

УДК 547.786:542.955:547.9

Я. М. КАТОК, Ф. А. ЛАХВИЧ, Е. В. КОРОЛЕВА

СИНТЕЗ 11-ДЕЗОКСИПРОСТАНОИДОВ F_α С БИЦИКЛОГЕПТАНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ В ω-ЦЕПИ

На основе известного синтона для 11-дезоксипростагландинов-2-(6-карбметоксигексил)-циклопент-2-ен-1-она с использованием изоксазольной стратегии формирования проста-ноидной ω-цепи [1—3] ранее нами были синтезированы новые аналоги 11-дезоксипроста-гландина Е с бициклогептановым фрагментом в боковой ω-цепи I, II [4]. В литературе от-мечаются специфические биологические свойства простаноидов, содержащих циклоалкиль-ный фрагмент в ω-цепи как в качестве заместителя, так и в виде замкнутой части углеродной цепи [5]. Бицикло[2.2.1]гептан изоструктурен циклической части молекулы эндоперекиси простагландинов (PGH) и, по-видимому, обуславливает высокую биоактивность таких кар-бааналогов PGH [6,7]. С целью изучения эффекта бициклогептанового фрагмента как фар-макофора на биологическую активность простаноида в настоящей работе описан синтез про-станоидов ряда F_{1α} с модифицированной ω-цепью, атомы C¹⁴—C²⁰* которой включены в замкнутую бициклическую систему.

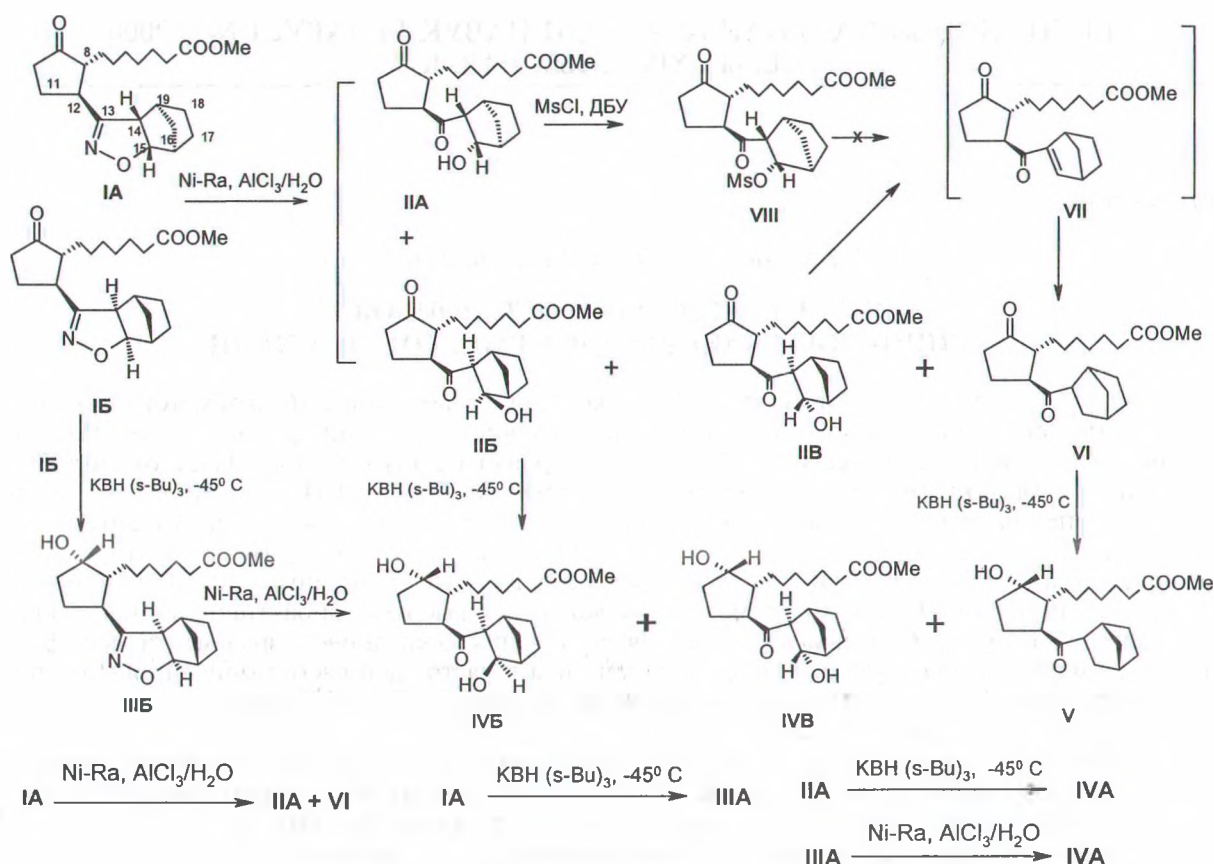
В качестве исходных соединений в данной работе использованы диастереоизомерные 13,15-изоксазолинопростаноиды IA, IB и полученные из них восстановительным расщеп-лением стереоизомерные 13-оксо-15-экзо-гидроксипростаноиды IIA, IIB. В описанных ниже трансформациях использовались как диастереоизомерные смеси исходных соединений А + Б, так и индивидуальные изомеры, получаемые путем разделения и очистки методом препара-тивной тонкослойной хроматографии (ТСХ).

При обработке соединений IA, IB К-селектридом (трис-втор.-бутилборогидридом калия) при -45 °С получены их 9α-гидроксипроизводные IIIA, IIIB с 9α-ориентированной гидро-ксигруппой, конфигурация которой была приписана по данным спектров ПМР (таблица) в соответствии с принципами, изложенными в работе [9].

Физико-химические свойства простаноидов с бициклогептановым фрагментом в ω-цепи

Соеди- нение	ИК спектр см ⁻¹	Спектры ПМР, δ, м.д., (J, Гц)							M ⁺
		H ⁸ (H ^{10a})	H ⁹	H ¹²	H ¹⁴	H ¹⁵	H ¹⁶ , H ¹⁹	другие характеристики-сигналы	
III A	1610,1738, 3460	—	4,30 т (4,8)	2,64 ддд (11,8; 10,8;4,0)	3,0 д (8,0)	4,42 д (8,0)	2,50 уш.с. H ¹⁶ 2,38 уш.с. H ¹⁹	3,66 (COOMe) 2,32т CH ₂ CO	363
III Б	1610,1738, 3460	—	4,28 т (4,5)	2,64 ддд (11,0; 10,8;4,0)	3,0 д (8,0)	4,40 д (8,0)	2,52 уш.с. H ¹⁶ 2,40 уш.с. H ¹⁹	3,66 (COOMe) 2,32т (CH ₂ CO)	363
IVA	—	—	4,28 т (3,0)	2,92 уш.кв.	2,74 д (6,5)	4,06 д, 1H (эндо) (6,5)	2,54 уш.с. H ¹⁶ 2,40 уш.с. H ¹⁹	1,05, H ²⁰ 3,64 (COOMe) 2,33т CH ₂ CO	366
IV Б	1720,1738, 3500	—	4,28 т (4,0)	2,94 тд (10,5; 7,0)	2,74 д (7,0)	4,02 д, 1H (эндо) (7,0)	2,50 д. H ¹⁶ 2,38 уш.с. H ¹⁹	3,64 (COOMe) 2,33т (CH ₂ CO) 1,10 дд; 1,92 д H ²⁰	366
IVB	1720,1738, 3500	2,08 м (1,80 м)	4,30 т (4,0)	2,84 тд (10,5; 5,0)	3,15 д (6,8)	4,06 т, 1H (экзо) (6,8)	2,74 д, 6,8 H ¹⁶ 2,40 уш. с. H ¹⁹	3,64 (COOMe) 2,33т (CH ₂ CO) 1,18 д, H ²⁰	364
V	1720,1710, 1738,3450	2,18 м	4,28 т (4,0)	2,82 тд (10,5; 7,0)	2,18 м	3,54 д, 2H (6,5)	2,48 д (2,0), H ¹⁹ 2,52 д (3,0), H ¹⁶	3,67 (COOMe) 2,32 т (CH ₂ CO)	358
VI	1710,1738, 3480	2,60 м	—	2,94 ддд (10,5; 9,0; 6,0)	2,60 м	3,52 д, 2H (6,5)	2,60 м, H ¹⁶	3,66 (COOMe) 2,33т (CH ₂ CO)	350

* Здесь и далее для простаноидов и их предшественников используется нумерация атомов, принятая для про-стагландинов [8].



При восстановительном расщеплении гетероцикла в изоксазолинопростанаоидах **IIIА**, **IIIБ** по методу [10] с использованием восстанавливающей системы реагентов Ni-Ra/AlCl₃-H₂O-МеОН с выходом 45% получены стереоизомерные 9α-гидрокси-13-оксо-15-экзо-гидроксипростанаоиды **IVА**, **IVБ** соответственно. По сравнению с исходными циклоаддуктами **III**, в ИК спектрах кетолов **IV** появляются характеристические полосы валентных колебаний кето- и гидроксигрупп при 1720 см⁻¹ и 3500 см⁻¹. В спектрах ПМР — дублет при 4,42 м.д. изоксазолинового протона Н¹⁵ замещается на дублет «карбинольного» протона НС—ОН бициклогептана при 3,53—4,06 м.д., а Н¹⁴ проявляется в виде дублета при 2,74 м.д. Относительная конфигурация протонов Н¹⁴ и Н¹⁵ установлена по характеру расщепления их сигналов в спектре и сравнением их констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) с известными данными для аналогичных по структуре соединений [11, 12]. Доказательство Н¹⁴-эндо, Н¹⁵-эндо относительной конфигурации протонов и соответственно экзо-конфигурации-15-гидроксигруппы следует из параметров сигнала соответствующего протона в спектре ПМР. Поскольку у 15-эндо-ориентированных бициклогептановых протонов число взаимодействий ограничено, то в спектре ПМР имеется вицинальная КССВ J_{14,15} = 6,8—7,0 Гц и в ряде случаев находится дальняя КССВ с мостиковым протоном Н²⁰ (≅ 1 Гц), фиксируемая по уширению сигнала.

Восстановительное расщепление изоксазолинового цикла в стереоизомерах **IIIА**, **IIIБ** происходит стереоспецифично с сохранением стереохимии исходного изоксазолинобициклогептана, вследствие чего из изомера **IIIА** образуется гидроксикетон **IVА**, а из изомерного изоксазолина **IIIБ** — гидроксикетон **IVБ**. Однако среди продуктов реакции был выделен с выходом 10% гидроксикетон **IVБ** с эндо-экзо конфигурацией протонов Н¹⁴ и Н¹⁵, который, очевидно, является продуктом нестереоспецифического расщепления изоксазолинового цикла в соединении **III** либо экзо-эндо — изомеризации гидроксикетона **IV**, протекающей в условиях реакции расщепления. В спектре ПМР соединения **IVБ** сигнал протона Н¹⁵ наблюдается в виде триплета с КССВ J_{14,15} = J_{15,16} = 6,8 Гц, а сигналы вицинальных к 15-ОН-группе протонов Н¹⁴ (3,15 м.д., дублет) и Н¹⁶ (2,74 м.д.) необычно сильно дезэкранированы по сравнению с сигналами аналогичных протонов в изомерах **А** и **Б** (на 0,4 м.д. и 0,2 м.д. соответственно), что указывает на изменение относительной конфигурации протона Н¹⁵ и ОН группы. Таким образом, 15-ОН-группа в изомере **IVБ** имеет эндо-конфигурацию.

Ранее отмечалось [4], что при восстановительном расщеплении 9-оксо-14,15-изоксазолинопростаноида **I** наряду с диастереомерами **II A,B** в качестве побочных продуктов реакции также образуются кетол **II B** с 15-эндо-ориентированной гидроксигруппой (10%) и дикетон **VI** (15%). Последний является продуктом дегидратации кетола **II** и последующего восстановления образующегося при дегидратации енона **VII**. Следует отметить, что попытки провести дегидратацию кетола **II A** с выходом к соответствующему енону **VII** по стандартной методике через промежуточный мезиловый эфир **VIII**, который получали стандартной обработкой хлористым мезитилом и без выделения обрабатывали диметиламинопиридином или диазабициклоундеценом, не дали положительного результата. Трудности осуществления дегидратации таких цис-кетолов отмечали ранее [6]. Можно предположить, что синтетическим предшественником кетона **VI** является эндо-кетол **II B**. Дегидратация эндо-кетола **II B** и последующее восстановление промежуточно образующего енона **VII** приводят к кетону **VI**.

При восстановлении соединения **III** в присутствии Ni-Ra/AlCl₃-H₂O-MeOH наряду с дигидроксикетоном **IV** с выходом 15% был получен 9α-гидрокси-13-оксопростаноид **V**, идентичный продукту К-селектридного восстановления дикетона **VI**. Эти продукты реакции гидрогенолиза соответствуют типичной схеме расщепления 2-изоксазолинов под действием восстановительных реагентов такого типа. Предшественником кетона **V** в этой реакции также может быть диастереоизомер **IV B**.

При восстановлении К-селектридом гидроксикетонов **II A** и/или **II B** образуются соответствующие 9α-гидроксипроизводные **IV A** и/или **IV B**, однако их выход невысок (до 30%) и наряду с гидроксикетонами в смеси продуктов реакции присутствуют несколько неидентифицированных соединений. Невысокие выходы диолов **IV** как при К-селектридном восстановлении гидроксикетонов **II**, так и при расщеплении 9-гидрокси-13,15-изоксазолинопростаноидов **III** связаны, очевидно, с трудностями их выделения из реакционной смеси и большими потерями при хроматографии. Однако с точки зрения общего выхода диолов **IV** наиболее эффективным оказывается путь **I** → **III** → **IV**.

Таким образом, в результате восстановительных трансформаций получены соединения **III-V**, которые являются новыми аналогами 11-дезоксипГ ряда F_{1α} с модифицированной нижней боковой цепью. Данные по биологической активности полученных простаноидов будут представлены в отдельной статье.

Экспериментальная часть. ИК спектры сняты в пленке на спектрофотометре UR-20. Спектры ПМР — в CDCl₃ на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-311 при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 40/100 мк (Чехия), для тонкослойной использовали пластинки Silufol UV-254 (Serva) и Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck) в системе гексан:эфир 65:35 или хлороформ:метанол 85:15, проявление анисовым альдегидом. Препаративную ТСХ проводили на стеклянных пластинах с Kieselgel L 5/40 мк, элюент 5% метанола в хлороформе.

Получение и физико-химические свойства соединений **I, II** описаны в [4]. Физико-химические свойства соединений **III-VI** представлены в таблице.

Метилловые эфиры 9α-гидрокси-11-дезоксид-12-{14,15-бицикло[2.2.1]гептаноизоксазолинил-13}13,14,15,16,17,18,19,20-октанорпростановой кислоты IIIA, IIIB. Получены в соответствии с методикой [13] с выходом 80% в виде маслянистых жидкостей. Выделение диастереоизомеров проводили методом препаративной тонкослойной хроматографии на пластинках с закрепленным слоем Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck), элюирование смесью гексан/эфир.

Восстановительное расщепление 13,15-изоксазолинопростаноидов никелем Ренея в присутствии хлорида алюминия. К раствору 0,54 ммоль производного изоксазолина **I** или **III** в 30 мл метанола прибавляли 0,60 г никеля Ренея, затем 0,10 г AlCl₃ и 2 мл воды, перемешивали 12–48 ч до исчезновения исходного соединения (ТСХ контроль). Затем смесь фильтровали через слой силикагеля, упаривали, разбавляли водой, экстрагировали эфиром, экстракт сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью метанол:хлороформ 5:95 или эфир:гексан 20:80. Выход 45–60%.

Метилловые эфиры 9α-гидрокси-11-дезоксид-13-оксо-13-(15-гидроксибицикло[2.2.1]гепт-14-ил)-14,15,16,17,18,19,20-гептанорпростановой кислоты IV получены в виде масел с общим выходом до 45 %.

Метилловые эфиры 11-дезоксиг-9,13-диоксо-(VI) и 11-дезоксиг-9 α -гидрокси-13-оксо-(V) 13-(бицикло[2.2.1]-гепт-14-ил)-14,15,16,17,18,19,20-гептанорпростановой кислоты выделены в виде масел с выходом до 15%.

Summary

The synthesis of new 11-deoxyprostanoids F_{1 α} with C¹⁴—C²⁰-bicycloheptane fragment in ω -chain has been realized by reductive transformations of 13,15-isoxazolinoprostanoids.

Литература

1. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г. и др. // ЖОрХ. 1981. Т. 17. Вып. 10. С. 2242—2243.
2. Лахвич Ф. А., Королева Е. В., Рубинова И. Л., Янкова Т. В. // Весці АН БССР. Сер. хім. навук. 1987. № 4. С. 66—71.
3. Лахвич Ф. А., Янкова Т. В., Королева Е. В. и др. // ЖОрХ. 1988. Т. 24. Вып. 8. С. 1665—1668.
4. Королева Е. В., Каток Я. М., Бондарь Н. Ф. и др. // ЖОрХ. 1996. № 3. С. 387—392.
5. Лахвич Ф. А., Козинец В. А. // Итоги науки и техники. Сер. орг. химия. М., 1991. Т. 21. С. 1—95.
6. Бондарь Н. Ф., Скупская Р. В., Левченко В. К., Лахвич Ф. А. // Весці АН БССР. Сер. хім. навук. 1991. № 3. С. 48—52.
7. Малаева Л. П., Бондарь Н. Ф., Кузьмицкий Б. Б. // Весці АН БССР. Сер. хім. навук. 1991. № 3. С. 52—56.
8. Ахрем А. А., Стрижаков О. Д., Бондарь Н. Ф., Щербак И. В. // Весці АН БССР. Сер. хім. навук. 1976. № 4. С. 71—93.
9. Лахвич Ф. А., Козинец В. А., Каток Я. М., Королева Е. В. // ЖОрХ. 1998. Т. 34. № 8. С. 1254—1258.
10. Kozikowski A. P., Adamczyk M. // Tetrahedron Lett. 1982. Vol. 23. P. 3123—3126.
11. Elder J. S., Mann J., Walsh E. B. // Tetrahedron. 1985. Vol. 41. N 15. P. 3117—3125.
12. Anet F. A. L. // Canad. J. Chem. 1961 Vol. 39. P. 789—795.
13. Королева Е. В. // Весці АН Беларусі. Сер. хім. навук. 1997. № 4. С. 90—98.

Институт биоорганической химии
НАН Беларуси

Поступила в редакцию
07.03.2000