

УДК 547.514.472

И. П. Антонец, кандидат химических наук, доцент (БГТУ); **Я. М. Каток**, кандидат химических наук, доцент (БГТУ); **С. В. Нестерова**, ассистент (БГТУ)

СИНТЕЗ (2-ФТОРФЕНИЛ)- И (4-ФТОРФЕНИЛ)- (2-НИТРОМЕТИЛЦИКЛОПЕНТИЛ)МЕТАНОНОВ КАК ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОСТАНОИДОВ

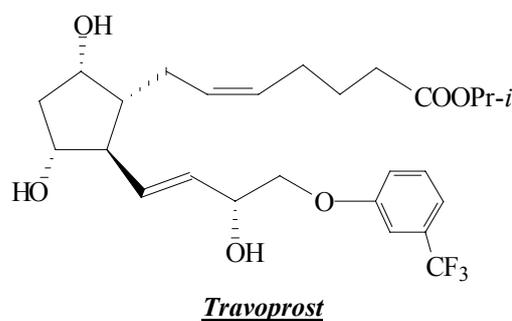
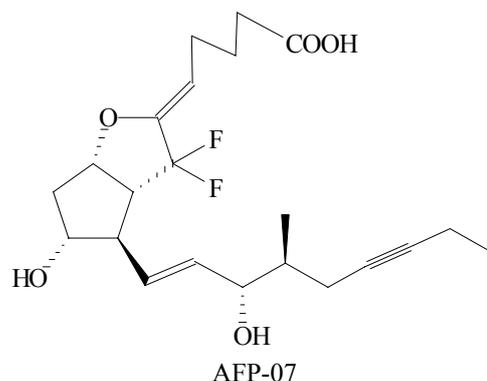
Осуществлен синтез новых фторсодержащих первичных нитросоединений – (2-фторфенил)- и (4-фторфенил)-(2-нитрометилциклопентил)метанонов посредством 1,4-присоединения нитрометана к 1-ацилциклопентенам, полученным в результате восстановительного расщепления соответствующих циклопент-5-ен[*d*]изоксазолинов. Синтезированные нитросоединения являются предшественниками новых фторсодержащих простагоидов, синтез которых возможен путем формирования второй боковой простагоидной цепи нитрилоксидным методом.

The synthesis of new fluorinated primary nitrocompounds – (2-fluorophenyl)- and (4-fluorophenyl)-(2-nitromethylcyclopentyl)methanones has been realized by the nitromethane 1,4-addition to 1-acylcyclopentenes, available by the reductive cleavage of corresponding cyclopent-5-en[*d*]isoxazolines. The obtained nitrocompounds are the precursors of new fluorinated prostaglandin analogues, which could be synthesized via the formation of second prostanooids side chain by nitrile oxides method.

Введение. Среди наиболее важных продуктов окисления жирных кислот, образующихся *in vivo*, наряду с ацетогенинами, тромбоксанами и др. выделяют простагоиды [1]. Участие данных соединений в регуляции разнообразных физиологических процессов, высокая биологическая активность обуславливает интерес к их синтетическим аналогам, обладающим более направленным и пролонгированным действием. При этом среди многочисленных фармакологических препаратов, продаваемых во всем мире, более 150 лекарств являются фторсодержащими соединениями [2–4]. Таким образом, особое значение приобретает синтез фторсодержащих аналогов, поскольку введение атома фтора, близкого по размеру к водороду, с одной стороны, не приводит к существенному изменению пространственного строения молекул [5].

С другой стороны, замена атомов водорода на обладающий высокой электроотрицательностью фтор может играть замечательную роль в медицинской химии [2], в частности, вызывать повышение биологической активности, а также стабильности синтезированных соединений [3]. В этой связи синтез фторсодержащих аналогов простагландинов (ПГ) вызывает особый интерес. Так, 18,19-дидегидро-7,7-дифтор-16-метил PGI₂ (AFP-07) проявляет хорошую метаболическую стабильность, сохраняя активность как ингибитор агрегации тромбоцитов [2]. *Travoprost* является агонистом PGF рецептора и применяется при лечении глаукомы [2].

Цель настоящей работы – реализация первой стадии в схеме формирования второй боковой цепи простагоидов во фторсодержащих еноновых синтонах нитрилоксидным методом.



Основная часть. Для решения поставленной задачи было проведено изучение первой стадии в данной схеме, а именно присоединения нитрометана к енонам **2a** и **2б**. Последние были нами ранее получены посредством восстановительного расщепления соответствующих циклопент-5-ен[*d*]изоксазолинов **1a** и **1б** (схема 1) [6].

Реакцию Михаэля проводили при перемешивании и комнатной температуре в сухом нитрометане в присутствии тетраметилгуанидина до исчезновения исходного енона. Контроль за ходом реакции вели с помощью аналитической ТСХ (схема 2).

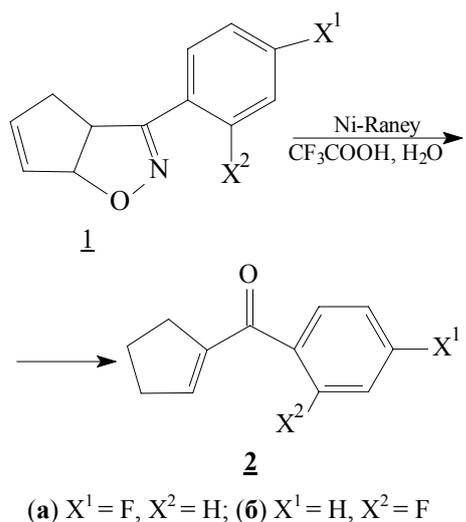


Схема 1

Тетраметилгуанидин выполняет роль основания, под действием которого происходит активация реагента – нитрометана. Выделение продуктов достигалось с помощью препаративной ТСХ.

В результате реакции были получены соответствующие нитрометильные производные **3а** ($X^1 = F, X^2 = H$) и **3б** ($X^1 = H, X^2 = F$). Так, из енона **2а** было получено с выходом 75,0% соответствующее нитрометильное производное **3а**. Из синтона **2б** аналогично было получено нитросоединение **3б** с выходом 47,4%. При этом образование 1,2-аддуктов, а также *цис*-изомеров не было зафиксировано, что свидетельствует о высокой хемо- и стереоселективности данной реакции.

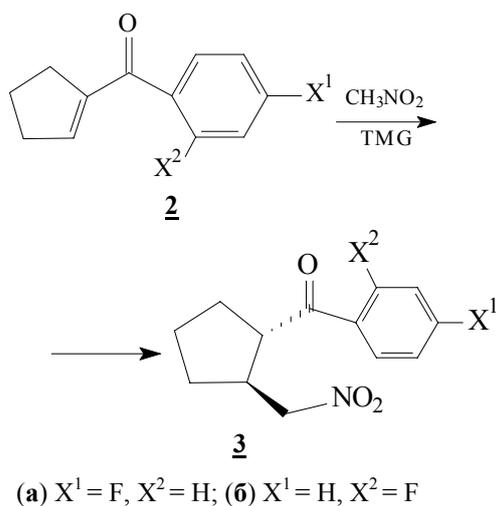


Схема 2

Структура полученных соединений доказана с помощью современных физико-химических методов анализа органических соединений: ПМР и ^{13}C ЯМР спектроскопии.

Так, в ^1H ЯМР спектре нитросоединения **3а** (рис. 1) по сравнению с исходным ено-

ном **2а** (рис. 2) исчезает сигнал винильного протона в области 6,5 м. д., а соответствующий Н-12 сигнал (при обсуждении спектральных характеристик используется ПГ нумерация атомов) сдвигается в более сильное поле (2,99 м. д.).

Появляются сигналы химически неэквивалентных протонов нитрометильной группы в области 4,4 м. д., а также сигнал Н-8 (2,73 м. д.). При этом также наблюдаются сигналы ароматических протонов и протонов циклопентанового кольца.

Аналогичные сигналы наблюдаются в ПМР спектре продукта **3б**.

Структура продукта 1,4-присоединения нитрометана к ациклическим енонам также подтверждается экспериментами по двойному резонансу. Ранее нами была доказана *транс*-стереохимия присоединения по Михаэлю нитрометана к аналогичным еноновым синтонам [7]. Так, подавление мультиплета, соответствующего протонам CH_2NO_2 -группы, привело к упрощению мультиплета, отвечающего протону Н-12. Это позволило определить константу спин-спиновой взаимодействия (КССВ) Н-12 и Н-8, которая соответствует относительному *транс*-расположению заместителей в циклопентановом фрагменте. Таким образом, реакция протекала с высокой стереоселективностью, т. к. среди продуктов не наблюдалось изомера с относительным *цис*-расположением ацильного и нитрометильного заместителей.

В ^{13}C ЯМР спектрах синтезированных соединений выполнено отнесение всех сигналов соответствующим С-атомам предложенной структуры. Так, в ^{13}C ЯМР спектре нитросоединения **3а** (рис. 3) по сравнению со спектром исходного енона (рис. 4) наблюдается появление сигнала атома углерода нитрометильной группы при 78,67 м. д., а сигналы С-8 и С-12 смещаются в более сильное поле и проявляются при 49,64 (С-8); и 31,67 (С-12) м. д. В спектре также имеются сигналы остальных С-атомов циклопентанового кольца наряду с характерными сигналами карбонильной группы (198,90 м. д.) и *n*-фторзамещенного бензольного цикла, при этом для последних наблюдаются соответствующие КССВ за счет спин-спиновой взаимодействия с ядрами фтора.

Экспериментальная часть. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР растворов веществ в CDCl_3 с ГМДС в качестве внутреннего стандарта получены на спектрометре Bruker AVANCE (400 МГц). Контроль за ходом реакции осуществлялся методом аналитической ТСХ на пластинах с силикагелем Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), элюент: эфир-петролейный эфир, проявитель – пары йода или 4%-ный раствор KMnO_4 . Очистку растворителей проводили по стандартным методикам [8].

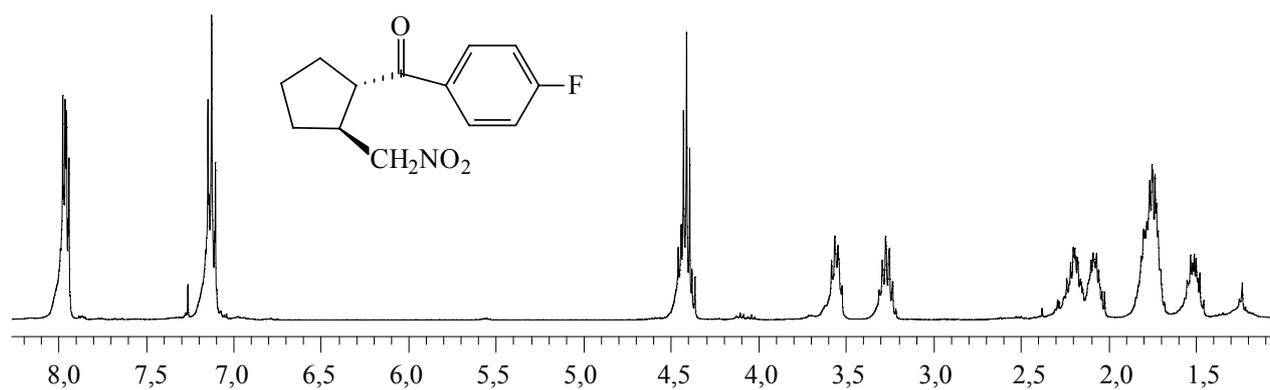


Рис. 1. ПМР спектр (2-нитрометилциклопентил)-(4-фторфенил)метанона

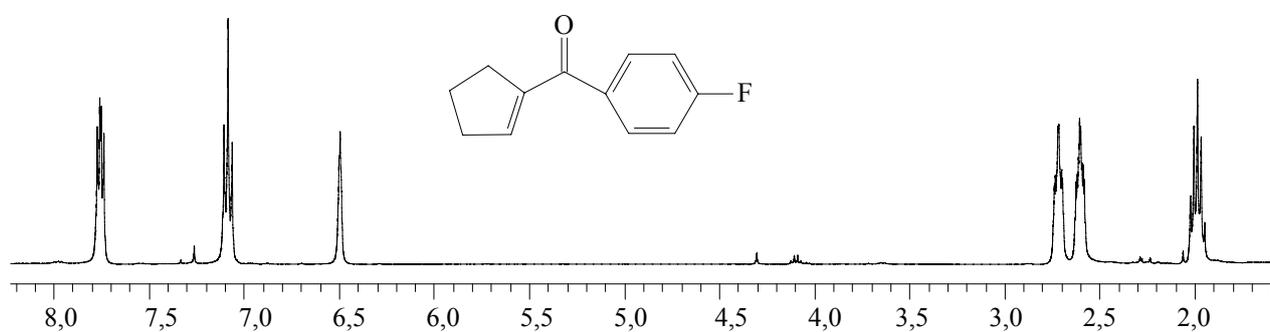
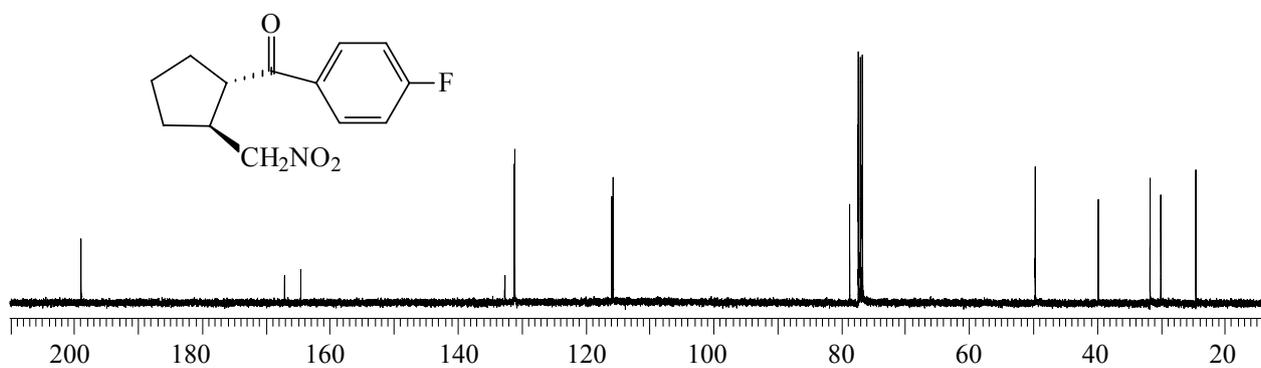
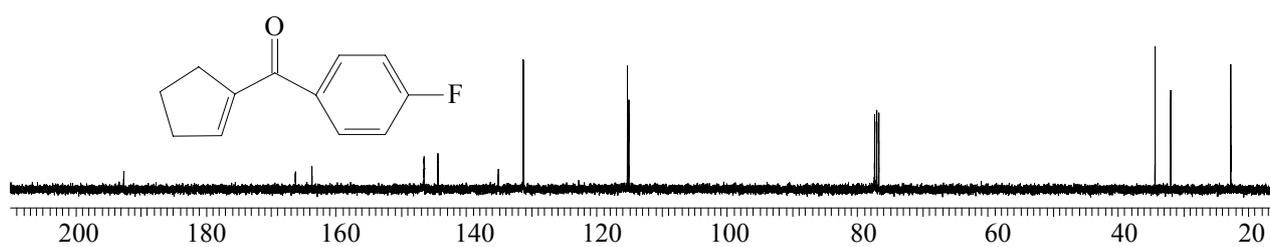
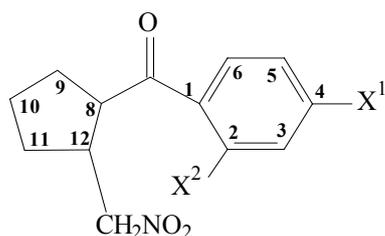


Рис. 2. ПМР спектр (циклопент-1-енил)-(4-фторфенил)метанона

Рис. 3. ¹³С ЯМР спектр (2-нитрометилциклопентил)-(4-фторфенил)метанонаРис. 4. ¹³С ЯМР спектр (циклопент-1-енил)-(4-фторфенил)метанона

При обсуждении спектральных данных использовали следующую нумерацию атомов:



1,4-Присоединение нитрометана по Михаэлю к (4-фторфенил)- и (2-фторфенил)-(циклопент-1-енил)метанону. К раствору 0,46 ммоль енона в сухом нитрометане (5 мл) при перемешивании прибавили 5 капель тетраметилгуанидина, после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения исходного енона. Контроль вели с помощью аналитической ТСХ. Реакционную смесь профильтровали через слой силикагеля, адсорбент промыли небольшим количеством бензола, после чего растворитель отогнали на ротационном испарителе. Продукт выделяли из полученного остатка посредством препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: эфир – гексан).

(2-Нитрометилциклопентил)-(4-фторфенил)-метанон получен с выходом 75,0% в виде масла.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 7,96 дд (2H; $\text{H}_{\text{ар-2}} + \text{H}_{\text{ар-6}}$; $J = 9,0$); 7,12 дд (2H; $\text{H}_{\text{ар-3}} + \text{H}_{\text{ар-5}}$; $J_1 = 8,7$; $J_2 = 8,4$); 4,42 м (2H; CH_2NO_2 ; $J_1 = 12,5$; $J_2 = 7,4$; $J_3 = 6,9$); 3,56 м (1H; H-8; $J_1 = 7,4$; $J_2 = 7,2$); 3,27 м (1H; H-12; $J_1 = 9,0$; $J_2 = 7,4$; $J_3 = 7,2$); 2,19 м (1H; $\text{H}^{\text{A-9}}$; $J_1 = 12,5$; $J_2 = 8,2$; $J_3 = 7,4$); 2,09 м (1H; $\text{H}^{\text{A-11}}$; $J_1 = 12,3$; $J_2 = 7,4$); 1,75 м (3H; $\text{H}^{\text{B-9}} + 2\text{H-10}$; $J_1 = 12,5$; $J_2 = 12,3$; $J_3 = 7,2$); 1,52 м (1H; $\text{H}^{\text{B-11}}$; $J_1 = 12,5$; $J_2 = 8,2$).

Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 198,90 (C=O); 165,79 ($J = 255$; C-F); 132,60 ($J = 3$; $\text{C}_{\text{ар-1}}$); 131,07 ($J = 10$ $\text{C}_{\text{ар-2}} + \text{C}_{\text{ар-6}}$); 115,90; 115,79 ($J = 22$; $\text{C}_{\text{ар-3}} + \text{C}_{\text{ар-5}}$); 78,67 (CH_2NO_2); 49,64 (C-8); 39,78 (C-11); 31,67 (C-12); 30,01 (C-9); 24,52 (C-10).

(2-Нитрометилциклопентил)-(2-фторфенил)метанон получен с выходом 47,4% в виде масла.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 7,81 м тд (1H; $\text{H}_{\text{ар-6}}$; $J_1 = 7,7$; $J_2 = 1,8$); 7,52 м (1H; $\text{H}_{\text{ар-4}}$; $J_1 = 7,2$; $J_2 = 1,8$); 7,23 тд (1H; $\text{H}_{\text{ар-5}}$; $J_1 = 7,7$; $J_2 = 1,0$); 7,11 дд (1H; $\text{H}_{\text{ар-3}}$; $J_1 = 8,4$; $J_2 = 1,0$); 4,48 дд (1H; $\text{CH}^{\text{A}}\text{NO}_2$; $J_1 = 12,0$; $J_2 = 6,7$); 4,39 дд (1H; $\text{CH}^{\text{B}}\text{NO}_2$); $J_1 = 12,0$; $J_2 = 7,7$); 3,49 м (1H; H-8; $J_1 = 7,9$; $J_2 = 6,7$); 3,26 м (1H; H-12; $J_1 = 7,9$; $J_2 = 7,4$); 2,18 м (1H; $\text{H}^{\text{A-9}}$; $J_1 = 12,0$; $J_2 = 8,4$);

2,6 м (1H; $\text{H}^{\text{A-11}}$; $J_1 = 12,3$; $J_2 = 7,7$); 1,76 м (3H; $\text{H}^{\text{B-9}} + \text{CH}_2\text{-10}$; $J_1 = 13,5$; $J_2 = 5,6$); 1,49 м (1H; $\text{H}^{\text{B-11}}$; $J_1 = 12,8$; $J_2 = 8,2$).

Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 199,25 ($J = 9$; C=O); 161,39 ($J = 253$; C-F); 134,60 ($J = 9$; $\text{C}_{\text{ар-4}}$); 130,87 ($J = 2$; $\text{C}_{\text{ар-6}}$); 125,36 ($J = 12$; $\text{C}_{\text{ар-1}}$); 124,59 ($J = 4$; $\text{C}_{\text{ар-4}}$); 116,63 ($J = 23$; $\text{C}_{\text{ар-3}}$); 78,91 (CH_2NO_2); 54,23 ($J = 7$; C-8); 39,77 (C-12); 30,43 (C-11); 30,17 (C-9); 24,24 (C-10).

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований:

- реализован синтез фторсодержащих первичных нитросоединений как предшественников нитрилоксидов в схеме формирования второй боковой цепи ПГ с использованием нитрилоксидного метода;

- реакция Михаэля протекала хемо- и стереоселективно;

- продемонстрированы новые возможности применения нитрилоксидной технологии в синтезе аналогов сложных природных соединений.

Литература

1. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений. Казань. 2001. 376 с.
2. Be'gue' J.-P., Bonnet-Delpon D. Recent advances (1995–2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products // Journal of Fluorine Chemistry. 2006. Vol. 127. P. 992–1012.
3. Isanbor C., O'Hagan D. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents // Journal of Fluorine Chemistry. 2006. Vol. 127. P. 303–319.
4. Shah P., Westwell A. D. The role of fluorine in medicinal chemistry // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2007. Vol. 22. No. 5. P. 527–540.
5. Kirsch K. Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Application. Wiley-VCH: Weinheim, 2004. 310 p.
6. Антонец И. П., Каток Я. М., Нестерова С. В. Синтез и восстановительное расщепление 3-(2-фторфенил)- и 3-(4-фторфенил)-циклопент-5-ен[*d*]изоксазолинов никелем Ренея в трифторуксусной кислоте // Труды БГТУ. № 4: Химия, технология орган. в-в и биотехнология. 2013. С. 91–95.
7. Формирование протаноидной боковой цепи в 1-ацилциклопентенах изоксазольным методом / И. П. Антонец [и др.] // Докл. НАН Беларуси. 2013. Т. 57. № 3. С. 70–75.
8. Armarego W. L. F., Chai C., Chai C. L. L. Purification of laboratory chemicals. 5-th Ed. Elsevier, 2003. 609 p.

Поступила 26.02.2014