

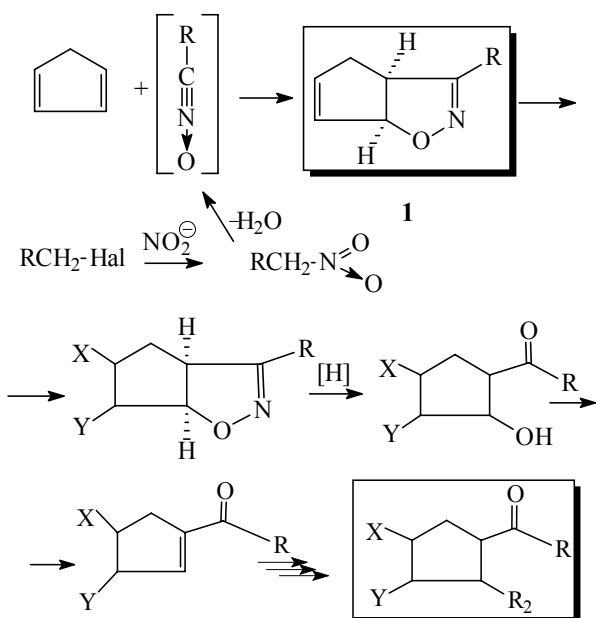
И. П. Антоневиц, доцент; С. В. Нестерова, ассистент

### КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ГИДРИРОВАНИЕ РЯДА 3-АРИЛ- И 3-АЛКИЛЦИКЛОПЕНТЕНОИЗОКСАЗОЛИНОВ

The title reaction has been studied as the method of the prostanoids syntons formation from cyclopenteneisoxazolines, the key intermediates in prostaglandin synthesis by nitrile oxides approach. Series of hydroxyketones with aromatic and aliphatic side chains has been obtained with good yields. The formation of *trans*-isomers of hydroxyketones as byproducts along with *cis*-isomers has been observed for cyclopenteneisoxazolines with aromatic substituents. The synthesized compounds are intermediates in total synthesis of prostaglandin analogues, as well as perspective biologically active substances.

**Введение.** Синтез простагландинов (ПГ) и их аналогов представляет собой актуальную задачу, в решении которой принимают участие многие ученые, работающие в области органического синтеза. Это обусловлено важностью простагландинов как чрезвычайно активных природных биорегуляторов, которые присутствуют практически во всех тканях млекопитающих и играют ключевую роль в функционировании важнейших физиологических систем: дыхания, пищеварения, репродукции и др.

Многочисленные схемы синтеза простаноидов основаны на введении двух боковых ПГ цепей в циклопентановые производные. В рамках разрабатываемого нами изоксазольного (нитрилоксидного) метода [1, 2] данная задача решается с использованием циклопентеноизоксазолинов **1** в качестве ключевых интермедиатов (схема 1).



При этом введение одной из боковых цепей ПГ осуществляется в ходе синтеза циклопентеноизоксазолинов **1** посредством реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения соответствующих нитрилоксидов к циклопентадиену [3]. Дальнейшая трансформация указанных соеди-

нений **1** включает раскрытие изоксазольного гетероцикла в соответствующие β-гидроксикетоны с последующим формированием второй боковой цепи простаноидов. Последнее возможно как известными методами, например, с использованием литийкупратных реагентов или фосфорорганических соединений, так и в рамках нитрилоксидного (изоксазольного) подхода (схема 1).

Применение изоксазольных интермедиатов в синтезе многочисленных природных и родственных им соединений обусловлено поливариантностью синтетического потенциала производных изоксазола, получение которых с помощью реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения, с одной стороны, обеспечивает конструирование углеродного скелета целевого соединения. С другой стороны, реализация латентной дифункциональности изоксазольного гетероцикла дает выход к разнообразным бифункциональным производным: β-гидросинитрилам, β-гидроксикетонам, β-еноксиам, γ-аминоспиртам и др. Это позволяет осуществить введение функциональных групп, присутствующих в структуре целевого соединения или необходимых для его дальнейшего синтеза.

**Основная часть.** Настоящее исследование проведено в рамках реализации нитрилоксидной схемы синтеза простаноидов на основе циклопентеноизоксазолинов и посвящено изучению восстановительного расщепления указанных соединений посредством каталитического гидрирования [4–7].

Реализация латентной дифункциональности изоксазолинов возможна благодаря лабильности связи N–O и осуществляется, как правило, под действием восстановителей или оснований. Восстановительное расщепление циклопентеноизоксазолинов **1** в присутствии кислотных катализаторов представляет собой сложный многостадийный процесс, в результате которого в зависимости от условий проведения реакции возможно образование в качестве основных целого ряда продуктов (схема 2) [8].

В данной работе первоначальное изучение реакции проводилось с использованием модельного

соединения – 3-(*n*-метоксифенил)циклопент-5-еноизоксазолина **1a** (R = –C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–OCH<sub>3</sub>–*n*).

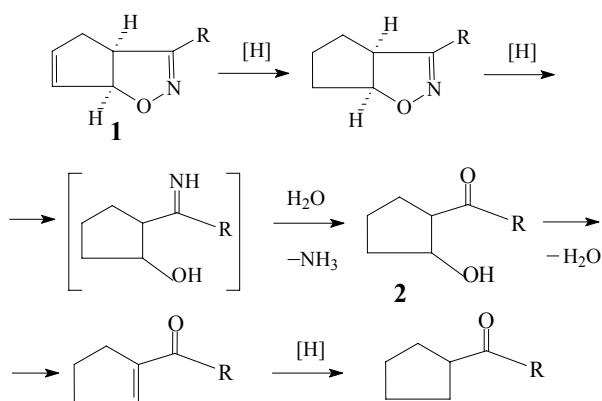


Схема 2

Каталитическое гидрирование проводили при комнатной температуре в атмосфере водорода в водно-метанольной среде (1 : 15) на никеле Ренея в присутствии борной кислоты до прекращения поглощения водорода (схема 3). Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Полученную после отделения катализатора реакцию осуществляли методом ТСХ. Полученную после отделения катализатора реакцию осуществляли методом ТСХ. В результате были выделены с хорошими выходами целевые гидроксикетоны (**2a**, **3a**) в виде смеси стереоизомеров.

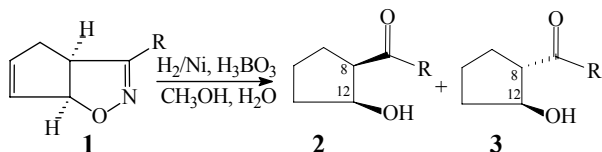


Схема 3

Далее каталитическому гидрированию подвергали ряд циклопентеноизоксазолинов с различными заместителями **1б–г**. Восстановление осуществляли как и ранее в синтезе с модельным соединением. В результате восстановления были получены в качестве основных продуктов соответствующие *цис*-гидроксикетоны **2a–г** (схема 3). Установили, что выходы целевых продуктов увеличиваются при проведении гидрирования на предварительно насыщенном водородом никеле Ренея.

Выходы продуктов каталитического гидрирования представлены в таблице.

Из литературных источников известно, что каталитическое гидрирование изоксазолинов в данных условиях протекает стереоспецифично с сохранением стереохимии исходного соединения [5–7]. Однако в случае гидрирования циклопентеноизоксазолинов с ароматическими заместителями наряду с *цис*-изомерами происходило образование соответствующих *транс*-гидроксикетонов **3a**, **б**.

Таблица

Результаты каталитического гидрирования циклопентеноизоксазолинов

№ соединения	Продукт	Выход ( <b>2</b> , <b>3</b> ), %
<b>2a + 3a</b>		57,7
<b>2б + 3б</b>		81,1 ( <i>цис</i> : <i>транс</i> – 1,8 : 1)
<b>2в</b>		52,2
<b>3б</b>		28,9
<b>2г</b>		83,0
<b>2г</b>		81,0

Следует отметить, что в случае восстановительного расщепления 3-фенилциклопентеноизоксазолина **1б** удалось разделить изомерные *цис*- и *транс*-гидроксикетоны **2б** и **3б** в соотношении 1,8 : 1 с суммарным выходом 81%. Для *n*-метоксифенилгидроксикетона **2a** примесь *транс*-изомера **3a** наблюдалась в спектре ПМР в соотношении *цис* : *транс* – 1 : 0,3.

Образование *транс*-изомера **3** возможно посредством keto-енольной таутомерии гидроксикетона **2** (схема 4).

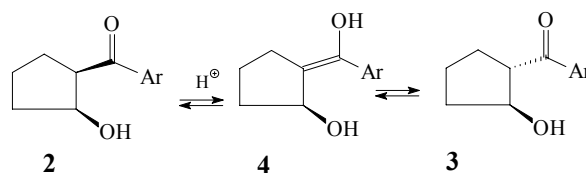


Схема 4

Очевидно, что в присутствии борной кислоты первоначально протекает енолизация *цис*-изомера **2** с образованием промежуточного енола **4**, который далее превращается в более устойчивый *транс*-изомер **3**. Следует отметить, что при каталитическом гидрировании изоксазолинов с алкильными заместителями образование *транс*-изомера не наблюдалось.

Структура выделенных соединений доказана с помощью ИК-,  $^1\text{H}$  ЯМР- и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии. Так, в ИК-спектре гидроксикетонов **2а, б** и **3а, б** по сравнению со спектрами исходных изоксазолинов появляется широкая полоса поглощения ОН-группы в области  $3413\text{ см}^{-1}$  наряду с интенсивной полосой поглощения карбонильной группы, сопряженной с бензольным кольцом ( $1667\text{ см}^{-1}$ ). В ИК-спектрах продуктов **2 в, г** присутствуют характеристическая полоса поглощения ОН-группы в области  $3400\text{ см}^{-1}$  и полоса поглощения несопряженной карбонильной группы ( $1701\text{ см}^{-1}$ ).

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре гидроксикетона **2а** (рисунок) по сравнению со спектром исходного изоксазолина **1а** исчезают сигналы винильных протонов Н-10 (5,94 м. д.) и Н-11 (5,88 м. д.) и сигналы, характерные для изоксазолинового гетероцикла: Н-12 (5,78 м. д.) и Н-8 (4,33 м. д.). Последние проявляются в области 4,53–4,57 м. д. (Н-12) и 3,61 м. д. (Н-8). Образование *транс*-изомера подтверждается наличием в области 3,50 м. д. сигнала с интегральной интенсивностью 0,3, который отвечает протону Н-8 соединения **3а**.

Доказательство стереохимии в гидроксикетоне **2а** осуществлялось на основании констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР, в частности основному продукту гидрирования приписана структура с относительным *цис*-расположением С-8 и С-12 протонов.

Сигналы протонов бензольного кольца гидроксикетона **2а** наблюдаются в области 7,96 м. д. (2H) и 6,92 м. д. (2H), а синглетный сигнал метоксигруппы – при 3,85 м. д.

Аналогичным образом было доказано строение синтезированных гидроксикетонов **2б–г**.

**Экспериментальная часть.** ИК-спектры полученных соединений были записаны на ИК-Фурье-спектрометре «Nexus» («Nicolet») в тонком слое для маслообразных продуктов. Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР растворов веществ в  $\text{CDCl}_3$  с ТМС в качестве внутреннего стандарта получены на спек-

трометре «Bruker AVANCE» (400 МГц). Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках с силикагелем «Kieselgel 60 F<sub>254</sub>» («Merck»), элюент: эфир – петролейный эфир, проявитель – пары йода или 4%-ный раствор  $\text{KMnO}_4$ .

Очистку растворителей проводили по стандартным методикам [9].

**Каталитическое гидрирование циклопентеноизоксазолинов.** Каталитическое количество никеля Ренея перемешивали на магнитной мешалке в атмосфере водорода до прекращения поглощения газа, после чего в реакционную колбу добавили 10,60 ммоль борной кислоты и раствор 2,65 ммоль изоксазолина в 8 мл смеси метанол и вода в соотношении 15 : 1. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода до прекращения поглощения газа. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. После окончания реакции реакционную смесь для отделения осадка профильтровали через слой адсорбента, который дополнительно промыли метанолом. Фильтрат упарили, остаток растворили в эфире и сушили сульфатом натрия. Продукты выделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле.

**(2-Гидроксициклопентил)-(4-метилокси-фенил)метанон 2а, 3а.** (57,7%). Масло.

**ИК-спектр (тонкий слой):** 3413 (ОН), 2956, 2872, 2837, 1667, 1601, 1575, 1512, 1260, 1225, 1173, 1029  $\text{см}^{-1}$ .

**Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  м. д.,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Гц):** 7,96 д (2H;  $J = 9,0$ ; аром. H); 6,92 д (2H;  $J = 9,0$ ; аром. H); 4,53–4,57 м (1H; Н-12;  $J_1 = 5,38$ ;  $J_2 = 5,12$ ); 3,85 с (3H;  $-\text{OCH}_3$ ); 3,61 м (1H; Н-8;  $J_1 = 12,8$ ;  $J_2 = 7,43$ ;  $J_3 = 5,12$ ); 1,94–2,16 м (2H; Н-11 + Н-9); 1,66–1,89 м (4H; Н-9 + Н-11 + Н-10 $\alpha$  + Н-10 $\beta$ ).

**Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$  м. д.,  $\text{CDCl}_3$ ):** 200,44 (C=O); 163,44 ( $-\text{CO}-\text{C}(\text{Ar})$ ); 130,83 + 130,66 + 113,82 ( $\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ ); 75,92 ( $-\text{C}-\text{OH}$ ); 55,42 ( $-\text{OCH}_3$ ); 47,69 (C-8); 34,92 (C-11); 28,77 (C-9); 22,01 (C-10).

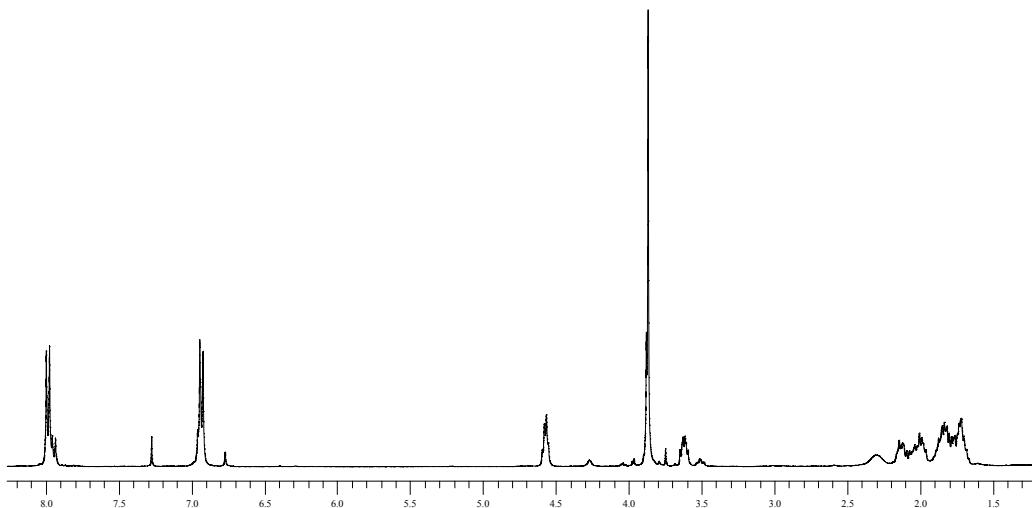


Рисунок.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр 2-(4-метоксибензоил)циклопентан-1-ола **2а**

**(2-Гидроксициклопентил)-(4-фенил)-метаноны 26 и 36.** (81,1%). Масло.

ИК-спектр смеси *цис*- и *транс*-изомеров (тонкий слой): 3446, 2955, 2925, 2853, 1721, 1680, 1641  $\text{см}^{-1}$ .

Спектр  $\text{C}^{13}$  ЯМР смеси *цис*- и *транс*-изомеров 26 и 36 ( $\delta$  м. д.,  $\text{CDCl}_3$ ): 213,00 (C=O); 138,97 (C(Ph)); 133,47 + 128,69 + 128,31 ( $-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 74,92 (C-OH); 50,95 (C-8); 34,62 (C-11); 28,03 (C-9); 22,32 (C-10).

Спектр  $\text{H}^1$  ЯМР ( $\delta$  м. д.,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Гц) *цис*-(2-гидроксициклопентил)-(4-фенил)-метанола 26 (52,2%): 7,97 д (2H; аром. H;  $J = 7,4$ ); 7,60 т (1H; аром. H;  $J = 7,4$ ); 7,48 т (2H; аром. H;  $J_1 = 7,9$ ;  $J_2 = 7,4$ ); 4,59 кв (1H; H-12;  $J_1 = 5,9$ ;  $J_2 = 3,8$ ); 3,59 тд (1H; H-8;  $J_1 = 9,2$ ;  $J_2 = 3,8$ ); 1,98–2,12 м (3H; 2H-11 + H-9); 1,70–1,89 м (3H; 2H-10 + H-9).

Спектр  $\text{H}^1$  ЯМР ( $\delta$  м. д.,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Гц) *транс*-(2-гидроксициклопентил)-(4-фенил)-метанола 36 (28,9%): 8,00 д (2H; аром. H;  $J = 7,7$ ); 7,56 т (1H; аром. H;  $J = 7,4$ ); 7,46 т (2H; аром. H;  $J = 7,7$ ); 4,59 кв (1H; H-12;  $J_1 = 5,6$ ;  $J_2 = 5,1$ ); 3,69 тд (1H; H-8;  $J_1 = 5,1$ ;  $J_2 = 6,1$ ;  $J_3 = 1,5$ ); 2,13–2,20 + 1,95–2,03 м (2H; H-9); 1,68–1,90 м (4H; H-10 + H-11).

**1-(2-Гидроксициклопентил)-3-метилбутан-1-он 2в.** (81%). Масло.

ИК-спектр (тонкий слой): 3400, 1702  $\text{см}^{-1}$ .

Спектр  $\text{H}^1$  ЯМР ( $\delta$  м. д.,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Гц): 4,36 кв (1H; H-12;  $J_1 = 6,1$ ;  $J_2 = 12,2$ ); 2,75 тд (1H; H-8;  $J_1 = 5,9$ ;  $J_2 = 8,2$ ;  $J_3 = 14,3$ ); 2,36–2,40 дд (2H;  $-\text{CH}_2-$ ); 2,12–2,21 м (1H;  $-\text{CH}-$ ); 1,90–2,06 м (2H; H-9); 1,75–1,81 м (1H; H-10); 1,47–1,60 м (3H; H-10 + 2\*H-11); 0,90 (3H;  $-\text{CH}_3$ ) + 0,93 (3H;  $-\text{CH}_3$ ).

**1-(2-Гидроксициклопентил)-бутан-1-он 2г.** (83%). Масло.

ИК-спектр (тонкий слой): 3382, 1701  $\text{см}^{-1}$ .

Спектр  $\text{H}^1$  ЯМР ( $\delta$  м. д.,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Гц): 4,38 кв (1H; H-12;  $J_1 = 6,0$ ;  $J_2 = 11,8$ ); 2,80 тд (1H; H-8;  $J_1 = 7,4$ ;  $J_2 = 8,2$ ;  $J_3 = 14,6$ ); 2,48 дт (2H;  $\text{COCH}_2$ ); 1,90–2,08 м (2H; H-9); 1,70–1,81 м (1H; H-11); 1,52–1,70 м (5H;  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  + 2\*H-10 + H-11); 0,90 (3H;  $-\text{CH}_3$ ).

**Заклучение.** Установлено, что восстановительное расщепление цикlopентеноизоксазолинов в условиях каталитического гидрирования на никеле Ренея в присутствии кислот приводит к образованию 2-ацилциклопентан-1-олов с хорошими выходами. В результате реакции происходило не только расщепление изоксазолинового гетероцикла, но и восстановление C=C-связи цикlopентанового кольца исходных соединений. При проведе-

нии титульной реакции с цикlopентеноизоксазолинами, содержащими ароматические заместители наряду с ожидаемыми *цис*-гидроксикетонами, были также получены *транс*-гидроксикетоны, что ранее не было описано в литературе.

Синтезированные соединения являются, с одной стороны, перспективными предшественниками для синтеза новых 7- или 13-оксапростаноидов, а с другой стороны, представляют интерес в плане изучения их биологической активности.

## 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. 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.

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

4. Kozikowski, A. Methods for the conversion of isoxazolines to  $\beta$ -hydroxyketone / A. Kozikowski, M. Adamczyk // Tetrahedron Lett. – 1982. – Vol. 23, № 31. – P. 3123–3126.

5. Gurran, D. P. A short synthesis of  $\gamma$ -hydroxycyclopentenones / D. P. Gurran // Tetrahedron Lett. – 1983. – Vol. 24, № 33. – P. 3443–3446.

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

7. Антоневиц, И. П. Синтез 2-ацил-1,1-этилендиоксициклопент-2-енов / И. П. Антоневиц, Ф. А. Лахвич // Журн. орган. химии. – 1998. – Т. 34, № 5. – С. 718–721.

8. 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.

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.