
**МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИИ.
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ДАННЫХ, МЕТОДОЛОГИЯ, ПРИМЕНЕНИЕ**

УДК 621.384.668.8: 542.943

© Е. С. Замаратских, И. А. Краснов, Е. П. Подольская, И. А. Балова

**АНАЛИЗ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ
2-МЕТИЛ-(4S)-ИЗОПРОПИЛ-2-ОКСАЗОЛИНА
МЕТОДОМ ESI-TOF**

Основным продуктом окисления хирального 2-метил-(4S)-изопропил-2-оксазолина комплексом (мочевина—перекись водорода) в присутствии MeReO_3 является соответствующий N-(2-гидроксиэтил)ацетамид. ESI-TOF-масс-спектрометрический анализ использован для идентификации продукта в сложной реакционной смеси. Наиболее интенсивный ион в спектре отвечает димеру с потерей молекулы воды.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие большое внимание уделяется стереоселективным синтезам на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения. Из известных к настоящему времени 1,3-диполей в стереоселективных синтезах наиболее часто используются хиральные нитроны, в том числе циклические, исключаяющие *E/Z* изомеризацию [1–3].

Одним из подходов к синтезу нитронов является окисление иминов, при котором возможен два конкурентных процесса — окисление CN π -связи с образованием оксазиридина и окисление неподеленной пары атома азота, в этом случае образуется нитрон [4, 5]. Было показано, что при использовании в качестве окислителя комплекса перекиси водорода с мочевиной в присутствии каталитических количеств метилренийтриоксида окисление иминов проходит селективно по неподеленной паре азота; метод был использован для получения хиральных нитронов из соответствующих циклических иминов — пирролинов и имидазолинов [5, 6].

Окисление 2-оксазолинов *m*-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию оксазиридинов [7] и сопровождается побочными процессами раскрытия цикла [8]. Было решено исследовать возможность применения окислительной системы (мочевина—перекись водорода) в присутствии метилренийтриоксида для селективного окисления 2-оксазолинов с целью получения хиральных оксазолин-N-оксидов. Этот метод является удобным и простым в исполнении, однако нет сведений по окислению в данной системе 2-оксазолинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исходных соединений были выбраны 2-метил- и 2-*n*-этоксифенилзамещенные оксазолины,

полученные по схеме рис. 1, где а) R = Me либо б) R = 4-EtOC₆H₄. Окисление оксазолинов проводили в метаноле при комнатной температуре с использованием 4-кратного избытка перекиси мочевины в присутствии 5-мольных процентов MeReO_3 [6].

Масс-спектрометрический анализ проводили с помощью масс-спектрометра MX-5310 (ИАН П РАН) с источником ионизации "электроспрей" (ESI) и времяпролетным масс-анализатором (TOF) в режиме детектирования положительных ионов с использованием рефлектрона. Калибровку масс-спектрометра проводили по сигналам, принадлежащим резерпину ($\text{MH}^+ = 609.2806$ Да) и его фрагменту ($\text{M}^+ = 195.0657$ Да). Образец растворяли в 50 %-м ацетонитриле с 2 %-й уксусной кислотой до конечной концентрации вещества в пробе 10^{-5} моль/л в пересчете на исходные соединения. Объем пробы составлял 50 мкл, скорость подачи растворителя — 5 мкл/мин. Управление настройками и регистрацию масс-спектров проводили с помощью программы TOF control. Масс-спектры записывали с помощью программы TOF+ и обрабатывали при помощи программного обеспечения TOF explorer v. 0.2. Точная моноизотопная масса и форма изотопного распределения вычислялись при помощи программы MassPro (программные продукты разработаны в Лаборатории биомедицинской масс-спектрометрии ИАН П РАН [9, 10])

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Опыты по окислению при ТСХ-мониторинге реакций показали, что оксазолин (рис. 1, R — (б)) с 4-этоксифенильным заместителем во втором положении оксазолинового цикла в данных условиях в реакцию не вступает. В случае 2-метилзамещенного оксазолина (рис. 1, R — (а)) было

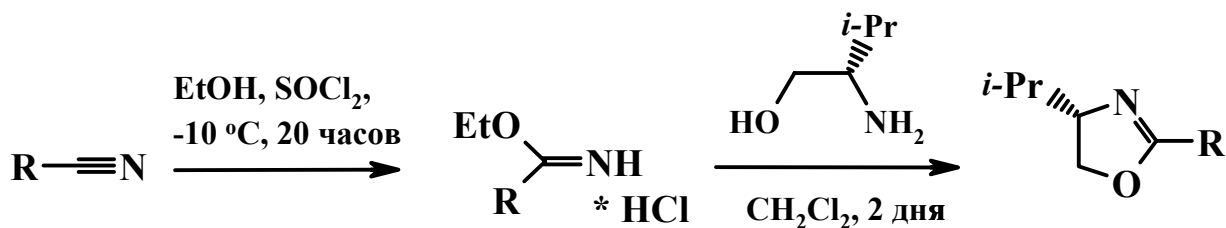


Рис. 1. Общая схема получения 2-метил и 2-*n*-этоксифенилзамещенных оксазолинов.

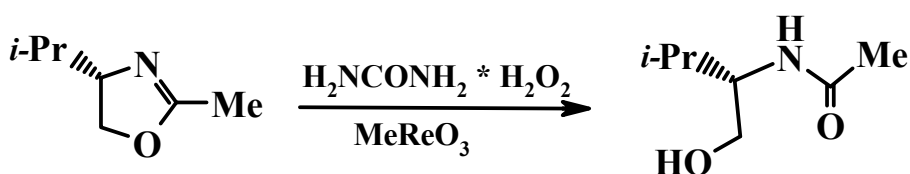


Рис. 2. Схема образования основного продукта реакции окисления оксазолина (рис. 1, R — (а)) — производного ацетамида

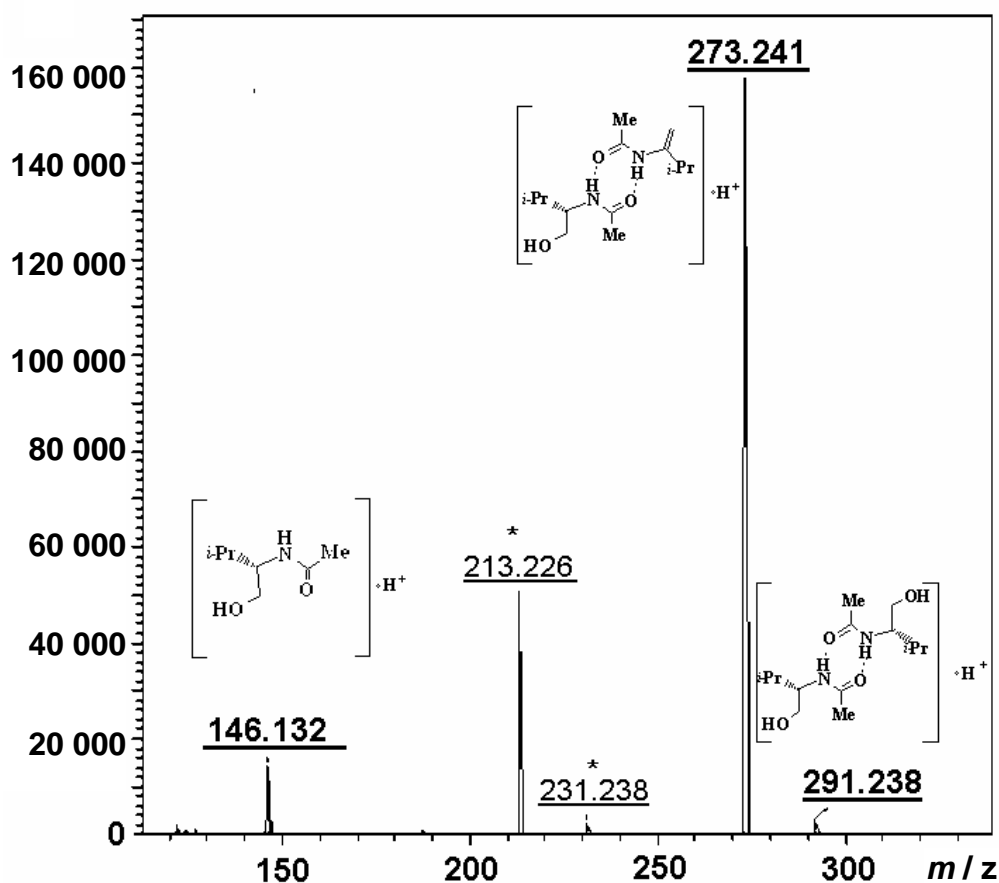


Рис. 3. Масс-спектр продуктов реакции. (* — неидентифицированные сигналы)

обнаружено, что уже через час в реакции образуется сложная смесь продуктов, причем основным является соединение, более полярное по сравнению с исходным оксазолином. В ПМР-спектре смеси сигналы протонов основного продукта имели близкие к исходному соединению хим. сдвиги. Однако образования продуктов циклоприсоединения в тестовых реакциях с малеиновым ангидридом не наблюдалось.

Анализ масс-спектрометрических данных позволил установить, что вместо ожидаемого оксазолин-N-оксида основным продуктом реакции оксазолина является производное ацетамида (рис. 1, R — (a); рис. 2).

В масс-спектре был обнаружен интенсивный сигнал с массовым числом 146.13 Да, что отвечает теоретически рассчитанному для ацетамида значению $MH^+ = 146.12$ Да. Кроме того, в спектре был обнаружен пик с массовым числом 291.27 Да, отвечающий димерному ассоциату амида $2MH^+ = 291.27$ Да. Интересно отметить, что в условиях анализа в присутствии кислоты димер подвергается дегидратации с образованием иона, имеющего в спектре наибольшую интенсивность. Наблюдаемое в спектре значение массового числа для этого иона 273.24 Да также хорошо совпадает с рассчитанным значением 273.22 Да (рис. 3).

Данный вывод подтверждается также ЯМР- и ИК-спектральными данными. В ПМР-спектре наряду с характерными сигналами протонов, связанных с углеродными атомами: 0.94 (д, J 8 Гц, 3H, CH_3), 0.96 (д, J 8 Гц, 3H, CH_3), 1.81–1.88 (м, 1H, CH), 2.04 (с, 3H, CH_3), 3.60–3.70 (м, 3H) — наблюдались сигналы при 5.61 (ушир. с, 1H, OH) и 6.39 (д, J 8 Гц, 1H, NH). В спектрах C^{13} сигнал при 170.9 м.д. соответствует атому карбонильному углерода, значение химического сдвига характерно для амидов. В ИК-спектре были найдены полосы поглощения: 3550 с (O-H), 3300 с (N-H), 1750 (C=O). Известно, что оксазиридины в присутствии кислот Льюиса могут раскрываться с образованием амидов [11]. На основании этого можно предположить, что в данном случае окисление протекает через промежуточное образование оксазиридина.

Таким образом, использование масс-спектрометрического анализа в сочетании с ЯМР- и ИК-спектральными методами позволило установить, что основным продуктом взаимодействия 2-метил-(4S)-изопропил-2-оксазолина с комплексом перекиси водорода—мочевины в присутствии $MeReO_3$ является (2-гидрокси-1-изопропил) этилацетамид.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gothelf K.V., Jörgensen K.A.* Asymmetric 1,3-

Dipolar Cycloaddition Reactions // *Chem. Rev.* 1998. V. 98. P. 863.

2. *Karlsson S., Högberg H.-E.* Diastereoselective Addition of Chiral Azomethine Ylides to Cinnamoyl Moieties, Attached to Chiral Auxiliaries // *Org. Prep. Proced. Int.* 2001. V. 33. P. 103.
3. *Pellissier H.* Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions // *Tetrahedron.* 2007. V. 63. P. 3235.
4. *Busque F., de March P., Figueredo M., et al.* Synthesis of (S)-3,4-Dihydro-2-pivaloyloxymethyl-2H-pyrrole 1-Oxide // *Tetrahedron: Asymmetry.* 2002. V. 13. P. 437.
5. *Boyd D.R., Coulter P.B., McGuckin M.R., Sharma N.D., Jennings W.B., Wilson V.E.* // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1990. N 1. P. 301.
6. *Soldaini G.* Catalytic Oxidation of Imines Based on Methyltrioxorhenium/Urea Hydrogen Peroxide: A Mild and Easy Chemo- and Regioselective Entry to Nitrones // *Organic Lett.* 2007. V. 9. P. 473.
7. *Baldwin S.W., Long A.* 2-tert-butyl-3-methyl-2,3-dihydroimidazol-4-one-N-oxide: A New Nitron-Based Chiral Glycine Equivalent // *Org. Lett.* 2004. V. 6, N 10. P. 1653.
8. *Przybylski M., Glocker M.* Electrospray // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996. V. 35, N 8. P. 806–826.
9. *Макаров В.В., Самокиш А.В., Лютвинский Я.И.* Метод извлечения значимой информации из масс-спектров пептидов // *Научное приборостроение.* 2004. Т. 14, № 2. С. 96–104.
10. *Петров Д.М.* Способы унифицированного управления системами регистрации время-пролетного масс-спектрометра // *Научное приборостроение.* 2004. Т. 14, № 2. С. 92–103.
11. *Suda K., Sashima M., Izutsu M., Hino F.J.* Metalloporphyrin-Catalysed Rearrangement of Oxaziridines: an Efficient and Regioselective Synthesis of Lactams Using Ring-Enlargement of *N*-phenyl-spirooxaziridines // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994. N 8. P. 949–950.

Санкт-Петербургский государственный университет, Химический факультет, Санкт-Петербург (Замаратских Е.С., Балова И.А.)

Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург (Краснов И.А., Подольская Е.П.)

Материал поступил в редакцию 16.09.2008.

ANALYSIS OF 2-METHYL-4(S)-ISOPROPYL-2-OXAZOLINE OXIDATION REACTION PRODUCTS WITH ESI-TOF METHOD

E. S. Zamaratskih¹, I. A. Krasnov², E. P. Podolskaya², I. A. Balova¹

¹*Saint-Petersburg State University, Chemical department*

²*Institute for Analytical Instrumentation RAS, Saint-Petersburg*

The main products of the chiral 2-methyl-4(S)-isopropyl-2-oxazoline oxidation with urea-hydrogen peroxide combination in the presence of MeReO_3 is the corresponding ring-opened N-(2-hydroxyethyl)acetamide. ESI-TOF mass-spectrometric analysis was used to identify this product in the complex reaction mixture. The main ion in MS-spectra corresponds to its dimmer with losing of water molecule.