

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

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ 1,4-ПРИСОЕДИНЕНИЯ НИТРОМЕТАНА К 4-МЕТОКСИФЕНИЛ(ЦИКЛОПЕНТ-1-ЕНИЛ)МЕТАНОНУ

Michael conjugated addition of nitromethane to 4-methoxyphenylcyclopentene-1-yl-methanone has been shown to give (2-nitromethylcyclopentyl)-(4-methoxyphenyl)methanone with good yield. Due to its high regio- and stereoselectivity the title reaction is perspective in total synthesis of prostaglandin analogues. The synthesized compound proves to be an important precursor of various prostanoids for example by double nitrile oxides approach within which the both prostaglandin side chains are constructed via isoxazole intermediates.

Введение. Изучение сопряженного присоединения по Михаэлю нитрометана было предпринято с целью разработки методов введения фрагмента второй боковой цепи простагоидов в циклопентеновые предшественники, синтезированные посредством восстановительного расщепления циклопентеноизоксазолинов **1** [1, 2] в рамках изоксазольного подхода [3–5]. Дальнейшее формирование боковой цепи простагоидов (ПГ) в полученных интермедиатах возможно как известными методами, например, путем превращения нитрометильной группы в альдегидную с последующим наращиванием цепи по реакции Виттига [6], так и с помощью нитрилоксидного подхода (схема 1). Последний включает превращение нитрометильной группы в соответствующий нитрилоксид и последующую реакцию 1,3-дипольного циклоприсоединения с разнообразными ненасыщенными диполярофилами.

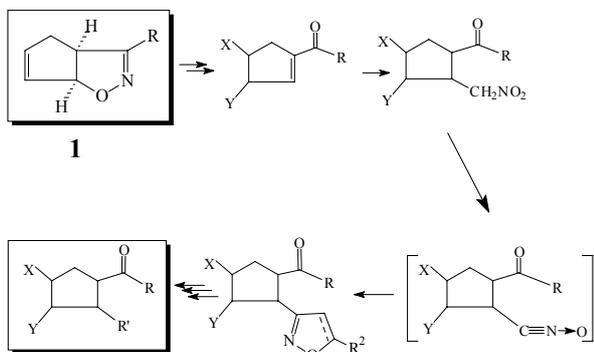


Схема 1

В α,β -ненасыщенных карбонильных соединениях π -электроны карбонильной группы и двойной углерод-углеродной связи образуют единую сопряженную систему, в пределах которой легко передаются эффекты поляризации связей. В силу указанных причин данные соединения обладают большим синтетическим потенциалом и в реакциях с нуклеофилами могут вести себя либо как карбонильные электрофилы, либо проявлять свойства частиц, в которых электрофильный центр локализован на β -углеродном атоме (схема 2). В результате имеется два основных направления

атаки нуклеофила, и, соответственно, реализуется 1,2- или 1,4-сопряженное присоединение. При этом соотношение 1,2- и 1,4-присоединения зависит как от строения карбонильного субстрата, так и от природы нуклеофильного реагента.

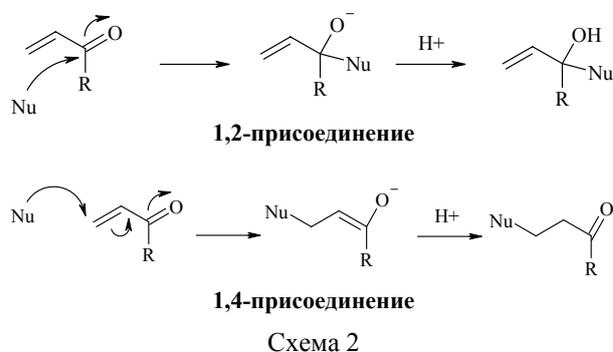


Схема 2

Первое из этих направлений приводит, например в реакции с енонами, к аллиловым спиртам. Однако более интересные синтетические возможности открывает второй путь – 1,4-присоединение нуклеофилов, известное как реакция Михаэля [7].

Основная часть. Реакция Михаэля представляет собой эффективный способ удлинения углеродной цепи, а также введения ряда функциональных групп.

В случае использования в качестве акцепторов Михаэля 2-ацилциклопентенов, доступных в результате восстановительного расщепления циклопентеноизоксазолинов, данная реакция является удобным методом введения в циклопентановое кольцо фрагмента второй боковой цепи простагоидов, дальнейшее формирование которой возможно как известными методами, так и в рамках двойного изоксазольного подхода [3, 4].

Нами было изучено взаимодействие нитрометана в присутствии тетраметилгуанидина с 4-метоксифенил(циклопент-1-енил)метаноном **2** в качестве модельного синтона (схема 3).

Ацилциклопентеновые производные были получены в результате восстановительного расщепления циклопентеноизоксазолинов **1** под действием никеля Ренея в трифторуксусной кислоте [2]. Выбор субстрата обусловлен относительно

простыми спектральными характеристиками, что облегчает последующую интерпретацию данных ЯМР-спектров продуктов.

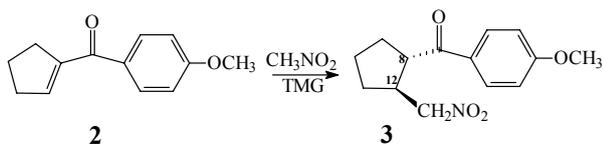


Схема 3

В результате проведения реакции присоединения после обработки смеси был выделен с высоким выходом (83%) соответствующий аддукт **3** (схема 3). При этом образования 1,2-аддукта не наблюдалось, что свидетельствует о высокой региоселективности реакции.

Очевидно, что образование продукта **3** происходит в соответствии с реализацией следующего механизма реакции. В классическом варианте реакции Михаэля в качестве нуклеофилов используют стабилизированные карбанионы, генерируемые из соединений, которые содержат подвижный Н-атом, в частности из нитрометана. Активация реагента происходит непосредственно в реакционной среде под действием таких оснований, как тетраметилгуанидин (ТМГ), метилат натрия и др. (схема 4).

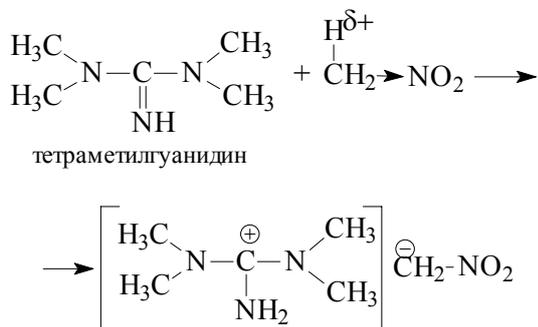


Схема 4

Такой карбанион **4** является слабым основанием благодаря делокализации отрицательного заряда, что можно представить в виде следующих резонансных структур (схема 5).

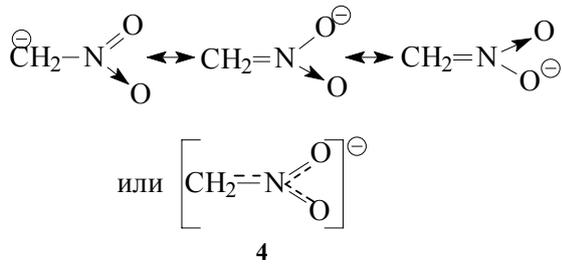


Схема 5

Полученный карбанион далее атакует β-углеродный атом сопряженной системы енона **2**, поляризация связей которого происходит благодаря

влиянию карбонильной группы боковой ацильной цепи субстрата (схема 6).

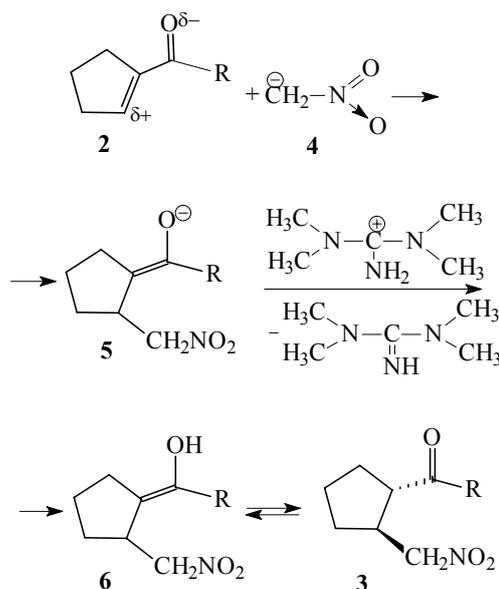


Схема 6

В результате атаки нуклеофила образуется промежуточный аддукт **5**, представляющий собой енольный анион, который далее в результате присоединения протона превращается в соответствующий енол **6**. Кето-енольная таутомерия последнего приводит к продукту **3** с наиболее выгодным *транс*-расположением заместителей.

Структура соединения **3** подтверждена с помощью ИК-, ¹H ЯМР- и ¹³C ЯМР-спектроскопии. Так, в ИК-спектре продукта **3** наблюдаются полосы поглощения карбонильной группы, сопряженной с ароматическим кольцом (1671 см⁻¹), а также характеристические полосы поглощения нитрогруппы (1550 и 1375 см⁻¹).

В ¹H ЯМР-спектре продукта **3** (рис. 1) исчезает сигнал винильного протона (6,48 м. д.) исходного енона **2** и появляются в области 4,40 и 4,44 м. д. в виде двух дублетов дублетов сигналы, отвечающие двум неэквивалентным протонам нитрометильной группы, образующим АВ-систему. Протон Н-12 (используется простагландиновая нумерация атомов) проявляется в виде мультиплета в области 3,27 м. д., а Н-8 – в области 3,54 м. д. С помощью экспериментов по двойному резонансу было подтверждено отнесение наблюдаемых в спектре сигналов.

На основании литературных данных известно, что реакция Михаэля преимущественно протекает как *транс*-присоединение, поэтому продукту присоединения нитрометана приписывается *транс*-расположение заместителей в циклопентановом кольце. Данная стереохимия подтверждается с помощью спектральных методов, в частности, на основании рассмотрения констант спин-спиновой взаимодействия протонов при С-8 и С-12 с привлечением экспериментов по двойному резонансу.

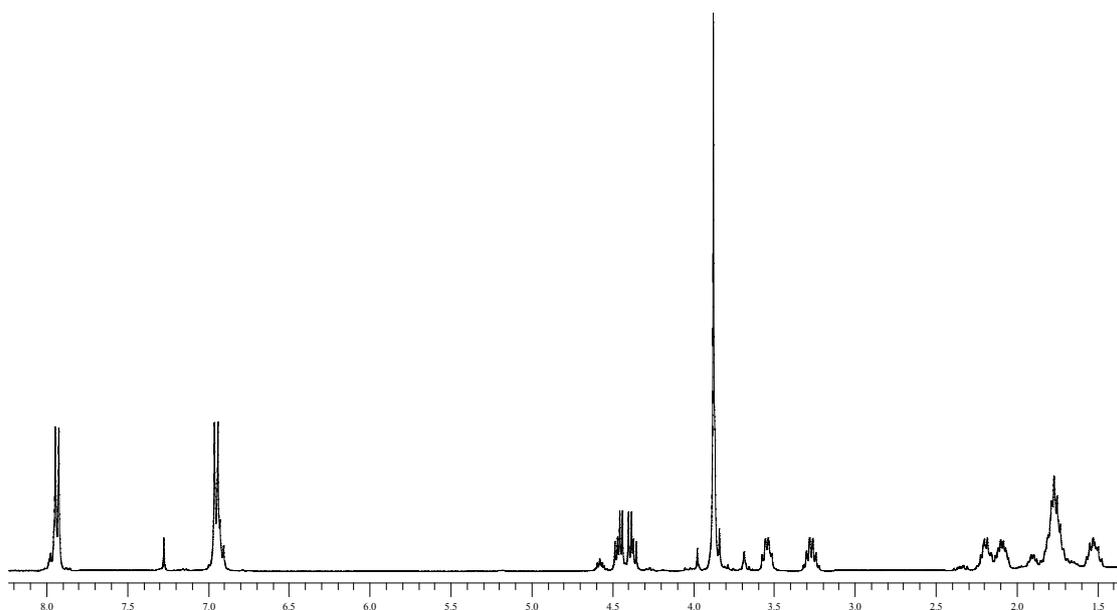


Рис. 1. ^1H ЯМР-спектр нитропроизводного **3**

Так, подавление мультиплетного сигнала метиленовых протонов при С-9 вызывало упрощение мультиплета, отвечающего Н-8, при этом удалось определить КССВ Н-8 и Н-12, равную 7,8 Гц. Ранее было показано, что такая константа спин-спинового взаимодействия соответствует *транс*-изомеру близкого по структуре соединения [2].

На шаростержневой модели продукта **3** (рис. 2) хорошо видно, что ацильная цепь и нитрометильный фрагмент занимают псевдоэкваториальные положения в циклопентановом кольце, имеющем твист-конформацию, а Н-8 и Н-12 занимают псевдоаксиальные положения. Такое расположение энергетически наиболее выгодно и реализуется в продукте присоединения нитрометана.

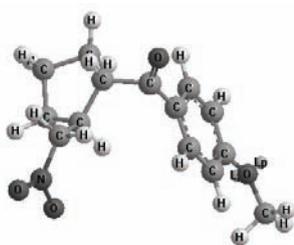


Рис. 2. Шаростержневая модель нитропроизводного **3**

Экспериментальная часть. ИК-спектры соединений записаны на ИК-Фурье-спектрометре «Nexus» («Nicolet») в тонком слое для маслообразных продуктов. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР растворов веществ в CDCl_3 записаны на спектрометре «Bruker AVANCE» (400 МГц), внутренний стандарт – ТМС. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Kieselgel 60 F₂₅₄» («Merck»), элюент: эфир – петролейный эфир, проявитель –

пары йода или 4%-ный раствор KMnO_4 . Очистка растворителей проводилась по стандартным методикам [8].

Синтез ацилциклопентена **2** выполнялся по методике [2].

1,4-Присоединение нитрометана, катализируемое тетраметилгуанидином. К раствору 0,46 ммоль енона в 3 мл сухого нитрометана при перемешивании и температуре 40–45°C прибавили 10 капель тетраметилгуанидина, после чего реакционную смесь перемешивали при этой температуре, контролируя за ходом реакции с помощью аналитической ТСХ до исчезновения исходного енона. Затем нитрометан отогнали при пониженном давлении, остаток подвергли колоночной хроматографии на окиси алюминия (элюент: эфир – гексан), постепенно повышая полярность элюэнта.

(2-Нитрометилциклопентил)-(4-метокси-фенил)метанон **3.** (83%). Масло.

ИК-спектр (тонкий слой): 2919, 2849, 1671, 1600, 1550, 1375 cm^{-1} .

Спектр ^1H ЯМР (δ м. д., CDCl_3 , J Гц): 7,93 д (2H; аром. Н; $J = 9,0$); 6,96 д (2H; аром. Н; $J = 9,0$); 4,44 дд (1H; $\text{CH}^{\text{A}}\text{HNO}_2$; $J_1 = 11,8$; $J_2 = 6,4$); 4,40 дд (1H; $\text{CHH}^{\text{B}}\text{NO}_2$; $J_1 = 11,8$; $J_2 = 21,0$); 3,54 м (1H; Н-8; $J_1 = 7,8$; $J_2 = 2,5$); 3,28 м (1H; Н-12; $J_1 = 15,1$; $J_2 = 7,4$); 2,14–2,22 м (1H; H^{A} -9); 2,04–2,12 м (1H; Н-11); 1,70–1,82 м (3H; H^{B} -9 + 2H-10); 1,48–1,59 м (1H; Н-11).

Спектр ^{13}C ЯМР (δ м. д., CDCl_3): 198,93 (C=O); 163,60 + 130,68 + 113,79 (C(Ar)); 79,28 (C-8); 78,75 ($-\text{CH}_2\text{NO}_2$); 55,42 ($-\text{OCH}_3$); 31,74 (C-11); 30,00 (C-9); 24,48 (C-10).

Закключение. Таким образом, экспериментально установлено, что в результате присоединения по Михаэлю нитрометана к продуктам восстановления расщепления циклопентеноизоксазолинов, содержащих одну из боковых

простаноидных цепей, образуются циклопентаноидные первичные нитросоединения. Последние содержат фрагмент второй боковой цепи ПГ и являются, с одной стороны, удобными источниками нитрилоксидов, которые далее в результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными диполярофилами обеспечивают выход к разнообразным аналогам простагландинов в рамках двойного изоксазольного подхода [3, 4], когда обе простаноидные боковые цепи вводятся в циклопентановый фрагмент с использованием изоксазольных производных. С другой стороны, превращение нитрометильного фрагмента в соответствующий альдегид позволяет осуществить построение второй боковой простаноидной цепи с использованием известных методов, например реакции Виттига. Следует отметить, что высокая регио- и стереоселективность реакции сопряженного присоединения нитрометана к енонам обеспечивает перспективность ее применения в целенаправленном синтезе аналогов таких сложных природных соединений, как простагландины.

Литература

1. Лахвич, Ф. А. Синтез конденсированных изоксазолинов на основе циклопентадиена / Ф. А. Лахвич, И. П. Антоневиц, Я. М. Каток // Докл. НАН Беларуси. – 2006. – Т. 50, № 1. – С. 55–58.
2. Антоневиц, И. П. Взаимодействие 3-фенилциклопентено-изоксазолина 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. 2-Ацилциклопент-2-ен-1-олы в синтезе простаноидов / И. П. Антоневиц, Ф. А. Лахвич, А. А. Ахрем // Журн. орган. химии. – 1994. – Т. 30, № 1. – С. 25–28.
4. Антоневиц, И. П. Формирование ω -цепи простаноидов в 2-ацил-1,1-этилендиоксидциклопент-2-енах / И. П. Антоневиц, Ф. А. Лахвич // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 1999. – № 2. – С. 76–80.
5. 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.
6. Ono, N. The Nitro Group in Organic Synthesis / N. Ono. – West Lafayette: Wiley – VCH, 2001. – 372 p.
7. Synthesis of Prostaglandins. Convenient Synthesis of Misoprostol / H. Park [et. al] // Bull. Korean Chem. Soc. – 1993. – Vol. 14, № 1. – P. 2–4.
8. Armarego, W. L. F. Purification of laboratory chemicals / W. L. F. Armarego, C. Chai, C. L. L. Chai. – 5-th ed. – Elsevier, 2003. – 609 p.