

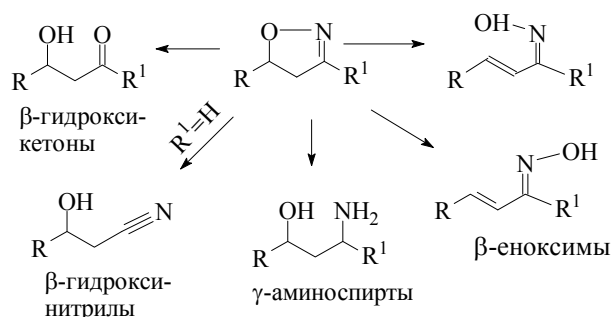
И. П. Антоневиц, доцент; Я. М. Каток, ст. преподаватель; С. В. Нестерова, аспирант

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-ФЕНИЛЦИКЛОПЕНТЕНОИЗОКСАЗОЛИНА С НИКЕЛЕМ РЕНЕЯ В ТРИФТОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЕ

The reductive cleavage of 2-isoxazolines by Raney nickel in the presence of acids usually leads mainly to β -hydroxyketones and is widely used in modern organic synthesis as method of heterocycle latent difunctionality realization. The title reaction of 3-phenylcyclopentenisoxazoline with Ni-Ra in trifluoroacetic acid gives as the main products with the total yield 37%: 2-[amino(phenyl)methyl]-cyclopentane-1-ol, cyclopentene-1-yl(phenyl)methanone and cyclopentyl(phenyl)methanone. Obviously these products formation is caused by the employment of freshly prepared Raney nickel and relatively large reaction duration as well. The obtained compounds are perspective synthons in multistage scheme of prostanoids synthesis within nitrile oxides approach and are of great interest as potential biologically active substances. The synthesized compounds structure has been confirmed by modern spectroscopic methods of analysis particularly with the help of ^1H NMR double resonance method.

Введение. 2-Изоксазолины широко используются как интермедиаты в полном синтезе многих природных и родственных им соединений. Это обусловлено латентной бифункциональностью гетероцикла, реализация которой позволяет формировать необходимую функциональность важных для практического применения органических соединений: антибиотиков, нуклеозидов, алкалоидов, высших моносахаридов, витаминов, стероидов, прогестанов [1].

Синтетический потенциал 2-изоксазолинов и их производных может быть реализован путем раскрытия цикла под действием в основном двух типов реагентов – восстановителей и оснований. Восстановительное расщепление изоксазолиновых производных по связи N–O является традиционным методом реализации латентной бифункциональности гетероцикла и приводит к образованию β -гидроксикетонов или γ -аминоспиртов (схема 1) [2].



С другой стороны, в ряде случаев используется расщепление изоксазолинового гетероцикла под действием нуклеофильных реагентов, при этом расщеплении 3-незамещенные 2-изоксазолины превращаются в гидросинитрилы [3], а 3-замещенные 2-изоксазолины – в еноксимы [4].

Общая схема действия восстановителей на 2-изоксазолины включает восстановительное расщепление связи N–O через образование промежуточного гидросимина, который далее

подвергается гидролизу (путь а) или восстановлению (путь б). В результате в качестве конечных продуктов образуются β -гидроксикетоны или γ -аминоспирты (схема 2).

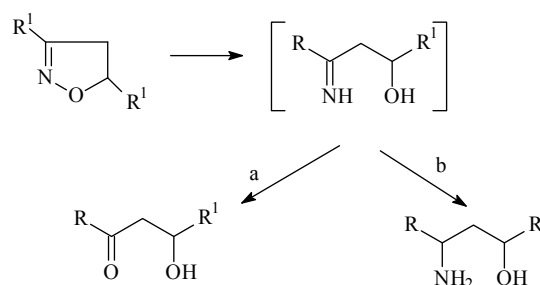
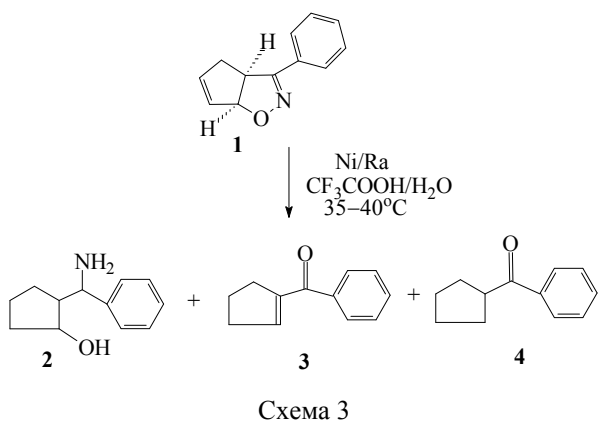


Схема 2

Наличие двух гетероатомов с неподеленными электронными парами и C=N кратной связью обеспечивает неравномерное распределение электронной плотности в молекуле 2-изоксазолинов. При проведении реакций в кислой среде происходит присоединение протона преимущественно по атому азота [5], что способствует расщеплению связи N–O и последующему быстрому гидролизу промежуточного имина.

Основная часть. В данной работе с целью изучения методов реализации латентной дифункциональности конденсированных циклопентеноизоксазолинов было изучено восстановительное расщепление 3-фенилциклопент-5-ен[d]изоксазолина **1** при действии никеля Ренея в трифторуксусной кислоте (схема 3).

Реакцию проводили при температуре 35–40°C в течение 56 ч, добавляя небольшими порциями никель Ренея к раствору изоксазолина **1** в 83%-ной трифторуксусной кислоте. В результате реакции, последующей водной обработки и хроматографического разделения были выделены с суммарным выходом 37% три основных продукта: 2-[амино(фенил)метил]-циклопентанол **2** циклопентен-1-ил(фенил)метанон **3** и циклопентил(фенил)метанон **4** с выходами 12, 16 и 9% соответственно.



На основании рассмотренных выше литературных данных и анализа состава продуктов реакции, можно сделать вывод о том, что восстановительное расщепление циклопентеноизоксазолина **1** является сложным многостадийным процессом (схема 4).

В данном процессе можно выделить стадии:

- 1) гидрирование двойной связи в циклопентеновом фрагменте;
- 2) расщепление N–O-связи с образованием неустойчивого β-гидроксиимина;
- 3) восстановление β-гидроксиимина с образованием γ-аминоспирта **2**;
- 4) гидролиз иминогруппы β-гидроксиимина с образованием промежуточного β-гидроксикетона, который в результате дегидратации превратился в енон **3**;
- 5) восстановление части енона **3** до насыщенного кетона **4**.

Структуры полученных соединений были доказаны с помощью физико-химических методов анализа.

Так, в ИК-спектрах продуктов наблюдается исчезновение характеристической полосы поглощения C=N-связи, присутствующей в спектре исходного изоксазолина при 1597 см⁻¹. При этом появление полосы в ИК-спектре циклопент-1-енил(фенил)метанона **3** в области 1680 см⁻¹ свидетельствует о наличии в молеку-

ле карбонильной группы, сопряженной с кратной связью и с бензольным кольцом.

Для аминоспирта **2** в ИК-спектре наблюдаются характеристические полосы поглощения гидроксильной и аминогрупп в области 3338, 3498 и 3572 см⁻¹ соответственно.

Значительное смещение полосы поглощения в область 3572 см⁻¹ обусловлено, очевидно, образованием внутримолекулярной водородной связи между амино- и гидроксильной группами в данном соединении.

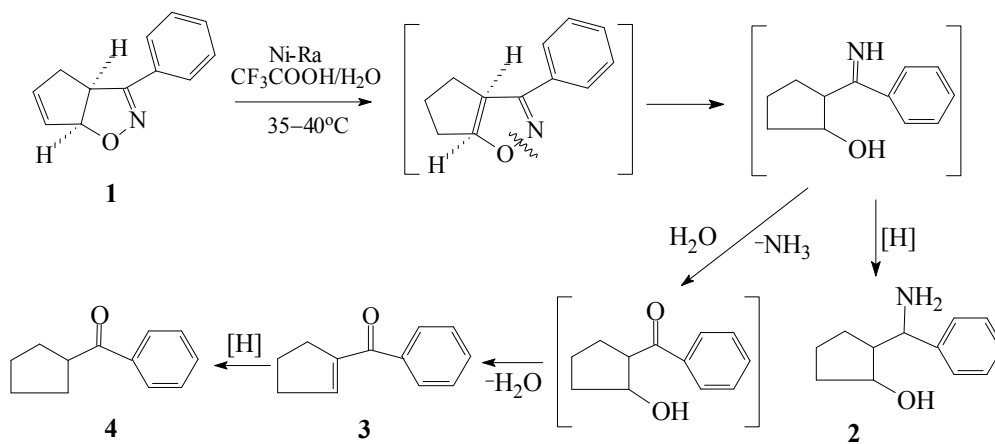
Спектры ПМР продуктов **2**, **3**, **4** приведены на рис. 1, 2, 3 соответственно, их спектральные характеристики даны в экспериментальной части.

Образование указанных выше трех продуктов в реакции восстановительного расщепления циклопентеноизоксазолина **1** обусловлено, очевидно, значительной продолжительностью проведения реакции, а также повышенной активностью свежеприготовленного никеля Ренея, выполняющего в данной реакции роль и катализатора, и реагента. Это связано с тем, что восстановление идет на поверхности никеля за счет водорода, образующегося в результате взаимодействия металла с трифторуксусной кислотой.

Экспериментальная часть. Контроль за ходом реакции и за индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Kieselgel 60 F₂₅₄» (Merck), элюент: «эфир – петролейный эфир», проявитель – пары йода или 4%-ный раствор KMnO₄. ИК-спектры полученных соединений записаны на ИК-Фурье спектрометре Nexus (Nicolet) в тонком слое для маслообразных продуктов. Спектры ¹H и ¹³C ЯМР растворов веществ в CDCl₃ записаны на спектрометре Bruker AVANCE (400 МГц), внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан.

Синтез циклопентеноизоксазолина **1** проводился по методике [6].

Методика восстановительного расщепления изоксазолинов никелем Ренея в трифторуксусной кислоте следующая.



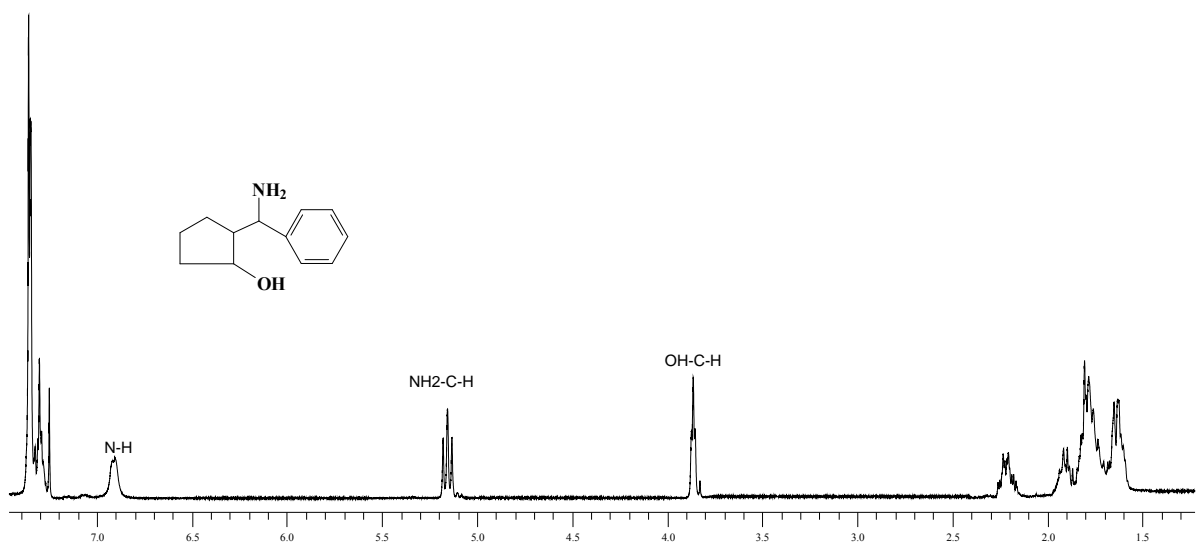


Рис. 1. ^1H ЯМР-спектр 2-[амино(фенил)метил]циклопентанола **2**

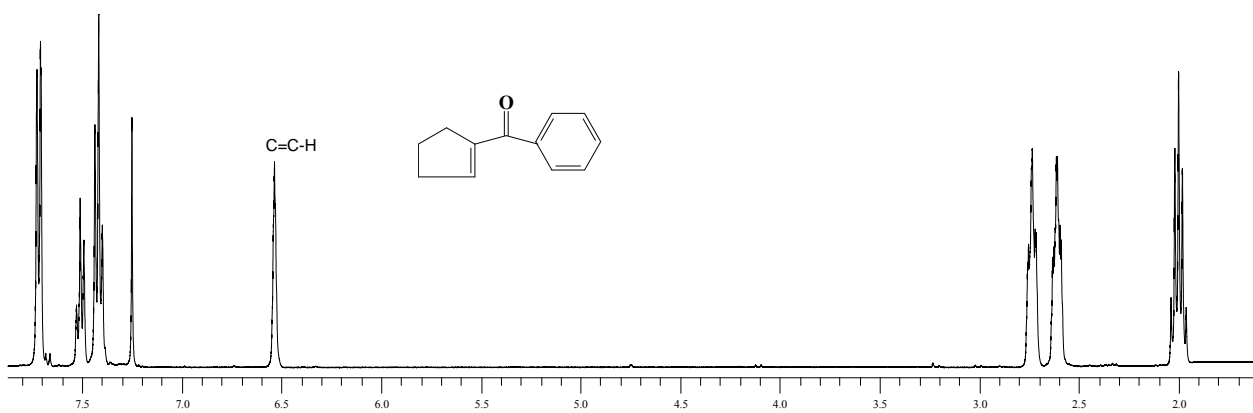


Рис. 2. ^1H ЯМР-спектр циклопентенил(фенил)метанона **3**

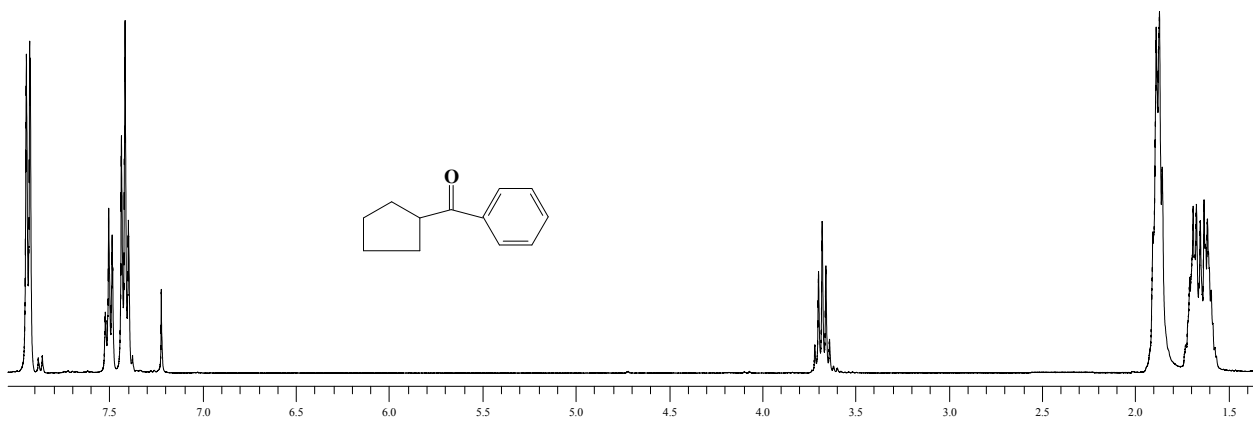


Рис. 3. ^1H ЯМР-спектр циклопентил(фенил)метанона **4**

0,351 г (1,9 ммоль) изоксазолина **1** растворили в 25 мл трифторуксусной кислоты и 6 мл воды. К полученному раствору небольшими порциями добавляли 3,14 г Ni/Ra в течение 3 ч.

Реакционную смесь перемешивали 56 ч при температуре 35–40°C. Контроль за ходом реакции проводили с помощью аналитической ТСХ, обработку реакционной смеси осуществляли после исчезновения исходного изоксазолина. Трифторуксусную кислоту нейтрализовали до-

бавлением насыщенного раствора соды, и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Полученный после удаления растворителя остаток (0,471 г) разделяли вначале колоночной хроматографией на окиси алюминия, а затем препаративной хроматографией на силикагеле. Выделили три продукта реакции с суммарным выходом 37%: 2-[амино(фенил)метил]-циклопентанол **2** – 0,043 г (12%); циклопентенил(фенил)метанон **3** – 0,051 г (16%) и циклопентил(фенил)метанон **4** – 0,030 г (9%).

2-[Амино(фенил)метил]циклопентанол 2.
 $T_{пл}$ 117–118°C. ИК-спектр (KBr), cm^{-1} : 1698, 3338, 3498, 3572.

Спектр ПМР (δ м. д., $CDCl_3$, J Гц): (7,27–7,38 м. (5H) $-C_6H_5$); 6,92 уш. с. (1H, $-NH$); 5,18 т. (1H, $-CH-NH_2$, $J=9,20$); 3,83 т. (1H, $CH-OH$, $J=3,84$); 2,18–2,24 м. (1H, C-8); 1,84–1,88 м. (1H, $-NH$); 1,65–1,83 м. (4H, $-O-H + -C-9 + -C-10 + -C-11$); 1,59–1,64 м. (2H, $-C-9 + -C-10 + -C-11$).

Спектр ЯМР C^{13} (δ м. д., $CDCl_3$): 140,57 (C(Ph)); 129,22 (м-C(Ph)); 128,33 (о-C(Ph)); 128,33 (п-C(Ph)); 73,80 ($-C-OH$); 55,79 ($-C-NH_2$); 51,26 ($-C-8$); 35,56 ($-C-11$); 26,5 ($-C-9$); 22,01 ($-C-10$).

Циклопент-1-енил(фенил)метанол 3. Масло. ИК-спектр, cm^{-1} : 1680, 2868, 2952.

Спектр ПМР (δ м. д., $CDCl_3$, J Гц): (7,73 м. (2H) + 7,51 м. (1H) + 7,43 (2H) $-C_6H_5$); 6,55 м. (1H, H-12, $J_1=1,8$); 2,73 д. т. (2H, H-11 α + H-11 β , $J_1=9,5$; $J_2=7,7$; $J_3=1,8$); 2,63 м. (2H, H-9 α + H-9 β , $J_1=9,7$; $J_2=4,6$; $J_3=2,3$); 2,02 м. (2H, H-10 α + H-10 β , $J_1=15,4$; $J_2=7,7$).

Циклопентил(фенил)метанол 4. Масло. ИК-спектр, cm^{-1} : 1642, 2868, 2952.

Спектр ПМР (δ м. д., $CDCl_3$, J Гц): 7,98 м. (2H) + 7,54 м. (1H) + 7,45 (2H) ($-C_6H_5$); 3,72 кв. (1H, H-8, $J_1=15,6$, $J_2=7,9$); 1,86–1,96 м. (4H, H-9 α + H-9 β + H-12 α + H-12 β , $J_1=15,8$; $J_2=7,2$; $J_3=2,0$); 1,62–1,74 м. (4H, H-10 α + H-10 β + H-11 α + H-11 β).

Заклучение. Таким образом, восстановительное расщепление циклопентеноизоксазолинов под действием никеля Ренея в трифторуксусной кислоте привело с умеренными выходами к ацилциклопентановым производным. При этом в результате реакции происходило не только

расщепление изоксазолинового гетероцикла, но и восстановление $C=C$ -связи, имеющейся в циклопентановом кольце исходного соединения.

Синтезированные соединения являются, с одной стороны, перспективными синтонами для синтеза новых аза-, 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 // ЖОрХ. – 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 // ХГС. – 1989. – № 4. – С. 435–453.

3. Huisgen, R. Reaktionen der Knallsaure mit ungesattigten Verbindungen / R. Huisgen, M. Christl // Chem. Ber. – 1973. – Vol. 106. – P. 3291–3298.

4. Jager, V. Synthesis via isoxazolines II. Novel 4-substituted-2-isoxazolines by endo-deprotonation/alkylation / V. Jager, W. Schwab // Tetrahedron Lett. – 1978. – № 34. – P. 3129–3132.

5. Соколов, С. Д. Исследование в ряду изоксазола / С. Д. Соколов, Г. Б. Тихомирова, К. Ф. Турчин // ХГС. – 1985. – № 5. – С. 609–610.

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