

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

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОКСИРАНИЛЦИКЛОПЕНТАНОИЗОКСАЗОЛИНОВ С БРОМИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТОЙ

The epoxides ring cleavage of oxyranylcyclopentanoisoxazolines by 48% HBr acid gives the bromohydrines which have been isolated by column chromatography and further transformed to corresponding acetates. The regio- and stereoselectivity of the reaction as well as the synthesized products spectral data are discussed.

Распространение изоксазольного (нитрил-оксидного) метода синтеза простагландинов (ПГ) и их аналогов [1–5] на циклопентаноизоксазолины **1**, доступные из дешевого циклопентана [6], потребовало осуществить введение в циклопентановое кольцо характерных для простаноидов кислородсодержащих функций, прежде всего гидроксильных групп. Одна из схем, позволяющих решить данную синтетическую задачу, включает эпексидирование С=С кратной связи с последующим раскрытием образующихся оксиранилциклопентаноизоксазолинов, получение которых было описано нами ранее [7].

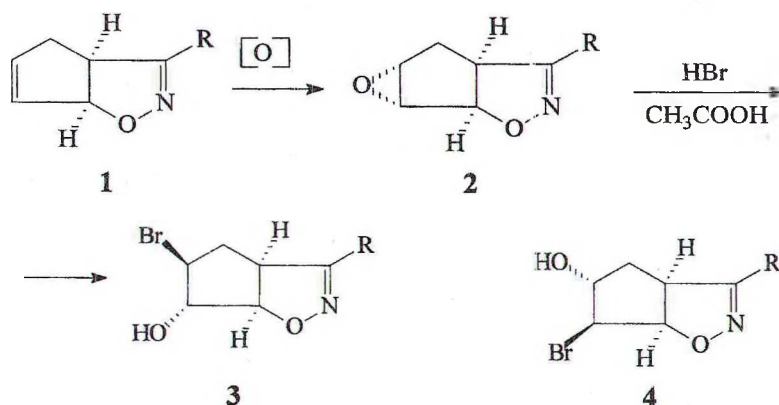
Целью настоящей работы является изучение взаимодействия оксиранилциклопентаноизоксазолинов **2** с бромистоводородной кислотой в качестве одного из вариантов раскрытия эпексидного цикла. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 18 ч, действуя на эпексиды **2** 48% HBr в уксусной кислоте. В результате реакции эпексидный цикл в соединениях **2** под действием нуклеофила подвергался раскрытию с образованием соответствующих бромгидринов **3**. Последние были выделены с выходами 50–59% (табл. 1) с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при градиентном увеличении полярности элюэнта. В ходе реакции не наблюдалось образования заметных количеств региоизомерных бромгидринов **4**, что свидетельствует об ее высокой региоселективности.

Транс-стереоселективность реакции раскрытия согласуется с общими теоретическими

положениями этого процесса, когда после первоначального протонирования эпексидного атома кислорода атака нуклеофила по одному из атомов углерода эпексидного цикла идет со стороны, противоположной оксирановому кольцу. Региоселективность раскрытия реакции, по-видимому, связана с тем, что атака нуклеофила (аниона брома) менее затруднена по С-7 атому, так как изоксазолиновый гетероцикл создает большие стерические трудности по сравнению с метиленовым звеном.

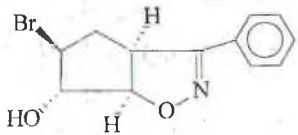
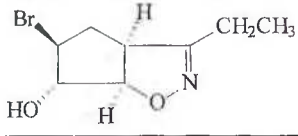
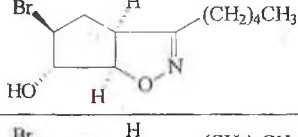
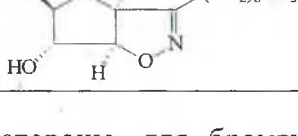
Структура полученных продуктов однозначно доказывается с помощью спектральных методов. Так, в ИК-спектрах продуктов появляется полоса поглощения, характерная для гидроксильной группы в области  $3400\text{ см}^{-1}$ , которая отсутствует в спектрах эпексидов **2**.

В спектрах ПМР бромгидринов **3** по сравнению с исходными эпексидами **2** исчезают сигналы протонов эпексидного цикла, т. е. существенно изменяется  $\delta$  м. д. протонов при С-7 и С-8. Например, для соединения с фенильным заместителем вместо 3,70 (т) и 3,83 (д) появляются сигналы Н-7 (4,06 дд) и Н-8 (4,46 дд) соответственно. Отнесение сигнала 4,46 м. д. протону при С-8 доказывается экспериментами по двойному резонансу. Вывод о стереохимии заместителей в этих положениях делается на основе рассмотрения КССВ соответствующих протонов, прежде всего карбинольного протона с Н-1. В исходном эпексиде спин-спиновое взаимодействие между этими протонами практически не наблюдается, т. е.  $J \approx 0$  Гц.



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**); C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**b**); C<sub>3</sub>H<sub>11</sub> (**в**); C<sub>7</sub>H<sub>15</sub> (**г**)

## Физическо-химические характеристики эпоксидов 3

№ соединения	Структурная формула	Молекулярная масса	Брутто-формула	ИК-спектр, см <sup>-1</sup>	Выход, %
3а		282,15	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>2</sub> Br	3480 1600	50
3б		266,11	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>2</sub> Br	3370– 3410 1655	56
3в		308,20	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> Br	3360– 3400	57
3г		336,26	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> Br	3360– 3400	59

С другой стороны, для бромгидринов, например для соединения 3б, эта константа равна 2,8 Гц, что свидетельствует об относительном транс-расположении данных протонов.

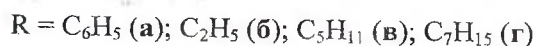
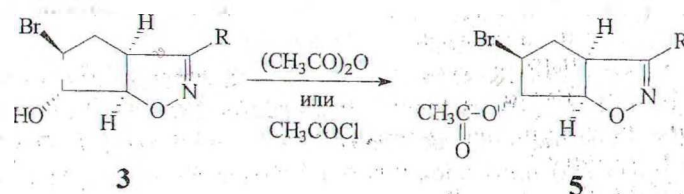
Доказательство приписания выделяемому продукту реакции структуры 3, вместо формулы 4, т. е. с гидроксильной группой при С-8, а не при С-7, убедительно следует из рассмотрения спектров ПМР продуктов ацилирования бромгидринов. В спектрах полученных ацетатов 5 наблюдается значительное смещение в более слабое поле сигнала именно Н-8 за счет дезэкранирующего влияния электроноакцепторного ацетильного заместителя.

Ацилирование бромгидринов 3 было предпринято как для доказательства их структуры, так и с целью защиты гидроксигруппы, что необходимо для проведения дальнейших трансформаций полученных соединений. Бромгидрины 3 под действием уксусного ангидрида или ацетилхлорида превращались с хорошими выходами (63–77%) (табл. 2) в соответствующие ацетаты 5. Реакцию проводили при комнатной температуре с последующей водной обработкой. Полученные таким образом продукты бы-

ли достаточно чистыми для дальнейших превращений и не требовали дополнительной хроматографической очистки.

Структура полученных продуктов доказывается с помощью физико-химических методов исследования. Так, в ИК-спектрах соединений 5 по сравнению со спектрами исходных бромгидринов исчезает полоса поглощения, характерная для свободной гидроксильной группы в области 3400 см<sup>-1</sup>, и наблюдается полоса поглощения ацетильной сложноэфирной группировки (1740–1750 см<sup>-1</sup>). В спектрах ПМР ацетатов 5 появляется синглетный сигнал, отвечающий протонам ацетильной метильной группы в области 2,1 м. д. При этом сигнал протона при С-8 значительно сдвигается в более слабое поле по сравнению с сигналом Н-8 в спектрах исходных бромгидринов 3. Это однозначно доказывает, что данный протон является карбинольным, т. е. находится в α-положении к гидроксильной группе, а не к брому.

Поскольку в последней реакции не затрагивались хиральные центры, то их стереохимия в ацетатах 5 соответствует стереохимии исходных бромгидринов 3, что подтверждается рассмотрением их спектральных характеристик.



Физическо-химические характеристики ацетатов 5

№ соединения	Структурная формула	Молекулярная масса	Брутто формула	ИК-спектр, см <sup>-1</sup>	Выход %
5a		324,15	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> Br	1745 1600	68
5б		308,11	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> Br	1740 1625	63
5в		350,20	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> Br	1740 1615	73
5г		378,26	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>3</sub> Br	1748 1610	77

Таким образом, трансформации под действием HBr подвергался только эпоксидный цикл, не наблюдалось раскрытия изоксазолинового гетероцикла в условиях реакции. Полученные данные свидетельствуют о высокой регио- и стереоселективности исследуемой реакции раскрытия эпоксидного гетероцикла.

Показано, что в полученных продуктах гидроксигруппа находится в том же положении циклопентанового кольца, что и в природных простагландинах, например PGE<sub>1</sub> и PGF<sub>1α</sub>, т. е. в результате данной последовательности реакций осуществлено введение OH-группы в характерное для природных ПГ положение. Наличие брома открывает перспективы дальнейшей функционализации циклопентанового кольца в ключевых соединениях.

Разработка и реализация предложенной схемы обеспечивает выход к новым модифицированным простагландинам, представляющим интерес в качестве перспективных биологически активных соединений.

#### Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений были записаны на ИК-Фурье спектрометре Nexus (Nicolet) или спектрометре Specord-IR 75 в тонком слое для маслообразных продуктов или в таблетках KBr для кристаллических веществ. Спектры <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C- ЯМР растворов веществ в CDCl<sub>3</sub> с TMS или ГМДС в качестве внутреннего стандарта получены на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц) или спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц). Контроль

за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках с силикагелем Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck), Silufol UV<sub>254</sub> (Chemapol), элюент эфир – петролейный эфир. Очистка растворителей проводилась по стандартным методикам. Синтез циклопентеноизоксазолинов **1** описан в работе [6], синтез оксиранилциклопентаноизоксазолинов **2** – в работе [7].

Методика раскрытия оксиранилциклопентаноизоксазолинов бромистоводородной кислотой. К раствору 0,001 моль оксиранилциклопентаноизоксазолина **2** в перегнанной уксусной кислоте (10 мл) добавили при комнатной температуре и перемешивании 4 мл 48%-ной HBr. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего растворитель отогнали при пониженном давлении в системе для вакуумной перегонки. К остатку добавили раствор гидрокарбоната натрия до нейтральной pH среды и экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия. Растворитель отогнали на роторном испарителе. Полученный после упаривания остаток хроматографировали на колонке с силикагелем при градиентном увеличении полярности элюента. В результате были выделены с хорошими выходами соответствующие бромгидрины **3** (табл. 1).

4-Фенил-3-аза-7-бром-2-оксабицикло[3.3.0]октан-8-ол **3a**. ПМР спектр, м. д. (J, Гц): 7,66 дд 2H + 7,44 т 3H (-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,56 д (1H, H-8, J<sub>1</sub> = 1,5 Гц); 5,09 дд (1H, H-1, J<sub>1</sub> = 10,5; J<sub>2</sub> = 1,5 Гц); 4,12–4,34 м (2H, H-5 + H-7); 2,8–2,97 м (1H,

H<sup>A</sup>-6,  $J_1 = 14$ ;  $J_2 = 5$  Гц); 2,16–2,46 дт (H-1, H<sup>B</sup>-6,  $J_1 = 14$ ;  $J_3 = 5$  Гц); 2,15 с (3H, COCH<sub>3</sub>).

4-Этил-3-аза-7-бром-2-оксабицикло[3.3.0]октан-8-ол 36. ПМР спектр, м. д. ( $J$ , Гц): 5,45 т (1H, H-8,  $J_1 = 3$  Гц; 4,90 дд (1H, H-1,  $J_1 = 10,3$  Гц); 4,12 м (1H, H-7); 3,79 тд (1H, H-5,  $J_1 = 10,3$ ;  $J_2 = 3,5$ ); 2,60–2,75 м (1H, H<sup>A</sup>-6); 2,20–2,56 м (3H, H<sup>B</sup>-6 + C(=N)CH<sub>2</sub>); 2,10 с (3H, COCH<sub>3</sub>); 1,10 т (3H, CH<sub>3</sub>).

4-Пентил-3-аза-7-бром-2-оксабицикло-[3.3.0]октан-8-ол 3в. ПМР спектр, м. д. ( $J$ , Гц): 5,47 т (1H, H-8,  $J_1 = 1,5$  Гц); 4,92 д (1H, H-1,  $J_1 = 9,5$ ;  $J_2 = 1,5$  Гц); 4,13 м (1H, H-7); 3,74 тд (1H, H-5,  $J_1 = 9,5$ ;  $J_2 = 6,5$ ); 2,75–2,59 м (1H, H<sup>A</sup>-6); 2,54–2,18 м (3H, H<sup>B</sup>-6 + C(=N)CH<sub>2</sub>); 2,13 с (3H, COCH<sub>3</sub>); 1,62 м (2H, C(=N)CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,32 м (4H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,91 т (3H, -CH<sub>3</sub>,  $J = 7,5$  Гц).

4-Гептил-3-аза-7-бром-2-оксабицикло-[3.3.0]октан-8-ол 3г. ПМР спектр, м. д. ( $J$ , Гц): 5,46 т (1H, H-8,  $J_1 = 5$  Гц;  $J_2 = 1,5$  Гц); 4,90 дд (1H, H-1,  $J_1 = 9,5$ ;  $J_2 = 1,5$  Гц); 4,13 м (1H, H-7); 3,74 тд (1H, H-5,  $J_1 = 9,5$ ;  $J_2 = 6,5$ ); 2,22–2,54 м (4H, H<sup>A</sup>-6 + H<sup>B</sup>-9 + C(=N)CH<sub>2</sub>); 1,62 м (2H, C(=N)CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,12 с (3H, COCH<sub>3</sub>); 1,30 м (8H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-); 0,90 т (3H, -CH<sub>3</sub>).

Методика ацилирования бромгидринов 3 под действием уксусного ангидрида в присутствии серной кислоты. К смеси 0,0001 моль бромгидрина 3 и перегнанного уксусного ангидрида (0,5 мл) добавили 1 каплю концентрированной серной кислоты при комнатной температуре и перемешивании. Перемешивание продолжали при комнатной температуре 4 ч. Затем добавили раствор гидрокарбоната натрия до нейтральной pH и экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои сушили сульфатом магния. Растворитель упарили на роторном испарителе. Полученный после упаривания сырой продукт был достаточно чистым для дальнейших превращений.

Методика ацилирования бромгидринов 3 под действием ацетилхлорида, катализируемого пиридином. К смеси 0,0005 моль бромгидрина 3 и перегнанного ацетилхлорида (0,5 мл) добавили

1 мл пиридина при комнатной температуре и перемешивании. По окончании реакции реакционную смесь нейтрализовали разбавленной соляной кислотой и экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои промыли 10%-ным раствором гидрокарбоната натрия, сушили сульфатом магния. Растворитель упарили на роторном испарителе.

Выходы и некоторые характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, 2.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Х03-288).

## Литература

1. Котяткина А. И., Жабинский В. Н., Хрипач В. А. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов в синтезе природных соединений и их аналогов // Усп. химии. – 2001. – Т. 70. – № 8. – С. 730–743.
2. Лахвич Ф. А., Королева Е. В. Производные изоксазола в синтезе простаноидов // ЖОрХ. – 1999. – Т. 35. – Вып. 12. – С. 1749–1781.
3. Лахвич Ф. А., Королева Е. В., Ахрем А. А. Синтез, химические трансформации и проблемы применения производных изоксазола в полном химическом синтезе природных соединений // ХГС. – 1989. – № 4 – С. 435–453.
4. Baraldi P. G., Barco A., Benetti S. Synthesis of natural products via isoxazoles // Syntesis. – 1987. – N 10. – P. 857–869.
5. Kozikowski A. P., et. al. The isoxazoline route to the molecules of nature // Acc. Chem. Res. – 1984. – Vol. 17. – N 12. – P. 410–416.
6. Антонец И. П., Каток Я. М., Стрижаков Д. А., Галах Р. В. Взаимодействие циклопентадиена с нитрилоксидными диполями // Труды БГТУ. Сер. IV. Химия и технология орган. в-в. – 2004. – Вып. XII. – С. 45–49.
7. Антонец И. П., Каток Я. М., Кирплюк А. М., Стрижаков Д. А., Галах Р. В. Реакция эпексидирования циклопентеноизоксазолинов // Труды БГТУ. Сер. IV. Химия и технология орган. в-в. – 2005. – Вып. XIII. – С. 50–52.