

Т. В. Чернихова, Е. В. Королева, Ф. А. Лахвич

СИНТЕЗ 13,15-ПИРАЗОЛОПРОСТАНОИДОВ

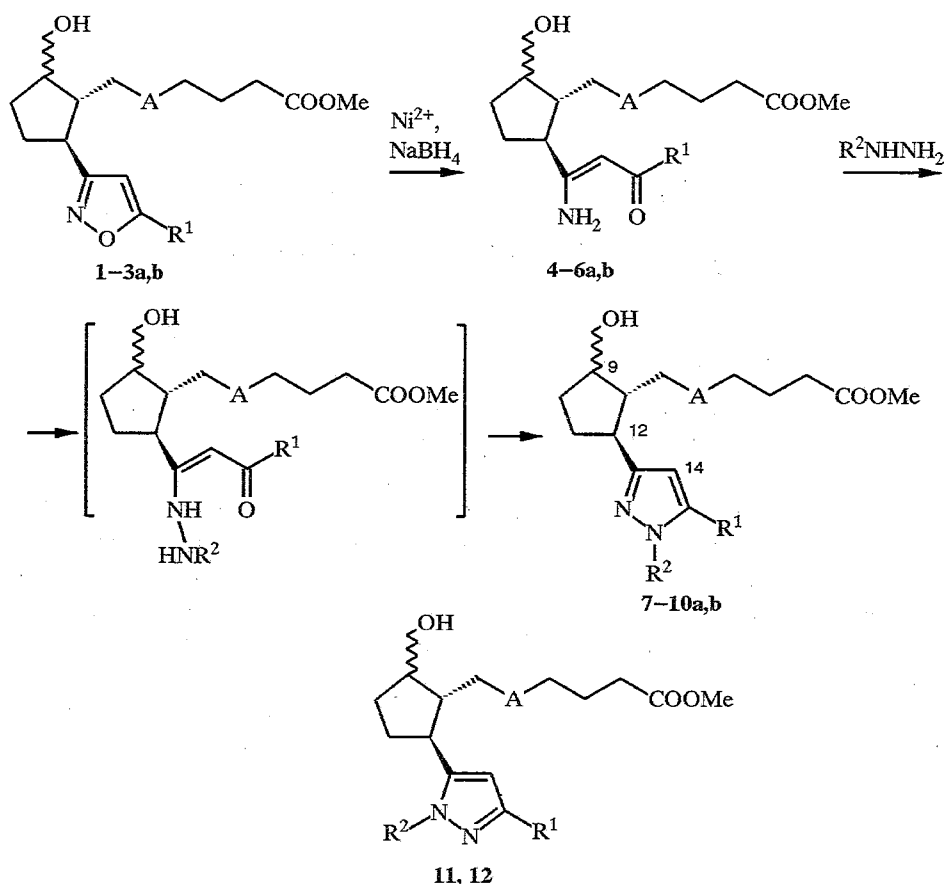
На основе производных изоксазола осуществлен синтез новых простанаидов с пиразольным фрагментом в ω -цепи.

Ключевые слова: 13,15-изоксазолпростанаиды, 13,15-пиразолопростанаиды, енаминокетон, региоселективность, циклоприсоединение.

Ранее нами был осуществлен синтез 13,15-изоксазолпростанаидов 1—3 [1, 2], которые имеют полностью сформированную структуру простагландинов (ПГ) (функционализированный карбоцикл, α - и ω -цепи) и представляют собой новую группу биологически активных аналогов 11-дезоксипроستاгландинов [3]. Эти соединения являются удобными предшественниками простанаидов с открытой цепью, в которых фрагмент $C_{(13)}-C_{(15)}$ ω -цепи соответствует одному из возможных вариантов реализации латентной бифункциональности изоксазольного (изоксазолинового) цикла. Описано расщепление гетероцикла 13,15-изоксазолпростанаидов 1—3, приводящее к соответствующим 13-амино-13-ен-15-оксопростанаидам 4—6 [2].

В развитие наших исследований по использованию изоксазольной стратегии для формирования модифицированной ω -цепи простанаидов [1, 2, 4] в настоящей работе описывается реакция енаминокетонов 4—6 с гидразинами как метод получения новых модифицированных ПГ с пиразольным фрагментом в ω -цепи. Исходные в этих превращениях соединения 1, 2, 4, 6 представляют собой смеси изомеров по атому $C_{(9)}$, а 3 и 5 — индивидуальные 9 α -эпимеры.

Взаимодействие гидрохлорида фенилгидразина с соединениями 4, 5 и ацетатом калия в водном метаноле [5] при комнатной температуре в течение 48 ч приводит к N-фенилзамещенным пиразолам 7 и 8 соответственно, строение которых установлено по данным физико-химических методов анализа (таблица). Так, в спектрах ИК пиразолов 7 и 8 вместо полос валентных колебаний сопряженных связей $C=O$ и $C=C$ ($1610, 1530 \text{ см}^{-1}$), характерных для спектров исходных енаминокетонов, наблюдается полоса валентных колебаний связи $C=N$ пиразольного цикла (1550 см^{-1}) и отсутствует поглощение аминогруппы ($3200, 3400 \text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР 1H сигнал гетероароматического протона при $C_{(14)}$ смещен по сравнению с сигналом винильного протона исходных соединений 4, 5 (5.05—5.08 м. д.) в более слабое поле (6.02—6.06 м. д.). Аналогичный сдвиг претерпевает сигнал метинового протона при $C_{(12)}$ (из области 2.3—2.5 в область 2.8—3.0 м. д.), кроме того, появляется мультиплетный сигнал фенильного заместителя при 7.4 м. д. Уширенные синглетные сигналы аминогруппы исходных енаминов не наблюдаются.



1, 2, 4, 6, 7, 9–11 A = $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; 3, 5, 8 A = $-(Z)-\text{CH}=\text{CH}-$;
 1, 3, 5, 7–9, 11 R¹ = C₅H_{11-n}; 2, 6, 10, 12 R¹ = Ph; 7, 8 R² = Ph;
 9–12 R² = H; 1–10 a 9β-H, b 9α-H

При взаимодействии енаминокетонов 4, 6 с гидразингидратом в метаноле при комнатной температуре с выходами 70–80% образуются соответствующие пиразолы 9, 10. В их ИК спектрах, как и в спектрах фенилпиразолов 7, 8, имеется полоса поглощения связи C=N гетероцикла при 1560 см^{-1} и, в отличие от исходных енаминокетонов, отсутствуют полосы поглощения сопряженных связей C=O и C=C, а также аминогруппы.

Спектры ЯМР ¹H соединений 9, 10, как и спектры пиразолов 7, 8, характеризуются смещением в слабое поле сигналов протонов при атоме C₍₁₄₎ (в область 5.8 и 6.4 м. д. соответственно) по сравнению с сигналами исходных енаминокетонов 4 и 6 при (5.05 и 5.8 м. д. соответственно) и при C₍₁₂₎ (от 2.3–2.5 до 2.76–3.06 м. д.). В спектрах пиразолов 9, 10 имеются также уширенные синглетные сигналы группы NH в области 3.8–5.2 м. д. (9b — при 7.8 м. д.).

Преимущественное образование региоизомеров 7–10 с заместителями R¹ и R², связанными с соседними атомами C и N, может быть объяснено механизмом взаимодействия гидразинов с енаминокетонами [6], в соответствии с которым на первой стадии синтеза происходит “перенаминирование” исходного енаминокетона и образование гидразона с

Физико-химические характеристики 13,15- пиразолопростанонидов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Масс-спектр, М ⁺	ИК спектр, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)					
		C	H	N			9-H	12-H	14-H	α-цепь *, * ²	R ¹ * ²	R ²
7a	C ₂₇ H ₄₀ N ₂ O ₃	<u>76.45</u> 76.60	<u>9.20</u> 9.15	<u>6.52</u> 6.36	440	1550, 3400	4.35 т (4.0)	3.00 д. т (11.0; 9.0)	6.02 с	2.27 т, CH ₂ COO; 1.30—2.10 м (21H)	0.86 т, CH ₃ ; 2.60 т, C ₍₁₆₎ H ₂	7.40 м (H)
7b							4.00 м	2.83 к (7.0)	6.06 с	2.27 т, CH ₂ COO; 1.30—2.10 м (21H)	0.86 т, CH ₃ ; 2.60 т, C ₍₁₆₎ H ₂	7.40 м (5H)
8a	C ₂₇ H ₃₈ N ₂ O ₃	<u>74.09</u> 73.94	<u>8.79</u> 8.73	<u>6.43</u> 6.39	438	1550, 3400	4.33 т (4.0)	3.08 д. т (11.0; 9.0)	6.03 с	5.42 м, CH=CH; 2.29 т, CH ₂ COO; 1.30—2.10 м (17H)	0.88 т, CH ₃ ; 2.62 т, C ₍₁₆₎ H ₂	7.40 м (5H)
9a	C ₂₁ H ₃₆ N ₂ O ₃	<u>68.79</u> 69.19	<u>9.78</u> 9.96	<u>7.72</u> 7.69	364	1560, 3400	4.35 т (4.0)	3.00 д. т 11.0; 9.0)	5.82 с	2.25 т, CH ₂ COO; 1.30—2.10 м (21H)	0.91 т, CH ₃ ; 2,61 т, C ₍₁₆₎ H ₂	5.20 уш. с (1H)
9b							4.02 м	2.76 м	5.86с	2.15 т, CH ₂ COO; 1.30—2.10 м (21H)	0.91 т, CH ₃ ; 2.58 т, C ₍₁₆₎ H ₂	7.80 уш. с (1H)
10a	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₃	<u>70.81</u> 70.36	<u>8.38</u> 8.44	<u>7.65</u> 7.82	358	1560, 3400	4.38 т (4.0)	3.06 д. т (11.0; 9.0)	6.38 с	2.26 т, CH ₂ COO; 1.26—2.10 м (15H)	7.40 и 7.75 два м (Ph)	3.83 уш. с (1H)
10b							4.08 м	2.86 д. д (15.0; 8.0)	6.40 с	2.26 т, CH ₂ COO; 1.24—2.08 м (15H)	7.38 и 7.74 5H, два м (Ph)	4.50 уш. с (1H)

* Спектры всех соединений содержат синглетный сигнал группы COOCH₃ при 3.66 м. д.

*² Мультиплетный сигнал протонов α-цепи перекрывает сигналы протонов при атомах C₍₈₎, C₍₉₎, C₍₁₁₎, (5H), а в случае соединений **7—9** - также при атомах C_{(17)—C₍₁₉₎ (6H).}

его последующей циклизацией в пиразол, что и подтверждается сравнением спектров ЯМР ^1H полученных продуктов со спектрами сходных по структуре пиразолов [7]. Химические сдвиги аллильных протонов в производных пиразола характеристичны для региоизомеров, что обусловлено их различным экранированием связями $\text{C}=\text{N}$ и $\text{C}=\text{C}$ гетероцикла. По величинам химических сдвигов протонов 12-Н и 16-Н полученным пиразолам была приписана структура региоизомеров 7—10. Следует отметить наличие полной корреляции спектров ЯМР ^1H пиразолов 7—10 со спектрами соответствующих им изоксазолов 1—3. Так, в спектрах последних протон 12-Н находится в области 2.9—3.1 м. д. (у пиразолов 2.8—3.1), а триплет метиленовых протонов фрагмента $\text{C}_{(16)}\text{H}_2$ — при 2.7 м. д. (2.6 у соединений 7, 9, 10), что также может служить косвенным подтверждением структуры полученных пиразолов как региоизомеров 7—10. При этом стереохимия хиральных центров 8-Н, 9-Н, 12-Н простаноидной молекулы в процессе реакции сохраняется, что подтверждается соответствующими параметрами спектров ЯМР ^1H [8].

При синтезе соединений 9 и 10 образуется ~5% региоизомерных пиразолов 11, 12, о чем можно судить по спектрам ЯМР ^1H реакционных смесей. Сигналы протонов 12-Н региоизомерных продуктов 11, 12 расположены в более слабом поле по сравнению с аналогичными протонами пиразолов 9, 10. Снижение региоселективности реакции можно объяснить тем, что молекула гидразина менее полярна и более компактна по сравнению с молекулой фенилгидразина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты в пленке на спектрофотометре UR-20, спектры ЯМР ^1H — на спектрометре Bruker AC-200 для растворов в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-311 при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. ТСХ осуществляли на пластинках Silufol UV-254 (Serva) и Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) в системе хлороформ — метанол, 85:15, проявление анисовым альдегидом. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 40/100 μ (Чехия), препаративную ТСХ — на стеклянных пластинках с Kieselgel 60 HF₂₅₄ при градиентном элюировании смесью гексан—эфир.

13,15-Изоксазолопростаноиды 1—3 синтезированы [1,2] циклоприсоединением к фенилацетилену и гептину-1 соответствующих нитрилоксидов, енаминокетоны 4—6 [2] получены восстановительным расщеплением изоксазолов 1—3 боргидридом натрия в присутствии сернокислого никеля [9]. Основные физико-химические характеристики синтезированных соединений 7—10, представляющих собой маслянистые жидкости, приведены в таблице.

Синтез соединений 7, 8. К раствору 0.5 ммоль енаминокетона 4 или 5 в смеси 10 мл метанола и 3 мл воды при комнатной температуре и перемешивании добавляют 0.6 ммоль солянокислого фенилгидразина и 0.6 ммоль ацетата калия, перемешивают 48 ч. Далее метанол упаривают в вакууме, водный остаток экстрагируют эфиром (3×50 мл), экстракт сушат сульфатом натрия. Остаток после упаривания экстракта хроматографируют на колонке с силикагелем (10 г) при градиентном элюировании смесью эфир—гексан.

Из 0.183 г (0.5 ммоль) соединения 4 получают 0.060 г (33%) метилового эфира 9- α -гидрокси-13,15-(N-фенил-3,5-пиразолил)простановой кислоты (7a) и 0.022 г (12%) метилового эфира 9 β -гидрокси-13,15-(N-фенил-3,5-пиразолил)простановой кислоты (7b).

Из 0.057 г соединения 5a получают 0.015 г (26%) метилового эфира (Z)- 9 β -гидрокси-13,15-(N-фенил-3,5-пиразолил)прост-5-еновой кислоты (8a).

Синтез соединений 9, 10. К раствору 0.3 ммоль енаминокетона 4 или 6 в 5 мл метанола при комнатной температуре и перемешивании добавляют 0.4 ммоль гидразингидрата, перемешивают 48 ч. Затем метанол упаривают в вакууме, из остатка препаративной

хроматографией на пластинке с Kieselgel 60 F₂₅₄ смесью эфир—гексан, 9:1, выделяют: из 0.058 г соединения 4 — 0.026 г (45%) метилового эфира 9 α -гидрокси-13,15-(1H-3,5-пирозолил)пропановой кислоты (9a) и 0.015 г (25%) метилового эфира 9 β -гидрокси-13,15-(1H-3,5-пирозолил)пропановой кислоты (9b); из 0.100 г енаминкетона 6 — 0.061 г (61%) метилового эфира 9 α -гидрокси-13,15-(1H-3,5-пирозолил)-15-фенил-16,17,18,19,20-пентанорпропановой кислоты (10a) и 0.019 г (20%) метилового эфира 9 β -гидрокси-13,15-(1H-3,5-пирозолил)-15-фенил-16,17,18,19,20-пентанорпропановой кислоты (10b).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ф. А. Лахвич, Т. В. Янкова, Е. В. Королева, Л. Г. Лис, А. А. Ахрем, *ЖОрХ*, **24**, 1665 (1988).
2. Ф. А. Лахвич, Е. В. Королева, Т. В. Черникова, *ХГС*, № 3, 389 (1992).
3. Б. Б. Кузьмицкий, М. Б. Голубева, И. Г. Дадьков, Н. А. Мизуло, В. Н. Романова, Г. А. Шафранская, А. Н. Голиков, Е. В. Королева, Т. В. Янкова, Ф. А. Лахвич, *Изв. АН БССР. Сер. хим.*, № 6, 72 (1987).
4. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, И. П. Антонец, А. А. Пап, Л. Г. Лис, *ЖОрХ*, вып. 10, 2242 (1981).
5. A. Alberola, C. Andres, G. A. Ortega, R. Pedrosa, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1575 (1984).
6. U. Hanefeld, C. W. Rees, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, N 13, 1545 (1996).
7. A. Alberola, L. F. Antolin, P. Cuadrado, A. M. Gonzales, M. A. Laguna, F. J. Pulido, *Synthesis*, N 3, 203 (1988).
8. А. А. Ахрем, Е. В. Королева, *Изв. АН БССР. Сер. хим.*, № 6, 103 (1978).
9. Е. В. Королева, Ф. А. Лахвич, Т. В. Янкова, *ХГС*, № 11, 1576 (1987).

Институт биоорганической химии
Национальной Академии наук Беларуси,
Минск 220141
e-mail: evk@ns.iboch.ac.by

Поступило в редакцию 15.12.98
После доработки 17.06.99