

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦИКЛОПЕНТАДИЕНА С НИТРИЛОКСИДНЫМИ ДИПОЛЯМИ

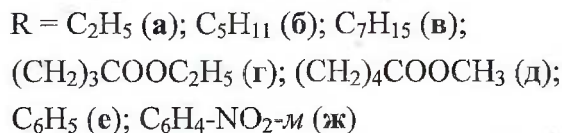
The reaction of monomeric cyclopentane-1,3-diene with various nitrile oxides dipoles gives corresponding 2-substituted 4-oxa-3-azabicyclo[3,3,0]oct-2,6-dienes isolated by column chromatography. The synthesized products spectral data are discussed.

Взаимодействие нитрилоксидов с алкенами получило широкое применение в полном синтезе сложных природных и родственных соединений [1–8]. В частности, циклоаддукты, полученные на основе 2-циклопентенона, используются как ключевые интермедиаты в одном из вариантов изоксазольного (нитрилоксидного) подхода к синтезу простагландинов (ПГ) [3–5].

Настоящее исследование посвящено изучению реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения различных нитрилоксидных диполей к мономерному циклопентадиену с целью синтеза конденсированных циклопентеноизоксазолинов, представляющих собой новые перспективные интермедиаты в полном синтезе простаноидов.

Мономерный циклопентадиен из-за легко протекающей димеризации получали перед проведением циклоприсоединения посредством пиролиза дидициклопентадиена при температуре 160–180°C с отгонкой образующегося мономера (схема). Генерирование нитрилоксидов (1) вследствие их димеризации в фуроксаны проводилось *in situ* из первичных нитросоединений (2) под действием фенилизотиоцианата [9, 10] в абсолютном бензоле или дегидрохлорированием гидроксимоилхлоридов (3), доступных из соответствующих альдоксимов при действии газообразного хлора [11] или N-хлорсукцинимидом [12]. Получаемые, как описано выше, нитрилоксидные диполи улавливались непосредственно в условиях реакции циклопентадиеном. После первичной обработки реакционной смеси выделение целевых продуктов достигалось методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси эфира и гексана при градиентном увеличении полярности элюэнта.

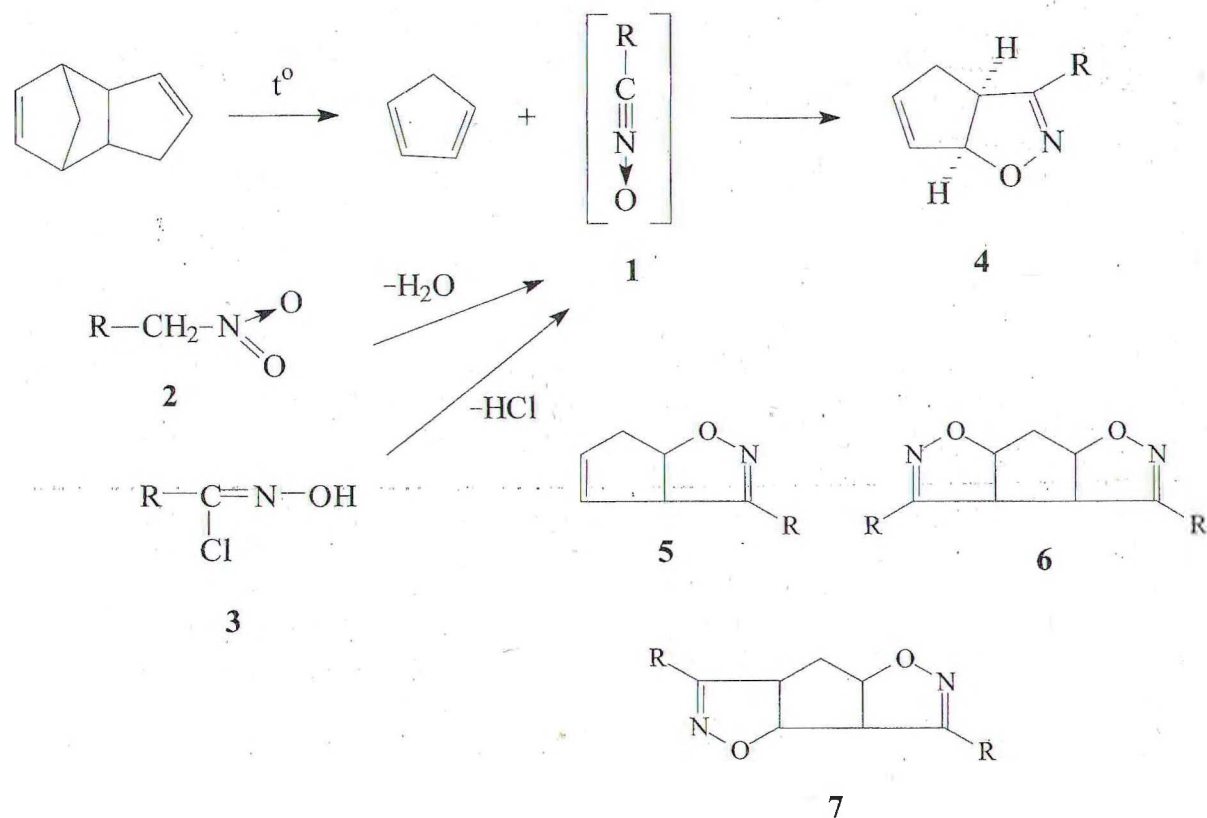
В результате взаимодействия мономерного циклопентадиена с целым рядом нитрилоксидов, различающихся как длиной цепи, так и функциональностью, наряду с побочно образующимися в результате димеризации нитрилоксидов соответствующими фуроксанами в качестве основных продуктов с хорошими выходами были получены конденсированные циклопентеноизоксазолины (4 а–ж). При этом, независимо от способа образования нитрилоксида, циклоаддукты (4) выделены с выходами в пределах 72–96%, а в случае соединения с этильным заместителем – 53% (см. таблицу).



Структура полученных соединений подтверждается комплексом современных физико-химических методов анализа. Так, в ИК-спектрах изоксазолинов (4) наблюдается полоса поглощения C=N кратной связи в области 1615–1620 см⁻¹, а для аддуктов, содержащих алкоксикарбонилалкильный заместитель, – характеристическая полоса поглощения сложноэфирной группы при 1735–1745 см⁻¹.

В спектрах ПМР присутствуют сигналы всех структурных фрагментов данных соединений. В частности, наиболее характерные сигналы протонов при С-4 и С-5 изоксазолинового

гетероцикла проявляются в области 3,8 и 5,6 м. д. в виде триплета и дублета соответственно. Величина КССВ этих протонов, равная 8,5–9 Гц, свидетельствует об их относительном *цис*-положении. Триплетная форма сигнала при δ 3,8 м. д. обусловлена спин-спиновым взаимодействием протона при С-4 с метиленовыми протонами цикlopентенового кольца, что однозначно доказывает их вицинальное расположение. Мультиплетные сигналы при 5,8 и 5,9–6,0 м. д. отвечают винильным протонам цикlopентенового кольца, их отнесение доказано с помощью экспериментов по двойному резонансу.



Реакция циклоприсоединения протекала регио- и стереоселективно: не наблюдалось образования в заметных количествах соответствующих региоизомеров (5) или продуктов присоединения нитрилоксидов по второй двойной связи цикlopентадиена – бис-циклоаддуктов (6) и (7).

Таблица

Физико-химические характеристики цикlopентеноизоксазолинов (4)

Соединение	Заместитель	Молекулярная масса	Брутто-формула	Выход, %	$T_{пл.}, ^\circ C$
4а	R = C ₂ H ₅	137,18	C ₈ H ₁₁ NO	53	масло
4б	R = C ₅ H ₁₁	179,27	C ₁₁ H ₁₇ NO	92	масло
4в	R = C ₇ H ₁₅	301,31	C ₁₃ H ₂₁ NO	96	масло
4г	R = (CH ₂) ₃ COOC ₂ H ₅	223,27	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃	72	масло
4д	R = (CH ₂) ₄ COOCH ₃	223,27	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃	75	масло
4е	R = C ₆ H ₅	185,22	C ₁₂ H ₁₁ NO	87	45–47
4ж	R = C ₆ H ₄ -NO ₂ - <i>m</i>	230,22	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃	76	108–110

Наблюдаемая стереоселективность, очевидно, связана с согласованным механизмом реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, в результате которого из ненасыщенных со-

единений с *цис*-геометрией двойной связи образуются циклоаддукты с *цис*-расположением протонов при С-4 и С-5 изоксазолинового гетероцикла.

Наличие двойной связи в циклопентановом фрагменте полученных аддуктов обеспечивает новые возможности последующего введения функциональности, характерной для аналогов простагландинов. С другой стороны, дальнейшее формирование простаноидной структуры в такого типа соединениях достаточно разработано, что позволяет считать их новыми ключевыми интермедиатами в полном синтезе простаноидов.

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 KBr для кристаллических веществ. Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР растворов веществ в CDCl_3 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 пластинах с силикагелем Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), Silufol UV₂₅₄ (Chemapol), элюент эфир–гексан. Очистка растворителей проводилась по стандартным методикам. Выходы и некоторые физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

Методика реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием нитросоединений.

К раствору 0,08 моль циклопентадиена и 0,05 моль соответствующего нитросоединения (2) в абсолютном бензоле (50 мл) добавили при перемешивании 7,14 г (0,06 моль) фенилизоцианата и затем несколько капель триэтиламина, перегнанного над алюмогидридом лития. После 18 ч перемешивания при комнатной температуре к реакционной смеси добавили несколько капель воды и осадок дифенилмочевины отфильтровали. Полученный после упаривания остаток хроматографировали на колонке с силикагелем при градиентном увеличении полярности растворителя. В результате были выделены с хорошими выходами (таблица) соответствующие циклопентеноизоксазолины (4).

Методика реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием альдоксимов.

Метод А. К раствору 0,05 моль соответствующего альдоксима в 100 мл метиленхлорида добавили 0,05 моль N-хлорсукцинимиды и нагревали при 40–50°C в течение 1 ч, после чего реакционную смесь вылили в 100 мл воды, водный слой экстрагировали метиленхлоридом. Органические экстракты сушили сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Полученный гидроксимоилхлорид (3) далее использовали в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по следующей методике.

К раствору 0,06 моль циклопентадиена в 50 мл абсолютного эфира при комнатной температуре и перемешивании по каплям из двух капельных воронок одновременно добавляли раствор гидроксимоилхлорида, полученный из 0,05 моль оксима, как описано выше, в 50 мл эфира, и раствор 0,05 моль триэтиламина в 50 мл эфира. Перемешивание продолжали при комнатной температуре, контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Затем осадок триэтиламмоний хлорида отфильтровали, растворитель упарили на роторном испарителе, полученный остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле при градиентном увеличении полярности элюента (эфир–гексан).

Метод Б. Через раствор 0,05 моль альдоксима в 100 мл метиленхлорида пропускали ток очищенного газообразного хлора, полученного при взаимодействии концентрированной соляной кислоты и перманганата калия, следя за тем, чтобы температура реакционной смеси не превышала 0°C. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. Реакционную смесь оставили на ночь, после чего растворитель отогнали на роторном испарителе. Получен-

ный таким образом гидроксимоилхлорид использовали в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по описанной выше методике.

2-Этил-4-окса-3-азабицикло[3.3.0]окт-2,6-диен (4а). ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1620 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, CDCl_3), δ м. д., J Гц: 5.96 (1H, м, H-6), 5.80 (1H, м, H-7), 5.62 (1H, д, 9, H-5), 3.79 (1H, т, 9, H-1), 2.71 (1H, дд, 17.5, 8, H-8 α), 2.51 (1H, д, 17.5, H-8 β), 2.36–2.56 (1H, м) + 2.10–2.30 (1H, м, C(=N)CH₂), 1.20 (3H, т, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м. д.: 161.14 (C=N), 133.00 (C-6), 129.69 (C-7), 89.33 (C-5), 50.92 (C-1), 35.50 (C-8), 20.20 (C(=N)CH₂), 10.53 (CH₃).

2-Пентил-4-окса-3-азабицикло[3.3.0]окт-2,6-диен (4б). ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1628 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, CDCl_3), δ м. д., J Гц: 5.95 (1H, м, H-6), 5.78 (1H, м, H-7), 5.60 (1H, д, 8.5, H-5), 3.77 (1H, т, 8.5, H-1), 2.71 (1H, дд, 17.5, 7.6, H-8 α), 2.51 (1H, д, 17.5, H-8 β), 2.34–2.48 (1H, м) + 2.09–2.24 (1H, м, C(=N)CH₂), 1.60 (2H, м, C(=N)CH₂CH₂), 1.33 (4H, м, -(CH₂)₂-), 0.89 (3H, т, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м. д.: 160.22 (C=N), 133.00 (C-6), 129.89 (C-7), 89.18 (C-5), 50.99 (C-1), 35.50 (C-8), 31.51 (C-3¹), 26.55 (C(=N)CH₂), 25.65 (C-2¹), 22.38 (C-4¹), 13.96 (CH₃).

2-Гептил-4-окса-3-азабицикло[3.3.0]окт-2,6-диен (4в). ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1620 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, CDCl_3), δ м. д., J Гц: 5.96 (1H, м, H-6), 5.81 (1H, м, H-7), 5.63 (1H, д, 8.5, H-5), 3.77 (1H, т, 8.5, H-1), 2.71 (1H, дд, 17.5, 8, H-8 α), 2.52 (1H, д, 17.5, H-8 β), 2.34–2.48 (1H, м) + 2.09–2.24 (1H, м, C(=N)CH₂), 1.60 (2H, м, C(=N)CH₂CH₂), 1.33 (4H, м, -(CH₂)₂-), 0.89 (3H, т, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м. д.: 160.22 (C=N), 133.00 (C-6), 129.89 (C-7), 89.18 (C-5), 50.99 (C-1), 35.50 (C-8), 31.51 (C-3¹), 26.55 (C(=N)CH₂), 25.65 (C-2¹), 22.38 (C-4¹), 13.96 (CH₃).

2-(3-Этоксикарбонилпропил)-4-окса-3-азабицикло[3.3.0]окт-2,6-диен (4г). ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1735 (COOR), 1625 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, CDCl_3), δ м. д., J Гц: 5.97 (1H, м, H-6), 5.78 (1H, м, H-7), 5.60 (1H, д, 8.5, H-5), 4.12 + 1.26 (2H кв + 3H т, COOCH₂CH₃), 3.78 (1H, т, 8.5, H-1), 2.72 (1H, дд, 17.5, 8, H-8 α), 2.48 (1H, дт, 17.5, 1.5, H-8 β), 2.20–2.52 (4H, м, C(=N)CH₂, CH₂COOR), 1.81–2.10 (2H, м, -CH₂-). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м. д.: 172.69 (COOR), 158.90 (C=N), 132.72 (C-6), 129.48 (C-7), 89.00 (C-5), 60.01 + 13.91 (COOCH₂CH₃), 50.75 (C-1), 35.50 (C-8), 31.19 (C-3¹), 33.15 (CH₂COOR), 25.64 (C(=N)CH₂), 20.85 (C-2¹).

2-(4-Метоксикарбонилбутил)-4-окса-3-азабицикло[3.3.0]окт-2,6-диен (4д). ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1745 (COOR), 1625, 1605 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, CDCl_3), δ м. д., J Гц: 5.94 (1H, м, H-6), 5.76 (1H, м, H-7), 5.58 (1H, д, 8.5, H-5), 3.77 (1H, т, 8.5, H-1), 3.65 (3H, с, COOCH₃), 2.65 (1H, дд, 17.5, 8, H-8 α), 2.49 (1H, дт, 17.5, 2, H-8 β), 2.13–2.40 (4H, м, C(=N)CH₂, CH₂COOR), 1.65 (4H, м, -(CH₂)₂-). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м. д.: 173.76 (COOR), 159.66 (C=N), 133.01 (C-6), 129.80 (C-7), 89.27 (C-5), 51.48 (COOCH₃), 50.96 (C-1), 35.47 (C-8), 33.57 (CH₂COOR), 26.27 (C-2¹), 25.30 (C(=N)CH₂), 24.46 (C-3¹).

2-Фенил-4-окса-3-азабицикло[3.3.0]окт-2,6-диен (4е). ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1615 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, CDCl_3), δ м. д., J Гц: 7.68 (2H, м, Ph), 7.40 (3H, м, Ph), 5.96 (1H, м, H-8), 5.86 (1H, м, H-6), 5.82 (1H, дд, 8.5, 1, H-5), 4.30 (1H, тд, 8.5, 2.5, H-1), 2.88 (1H, дд, 17, 8, H-8 α), 2.60 (1H, дт, 17, 2, H-8 β). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м. д.: 130.32 + 129.86 + 129.33 + 127.55 (Ph), 159.16 (C=N), 134.26 (C-6), 130.15 (C-7), 91.77 (C-5), 49.55 (C-1), 38.00 (C-8).

2-(3-Нитрофенил)-4-окса-3-азабицикло[3.3.0]окт-2,6-диен (4ж). ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1616 (C=N), 1532, 1352 (-NO₂). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ м. д., J Гц: 8.64 + 8.38 + 7.68 (4H, м, Ph), 5.96 (1H, м, H-8), 5.84 (2H, м, H-6, H-5), 4.32 (1H, т, 8.5, H-1), 2.93 (1H, дд, 17, 8, H-8 α), 2.54 (1H, дт, 17, 2, H-8 β).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kozikowski A.P., et. al. The isoxazoline route to the molecules of nature // Acc. Chem. Res. – 1984. – Vol. 17, N 12. – P. 410–416.

2. Jager V., Grund H., Buss V. et al. Isoxazolines-key intermediates for the synthesis of some naturally occurring compounds // Bull. Soc. Chim. Belges. – 1983. – Vol. 92, N 11 – 12. – P. 1039–1054.

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. Лахвич Ф.А., Королева Е.В. Производные изоксазола в синтезе простаноидов // ЖОрХ. – 1999. – Т. 35. Вып.12. – С. 1749–1781.

5. 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.

6. Baraldi P.G., Barco A., Benetti S. Synthesis of natural products via isoxazoles // Synthesis. – 1987, № 10. – P. 857–869.

7. 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.

8. Барановский А.В., Литвиновская Р.П., Хрипач В.А. Стероиды с боковой цепью, содержащей гетероциклический фрагмент: синтез и трансформации // Успехи химии. – 1993. – Т. 62, № 7. – С. 704–725.

9. Mukaiyama M., Hoshino T. The reaction of primary nitroparaffines with isocyanates // J. Am. Chem. Soc. – 1960. – Vol. 82, № 20. – P. 5339–5342.

10. Larsen K.E., Torssel K.B., An improved procedure for the preparation of 2-isoxazolines // Tetrahedron. – 1984. – Vol. 40, № 15. – P. 2985–2988.

11. Ахрем А.А., Лахвич Ф.А., Хрипач В.А., Клебанович И.Б., Поздеев А.Г. Синтез и некоторые свойства замещенных 4,5-циклопентано- Δ^2 -изоксазолинов // ХГС. – 1976. – № 5. – С. 625–628.

12. Ахрем А.А., Хрипач В.А., Литвиновская Р.П., Барановский А.В., Завадская М.И., Хаританович А.Н., Борисов Е.В., Лахвич Ф.А. 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к Δ^2 стероидам // ЖОрХ. – 1989. – Т. 25. – № 9. – С. 1901–1908.