УДК 547.232

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

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ 5-БРОМ-6-ГИДРОКСИЦИКЛОПЕНТАНОИЗОКСАЗОЛИНОВ

Титульная реакция была изучена как метод получения функционализированных циклопентаноидных синтонов в полном синтезе аналогов простагландинов, в том числе посредством нитрилоксидного подхода. В результате восстановительного расщепления ряда 5-бром-6-гидроксициклопентаноизоксазолинов с хорошими выходами были выделены соответствующие α,β-еноны и β-гидроксикетоны, причем последние были получены преимущественно как *цис*-изомеры наряду с *транс*-продуктами. Синтезированные соединения являются интермедиатами в полном синтезе аналогов простагландинов, а также представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества.

The title reaction has been studied as the method of the functionallyzed cyclopentanoid syntons formation, the key intermediates in prostaglandin analogues synthesis, e. g. by nitrile oxides approach. The reductive cleavage of 5-brom-6-hydroxycyclopentanoisoxazolines leads with good yields to a number of α,β-enones and β-hydroxyketones, the latest being obtained mainly as *cis*-isomers along with *trans*-byproducts. The synthesized substances are intermediates in total synthesis of prostaglandin analogues, as well as perspective biologically active compounds.

Введение. Получение изоксазолинов и их раскрытие широко используется в современном органическом синтезе для решения двух основных синтетических задач: во-первых, для построения углеродного скелета целевого соединения; во-вторых, с целью формирования заданной функциональности [1–4]. Использование «изоксазольного» подхода обусловлено тем, что, с одной стороны, данные гетероциклические соединения легко доступны в результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения непредельных диполярофилов к разнообразным нитрилоксидным диполям, что обеспечивает широкие возможности построения структуры целевого соединения. С другой стороны, изоксазолины или изоксазолы, характеризуются латентной бифункциональностью, в результате реализации которой можно получить разнообразные дициклические соединения: γ-аминоспирты, β-гидроксикетоны, β-гидроксинитрилы, β-гидроксикислоты [3] (схема 1). При этом, как образование изоксазольных гетероциклов, так и их раскрытие протекает с высокой регио- и стереоселективностью, что особенно важно в синтезе природных и родственных им соединений.

Как правило, схема синтеза с использованием изоксазольных интермедиатов включает:

1) реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения генерируемых *in situ* нитрилоксидов к ненасыщенным диполярофилам с образованием изоксазолов или изоксазолинов;

2) разнообразные трансформации в остальной части молекулы, поскольку изоксазольный цикл обладает относительной устойчивостью к действию различных реагентов;

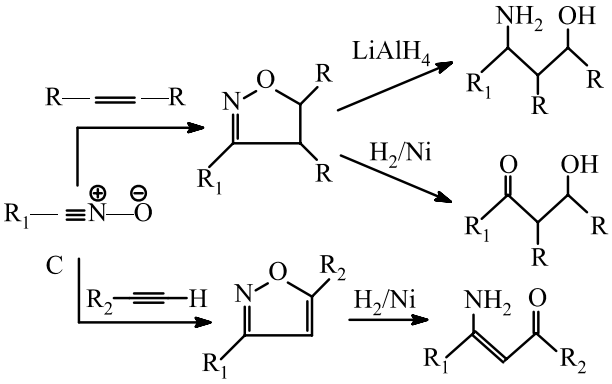


Схема 1

3) реализацию латентной дифункциональности изоксазольного (изоксазолинового) гетероцикла с образованием дифункциональных фрагментов в структуре целевого соединения.

Следует отметить, что как методы синтеза, так и методы раскрытия изоксазольного (изоксазолинового) гетероциклов хорошо разработаны, отличаются хорошими выходами, высокой регио- и стереоселективностью, что позволяет говорить о применении «нитрилоксидной» технологии в синтезе разнообразных органических соединений [4].

Основная часть. Ранее нами было показано, что в результате восстановительного расщепления циклопентеноизоксазолинов **1** под действием Ni–Ra в 70%-ной трифторуксусной кислоте были получены с умеренными выходами в качестве основных продуктов соответствующие еноны **2** (схема 2) [5]. Как известно, восстановительное расщепление изоксазолинов является сложным многостадийным процессом. На основании литературных и экспериментальных данных для раскрытия циклопентеноизоксазолинов **1** была

предложена схема, которая включает: 1) расщепление N–O-связи изоксазолинового цикла с образованием промежуточных иминоспиртов **3**; 2) гидролиз последних в условиях реакции в соответствующие гидроксикетоны **4**; 3) внутримолекулярную дегидратацию с образованием енонов **2** (схема 2). Следует отметить, что при достаточно высокой активности никеля Ренея в условиях реакции возможно дальнейшее гидрирование енонов в насыщенные ацилциклопентаны **5**. Таким образом, в результате восстановительного расщепления циклопентеноизоксазолинов в качестве основных продуктов были получены еноны **2** наряду с гидроксикетонами **4** и насыщенными кетонами **5**.

Полученные соединения представляют собой перспективные синтоны для синтеза новых аза-, оксапростаноидов.

В рамках продолжения данных исследований нами были изучены реакции восстановительного расщепления некоторых функционализированных производных циклопентаноизоксазолинов.

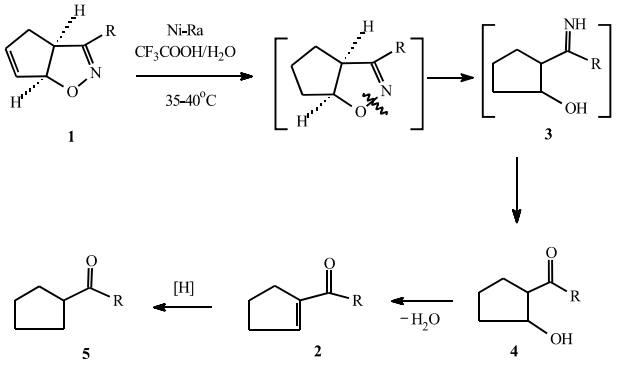


Схема 2

Выбор исходных соединений обусловлен тем, что в природных простагландинах в циклопентановое кольцо входят кислородсодержащие функциональные группы, прежде всего гидроксильные и (или) карбонильная. Очевидно, что введение таких функций в циклопентановое кольцо позволит повысить вероятность проявления целевыми продуктами биологической активности.

Фармакоформные кислородсодержащие группы могут быть введены в исходные циклопентеноизоксазолины различными методами. Так, функционализация циклопентанового кольца изоксазолинов **1** может быть реализована в результате *цис*-гидроксилирования двойной связи в условиях реакции Вагнера с образованием соответствующих *цис*-диолов [6].

Другой подход представлен синтетической схемой, которая включает эпоксидирование циклопентеноизоксазолинов **1** с образованием соответствующих оксиранов [7]. Раскрытие последних под действием бромоводородной кислоты приводит к бромгидринам **6** [8]. В этой связи на данном этапе работы необходимой синтетической задачей явилось изучение восстановительного расщепления полученных функционализированных производных циклопентаноизоксазолинов **6**, содержащих как алкильный, так и арильный заместители (схема 3).

Реакцию проводили с использованием никеля Ренея в водной трифторуксусной кислоте (1 : 6) при перемешивании и комнатной температуре. При этом восстановление осуществлялось водородом, образующимся непосредственно в реакционной смеси в результате взаимодействия никеля Ренея с трифторуксусной кислотой. После водной обработки реакционной смеси и хроматографического разделения были выделены соответствующие еноны **7** и стереоизомерные гидроксикетоны **8** и **9** (схема 3).

Так, восстановительное расщепление изоксазолина **6а** привело к продуктам с суммарным выходом 43,3%, а из изоксазолина **6б** енон и гидроксикетоны были получены с выходом 42,6%. Результаты реакции приведены в таблице.

Очевидно, что, как и в случае нефункционализированных производных, восстановительное расщепление изоксазолинового гетероцикла в бромгидринах **6** идет через ряд стадий, включающих образование промежуточных гидроксииминов, гидроксикетонов **8** и **9**, внутримолекулярная дегидратация которых в среде трифторуксусной кислоты приводит к соответствующим енонам **7**. Очевидно, что превращению гидроксикетонов в еноны способствует образование энергетически выгодной π,π-сопряженной системы.

Интересно, что в результате восстановительного расщепления бромгидрина с метоксифенильным заместителем **6б** удалось разделить в индивидуальном виде стереоизомерные продукты **8б** и **9б**.

Вывод об образовании изомеров сделан на основании рассмотрения констант спин-спинового взаимодействия. Получение двух стереоизомерных гидроксикетонов также подтверждается данными ^{13}C -ЯМР-спектров.

Следует отметить, что ранее стереоизомерные *цис*- и *транс*- гидроксикетоны были получены посредством каталитического гидрирования циклопентеноизоксазолинов **1**, содержащих ароматический, но не алкильный заместитель в боковой цепи [8]. С другой стороны, при восстановительном расщеплении циклопентеноизоксазолинов **1** под действием никеля Ренея в водной трифторуксусной кислоте образование *цис*- и *транс*-гидроксикетонов нами не наблюдалось.

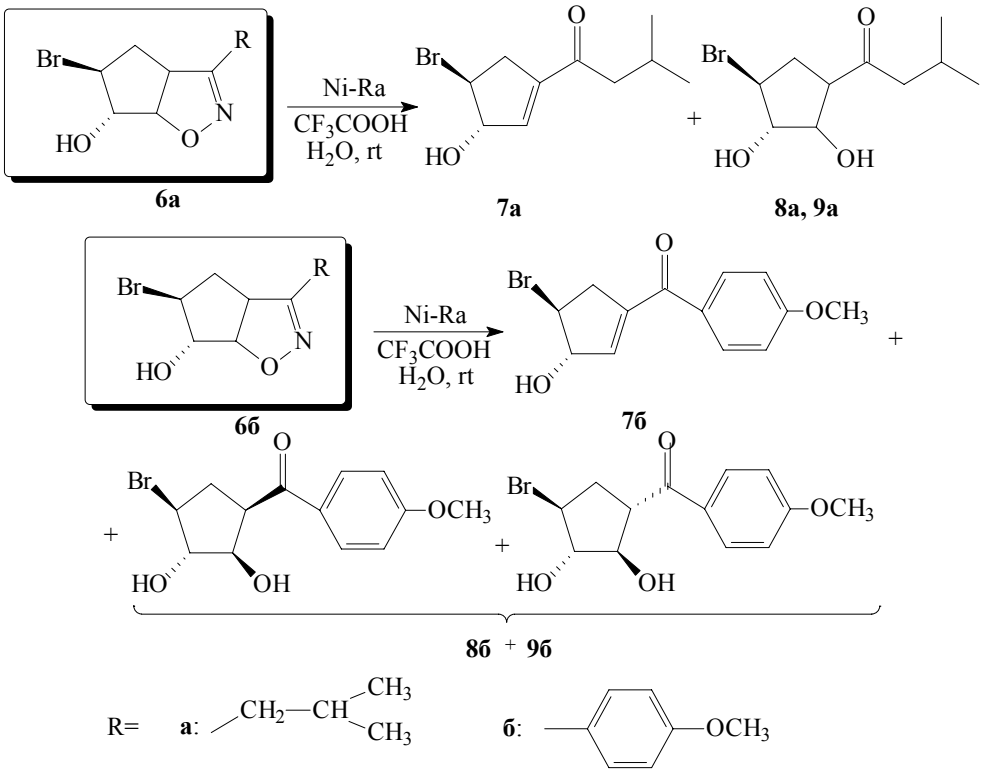
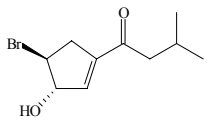
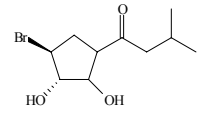
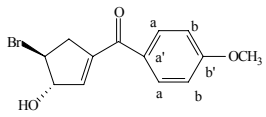
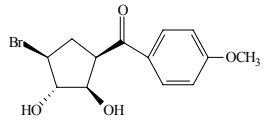
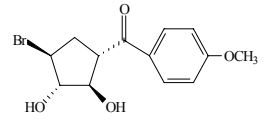


Схема 3

Результаты восстановительного расщепления 5-бром-6-гидроксициклопентано-изоксазолинов 6 а, б

Номер соед.	Структурная формула	Время реакции	Выход, %	$T_{пл}$, °C
7а		6 сут	29,2	Масло
8а + 9а		6 сут	14,1	Масло
7б		2 сут	21,9	Масло
8б		2 сут	13,8	140–142
9б		2 сут	6,9	143–145

Очевидно, что образование стереоизомеров можно объяснить протекающей в присутствии кислоты енолизацией первоначально образующегося *цис*-продукта **8** и последующей изомеризацией промежуточного енола в продукт **9** с относительным *транс*-расположением боковых цепей в циклопентановом кольце (схема 4).

При этом превращение *цис*- в *транс*-гидроксикетон, по-видимому, обусловлено меньшими пространственными трудностями, возникающими в структуре последнего, что наглядно видно при рассмотрении шаростержневых трехмерных моделей этих соединений (рис. 1 и 2).

Структура полученных продуктов доказана спектральными методами. Так, в ИК-спектрах енонов по сравнению со спектрами исходных бромгидринов **6** наиболее характерным является появление полосы в области 1636–1670 см$^{-1}$, соответствующей карбонильной группе, сопряженной с кратной связью, а в случае ароматического заместителя – и с бензольным кольцом.

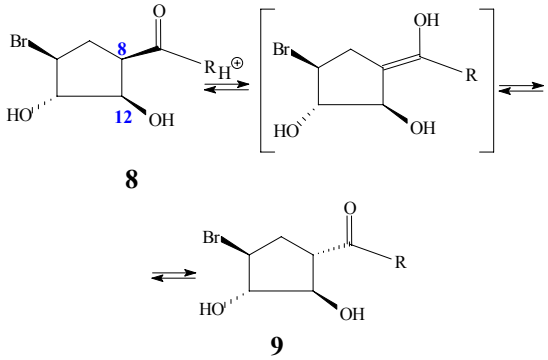


Схема 4

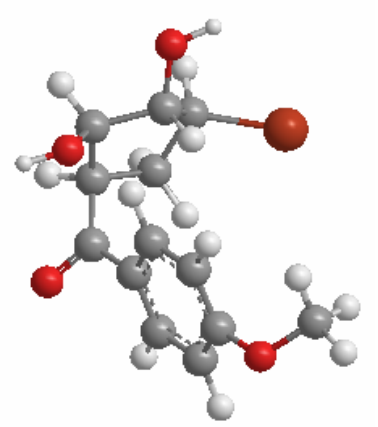


Рис. 1. Шаростержневая модель *цис*-гидроксикетона **8б**

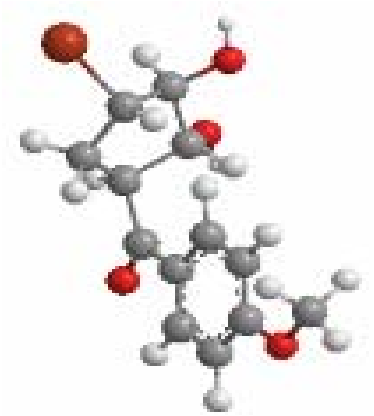


Рис. 2. Шаростержневая модель *транс*-гидроксикетона **9б**

Образование енонов **7** подтверждается появлением в ПМР-спектрах сигнала в области 6,4 м. д., отвечающего винильному протону H-12 (по простагандиновой нумерации), сопряженной с карбонильной группой. Поскольку в продуктах **7** отсутствует протон H-8, то исчезает его сигнал по сравнению со спектрами исходных **6**.

В ИК-спектрах гидроксикетонов **8** и **9** присутствует широкая полоса поглощения в области 3300 см$^{-1}$, которая отвечает валентным колебаниям связи O–H, что доказывает наличие в молекуле гидроксильных групп.

Кроме того, образование продуктов **8** и **9** однозначно подтверждается при рассмотрении их ПМР-спектров, которые по наиболее характерным сигналам соответствуют спектрам аналогичных гидроксикетонов, полученных ранее в результате восстановительного расщепления циклопентеноизоксазолинов **1**. Так, сигналы, отвечающие H-8 и H-12, проявляются в области 3,9–4,0 и 5,0–5,1 м. д. соответственно, то есть смещаются в более сильное поле относительно их положения в исходных изоксазолинах.

Спектральные характеристики выделенных продуктов приведены в экспериментальной части.

Экспериментальная часть. ИК-спектры полученных соединений были записаны на ИК-Фурье-спектрометре «Nexus» («Nicolet») в тонком слое для маслообразных продуктов или таблетках KBr для кристаллов. Спектры ^{1}H 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 F_{254}» (Merck), элюент: эфир – петролейный эфир, проявитель – пары йода или 4%-ный раствор $KMnO_4$.

Очистку растворителей проводили по стандартным методикам [9].

Восстановительное расщепление изоксазолинов никелем Ренея в трифторуксусной кислоте. 1,60 ммоль 5-бром-6-гидроксициклопента-ноизоксазолина **6** растворяли в смеси, состоящей из 26 мл трифторуксусной кислоты и 4 мл воды. К полученному раствору небольшими порциями в течение 2 ч добавили 2,6 г Ni/Ra. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения исходного изоксазолина. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью аналитической ТСХ. При использовании никеля Ренея средней активности взаимодействие протекало в течение 6 сут, в случае, когда активность реагента была более высокая, – 2 сут. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором соды, экстрагировали диэтиловым эфиром, объединенные органические слои промыли водой. Органический экстракт сушили Na_2SO_4. Полученный после удаления растворителя остаток разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюэнт эфир : гексан.

1-(4-Бром-3-гидроксициклопент-1-енил)-3-метилбутан-1-он 7а. (29,2%). Масло.

ИК-спектр (тонкий слой): 3391, 2957, 2871, 1667, 1547, 1465, 1368, 1293, 1180 см$^{-1}$.

Спектр ПМР (δ м. д., $CDCl_3$, J Гц): 6,58 т (1H, H-12, J_1 = 1,15 Гц); 5,15 м (1H, H-11, J_1 = 3,30 Гц; J_2 = 1,15 Гц); 4,14 м (1H, H-10, J_1 = 13,31 Гц; J_2 = 6,20 Гц); 2,83 дд (2H, H-9, J_1 = 13,31 Гц; J_2 = 6,20 Гц); 2,55 д (2H, –CO–CH_2–, J = 6,70 Гц); 2,18 м (1H, –C**H**–$(CH_3)_2$, J_1 = 13,31 Гц; J_2 = 6,70 Гц); 0,94 с (3H, –CH_3); 0,92 с (3H, –CH_3).

Спектр ЯМР C^{13} (δ м. д., $CDCl_3$): 195,75 (C=O); 144,65 (C-12); 139,88 (C-8); 85,37 (C-11); 51,90 (–CH_2–); 39,85 (C-10); 33,93 (C-9); 25,07 (–CH–); 22,61 ((–CH_3)$_2$).

1-(4-Бром-2,3-дигидроксициклопентил)-3-метилбутан-1-он 8а + 9а. (14,1%). Масло.

ИК-спектр (тонкий слой): 3404, 1700, 1610, 1516, 1443, 1180 $см^{-1}$.

Спектр ПМР (δ м. д., $CDCl_3$, *J* Гц): 5,00–5,08 м (1H; H-12; J_1 = 6,91; J_2 = 1,28); 4,12 кв (1H; H-10; J_1 = 11,52; J_2 = 5,38); 3,95–4,02 м (1H; H-8; J_1 = 12,52; J_2 = 6,91); 3,84 т (1H, H-11; *J* = 4,80); 2,83 дд (2H, H-9, J_1 = 17,15 Гц; J_2 = 6,14 Гц); 2,56 с (3H, $–CH_3$); 2,54 с (3H, $–CH_3$).

Спектр ЯМР C^{13} (δ м. д., $CDCl_3$): 200,39 (C=O); 90,81 (C-12); 85,37 (C-11); 55,27 (C-10); 51,27 ($–CH_2–$); 49,21 (C-8); 47,07 (C-9); 24,61 (–CH–); 22,63 ($(–CH_3)_2$).

(4-Бром-3-гидроксициклопент-1-енил) (4-метоксифенил)метанон 7б. (21,9%). Масло.

ИК-спектр (тонкий слой): 3401, 2962, 2935, 2840, 1636, 1510, 1259, 1173, 1025, 843 $см^{-1}$.

Спектр ПМР (δ м. д., $CDCl_3$, *J* Гц): 7,82 д (2H, H–Ar(a), *J* = 8,71 Гц); 6,92 д (2H, H–Ar(b), *J* = 8,71 Гц); 6,36 кв (1H, H-12, J_1 = 2,82 Гц, J_2 = 1,54 Гц); 5,17 м (1H, H-11, J_1 = 3,07 Гц; J_2 = 1,54 Гц); 4,24 кв (1H, H-10, J_1 = 12,29 Гц; J_2 = 6,02 Гц); 3,88 с (3H, $–OCH_3$); 3,25–3,40 уш. с (–OH); 3,45 дд (1H, H^A-9, J_1 = 17,15 Гц; J_2 = 7,43 Гц) + 3,03 (1H, $H^Б$-9, J_1 = 17,15 Гц; J_2 = 6,14 Гц; J_3 = 1,28 Гц).

Спектр ЯМР C^{13} (δ м. д., $CDCl_3$): 191,75 (C=O); 163,53 (C-b'); 143,18 (C-12); 140,79 (C-8); 131,50 (C-a); 129,58 (C-a'); 113,72 (C-b); 85,25 (C–OH); 55,44 ($–OCH_3$); 51,75 (C–Br); 41,40 (C-9).

(4-Бром-2,3-дигидроксициклопентил) (4-метоксифенил)метанон 8б. (13,8%). Кристаллы. $T_{пл}$ = 140–142°C.

ИК-спектр (KBr): 3440, 3377, 2933, 1668, 1602, 1510, 1264, 1161, 1117, 834 $см^{-1}$.

Спектр ПМР (δ м. д., $CDCl_3$, *J* Гц): 7,82 д (2H, H–Ar(a), *J* = 8,71 Гц); 6,92 д (2H, H–Ar(b), *J* = 8,71 Гц); 6,36 д (1H, H-12, *J* = 1,54 Гц); 5,17 м (1H, H-11, J_1 = 3,07 Гц; J_2 = 1,54 Гц); 4,24 дкв (1H, H-10, J_1 = 12,29 Гц; J_2 = 7,43 Гц; J_3 = 6,14 Гц); 3,88 с (3H, $–OCH_3$); 3,25–3,40 уш. с (–OH); 3,45 дд (1H, H-9, J_1 = 17,15 Гц; J_2 = = 7,43 Гц) + + 3,03 (1H, H-9, J_1 = 17,15 Гц; J_2 = = 6,14 Гц; J_3 = 1,28 Гц).

Спектр ЯМР C^{13} (δ м. д., $CDCl_3$): 198,66 (C=O); 164,04 (C-b'); 131,23 (C-a); 128,72 (C-a'); 113,95 (C-b); 85,01 (C-12); 78,50 (C-11); 55,51 ($–OCH_3$); 49,27 (C–Br); 45,37 (C-8); 30,88 (C-9).

(4-Бром-2,3-дигидроксициклопентил) (4-метоксифенил)метанон 9б. (6,9%). Кристаллы. $T_{пл}$ = 143–145°C.

ИК-спектр (KBr): 3391, 2931, 1663, 1600, 1512, 1235, 1172, 1119, 834 $см^{-1}$.

Спектр ПМР (δ м. д., $CDCl_3$, *J* Гц): 7,92 д (2H, H-Ar(a), *J* = 8,96 Гц); 6,96 д (2H, H–Ar(b), *J* = 8,71 Гц); 4,33 т (1H; *J* = 5,63 Гц); 4,26 т (1H; *J* = 5,63 Гц); 4,00 кв (1H; H-10; *J* = 7,43 Гц); 3,85–3,95 м (4H; $–OCH_3$ + H-8); 2,47–2,71 м (2H, H-9, J_1 = 13,83; J_2 = 8,19; J_3 = 4,35).

Спектр ЯМР C^{13} (δ м. д., $CDCl_3$): 199,56 (C=O); 164,17 (C-b'); 130,91 (C-a); 129,15 (C-a'); 114,05 (C-b); 85,02 (C-12); 77,51 (C-11); 55,57 ($–OCH_3$); 49,29 (C–Br); 45,20 (C-8); 36,49 (C-9).

Заключение. Установлено, что восстановительное расщепление функционализированных по циклопентановому кольцу циклопентаноизоксазолинов под действием никеля Ренея в водной трифторуксусной кислоте приводит к образованию соответствующих α, β-енонов и β-гидроксикетонов в виде *цис*- и *транс*-изомеров с умеренными выходами. Таким образом, в результате реализации латентной дифункциональности исходных 5-бром-6-гидроксициклопентаноизоксазолинов осуществлен синтез новых функционализированных циклопентаноидных предшественников простаноидов с алкильным и арильным заместителями. Полученные соединения, с одной стороны, являются синтонами в полном синтезе аналогов простагландинов, формирование второй боковой цепи в которых возможно различными методами, в том числе с использованием нитрилоксидной технологии. С другой стороны, полученные вещества представляют самостоятельный интерес как потенциальные биологически активные соединения.

Литература

1. Лахвич, Ф. А. Производные изоксазола в синтезе простаноидов / Ф. А. Лахвич, Е. В. Королева // Журн. орган. химии. – 1999. – Т. 35, вып. 12. – С. 1749–1781.

2. Котяткина, А. И. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов в синтезе природных соединений и их аналогов / А. И. Котяткина, В. Н. Жабинский, В. А. Хрипач // Успехи химии. – 2001. – Т. 70, № 8. – С. 730–743.

3. 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 // Химия гетероцикл. соед. – 1989. – № 4. – С. 435–453.

4. Изоксазолиновый подход к синтезу 7-кетопростаноидов / Ф. А. Лахвич [и др.] // Химия гетероцикл. соед. – 1988. – № 7. – С. 966–971.

5. Антоневич, И. П. Взаимодействие 3-фенилциклопентеноизоксазолина с никелем Ренея в трифторуксусной кислоте / И. П. Антоневич, Я. М. Каток, С. В. Нестерова // Труды БГТУ.

Сер. IV, Химия и технология орган. в-в. – 2008. – Вып. XVI. – С. 8–11.

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

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

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

9. Armarego, W. L. F. Purification of laboratory chemicals / W. L. F. Armarego, C. Chai, C. L. L. Chai. – 5-th ed. – Elsevier, 2003. – 609 с.

Поступила 26.03.2010