

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

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРМАНГАНАТНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЦИКЛОПЕНТЕНОИЗОКСАЗОЛИНОВ

The reaction of 3-Phenylcyclopent-5-en[d]isoxazoline with potassium permanganate has been investigated. Usually the mixture consisting of diols and products of their further oxidation, that is dialdehydes and dicarboxylic acids, is formed. Series of experiments to optimize reaction conditions has been worked out. Influence of oxidations conditions (amount and concentration of oxidative reagent and alkaline solution, temperature, time and rate of reaction, speed of components addition, different ways of processing reaction mixture) on products yield and composition has been studied. It is determined that the best results of 3-Phenylcyclopent-5-en[d]isoxazoline hydroxylation (maximum yield of diols) are got if reaction is carried out at 0–5°C and dilute solution (0,5%) of potassium permanganate is added very slow. The reactions stereoselectivity as well as the synthesized products spectral data are discussed.

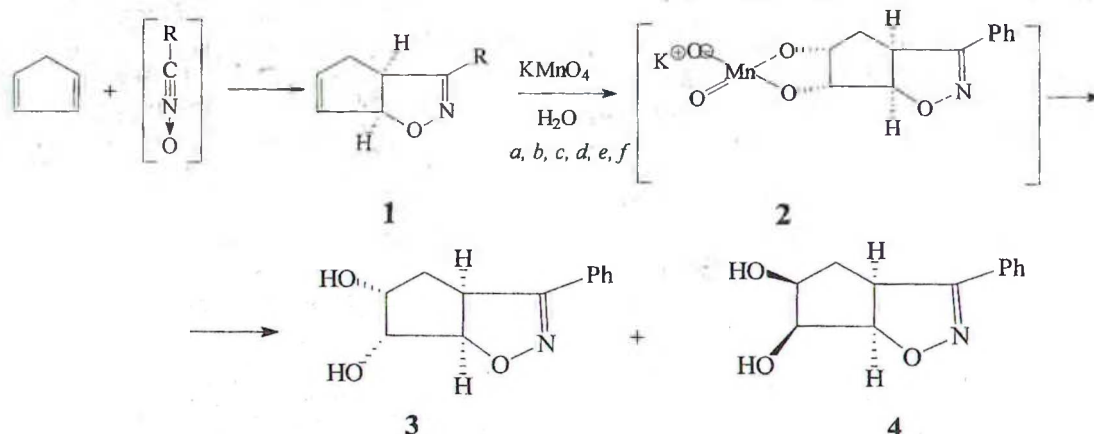
Введение. Данная работа является продолжением исследований, связанных с разработкой схемы синтеза простаноидов на основе конденсированных изоксазолинов. Изоксазолы, их 4,5-дигидропроизводные, изоксазолины находят широкое применение в синтезе разнообразных биологически активных природных и родственных им соединений [1, 2], в том числе нативных простагландинов и их аналогов, обладающих более пролонгированным и направленным биологическим действием и доступных исключительно путем органического синтеза [1, 3].

Одной из необходимых стадий схемы синтеза простаноидов на основе цикlopентеноизоксазолинов в рамках нитрилоксидного (изоксазольного) подхода является введение в цикlopентановое кольцо кислородсодержащих функциональных групп. Ранее с этой целью нами было изучено эпоксидирование цикlopентеноизоксазолинов и раскрытие образующихся оксиранов [4, 5]. В настоящей работе приводятся данные исследования окисления цикlopентеноизоксазолина **1a** с использованием перманганата калия. Также было изучено

влияние различных факторов на выход и соотношение продуктов окисления с целью отработки оптимальных условий реакции (схема 1).

Основная часть. Исходные цикlopентеноизоксазолины **1** доступны с хорошими выходами посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения соответствующих нитрилоксидов к цикlopентадиену. Изучение реакции окисления проводилось с использованием модельного соединения **1a** ($R = Ph$). 3-Фенилциклопент-5-ен[d]-изоксазолин **1a** является кристаллическим соединением и обладает весьма простыми спектральными характеристиками, что облегчает его идентификацию, как и идентификацию полученных на его основе продуктов.

Была проведена серия экспериментов по окислению соединения **1a** под действием перманганата калия с целью оптимизации условий реакции. При этом к варьируемым параметрам проведения реакции относились количество и концентрация окислителя и щелочи, температурный режим, продолжительность реакции, скорость и порядок прибавления компонентов, различные варианты обработки реакционной смеси.



a) 1 экв. KMnO₄, 2,8 экв. KOH (5%-ный p-p), 10–17°C, 2 ч;

b) 1 экв. KMnO₄, 1,5 экв. KOH (5%-ный p-p), 2°C, 10 мин;

c) 1 экв. KMnO₄, H₂O, 10°C, 4 ч;

d) 1,4 экв. KMnO₄, (H₃C)₂CO, H₂O, HOAc;

e) 0,5 экв. KMnO₄, 0,1 экв. NaOH (4%-ный p-p), 0–5°C, 3 ч 20 мин;

f) 1 экв. KMnO₄, 1 экв. KOH, 4 экв. ТВАВ, 5°C, 3 ч.

Схема 1

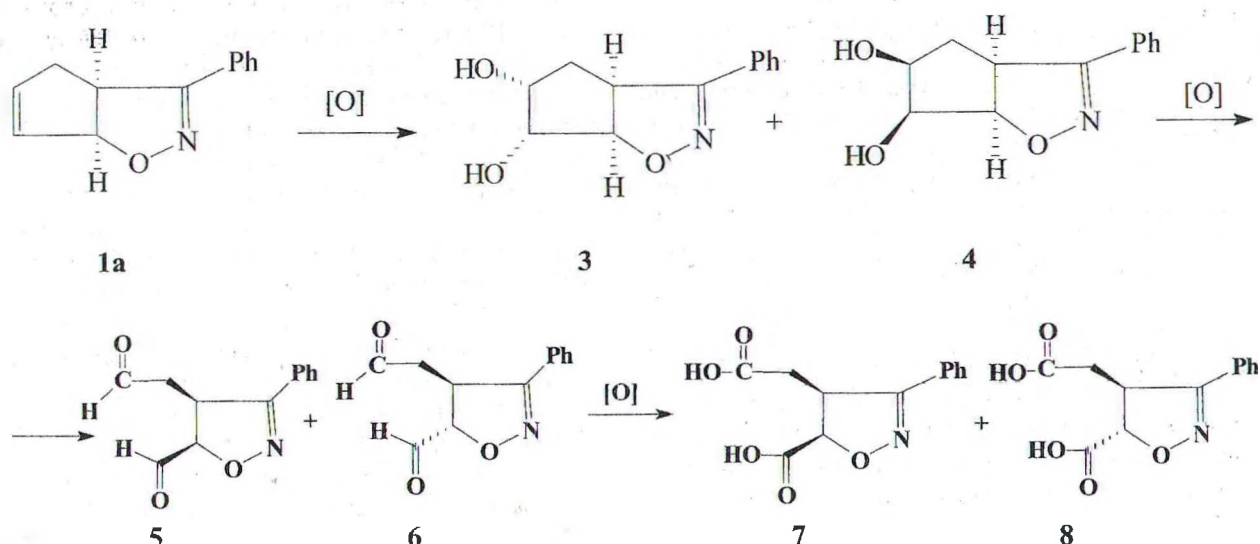
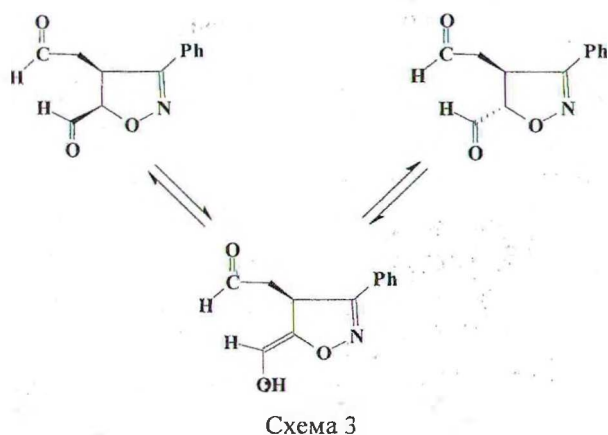


Схема 2

Так, при взаимодействии изоксазолина **1a** и эквимольного количества $KMnO_4$ в щелочной среде в течение 2 ч при $T = 10-17^\circ C$ (методика *a*) после обработки водным раствором гидросульфита натрия в качестве основного продукта были получены соответствующие диолы **3** и **4** с выходом 24%. Наряду с целевыми продуктами реакция приводила также к смеси стереоизомерных диальдегидов **5** и **6** в соотношении 1 : 1 (схема 2). Образование изомера **6** можно представить через протекающую в щелочной среде енолизацию первоначально получающегося при окислении диальдегида **5** (схема 3). Очевидно, что в условиях реакции происходит также дальнейшее окисление диальдегидов **5** и **6** в соответствующие дикарбоновые кислоты **7** и **8**, которые в щелочной среде существуют в виде солей и остаются в водной фазе.



Следует отметить, что в описанных выше условиях окисление протекало нацело, поскольку по данным ТСХ в полученном после водной обработки реакционной смеси сырым продукте исходный циклопентеноизоксазо-

лин **1a** отсутствовал. Это также подтверждается исчезновением в спектре 1H ЯМР сигналов в области 5,96 (1H, м) и 5,86 (1H, м), характерных для винильных протонов исходного соединения.

Образование диальдегидов подтверждается наличием в ИК-спектре характеристической полосы поглощения карбонильной группы в области 1700 см^{-1} . В ИК-спектре диолов **3**, **4** наблюдается появление широкой полосы поглощения ОН-группы при 3378 см^{-1} при наличии других характеристических полос, в частности отвечающих поглощению монозамещенного бензольного кольца.

В соответствии с механизмом реакция протекает через промежуточный циклический эфир **2** с образованием диолов **3** и **4** с *цис*-расположением двух гидроксильных групп относительно усредненной плоскости цикла. Предполагаемая на основании механизма стереохимия гидроксильных групп также подтверждается данными 1H ЯМР-спектров. Так, в спектре 1H ЯМР диола **3** характерный сигнал протона в пятом положении изоксазолинового кольца проявляется в виде дублета дублетов, что обусловлено: 1) спин-спиновым взаимодействием с Н-8 (здесь и далее по тексту статьи при обсуждении 1H ЯМР-спектров применяется простагландинная нумерация атомов), причем $J = 9,8\text{ Гц}$, что соответствует *цис*-КССВ, как и в исходном соединении; 2) ССВ с Н-11, $J = 1,3\text{ Гц}$. Значение КССВ с Н-11 соответствует относительному *транс*-расположению этих протонов. В *цис*-диоле **3** обе гидроксильные группы имеют *транс*-расположение по отношению к изоксазолиновому гетероциклу, т. е. стереохимия двух ОН-групп обусловлена атакой окислителя со стороны, противоположной гетероциклу.

В диоле 4 обе гидроксильные группы имеют *цис*-расположение относительно изоксазолинового гетероцикла. Такая стереохимия продукта доказывается при рассмотрении сигнала протона Н-12. Характерно, что в данном случае КССВ Н-12 с Н-11 в отличие от диола 3 составляет 9,7 Гц, что подтверждает их относительное *цис*-расположение и, следовательно, стереохимию гидроксильных групп. Отметим, что функционализация цикlopентанового кольца соединений 1 через эпоксиды и их последующее раскрытие [4, 5] позволяет получать производные с *транс*-расположением заместителей.

В рассмотренном выше эксперименте был получен целевой продукт с невысоким выходом при значительном образовании продуктов дальнейшего окисления. На основании этого было выдвинуто предположение о том, что сокращение продолжительности реакции позволит снизить процесс дальнейшего окисления. Поэтому был осуществлен эксперимент *b*, в котором время реакции было уменьшено со 120 до 10 мин. В данном случае диолы 3 и 4 были получены с выходом 25% при значительном количестве исходного изоксазолиноциклопентена 1а, причем также наблюдалось образование диальдегидов 5 и 6. В этом эксперименте выход диолов составил 47% с учетом возврата исходного соединения, которое можно использовать в синтезе целевых продуктов.

Проведение реакции окисления в нейтральной среде (методика *c*) привело к образованию диолов 3 и 4 с низким выходом (4,7%), что, по-видимому, обусловлено дальнейшим окислением с образованием значительного количества побочных продуктов.

Изучение окисления субстрата 1а под действием перманганата калия в присутствии уксусной кислоты в водном ацетоне [6] показало, что в результате реакции была получена сложная смесь продуктов окисления (эксперимент *d*).

В работе [7] отмечено, что выходы образующихся в результате перманганатного окисления диолов сильно зависят от скорости прибавления окислителя и скорости перемешивания реакционной смеси. Так, при медленном прибавлении к охлаждаемой реакционной смеси разбавленного раствора перманганата калия в виде микрокапель, получаемых с помощью специального прибора, в зону высокой турбулентности при очень интенсивном перемешивании удастся снизить вероятность переокисления и получить диол с высоким выходом [7]. В этой связи был предпринят эксперимент *e*, в котором реакция окисления соединения 1а проводилась по приведенной методике, но с уменьшенным количеством окислителя. В этих условиях при использовании 0,5 эквивалента перманганата калия на 1 моль субстрата была по-

лучена смесь продуктов, в которой, по данным ¹H ЯМР-спектра, присутствовали целевые диолы наряду с незначительным количеством исходного изоксазолина и побочных продуктов. Как известно, увеличению выхода диолов в реакциях окисления перманганатом способствует применение катализаторов межфазного переноса [8]. В частности, в работе [9] было описано окисление дициклопентадиена в присутствии четвертичной аммонийной соли – триэтилбензиламмонийхлорида.

Эти данные стимулировали проведение реакции окисления цикlopентеноизоксазолина 1а в аналогичных условиях (эксперимент *f*). Реакцию осуществляли под действием перманганата калия в присутствии тетрабутиламмонийбромид (ТВАВ) в щелочной среде при 5°C в течение 3 ч в двухфазной системе хлористый метилен – вода. В результате наблюдалось образование смеси диолов 3, 4, соответствующих диальдегидов 5, 6 наряду с возвратом исходного цикlopентеноизоксазолина 1а. Оказалось, что катализатор межфазного переноса хроматографируется приблизительно с тем же R_f, что и диолы. Близкая хроматографическая подвижность катализатора и целевого продукта существенно затруднила выделение и очистку последнего, что препятствует применению данной методики для соединений ряда цикlopентеноизоксазолинов 1.

Таким образом, к настоящему времени лучшие результаты гидроксирования цикlopентеноизоксазолина 1 были получены в случае проведения реакции при температуре 0–5°C, очень интенсивном перемешивании и медленном добавлении разбавленного раствора (0,5%) перманганата калия (см. таблицу).

Таблица
Выходы целевых продуктов при различных условиях проведения опытов

Опыт	Условия	Вещества	Выходы, %
<i>a</i>	1 экв. KMnO ₄ , 2,8 экв. KOH (5%-ный р-р), 10–17°C, 2 ч	3, 4	24
		5, 6	24
<i>b</i>	1 экв. KMnO ₄ , 1,5 экв. KOH (5%-ный р-р), 2°C, 10 мин	3, 4	25
		5, 6 1а	47 22
<i>c</i>	1 экв. KMnO ₄ , H ₂ O, 10°C, 4 ч	3, 4	4,7
<i>e</i>	0,5 экв. KMnO ₄ , 0,1 экв. NaOH (4%-ный р-р), 0–5°C, 3 ч 20 мин	3, 4	39
		1а	35
<i>f</i>	1 экв. KMnO ₄ , 1 экв. KOH, 4 экв. ТВАВ, 5°C, 3 ч	3, 4	

Экспериментальная часть. Использованные в работе химические реактивы имели квалификацию «ч.», «ч. д. а.», «х. ч.». ИК-спектры полученных соединений были записаны на ИК-Фурье спектрометре Nexus (Nicolet) в тонком слое для маслообразных продуктов или в таблетках KBr для кристаллических веществ. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР растворов веществ в CDCl_3 с ГМДС в качестве внутреннего стандарта получены на Bruker Avance-400 (400 МГц). Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках с силикагелем «Kieselgel 60 F₂₅₄» (Merck), «Silufol UV₂₅₄» (Chemapol), элюент – эфир-гексан. Очистка растворителей проводилась по стандартным методикам [11].

Перманганатное окисление 3-фенилциклопент-5-ен[d]изоксазолина (1a).

а. К раствору 0,370 г (0,002 моля) изоксазолина **1a** в 15 мл этилового спирта добавили 5%-ный раствор гидроксида калия, приготовленный из 0,314 г (0,003 моля) и 6 мл воды. К охлажденной до 0°C смеси за один прием добавили 15%-ный раствор перманганата калия, полученный из 0,168 г (0,002 моля) перманганата калия и 1 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре не выше 10°C. Затем добавили водный раствор, приготовленный из 0,504 г (0,004 моля) сульфата натрия в 5 мл воды и 1 мл конц. HCl. Появившийся хлопьевидный осадок отфильтровали, фильтрат упарили почти досуха, остаток растворили в этилацетате. Полученный органический раствор последовательно промыли раствором соды до нейтральной реакции и водой. Органический слой высушили сульфатом натрия, затем профильтровали через слой силикагеля. Растворитель упарили на роторном испарителе при пониженном давлении.

Выход диолов **3, 4** – 0,099 г (24%).

ИК-спектр (KBr): 892, 1569, 1597, 3378 cm^{-1} .

^1H ЯМР-спектр диолов **3, 4** (δ , м. д., CDCl_3): 2,05 (2H, м, H-9); 2,34 (2H, м, H-9); 3,77 (2H, м, OH); 5,02 (1H, дд, H-12, $J_1 = 9,7$ Гц, $J_2 = 1,3$ Гц); 5,12 (1H, дд, H-12, $J_8 = 7,1$ Гц, $J_{11} = 9,7$ Гц); 7,44 (6H, м, Ph); 7,68 (4H, м, Ph).

б. К раствору 1,28 г (0,007 моля) изоксазолина **1a** в 25 мл этилового спирта прилили 5%-ный раствор гидроксида калия, приготовленный из 0,580 г (0,011 моля) щелочи и 11 мл воды. К охлажденной до 2°C реакционной смеси добавили за один раз при перемешивании 10%-ный раствор перманганата калия, приготовленный из 1,080 г (0,007 моля) в 10 мл воды. При этом температура реакционной смеси повысилась до 22°C. Перемешивание продолжали еще в течение 10 мин. Дальнейшая обработка реакционной смеси проводилась аналогично методике **а**.

Полученный остаток подвергали препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле,

элюент – хлороформ : этиловый спирт = 95 : 5. Выход диолов – 0,382 г (25%). Было также выделено 0,602 г (47%) исходного изоксазолина **1a**.

с. К охлажденной до 7°C суспензии 0,118 г (0,003 моля) изоксазолина **1a** в 1 мл воды быстро прилили раствор, приготовленный из 0,100 г (0,003 моля) перманганата калия в 1 мл воды, поддерживая температуру до 10°C в бане со льдом. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч, после чего кипятили на водяной бане 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия. Выход диолов – 0,065 г (4,7%).

д. К смеси 0,86 г (0,0046 моля) изоксазолина **1a**, 27 мл ацетона, 6,5 мл воды и 0,6 мл уксусной кислоты при $T = 20\text{--}25^\circ\text{C}$ и перемешивании в течение 20 мин прибавляли раствор, приготовленный из 1 г перманганата калия (0,0064 моля), 4 мл воды и 18 мл ацетона. Затем к реакционной смеси добавили раствор 0,5 г нитрита натрия в 10 мл разбавленной 1 : 8 H_2SO_4 (1,25 мл кислоты и 8,75 мл воды). Смесь насытили хлоридом натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 5%-ным раствором гидроксида натрия (3×10 мл), сушили сульфатом натрия. После отгонки растворителя получено 0,550 г вещества, которое, по данным ЯМР-спектра, представляло собой сложную смесь продуктов окисления.

е. К смеси 0,185 г (0,0010 моля) изоксазолина **1a** и 0,5 мл метанола при охлаждении на водяной бане прилили последовательно 0,1 мл 4%-ного водного раствора гидроксида натрия (0,0001 моля) и 1,6 мл воды. При охлаждении ($T = 0\text{--}5^\circ\text{C}$) и очень интенсивном перемешивании в течение 3 ч прибавили 0,2%-ный раствор 0,079 г (0,0005 моля) перманганата калия в 40 мл воды. После прибавления перемешивание продолжали еще 20 мин, затем через реакционную смесь пропускали SO_2 до момента обесцвечивания смеси. Прибавили гидрокарбонат натрия до слабощелочной среды ($\text{pH} = 8$), после чего реакционную смесь оставили на ночь для более полного осаждения ионов марганца. Осадок отфильтровали, фильтрат последовательно экстрагировали бензолом (3×15 мл) и хлористым метиленом в перколяторе. Бензольную и метиленовую вытяжки сушили сульфатом магния. Для более полного извлечения органических продуктов реакции к водной фракции прибавили раствор HCl до нейтральной среды и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный слой сушили сульфатом натрия, затем растворитель упарили на роторном испарителе. Полученный после отгонки растворителя остаток подвергли препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ : этиловый

спирт = 97 : 3). Выход диолов – 0,084 г (39%) с учетом конверсии исходного изоксазолина.

f. К охлажденному до 5°C раствору 0,600 г (0,032 моля) изоксазолина **1a** в 5 мл хлористого метилена прилили заранее приготовленный раствор 0,502 г перманганата калия (0,032 моля) и 0,128 моля ТВАВ в 10 мл дихлорметана. Добавили раствор 0,200 г гидроксида калия (0,032 моля) в 0,5 мл воды. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. Дальнейшая обработка реакционной смеси проводилась аналогично методике *a*. Органический слой отделили, водный слой нейтрализовали содой до нейтральной среды, декантировали от остатков катализатора и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, затем растворитель упарили на роторном испарителе. По данным аналитической ТСХ, диолы **3**, **4** и тетрабутиламмонийбромид обладают одинаковой хроматографической подвижностью на разных адсорбентах с использованием различных элюентных смесей. Данный фактор препятствует выделению диолов в индивидуальном виде.

Заключение. Проведенные исследования показали, что в результате реакции удалось осуществить введение в цикlopentanовое кольцо двух гидроксильных групп посредством окисления C=C-связи субстрата с помощью перманганата калия.

Было показано, что использование различных подходов к формированию кислородсодержащих функций в цикlopentanовом кольце ключевых интермедиатов позволяет получать соединения с заданной стереохимией заместителей, что, несомненно, имеет важное значение в синтезе физиологически активных соединений. Немаловажным достоинством рассмотренного метода является использование перманганата калия как одного из наиболее дешевых и доступных реагентов окисления.

В дальнейшем весьма перспективным представляется изучение гидроксилирования C=C-связи цикlopентеноизоксазолинов под действием перманганата калия в присутствии другого катализатора межфазного переноса, а именно 18-краун-6.

Следует отметить, что в последнее время для проведения *цис*-гидроксилирования C=C-связи значительно чаще описывается применение тетраоксида осмия [10], однако данный реагент наряду с исключительно высо-

кой стоимостью обладает высокой токсичностью, что создает значительные проблемы не только для обеспечения безопасности экспериментальной работы, но и в плане охраны окружающей среды.

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. 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. Антонец, И. П. Синтез 2-ацил-1,1-этилендиоксициклопент-2-енов / И. П. Антонец, Ф. А. Лахвич // ЖОрХ. – 1998. – Т. 4, вып. 5. – С. 718–721.
4. Реакция эпоксицирования цикlopентеноизоксазолинов / И. П. Антонец [и др.] // Труды БГТУ. Сер. IV, Химия и технология орган. в-в. – 2005. – Вып. XIII. – С. 50–52.
5. Антонец, И. П. Взаимодействие оксиранилциклопентаноизоксазолинов 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.
6. Srinivasan, N. S. The preparation of α -hydroxy ketones by oxidation of alkenes with potassium permanganate in aqueous acetone / N. S. Srinivasan, D. G. Lee // Synthesis. – 1979. – P. 520–521.
7. Permanganate peroxidation of cyclohexene. I. The unusual effect of turbulent stirring and dilution upon glycol yields / J. E. Taylor [et al.] // Can. J. Chem. – 1984. – Vol. 62, No. 13. – P. 11–15.
8. Яновская, Л. А. Органический синтез в двухфазных системах / Л. А. Яновская, С. С. Юфит. – М.: Химия, 1982. – 184 с.
9. Ogino, T. Homogenous Permanganate Oxidation in non-aqueous organic solution. A stable organomanganese intermediate in the oxidation of *endo*-dicyclopentadiene / T. Ogino // Tetrahedron Lett. – 1980. – Vol. 21, No. 2. – P. 177–180.
10. Schroder, M. Osmium tetroxide *cis* hydroxylation of unsaturated substrates / M. Schroder // Chem. Rev. – 1980. – P. 187–213.
11. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. – М.: Мир, 1976. – С. 437–444.