

Синтез 4-(2-метил-2-оксиранил)бензойной и 4-пергидро-1-бензоксирен-1-илбензойной кислот и их реакции с N,O-нуклеофилами

Камкина Н.В.,* Красников С.В., Храмухина Д.А.

ГОУ ВПО «Ярославский государственный технический университет», Московский проспект, д. 88, г. Ярославль. Тел: 4852 440 529; E-mail: kamkinanv@ystu.ru

С помощью реакции окисления 4-изопропенилбензойной и 4-(1-гексенил)бензойной кислот в присутствии надуксусной кислоты получены и охарактеризованы 4-(2-метил-2-оксиранил)бензойная и 4-пергидро-1-бензоксирен-1-илбензойная кислоты. Изучено взаимодействие продуктов окисления с N,O-нуклеофилами.

Введение

2-Арилоксираны и их замещенные аналоги используются в качестве полупродуктов в синтезе биологически активных соединений [1-3] и их конъюгатов с полимерами [4]. Как правило, для получения данных соединений используется реакция окисления производных стирола такими окислителями как органические надкислоты [5], пероксид водорода [6], гипохлорит натрия [7], а также с использованием солей переходных металлов [8]. При этом среди производных стирола наименее изученными являются алкенилароматические карбоновые кислоты. Так, имеются данные по окислению 3- и 4-винилбензойных кислот [8], но полностью отсутствуют для их аналогов с непредельной боковой цепью более сложного строения.

Целью настоящей работы являлось исследование реакции окисления алкенилароматических карбоновых кислот до соответствующих производных оксирана с использованием надкислот, при этом в качестве исходных соединений нами были выбраны 4-изопропенилбензойная [9] и 4-(1-циклогексенил)бензойная кислоты, а также изучение взаимодействия продуктов окисления с различными N,O-нуклеофилами.

Результаты и обсуждение

Окисление 4-изопропенилбензойной (**1a**) и 4-(1-циклогексенил)бензойной (**1б**) кислот осуществлялось надуксусной кислотой в растворе хлороформа в присутствии ацетата натрия при комнатной температуре (схема 1). Раствор надуксусной кислоты в хлороформе получали из уксусной кислоты и раствора H_2O_2 в присутствии каталитического количества концентрированной H_2SO_4 . Концентрацию надкислоты в растворе хлороформа определяли методом йодометрического титрования. Для проведения окисления использовался раствор с концентрацией $AcOOH$, равной $\sim 0,8$ моль/л.

Нами было обнаружено, что в результате указанной реакции помимо основных продуктов, 4-(2-метил-2-оксиранил)бензойной а (**2a**) и 4-пергидро-1-бензоксирен-1-илбензойной (**2б**) кислот, могут образовываться в небольшом количестве побочные

продукты вторичной реакции раскрытия эпоксидного цикла, предположительно, 1,2-дигидроксиалкилбензойные или 1-ацетокси-2-гидроксибензойные кислоты. Однако ИК спектрах продуктов реакции окисления соединений (**1a,б**) надкислотой не было обнаружено полос поглощения, характерных для гидроксигрупп или сложноэфирных групп.

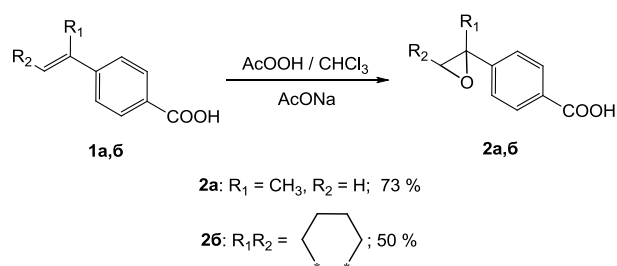


Схема 1. Окисление 4-изопропенилбензойной и 4-(1-циклогексенил)бензойной кислот

С целью выбрать наилучшие условия реакции окисления модельной кислоты (**1a**) изучалось влияние соотношения начальных концентраций $c_0(\text{надкислота})/c_0(\mathbf{1a})$ в диапазоне 1,0...6,0 за счет изменения количества надкислоты на выход основного продукта. При этом состав реакционной смеси по ходу реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии. Было показано, что наилучшим соотношением является $c_0(\text{надкислота})/c_0(\mathbf{1a}) \sim 2,9$, т. к. при этом наблюдался момент времени, когда в реакции почти полностью израсходовалось исходное соединение, но еще не образовался продукт раскрытия оксиранового цикла. При меньшем соотношении реакция не происходила до конца, а при большем еще до полного израсходования кислоты (**1a**) начинал образовываться побочный продукт.

Следующим этапом работы являлось изучение взаимодействия полученных кислот (**2a,б**) с N,O-нуклеофилами. Как установлено, в присутствии избытка сильного нуклеофила (например, алкиламина) в спирте в качестве растворителя и при нагревании реакция раскрытия оксиранового цикла происходит классически с атакой на наименее замещенный атом углерода (S_N2 -механизм). При взаимодействии с более слабым нуклеофилом,

ацетат-ионом (реакция с NaOAc, схема 2), реакция в аналогичных условиях практически не протекала.

С другой стороны, нами установлено, что при раскрытии оксиранового фрагмента кислоты (2a) в смеси уксусной кислоты и этилового спирта достаточно быстро происходит образование продукта (3a), причем другие побочные продукты при этом почти не образуются. Строение кислоты (3a) было подтверждено с помощью ИК-спектроскопии по появлению полосы 1689 см⁻¹, соответствующей валентным колебаниям карбонильной группы альдегида, и двум четким полосам в области 2850-2750 см⁻¹ колебаний C-H связи.

Возможный путь образования продукта (3a) приведен на схеме 2. После протонирования атома кислорода оксиранового цикла возможны два варианта превращений. Первый из них, который включает образование третичного карбокатиона II, маловероятен, т.к. в ИК-спектре продуктов реакции не было обнаружено полос поглощения, характерных для гидроксигруппы спирта или простого эфира (они должны были бы получиться в итоге последующей нуклеофильной атаки на карбокатион). Второй наиболее вероятный путь включает согласованный процесс гидридного сдвига и раскрытия оксиранового цикла с образованием катиона III. После отщепления протона от структуры III образуется продукт (3a).

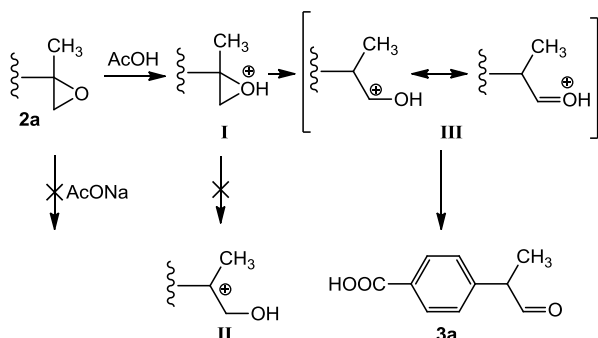


Схема 2. Механизм перегруппировки кислоты (2a) в кислой среде

Похожий эффект перегруппировки в реакции раскрытия замещенных оксиранов известен из литературы для алифатических соединений [10], однако он не был описан для случая 4-алкенилароматических карбоновых кислот.

Аналогичные результаты, т.е. образование продукта (3a), наблюдались при гидролизе соединения (2a) в присутствии минеральной кислоты. Синтезировать соответствующие 1,2-диоли из соединений (2a,б) удалось лишь при кипячении в течение нескольких часов в сильнощелочной среде (pH ~ 13-14).

Полученные результаты позволили предположить, что побочным продуктом в реакции окисления кислоты (1a) является соединение (3a), т.к. он является продуктом раскрытия в кислой среде, которая наблюдается и в ходе самой реакции окисления.

Таким образом, в данной работе исследованы условия синтеза 4-(2-метил-2-оксиранил)бензойной и

4-пергидро-1-бензоксирен-1-илбензойной кислот окислением соответствующих неперделных соединений. Кроме этого, показано различие путей раскрытия оксиранового цикла в зависимости от различных факторов. Так, в присутствии сильных нуклеофилов реакция протекает по классическому S_N2-механизму, а в кислой происходит процесс внутримолекулярной перегруппировки с образованием карбонильного соединения.

Экспериментальная часть

4-(2-Метил-2-оксиранил)бензойная кислота (2a). К раствору 1,0 г (6,2 ммоль) 4-изопропенилбензойной кислоты (1a) в 30,0 мл CHCl₃ добавили 0,2 г (2,4 ммоль) ацетата натрия. К полученной смеси при интенсивном перемешивании в течение 0,5 ч по каплям прибавили 24,0 мл заранее приготовленного раствора надуксусной кислоты в CHCl₃ с концентрацией ~0,8 моль/л (18 ммоль). После добавления всего количества надкислоты перемешивание продолжили при комнатной температуре, а затем оставили на ночь. Далее реакционную смесь промыли 3×30,0 мл воды, после чего полученный органический слой отделили и осушили при помощи безводного CaCl₂. После удаления растворителя в вакууме получили 0,8 г (выход 73 %) чистой 4-(2-метил-2-оксиранил)бензойной кислоты (2a). Т. пл. 134-136 °С. R_f 0,64 (AcOH/н-гексан/толуол/ацетон = 1/16/16/10). ИК, ν, см⁻¹: 2582 (O-H), 1678 (C=O), 1613 (C₆H₆), 1295 (C-O), 1244 (C-O). ЯМР ¹H, δ, м.д. (300 МГц, DMSO-d₆): 12,02 (с, 1H), 7,87 (д, 2H, J=9,1 Гц), 7,45 (д, 2H, J=9,1 Гц), 3,03 (д, 1H, J=7,5 Гц), 2,79 (д, 1H, J=7,5 Гц), 1,67 (с, 3H).

4-Пергидро-1-бензоксирен-1-илбензойная кислота (2б). Выход 50 %. Т. пл. 167-169 °С. R_f 0,70 (AcOH/н-гексан/толуол/ацетон = 1/16/16/10). ЯМР ¹H, δ, м.д. (300 МГц, DMSO-d₆): 12,05 (с, 1H), 7,86 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,47 (д, 2H, J=9,0 Гц), 3,04...3,02 (м, 1H), 2,45...2,25 (м, 2H), 2,00...1,80 (м, 3H), 1,50...1,29 (м, 3H).

Библиографический список

- Chini M., Crotti P., Macchia F. // *J. Org. Chem.*. **1991**. Vol. 56. P. 5939-5942.
- Thierry O., Guillaume L. // *Tetrahedron Lett.*. **2002**. Vol. 43. P. 7891-7893.
- Kureshy R., Singh S., Knan N. // *Tetrahedron Lett.*. **2006**. Vol. 47. P. 5277-5279.
- Reitz A., Avery M.A., Verlander M.S., Goodman M. // *J. Org. Chem.*. **1981**. Vol. 46. P. 4859-4863.
- Buehler C.A., Pearson D.E. *Survey of organic synthesis*. New York: Wiley. **1970**. P. 1. 620 p.
- Payne G., Deming P., Williams P. // *J. Org. Chem.*. **1960**. Vol. 26. P. 659-663.
- Klawonn M., Bhor S. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. **2003**. Vol. 345. P. 389-392.
- B., Vogt M., DeRose V., Burdess K. // *J. Am. Chem. Soc.*. **2002**. Vol. 124. P. 11946-11954.
- Овсянников О.Н., Красников С.В., Бетнев А.Ф., Герасимова Н.П., Пудикова А.А. // *Изв. вузов. Химия и химическая технология*. **2008**. Т. 51. С. 58-59.
- Campanella A., Baltanas M. // *Latin American Applied Research*. **2005**. Vol. 35. P. 211-216.