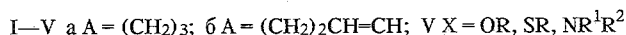
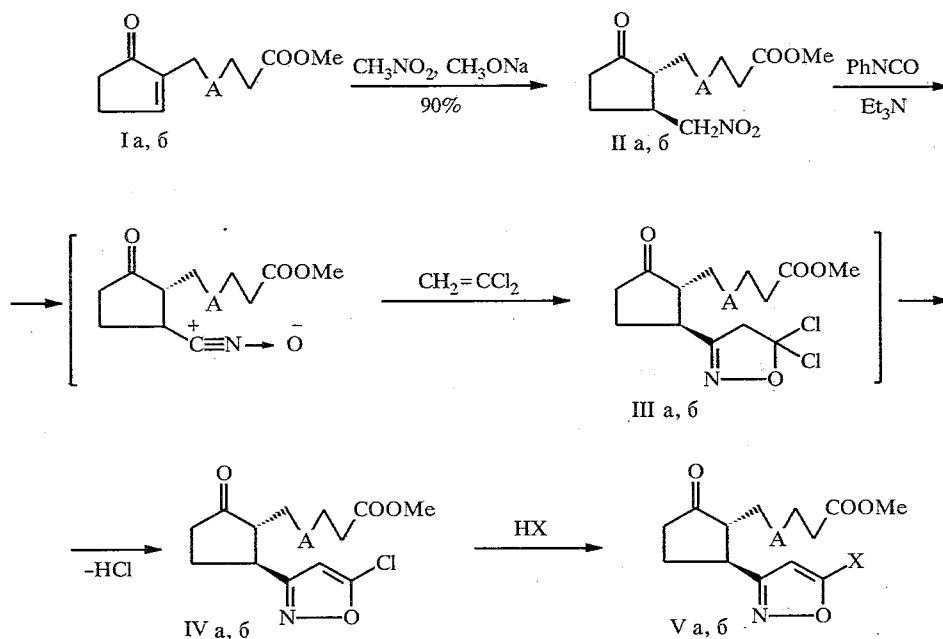


НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 16-ГЕТЕРОПРОСТАНОИДОВ ЧЕРЕЗ ИЗОКСАЗОЛЬНЫЕ ИНТЕРМЕДИАТЫ

Универсальность нитрилоксидного метода синтеза производных изоксазола и широкий круг их трансформаций, происходящих как с участием, так и без участия гетероцикла, обуславливает их широкое применение в синтезе многих природных соединений в качестве строительного блока, несущего латентную бифункциональность [1, 2]. В развитие наших исследований по использованию «нитрилоксидной (изоксазольной) технологии» для формирования природной либо модифицированной ω -цепи простаноидов [3, 4] в настоящей работе на примере широко используемых простаноидных синтонов I описывается трехстадийный метод формирования молекулы 13,15-изоксазолопростаноидов серии 11-дезокси-E₁ с 16-гетероатомным заместителем.

Так, продукты сопряженного присоединения нитрометана к 2-метоксикарбонилалкид(алкенил)циклопент-2-ен-1-онам Ia,б — нитрометиленовые производные IIa,б — являлись источниками нитрилоксидов, генерируемых в стандартных условиях [3], которые *in situ* взаимодействуют с 1,1-дихлорэтиленом. Образующиеся в результате региоизбирательного 1,3-циклоприсоединения 5,5-дихлоризоксазолины IIIa,б в условиях реакции спонтанно превращаются в 2-метоксикарбонилалкид(алкенил)-3-(5-хлоризоксазоллил)циклопентан-1-оны IVa,б. Последние содержат в положении 5 гетероцикла атом хлора, который способен к нуклеофильному замещению на остаток спирта, амина или тиола (см. схему).



Метанолиз хлоризоксазолов Va,6 происходит практически количественно при кипячении в метаноле, содержащем поташ. Амины и тиоспирты реагируют с хлоризоксазолами в виде литиевых производных, генерируемых при 0...–15 °С. Так, взаимодействием тиофенолята Li, полученного при обработке тиофенола 1,4 М раствором бутиллития, с хлоризоксазолом IVa в тетрагидрофуране при 0...20 °С получен метиловый эфир (Va, X=SPh). К

раствору 3 ммоль фенилизотианата и 3 ммоль триэтиламина в 6 мл 1,1-дихлорэтилена по каплям при перемешивании в атмосфере аргона добавляют раствор 1,5 ммоль нитрометильного производного Па,б в 10 мл 1,1-дихлорэтилена при температуре 30...35 °С, не допуская перегрева реакционной смеси и закипания растворителя. Перемешивание продолжают до исчезновения исходного нитрометилциклопентанона II (контроль ТСХ), реакционную смесь фильтруют, фильтрат наносят на окись алюминия, отделяют дихлорэтилен элюированием гексаном, продукт смывают эфиром и при необходимости дополнительно очищают колоночной хроматографией на силикагеле. Выходы 55...60%.

2 α -(6-Метоксикарбонилгексил)-3 β -[3-(5-хлоризоксазол)]циклопентан-1-он (Ia). ИК спектр (пленка): 1735, 1600, 745 см⁻¹. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,3...1,9 (12H, м); 2,29 (2H, т, CH₂COOMe); 2,0...2,5 (3H, м); 3,21 (1H, д, т, HCC=N); 3,68 (3H, с, OMe); 6,12 м. д. (1H, с, HC=CCl). M⁺ 327.

2 α -(6-Метоксикарбонилгепт-4-енил)-3 β -[3-(5-хлоризоксазол)]циклопентан-1-он (Iб). ИК спектр (пленка): 1740, 1615, 740 см⁻¹. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,2...2,1 (12H, м); 2,33...2,42 (5H, м); 3,18 (1H, д, т, HCC=N); 3,68 (3H, с, OMe); 5,32 (2H, м, HC=CH); 6,10 м. д. (1H, с, HC=CCl). M⁺ 339.

2 α -(6-Метоксикарбонилгепт-4-енил)-3-β-[3-(5-метоксиизоксазол)]циклопентан-1-он (Vб). ИК спектр (пленка): 1740, 1615 см⁻¹. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,2...2,1 (12H, м); 2,33...2,50 (5H, м); 3,23 (1H, д, т, HCC=N); 3,66, 3,68 (6H, с, с, OMe); 5,32 (2H, м, HC=CH); 6,00 м. д. (1H, с, HC=CCl). M⁺ 335.

2 α -(6-Метоксикарбонилгексил)-3 β -[3-(5-фенилтиоизоксазол)]циклопентан-1-он (Va). ИК спектр (пленка): 1740, 1605 см⁻¹. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,2...2,6 (17H, м); 2,95 (1H, м, HCC=N); 3,83 (3H, с, OMe); 5,6 м. д. (1H, с, Hизоксазол); 7,3 м. д. (5H, м, Ph). M⁺ 389.

Данные о взаимодействии хлоризоксазолов с нуклеофилами будут опубликованы в отдельной статье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baraldi P. G., Barco A., Benetti S., Pollini G. P., Simoni D. // *Synthesis*. — 1987. — N 10. — P. 857.
2. Лахвич Ф. А., Королева Е. В., Ахрем А. А. // ХГС. — 1989. — № 4. — С. 435.
3. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А., Антонец И. П., Пап А. А., Лис Л. Г. // *ЖОрХ*. — 1981. — Т. 17. — С. 2242.
4. Лахвич Ф. А., Янкова Т. В., Королева Е. В., Лис Л. Г., Ахрем А. А. // *ЖОрХ*. — 1988. — Т. 24. — С. 1665.

Ф. А. Лахвич, Е. В. Королева

Институт биоорганической химии
АН Беларуси, Минск 220600

Поступило в редакцию 16.03.94