

УДК 542.943.2:547.514.4:547.786.3

И. П. Антонец, кандидат химических наук, доцент (БГТУ);**С. В. Нестерова**, ассистент (БГТУ)**ТРАНС-ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ
РЯДА ЦИКЛОПЕНТ-5-ЕН[*d*]ИЗОКСАЗОЛИНОВ**

Титульная реакция была изучена как вариант функционализации цикlopentанового кольца цикlopент-5-ен[*d*]изоксазолинов – ключевых интермедиатов в полном синтезе азот- и кислородсодержащих простагланов в рамках нитрилоксидного подхода. В результате последовательно протекающих реакций окисления, расщепления эпоксидов, гидролиза образующихся моноэфиров и/или ацилирования с хорошими выходами были выделены соответствующие *транс*-5,6-дигидроксициклопентаноизоксазолины или их ацильные производные. Синтезированные соединения являются интермедиатами в полном синтезе аналогов простагланов (ПГ), а также представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества.

The title reaction has been studied as a variant of the cyclopentane ring functionalization of cyclopent-5-ene[*d*]isoxazolines as the key intermediates in total synthesis of aza- and oxo prostaglandin analogues by nitrile oxides approach. The oxidation, epoxides cleavage and hydrolysis of obtained monoesters and/or acylation lead with good yields to *trans*-5,6-dihydroxycyclopentanoisoxazolines or their acyl derivatives. The synthesized substances are the intermediates in total synthesis of prostaglandin analogues, as well as perspective biologically active compounds.

Введение. Данное исследование было выполнено в рамках реализации многостадийной схемы синтеза новых азот- и кислородсодержащих простагланов на основе цикlopентеноизоксазолинов (схема 1) [1–10]. В рамках данного подхода необходимой синтетической задачей является введение в цикlopентановое кольцо фармакофорных функциональных групп, в частности гидроксильных. В этой связи один из этапов реализации данной схемы включает проведение функционализации цикlopентанового кольца ключевых интермедиатов **1**, что возможно благодаря наличию С=C связи.

Фармакоформные кислородсодержащие группы могут быть введены в исходные цикlopентеноизоксазолины различными методами. Ранее нами была разработана методика препаративного *цис*-гидроксилирования цикlopентеноизоксазолинов **1** под действием перманганата

калия в присутствии катализаторов межфазного переноса в условиях реакции Вагнера с образованием соответствующих *цис*-диолов [6].

Цель настоящей работы – изучение *транс*-гидроксилирования соединений **1**.

Основная часть. *Транс*-гидроксилирование включает эпоксицирование С=C связи субстратов с последующим расщеплением оксиранового цикла.

Как известно, окисление С=C двойной связи для введения двух vicinalных гидроксильных групп возможно с использованием различных реагентов, в том числе пероксида водорода как дешевого и доступного окислителя.

Первоначально данный подход был изучен на примере окисления двойной связи 3-фенилциклопентеноизоксазолина **1a** и 3-этилпроизводного **1б** под действием пероксида водорода в муравьиной кислоте (схема 2).

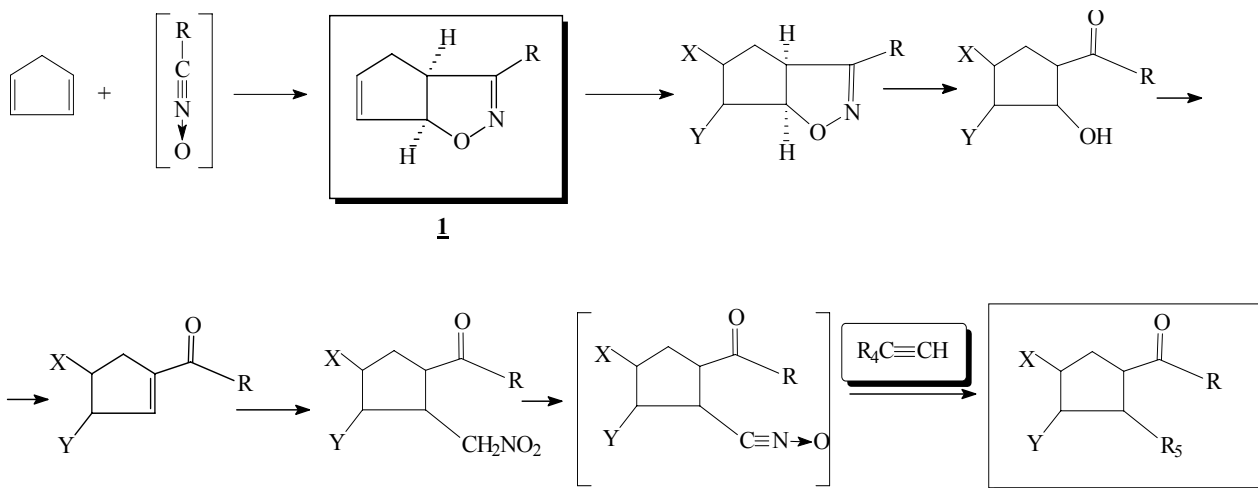


Схема 1

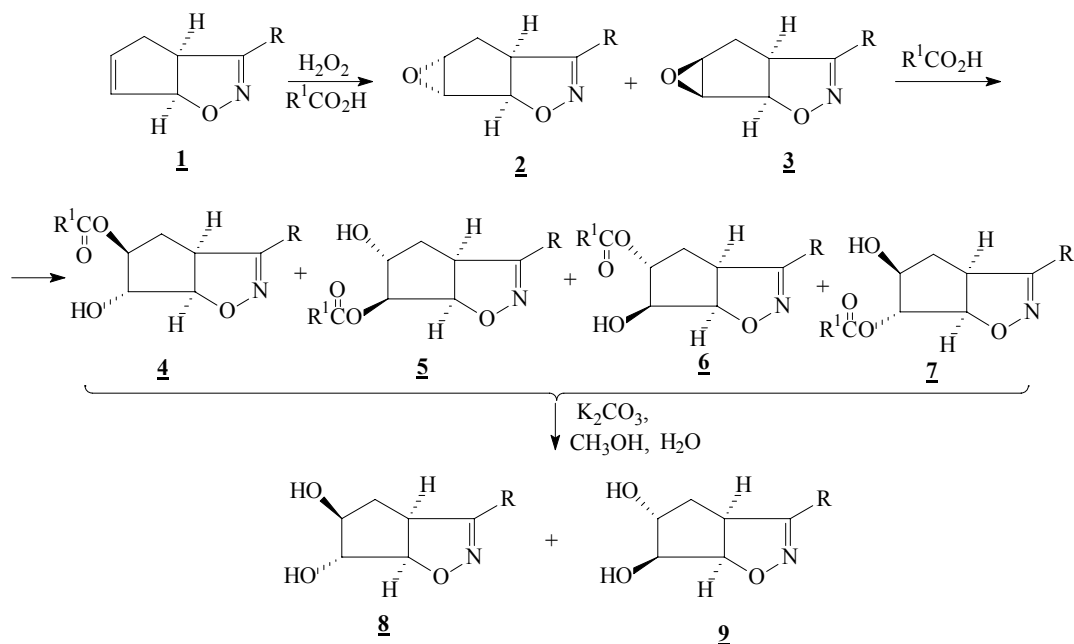


Схема 2

Реакцию проводили в 90%-ной муравьиной кислоте с 30%-ным перексидом водорода. Очевидно, что окисление связи С=С шло под действием как пероксида водорода, так и пермуравьиной кислоты, образующейся в условиях реакции.

Образующиеся в результате стереоизомерные эпоксиды **2** и **3** без выделения непосредственно в реакционной смеси в кислой среде подвергались расщеплению. Раскрытие эпоксидного цикла привело к регио- и стереоизомерным моноформиатам **4–7** ($\text{R}^1 = \text{H}$) с относительным *транс*-расположением заместителей.

Для каждого региоизомера благодаря наличию 4 хиральных центров теоретически возможно существование 16 стереоизомеров. Однако благодаря *цис*-сочленению изоксазолинового и циклопентанового колец, а также стереоселективности раскрытия эпоксидного цикла под действием нуклеофильных реагентов, в данном случае получали 4 рацемические смеси изомеров **4–7**. Уменьшение числа региоизомеров достигалось в результате омыления сложноэфирной группы с образованием *транс*-диолов **8** и **9**.

Так, 3-фенилциклопент-5-ен[*d*]изоксазолин **1a** в этих условиях превращался в стереоизомерные эпоксиды **2a** и **3a**, которые далее в условиях реакции претерпевали раскрытие оксиранового кольца с образованием формиатов **4a–7a** ($\text{R}^1 = \text{H}$).

Последние без выделения из реакционной смеси подвергались гидролизу под действием карбоната калия в водном метаноле. В резуль-

тате был получен продукт, который представлял собой смесь стереоизомерных вицинальных *транс*-диолов **8a**, **9a**, образующихся с общим выходом 82%. Последовательные хроматография и дробная перекристаллизация позволили выделить чистый стереоизомер **8a**.

Структура полученного продукта следует из рассмотрения его спектральных данных. Так, в ИК спектре диола **8a** наблюдается широкая интенсивная полоса поглощения, отвечающая валентным колебаниям связи О–Н в области $3385\text{--}3400\text{ см}^{-1}$, что свидетельствует о наличии гидроксильных групп в соединении **8a**.

В спектре ПМР проявляются сигналы протонов всех структурных фрагментов соединения, исчезают сигналы винильных протонов исходного циклоалкена **1a**. Характерные сигналы протонов в 4-м и 5-м положении изоксазолинового гетероцикла проявляются при 4,12–4,24 и 4,92 м. д. соответственно, причем константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) последнего с соседним карбинольным протоном составила 2,5 Гц, что свидетельствует об их *транс*-расположении. Убедительное отнесение сигналов и определение КССВ было выполнено на основании метода двойного резонанса. Относительное *транс*-расположение Н-10 и Н-11 (для удобства используется ПГ нумерация атомов) было доказано далее для продукта ацилирования, поскольку в спектре диола **8a** сигналы этих протонов перекрывались. Соотношение стереоизомеров **8a** : **9a** на основании спектра ПМР реакционной смеси составляет примерно 3 : 1.

Аналогичные результаты были получены для реакции окисления пероксидом водорода 3-этилциклопент-5-ено[*d*]изоксазолина **1б**.

Таким образом, реакция протекала стереоселективно и приводила к стереоизомерам **8**, **9** с относительным *транс*-расположением vicинальных гидроксильных групп в циклопентановом кольце.

Важным наблюдением также является высокая хемоселективность реакции, а именно: в вышеописанных условиях окисления C=N двойная связь изоксазолинового гетероцикла оказалась устойчивой к действию реагента.

Полученные соединения при наличии двух vicинальных гидроксильных групп плохо растворялись в хлороформе и хорошо растворялись только в высокополярных растворителях, обладали низкой хроматографической подвижностью. С этой точки зрения более удобными оказались ацильные производные диолов.

Указанные производные были получены в результате ацетилирования диолов. Так, действие уксусного ангидрида в присутствии каталитических количеств серной кислоты на диол **8а** привело с выходом 59% к соответствующему диацетату **10а** (схема 3).

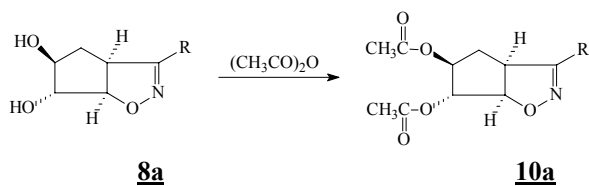
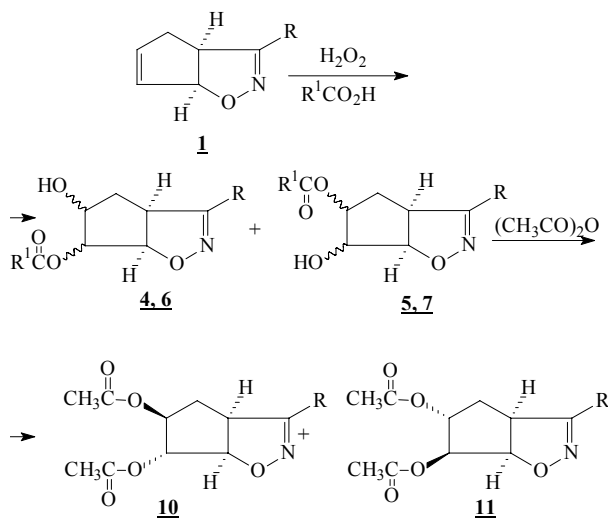


Схема 3

В ИК спектре продукта **10а** исчезает полоса поглощения гидроксильной группы и появляется характеристическая полоса поглощения сложноэфирной группы в области 1745 см^{-1} . В спектре ПМР появляются в областях 1,92 и 2,11 м. д. синглетные сигналы, характерные для ацетильных метильных групп. Весьма показателен сдвиг в более слабое поле по сравнению с соответствующими сигналами в исходном диоле сигналов карбинольных протонов Н-10 и Н-11 за счет дезэкранирующего влияния ацетильных групп. При этом Н-11 проявляется в виде синглета, что свидетельствует об относительном *транс*-расположении Н-11 и Н-12, а также Н-10. При подавлении сигнала Н-8 методом двойного резонанса сигнал Н-12 превращается в синглет, что также подтверждает отсутствие ССВ данного протона с Н-11 и возможно при *транс*-расположении этих протонов.

Получение диацетата **10а** подсказало идею проводить окисление с использованием пероксида водорода в уксусной кислоте с последующим исчерпывающим ацилированием образующихся

моноэфиров без первоначального гидролиза моноэфиров и без выделения промежуточных продуктов. Это позволяет сократить количество стадий и упростить проведение эксперимента. Данный подход был реализован на примере циклопентено-изоксазолина (**1в**) (схема 4).



R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3-4$ (**в**); R¹ = CH₃

Схема 4

Окисление проводили 54%-ным пероксидом водорода в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 2 суток. При этом образующиеся на промежуточной стадии моноэфиры **4в–7в** (R¹ = CH₃) после водной обработки подвергались исчерпывающему ацетилированию действием уксусного ангидрида в присутствии серной кислоты сначала при комнатной температуре, затем при температуре 30–40°C. В результате с общим выходом 51,2% были выделены диацетаты **10в**, **11в**.

Следует отметить, что в реализуемой схеме синтеза простаноидов далее производные циклопентеноизоксазолинов подвергаются восстановительному расщеплению изоксазолинового гетероцикла в соответствующие еноны [6, 7], у которых исчезают 2 хиральных центра. В этой связи образование смеси диастереомеров **10**, **11** не является критическим.

Экспериментальная часть. ИК спектры полученных соединений были записаны на ИК Фурье-спектрометре «Nexus» («Nicolet») в тонком слое для маслообразных продуктов или таблетках КВг для кристаллов. Спектры ¹H и ¹³C ЯМР растворов веществ в CDCl₃ с ТМС в качестве внутреннего стандарта получены на спектрометре «Bruker AVANCE» (400 МГц). Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах с силикагелем «Kieselgel 60 F₂₅₄» (Merck), проявитель – пары йода или 4%-ный раствор KMnO₄.

Синтез циклопентеноизоксазолинов **1** описан в [1]. Очистку растворителей проводили по стандартным методикам [11].

Окисление циклопент-5-ен[d]изоксазолинов **1 пероксидом водорода в муравьиной кислоте.** 0,299 г (0,0016 моль) изоксазолина **1a** растворили в 8 мл 90%-ной муравьиной кислоты при нагревании до 80°C. К охлажденному до комнатной температуры полученному раствору при перемешивании добавили 0,8 мл 30%-ного пероксида водорода, повышая температуру реакционной смеси до 35–40°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель отогнали в виде азеотропной смеси с толуолом. Получено 0,706 г желтого масла, которое растворили в 30 мл метанола и кипятили с 0,6 г K₂CO₃ в течение 2 ч, после чего профильтровали через слой Al₂O₃. Полученный после упаривания растворителя сырой продукт очищали методом препаративной хроматографии на нейтральном Al₂O₃ (элюэнт: 5%-ный раствор метанола в хлороформе). Получено 0,287 г (82%) масла, из которого кристаллизацией выделено 0,119 г диола **8a**. T_{пл} = 165–168°C.

Транс-5,6-дигидрокси-3-фенилциклопента[d]изоксазолин **8a.**

ИК спектр (KBr), см⁻¹: 3385–3400, 1605, 1580, 1505, 905.

Спектр ПМР (CDCl₃ + CD₃OD) δ, м. д.: 7,68 м (2H) + 7,44 м (3H, –C₆H₅); 4,92 дд (1H, H-12, J₁ = 10,5; J₂ = 2,5 Гц); 4,18 тд (1H, H-8, J₁ = 10,5 Гц; J₂ = 5,2 Гц); 4,01–4,12 м (2H, H-10; H-11); 2,42–2,57 м (1H, H-9^A, J^{ем} = 14 Гц J₂ = 9,5; J₃ = 5,5 Гц); 1,91–1,94 м (1H, H-9^B, J^{ем} = 14 Гц J = 5 Гц).

Спектр C¹³ ЯМР (CDCl₃+CD₃OD) δ, м. д.: 160,6 (C=N); 130,6; 129,3; 129,1; 127,5 (C₆H₅); 91,3 (C-12); 83,5 (C-11); 76,8 (C-10); 49,3 (C-8); 36,8 (C-9).

Транс-5,6-дигидрокси-3-этилциклопента[d]изоксазолин **8,9б.**

ИК спектр, см⁻¹: 3380–3410, 1600.

Спектр ПМР (CDCl₃ + CD₃OD) δ, м. д. (J, Гц): 4,72 дд (1H, H-12, J₁ = 10; J₂ = 2 Гц); 3,87 м (1H, H-11); 3,67 м (1H, H-10); 2,39–2,53 м (1H, H-9^A); 2,17–2,34 м (2H, CH₂CH₃); 1,72–1,84 м (1H, H-9^B); 1,18 т (3H, –CH₂CH₃).

Ацетилирование транс-диола **8a.** К раствору 0,039 г (0,0017 моль) диола **8a** в 4 мл уксусного ангидрида добавили одну каплю концентрированной серной кислоты и смесь перемешивали при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором соды, после чего экстрагировали эфиром. Органические слои сушили сульфатом магния. Отгонкой растворителя получили 0,032 г (59%) диацетата **10a**.

Транс-5,6-диацетокси-3-фенилциклопента[d]изоксазолин **10a.**

ИК спектр, см⁻¹: 1745, 1610, 1585, 1555.

Спектр ПМР (CDCl₃) δ, м. д. (J, Гц): 7,65 м (2H) + 7,42 м т (3H, –C₆H₅); 5,36 с (1H, H-11); 5,04–5,10 м (2H, H-12, H-10); 4,28 тд (1H, H-8; J₁ = 9,5 Гц; J₂ = 3 Гц); 2,46–2,61 м (1H, H-9^A, J^{ем} = 14,5 Гц; J₂ = 9,5; J₃ = 5 Гц); 2,20 м (1H, H-9^B, J^{ем} = 14,5 Гц; J₂ = 3 Гц); 2,11с (3H; O₂CCH₃); 1,92 с (3H; O₂CCH₃).

Спектр C¹³ ЯМР (CDCl₃) δ, м. д.: 170,0 + 169,2 (O₂CCH₃); 158,8 (C=N); 130,2; 128,9; 28,3; 126,9 (C₆H₅); 88,6 (C-12); 81,6 (C-11); 76,3 (C-10); 50,4 (C-8); 34,8 (C-9); 20,85 + 20,80 (O₂CCH₃).

Окисление циклопент-5-ен[d]изоксазолина **1в пероксидом водорода в уксусной кислоте.** 0,5027 г (0,0023 моль) изоксазолина **1в** растворили в 10 мл уксусной кислоты при комнатной температуре. К полученному раствору при перемешивании добавили 6,8 мл 54%-ного пероксида водорода. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Добавили Na₂SO₃ и растворитель отогнали на роторном испарителе. Получено 0,685 г масла, которое, по данным аналитической ТСХ, представляло собой смесь диолов **8в**, **9в** и моноацетатов **4в–7в**, R¹ = CH₃. Без разделения данную смесь подвергли исчерпывающему ацилированию уксусным ангидридом.

К 0,685 г полученного сырого продукта добавили 5 мл уксусного ангидрида и 2 капли концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 суток. Поскольку по данным ТСХ еще оставались исходные соединения, добавили еще 3 мл уксусного ангидрида и 2 капли серной кислоты и реакционную смесь перемешивали при температуре 30–40°C. Затем реакционную смесь нейтрализовали добавлением раствора NaHCO₃, органические продукты экстрагировали эфиром (4×25 мл). Объединенные органические слои промыли раствором NaHCO₃, затем насыщенным водным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄, растворитель отогнали на роторном растворителе. Получили 0,471 г масла. В результате препаративной ТСХ (силикагель, 2% этанола в хлороформе) выделили 0,148 г моноацетатов **4в–7в** (R¹ = CH₃) и 0,268 г (51,3% с учетом возврата исходных) диацетатов **10в**, **11в** в виде смеси стереоизомеров.

Транс-5,6-диацетокси-3-(4-метоксифенил)циклопента[d]изоксазолин **10в.**

ИК-спектр, см⁻¹: 2955, 2936, 2842, 1740, 1610, 1517, 1372 см⁻¹.

Спектр ПМР (CDCl₃) δ, м. д. (J, Гц): 8,57 д (2H, аром. H); 6,92 д (2H, аром. H); 5,37 с (1H, H-11); 5,06–5,09 м (1H, H-10); 5,04–5,09 д

(1H, H-12, $J = 9,9$); 4,13–4,24 м (1H, H-8; $J_1 = 9,8$ Гц; $J_2 = 3,16$ Гц); 3,88 с (3H, ОСН₃); 2,47–2,55 м (1H, H-9^A, $J^{\text{см}} = 14,9$ Гц; $J_2 = 9,6$; $J_3 = 5,4$ Гц); 2,36–2,44 м (1H, H-9^B, $J^{\text{см}} = 14,9$ Гц; $J_2 = 9,7$; $J_3 = 5,8$ Гц); 2,15 с (3H; ОССН₃); 1,91 с (3H; ОССН₃).

Заключение. Установлено, что окисление циклопентеноизоксазолинов под действием пероксида водорода в кислой среде приводит к образованию вицинальных диолов или диацетатов с **высоким общим выходом**.

Реакция протекала с высокой **хемоселективностью** по двойной связи С=С, не затрагивая двойную связь С=N изоксазолинового гетероцикла.

Гидроксильрование характеризуется высокой **стереоселективностью**, давая диолы с относительным *транс*-расположением ОН-групп.

Данный метод функционализации циклопентеноизоксазолинов отличается **удобством и простотой**, так как: а) позволяет осуществить несколько стадий без трудоемкого разделения изомерных продуктов; б) в методе используются очень дешевые и доступные реактивы.

Использование различных экспериментальных методик, обеспечивающих введение гидроксильных групп как в *транс*-, так и в *цис*-относительном расположении, обеспечивает подход к новым аналогам простагландинов, а также открывает широкие возможности изучения влияния положения и стереохимии кислородных функций на биологическую активность протаноидов.

Полученные соединения, с одной стороны, являются интермедиатами в полном синтезе азот- и кислородсодержащих протаноидов, с другой стороны, представляют интерес как потенциальные биологически активные соединения.

Литература

1. Лахвич, Ф. А. Синтез конденсированных изоксазолинов на основе циклопентадиена / Ф. А. Лахвич, И. П. Антоневиц, Я. М. Каток // Доклады НАН Беларуси. – 2006. – Т. 50, № 1. – С. 55–58.

2. Синтез оксиранилциклопентаноизоксазолинов / Ф. А. Лахвич [и др.] // Доклады НАН Беларуси. – 2009. – Т. 53, № 1. – С. 74–78.

3. Антоневиц, И. П. Изучение реакции циклопентеноизоксазолинов с бромноватистой ки-

слотой / И. П. Антоневиц, С. В. Нестерова, Я. М. Каток // Труды БГТУ. Сер. IV. Химия и технология орган. в-в. – 2008. – Вып. XVI. – С. 12–16.

4. Антоневиц, И. П. Изучение перманганатного окисления циклопентеноизоксазолинов / И. П. Антоневиц, С. В. Нестерова, Я. М. Каток // Труды БГТУ. Сер. IV, Химия и технология орган. в-в. – 2007. – Вып. XV. – С. 14–18.

5. Антоневиц, И. П. Взаимодействие оксиранилциклопентаноизоксазолинов с бромистоводородной кислотой / И. П. Антоневиц, Я. М. Каток, С. В. Нестерова // Труды БГТУ. Сер. IV, Химия и технология орган. в-в. – 2006. – Вып. XIV. – С. 10–13.

6. Антоневиц, И. П. Взаимодействие 3-фенилциклопентеноизоксазолина с никелем Ренея в трифторуксусной кислоте / И. П. Антоневиц, Я. М. Каток, С. В. Нестерова. // Труды БГТУ. Сер. IV. Химия и технология орган. в-в. – 2008. – Вып. XVI. – С. 8–11.

7. Антоневиц, И. П. Восстановительное расщепление 5-бром-6-гидроксициклопентаноизоксазолинов / И. П. Антоневиц, С. В. Нестерова, Я. М. Каток // Труды БГТУ. Сер. IV. Химия и технология орган. в-в. – 2010. – Вып. XVIII. – С. 17–22.

8. Антоневиц, И. П. Каталитическое гидрирование ряда 3-арил- и 3-алкилциклопентеноизоксазолинов / И. П. Антоневиц, С. В. Нестерова // Труды БГТУ. Сер. IV. Химия и технология орган. в-в. – 2009. – Вып. XVII. – С. 18–22.

9. Антоневиц, И. П. Изучение реакции 1,4-присоединения нитрометана к 4-метоксифенил (циклопент-1-енил)метанону / И. П. Антоневиц, Я. М. Каток, С. В. Нестерова // Труды БГТУ. Сер. IV. Химия и технология орган. в-в. – 2009. – Вып. XVII. – С. 14–18.

10. Антоневиц, И. П. Взаимодействие (4-метоксифенил)-[(2-нитрометил)-циклопент-1-енил]-метанона с терминальными алкинами / И. П. Антоневиц, С. В. Нестерова, Я. М. Каток // Труды БГТУ. Сер. IV. Химия и технология орган. в-в. – 2010. – Вып. XVIII. – С. 12–16.

11. Armarego, W. L. F. Purification of laboratory chemicals / W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai. – 5-th ed. – Oxford: Butterworth – Heinemann, 2003. – 609 с.

Поступила 01.03.2013