

УДК 547.514:547.786

И. П. Антоневиц

Белорусский государственный технологический университет

**СИНТЕЗ МОДЕЛЬНЫХ 4-АЛКОКСИПРОИЗВОДНЫХ
3-ГЕПТИЛ-4-ГИДРОКСИЦИКЛОПЕНТА[*d*]ИЗОКСАЗОЛИНА
КАК АЗА-, ОКСААНАЛОГОВ ПРОСТАЦИКЛИНА**

Титульные соединения получены с хорошими выходами посредством алкилирования 3-гептил-4-гидроксициклопента[*d*]изоксазолина соответствующими алкилгалогенидами в присутствии оснований. Реализация данного подхода открывает возможности синтеза новых стабильных аза-, оксааналогов простациклина в мягких условиях с использованием простых и доступных реагентов. Синтезированные соединения представляют интерес в качестве перспективных биологически активных веществ.

Ключевые слова: простаноиды, простациклин, циклопента[*d*]изоксазолины, алкилирование, алкоксипроизводные.

I. P. Antonevich

Belarusian State Technological University

**SYNTHESIS OF THE MODEL 4-ALKOXY DERIVATIVES
OF 3-HEPTYL-4-HYDROXYCYCLOPENTA[*d*]ISOXAZOLINE
AS PROSTACYCLIN AZA-, OXAANALOGS**

The title compounds have been obtained in good yields by alkylation of 3-heptyl-4-hydroxycyclopenta[*d*]isoxazoline with the corresponding halogen alkanes in the presence of bases. This approach realization opens perspectives of synthesis of novel prostacyclin stable aza-, oxaanalogs in mild conditions with ordinary and available reagents. The synthesized compounds are of interest as perspective biologically active substances.

Key words: prostanoids, prostacyclin, cyclopenta[*d*]isoxazoline, alkylation, alkoxy derivatives.

Введение. Актуальным направлением современного тонкого органического синтеза является реализация схем синтеза разнообразных практически значимых веществ. В ряду последних особое место занимают природные соединения и их аналоги с высокой биологической активностью, а также соединения, проявляющие сходную биоактивность вследствие перспективности разработки на их основе новых лекарственных препаратов.

Чрезвычайно высокой биологической активностью в регуляции разнообразных важнейших физиологических процессов всех млекопитающих, в том числе и человека, обладают метаболиты полиненасыщенных C₂₀ кислот (эйкозаполиеновых), прежде всего арахидоновой (*цис*-5,8,11,14-эйкозатетраеновой) кислоты. К последним относятся простагландины (ПГ или PG) и тромбоксаны (ТХ) [1, 2], образующие подкласс простаноидов.

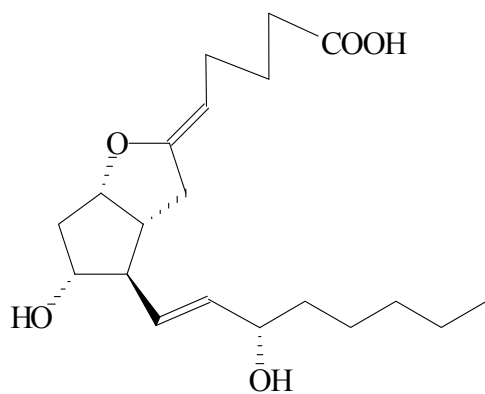
Метаболизм арахидоновой кислоты протекает по двум главным путям: а) циклооксигеназному, приводящему к простагландинам и тромбоксанам и б) липоксигеназному – до лейкотриенов (LT) и липоксинов (LX) [1]. Эти биохимические реакции вместе с рядом других реакций образуют общую совокупность процессов метаболизма, называемую «каскадом арахидоновой кислоты» [1].

В опытах *in vitro* было установлено, что простагландины вызывают высокоспецифические реакции в концентрациях 10⁻¹⁴–10⁻¹⁵ М, что значительно ниже их содержания в биологических жидкостях [1].

Вследствие важности влияния этих соединений на широкий круг биологической активности [1–3] большое внимание уделяется синтезу простаноидов и, особенно, их аналогов, обладающих химической и метаболической стабильностью и более направленным действием по сравнению с природными соединениями, что обеспечивает возможности применения данных веществ в качестве перспективных лекарственных средств.

Особенно актуальным в этой связи является синтез аналогов простациклина (PGI₂), поскольку неустойчивость последнего в физиологических условиях настолько высока (*t*_{1/2} = 5–10 мин), что исключает его клиническое использование в качестве сосудорасширяющего средства или ингибитора агрегации тромбоцитов [3].

Данная работа является частью систематических исследований в области синтеза аналогов биологически активных сложных природных соединений с применением нитрилоксидного (изоксазольного) метода [4–9].

простаглицин (PGI₂)

Цель настоящей работы – реализация синтеза новых аза-, оксааналогов простаглицина на примере получения 4-алкоксипроизводных 3-гептил-4-гидроксициклопента[*d*]изоксазолина в качестве модельных соединений.

Основная часть. Исходный 3-гептил-4-гидроксициклопента[*d*]изоксазолин **2** был получен в результате реализации схемы 1 [4], включающей:

1) реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-циклопентенона и нитрилоксидов, генерируемых *in situ* из 1-нитрооктана под действием фенилизотиоцианата с образованием циклопентаноизоксазолина **1**;

2) последующее восстановление кето-группы соединения **1** под действием натрий-боргидрида.

Алкилирование гидроксильной группы соединения **2** проводилось с использованием соответствующих алкилгалогенидов в качестве алкилирующих средств в присутствии оснований (схема 2). Первоначально эта реакция была изучена на примере взаимодействия иодметана с гидроксидциклопентаноизоксазолином **2** в присутствии калий-гидроксида в диметилсульфоксиде (ДМСО) при комнатной температуре. В результате с выходом 74% был выделен соответствующий эфир **3a** ($n = 0$).

Аналогично при взаимодействии спирта **2** с октилбромидом в присутствии гидрида натрия в диметилсульфоксиде при комнатной температуре с выходом 73% был получен эфир **3b** ($n = 7$). Контроль за ходом реакции осуществляли методом аналитической тонкослойной

хроматографии (ТСХ), выделение продуктов достигалось с помощью препаративной ТСХ.

Структура полученных продуктов **3** была доказана с применением современных физико-химических методов исследования. Так, в ИК спектре эфиров **3** исчезает по сравнению со спектром исходного спирта **2** широкая полоса валентных колебаний гидроксильной группы в области 3400 см⁻¹.

При сравнении ¹H ЯМР спектра метоксипроизводного **3a** со спектром исходного спирта **2** (таблица) выявлено, что сохраняются характерные сигналы протонов изоксазолинового гетероцикла в области 4,92 (H-9) и 3,64 м. д. (H-8), а сигнал карбинольного протона H-12 сдвигается в более сильное поле и наблюдается в области 3,88 м. д. (по сравнению с 4,42 м. д. для исходного спирта). Для удобства сравнения сигналов аналогичных протонов используется ПГ нумерация атомов. При этом исчезает уширенный синглет гидроксильной группы и появляется в области 3,36 м. д. синглетный сигнал, отвечающий протонам метокси-группы. Аналогично, в ¹H ЯМР спектре октилоксипроизводного **3b** (таблица) сохраняются характерные сигналы протонов изоксазолинового гетероцикла и появляются сигналы, соответствующие метильным и метиленовым протонам октилокси-группы, которые частично перекрываются с сигналами аналогичных протонов гептильного радикала. Наиболее характерным здесь являются сигналы протонов O-CH₂-фрагмента, которые наблюдаются в виде двух мультиплетов при 3,31–3,39 и 3,45–3,51 м. д. соответственно. Для образца октилокси-производного **3b** выполнен двойной резонанс, который подтвердил правильность отнесения имеющихся в спектре сигналов соответствующим протонам в предложенной структуре.

Синтезированные новые соединения перспективны для изучения их биологической активности.

В ходе выполнения данной работы были продемонстрированы новые возможности применения нитрилоксидной (изоксазольной) технологии в синтезе разнообразных аналогов природных соединений, что позволяет использовать простые, дешевые и доступные исходные вещества и методы в синтезе сложных органических молекул.

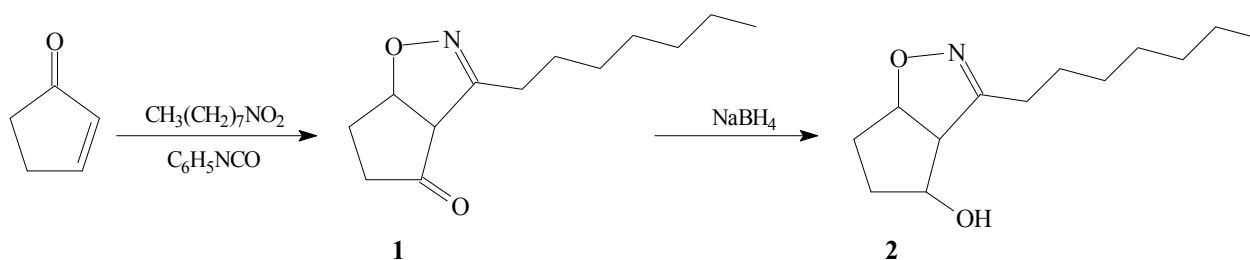
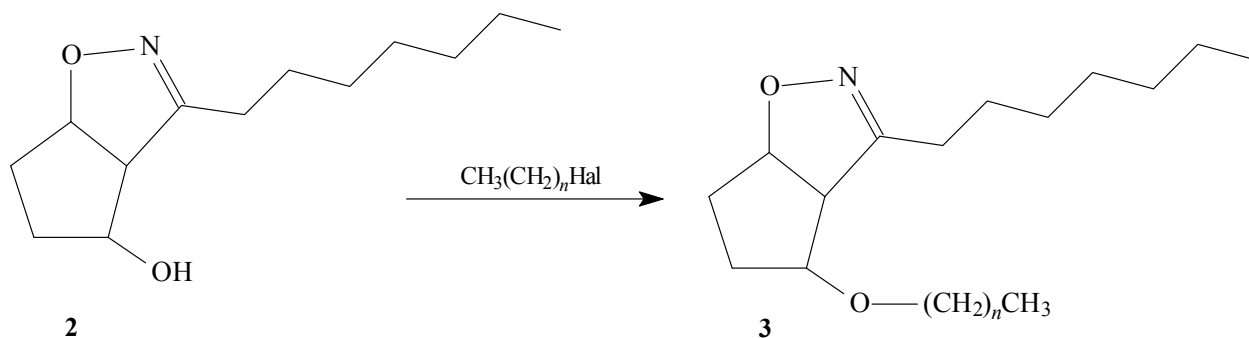


Схема 1

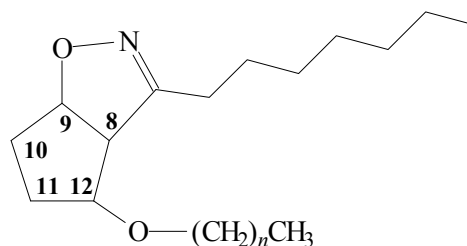


**Сравнение характерных сигналов в ¹H ЯМР спектрах
3-гептил-4-гидроксициклопента[*d*]изоксазолина и 4-алкоксипроизводных**

Номер соединения	Структурная формула	H-8	H-9	H-12	C(=N)-CH ₂ -	O-CH ₂ -; O-CH ₃
<u>2</u>		3,57 т (1H; <i>J</i> = 8,4; H-8)	4,95 кд (1H; <i>J</i> ₁ = 9,0; <i>J</i> ₂ = = 5,4; <i>J</i> ₃ = = 1,8; H-9)	4,42 м (1H; H-12)	2,49–2,58 м + + 2,35–2,45 м (1H + 1H);	–
<u>3a</u>		3,64 т (1H; <i>J</i> = 8,7; H-8)	4,92 дд (1H; <i>J</i> ₁ = 8,7; <i>J</i> ₂ = = 5,3; H-9)	3,84–3,91 м (1H; H-12)	2,44–2,53 м + + 2,28–2,36 м (1H + 1H);	3,36 с (3H; OCH ₃)
<u>3б</u>		3,62 т (1H; <i>J</i> = 8,5; H-8)	4,89 дд (1H; <i>J</i> ₁ = 8,5; <i>J</i> ₂ = = 5,2; H-9)	3,91–3,97 м (1H; H-12)	2,46–2,56 м + + 2,32–2,40 м (1H + 1H)	3,45–3,51 м + + 3,31–3,39 м (1H + 1H; OCH ₂ -)

Экспериментальная часть. ИК спектры получены на приборе UR-20 или ИК-Фурье спектрометре Nexus (Nicolet) в тонком слое для маслообразных продуктов или в таблетках с KBr для твердых веществ. Спектры ¹H и ¹³C ЯМР растворов веществ в CDCl₃ с TMS или ГМДС в качестве внутреннего стандарта сняты на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц) или Bruker WM-360 (360 МГц). Масс-спектры получены на спектрометре Varian MAT-311 при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом аналитической ТСХ на пластинах с силикагелем Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), проявитель – пары йода. Очистку растворителей проводили по стандартным методикам [10].

При обсуждении спектральных данных использовали ПГ нумерацию атомов:



3-Гептил-4-метилоксициклопента[*d*]изоксазолин 3a. 0,487 г (8,7 ммоль) измельченного KOH перемешивали 10 мин при комнатной температуре в 4 мл свежеперегнанного ДМСО, затем последовательно добавили раствор 0,537 г (2,39 ммоль) гидроксициклопентаноизоксазолина **2** и 0,678 г (4,78 ммоль) метилиодида при перемешивании и комнатной температуре в течение 0,5 ч. По завершении реакции (ТСХ) реакционную смесь вылили в воду, экстрагировали хлорофор-

мом, объединенные органические слои промыли трижды водой, сушили сульфатом натрия. Из полученного после отгонки растворителя остатка посредством препаративной ТСХ на силикагеле было выделено 0,420 г (74%) метоксипроизводного **3a** в виде масла.

Спектр ИК (см^{-1}): 1615.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 4,92 дд (1H; $J_1 = 8,7$; $J_2 = 5,3$; H-9); 3,84–3,91 м (1H; H-12); 3,64 т (1H; $J = 8,7$; H-8); 3,36 с (3H; OCH_3); 2,44–2,53 м + 2,28–2,36 м (1H + 1H; $\text{C}(\text{=N})\text{-CH}_2$); 2,00–2,05 м (1H; $\text{H}^{\text{A}}\text{-10}$); 1,85–1,97 м (1H; $\text{H}^{\text{A}}\text{-11}$); 1,64–1,75 м (1H; $\text{H}^{\text{B}}\text{-10}$); 1,47–1,61 м (3H; $\text{H}^{\text{B}}\text{-11}$ + $\text{C}(\text{=N})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 1,30 м (8H; $\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$); 0,88 т (3H; CH_3).

Масс-спектр (m/z): 239 (M^+).

3-Гептил-4-октилоксициклопента[d]-изоксазолин **3b.** К раствору 0,263 г (1,17 ммоль) гидроксициклопентаноизоксазолина **2** в 2,5 мл ДМСО в атмосфере аргона добавили при комнатной температуре и перемешивании 0,105 г (4,4 ммоль) гидрида натрия, затем 0,452 г (2,34 ммоль) октилбромида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. По завершении реакции (по ТСХ) к реакционной смеси добавили насыщенный раствор хлорида натрия, подкислили разбавленной соляной кислотой, экстрагировали хлороформом. Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, затем растворитель отогнали на роторном испарителе. В результате препаративной ТСХ на силикагеле (эфир) было выделено 0,287 г (73%) эфира **3b** в виде масла.

Спектр ИК (см^{-1}): 1618.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 4,89 дд (1H; $J_1 = 8,5$; $J_2 = 5,2$; H-9); 3,91–3,97 м (1H; H-12); 3,62 т (1H; $J = 8,5$; H-8); 3,45–3,51 м + 3,31–3,39 м (1H + 1H; OCH_2); 2,46–2,56 м + 2,32–2,40 м (1H +

+ 1H; $\text{C}(\text{=N})\text{-CH}_2$); 2,01–2,07 м (1H; $\text{H}^{\text{A}}\text{-10}$); 1,90–1,96 м (1H; $\text{H}^{\text{A}}\text{-11}$); 1,39–1,72 м (8H; $\text{H}^{\text{B}}\text{-10}$ + $\text{H}^{\text{B}}\text{-11}$ + $\text{C}(\text{=N})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ + $\text{-O-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$); 1,29 м (18H; $\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_3$ + $\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_3$); 0,88 м (6H; CH_3).

Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д.: 159,19 ($\text{C}(\text{=N})$); 84,03 (C-9); 83,49 (C-12); 70,46 (OCH_2); 55,81 (C-8); 30,76 (C-10); 29,98 (C-11); 28,36 ($\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 28,11 ($\text{C}(\text{=N})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 26,57 ($\text{C}(\text{=N})\text{-CH}_2$); 26,29 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 29,53 + 29,08 + 29,44 + 29,29 ($\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ + $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$); 31,83 + 31,78 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 22,66 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 14,08 (-CH_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NO}_2$. Найдено, %: C 74,48; H 11,40; N 4,46. Вычислено, %: C 74,72; H 11,65; N 4,15; O 9,48.

Масс-спектр (m/z): 337 (M^+).

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований:

1) осуществлен синтез 4-алкоксипроизводных 3-гептил-4-гидроксициклопента[d]изоксазолина в качестве модельных аза-, оксааналогов простациклина;

2) целевые соединения получены с хорошими выходами в мягких условиях с использованием простых и доступных реагентов;

3) разработанная схема открывает возможности синтеза разнообразных устойчивых аналогов одного из наиболее нестабильных простааноидов, обладающего исключительно высокой биологической активностью;

4) полученные соединения представляют интерес как перспективные биологически активные вещества;

5) продемонстрированы новые возможности применения изоксазольной (нитрилоксидной) технологии в синтезе разнообразных аналогов сложных природных соединений.

Список литературы

1. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. 815 с.
2. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений. Казань: Казань, 2001. 376 с.
3. 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.
4. Восстановительное расщепление 4,5-циклоалканоизоксазолинов / Ф. А. Лахвич [и др.] // ХГС. 1988. № 7. С. 972–976.
5. Изоксазолиновый подход к синтезу 7-кетопростаноидов / Ф. А. Лахвич [и др.] // ХГС. 1988. № 7. С. 966–971.
6. Antonevich I. P., Katok Ya. M., Nesterova S. V. The catalytic hydrogenation of 3-(2-fluorophenyl)- and 3-(4-fluorophenyl)-4,4-ethylenedioxcyclopenta[d]isoxazolines // Proceedings of BSTU. 2016. No. 4: Chemistry, Technology of Organic Substances and Biotechnology. P. 82–88.
7. Формирование простааноидной боковой цепи в 1-ацилциклопентенах изоксазольным методом / И. П. Антоневиц [и др.] // Докл. НАН Беларуси. 2013. Т. 57, № 3. С. 70–75.
8. Расщепление 5,6-оксиранилциклопента[d]изоксазолинов бромоводородной кислотой / Ф. А. Лахвич [и др.] // Доклады НАН Беларуси. 2011. Т. 55, № 3. С. 64–69.
9. Синтез простааноидных синтонов. 2. Каталитическое гидрирование циклопент-5,6-ен[d]изоксазолинов // Ф. А. Лахвич [и др.] // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2012. № 2. С. 70–74.
10. Armarego W. L. F., Chai C., Chai C. L. L. Purification of laboratory chemicals. Elsevier, 2003. 609 p.

References

1. Ovchinnikov Yu. A. *Bioorganicheskaya khimiya* [Bioorganic chemistry]. Moscow, Prosveshcheniye Publ., 1987. 815 p.
2. Plemenkov V. V. *Vvedeniye v khimiyu prirodnykh soyedineniy* [Introduction to chemistry of natural compounds]. Kazan, Kazan' Publ., 2001. 376 p.
3. 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, pp. 992–1012.
4. Lakhvich F. A., Khripach V. A., Pyrko A. N., Antonevich I. P., Yankova T. V., Koroleva E. V., Akhrem A. A. Reductive cleavage of 4,5-cycloalkanoisoxazolines. *Khimia geterotsiklicheskikh soyedineniy* [Chemistry of heterocyclic compounds], 1988, no. 7, pp. 972–976 (In Russian).
5. Lakhvich F. A., Khripach V. A., Antonevich I. P., Yankova T. V., Koroleva E. V., Akhrem A. A. The isoxazoline approach towards the synthesis of 7-keto prostanoids. *Khimia geterotsiklicheskikh soyedineniy* [Chemistry of heterocyclic compounds], 1988, no. 7, pp. 966–971 (In Russian).
6. Antonevich I. P., Katok Ya. M., Nesterova S. V. The catalytic hydrogenation of 3-(2-fluorophenyl)- and 3-(4-fluorophenyl)-4,4-ethylenedioxcyclopenta[*d*]isoxazolines. *Proceedings of BSTU*, 2016, no. 4: Chemistry, Technology of Organic Substances and Biotechnology, pp. 82–88.
7. Antonevich I. P., Nesterova S. V., Katok Ya. M., Lakhvich F. A. The formation of prostanoid side chain in 1-acylcyclopentenes by isoxazole method. *Doklady NAN Belarusi* [Reports of the National Academy of Sciences of Belarus], 2013, vol. 57, no. 3, pp. 70–75 (In Russian).
8. Lakhvich F. A., Antonevich I. P., Katok Ya. M., Nesterova S. V. The cleavage of 5,6-oxiranylcyclopenta[*d*]isoxazolines by hydrobromic acid. *Doklady NAN Belarusi* [Reports of the National Academy of Sciences of Belarus], 2011, vol. 55, no. 3, pp. 64–69 (In Russian).
9. Lakhvich F. A., Antonevich I. P., Katok Ya. M., Nesterova S. V. The prostanoids synthons synthesis. 2. The catalytic hydrogenation of cyclopent-5,6-ene[*d*]isoxazolines. *Vesti NAN Belarusi. Ser. khim. nauk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series], 2012, no. 2, pp. 70–74 (In Russian).
10. Armarego W. L. F., Chai C., Chai C. L. L. Purification of laboratory chemicals. Elsevier, 2003. 609 p.

Информация об авторах

Антоневич Инесса Петровна – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической химии. Белорусский государственный технологический университет (220006, г. Минск, ул. Свердлова, 13а, Республика Беларусь). E-mail: ipantonevich@rambler.ru

Information about the authors

Antonevich Inessa Petrovna – PhD (Chemistry), Associate Professor, Assistant Professor, the Department of Organic Chemistry. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ipantonevich@rambler.ru

Поступила 30.03.2020