

Е. В. Королева, Я. М. Каток, Ф. А. Лахвич

**НЕСТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ
РАСЩЕПЛЕНИЕ 2-ИЗОКСАЗОЛИНОВ**

В условиях реакции восстановительного расщепления 13,15-изоксазолинопростаноидов с бициклогептановым фрагментом в ω -цепи происходит эпитимеризация у атома $C_{(2)}$ этого фрагмента с образованием нестереоспецифических продуктов гидрогенолиза гетероцикла.

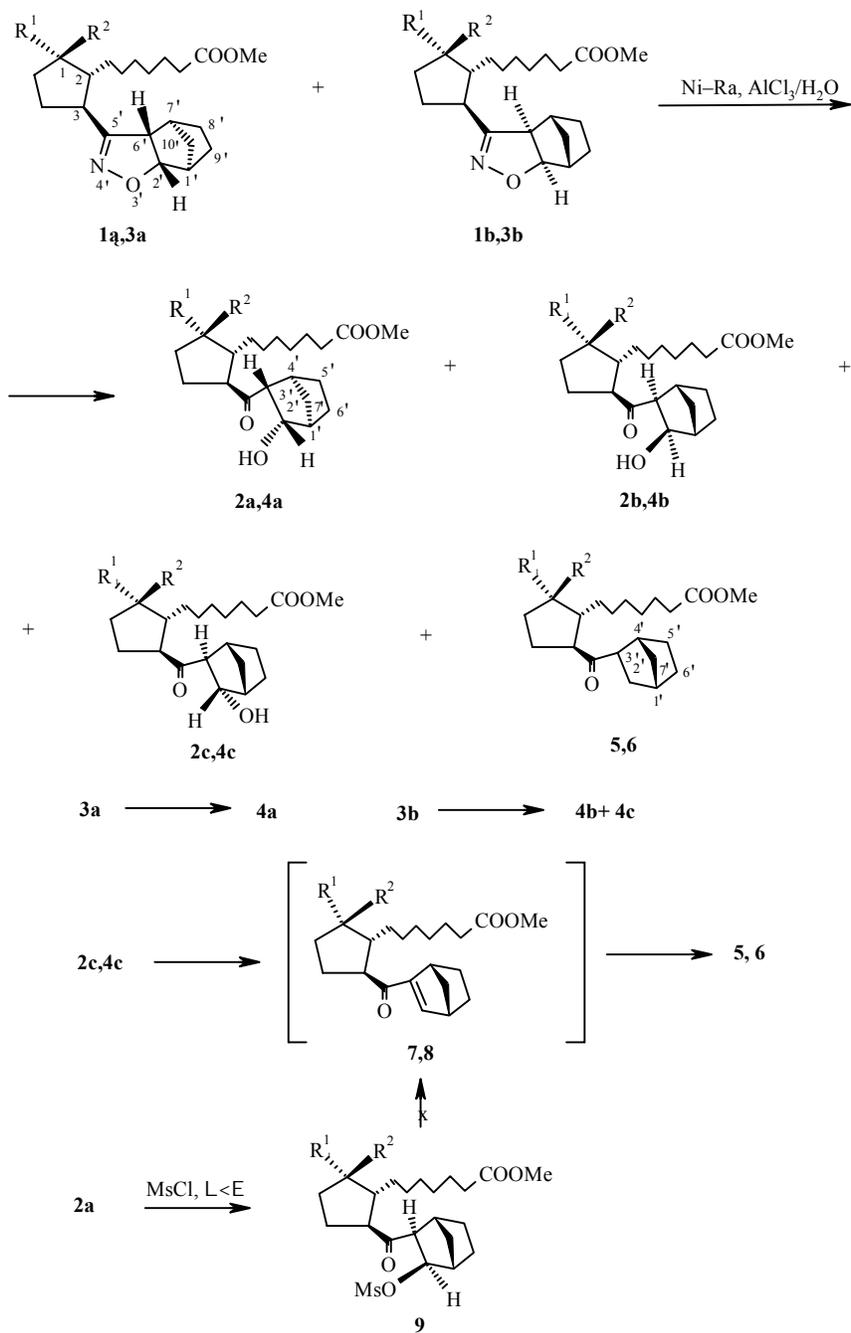
Ключевые слова: бициклогептан, производные изоксазолина, восстановительное расщепление изоксазолинового цикла.

Восстановительное расщепление 2-изоксазолинов так же, как и их образование путем реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, является стереоспецифичным процессом, что делает изоксазолную технологию генерирования бифункциональных фрагментов соединений привлекательной в синтезе полихиральных молекул [1, 2].

Ранее нами отмечалось образование продукта нестереоспецифического гидрогенолиза гетероцикла изоксазолинобицикло[2.2.1]гептанов, когда из смеси двух изомерных изоксазолинов **1a, b** с *экзо*-сочленением карбо- и гетероцикла были получены три изомерных кетона **2a–c** [3].

В настоящей работе эта реакция изучена более подробно, в том числе и на новых примерах. Показано, что при восстановлении водородом *in situ* в присутствии Ni–Ra/AlCl₃–H₂O–MeOH по известной методике [4] смеси соединений **1a** и **1b** кроме описанных ранее продуктов **2a–c** [3] образуется также кетоэфир **5**. Аналогично из смеси 2',6'-диэкзоизоксазолинобицикло[2,2,1]гептанов **3a** и **3b** получены смесь изомерных кетонов **4a–c** и кетоэфир **6**.

Восстановительное расщепление изоксазолина **3a** происходит стереоспецифично с сохранением стереохимии, вследствие чего из него образуется только кетон **4a**. В реакции с изоксазолином **3b** получена смесь (3:1) изомерных кетонов **4b, c** и кетон **6**. Соединения **5**, **6**, по-видимому, являются продуктами дегидратации *эндо*-кетонов **2b**, **4b**, соответственно, и последующего восстановления образующихся при этом енонов **7**, **8**. Следует отметить, что попытки провести дегидратацию кетона **2a** до соответствующего енона **7** через мезиловый эфир **9** не дали положительного результата. Трудности дегидратации таких *цис*-кетонов отмечались ранее [6]. Состав и строение синтезированных соединений подтверждаются результатами элементного анализа и спектроскопии ЯМР.



1, 2, 5, 7, 9 $R^1, R^2 = O$; 3, 4, 6, 8 $R^1 = OH, R^2 = H$

Доказательство относительной конфигурации *эндо*-протонов в положениях 2' и 3' и *экзо*-конфигурации гидроксигруппы в изомерах **4a,b** следует из спектра ЯМР 1H . Поскольку у *эндо*-ориентированных бициклопептановых протонов число взаимодействий ограничено, то в спектре протоны 2'-H, 3'-H проявляются в виде дублетов с вицинальной

КССВ $J_{2,3'} = 6.8\text{--}7.0$ Гц и в ряде случаев имеется дальняя КССВ $J \approx 1$ Гц с мостиковым протоном 7'-Н, фиксируемая по уширению сигналов указанных протонов, что соответствует данным литературы для аналогичных по структуре соединений [5, 6].

В спектре ЯМР ^1H соединения **4c** сигнал протона 2'-Н наблюдается в виде уширенного триплета при 4.06 м. д. с КССВ $J_{2,3'} = J_{2,1'} = 6.8$ Гц, а сигналы протонов 3'-Н (3.15 м. д., д) и 1'-Н (2.74 м. д., д) дезэкранированы в сравнении с сигналами аналогичных протонов в изомерах **4a** и **4b** на 0.2–0.4 м. д., что указывает на изменение относительной конфигурации протона 2'-Н и группы ОН. Таким образом, группа ОН в изомере **4c** имеет *эндо*-конфигурацию. Кетол **4c** с *эндо-экзо*-конфигурацией протонов 3'- и 2'-Н может быть либо продуктом нестереоспецифического расщепления изоксазолинового цикла в соединении **3**, либо *экзо-эндо*-изомеризации гидроксикетона **4**. Эпимеризация у атома $\text{C}_{(2)}$ бициклопептанового фрагмента в условиях реакции, по нашему мнению, является наиболее вероятным источником происхождения *эндо*-кетола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты для пленок веществ на спектрофотометре UR-20, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц), растворитель CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-311 при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 40/100 μ (Чехия), для ТСХ использовали пластинки Silufol UV-254 (Serva) и Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) в системе хлороформ–метанол, 85:15, проявление анисовым альдегидом. Препаративную ТСХ проводили на стеклянных пластинах с Kieselgel L5/40 μ , элюент 5% метанола в хлороформе.

Исходные соединения **1a,b**, **3a,b** были получены по методу, описанному в работе [3].

Восстановительное расщепление изоксазолинов (общая методика). К раствору 0.5 ммоль производного изоксазолина **1**, **3** в 10 мл метанола последовательно прибавляют 0.60 г никеля Ренея, 0.10 г AlCl_3 , 2 мл воды и перемешивают 12–24 ч до исчезновения исходного соединения (контроль ТСХ). Реакционную смесь фильтруют через слой силикагеля, фильтрат упаривают, остаток разбавляют водой, экстрагируют эфиром, экстракт сушат Na_2SO_4 . Остаток после упаривания экстракта хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью метанол–хлороформ.

Из смеси соединений **1a** и **1b** (1:1) с общим выходом 60% получают смесь продуктов **2a–c** и **5** (2:2:1:1); из смеси соединений **3a** и **3b** (1:1) – смесь продуктов **4a–c** и **6** (2:2:1:1) с общим выходом 60%. Из производного изоксазолина **3a** с выходом 60% получают кетол **4a**, из производного **3b** – смесь кетолов **4b** и **4c** (2:1) с выходом 40–45% и кетон **6** с выходом 10–15%. Соединения **2a–c** описаны в работе [3]. Характеристики впервые синтезированных соединений приведены ниже.

2-(6-Карбометоксигексил)-3-(2'-экзо-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-3'-экзо-карбонил)циклопентан-1 α -ол (4a). "эритро"-Изомер. Выход 20%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1450, 1600, 1720, 1738, 3380–3500. $[\text{M}]^{\text{D}} = 366$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (1H, д, д, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.0$, 7'-H); 1.26–2.45 (20H, м, 10CH_2); 2.32 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2COOMe); 2.40 (1H, уш. с, 4'-H); 2.54 (1H, уш. с, 1'-H); 2.74 (1H, д, $J = 6.5$, 3'-H); 2.92 (1H, уш. к, $J = 10.5$, 3-H); 3.64 (3H, с, OCH_3); 4.06 (1H, д, $J = 6.5$, 2'-H); 4.28 (1H, т, $J = 3.0$, 1 β -H). Найдено, %: С 68.88; Н 9.35. $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 68.82; Н 9.35.

2-(6-Карбометоксигексил)-3-(2'-экзо-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-3'-экзо-карбонил)циклопентан-1 α -ол (4b). "трео"-Изомер. Выход 20%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1450, 1600, 1720, 1738, 3380–3500. $[\text{M}]^{\text{D}} = 366$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.10 и 1.92 (2H, д, д, д, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.0$, 7'-H); 1.26–2.20 (20H, м, 10CH_2); 2.33 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2COOMe); 2.38 (1H, уш. с, 4'-H); 2.50 (1H, уш. с, 1'-H); 2.74 (1H, д, $J = 7.0$, 3'-H); 2.94 (1H, т, д, $J_1 = J_2 = 10.5$, $J_3 = 7.0$, 3-H); 3.64 (3H, с, OCH_3); 4.02 (1H, д, $J = 7.0$, 2'-H); 4.28 (1H, т, $J = 4.0$, 1 β -H). Найдено, %: С 68.98; Н 9.38. $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 68.82; Н 9.35.

2-(6-Карбометоксигексил)-3-(2'-эндо-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-3'-экзо-карбонил)циклопентан-1 α -ол (4с). "трео"-Изомер. Выход 10%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1450, 1600, 1720, 1738, 3400–3500. $[\text{M}]^+ = 366$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.18 (1H, д, $J = 10.0$, 7'-H); 1.10–2.25 (20H, м, 10CH₂); 2.32 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2COOMe); 2.40 (1H, уш. с, 4'-H); 2.74 (1H, д, $J = 6.8$, 1'-H); 2.84 (1H, т. д., $J_1 = J_2 = 10.5$, $J_3 = 5.0$, 3-H); 3.15 (1H, д, $J = 6.8$, 3'-H); 3.68 (3H, с, OCH₃); 4.06 (1H, т, $J = 6.8$, 2'-H); 4.30 (1H, т, $J = 4.0$, 1 β -H). Найдено, %: C 68.89; H 9.32. C₂₁H₃₄O₅. Вычислено, %: C 68.82; H 9.35.

2-(6-Карбометоксигексил)-3-(бицикло[2.2.1]гептан-3'-карбонил)циклопентан-1-он (5). Выход 10–15%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720, 1740, 3450. $[\text{M}]^+ = 348$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.85 (2H, д. д., $J_1 = 20.0$, $J_2 = 10.5$, 7'-H); 1.20–2.00 (18H, м, 9CH₂); 2.32 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2COOMe); 2.40–2.60 (4H, м, 1'-, 3'-, 4'-H, 2-H); 2.94 (1H, д. д. д., $J_1 = J_2 = 10.5$, $J_3 = 6.0$, 3-H); 3.66 (3H, с, OCH₃); 3.52 (2H, д, $J = 6.5$, 2'-H). Найдено, %: C 72.38; H 9.26. C₂₁H₃₂O₄. Вычислено, %: C 72.42; H 9.32.

2-(6-Карбометоксигексил)-3-(бицикло[2.2.1]гептан-3'-карбонил)циклопентан-1 α -ол (6). Выход 10–15%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600, 1710, 1740, 3480. $[\text{M}]^+ = 350$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.80 (2H, д. д., $J_1 = 11.0$, $J_2 = 9.5$, 7'-H); 1.18–2.00 (18H, м, 9CH₂); 2.18 (2H, м, 3'-H, 2-H); 2.32 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2COOMe); 2.48 (1H, д, $J = 2.0$, 4'-H); 2.52 (1H, д, $J = 3.0$, 1'-H); 2.82 (1H, т. д., $J_1 = J_2 = 10.5$, $J_3 = 7.0$, 3-H); 3.54 (2H, д, $J = 6.5$, 2'-H); 3.64 (3H, с, OCH₃); 4.28 (1H, т, $J = 4.0$, 1 β -H). Найдено, %: C 72.04; H 9.80. C₂₁H₃₄O₄. Вычислено, %: C 71.93; H 9.76.

Дегидратация кетола **2a** через мезиловый эфир (**9**). К раствору 0.014 ммоль кетола **2a** в 0.5 мл пиридина при температуре 0 °С добавляют 0.024 ммоль мезилхлорида. Перемешивают 1 ч при той же температуре. В реакционную смесь добавляют эфир, промывают водой, сушат MgSO₄. Остаток после упаривания экстракта без хроматографии растворяют в 5 мл хлористого метилена и к раствору добавляют 0.07 ммоль 1,8-диазо-бицикло[5.4.0]ундец-7-ена. Реакционную смесь перемешивают 10 ч при комнатной температуре, промывают насыщенным раствором хлористого натрия, водой, сушат MgSO₄. После хроматографии на колонке с силикагелем выделяют смесь соединений, среди которых основным является исходное соединение **2a**.

Авторы признательны канд. хим. наук. Н. Ф. Бондарь за полезную дискуссию и замечания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Р. Kozikowski, *Accounts Chem. Res.*, **17**, 410 (1984).
2. Ф. А. Лахвич, Е. В. Королева, А. А. Ахрем, *ХТС*, 435 (1989).
3. Е. В. Королева, Я. М. Каток, Н. Ф. Бондарь, Р. В. Скупская, Ф. А. Лахвич, *ЖОРХ*, 387 (1996).
4. А. Р. Kozikowski, М. Adamczyk, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3123 (1982).
5. J. S. Elder, J. Mann, E. V. Walsh, *Tetrahedron*, **41**, 3117 (1985).
6. Н. Ф. Бондарь, Р. В. Скупская, В. К. Левченко, Ф. А. Лахвич, *Весті АН БССР. Сер. хім. навук*, № 3, 48 (1991).

*Институт биоорганической химии
НАН Беларуси, Минск 220141
e-mail: evk@ns.iboch.ac.by*

*Поступило в редакцию 20.10.2000
После доработки 25.09.2001*