

НОВЫЙ 11,13-ДИЕНОНОВЫЙ АНАЛОГ КЛОПРОСТЕНОЛА

© 2019 г. Н. С. Востриков, В. В. Загитов, М. С. Мифтахов*

ФГБУН «Уфимский Институт химии УФИЦ РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: bioreg@anrb.ru

Поступила в редакцию 27 марта 2019 г.
После доработки 13 мая 2019 г.
Принята к публикации 30 мая 2019 г.

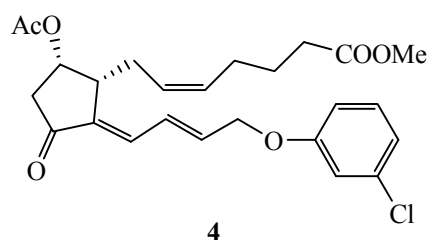
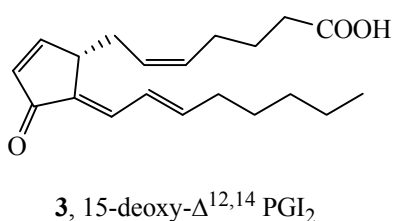
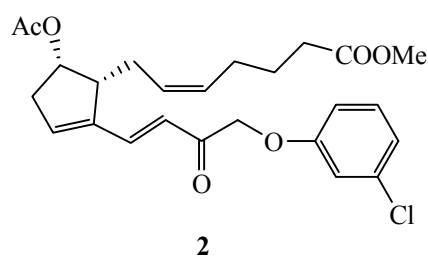
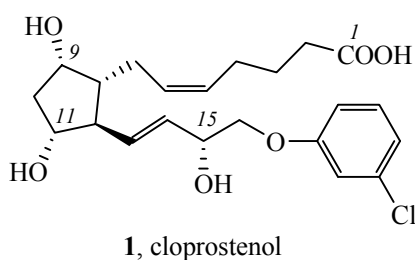
Метилловый эфир клопростенола через 9,11-диокси-15-оксопроизводное последующими исчерпывающим ацилированием и иницируемым DBU отщеплением C^{11} -ацетата превращен в соответствующий $\Delta^{11,13-15}$ -кетоаналог. Ключевые этапы перехода включают защиту 9,11-окси функций метилового эфира клопростенола в виде циклического фенилборанатного эфира в котором без выделения окисляют незащищенную 15-ОН группу, удаляют фенилборанатную группу и исчерпывающим ацилированием диола получают соответствующий диацетат – предэлиминационный прекурсор целевого соединения. Разработан также альтернативный вариант к этому соединению, исходящий из 9 α ,11 α -бис-третбутилдифенилсил-15 кетопроизводного метилового эфира клопростенола.

Ключевые слова: циклопентеноновые простагландины, клопростенол, кросс-сопряжение, аналоги.

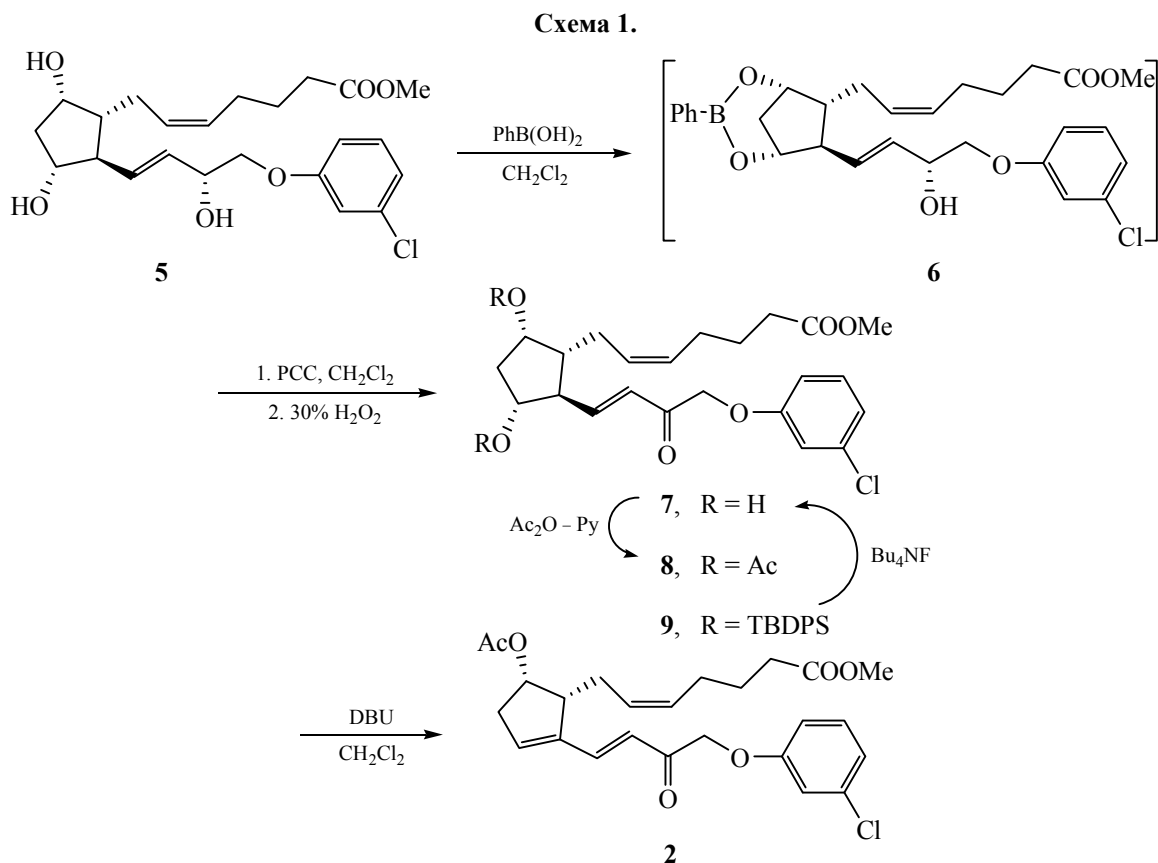
DOI: 10.1134/S0514749219100033

В плане поиска новых антиракового действия аналогов простагландинов в данной работе мы описываем превращения ω -арилокси производного простагландина $F_{2\alpha}$ клопростенола **1** [1] в направлении к новому блоку **2**, содержащему сопряженную диеноновую систему на участке $C^{11}-C^{15}$. Как известно, циклопентеноновые простагландины (CyPG) [2–4], в особенности, кросс-сопряженный

CyPG **3**, известный как противовоспалительный PG, играют важную роль в индукции апоптоза, ингибируют репликацию вирусов, промотируют рост нейритов в PC12 клетках и др. [5–7] (см. рисунок). Механизм действия CyPG связывают с их способностью к ковалентному связыванию по Михаэлю с сульфгидрильными группами протеинов ядра, нарушая тем самым их биохимические



15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ PGI₂, клопростенол и его аналоги.



функции [8]. В целом, необходимым условием появления биоактивности является наличие сопряженной еноновой или диеноновой систем в структурах СуРГ. Как видно, запланированное соединение **2** брутто-изомерно ранее полученному **4**, показавшему цитотоксичность в отношении ряда раковых клеток [9]. Формально, структуры **2** и **4** можно представить как изомерные продукты «1,6-диеноновой перегруппировки» на участке $\text{C}^{11}\text{--C}^{15}$ этих молекул. К близким к **4** структурам можно отнести олигомеры 15-кето РГВ₁, обладающие разносторонней биологической активностью [10, 11].

Реализованный нами вариант перехода **1**→**2** поясняет схема 1. Вначале в метиловом эфире клопростенола **5** гидроксильные группы при C^9 и C^{11} защитили в виде циклического фенолборонатного эфира **6**, который без выделения ввели в реакцию окисления РСС и обработкой сырого продукта окисления 30% H_2O_2 удаляли фенолборонатную защитную группу и получили диол **7**. Последний может быть также синтезирован из ранее описанного бис-ТБДПС-эфира **9** [9] деблокированием Si-защитных групп действием Bu_4NF . В финале диол **7** стандартным ацилированием пере-

вели в диацетат **8** и затем выдерживанием в среде $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--DBU}$ в целевое соединение **2**.

Таким образом, в работе мы описали практический вариант наведения фармакологически важной системы диенона в структуре клопростенола DBU-инициируемой фрагментацией его 9,11-диацетокси-15-кетопроизводного.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре Shimadzu IR Prestige-21 в тонком слое или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на импульсном ЯМР спектрометре Bruker Avance III 500 [рабочая частота 500.13 (^1H) и 125.47 (^{13}C) МГц] в CDCl_3 , внутренний стандарт – CHCl_3 . Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР) получены на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) в режиме положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ и –3.5 кВ соответственно. Подвижная фаза ацетонитрил–вода (95:5), скорость потока 0.1 мл/мин. Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil Sorbpolimer

(Краснодар, Россия), в системах петролейный эфир (ПЭ)–этилацетат (ЭА) и хлороформ–метанол в различных пропорциях; пятна визуализировали анисовым альдегидом. Для колоночной хроматографии использовали Silica gel 60, 0.04–0.063 мм, производства Lancaster.

Метилловый эфир (±)-9α,11α,-дигидрокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,13E-простадиеновой кислоты (7). Фенилборную кислоту (150 мг, 1.25 ммоль) добавляли к суспензии метилового эфира клопростенола (250 мг, 0.57 ммоль) и 600 мг свежепрокаленных молекулярных сит 3 Å в 40 мл CH₂Cl₂ и перемешивали 30 мин. Смесь PCC (405 мг, 1.9 ммоль) и 1.2 г Al₂O₃ в 10 мл ацетона упаривали при пониженном давлении при 38°C и добавляли к суспензии. Реакционную массу перемешивали 5 ч, после чего отфильтровали через небольшой слой силикагеля с последующей его промывкой эфиром. Эфирный экстракт упаривали, остаток растворяли в 20 мл ТГФ, добавляли 2 мл 30% H₂O₂ и перемешивали 6 ч. Избыток окислителя разлогали при 0°C осторожным добавлением 20 мл Na₂SO₃, ТГФ упаривали, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂, экстракт сушили MgSO₄, упаривали, остаток очищали на SiO₂. Выход 120 мг (80%), масло, R_f 0.29 (хлороформ–метанол, 20:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3395, 2931, 1737, 1595, 1474, 1428, 1112, 702. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.62–1.68 м (3H), 1.85 д (1H, J 14.8 Гц), 1.98–2.05 м (2H), 2.07–2.17 м (2H), 2.30 м (3H), 2.57 д.д.д (1H, J 4.4, 9.9, 14.2 Гц), 3.60 с (3H, OCH₃), 4.08 уш.с (1H, H⁹), 4.20 уш.с (1H, H¹¹), 4.70 с (2H, H₂⁶), 5.35 м (2H, H⁵, H⁶), 6.45 д (1H, H¹⁴, J 15.6 Гц), 6.77 д.д (1H_{аром}, J 2.0, 8.3 Гц), 6.85–7.00 м (3H, 2H_{аром}, H¹³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 24.71 (C³), 25.82 (C⁷), 26.68 (C⁴), 33.34 (C²), 43.27 (C¹⁰), 50.66 (C⁸), 51.70 (OCH₃), 56.46 (C¹²), 72.06 (C¹⁶), 73.33 (C⁹), 77.82 (C¹¹), 113.03 (C_{аром}), 115.22 (C_{аром}), 121.68 (C¹⁴), 121.91 (C_{аром}), 125.64 (C¹⁴), 128.42 (C⁵), 130.16 (C⁶), 130.44 (C_{аром}), 135.02 к (C_{аром}), 150.23 (C¹³), 158.51 к (C_{аром}), 174.48 (C¹), 194.69 (C¹⁵). ESI m/z (I_{отн}, %): 437 (5) [M + H]⁺, 419 (80) [M + H – H₂O]⁺, 401 (30) [M + H – 2H₂O]⁺, 291 (100) [M + H – C₆H₅ClO – H₂O]⁺.

Метилловый эфир (±)-9α,11α-диацетокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,13E-простадиеновой кислоты (8). К перемешиваемому раствору 120 мг (0.27 ммоль) диола 7 в 10 мл пиридина добавляли 7 мг (0.06 ммоль) DMAP и 0.26 мл (2.7 ммоль) уксусного ангидрида. Массу перемешивали 12 ч, затем добавляли 5 мл воды,

перемешивали еще 2 ч, упаривали в вакууме и остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 132 мг (92%) диацетата 8. R_f 0.44 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3069, 3008, 2951, 2869, 1734, 1697, 1626, 1595, 1580, 1479, 1373, 1237, 1038. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.60–1.65 м (2H), 1.73 м (1H), 1.80–1.87 м (1H), 1.95–2.09 м (3H), 1.99 с (3H, CH₃), 2.08 с (3H, CH₃), 2.12–2.18 м (1H), 2.27 т (2H, H₂⁶, J 7.3 Гц), 2.58 д.д.д (1H, H¹⁰, J 5.8, 8.9, 15.6 Гц), 2.75 м (1H, H¹⁰), 3.60 с (3H, OCH₃), 4.70 д (2H, H₂⁶, J 1.5 Гц), 4.98 м (1H, H⁹), 5.10 м (1H, H¹¹), 5.25–5.38 м (2H, CH=CH), 6.45 д (1H, H¹³, J 15.8 Гц), 6.75 д.д (1H_{аром}, J 1.7, 2.4, 8.3 Гц), 6.90 м (1H_{аром}), 6.92 д.д (1H, H¹⁴, J 15.7 Гц), 6.95 д.д (1H_{аром}, J 1.0, 1.7, 7.9 Гц), 7.20 т (1H_{аром}, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, (CDCl₃), δ, м.д.: 20.93 (CH₃), 21.16 (CH₃), 24.62 (C³), 25.00 (C⁷), 26.59 (C⁴), 33.34 (C²), 39.13 (C¹⁰), 47.73 (C⁸), 52.53 (C¹²), 71.98 (C¹⁶), 74.29 (C⁹), 77.18 (C¹¹), 112.95 (C_{аром}), 115.32 (C_{аром}), 121.96 (C_{аром}), 127.08 (C⁶), 127.24 (C¹⁴), 135.08 к (C_{аром}), 139.36 (C¹³), 148.14 (C¹³), 158.53 к (C_{аром}), 170.27 (Ac), 170.45 (Ac), 173.87 (CO₂), 194.53 (C¹⁵). ESI m/z (I_{отн}, %): 461 (30) [M + H – CH₃CO₂H]⁺, 401 (100) [M + H – 2CH₃CO₂H]⁺, 273 (20) [M + H – 2CH₃CO₂H – C₆H₄ClOH]⁺.

Метилловый эфир (±)-9α-ацетокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5Z,Δ¹¹,13E-простадиеновой кислоты (2). К раствору диацетата 8 (52 мг, 0.1 ммоль) в 10 мл CH₂Cl₂ добавляли 19 мг (0.11 ммоль) DBU и перемешивали 12 ч. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 41.5 мг (90%), желтоватое маслообразное соединение 2 с R_f 0.62 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3067, 2950, 2849, 1734, 1659, 1476, 1374, 1243, 859, 774, 680. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.60 квинт (2H, J 7.4 Гц), 1.95–2.0 м (2H), 2.03 с (3H, CH₃), 2.10 м (1H), 2.23 т (2H, H₂⁶, J 7.5 Гц), 2.25–2.30 м (1H), 2.54 д.д (1H, H¹⁰, J 7.9, 18.4 Гц), 2.74 д.д.д (1H, H¹⁰, J 3.1, 7.9, 18.4 Гц), 3.17 м (1H, H⁸), 3.62 с (3H, OCH₃), 4.70 с (2H, H₂⁶), 5.26–5.38 м (3H, H⁵, H⁶, H⁸), 6.21 уш.с (1H, H¹¹), 6.41 д (1H, H¹⁴, J 16.0 Гц), 6.76 д.д (1H_{аром}, J 2.0, 8.3 Гц), 6.88 уш.с (1H_{аром}), 6.95 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.18 т (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.38 д (1H, H¹³, J 16.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, (CDCl₃), δ, м.д.: 21.04 (CH₃), 24.70 (C³), 25.17 (C⁷), 26.65 (C⁴), 33.39 (C²), 37.28 (C¹⁰), 44.42 (C⁸), 51.51 (OCH₃), 72.27 (C¹⁶), 75.44 (C⁹), 112.97 (C_{аром}), 115.20 (C_{аром}), 121.68 (C¹⁴), 121.90 (C_{аром}), 127.97 (C⁶), 129.92 (C_{аром}), 130.33 к (C_{аром}), 130.44 (C⁵), 135.05 к (C_{аром}), 138.99 (C¹¹), 139.51 (C¹³), 142.98 к

(C^{12}), 158.55 к ($C_{аром}$), 170.89 (Ac), 173.96 (C^1), 195.31 (C^{15}). ESI m/z ($I_{отн}$, %): 461 (100) [$M + H$]⁺, 417 (30) [$M + H - CO_2$]⁺, 401 (95) [$M + H - AcOH$]⁺.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы проведены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках тем государственного задания АААА-А17-117011910032-4 и при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-53-00011 Бел_а.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen Y., Yan H., Chen H.-X., Weng J., Lu G. *Chirality*. **2015**, 27, 392. doi 10.1002/chir.22457
2. Straus D.S., Glass C.K. *Med. Res. Rev.* **2001**, 21, 185. doi 10.1002/med.1006
3. Roberts S.M., Santoro M.G., Sickel E.S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **2002**, 1735. doi 10.1039/B110043M
4. Лоза В.В., Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 1575. doi 10.1134/S0514749218110018
5. Egger J., Fischer S., Bretscher P., Freigang S., Kopf M., Carreira E.M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4340. doi 10.1021/acs.orglett.5b02181
6. Tanaka H., Hasegawa T., Kita N., Nakahara H., Shibata T., Oe S., Ojika M., Shibata T., Kondo M., Osawa T., Uchida K., Takahashi T. *Chem. Asian J.* **2006**, 1, 669. doi 10.1002/asia.200600172
7. Shibata N., Kobayashi M., Uchida K. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 10459. doi 10.1074/jbc.M110314200
8. Suzuki M., Mori M., Niwa T., Hirata R., Furuta K., Ishikawa T., Nogori R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2376. doi 10.1021/ja9628359
9. Vostrikov N.S., Lobko I.F., Spirichin L.V., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2017**, 27, 125. doi 10.1016/j.mencom.2017.03.005
10. Franson R.C., Rosental M.D. *Biochim. Biophys. Acta*. **1989**, 1006, 272.
11. Tamura R., Kohno M., Utsunomija S., Yamawaki K., Azuma N., Matsumoto A., Ishi Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3953. doi 10.1021/jo00067a030

New 11,13-Dienon Analog of Cloprostenol

N. S. Vostrikov, V. V. Zagitov, and M. S. Miftakhov*

Ufa Institute of Chemistry UFRS RAS, 450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71

*e-mail: bioreg@anrb.ru

Received March 27, 2019; revised May 13, 2019; accepted May 30, 2019

Methyl ester of cloprostenol through 9,11-dioxy-15-oxo derivative followed by exhaustive acylation and DBU-initiated cleavage of C^{11} -acetate is transformed into the corresponding $\Delta^{11,13-15}$ -keto analogue. Key transition steps include the protection of 9,11-hydroxy functions of cloprostenol methyl ester as a cyclic phenylboronate ester in which the unprotected 15-OH group is oxidized without isolation, the phenylboronate group is removed, and the corresponding diacetate is obtained by preelimination precursor of the target compound. An alternative variant for this compound was also developed, starting from 9 α ,11 α -bis-*tert*-butyldiphenylsilyl-15 keto derivative of cloprostenol methyl ester.

Keywords: cyclopentenone prostaglandins, cloprostenol, cross-conjugation, analogues