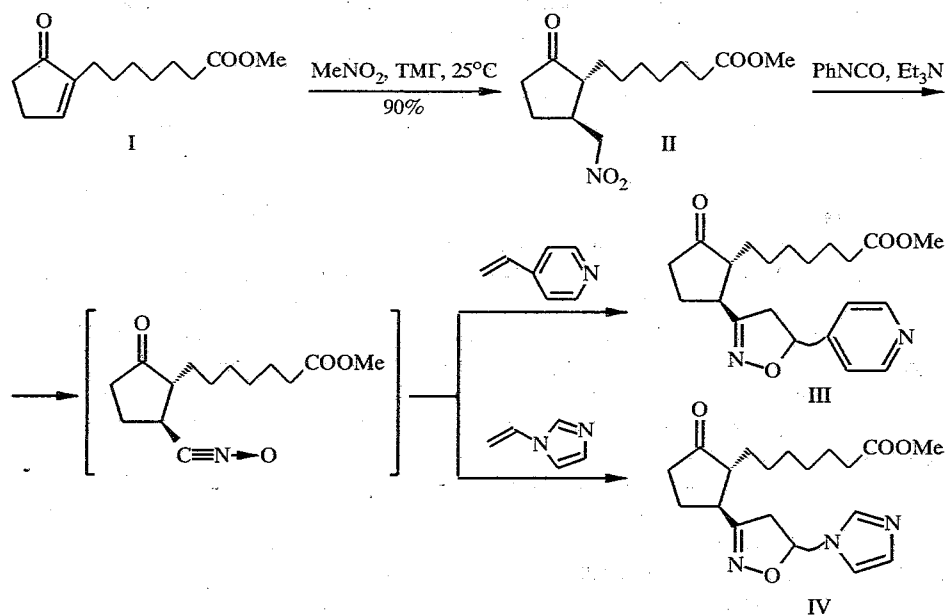


Е. В. Королева, Ф. А. Лахвич

СИНТЕЗ 13,15-ИЗОКСАЗОЛИНО-15-ГЕТЕРОАРИЛПРОСТАНОИДОВ

Изоксазольным методом осуществлен синтез новых интермедиатов для 15-гетероарилпростанаидов.

Среди простанаидов, модифицированных гетероатомами в различных положениях простанового скелета, найдено немало соединений с более специфичным и пролонгированным по сравнению с природными соединениями действием [1, 2], что отвечает одной из главных задач по синтезу аналогов простагландинов. В настоящей работе описывается синтез новых гетеропростаидов с ω -цепью, модифицированной несколькими гетероатомами, входящими в состав двух различных гетероциклов, с использованием нитрилоксидного (изоксазольного) подхода для формирования структуры боковых цепей простанаидов [3, 4]. С этой целью из продукта сопряженного присоединения нитрометана к 2-метоксикарбонилциклопент-2-ен-1-ону (I) — эфира II — под действием фенилизоцианата получали соответствующий нитрилоксид, который *in situ* взаимодействовал с 4-винилпиридином или 1-винилимидазолом, образуя аддукты III и IV соответственно. Последние представляют собой новую группу модифицированных простанаидов.



Строение аддуктов III и IV установлено на основании спектральных данных. Так, в ИК спектрах продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения отсутствуют полосы валентных колебаний нитрогруппы и наблюдается характеристическая полоса поглощения валентных колебаний связи C=N в области 1595...1615 см^{-1} . В масс-спектрах наблюдаются пики, соответствующие

щие молекулярным ионам аддуктов. В спектрах ПМР имеются характеристические мультиплетные сигналы протонов 4-Н и 5-Н изоксазолинового цикла, а также сигналы протонов пиридинового цикла в области 7,2...8,0 м. д. для соединения III либо имидазольного цикла в области 7,0...8,5 м. д. для соединения IV наряду с сигналами циклических протонов карбоцикла, алкильных протонов α -цепи и сложноэфирной группы. Мультиплетность сигналов протонов в положениях 4 и 5 изоксазолинового цикла свидетельствует об образовании двух изомерных циклоаддуктов. Такие пары продуктов, неразличимых по хроматографической подвижности, на основании параметров их спектров ПМР следует отнести к стереоизомерам по C(5) изоксазолина, образующимся в результате нестереоселективного присоединения нитрилоксида. Если бы эти аддукты являлись региоизомерами, то их спектры ПМР существенно различались бы между собой. Относительно низкий выход продукта IV, очевидно, связан с влиянием гетероатома имидазольного цикла на распределение электронной плотности в 1-винилимидазоле. Однако образование региоизомерного аддукта, которое следовало бы ожидать при электронном контроле реакции, в данном случае не наблюдалось.

Полученные таким образом простаиноиды, имеющие в ω -цепи гетероциклические фрагменты, в свою очередь, представляют собой удобные интермедиаты для 15-гетарилзамещенных аналогов простагландинов, переход к которым осуществляется путем селективного расщепления изоксазолинового цикла после предварительных модификаций по схемам, описанным нами для аналогичных полупродуктов [5].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты в пленке на спектрофотометре UR-20, спектры ПМР — на спектрометре Bruker WP-200 (200 МГц) в CDCl₃, 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 (ЧССР), для ТСХ использовали пластинки Silufol UV-254 (Serva) и Kieselgel 60 F254 (Merk) в системе хлороформ—метанол, 85 : 15, проявление анисовым альдегидом. Препаративную ТСХ проводили на стеклянных пластинках с Kieselgel L 5/40 μ , элюент 5% метанола в хлороформе.

2 α -(6-Метоксикарбонилгексил)-3 β -{3-[5-(4-пиридил)-4,5-дигидроизоксазол]}циклопентан-1-он (III, C₂₁H₂₈N₂O₄) и 2 α -(6-метоксикарбонилгексил)-3 β -{3-[5-(1-имидазол)-4,5-дигидроизоксазол]}циклопентан-1-он (IV, C₁₉H₂₇N₃O₄). К 1 ммоль 3-нитрометил-2-метоксикарбонилгексилциклопентан-1-она II и 5...7 ммоль винилгетарена, растворенным в 15 мл сухого бензола, в атмосфере аргона последовательно прибавляют 3 ммоль фенилизонаната и 0,1 мл триэтиламина. Смесь осторожно нагревают при перемешивании до 30...35 °С (до помутнения), затем выдерживают 4 ч при той же температуре и 36 ч при комнатной температуре. Далее осадок отфильтровывают, фильтрат наносят на колонку с окисью алюминия и отмывают от дифенилмочевины смесью эфира и гексана. Продукт смывают с колонки 20% раствором метанола в эфире, при необходимости дополнительно очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиентное элюирование системой эфир—метанол, или препаративной ТСХ. Соединение III получено из нитрометилциклопентанона II и 4-винилпиридина в виде смеси (1 : 1) стереоизомеров. ИК спектр: 1740, 1605, 1565, 1440, 1412, 820 см⁻¹. Спектр ПМР: 1,25...2,60 (17Н, м, СН₂, СН цепи и карбоцикла); 2,92 (1Н, кв, J = 18,0 и 7,0 Гц, 4-Н_{изоксазол}); 2,98 (1Н, м, 3-Н_{карбоцикл}); 3,50 (1Н, кв, J = 18,0 и 10,0 Гц, 4-Н_{изоксазол}); 3,68 (3Н, с, ОМе); 5,65 (1Н, м, 5-Н_{изоксазол}); 7,23 и 8,60 м. д. (4Н, м, N_{пиридин}). М⁺ 372. Выход 85%.

Соединение IV получено из нитрометилциклопентанона II и 1-винилимидазола с выходом 55% в виде смеси (1 : 1) стереоизомеров. ИК спектр: 1740, 1605, 1550, 1500, 1440, 760 см⁻¹. Спектр ПМР: 1,25...2,55 (17Н, м, СН₂, СН цепи и карбоцикла); 3,05 (1Н, кв. кв, J_{2,3} = 11,0 Гц, 3-Н_{карбоцикл}); 3,15 и 3,24 (1Н, д. т, J_{гем} = 18, J_{4,5} = 3,5 Гц, 4-Н_{изоксазол}); 3,54 (1Н, кв. кв, J = 18,0 и 9,0 Гц, 4-Н_{изоке}); 3,66 (3Н, с, ОМе); 6,44 (1Н, д. д, J = 9,0 и 3,5 Гц, 5-Н_{изоксазол}); 6,90, 7,12, 7,68 м. д. (3Н, с. с. с, N_{имидазол}). М⁺ 361.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лахвич Ф. А., Пашковский Ф. С., Королева Е. В. // Усп. химии. — 1992. — Т. 61. — С. 457.
2. Кузьмицкий Б. Б., Голубева М. Б., Дадьков И. Г. и др. // Изв. АН БССР. Сер. хим. — 1987. — № 6. — С. 72.
3. Лахвич Ф. А., Королева Е. В., Ахрем А. А. // ХГС. — 1989. — № 4. — С. 435.
4. Kozikowski A. P. // Accounts Chem. Res. — 1984. — Vol. 17. — P. 410.
5. Лахвич Ф. А., Королева Е. В., Янкова Т. В., Антоневич И. П. // ЖОрХ. — 1990. — Т. 26. — С. 1683.

*Институт биоорганической химии
АН Беларуси, Минск 220045*

Поступило в редакцию 16.03.94