

И. П. Антоневиц, доцент; Я. М. Каток, ассистент; А. М. Кирплюк, аспирант;
Д. А. Стрижаков, студент; Р. В. Галах, студент

РЕАКЦИЯ ЭПОКСИДИРОВАНИЯ ЦИКЛОПЕНТЕНОИЗОКСАЗОЛИНОВ

The epoxydation of 2-substituted 4-oxa-3-azabicyclo[3,3,0]oct-2,6-dienes by *m*-chlorine-perbenzoic acid gives the corresponding oxyranilcyclopentanoisoxazolines isolated by column chromatography. The regio- and stereoselectivity of the reaction as well as the synthesized products spectral data are discussed.

Один из вариантов изоксазольного (нитрил-оксидного) метода синтеза простагландинов (ПГ) и их аналогов [1–5] включает трансформации конденсированных циклопентаноизоксазолинов, полученных на основе 2-циклопентенона [6]. Весьма перспективным является использование в данном подходе циклопентаноизоксазолинов, получаемых в результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения из более дешевого и доступного циклопентадиена [7]. В этом случае необходимой синтетической задачей является формирование кислородсодержащих функций, характерных для простаноидов. Решение поставленной задачи возможно через эпексидирование кратной связи, поскольку, как известно, эпексиды являются удобными блоками-синтонами для получения разнообразных классов соединений.

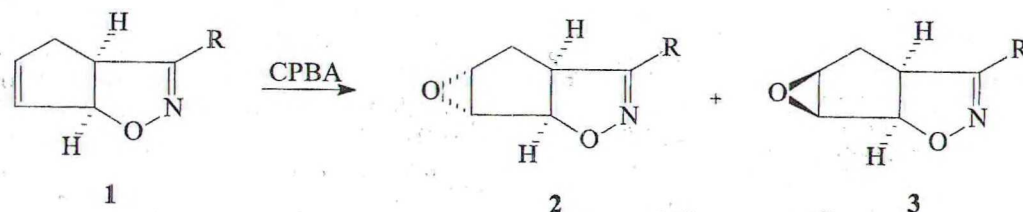
В данной работе было осуществлено эпексидирование С=C двойной связи, имеющейся в циклопентановом кольце циклопентаноизоксазолинов (1) (см. схему), под действием такого окислителя, как *m*-хлорпербензойная кислота (СРВА). Внимание уделялось также изучению хемо- и стереоселективности процесса путем использования субстратов, содержащих в качестве боковой цепи алкильные, алкоксикарбонилалкильные и ароматические заместители, т. е. значительно различающихся природой и объемом заместителя.

Реакцию эпексидирования проводили, действуя при комнатной температуре на раствор субстрата в хлороформе *m*-хлорпербензойной кислотой, контролируя течение реакции с помощью аналитической тонкослойной хромато-

графии. Так, окисление циклопентаноизоксазолина (1а) привело с высоким выходом (77,4%) к соответствующему эпексиду (2). Проведение реакции с другими субстратами (1б–ж) также дало с хорошими выходами преимущественно эпексиды (2б–ж) (см. таблицу). Вместе с тем, в результате эпексидирования соединений (1в) и (1е) наряду с основными изомерами (2в) и (2е) были также выделены минорные продукты (3в) и (3е). Разделение стереоизомеров (2) и (3) достигалось методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси эфира и петролейного эфира при градиентном увеличении полярности элюэнта.

Очевидно, для соединений с более объемным заместителем при С-3 гетероцикла преимущественно получался эпексид (2) с транс-расположением изоксазолинового и оксиранового гетероциклов. Для соединений с более короткой цепью (например, с этильным или этоксикарбонилпропильным заместителем) наряду с основными транс-изомерами (2) также образовывались стереоизомеры с цис-расположением гетероциклов (3) (таблица). Высокая стереоселективность исследуемой реакции, очевидно, связана с тем, что при наличии объемного заместителя в изоксазолиновом кольце атака окислителя по карбоциклической двойной связи идет преимущественно со стороны, противоположной гетероциклу.

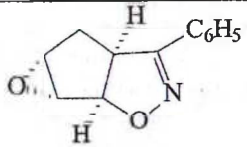
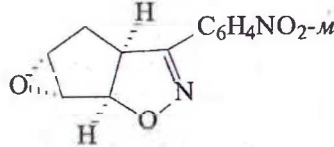
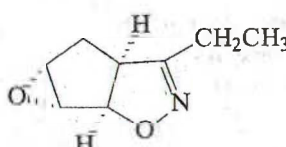
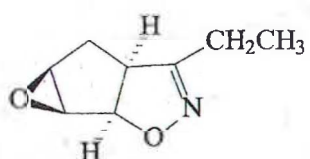
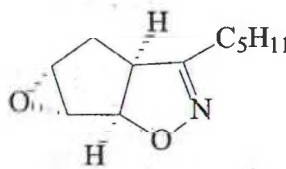
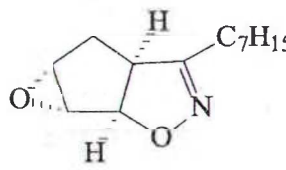
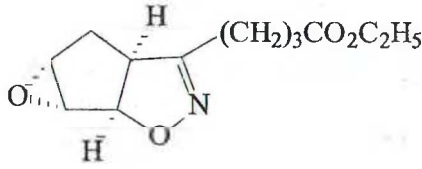
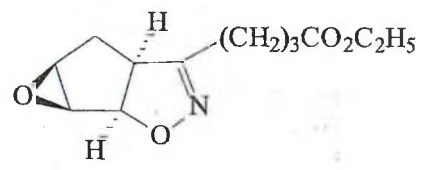
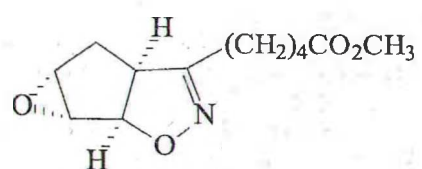
Были изучены спектральные характеристики синтезированных оксиранилциклопентаноизоксазолинов (2, 3) с целью доказательства их структуры и изучения стереохимических особенностей. Исследование проводилось методами ИК-, ПМР и ¹³С ЯМР спектроскопии.



R = C₆H₅ (а); C₆H₄-NO₂-*m* (б); C₂H₅ (в); C₃H₇ (г); C₇H₁₅ (д); (CH₂)₃COOC₂H₅ (е); (CH₂)₄COOCH₃ (ж)

Схема

Физико-химические характеристики эпоксидов (2, 3)

№ соединения	Структурная формула	Молекулярная масса	Брутто-формула	Выход, %	$T_{пл}$, °С
2а		201,13	$C_{12}H_{11}NO_2$	77,4	96–97
2б		232,13	$C_{12}H_{10}N_2O_4$	91,0	88–90
2в		153,09	$C_8H_{11}NO_2$	61,0	Масло
3в		153,09	$C_8H_{11}NO_2$	18,0	Масло
2г		195,12	$C_{11}H_{17}NO_2$	92,5	Масло
2д		223,14	$C_{13}H_{21}NO_2$	75,0	Масло
2е		239,13	$C_{12}H_{17}NO_4$	80,0	Масло
3е		239,13	$C_{12}H_{17}NO_4$	18,0	Масло
2ж		239,13	$C_{12}H_{17}NO_4$	93,0	124–125

В ПМР спектрах оксиранов (2, 3) по сравнению со спектрами исходных соединений наиболее характерным является появление сигналов, отвечающих протонам при эпоксидном цикле, вместо

сигналов винильных протонов. На основании экспериментов по двойному резонансу доказано отнесение наблюдаемых сигналов. Так, в ПМР спектрах эпоксидов (2а, 2б) по сравнению со спектрами

исходных веществ исчезают сигналы винильных протонов в области 5,8–6,0 м. д. Протону при С-12 (по простагландиновой нумерации атомов) отвечает дублетный сигнал при δ 5,29 м. д., который сдвигается в более сильное поле по сравнению с соответствующим протоном исходного циклопентеноизоксазолина (1а) (δ 5,82 м. д.), что обусловлено более сильным дезэкранирующим влиянием двойной связи на аллильное положение. Протоны эпоксидного цикла в положениях С-11 и С-10 проявляются в виде дублета (3,83) и триплета (3,70) соответственно с маленьким значением КССВ ($J=2$ Гц). Это доказывается с помощью экспериментов по двойному резонансу, проведенных на удобном для изучения соединении с фенильным заместителем ввиду относительной простоты ПМР спектра данного соединения.

Структура синтезированных соединений также убедительно доказывается с помощью анализа ^{13}C ЯМР спектров, для которых было выполнено полное отнесение всех наблюдаемых сигналов соответствующим атомам углерода.

На основании полученных данных показано, что основному продукту эпоксидирования двойной связи циклопентеноизоксазолинов отвечает структура (2) с антирасположением изоксазолинового и оксиранового гетероциклов. С другой стороны, минорному продукту, полученному при эпоксидировании соединений с более короткой боковой цепью (например, C_2H_5-), соответствует формула стереоизомера с синрасположением гетероциклов (3).

Таким образом, в результате исследования было показано, что окисление протекало хемоселективно по двойной связи циклопентанового кольца, не затрагивая $\text{C}=\text{N}$ связь изоксазолинового гетероцикла. Также наблюдалась высокая стереоселективность реакции, т. е. преимущественно получались оксиранилциклопентаноизоксазолины с антирасположением изоксазолинового и оксиранового гетероциклов.

Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений были записаны на спектрометре Specord-IR 75 или ИК-Фурье спектрометре Nexus (Nicolet) в тонком слое для маслообразных продуктов или в таблетках КВг для кристаллических веществ. Спектры ^1H - и ^{13}C - ЯМР растворов веществ в CDCl_3 с ТМС 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 пластинах с силикагелем Kieselgel 60 F_{254} (Merck), Silufol UV $_{254}$ (Chemapol), элюент эфир – петролейный эфир. Очистка растворителей проводилась по стандартным методикам. Синтез исходных циклопентеноизоксазолинов (1) описан в работе [7].

Методика реакции эпоксидирования циклопентеноизоксазолинов *m*-хлорпербензойной кислотой

К раствору 0,001 моль циклопентеноизоксазолина в хлороформе (10 мл) добавили при комнатной температуре и перемешивании небольшими порциями 0,0015 моль *m*-хлорпербензойной кислоты. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Перемешивание продолжали при комнатной температуре до исчезновения в реакционной смеси исходного циклоалкена. Затем реакционную смесь последовательно промывали 10%-ным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Полученный после упаривания остаток хроматографировали на колонке с силикагелем при градиентном увеличении полярности растворителя. В результате были выделены с хорошими выходами соответствующие эпоксиды (2, 3).

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. Антоневиц И. П., Лахвич Ф. А. Формирование ω -цепи простаноидов в 2-ацил-1,1-этилендиоксициклопент-2-енонах // Весці НАН Беларусі. Сер. хим. – 1999. – № 2. – С. 76–80.
7. Антоневиц И. П., Каток Я. М., Стрижаков Д. А., Галах Р. В. Взаимодействие циклопентадиена с нитрилоксидными диполями // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в. – 2004. – Вып. XII. – С. 45–49.