

## СИНТЕЗ 11-МЕТИЛ-13,15-ИЗОКСАЗОЛОПРОСТАНОИДОВ\*

© Ф. А. Лахвич,<sup>@</sup> В. А. Козинец, Я. М. КатокИнститут биоорганической химии Академии наук Беларуси  
220141, Минск, ул. Жодинская, д. 5/2

Поступило 20 I 1997

В результате последовательности реакций, включающей сопряженное 1,4-присоединение нитрометана к 4-метил-2-( $\omega$ -метоксикарбонилалкил)-2-циклопентен-1-онам, генерирование из полученных нитрометилциклопентановых производных соответствующих нитрилоксидов и взаимодействие их *in situ* с терминальными ацетиленами, осуществлен синтез 11 $\alpha$ -метил-13,15-изоксазолостраноидов, содержащих в скрытой форме структуру природной либо модифицированной  $\omega$ -цепи.

Синтез С-алкилированных производных является одним из распространенных и наиболее успешных приемов модификации простагландинов с целью получения препаратов с более избирательным и пролонгированным биологическим действием [1]. Наиболее эффективным в этом отношении оказалось введение метильной группы в положения 11, 15 и 16 простанового скелета. К этому типу метилпростаноидов относятся, в частности, противовоспалительные препараты мизопропрост [2], мексипропил [3], тримопропил [4].

В развитие работы [5] по изоксазолостраноидному подходу к синтезу простагландинов в настоящем сообщении на основе описанных нами ранее синтонов (I) [6] получены новые 11-метил-13,15-изоксазолостраноиды, содержащие в скрытой форме природную (Va—в) либо модифицированную (Vг—ж)  $\omega$ -цепь. Переход от этих соединений к простаноидам с открытой  $\omega$ -цепью включает различные варианты восстановительного расщепления изоксазолостраноидного цикла. Кроме того, показано, что и сами 13,15-изоксазолостраноиды представляют самостоятельный интерес как биологически активные вещества [7].

Первой стадией изоксазолостраноидного пути формирования  $\omega$ -цепи 11-метилпростаноидов на основе синтонов (I) является сопряженное 1,4-присоединение к ним нитрометана. Известно, что такая реакция в случае других 2-замещенных 2-циклопентен-1-онов приводит, как правило,

к аддуктам с термодинамически наиболее выгодной *транс*-ориентацией заместителей в положениях 2 и 3. В то же время присутствие в положении 4 циклопентанового синтона гидроксильной группы приводит к смеси продуктов с *транс,транс*- и *транс,цис*-ориентацией заместителей в пятичленном цикле [8]. Образование термодинамически менее стабильного изомера объясняется хелатированием нитронат-аниона гидроксильной группой.

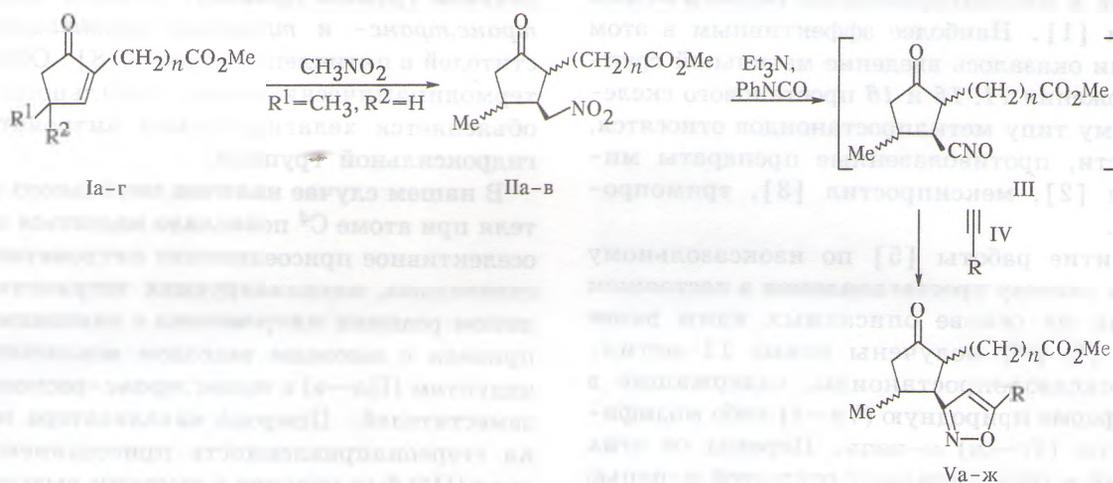
В нашем случае наличие метильного заместителя при атоме C<sup>4</sup> позволяло надеяться на стереоселективное присоединение нитрометана. Действительно, катализируемая тетраметилгуанидином реакция нитрометана с синтонами (Ia—в) привела с высоким выходом исключительно к аддуктам (IIa—в) с *транс,транс*-расположением заместителей. Природа катализатора не влияет на стереонаправленность присоединения. Аддукт (IIб) был получен с высоким выходом и при использовании в качестве катализатора метилата натрия. Следует отметить, что наличие в синтоне (Iг) *гем*-диметильной группы оказывает настолько сильное дестабилизирующее действие, что его аддукт с нитрометаном выделить не удалось. Равновесие в реакционной смеси сдвигалось вправо только при большом избытке нитрометана, а в процессе обработки реакционной смеси имела место быстрая ретрореакция Михаэля с высвобождением исходного синтона (Iг).

В ИК спектрах аддуктов (IIa—в) наблюдается интенсивная уширенная полоса поглощения сложноэфирной группы цепи и циклопентанового фрагмента при 1740 см<sup>-1</sup>. Характерное поглощение нитрогруппы проявляется при 1555 и

\* Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда фундаментальных исследований РБ, грант № X-47-1996.

1380  $\text{cm}^{-1}$ . Спектры ПМР соединений (IIa–в) очень схожи между собой и различаются только в области сигналов метиленовых протонов цепи. На примере нитрокетоэфира (IIб) с помощью двойного резонанса было сделано отнесение сигналов. Дублет с КССВ 6.0 Гц при 1.20 м.д. соответствует метильной группе\* при атоме  $\text{C}^{11}$ . Протоны  $\text{H}^{10}$  дают два дублета дублетов с химическими сдвигами 1.87 и 2.57 м.д. и  $J_{\text{гем}}$  18 Гц. Сигнал псевдоаксиального протона  $\text{H}^{10}$  характеризуется большим значением вицинальной КССВ (10.8 Гц), что указывает на его *trans*-ориентацию по отношению к протону  $\text{H}^{11}$ . Псевдоэкваториальный протон  $\text{H}^{10}$  взаимодействует с протоном  $\text{H}^{11}$  с КССВ 7.2 Гц. Мультиплет при 2.20 м.д. соответствует протону  $\text{H}^{12}$ , так как в спектрах двойного резонанса при развязке от протонов нитрометильной группы этот сигнал упрощается до уширенного триплета. Из этого следует, что константы его взаимодействия с протонами  $\text{H}^8$  и  $\text{H}^{11}$  близки. Величина этих констант (10 Гц) указывает на *all*

*trans* ориентацию заместителей пятичленного цикла. Мультиплет протона  $\text{H}^8$  значительно сдвинут в сильное поле и перекрывается с мультиплетом метиленовых протонов. Это можно объяснить тем, что наличие трех заместителей обуславливает такую конформацию цикла, при которой двугранный угол  $\text{OC}^9\text{C}^8\text{H}$  приближается к  $90^\circ$ . В этом случае дезэкранирующее влияние магнитно анизотропной карбонильной группы незначительно. По той же причине химический сдвиг псевдоаксиального протона  $\text{H}^{10}$  по отношению к псевдоэкваториальному протону  $\text{H}^{10}$  имеет меньшее значение. В спектрах ПМР всех синтезированных нитрокетонов наблюдается дополнительное дублетное расщепление сигнала псевдоэкваториального протона  $\text{H}^{10}$  при 2.57 м.д., характеризующееся небольшой константой 1.5 Гц. Эта константа обусловлена дальним взаимодействием протонов  $\text{H}^{10}$  и  $\text{H}^8$  через  $\pi$ -электронную систему карбонильной группы, что подтверждается спектрами двойного резонанса.



I,  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $n = 6$  (а);  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $n = 5$  (б);  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $n = 3$  (в);  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ ,  $n = 5$  (г); V,  $\text{R} = \text{C}_5\text{H}_{11}$

(а–в);  $n = 6$  (а), 5 (б), 3 (в);  $n = 5$  (г–ж);  $\text{R} = \text{CH}_2\text{O}$  (г);  $\text{CH}_2\text{O}$  (д);  $\text{CH}_2\text{O}$  (е); (ж).

Следующая стадия формирования  $\omega$ -цепи 11-метилпростаноидов включала генерирование из нитропроизводных (II) соответствующих нитрилоксидов (III), которые *in situ* взаимодействовали с терминальными ацетиленами (IV), давая аддукты 1,3-циклоприсоединения (V). При этом использование в качестве диполярофила 1-гептина приводит к 11-метил-13,15-изоксазолостаноидам (Va–в), содержащим в скрытой форме природную оксиоктенильную цепь, реа-

лизация которой может быть достигнута известными методами восстановительной трансформации изоксазольного цикла [9]. Существенно, что использование в качестве диполярофилов других замещенных терминальных ацетиленов позволяет легко вводить в структуру  $\omega$ -цепи простаноидов [соединения (Vг–е)] такие известные активные фармакофоры, как замещенная или незамещенная арилоксигруппа.

В рамках разрабатываемого общего подхода к изоксазолостаноидам нами на примере синтона (Iб) осуществлен синтез изоксазолостаноида (Vж) с ферроцильным фрагментом в  $\omega$ -цепи [9]. Хотя выход циклоаддукта (Vж) в

\*Для удобства в аддуктах (II) и далее используется нумерация углеродного остова молекулы по номенклатуре простагландинов.

случае ферроценилацетилен в качестве диполярфила в реакции с нитрилоксидным диполем был невысоким (30%), такой путь получения весьма экзотической и практически неизученной группы модифицированных простагландинов является весьма привлекательным.

Строение полученных изоксазолопростаноидов (Va—ж) полностью подтверждается спектральными данными. Так, в ИК спектрах этих соединений наблюдается уширенная интенсивная полоса карбонильного поглощения сложноэфирной группы и циклопентанового фрагмента ( $1740\text{ см}^{-1}$ ), и связи  $\text{C}=\text{N}$  изоксазольного цикла ( $1615\text{ см}^{-1}$ ). Арильный заместитель в  $\beta$ -цепи простаноидов (Vг—е) обуславливает поглощение при  $1555$  и  $1600\text{ см}^{-1}$ . В спектре простаноида (Vж) узкая полоса средней интенсивности при  $1107\text{ см}^{-1}$  указывает на присутствие ферроценильного фрагмента.

Отнесение сигналов в спектрах ПМР изоксазолов (V) сделано на основании сравнения их со спектрами предшествующих нитрокетоэфиров, а для соединения (Vб) — еще дополнительно по данным двойного резонанса. Относительное расположение сигналов протонов циклопентанового цикла такое же, как и в случае предшествующих нитросоединений. Сигнал псевдоаксиального протона  $\text{H}^{10}$  сдвинут в более сильное поле, чем сигнал псевдоэкваториального протона при том же атоме углерода; близки и значения констант спин-спинового взаимодействия. В спектре ПМР соединения (Vб) сигнал протона  $\text{H}^{12}$  (уширенный триплет при  $2.71$  м.д. с КССВ  $11.4$  Гц) накладывается на триплет  $\alpha$ -метиленовой группы пентильного заместителя изоксазольного цикла ( $2.75$  м.д.,  $J$   $7.2$  Гц). Изоксазольный цикл в различной степени дезэранирует атомы водорода циклопентанового фрагмента. Наибольшее влияние испытывают протоны  $\text{H}^{12}$  и  $\text{H}^8$ , сигнал последнего наблюдается при  $2.40$  м.д. в виде дублета триплетов с КССВ  $11.4$  и  $5.7$  Гц. Кроме того, имеет место также слабое взаимодействие между протоном  $\text{H}^8$  и протонами  $\text{H}^{10}$  с КССВ  $1.5$  Гц через  $\pi$ -электронную систему карбонильной группы. В спектрах двойного резонанса при облучении на частоте, соответствующей резонансу протона  $\text{H}^{10}$ , в сигнале протона  $\text{H}^8$  КССВ  $1.5$  Гц исчезает. Мультиплет при  $2.26$  м.д. относится к аксиально ориентированному протону  $\text{H}^{11}$ .

При переходе от нитрометильной группы к более объемистому замещенному изоксазолу естественно ожидать изменения конформации циклопентанового фрагмента. Однако сравнение КССВ взаимодействующих протонов пятичленного цикла нитроэфиров (II) и изоксазолопростаноидов (V) показывает, что если конфор-

мация и изменяется, то незначительно. Поэтому смещение сигналов протонов циклопентанового фрагмента изоксазолопростаноидов в сторону слабого поля обусловлено главным образом дезэранирующим влиянием гетероароматического цикла.

В спектре ПМР 16-арилоксипростаноида (Vr) при  $1.10$  м.д. наблюдается дублет трех протонов метильной группы при атоме  $\text{C}^{11}$  ( $J$   $6$  Гц),  $\alpha$ -ориентированный протон  $\text{H}^{10}$  дает дублет дублетов с КССВ  $18$  и  $12$  Гц при  $1.94$  м.д., сигнал псевдоаксиально ориентированного протона  $\text{H}^8$  наблюдается при  $2.38$  м.д. в виде дублета триплетов с КССВ с метиленовой группой  $\alpha$ -цепи  $6$  Гц и вицинальной КССВ с протоном  $\text{H}^{12}$   $12$  Гц. При  $2.24$  м.д. наблюдается триплет протонов метиленовой группы в  $\alpha$ -положении к сложноэфирному фрагменту верхней цепи ( $J$   $7.8$  Гц). На него накладывается мультиплет псевдоаксиального протона  $\text{H}^{11}$ .

$\beta$ -Ориентированный протон  $\text{H}^{10}$  дает дублет дублетов при  $2.65$  м.д. с геминальной КССВ  $18$  Гц и вицинальной  $7.2$  Гц. Триплет протона  $\text{H}^{12}$  наблюдается при  $2.78$  м.д. с КССВ  $11.4$  Гц. Метиленовые протоны в  $\alpha$ -положении к арилоксигруппе и изоксазольному циклу, ароматический протон изоксазольного цикла наблюдаются в виде синглетов при  $5.16$  и  $6.25$  м.д. соответственно.

В спектре ПМР ферроцилсодержащего изоксазолопростаноида (Vж) сигналы протонов  $\text{H}^a$  и  $\text{H}^b$  замещенного циклопентаденильного фрагмента наблюдаются при  $4.75$  м.д. в виде плохо разрешенного мультиплета с небольшой константой и при  $4.43$  м.д. в виде триплета с КССВ  $2$  Гц. Пять протонов незамещенного циклопентаденильного фрагмента дают синглет при  $4.15$  м.д.

Наличие в спектрах ПМР полученных изоксазолопростаноидов близко расположенных и широких мультиплетов делает весьма затруднительным полное отнесение сигналов протонов, в особенности в боковых цепях молекулы, на основе классических экспериментов по гомоядерному двойному резонансу. В связи с этим для выяснения структурных особенностей полученных соединений и отнесения сигналов для изоксазолопростаноида (Vв) были сняты двумерные спектры в экспериментах типа COSY-45, а для установления дальних спин-спиновых взаимодействий проведены эксперименты типа COSYLR с отклонением намагниченности в  $45^\circ$  [10]. Эти эксперименты полностью подтвердили сделанные выше, а также приведенные в экспериментальной части отнесения в спектрах ПМР синтезированных соединений.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты в пленке на спектрофотометре UR-20. Спектры ПМР — на спектрометре Bruker WM-360 (360 МГц), внутренний стандарт — ТМС. Для колоночной хроматографии применяли силикагель 40/100  $\mu$  (Чехия), для тонкослойной использовали пластинки Silufol UV-254 (Serva) в системе гексан—эфир, 2:1, проявляли анисовым альдегидом. Данные элементного анализа на атомы С, Н, N для синтезированных соединений соответствуют вычисленным.

**4-Метил-2-( $\omega$ -метоксикарбонилалкил)-3-нитрометилциклопентаноны (II).** а. Присоединение нитрометана в присутствии тетраметилгуанидина. К раствору 0.01 моль 2-( $\omega$ -метоксикарбонилалкил)-4-метилциклопент-2-ен-1-она (I) в 2.1 мл безводного нитрометана прибавили 0.002 моль тетраметилгуанидина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения исходного циклопентенона (данные ТСХ). После окончания реакции смесь разбавили безводным бензолом и профильтровали через небольшой слой силикагеля. Растворитель и избыток нитрометана выпарили и остаток хроматографировали на силикагеле (элюент — эфир—гексан, 1:3).

б. Присоединение нитрометана в присутствии метилата натрия. К раствору 0.01 моль циклопентенона в 10 мл абсолютного метанола прибавили раствор метилата натрия (0.01 моль в 10 мл метанола) и 0.05 моль нитрометана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до окончания реакции (данные ТСХ), затем прибавили 2.5 г сухого хлорида аммония и перемешивали еще 2 ч. Осадок отфильтровали, промыли метанолом, фильтрат упарили. Остаток хроматографировали на силикагеле и нитропроизводные (II) выделяли в виде бесцветных маслообразных веществ.

**4-Метил-2-(6-метоксикарбонилгексил)-3-нитрометилциклопентанон (IIa).** Выход 76%. ИК спектр (пленка,  $\text{см}^{-1}$ ): 1380, 1553, 1740. Спектр ПМР ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.19 д (3H,  $\text{CH}_3\text{C}^4$ , 6.0); 1.28 м (4H,  $\text{CH}_2$  цепи); 1.43 м (2H,  $\text{CH}_2$  цепи); 1.59 м (5H,  $2\text{CH}_2$  цепи,  $\text{H}_a^8$ ), 1.87 д.д (1H,  $\text{H}_a^{10}$ , 10.8, 18.0), 2.05 м (1H,  $\text{H}^{11}$ ), 2.20 м (1H,  $\text{H}^{12}$ ), 2.30 т (2H,  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ , 7.5), 2.56 д.д.д (1H,  $\text{H}_e^{10}$ , 1.5, 7.2, 18.0), 3.67 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.56 м (2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ).

**4-Метил-2-(5-метоксикарбонилпентил)-3-нитрометилциклопентанон (IIб).** Выход 77%. ИК спектр (пленка,  $\text{см}^{-1}$ ): 1380, 1553, 1740. Спектр ПМР ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.20 д (3H,  $\text{CH}_3\text{C}^{11}$ , 6.0); 1.30 м (2H,  $\text{CH}_2$  цепи); 1.40 м

(2H,  $\text{CH}_2$  цепи); 1.62—1.78 м (3H,  $2\text{CH}_2$  цепи,  $\text{H}_a^8$ ), 1.87 д.д (1H,  $\text{H}_a^{10}$ , 10.8, 18.0), 2.08 м (1H,  $\text{H}^{11}$ ), 2.20 м (1H,  $\text{H}^{12}$ ), 2.30 т (2H,  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ , 7.5), 2.57 д.д.д (1H,  $\text{H}_e^{10}$ , 1.5, 7.2, 18.0), 3.67 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.60 м (2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ).

**4-Метил-2-(3-метоксикарбонилпропил)-3-нитрометилциклопентанон (IIв).** Выход 75%. ИК спектр (пленка,  $\text{см}^{-1}$ ): 1380, 1553, 1740. Спектр ПМР ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.17 д (3H,  $\text{CH}_3\text{C}^{11}$ , 6.0), 1.50—1.60 м (2H,  $\text{CH}_2$  цепи), 1.62—1.68 м (3H,  $2\text{CH}_2$  цепи,  $\text{H}_a^8$ ), 1.87 д.д (1H,  $\text{H}_a^{10}$ , 10.8, 18.0), 2.05 м (1H,  $\text{H}^{11}$ ), 2.20 м (1H,  $\text{H}^{12}$ ), 2.30 т (2H,  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ , 7.5), 2.57 д.д.д (1H,  $\text{H}_e^{10}$ , 1.5, 7.2, 18.0), 3.67 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.60 м (2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ).

**13,15-Изоксазолопростаноиды (Va—ж).** 0.001 моль нитрометилциклопентана растворили в 15 мл безводного бензола, прибавили избыток терминального ацетилен (0.002—0.003 моль) и 0.004 моль фенилизоцианата. После прибавления нескольких капель триэтиламина реакционную смесь перемешивали без доступа влаги при комнатной температуре 24—48 ч до исчезновения исходного нитросоединения (данные ТСХ). В случае циклоприсоединения к ферроценилацетилену для окончания реакции потребовалось 3 сут, причем последние 12 ч реакционную смесь перемешивали при нагревании до 40°C. После окончания реакции для разложения избытка фенилизоцианата прибавили 0.3 мл воды и перемешивали еще 2 ч, после чего осадок отделили на фильтре и промыли бензолом. Объединенные фильтраты упарили, остаток экстрагировали кипящим пентаном. После удаления пентана целевой изоксазолопростаноид (V) хроматографированием на силикагеле (элюент — гексан—эфир, 3:1) выделяли в виде маслообразного вещества. На примере соединения (Vб) осуществлен щелочной гидролиз сложноэфирной группы и выделена соответствующая кислота (VIб) в виде кристаллического вещества.

**Метилловый эфир 11 $\alpha$ -метил-9-оксо-13,15-изоксазолопростановой кислоты (Va).** Выход 65%. ИК спектр (пленка,  $\text{см}^{-1}$ ): 1605, 1745. Спектр ПМР ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 0.90 т (3H,  $\text{CH}_3$   $\omega$ -цепи, 7.2), 1.10 д (3H,  $\text{CH}_3\text{C}^{11}$ , 6.6), 1.22 м (2H,  $\text{CH}_2$  цепи), 1.36 м (4H,  $\text{CH}_2$  цепи), 1.43—1.66 м (4H,  $\text{CH}_2$  цепи), 1.71 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.91 д.д (1H,  $\text{H}_a^{10}$ , 12.0, 18.0), 2.24 т (2H,  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ , 7.2), 2.26 м (1H,  $\text{H}_a^{11}$ ), 2.40 д.т (1H,  $\text{H}^8$ , 11.4, 5.7), 2.64 д.д.д (1H,  $\text{H}_e^{10}$ , 2.0, 7.4, 18.0), 2.72 т (1H,  $\text{H}_a^{12}$ , 11.4), 2.74 т (2H,  $\text{H}^{16}$ , 7.2), 3.66 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5.87 с (1H, изоксазола).

**Метилловый эфир 2-нор-9-оксо-11 $\alpha$ -метил-13,15-изоксазолопростановой кислоты (V6).** Выход 66%. ИК спектр (пленка, см<sup>-1</sup>): 1605, 1745. Спектр ПМР ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 0.91 т (3H, CH<sub>3</sub>  $\omega$ -цепи, 7.2), 1.10 д (3H, CH<sub>3</sub>C<sup>11</sup>, 6.6), 1.22 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи), 1.35 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи), 1.45–1.65 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи), 1.71 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.92 д.д (1H, H<sub>a</sub><sup>0</sup>, 12.0, 18.0), 2.24 т (2H, CH<sub>2</sub>COOMe, 7.2), 2.26 м (1H, H<sub>a</sub><sup>11</sup>), 2.40 д.т (1H, H<sup>8</sup>, 11.4, 5.7), 2.64 д.д.д (1H, H<sub>e</sub><sup>0</sup>, 2.0, 7.4, 18.0), 2.71 т (1H, H<sub>d</sub><sup>2</sup>, 11.4), 2.75 т (2H, H<sup>16</sup>, 7.2), 3.67 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5.87 с (1H изоксазола).

**Метилловый эфир 2,3,4-тринор-9-оксо-11 $\alpha$ -метил-13,15-изоксазолопростановой кислоты (Vв).** Выход 66%. ИК спектр (пленка, см<sup>-1</sup>): 1605, 1745. Спектр ПМР ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 0.92 т (3H, CH<sub>3</sub>  $\omega$ -цепи, 7.2); 1.12 д (3H, CH<sub>3</sub>C<sup>11</sup>, 6.6); 1.36 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи); 1.45–1.58 м (2H, CH<sub>2</sub> цепи); 1.59–1.77 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.93 д.д (1H, H<sub>a</sub><sup>0</sup>, 12.0, 18.0), 2.24 т (2H, CH<sub>2</sub>COOMe, 7.2), 2.26 м (1H, H<sub>a</sub><sup>11</sup>), 2.39 д.т (1H, H<sup>8</sup>, 11.4, 5.7), 2.64 д.д.д (1H, H<sub>e</sub><sup>0</sup>, 2.0, 7.4, 18.0), 2.73 т (1H, H<sub>d</sub><sup>2</sup>, 11.4), 2.75 т (2H, H<sup>16</sup>, 7.2), 3.67 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 5.87 с (1H изоксазола).

**Метилловый эфир 2,17,18,19,20-пентанор-9-оксо-11 $\alpha$ -метил-16-фенокси-13,15-изоксазолопростановой кислоты (Vг).** Выход 88%. ИК спектр (пленка, см<sup>-1</sup>): 695, 730, 760, 1580, 1603, 1745. Спектр ПМР ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.10 д (3H, CH<sub>3</sub>C<sup>11</sup>, 6.6), 1.15–1.35 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи), 1.45–1.70 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи), 1.94 д.д (1H, H<sub>a</sub><sup>0</sup>, 12.0, 18.0), 2.24 т (2H, CH<sub>2</sub>COOMe, 7.8), 2.26 м (1H, H<sub>a</sub><sup>11</sup>), 2.38 д.т (1H, H<sup>8</sup>, 12.0, 6.0), 2.65 д.д.д (1H, H<sub>e</sub><sup>0</sup>, 2.0, 7.2, 18.0), 2.78 т (1H, H<sub>d</sub><sup>2</sup>, 11.4), 3.67 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5.16 с (2H, H<sup>16</sup>), 6.25 с (1H изоксазола), 6.98 м (3H, Ph), 7.32 м (2H, Ph).

**Метилловый эфир 2,17,18,19,20-пентанор-9-оксо-11 $\alpha$ -метил-16-(3-фторфенокси)-13,15-изоксазолопростановой кислоты (Vд).** Выход 91%. ИК спектр (пленка, см<sup>-1</sup>): 685, 730, 785, 1385, 1620, 1745. Спектр ПМР ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.11 д (3H, CH<sub>3</sub>C<sup>11</sup>, 6.0); 1.15–1.35 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи); 1.45–1.70 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи); 1.94 д.д (1H, H<sub>a</sub><sup>0</sup>, 12.0, 18.0), 2.24 т (2H, CH<sub>2</sub>COOMe, 7.8), 2.26 м (1H, H<sub>a</sub><sup>11</sup>), 2.38 д.т (1H, H<sup>8</sup>, 12.0, 6.0), 2.65 д.д.д (1H, H<sub>e</sub><sup>0</sup>, 2.0, 7.2, 18.0), 2.78 т (1H, H<sub>d</sub><sup>2</sup>, 11.4), 3.67 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 5.16 с (2H, H<sup>16</sup>), 6.25 с (1H изоксазола), 6.72 м (3H, Ph), 7.32 м (2H, Ph).

**Метилловый эфир 2,17,18,19,20-пентанор-9-оксо-11 $\alpha$ -метил-16-(3-хлорфенокси)-13,15-изоксазолопростановой кислоты (Ve).** Выход 94%. ИК спектр (пленка, см<sup>-1</sup>): 730, 780, 1380, 1615, 1745. Спектр ПМР ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.12 д

(3H, CH<sub>3</sub>C<sup>11</sup>, 6.0), 1.20–1.32 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи), 1.45–1.65 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи); 1.94 д.д (1H, H<sub>a</sub><sup>0</sup>, 12.0, 18.0), 2.24 т (2H, CH<sub>2</sub>COOMe, 7.8), 2.26 м (1H, H<sub>a</sub><sup>11</sup>), 2.38 д.т (1H, H<sup>8</sup>, 12.0, 6.0), 2.65 д.д.д (1H, H<sub>e</sub><sup>0</sup>, 2.0, 7.2, 18.0), 2.78 т (1H, H<sub>d</sub><sup>2</sup>, 11.4), 3.67 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 5.16 с (2H, H<sup>16</sup>), 6.25 с (1H изоксазола), 6.86 м (1H, Ph), 7.00 м (2H, Ph), 7.23 м (1H, Ph).

**Метилловый эфир 2,16,17,18,19,20-гексанор-9-оксо-11 $\alpha$ -метил-13,15-изоксазоло-15-ферроценилпростановой кислоты (Vж).** Выход 32%. ИК спектр (пленка, см<sup>-1</sup>): 1107, 1380, 1420, 1460, 1610, 1740. Спектр ПМР ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.13 д (3H, CH<sub>3</sub>C<sup>11</sup>, 6.0), 1.95 д.д (1H, H<sub>a</sub><sup>0</sup>, 12.0, 18.0), 2.24 т (2H, CH<sub>2</sub>COOMe, 7.8), 2.27 м (1H, H<sub>a</sub><sup>11</sup>), 2.41 д.т (1H, H<sup>8</sup>, 12.0, 6.0), 2.66 д.д.д (1H, H<sub>e</sub><sup>0</sup>, 2.0, 7.2, 18.0), 2.76 т (1H, H<sub>d</sub><sup>2</sup>, 11.4), 3.66 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.15 с (15H, незамещенный циклопентадиенил), 4.43 м (2H, H<sub>β</sub>, замещенный ферроценил), 4.75 м (2H, H<sub>α</sub>, замещенный циклопентадиенил), 6.05 с (1H изоксазола).

**Гидролиз метилового эфира 13,15-изоксазолопростановой кислоты (V6).** К раствору 0.435 г кетозэфира (V6) в 10 мл метанола прибавили водный раствор едкого кали (0.002 моль в 1.5 мл воды). Реакционную смесь оставили на ночь при комнатной температуре, затем прибавили 25 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровали и перекристаллизовали из смеси эфир–гексан. Получили 0.362 г (84%) **2-нор-9-оксо-11-метил-13,15-изоксазолопростановой кислоты (VI6)**. Т.пл. 80–81°C. ИК спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 1600, 1715, 1735. Спектр ПМР ( $\delta$ , м.д., J Гц): 0.90 т (3H, CH<sub>3</sub>  $\omega$ -цепи, 7.2), 1.11 д (3H, CH<sub>3</sub>C<sup>11</sup>, 6.6), 1.23 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи), 1.36 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи), 1.45–1.65 м (4H, CH<sub>2</sub> цепи), 1.71 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.93 д.д (1H, H<sub>a</sub><sup>0</sup>, 12.0, 18.0), 2.26 м (1H, H<sub>a</sub><sup>11</sup>), 2.27 т (2H, CH<sub>2</sub>COOMe, 7.2), 2.40 д.т (1H, H<sup>8</sup>, 11.4, 5.7), 2.64 д.д (1H, H<sub>e</sub><sup>0</sup>, 7.4, 18.0), 2.72 т (1H, H<sub>d</sub><sup>2</sup>, 11.4), 2.74 т (2H, H<sup>16</sup>, 7.2), 5.88 с (1H изоксазола), 9.5 уш.с (1H, COOH).

#### Список литературы

- [1] Лахвич Ф.А., Козинец В.А. // Алкилированные про-  
станоиды: синтез и биологическая активность / Итоги  
науки и техники. ВИНТИ. Сер. Орган. химия.  
1991. Т. 21. С. 1–95.
- [2] Prostaglandins. Suppl. to Vol. 33. 1987.
- [3] Guzzi U., Ciabatti R., Padova G., Battaglia F., Celen-  
tani M., Depaoli A., Galliani G., Schiatti P., Spina G. //  
J. Med. Chem. 1986. Vol. 29. N 13. P. 1826–1833.
- [4] Sontag S.J. // Drugs. 1986. Vol. 32. N 6. P. 445–  
457.

- [5] Королева Е.В., Каток Я.М., Бондарь Н.Ф., Скупская Р.В., Лаввич Ф.А. // ЖОРХ. 1996. Т. 32. Вып. 3. С. 387-392.
- [6] Лаввич Ф.А., Козинец В.А. // ЖОРХ. 1997. Т. 33. Вып. 1. С. 53-57.
- [7] Кузьмицкий В.Б., Мизуло Н.А., Романова В.Н., Козинец В.А., Лаввич Ф.А. // Изв. АН БССР. Сер. хим. 1990. № 4. С. 71-74; Конопля Н.А., Шафранская Г.А., Козинец В.А., Лаввич Ф.А., Кузьмицкий В.Б. // Изв. АН БССР. Сер. биол. 1991. № 1. С. 65-68.
- [8] Baraldi P.G., Benetti S., Pollini G.P., Simoni D., Zanfani V. // Tetrahedron. 1987. Vol. 43. P. 4669-4679.
- Фрейманис Я.Ф., Лоля Д.О., Бокалдере Р.П., Холдников В.Н., Лиешиня А.Я., Ладзиньш А.А., Шатиц В.Д. // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. 1980. № 5. С. 601-613.
- [9] Козинец В.А., Чернявская Ж.В., Лаввич Ф.А., Коршун В.А., Кожич Д.Т., Ахрем А.А. // Докл. АН Беларуси. 1994. Т. 38. № 3. С. 56-58.
- [10] Борисов Е.В., Козинец В.А., Лаввич Ф.А. // Ж. прикл. спектр. 1990. Т. 53. № 5. С. 815-818.