

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ЦИКЛОПЕНТЕНОИЗОКСАЗОЛИНОВ С БРОМОВАТИСТОЙ КИСЛОТОЙ

The title reaction was studied as the method of functional groups introduction into the cyclopentane ring of cyclopenteneisoxazolines, the key intermediates of prostanoids synthesis within nitrile oxides approach. The reagent – HOBr – was generated in situ by dissolving bromine in water. The interaction of the latter with cyclopenteneisoxazolines containing aliphatic and aromatic side chains gave hydroxybromides and dibromides as the main products. If the aromatic substituent of substrate contained two methoxy-groups the bromination of benzene ring proceeded along with the main A_E -reaction. The obtained hydroxybromides are the regioisomers of compounds synthesized recently by two stage scheme including cyclopenteneisoxazolines epoxidation and subsequent epoxide ring cleavage.

Введение. Простагландины относятся к природным соединениям, которые присутствуют почти во всех тканях млекопитающих и играют важную роль регуляторов функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, репродуктивной систем, т. е. затрагивают практически все важнейшие системы организма человека и животных. Затруднения при выделении из природного сырья, высокая лабильность простагландинов и широкий спектр биологической активности диктуют необходимость разработки путей полного синтеза данных соединений. В частности, аналоги простагландинов могут быть получены в результате нитрилоксидного (изоксазольного) подхода (схема 1) [1].

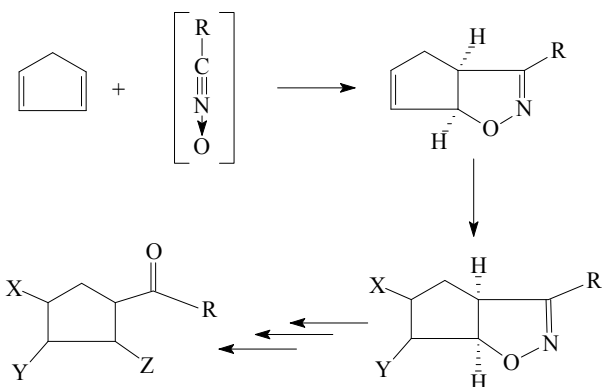


Схема 1

Разработка схемы синтеза простаноидов в рамках изоксазольного метода на основе циклопентеноизоксазолинов **1** включает необходимость решения задачи по введению в циклопентановое кольцо ключевых соединений кислородсодержащих функциональных групп. Данная задача может быть решена с использованием различных химических трансформаций по С=C-связи соединений **1**. С этой целью ранее были изучены: 1) реакция окисления перманганатом калия, в результате чего были выделены vicинальные *цис*-диолы (схема 2) [2]; 2) двухстадийная схема получения бромгидринов, которая включает эпексидирование С=C-связи циклопентанового кольца и последующее

раскрытие оксиранового цикла бромоводородной кислотой (схема 3) [3, 4].

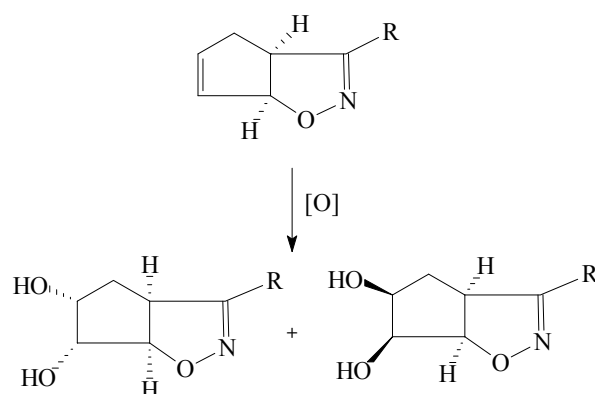


Схема 2

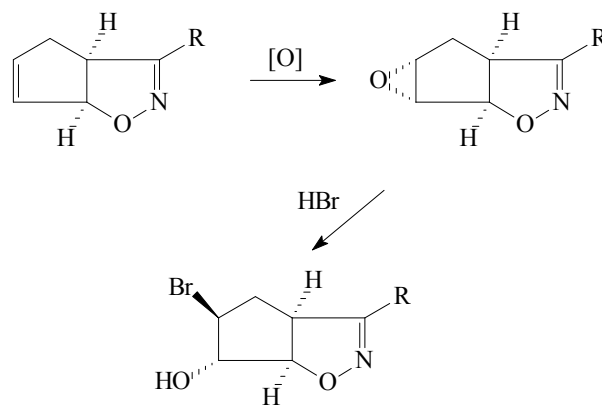
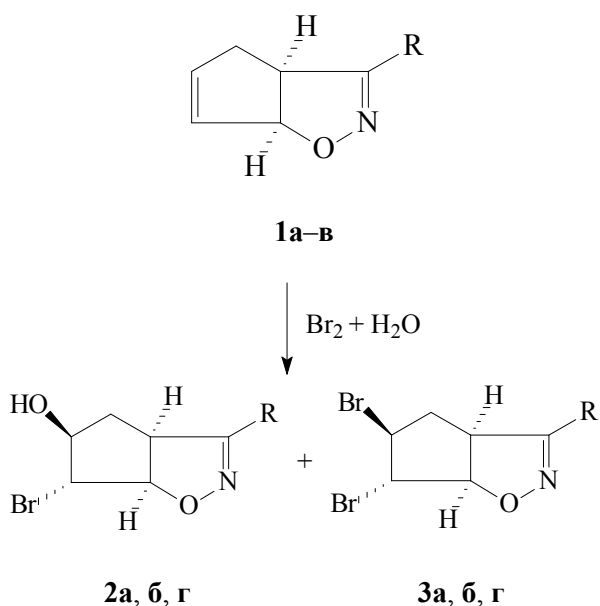


Схема 3

Основная часть. Настоящее исследование посвящено изучению одного из методов введения OH-группы и брома в циклопентановое кольцо посредством реакции электрофильного присоединения бромноватистой кислоты (схема 4). В отличие от синтеза бромгидринов через эпоксиды в данном методе целевые соединения доступны в одну, а не в две стадии.

Бромноватистая кислота образуется, как известно, в результате растворения брома в воде



R = Ph (**a**); i-Bu (**б**); 3,4-(OMe)₂-C₆H₃ (**в**);
3-Br-4,5-(OMe)₂-C₆H₂ (**г**)

Схема 4

В качестве модельного соединения был выбран 3-фенилциклопент-5-ен[d]-изоксазолин **1а**, взаимодействие последнего с бромноватистой кислотой проводили в водно-спиртовой среде.

В результате реакции и последующего хроматографического разделения органиче-

ских продуктов был выделен бромгидрин **2а** наряду с дибромпроизводным **3а**. Выходы продуктов **2а** и **3а** составили соответственно 12,1 и 36,5%.

Проведение титульной реакции с 3-изобутилциклопент-5-ен[d]изоксазолином **1б** привело к получению аналогичных продуктов **2б** и **3б** с выходами 32 и 33% соответственно. С целью повышения выхода целевых бромгидринов было изучено взаимодействие 3-(3,4-диметоксифенил)-циклопент-5-ен[d]изоксазолина **1в** с бромноватистой кислотой в присутствии карбоната серебра. Неорганическую соль вводили в реакцию на стадии получения бромноватистой кислоты, поскольку в этом случае из реакционной смеси удаляются анионы брома, которые конкурируют с гидроксильным анионом на стадии нуклеофильной атаки. В результате проведения реакции в данных условиях были получены продукты **2г** и **3г** с выходами 21 и 18% соответственно.

Следует отметить, что в данном случае наряду с присоединением брома по С=C-связи цикlopентеноизоксазолина также наблюдалось замещение водорода на бром по свободному *o*-положению в бензольном кольце заместителя. Очевидно, это обусловлено сильным активирующим влиянием двух электронодонорных заместителей – метоксигрупп – в данном субстрате, что обеспечивает протекание S_E-реакции в мягких условиях. Результаты исследований приведены в таблице.

Таблица

Результаты реакции гипобромирования

Субстрат		Бромгидрин		Бромпроизводное	
№ соединения	Название	Структурная формула	Выход, %	Структурная формула	Выход, %
1а	3-Фенилциклопент-5-ен[d]-изоксазолин		12,1		36,5
1б	3-Изобутилциклопент-5-ен[d]-изоксазолин		32,0		33,0
1в	3-(3,4-Диметоксифенил)-циклопент-5-ен[d]-изоксазолин		21,0		18,0

По механизму гипобромирование относится к реакциям электрофильного присоединения (схема 5). Первоначально происходит поляризация молекулы брома под действием полярного растворителя и/или образование бромноватистой кислоты. Далее в электрофильной атаке может участвовать атом брома, несущий частичный положительный заряд, как в молекуле бромноватистой кислоты, так и в поляризованной молекуле брома. При взаимодействии электрофила с π -электронами субстрата образуется π -аддукт, который в соответствии с классической схемой механизма A_E -реакции превращается в σ -аддукты (А и Б). Последние стабилизируются в виде циклического бромониевого катиона за счет внутримолекулярной атаки неподеленной пары электронов брома. Образование продуктов 2 и 3 достигается в результате последующей *транс*-атаки нуклеофилов, в роли которых конкурируют вода, гидроксид-анион или анион брома.

Следует отметить, что в результате реакции не наблюдалось образование регио- и диастереомерных продуктов с иной стереохимией расположения вводимых функциональных групп. На основании этих данных можно сделать вывод, что первоначальная атака электрофила стереоселективно идет со стороны, противоположной изоксазолиновому гетероциклу. Последующая атака нуклеофила идет со стороны, противоположной циклическому бромониевому катиону, таким образом обеспечивается *транс*-стереохимия присоединения. При этом атака нуклеофила направлена преимущественно по С-10 (здесь и далее по тексту используется простагландиновая нумерация соединений), что обусловлено несколько большими пространственными затруднениями, создаваемыми гетероциклом, по сравнению с двумя атомами водорода С-9 метиленового звена.

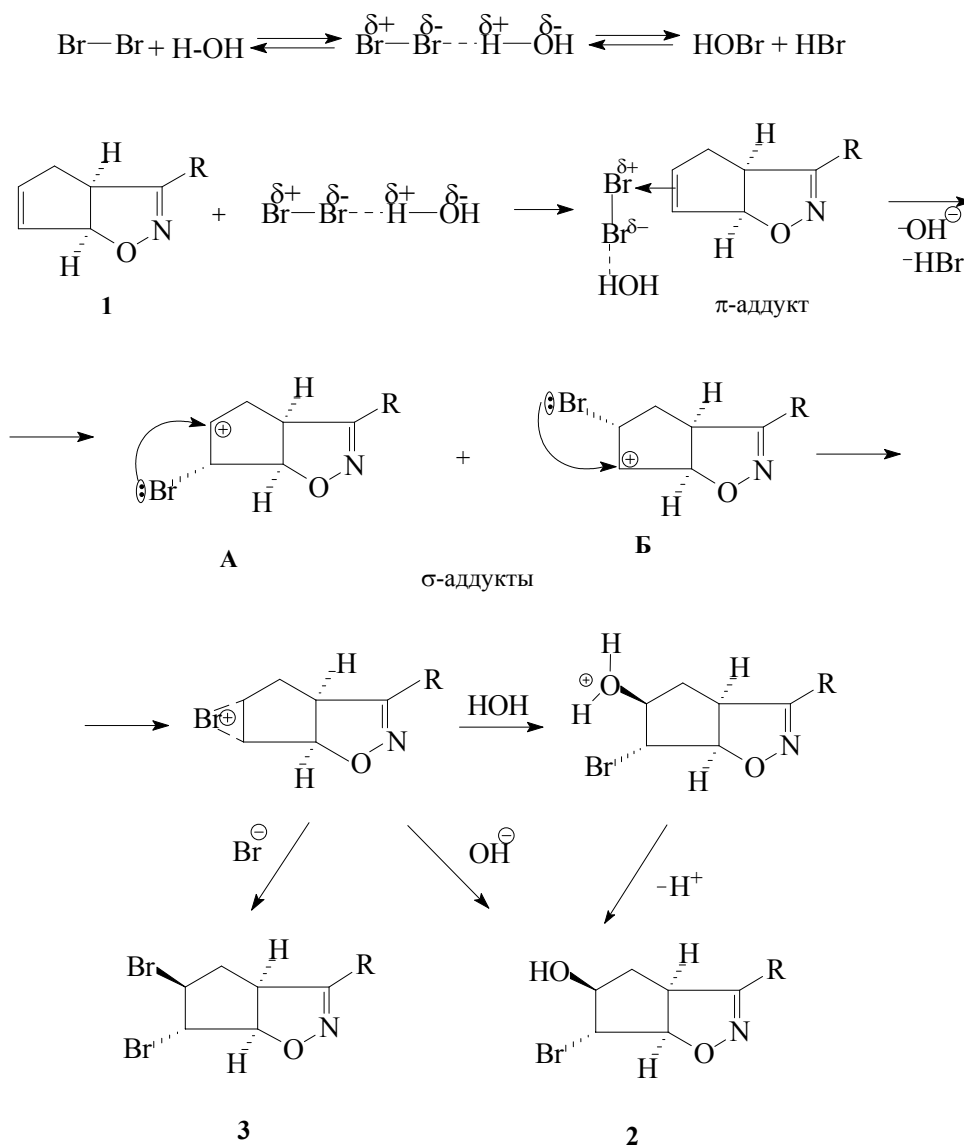


Схема 5

Структура полученных продуктов доказана с помощью спектральных методов. Так, в ИК-спектрах полученных бромгидринов **2a**, **б**, **г** появляется характеристическая полоса поглощения гидроксильной группы в области 3400–3500 см⁻¹.

В ИК-спектрах дибромидов отсутствует полоса поглощения ОН-группы при наличии полос поглощения замещенного бензольного кольца в случае ароматических заместителей, а в области «отпечатков пальцев» – полосы, отвечающей валентным колебаниям связи С–Br (693, 709 см⁻¹).

Относительное *транс*-расположение электрофильного и нуклеофильного фрагментов реагента в аддуктах следует из рассмотренного выше механизма и подтверждается анализом спектральных данных полученных соединений. В спектрах ПМР по сравнению со спектрами исходных соединений исчезают сигналы винильных протонов и наблюдаются сигналы всех протонов, присутствующих в предложенных структурах. Так, для бромгидрина **2a** сигнал Н-12 проявляется в виде дублета в области 5,4 м. д. с константой $J = 9,2$ Гц, обусловленной спин-спиновым взаимодействием с С-8 протоном. Последний проявляется в виде триплета дублетов при 4,21 м. д. Для сравнения следует отметить, что в ПМР-спектре региоизомерного бромгидрина, который был синтезирован в результате двухстадийной схемы через эпоксицирование циклопентеноизоксазолинов [3, 4], сигналы Н-12 и Н-8 наблюдаются при δ 5,02 и 4,18 м. д. соответственно. Сигнал в области 4,3–4,5 м. д. в спектрах бромгидринов **2** отвечает протону Н-10, в то время как в дибромиде сигналы аналогичных протонов сдвигаются в несколько более сильное поле (4,2–4,3 м. д.).

Предполагаемая структура подтверждается также данными спектров ¹³С ЯМР, в которых проведено отнесение сигналов всех углеродов, присутствующих в предложенных структурных формулах соединений **2a**, **б**, **г** и **3a**, **б**, **г**.

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 ¹Н и ¹³С ЯМР растворов веществ в CDCl₃ записаны на спектрометре Bruker AVANCE (400 МГц), внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан.

Выходы продуктов приведены в таблице выше.

Синтез циклопентеноизоксазолинов **1a–в** проводился по методике [7].

Карбонат серебра получали по методике [8].

Взаимодействие циклопентеноизоксазолинов **1a, **б** с бромноватистой кислотой.** К раствору, полученному из 1,78 ммолья циклопентеноизоксазолина **1** и 15 мл спирта, охлажденному на ледяной бане до 0°C, добавили 2 н. NaOH до pH = 8,5. Затем из капельной воронки постепенно при перемешивании и температуре 0–5°C прибавили раствор 0,2 мл брома в 20 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре еще 5 ч, после чего оставили на двое суток при температуре около –10°C, контролируя ход реакции с помощью аналитической ТСХ.

К реакционной смеси добавили последовательно 10%-ный раствор тиосульфата натрия до ее обесцвечивания, затем раствор соды до нейтрального pH среды.

Водный спирт удалили на роторном испарителе, остаток экстрагировали эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, растворитель упарили. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (эфир – петролейный эфир). В результате были выделены бромгидрины **2a**, **б** наряду с дибромпроизводными **3a**, **б**.

Транс-6-бром-5-гидрокси-3-фенилциклопентан[d]изоксазолин **2a**. Масло. Брутто-формула C₁₂H₁₂NO₂Br.

ИК-спектр, см⁻¹: 700, 1450, 1497, 1584, 1600, 3400–3500.

Спектр ПМР (δ м. д., CDCl₃, J Гц): 7,69 м. (2H); 7,43 м. (3H, –C₆H₅); 5,41 д. (1H, Н-12, $J = 9,5$); 4,50 т. д. (1H, Н-10; $J_1 = 2,8$; $J_2 = 2,3$; $J_3 = 0,5$); 4,40 уш. с. (1H, Н-11); 4,21 т. д. (1H, Н-8, $J_1 = 9,5$; $J_2 = 7,1$; $J_3 = 2,6$); 2,74 м. (1H, Н-9^A, $J^{\text{ем}} = 14,9$; $J_2 = 9,7$); 2,17 д. (1H, Н-9^B, $J^{\text{ем}} = 14,9$).

Спектр ¹³С ЯМР (δ м. д., CDCl₃): 160,4 (С=N); 130,5; 129,0; 127,8; 127,2 (С₆H₅); 93,0 (С-12); 75,5 (С-11); 56,6 (С-8); 50,7 (С-10); 36,8 (С-9).

Транс-5,6-дибром-3-фенилциклопентан[d]изоксазолин **3a**. Масло. Брутто-формула C₁₂H₁₁NOBr₂.

ИК-спектр, см⁻¹: 693, 709, 1448, 1497, 1584, 1599.

Спектр ПМР (δ м. д., CDCl₃, J Гц): 7,62 м. (2H); 7,42 м. (3H, –C₆H₅); 5,37 д. д. (1H, Н-12, $J_1 = 10,0$; $J_2 = 5,1$); 4,50 д. д. (1H, Н-11, $J_1 = 6,2$; $J_2 = 5,4$); 4,30–4,38 м. (2H, Н-8, Н-10); 2,66–2,75 м. (1H, Н-9^A); 2,48–2,57 м. (1H, Н-9^B).

Спектр ¹³С ЯМР (δ м. д., CDCl₃): 160,4 (С=N); 130,5; 129,0; 127,8; 127,2 (С₆H₅); 93,0 (С-12); 75,5 (С-11); 56,6 (С-8); 50,7 (С-10); 36,8 (С-9).

Транс-6-бром-5-гидрокси-3-изобутилциклопентан[d]изоксазолин **2б**. Масло. Брутто-формула C₁₀H₁₆NO₂Br.

ИК-спектр, см⁻¹: 849, 1465, 1541, 1597, 3390–3450.

Спектр ПМР (δ м. д., CDCl₃, J Гц): 5,00 д. д. (1H, Н-12, $J_1 = 10,2$; $J_2 = 1,3$); 4,15–4,25 м. (2H, Н-10, Н-11); 1,32–1,42 м. (1H, –CH–); 1,00 д. (3H, –CH₃); 0,92 д. (3H, –CH₃).

Транс-5,6-дибром-3-изобутилциклопентан-[d]изоксазолин **2в**. Масло. Брутто-формула $C_{10}H_{15}NOBr_2$.

ИК-спектр, cm^{-1} : 709, 733, 1466, 1619.

Спектр ПМР (δ м. д., $CDCl_3$, J Гц): 5,12 д. д. (1H, H-12, $J_1 = 9,7$; $J_2 = 5,2$); 4,40 д. д. (1H, H-11, $J_1 = 6,4$; $J_2 = 5,2$); 4,20–4,24 м. (1H, H-10); 1,92–2,02 м. (1H) + 2,08–2,16 м. (1H, $-C(=N)CH_2-$); 1,2–1,3 м. (1H, $-CH-$); 1,01 д. (3H, $-CH_3$); 0,94 д. (3H, $-CH_3$).

Присоединение бромноватистой кислоты к циклопентеноизоксазолину **1в** в присутствии карбоната серебра. При перемешивании приготовили смесь 0,5 мл брома в 32 мл воды, к которой небольшими порциями прибавили свежеприготовленный карбонат серебра до полной гомогенизации раствора. Полученный раствор постепенно из капельной воронки при перемешивании и температуре $0-5^\circ C$ прибавили к реакционной смеси, приготовленной из 1,75 ммольа циклопентеноизоксазолина, 40 мл спирта с добавлением 2 н. NaOH. Смесь перемешивали при этой температуре еще 5 ч, после чего оставили на двое суток при температуре около $-10^\circ C$. Затем добавили последовательно 10%-ный раствор тиосульфата натрия до обесцвечивания и раствор соды до нейтрального pH среды.

Водный спирт удалили на роторном испарителе, остаток экстрагировали эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, растворитель упарили. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (эфир – петролейный эфир). В результате были выделены бромгидрины **2г** наряду с дибромпроизводными **3г**.

Транс-6-бром-5-гидрокси-3-(5-бром-3,4-диметокси)фенилциклопентан[d]изоксазолин **2г**. Масло. Брутто-формула $C_{10}H_{15}NOBr_2$.

ИК-спектр, cm^{-1} : 700, 783, 1584, 1598, 2840, 2937, 2972.

Спектр ПМР (δ м. д., $CDCl_3$, J Гц): 7,08 с. (1H); 7,09 с. (1H); 5,46 д. (1H, H-12, $J = 9,7$); 4,50 т. д. (1H, H-8); $J_1 = 11,2$; $J_2 = 9,7$; $J_3 = 1,5$); 4,40 м. (1H, H-10; $J_1 = 4,0$); 4,21 с. (1H, H-11); 3,86 с. (3H, $-OCH_3$); 3,92 с. (3H, $-OCH_3$); 2,50 м. (1H, H-9 $^\alpha$, $J^{em} = 14,4$; $J_2 = 9,7$; $J_3 = 4,6$); 1,98 м. (1H, H-9 $^\beta$, $J^{em} = 14,5$; $J_2 = 2,0$).

Транс-5,6-дибром-3-(5-бром-3,4-диметокси)фенилциклопентан[d]изоксазолин **3г**. Масло. Брутто-формула $C_{14}H_{14}NO_3Br_3$.

Спектр ПМР (δ м. д., $CDCl_3$, J Гц): 7,08 с. (1H); 7,09 с. (1H); 5,15 д. д. (1H, H-12; $J_1 = 9,0$; $J_2 = 5,0$); 4,71 д. т. (1H, H-8; $J_1 = 8,9$; $J_2 = 1,0$); 4,28 д. кв. (1H, H-10; $J_1 = 15,0$; $J_2 = 9,0$; $J_3 = 2,0$); 4,05 д. д. (1H, H-11; $J_1 = 8,7$; $J_2 = 5,1$); 3,87 с.

(3H, $-OCH_3$); 3,92 с. (3H, $-OCH_3$); 2,10–2,05 м. (2H, H-9 $^\alpha$ +H-9 $^\beta$, $J^{em} = 14,5$; $J_2 = 8,7$; $J_3 = 7,8$).

Закключение. Таким образом, реакция циклопентеноизоксазолина с раствором брома в воде протекает стереоселективно как *транс*-присоединение. Кроме того, наблюдается высокая региоселективность, т. е. преимущественно образуются продукты, в которых OH-группа находится в C-10-положении. Синтезированные бромгидрины являются региоизомерами соединений, полученных ранее через эпоксицирование циклопентеноизоксазолинов, причем удалось сократить число стадий в синтезе бромгидринов, что немаловажно в любой многостадийной схеме синтеза сложных природных соединений. Использование полученных продуктов в синтезе простаноидов позволяет значительно расширить ассортимент интермедиатов в синтезе новых биологически активных соединений.

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. Антонец, И. П. Изучение перманганатного окисления циклопентеноизоксазолинов / И. П. Антонец, С. В. Нестерова, Я. М. Каток // Труды БГТУ. Сер. IV, Химия и технология орган. в-в. – 2007. – Вып. XV. – С. 14–18.
3. Реакция эпоксицирования циклопентеноизоксазолинов / И. П. Антонец [и др.] // Труды БГТУ. Сер. IV, Химия и технология орган. в-в. – 2005. – Вып. XIII. – С. 50–52.
4. Антонец, И. П. Взаимодействие оксиранил-циклопентаноизоксазолинов с бромистоводородной кислотой / И. П. Антонец, Я. М. Каток, С. В. Нестерова // Труды БГТУ. Сер. IV, Химия и технология орган. в-в. – 2006. – Вып. XIV. – С. 10–13.
5. Reich, H. Über Gallensäuren und Verwandte Stoffe / H. Reich, T. Reichstein // Helv. Chim. Acta. – 1943. – Vol. 26. – S. 562–585.
6. Органическая химия: учеб. для вузов: в 2 ч. / В. Л. Белобородов [и др.]; под общ. ред. Н. А. Тюкавкиной. – М.: Дрофа, 2002. – Ч. 1: Основной курс. – 640 с.
7. 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.
8. McCloskey, C. M. β -*d*-Glucose-2,3,4,6-tetraacetate / C. M. McCloskey, G. H. Coleman // Organic Syntheses. – 1955. – Coll. Vol. 3. – P. 434.