

© Букачук О.М., Баранова Л.Я., 2014

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ОНІЄВИХ ПОХІДНИХ ІЗОКСАЗОЛУ

Синтезовані нові четвертинні фосфонієві та амонієві солі на основі 5-бромометил-3-метилізоксазолу, 4-бром-3,5-диметилізоксазолу, 4-хлорометил-3,5-диметилізоксазолу, 4-хлоретил-3,5-диметилізоксазолу та 3,5-біс(бромометил)ізоксазолу. Вивчена можливість одержання нових ненасичених похідних ізоксазолу в умовах реакції Віттіга між синтезованими фосфонієвими солями й ароматичними альдегідами. Досліджена росторегулююча активність ізоксазоловмісних фосфонієвих солей щодо рослин кукурудзи.

Ключові слова: ізоксазол, трифенілфосфін, триетиламін, піридин, 5,6-бензохінолін, гетероцикли, росторегуляторна активність.

Інтенсивний розвиток хімії гетероциклів викликаний їх важливим науковим і практичним значенням. Серед них виявлено речовини, які володіють широким спектром біологічної активності та низькою токсичністю, що зумовлює актуальність синтезу та дослідження нових сполук цього класу.

У групі речовин, які виявляють біологічну активність, важливе місце належить онієвим похідним гетероциклічних систем [1-3]. Відомі також біологічно активні речовини серед фосфонієвих і амонієвих сполук [4, 5].

Заміщений ізоксазольний фрагмент входить до складу багатьох органічних сполук, які викликають постійний інтерес як з теоретичного, так і з практичного погляду. Ізоксазоли широко використовуються як синтони для одержання органічних сполук різних класів: α - і β -нена-сичених кетонів, β -дикарбонільних сполук, триазолів та інших гетероциклів [6-8]. Ізоксазол є основою ряду лікарських препаратів - антибіотику широкого спектру дії оксиміцину, сульфамідного препарату сульфаметоксазолу тощо [9, 10].

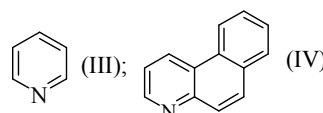
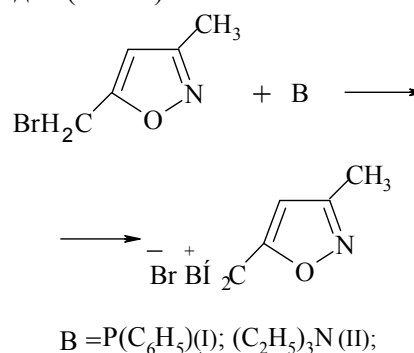
У літературі практично відсутні відомості про фосфонієві й амонієві солі, які містять ізоксазольний цикл. Поєднання ізоксазольного й онієвих фрагментів може привести до одержання речовин із цінними властивостями.

Мета роботи - синтез, вивчення хімічних властивостей і біологічної активності ізоксазоловмісних трифенілфосфонієвих солей та їх амонієвих аналогів.

Нами розроблено методики синтезу фосфонієвих та амонієвих похідних на основі 5-бромометил-3-метилізоксазолу, 4-бром-3,5-диметилізоксазолу, 4-хлорометил-3,5-диметилізоксазолу, 4-хлоретил-3,5-диметилізоксазолу та 3,5-біс(бромометил)ізоксазолу. Як нуклеофіли у реакціях із вказаними

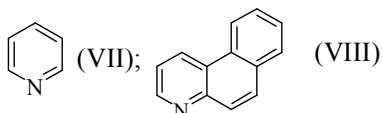
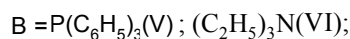
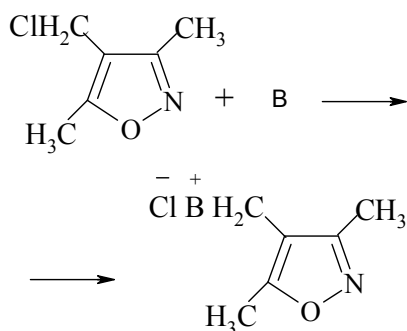
галогенопохідними використані трифенілфосфін, триетиламін, піридин та 5,6-бензохінолін. Такий вибір об'єктів дослідження зумовлений тим, що попередніми роботами, проведеними на кафедрі органічної та фармацевтичної хімії ЧНУ, встановлена значна біологічна активність похідних бензохіноліну та фосфонієвих солей [11, 12].

Під час кип'ятіння розчину еквімолярних кількостей 5-бромометил-3-метилізоксазолу та трифенілфосфіну в толуені синтезовано фосфонієву сіль (I). Реакцією вказаної бромпохідної ізоксазолу з триетиламіном одержано амонієву сіль (II), а кип'ятінням розчинів 5-бромометил-3-метилізоксазолу в толуені з еквімолярними кількостями піридину та 5,6-бензохіноліну синтезовані піридинієва (III) і бензохінолінієва солі (IV) відповідно (табл. 1).



Нами вивчені реакції 3,5-диметил-4-хлорометилізоксазолу з трифенілфосфіном, триетиламіном, піридином і 5,6-бензохіноліном.

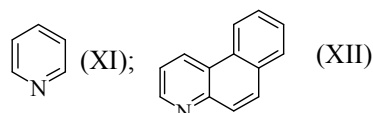
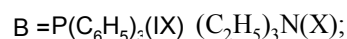
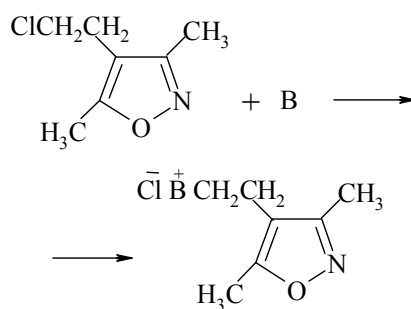
У результаті кип'ятіння розчину 3,5-диметил-4-хлорометилізоксазолу з еквімолярною кількістю трифенілфосфіну в толуені синтезовано фосфонієву сіль (V).



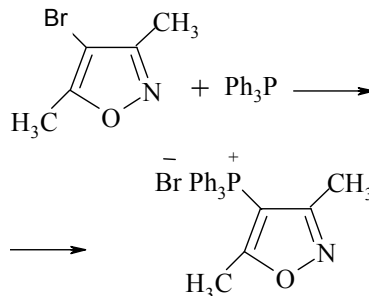
Зауважимо, що вказана фосфонієва сіль одержується з вищим виходом порівняно з фосфонієвою сіллю (I), що пояснюється більшою рухомістю атома галогену хлорометильної групи у 4-му положенні ізоксазольного циклу.

Під час реакції 3,5-диметил-4-хлорометилізоксазолу з триетиламіном одержано амонієву сіль (VI). Установлено, що 3,5-диметил-4-хлорометилізоксазол у м'яких умовах реагує з піридином, утворюючи відповідну піридинієву сіль (VII), а при кип'ятінні розчину 5,6-бензохіноліну та вказаної хлоропохідної в толуені синтезована бензохінолінієва сіль (VIII).

Аналогічно наведеним фосфонієвим (I) та (V) і амонієвим (II – IV) та (VI–VIII) солям нами синтезовані четвертинні солі на основі 3,5-диметил-4-(β-хлоретил)ізоксазолу – фосфонієва (IX), триетиламонієва (X), піридинієва (XI) та бензохінолінієва (XII). Відзначимо, що вказані солі одержуються з вищими виходами і за коротший термін порівняно з фосфонієвими та амонієвими солями, синтезованими на основі 5-бромометил-3-метилізоксазолу та 4-хлорометил-3,5-диметилізоксазолу, що пояснюється більшою рухомістю атома галогену хлоретильної групи у 4-му положенні ізоксазольного циклу.

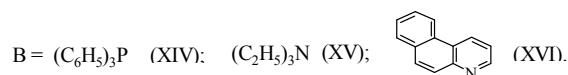
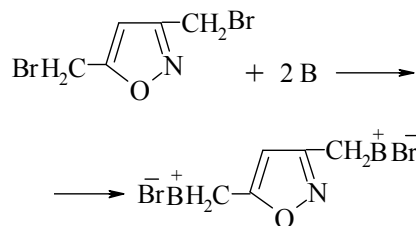


На відміну від попередніх галогенопохідних ізоксазолу 4-бром-2,3-диметилізоксазол реагує з трифенілфосфіном за температури 190-200 °С без розчинника. Оптимальний вихід (40%) трифенілфосфонієвої солі (XIII) досягається нагріванням реагуючих речовин протягом 1,5 год. Подальше нагрівання приводить до осмолення реакційної суміші та зменшення виходу фосфонієвої солі.



XIII

Для порівняння біологічної активності нами синтезовані бісфосфонієва (XIV) та бісамонієві (XV) і (XVI) солі на основі реакції 3,5-біс-(бромометил)ізоксазолу з трифенілфосфіном, триетиламіном і 5,6-бензохіноліном відповідно.



Зазначимо, що для утворення бісфосфонієвої солі (XIV) необхідні жорсткіші умови, порівняно з одержанням монофосфонієвих солей (I) та (V), а саме: нагрівання реакційної суміші без розчинника за температури 120-130°C.

Під час взаємодії 3,5-біс(бромометил)ізоксазолу з надлишком триетиламіну одержано бісамонієву сіль (XV), а при кип'ятінні розчину надлишку 5,6-бензохіноліну з 3,5-біс(бромометил)ізоксазолом у диметилформаміді – бісхінолінієву сіль (XVI).

Синтезовані монофосфонієві солі (I, V та IX) – дрібнокристалічні речовини білого кольору, розчинні у полярних органічних розчинниках, мало розчинні у воді. Фосфонієва сіль (XIII) та бісфосфонієва сіль (XIV) – розчинні у диметилформаміді та диметилсульфоксиді. Їх виходи та константи наведені у таблицях 1, 2 та 3.

Триетиламонієві солі (II, VI, X) – аморфні речовини жовтого кольору, гігроскопічні, розчинні у воді за нагрівання. Піридинієві та бензохінолінієві солі (III, IV, VII, VIII, XI, XII) – дрібно-кристалічні, нерозчинні у воді речовини, розчинні у хлороформі й етанолі за нагрівання. Бісфосфонієва (XIV), бісамонієва (XV) та бісбензохінолінієва (XVI) солі – дрібнокристалічні речовини жовтого кольору, нерозчинні у воді, обмежено розчинні у етанолі, розчинні у диметилформаміді.

Склад і будова синтезованих сполук підтверджені даними елементного аналізу та УФ і ІЧ спектрами. УФ спектри фосфонієвих солей (I),(V),(IX),(XIII) та (XIV) містять високоінтенсивну смугу поглинання з максимумом 225 – 230 нм, менш інтенсивну смугу з максимумом поглинання 260 нм, що пов'язано із наявністю в молекулах трифенілфосфонієвої групи. Максимуми поглинання при 295 та 340 нм характеризують заміщене ізоксазольне ядро. При цьому максимум в області 295 нм для бісфосфонієвої солі (XIV) виражений нечітко. ІЧ спектри трифенілфосфонієвих солей містять смуги поглинання, які характеризують наявність трифенілфосфонієвого угруповання при 1590, 1440-1430, 1120-1100, 1000-995, 730-710 cm^{-1} (коливання фенільних ядер, що зв'язані з атомом фосфору) та смуги в області 1615 cm^{-1} , що характеризує валентні коливання C-N-C зв'язків гетероциклу.

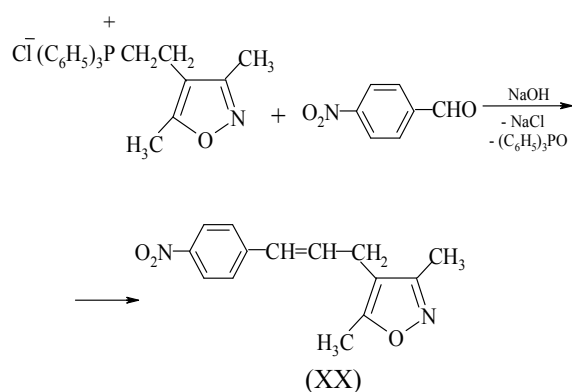
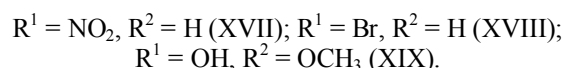
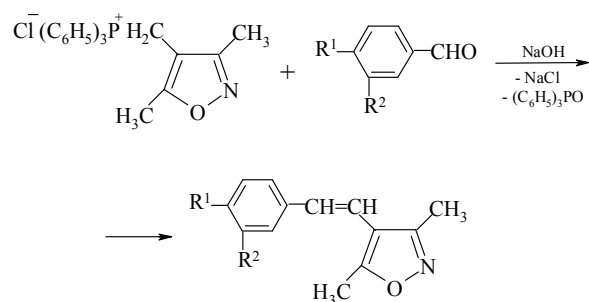
В УФ спектрі бензохінолінієвої солі (IV) чітко виявляються максимуми поглинання в області 235, 290, 320, 350 нм, які властиві

бензохінолінієвим солям та накладаються з максимумами заміщеного ізоксазольного ядра.

Виходи, константи та аналітичні дані синтезованих сполук наведені у таблицях 1-3.

Нами досліджено відношення монофосфонієвих солей (I), (V) та (IX) до лужних агентів. Відомо, що ізоксазольні цикли стійкі лише у кислому середовищі, в лужному – розщеплюються з утворенням ациклічних сполук. У нашому випадку при застосуванні надлишку розчину натрій гідроксиду або натрій етилату за нагрівання відбувається утворення суміші смолоподібних продуктів, з яких вдалося виділити та ідентифікувати трифенілфосфіноксид.

При застосуванні еквімолярних кількостей лужних агентів вдалося здійснити реакцію Віттіга. Остання проведена в умовах міжфазного каталізу [13]. У результаті одержані нові ненасичені похідні ізоксазолу (XVII – XIX) та (XX).



Нами вивчена дія деяких синтезованих речовин на ростові процеси рослин. Дослідження проводилось методом скринінгу на насінні та молодих рослинах кукурудзи. В обсяг досліджень входило вивчення впливу сполук на морфологічні показники: енергію проростання, схожість, масу і довжину

надземної та підземної частин рослин і біохімічні показники – ферменти каталази та пероксидази.

Аналіз одержаних результатів показав, що досліджувана група сполук виявляє специфічні властивості. Так, передпосівна обробка насіння кукурудзи 0,01% розчином фосфонієвої солі (V) викликає незначне збільшення довжини і сиріої маси стебла і кореня (24,8 і 8,3%) і (17,2 і 4,9%) відповідно. Триетиламонієва сіль (VI) діє як інгібітор росту, знижуючи майже на 10 % енергію проростання і на 12 % схожість насіння кукурудзи. Бензохінолінієва сіль (VIII) значно збільшує довжину і сирю масу стебла та кореня. (Довжина: стебло + 113,14%, корінь - +306,6%, сира маса: стебло - +156,14%, корінь - + 323,08%). Незначне підвищення енергії проростання і схожості насіння при цьому свідчить про те, що потрібно дослідити дію на насіння розчинів солі (VIII) меншої концентрації. Піридинієва сіль (VII) діє аналогічно. Довжина збільшується: стебла – на 154,97%, кореня – на 389,3%, сира маса підвищується: стебла – на 220,2%, кореня – на 384,6%. При цьому активність ферменту каталази збільшується на 46%.

Фосфонієва сіль (IX), синтезована на основі 3,5-диметил-4-хлоретилізоксазолу виявляє меншу активність порівняно з фосфонієвою сіллю (V). Бензохінолінієва сіль (XII) також менш активна порівняно з бензохінолінієвою сіллю (VIII), синтезованою на основі 3,5-диметил-4-хлорометилізоксазолу. Сира маса і довжина стебла і кореня рослин кукурудзи після обробки насіння 0,01 % розчином солі (XII) збільшуються в межах 8-10 %.

Бісфосфонієва сіль (XIV) і бісамонієва сіль (XV) не діють на морфологічні показники та підвищують активність ферментів каталази – на 7-10 % та пероксидази на 29-32 %.

Висновки

1. З метою розширення спектра потенційних біологічно активних речовин синтезовані нові похідні ізоксазолу – фосфонієві, амонієві, бензохінолінієві солі.
2. Установлено, що бензохінолінієва та піридинієва солі на основі 3,5-диметил-4-хлоро-метилізоксазолу сильно збільшують довжину та сирю масу рослин кукурудзи (200-280%) і представляють інтерес для подальших досліджень як стимулятори росту.

3. На основі реакції Віттіга одержані нові ненасичені похідні ізоксазолу.

Список літератури

1. Общая органическая химия. /Под. ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Т.9. Кислородосодержащие, серосодержащие и другие гетероциклы. – М.: Химия, 1985. – 800 с.
2. Букачук О.М., Баранова Л.Я., Лукашук О.І. Синтез і біологічна активність нових солей акридинію. // Науковий вісник Чернівецького університету: Зб. наук. праць. - Вип.555: Хімія. – Чернівці: Чернівецький національний університет, 2011. – С.26-31.
3. Бенсон Р. Гетероциклические соединения – М.: Высшая школа, 1978. – 277 с.
4. Малішевська А.В. До питань про антимікробну активність четвертинних фосфонієвих сполук // Клінічна та експериментальна патологія.-2003.-Т.11, №2.- С.51-54.
5. Гуменна А.В., Букачук О.М., Дейнека С.Є., Ягодинець П.І., Скрипська О.В. Синтез та антимікробна активність гетерилзаміщених фосфонієвих солей // Фарм.журн. – 2010.– № 3. – С. 49–56.
6. Dileep Kurman, J. S.; Ho, M. M.; Leung, J. M.; Toyokuni, T. New approaches to the synthesis of organophosphorus isoxazols// Adv. Synth. Catal. – 2002.- V. 344 – P.1146 – 1148.
7. Volkova Y.A., Averina E.B., Grishin Yu.K., Bruheim P., Kuznetsova T.S., Zefirov N.S. Unexpected heterocyclization of electrophilic alkenes by tetranitromethane in the presence of triethylamine. Synthesis of 3-nitroisoxazoles. //J. Org. Chem.. - 2010.- V. 75 – P. 3047-3052.
8. Дзюба Д.М., Хиля О.В., Головач С.М., Воловенко Ю.М. Синтез біологічно активних сполук ізоксазольного та піразольного ряду. Національна науково-технічна конференція з міжнародною участю. Тези доповідей. «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» - Львів, 2008.- С.342.
9. Жунгиету Г., Граник В. Основные принципы конструирования лекарств. – Кишинев, – 2000. – 352 с.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2000. – Т.1. – 544 с.
11. Букачук О.М., Баранова Л.Я., Гудзь Г.П.

- Нові похідні хіноліну. Синтез та біологічна активність//Науковий вісник Чернівецького університету. Вип. 526: Хімія.- Чернівці, Чернівецький національний університет.-2010 .-С. 40-48.
12. Букачук О.М., Баранова Л.Я., Ягодинець П.І., Кушнір В.М. Застосування солей фосфонію для регулювання росту рослин. Науковий вісник Чернівецького університету.-Вип.453.:Хімія.- Чернівці, Чернівецький національний університет.-2009.- С.52-55.
13. Яновская Л.А., Юфит С.С. Органический синтез в двухфазных системах. – М.: Химия, 1982. – 184 с.

Summary

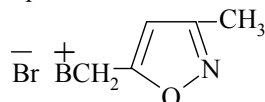
Bukachuk O., Baranova L.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF NEW DERIVATIVES OF ISOXAZOLE

The synthesized new quaternary phosphonium and ammonium salts based on 5-bromomethyl-3-methylisoxazole, 4-bromo-3,5-dimethylisoxazole, 4-chloromethyl-3,5-dimethylisoxazole, 4-chloroethyl-3,5-dimethylisoxazole and 3,5-bis-(bromomethyl) isoxazole. The possibility of obtaining new unsaturated derivatives isoxazole conditions in the Wittig reaction between synthesized fosfoniyevymy salts and aromatic aldehydes. Growth regulative activity of obtained substances regarding the seeds and plants of corn has been investigated. Established connections between a structure and biological activity.

Таблиця 1

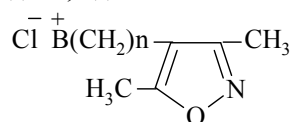
Онiєвi похiднi 5-бромометил-3-метилiзоксазолу (I – IV)

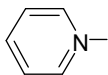
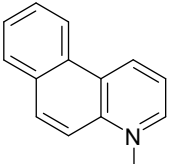
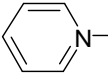
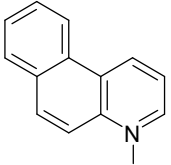


№	В	Вихід, %	Т.пл, °С	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
				N	Br		N	Br
I	(C ₆ H ₅) ₃ P ⁺ —	60	133-135	3.1	18.4	C ₂₃ H ₂₁ BrNOP	3.2	18.2
II	(C ₂ H ₅) ₃ N ⁺ —	70	205-207	10.1	28.1	C ₁₁ H ₂₁ BrN ₂ O	10.1	28.8
III		65	132-134	10.5	31.6	C ₁₀ H ₁₁ BrN ₂ O	10.9	31.3
IV		60	180-183	7.7	22.3	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₂ O	7.9	22.5

Таблиця 2

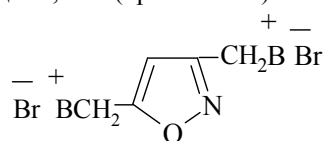
Онієві похідні 3,5-диметилізоксазолу (V – XII)

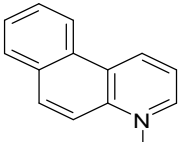


№ сполуки	В	n	Вихід, %	Т. пл., °C	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
					N	Cl		N	Cl
V	(C ₆ H ₅) ₃ P-	1	69	183-185	3,2	8,5	C ₂₄ H ₂₃ ClNOP	3,4	8,7
VI	(C ₂ H ₅) ₃ N-	1	74	176-178	11,0	14,2	C ₁₂ H ₂₃ ClN ₂ O	11,4	14,4
VII		1	68	192-195	12,1	15,3	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₂ O	12,5	15,8
VIII		1	57	165-167 (розкл.)	8,2	10,7	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O	8,6	10,9
IX	(C ₆ H ₅) ₃ P-	2	73	188-190	3,2	8,3	C ₂₅ H ₂₅ ClNOP	3,3	8,4
X	(C ₂ H ₅) ₃ N-	2	77	167-169	10,5	13,2	C ₁₃ H ₂₅ ClN ₂ O	10,8	13,6
XI		2	70	175-177	11,2	14,7	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ O	11,7	14,9
XII		2	61	146-147 (розкл.)	8,2	10,1	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O	8,3	10,5

Таблиця 3

Похідні 3,5-біс(бромометил)ізоксазолу



№	В	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
				N	Br		N	Br
XIV	(C ₆ H ₅) ₃ P-	65	201-203	2	21.1	C ₄₁ H ₃₅ Br ₂ NOP ₂	1,8	20.5
XV	(C ₂ H ₅) ₃ N-	77	160-162	6.7	36.2	C ₁₅ H ₃₅ Br ₂ N ₃ O	6.5	36.9
XVI		70	80-82	6.9	27.0	C ₂₉ H ₂₁ Br ₂ N ₃ O	7.2	27.2