

Ю. Мельник, М. Ворона, Г. Вейнберг, Ю. Попелис,
Л. Игнатович, Э. Лукевиц

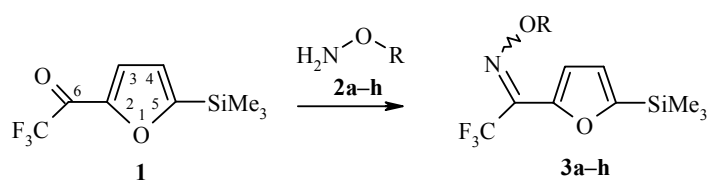
СИНТЕЗ И СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ
2-(1-АЛКОКСИИМИНО-2,2,2-ТРИФТОРЭТИЛ)-5-ТРИМЕТИЛ-
СИЛИЛФУРАНОВ

Конденсацией 2-(трифторацетил)-5-триметилсилилфурана с алкоксиаминами синтезированы 2-(1-алкоксиимино-2,2,2-трифторэтил)-5-триметилсилилфураны. Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F алкоксииминогруппа в *E*-изомерах сильнее, чем в *Z*-изомерах, дезэкранирует протоны Н-3 и Н-4 фуранового цикла, смещая их сигналы в более слабое поле. Атомы фтора α -трифторметильной группы в случае *Z*-изомера характеризуются более слабым сигналом по сравнению с таковым для *E*-изомера.

Ключевые слова: 2-(1-алкоксиимино-2,2,2-трифторэтил)-5-триметилсилилфураны, *син*-, *анти*-стереоизомерия, спектроскопия ЯМР ^1H и ^{19}F .

Наличие фурана в различных типах органических соединений является определяющим фактором проявления ими биологической активности, эффективность которой зависит от строения заместителей в положениях 2 и 5 гетероцикла. В частности, эта тенденция была выявлена при сравнительном изучении токсичности синтезированных нами 5-алкил-, 5-триалкилгермил- и 5-триалкилсилил-2-трифторацетилфуранов [1].

С целью дальнейшего развития синтетической базы получения новых биологически активных веществ на основе 5-триметилсилил-2-(трифторацетил)фурана (**1**), нами реализована реакция алкоксиминоирования этого соединения и изучена стереоизомерия образовавшихся продуктов.

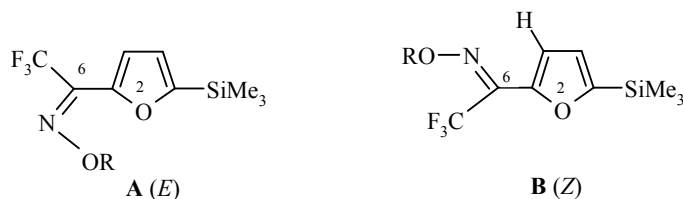


2, 3 a R = Me, **b** R = Et, **c** R = *n*-Pr, **d** R = *i*-Pr, **e** R = *n*-Bu, **f** R = *n*-C₈H₁₇,
g R = CH₂CH=CH₂, **h** R = CH₂Ph

Алкоксиминоирование трифторацетильной группы в исходном фуране **1** солянокислыми алкоксиаминами **2a-h** проводили в кипящем этаноле в присутствии ацетата натрия. Соединения **3a-h** были выделены из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии с выходами 7–70%.

Их хромато-масс-спектрометрический анализ свидетельствует о том, что, кроме метоксииминопроизводного **3a**, состоящего из двух изомеров, остальные алкоксииминопроизводные **3b–g** представлены практически только одной изомерной формой (табл. 1).

Анализ спектров ЯМР ^1H и ^{19}F (табл. 2) показал, что трифторацетильная группа в соединении **3a** размещается двояко по отношению к связи $\text{C}_{(2)}\text{--}\text{C}_{(6)}$. При этом каждому конформеру **A** и **B** соответствует фиксированное *анти-(E)*- или *син-(Z)*-расположение метоксигруппы.



Т а б л и ц а 1

**Физико-химические характеристики
2-(1-алкоксиимино-2,2,2-трифторэтил)-5-триметилсилилфуранов 3a–h**

Соединение	R_f^*	<i>E/Z</i> изомеры	MS-GC, m/z ($I_{\text{отн}}$,%)	Выход, %
<i>E</i> - 3a	0.23	93/7	265 [M^+] (25), 250 [$\text{M}^+ - \text{Me}$] (36), 123 (9), 89 (32), 77 (100)	7
<i>Z</i> - 3a	0.23, 0.14**	20/80	265 [M^+] (27), 250 [$\text{M}^+ - \text{Me}$] (30), 123 (7), 89 (41), 77 (100)	63
<i>E</i> - 3b	0.28	>99/<1	279 [M^+] (62), 264 [$\text{M}^+ - \text{Me}$] (39), 236 (17), 103 (55), 77 (100)	58
<i>Z</i> - 3b			279 [M^+] (33), 264 [$\text{M}^+ - \text{Me}$] (100), 236 (21), 150 (36), 73 (16)	
<i>E</i> - 3c	0.36	>99/<1	251 [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$] (4), 236 [$\text{M}^+ - \text{Me}$] (33), 220 (48), 77 (35), 43 (100)	29
<i>E</i> - 3d	0.26	100/0	251 [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$] (31), 236 [$\text{M}^+ - \text{Pr} - \text{Me}$] (76), 123 (10), 75 (100)	7
<i>E</i> - 3e	0.38	98/2	307 [M^+] (14), 292 [$\text{M}^+ - \text{Me}$] (7), 236 (52), 220 (66), 123 (14), 77 (100)	23
<i>E</i> - 3f	0.34	100/0	363 [M^+] (6), 348 [$\text{M}^+ - \text{Me}$] (4), 262 (35), 236 (47), 220 (98), 123 (16), 73 (67), 43 (100)	12
<i>E</i> - 3g	0.32	98/2	291 [M^+] (31), 276 [$\text{M}^+ - \text{Me}$] (3), 128 (22), 73 (100), 41 (63)	65
<i>E</i> - 3h	0.31	98/2	341 [M^+] (4), 326 [$\text{M}^+ - \text{Me}$] (3), 91 (100), 77 (11)	28

* Данные ТСХ, система этилацетат–петролейный эфир, 1:10.

** Хроматографически неразделимая смесь.

Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F 2-(1-алкоксимино-2,2,2-трифторэтил)-5-триметилсиллфуранов 3a–h

Соединение	Конфигурация	Химические сдвиги δ , м. д., КССВ (J , Гц)				
		H-3, д	H-4, д	Si(CH ₃) ₃	R	CF ₃
<i>E</i> -3a	A	7.34 ($J = 3.4$)	6.71 ($J = 3.4$)	0.28	4.14 (3H, с, OCH ₃)	-66.12
<i>Z</i> -3a	B	6.75 ($J = 3.4, 2.2^*$)	6.65 ($J = 3.4$)	0.29	4.12 (3H, с, OCH ₃)	-63.83
<i>E</i> -3b	A	7.34 ($J = 3.4$)	6.70 ($J = 3.4$)	0.28	1.37 (3H, т, $J = 6.6$, CH ₂ CH ₃); (2H, к, $J = 6.6$, CH ₂ CH ₃)	-66.10
<i>E</i> -3c	A	7.34 ($J = 3.4$)	6.71 ($J = 3.4$)	0.28	0.91 (3H, т, $J = 6.6$, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.70–1.87 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 4.36 (2H, т, $J = 6.6$, OCH ₂)	-66.12
<i>E</i> -3d	A	7.33 ($J = 3.5$)	6.71 ($J = 3.5$)	0.28	1.36 (6H, д, $J = 6.6$, 2CH ₃); 4.47–4.65 (1H, м, OCH)	-66.43
<i>E</i> -3e	A	7.33 ($J = 3.3$)	6.71 ($J = 3.3$)	0.28	0.95 (3H, т, $J = 7.2$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.35–1.56 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.68–1.85 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 4.37 (2H, т, $J = 7.2$, OCH ₂)	-66.04
<i>E</i> -3f	A	7.33 ($J = 3.5$)	6.71 ($J = 3.5$)	0.28	0.87 (3H, т, $J = 6.5$, C ₇ H ₁₄ CH ₃); 1.22–1.47 (10H, м, CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃); 1.70–1.85 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₃); 4.34 (2H, т, $J = 6.5$, OCH ₂);	-66.06
<i>E</i> -3g	A	7.36 ($J = 3.4$)	6.71 ($J = 3.4$)	0.28	4.86 (2H, д, $J = 5.9$, OCH ₂); 5.26–5.45 (2H, м, CH ₂ CH=CH ₂); 5.97–6.18 (1H, м, CH ₂ CH=CH ₂)	-66.03
<i>E</i> -3h	A	7.35 ($J = 3.5$)	6.69 ($J = 3.5$)	0.28	5.43 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.50 (6H, м, C ₆ H ₅)	-66.37

* КССВ $^5J(\text{H}-\text{CF}_3)$.

На это указывает наличие в спектре конформера **B** дальней КССВ ядер протона Н-3 и фтора ($^5J_{\text{HF}} = 1.7\text{--}2.2$ Гц), обусловленной W-конформацией расположенных между ними пяти химических связей, которая отсутствует в структуре конформера **A**.

Что касается оксииминогруппы в 2-(α -алкоксииминоэтил)фуранах, то известно, что в *Z*-изомерах она сильнее дезэкранирует протоны Н-3 и Н-4 фуранового цикла, чем в *E*-изомерах, обуславливая смещение их сигналов в более слабое поле. Аналогичный дезэкранирующий эффект метоксииминогруппы в *Z*-изомере проявляет и в отношении протонов α -метильной группы, смещая их сигналы в более слабое поле по сравнению с *E*-изомерами [2, 3].

В соответствии с упомянутыми данными, химические сдвиги протонов Н-3 фуранового цикла в конформере **A** соединения **3a** (7.34 м. д.) (табл. 2) однозначно свидетельствуют об *E*-геометрии метоксииминогруппы и ее *Z*-геометрии в конформере **B** (6.75 м. д.). (При одинаковой пространственной ориентации изомерных алкоксииминов как в синтезированных нами соединениях, так и в описанных в [2, 3], их номенклатурные обозначения в случае **3a–g** меняются на противоположные, поскольку замена атомов водорода на атомы фтора меняет старшинство трифторметильной группы.) Противоположная тенденция просматривается в случае атомов фтора α -трифторметильной группы, которые, в отличие от протонов α -метильной группы, в случае *Z*-изомера характеризуются более слабопольным сигналом (–63.83 м. д.) по сравнению с таковым для *E*-изомера (–66.12 м. д.).

Химические сдвиги протонов Н-3 остальных алкоксииминопроизводных фурана **3b–h** в области 7.33–7.36 м. д. свидетельствуют о том, что все они представлены практически только одним **A** конформером с *E*-геометрией алкоксииминогруппы (табл. 2).

Определение цитотоксических свойств синтезированных веществ *in vitro* согласно стандартной методике [4] показало, что только соединения **3a, d** в концентрациях 50–100 мкг/мл вызывали гибель 50% монослойных опухолевых клеток линии НТ-1080 (фибросаркома человека). Соединения **3c, d, h** не проявили цитотоксических свойств.

Проведенное исследование позволило синтезировать малотоксичные алкоксииминопроизводные 2-(трифторацетил)-5-триметилсиллилфурана **3a–h**, а также идентифицировать пространственное расположение алкокси- и трифторметильной групп на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР зарегистрированы на спектрометре Varian 200 Mercury (200 МГц для ^1H , внутренний стандарт ТМС, и 188 МГц для ^{19}F , внешний стандарт CFCl_3) в CDCl_3 . Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре GC-MS HP6890 (70 эВ). Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel проявлением в УФ свете. Для препаративной колоночной хроматографии применялся силикагель марки Merck Kieselgel (0.063–0.230 мм). В экспериментах использовались реагенты и материалы фирмы Acros. Гидрохлориды алкоксиаминов **2a–h** синтезированы *O*-алкилированием *N*-гидроксисукцинимидов соответствующими алкилгалогенидами с последующим гидролизом полученных *N*-алкоксисукцинимидов разбавленной соляной кислотой.

Получение 2-(1-алкоксимино-2,2,2-трифторэтил)-5-триметилсиллилфуранов 3a–h (типовая методика). К раствору 450 мг (1.90 ммоль) 5-триметилсиллил-2-трифторацетилфурана в 15 мл этанола добавляют 463 мг (5.71 ммоль) ацетата натрия и 3.17 ммоль гидрохлорида алкоксиамина **2a–h**. Полученную смесь кипятят 4 ч и растворитель упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе этилацетат–петролейный эфир, 1:10. В случае вещества **3a** (R = Me) *E*-изомер был выделен из фракции с R_f 0.23, а смесь *E/Z*-изомеров, соответственно, из неразделимой смеси фракций с R_f 0.23 и R_f 0.14. Фракции, из которых были получены остальные вещества **3b–h**, характеризовались наличием в них практически только одного стереоизомера.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. Ignatovich, D. Zarina, I. Shestakova, S. Germane, E. Lukevics, *Metal-Based Drugs*, **8**, 211 (2002).
2. Э. Абеле, Ю. Попелис, Э. Лукевиц, М. Шиманска, Ю. Гольдберг, *XTC*, 18 (1994).
3. A. S. Demir, O. Sesenoglu, D. Ulku, C. Arici, *Helv. Chim. Acta*, **86**, 91 (2003).
4. G. A. Veinberg, I. Shestakova, N. Grigan, D. Musel, I. Kanepe, I. Domrachova, V. Grigoryeva, O. Zharkova, I. Turovskis, I. Kalvinsh, A. Strakovs, E. Lukevics, *Eur. J. Med. Chem.*, **33**, 755 (1998).

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: veinberg@osi.lv

Поступило в редакцию 07.12.2004