А. И. // ЖОрХ. — 1995. — Т. 31. — С. 1054.
4. Ершов А. Ю. Дис....канд. хим. наук. — Л.: ЛГУ, 1989.
5. Dalgard N. K., Larsen K. E., Torssell K. B. // Acta chem. scand. — 1978. — Vol. B38. — P. 423.
6. Yokoyama M., Sujino K., Irie M., Yamazaki N., Hiyama T., Yamada N., Togo H. // J. Chem. Soc. Perkin Trans.I. — 1991. — N 11. — P. 2801.
7. Harries C., Jablonsky L. // Ber. — 1898. — Bd 31. — S. 1371.

Институт высокомолекулярных соединений  
РАН, Санкт-Петербург 199004, Россия

Поступило в редакцию 16.03.99

Санкт-Петербургский государственный  
университет,  
Санкт-Петербург 198904, Россия  
e-mail: ershov@hq.macro.ru