

УДК 547.232

И. П. Антоневиц, доцент (БГТУ); С. В. Нестерова, ассистент (БГТУ);
Я. М. Каток, ст. преподаватель (БГТУ)

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ (4-МЕТОКСИФЕНИЛ)((2-НИТРОМЕТИЛ)-ЦИКЛОПЕНТЕН-1-ИЛ)МЕТАНОНА С ТЕРМИНАЛЬНЫМИ АЛКИНАМИ

(4-Метоксифенил)-[2-(5-(ацетоксиметил)изоксазол-3-ил)-циклопентил]-метанон **4** и (4-метоксифенил)-[2-(5-(4-пентилоксифенил)изоксазол-3-ил)-циклопентил]-метанон **5** были получены в результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (4-метоксифенил)((2-нитрометил)-циклопентен-1-ил)метанона с терминальными алкинами. Синтезированные соединения являются *aza*-, *oxa*-гетероциклическими аналогами простагландинов.

(4-Methoxyphenyl)-[2-(5-acetoxymethyl)isoxazol-3-yl]cyclopentyl]-methanon **4** and (4-methoxyphenyl)-[2-(5-(4-pentyloxyphenyl)isoxazol-3-yl)cyclopentyl]-methanon **5** have been synthesized by 1,3-dipolar cycloaddition reaction of (4-methoxyphenyl)-((2-nitromethyl)cyclopenten-1-yl)methanon and terminal alkynes. Synthesized compounds are *aza*-, *oxa*-heterocyclic analogues of prostaglandins.

Введение. Нитрилоксидная технология широко используется в синтезе разнообразных по структуре труднодоступных органических соединений, в том числе: антибиотиков, нуклеозидов, алкалоидов, витаминов, стероидов, аналогов простагландинов (ПГ) [1]. В последнем случае данная технология позволяет осуществить двойной изоксазольный подход, в рамках которого обе боковые ПГ формируются в циклопентановых производных изоксазольным методом.

На данном этапе работы была изучена реализация схемы введения второй боковой цепи ПГ нитрилоксидным (изоксазольным) методом на основе синтонов, полученных реакцией восстановительного расщепления циклопентеноизоксазолинов. Изучаемая схема состоит из следующих стадий (схема 1):

1) 1,3-диполярное циклоприсоединение ненасыщенных диполярофилов к нитрилоксидам, генерируемым *in situ* из соответствующих нитрометильных производных **2**, получаемых в результате присоединения по Михаэлю нитрометана к еноновым ПГ синтонам **1**. Последние получают в результате восстановительного расщепления изоксазолинового гетероцикла циклопентеноизоксазолинов [2, 3].

2) реализация латентной дифункциональности изоксазольного (изоксазолинового) гетероцикла с образованием дифункциональных фрагментов в ω -цепи целевого соединения.

Источниками нитрилоксидов обычно являются первичные нитросоединения, которые подвергаются дегидратации под действием водоотнимающих средств: фенилизоцианата или хлорокиси фосфора и др. Другими часто используемыми предшественниками нитрилоксидов являются хлорангидриды гидроксамовых кислот, которые подвергаются дегидрохлорированию под действием оснований, например, триэтиламина.

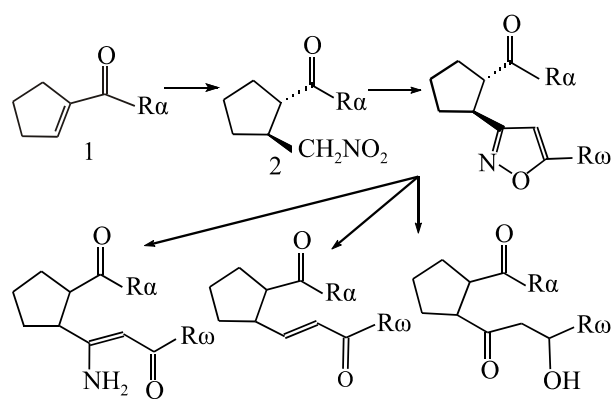


Схема 1

Следует упомянуть о появившихся в последнее время публикациях, касающихся синтеза изоксазолов на полимерных подложках [4]. Так, алкины, закрепленные на полимерной основе, реагируют с нитрилоксидами с образованием изоксазолов с хорошими выходами. Кроме того, закрепление диполярофила позволяет проводить реакцию с более высокой селективностью. Продукт снимается с полимерной основы, например, в результате гидролиза эфирных связей либо другими альтернативными методами.

Основная часть. Данная работа посвящена исследованию 1,3-диполярного циклоприсоединения с целью формирования изоксазольного гетероцикла в ω -цепи синтезированных ранее синтонов [2, 3].

В качестве диполя в исследуемой реакции используются соответствующие нитрилоксиды, а роль диполярофилов выполняют разнообразные терминальные алкины.

Нитрилоксидный диполь **3** (схема 2) образуется *in situ* под действием фенилизоцианата и улавливается терминальным алкином, который в данной реакции выступает в качестве диполярофила. Взаимодействие протекает по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения, приводя к образованию соответствующего 3,5-дизаме-

щенного изоксазола. Циклоприсоединение проводили при перемешивании и комнатной температуре. Для уменьшения побочных процессов (например, димеризации нитрилоксидов с образованием фуоксанов), приводящих к снижению выхода целевого продукта реакции, терминальные алкины брались в избытке.

Так, в результате реакции нитрилоксида **3** с пропаргилацетатом был получен с хорошим выходом (77%) изоксазол **4a** (схема 2).

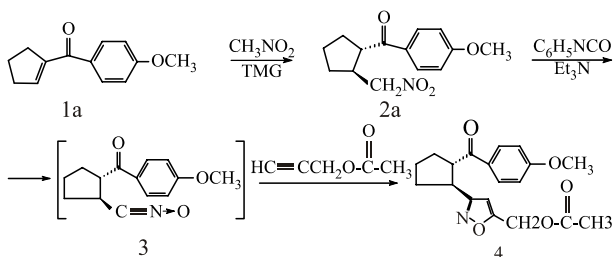


Схема 2

Структура изоксазола **4a** доказана с помощью спектральных методов: ИК- и ЯМР-спектроскопии. Так, в ИК-спектре данного соединения по сравнению с исходным нитросоединением **2a** появляются полосы поглощения сложноэфирной группы (1748 см^{-1}) и связи $\text{C}=\text{N}$ изоксазолинового цикла (1595 см^{-1}). Сопряженная с π -электронами бензольного цикла карбонильная группа проявляется в области

1670 см^{-1} . В ПМР-спектре изоксазола **4** (рис. 1) наблюдаются сигналы изоксазольного протона (6,15 м. д.), протонов фрагмента CH_2-O (5,09 м. д.), метокси- (3,86 м. д.) и ацетильной группы (2,10 м. д.).

Анализируя спектральные характеристики полученного изоксазола **4**, можно сделать вывод о региоселективности реакции циклоприсоединения, что хорошо согласуется с общими закономерностями действия стерических факторов при циклоприсоединении нитрилоксидов к терминальным непредельным соединениям [1]. В случае образования в реакции региоизомеров их спектральные параметры должны были существенно различаться.

При проведении циклоприсоединения нитрилоксида **3** с 4-пентоксифенилацетиленом анализ реакционной смеси с помощью тонкослойной хроматографии показал образование двух продуктов в приблизительно равных количествах наряду с исчезновением исходного субстрата (схема 3). Один из продуктов представлял собой изоксазол **5**, который был выделен с выходом 36%. Структура последнего была подтверждена с помощью спектральных данных. Так, в ИК-спектре соединения **5** исчезают характеристические полосы нитрогруппы в области 1550 и 1375 см^{-1} при сохранении характеристической полосы поглощения сопряженной карбонильной группы при 1668 см^{-1} .

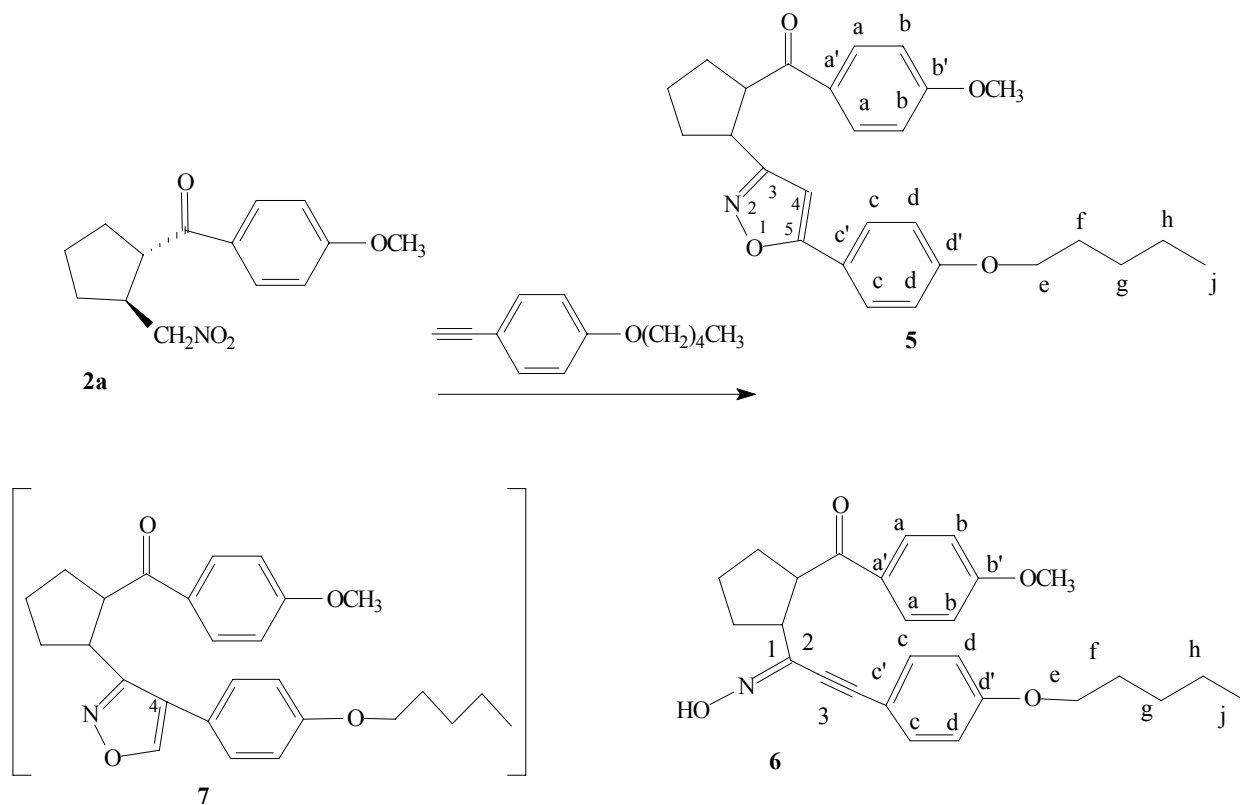


Схема 3

В ПМР-спектре изоксазола **5** по сравнению со спектром исходного нитросоединения **2a** исчезают сигналы протонов нитрометиленовой группы и присутствуют сигналы, соответствующие фрагментам предложенной структуры. Так, протон изоксазольного гетероцикла проявляется в виде синглета в области 6,22 м. д., что подтверждает образование циклоаддукта **5**. Сигнал, отвечающий Н-12 (по ПГ нумерации), смещается в более слабое поле по сравнению с сигналом соответствующего протона в исходном нитросоединении **2a** ввиду дезэкранирующего влияния ароматического гетероцикла и проявляется в области 3,78–3,87 м. д., при этом частично перекрывается с синглетным сигналом протонов метоксигруппы. Сигналы протонов обоих бензольных колец, а также метокси- и пентокси-заместителей в продукте **5** соответствуют аналогичным сигналам в ПМР-спектрах исходных компонентов реакции.

Для второго продукта реакции были предложены две альтернативные структуры (схема 3). Так, литературные данные свидетельствуют о возможности образования наряду с целевыми изоксазолами ненасыщенных оксимов при получении нитрилоксидов из соответствующих гидроксимоилхлоридов. На основании этих данных для побочного продукта циклоприсоединения была предложена структурная формула **6**.

С другой стороны, в реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилоксидов к терминальным алкинам наряду с 3,5-аддуктом возможно образование региоизомерного 3,4-дизамещенного изоксазола **7**. Выбор между структурами **6** и **7** был сделан на основании спектральных данных, а также путем рассмотрения шаростержневых моделей продуктов реакции (рис. 1 и 2). Так, предположение об образовании региоизомерного продукта **7** менее вероятно ввиду значительных стерических трудностей в данном соединении (рис. 2).

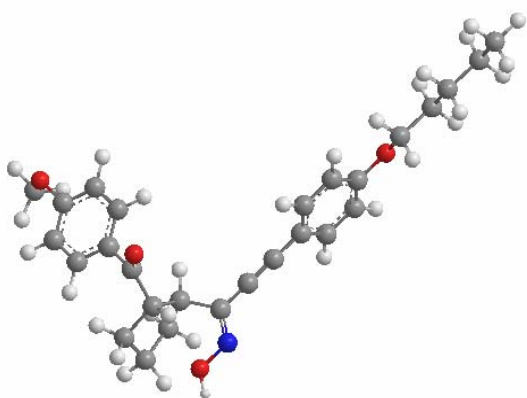


Рис. 1. Пространственное строение 2-(1-(гидроксиимино)-3-(4-(пентоксифенил)проп-2-инил)-циклопентил)(4-метоксифенил)метанола

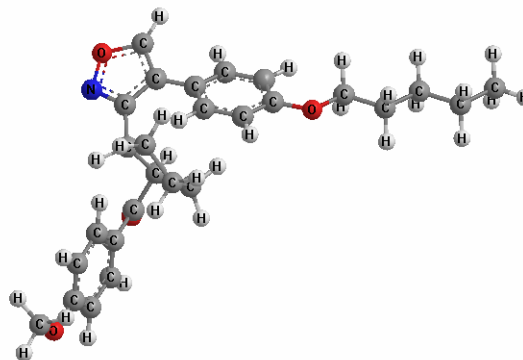


Рис. 2. Пространственное строение (4-метоксифенил)-(4'-(4''-пентилоксифенил)-изоксазол-3-ил)-циклопент-2-илметанола

Приписание структуры второго продукта циклоприсоединения было выполнено с помощью данных ИК- и ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектре данного соединения наблюдаются полосы, соответствующие тройной углерод-углеродной связи (2195 см^{-1}), а также ОН-группе оксимной группировки (3372 см^{-1}). Эти структурные фрагменты имеются в формуле **6**, но отсутствуют в формуле **7**, что позволяет сделать выбор между этими структурами уже на основании ИК-спектров.

В ПМР-спектре второго продукта циклоприсоединения наблюдаются сигналы, отвечающие всем структурным фрагментам предложенной формулы продукта **6**, при этом отсутствует сигнал протона, характерный для изоксазольного гетероцикла.

Как известно, образующиеся ненасыщенные оксими легко подвергаются циклизации в соответствующие изоксазолы [5], поэтому образование продукта **6** не является недостатком в данном синтезе. Кроме того, данный продукт можно рассматривать как аналог простагландинов, содержащих в ω -цепи гетероатом. Наличие в оксиме **6** фармакоформных групп позволяет сделать предположение о возможности проявления этим соединением биологической активности.

Экспериментальная часть. ИК-спектры полученных соединений были записаны на ИК-Фурье-спектрометре Nexus (Nicolet) в тонком слое для маслообразных продуктов и в таблетках КВг для кристаллических веществ. Спектры ^1H и ^{13}C -ЯМР растворов веществ в CDCl_3 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), элюент – эфир-петролейный эфир, проявитель – пары йода или 4%-ный раствор KMnO_4 . Очистка растворителей проводилась по стандартным методикам.

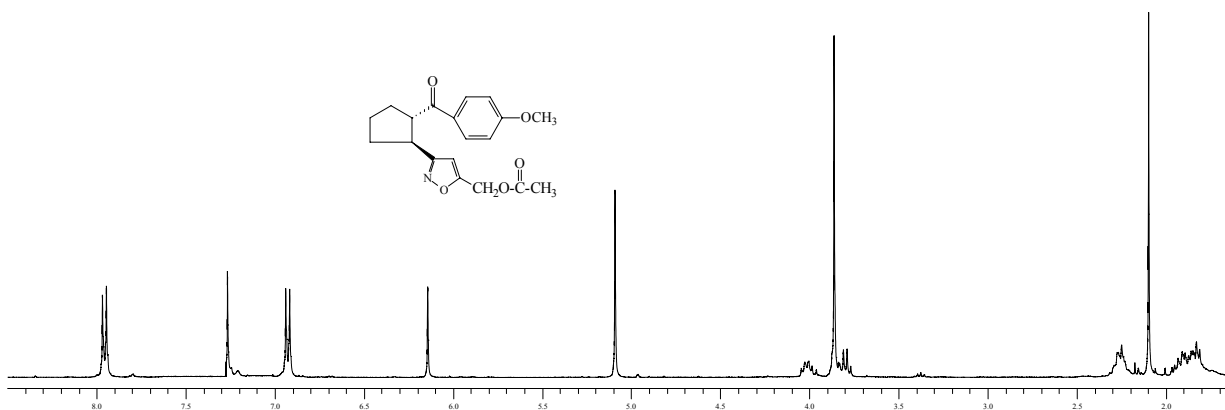


Рис. 3. ^1H -ЯМР-спектр (4-метоксифенил)-[2-(5-(ацетоксиметил)изоксазол-3-ил)-циклопентил]-метанона 4

Синтез (2-нитрометилциклопентил)-(4-метоксифенил)метанона **2a** проводился по методике, изложенной в [3].

Методика 1,3-диполярного циклоприсоединения (2-нитрометилциклопентил)-(4-метоксифенил)метанона с алкинами.

К раствору 1,52 ммоль нитросоединения **2a** в 5 мл абсолютного бензола по каплям из двух капельных воронок прибавили 3 ммоль терминального алкина в 5 мл абсолютного бензола и 2,2 ммоль фенилизоцианата. Затем к реакционной смеси добавили 3 капли триэтиламина. Реакцию проводили при комнатной температуре и перемешивании в течение 6 сут (до полного исчезновения исходного нитросоединения). Контроль за ходом реакции вели методом аналитической ТСХ. Затем в реакционную смесь добавили 2 капли воды, перемешали. Осадок дифенилмочевины отфильтровали через слой силикагеля, промыли бензолом. Реакционную смесь после упаривания растворителя на роторном испарителе подвергли колоночной хроматографии. По данной методике были получены соединения **4**, **5** и **6** с выходами 77%, 36% и 43% соответственно (рис. 3).

(4-Метоксифенил)-[2-(5-(ацетоксиметил)изоксазол-3-ил)-циклопентил]-метанон 4 (77%). Масло.

ИК-спектр (KBr): 2957, 2871, 1748, 1670, 1600, 1575, 1511, 1441, 1260, 1228, 1173, 1030 cm^{-1} .

Спектр ПМР (δ м. д., CDCl_3 , J Гц): 7,96 д (2H, H-Ar(a), $J = 8,83$ Гц); 6,93 д (2H, H-Ar(c), $J = 8,96$ Гц); 6,15 с (1H, H-изокс.); 5,09 с (2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3,98–4,09 м (1H, H-8, $J = 8,83$ Гц); 3,80 м (1H, H-12, $J = 8,19$ Гц); 3,86 с (3H, $-\text{OCH}_3$); 2,20–2,31 м (2H, H-9^A + H-11^A); 2,10 с (3H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$); 1,78–2,00 м (4H, H-10 α + H-10 β + H-9^B + H-11^B).

(4-Метоксифенил)-[2-(5-(4-пентилоксифенил)изоксазол-3-ил)-циклопентил]-метанон 5 (36%). Масло.

ИК-спектр (KBr): 3070, 2955, 2870, 1668, 1614, 1515, 1455, 1352, 1254, 1176, 1028 cm^{-1} .

Спектр ПМР (δ м. д., CDCl_3 , J Гц): 8,00 д (2H, H-Ar(a), $J = 8,96$ Гц); 7,64 д (2H, H-Ar(c), $J = 8,96$ Гц); 6,92 м (4H, H-Ar(b) + H-Ar(d), $J = 8,45$ Гц); 4,07 дкв (1H, H-8, $J_1 = 14,34$ Гц; $J_2 = 8,71$ Гц; $J_3 = 2,05$ Гц); 3,97 т (2H, H-e, $J = 6,66$ Гц); 3,78–3,87 м (5H, $-\text{OCH}_3$ + H-12, $J = 8,19$ Гц); 2,23–2,33 м (2H, H-9 + H-11, $J_1 = 11,52$ Гц; $J_2 = 6,17$ Гц); 1,80–2,04 м (4H, H-10 α + H-10 β + H-11 + H-11); 1,78 кв (2H, H-e, $J_1 = 13,57$ Гц; $J_2 = 6,66$ Гц); 1,33–1,48 м (4H, H-g + H-h); 0,93 т (3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,17$ Гц).

Спектр ЯМР C^{13} (δ м. д., CDCl_3): 199,94 (C=O); 169,60 (C-3); 166,77 (C-b'); 163,41 (C-d'); 160,44 (C-1); 130,83 (C-a); 128,38 (C-a'); 127,18 (C-c); 120,08 (C-c'); 114,68 (C-d); 113,65 (C-b); 97,56 (C-2); 66,03 (C-e); 55,36 ($-\text{OCH}_3$); 51,25 (C-8); 39,42 (C-12); 32,38 (C-f); 31,66 (C-11); 28,75 (C-9); 28,06 (C-g); 25,35 (C-10); 22,35 (C-h); 13,91 (C-i).

2-[1-(Гидроксиимино)-3-(4-пентилоксифенил)проп-2-инил]-циклопентил-(4-метоксифенил)метанон 6 (43%). Кристаллы. $T_{\text{пл}} = 120\text{--}122^\circ\text{C}$.

ИК-спектр (KBr): 3372, 3312, 2956, 2871, 2195, 1747, 1668, 1600, 1505, 1444, 1256, 1171, 1005 cm^{-1} .

Спектр ПМР (δ м. д., CDCl_3 , J Гц): 8,00 д (2H, H-Ar(a), $J = 8,96$ Гц); 7,46 д (2H, H-Ar(c), $J = 8,71$ Гц); 7,28 с (1H, $-\text{OH}$); 6,93 д (2H, H-Ar(b), $J = 8,71$ Гц); 6,86 д (2H, H-Ar(d), $J = 8,96$ Гц); 4,06 кв (1H, H-8, $J_1 = 15,36$ Гц; $J_2 = 8,19$ Гц); 3,97 т (2H, H-e, $J = 6,40$ Гц); 3,80 с (3H, $-\text{OCH}_3$); 3,67 кв (1H, H-12, $J_1 = 16,90$ Гц; $J_2 = 8,19$ Гц); 2,20–2,34 м (2H, H-9 + H-11); 1,85–2,10 м (4H, H-10 α + H-10 β + H-11 + H-9); 1,80 кв (2H, H-e, $J_1 = 13,31$ Гц; $J_2 = 6,91$ Гц); 1,35–1,50 м (4H, H-g + H-h); 0,93 т (3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 6,91$ Гц).

Спектр ЯМР C^{13} (δ м. д., CDCl_3): 202, 1 (C=O); 163,74 (C-1); 160,90 (C-b'); 151,74 (C-d'); 130,85 (C-c); 128,89 (C-a); 124,10 (C-a'); 119,55 (C-c');

114,66 (C-b); 113,94 (C-d'); 95,08 (C-2); 86,19 (C-3); 68,16 (-OCH₃); 55,43 (C-8); 55,30 (C-e); 31,80 (C-12); 31,42 (C-f); 28,75 (C-9); 28,08 (C-g); 25,38 (C-10 + C-11); 22,39 (C-h); 13,97 (C-i).

Заключение. Таким образом, в результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с хорошими выходами были синтезированы циклоаддукты, представляющие собой новые изоксазолопростаноиды, что обеспечивает реализацию схемы двойного изоксазольного подхода в синтезе новых *аза-*, *окса-*аналогов простагландинов и расширяет возможности применения «нитрилоксидной» технологии в синтезе сложных природных соединений.

Литература

1. Лахвич, Ф. А. Синтез, химические трансформации и проблемы применения производных изоксазола в полном химическом синтезе природных соединений / Ф. А. Лахвич, Е. В. Королева, А. А. Ахрем // ХГС. – 1989. – № 4. – С. 435–453.

2. Антоневиц, И. П. Взаимодействие 3-фенил-циклопентеноизоксазолина 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.

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

4. Shang, Y-J. Soluble polymer-supported synthesis of isoxazoles / Y-J. Shang, Y-G. Wang // Tetrahedron Lett, 2002. – Vol. 43. – № 12. – P. 2247–2249.

5. Morrocchi, S. On the reaction between nitrile oxides and arylacetylenes / S. Morrocchi, A. Ricca, A. Zanarotti // Tetrahedron Lett, 1969. – № 39. – P. 3329–3332.

Поступила 26.03.2010